

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Selma ÇİVİ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN GEBELERİN KORD KANINDA OKSİDATİF STRES
FAKTÖRLERİ VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayla Songül ŞAHİNLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Kamile MARAKOĞLU

KONYA

2008

İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER.....	1
2. KISALTMALAR.....	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
4. GENEL BİLGİLER	9
4.1. Sigara	9
4.2. Nikotinin Genel Farmakolojisi.....	11
4.3. Nikotin Bağımlılığı.....	12
4.4. Sigara ve Üreme Sağlığı	14
4.4.1. Sigara ve Fertilité Üzerine Etkileri	14
4.4.2. Gebelikte Sigara İçiminin Anne ve Fetüs Sağlığına Etkileri.....	15
4.4.2.1. Spontan Düşük.....	20
4.4.2.2. Plasental Anomaliler	20
4.4.2.3. Erken Membran Ruptürü	21
4.4.2.4. Düşük Doğum Ağırlığı	21
4.4.2.5. Teratogenez	22
4.4.2.6. Ani Bebek Ölümü Sendromu	23
4.4.2.7. Akut Otitis Media	23
4.4.2.8. Atopi.....	24
4.4.2.9. Solunum Yolu Enfeksiyonları	24
4.4.2.10. Astım	25
4.4.2.11. Bozulmuş Solunum Fonksiyon Testi.....	26
4.4.2.12. Nöropsikiyatrik Gelişim.....	26
4.4.2.13. Endokrin Sistemde Bozukluk.....	27

4.4.2.14. Çocukluk Çağı Kanserleri	27
4.5. Oksidatif Stres Genel Bilgi	28
4.6. Serbest Radikaller	33
4.6.1. Süperoksid Radikali	33
4.6.2. Hidrojen Peroksid Radikali.....	34
4.6.3. Hidroksil Radikali	34
4.6.4. Nitrik Oksid	35
4.7. Lipid Peroksidasyonu.....	36
4.7.1. Malondialdehit	37
4.8. Antioksidanlar Genel Bilgi	38
4.9. Antioksidan Enzimler	40
4.9.1. Süperoksid Dismutaz.....	40
4.9.2. Katalaz.....	41
4.9.3. Glutasyon Peroksidaz.....	41
4.9.4. Glutasyon Redüktaz	41
4.9.5. Glutasyon S-Transferaz	42
4.10. Antioksidan Vitaminler.....	43
4.10.1. E Vitamini	43
4.10.2. A Vitamini	44
4.10.3. C Vitamini	45
4.11. İskemik Modifiye Albümin	45
5. GEREÇ VE YÖNTEM	47
5.1. Araştırmanın Şekli.....	47
5.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni	47
5.3. Araştırmanın Örneklemi.....	47

5.4. Verilerin Toplanması.....	48
5.4.1. Sosyo Demografik Bilgi Formu	49
5.5. Kordon Kanı Örneklerinin Analizi.....	50
5.5.1. Plazmada Malondialdehit Ölçümü	50
5.5.2. Serumda Total Antioksidan Kapasite Ölçümü.....	50
5.5.3. Serumda Süper Oksit Dismutaz Ölçümü	51
5.5.4. Vitamin A ve Vitamin E Ölçümü	51
5.5.6.İskemi Modifiye Albümin Ölçümü.....	51
5.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	52
6. BULGULAR	53
7. TARTIŞMA.....	61
8. SONUÇ	71
9. ÖZET	72
10. ABSTRACT	74
11. KAYNAKLAR.....	77
12. EKLER	93
EK 1-Sosyo Demografik Bilgi Formu	93
13. TEŞEKKÜR.....	98

1. KISALTMALAR

ROM	:Reaktif Oksijen Metabolitleri
MDA	:Malondialdehit
SOD	:Süperoksid Dismutaz
TAC	:Total Antioksidan Kapasite
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	:Ribo Nükleik Asit
IVF	:İnvitro Fertilizasyon
ICSI	:İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
NO	:Nitrik Oksid
EMR	:Erken Membran Ruptürü
PEMR	:Preterm Erken Membran Ruptürü
Ig	:İmmün Globülin
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
OH⁻	:Hidroksil Radikali
O₂⁻	:Süperoksit Radikali
CAT	:Katalaz
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
NADPH	:Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat
FAD	:Flavin Adenin Dinükleotid
GST	:Glutasyon S-Transferaz
Vit	:Vitamin
İMA	:İskemi Modifiye Albümin
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein

NSVD	:Normal Spontan Vajinal Doğum
DDA	:Düşük Doğum Ağırlığı
ABTS	: 2,2-Azino-di-[3-etilbenziazolin sülfonat]

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik döneminde sigara içimi hem annenin, hem de fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyip, gebelik komplikasyonlarına ve yenidoğanda birçok sağlık problemlerine yol açabilir. Fetüsün büyüme ve gelişmesini etkileyen pek çok faktör bulunmakla birlikte bunlar arasında gebelikte sigara içimi ve fetüsün sigaraya maruz kalması önlenemez bir sağlık problemi olması açısından da büyük önem arz etmektedir.

Sigara içimi gebe kadınlarda oksidatif strese yol açar ve fetus üzerinde de benzer etkileri olabilir. Oksidatif stres ise fetal kayıplara, erken membran rüptürüne (EMR), ablasyo plasenta, plasenta previya, ani bebek ölümü sendromuna, intrauterin gelişme geriliğine, yenidoğanda düşük doğum ağırlığına (DDA), teratogeneze, çocukluk döneminde alerjik hastalıklara, astıma ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı arttırıp, davranışsal psikiyatrik ve bilişsel yan etkilere yol açabilmektedir.

Sigara içinde bulunan kimyasal maddelerin birçoğu reaktif oksijen bileşiklerini oluşturma potansiyeline sahip oksidan ve prooksidan maddelerdir. Sigara ve dumanı ile reaktif oksijen türlerinin artmış üretimi serbest radikal üretiminin artmasına, antioksidan tüketimine ve oksidatif stres oluşmasına neden olur ve bütün bunların hepsi lipidlerin peroksidasyonu, deoksi ribonükleik asit (DNA) tek zincir kırılması, belirli proteinlerin inaktivasyonu ve biyolojik membranların bozulmasıyla sonuçlanabilir.

Serbest radikaller dış orbitallerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Yüksek konsantrasyonda ve değişik formlardaki oksijen ve serbest radikaller biyolojik sistemler üzerinde membran

lipidlerinin peroksidasyonu, nükleik asit bazlarının peroksidasyonu, sülfidril ve proteinlerin bazı bölümlerinin oksidasyonu gibi zararlı etkilere yol açabilirler.

Biyolojik ortamların basamakları en iyi bilinen ve en çok çalışılan radikal reaksiyon zinciri lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artmasına ve sonuçta hücre içeriğinin dışarı boşalmasına neden olur. Serbest oksijen radikallerinin dokulara etkisi ile oluşan, lipid peroksidasyonu esnasında bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelen, oldukça reaktif olan metabolik ürünlerden bir tanesi malondialdehit (MDA)'dir. Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir. Normal şartlar altında serbest oksijen radikalleri antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilerek bir denge oluşturulmaktadır. Antioksidanlar, hedef moleküldeki oksidatif hasarı engelleyen veya geciktiren hatta oluşan hasarı tamir eden maddelerdir. Antioksidanlar bir oksidatif olayın değişik basamaklarında etkilidir. Zincir kırma aşamasında etkili antioksidanlar arasında A, C, E vitaminleri (Vit), glutatyon, ürik asit ve bilürubin; zararsız hale getirmede etkili olanlar arasında ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri sayılabilir. Serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidanların etkisizleştirme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa bu denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkabilmektedir.

İskemi sırasında üretilen reaktif oksijen türlerinin albümin yapısında modifikasyona yol açtığı öngörüsüne dayanarak "Albumin Cobalt Binding" test

adıyla spektrofotometrik bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem İskemi Modifiye Albümin'in (İMA) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Test ilk olarak da iskeminin en sık incelendiği patoloji olan myokart enfarktüsünde çalışılmıştır.

Literatürde gebelikte sigara içiminin oksidatif stres oluşturduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalarda değişik oksidatif stres parametreleri çalışılmış olmasına rağmen gebelikte sigara içiminin plasental iskemi ile ilişkisi ortaya konmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, gebelik boyunca sigara içen ve içmeyen annelerin kordon kanındaki, oksidatif stres faktörlerinden; MDA, antioksidan faktörlerden; SOD, Vit A, Vit E ve Total Antioksidan Kapasite (TAC) ve plasental iskemiye değerlendirmek içinde yeni bir parametre olan İMA düzeylerini araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. SİGARA

Sigara bağımlılığı dünya üzerinde görülen en sık madde bağımlılığıdır. Bağımlılık yapan diğer maddelerden farklı olarak, içilen sigaranın dumanı kişinin kendisi haricinde ortamda bulunan diğer canlıları da etkilemektedir (1).

Dünya genelinde her yıl 4,83 milyon insan tütün ürünleri nedeniyle ölmektedir (2). 2003 yılı Türkiye ulusal hastalık yükü çalışmasında ise 18 yaş üzeri nüfusta sigara içme sıklığı %51 olarak bildirilmiştir (3). Tüm dünyada her üç erişkinden birisi tütün bağımlısı olup bunların %80'ni geliştirmekte olan ülkelere aittir (4). Sigara bağımlılığı gelişmiş ve geliştirmekte olan pek çok ülkede olduğu gibi bizim ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur (5). Sigarayı halk sağlığı açısından önemli kılan nedenlere baktığımızda kısa sürede alışkanlık yapabilmesi, dünyanın her yerinde kolayca temin edilebilir olması, sadece sigara içenleri değil çevrede bulunanların sağlığını da tehdit etmesi sayılabilir. Sigaranın bir diğer özelliği; zararlı etkilerinin hemen ya da kısa sürede ortaya çıkmaması nedeniyle sigara içenlerin konuyu yeterince önemsememeleridir (6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün dünyadaki sigara epidemisini, sigara içme oranları ve risk farkındalığı açısından sınıfladığı model içinde Türkiye, ikinci veya üçüncü gruba dahil edilebilir. Bu gruplandırmada birinci grup; sigara içme oranlarının düşük olduğu gelişmemiş ülkeler, ikinci grup; sigara karşıtı önlemlerin yetersizliği nedeniyle sigara içiciliğinde artışın olduğu ülkeler, üçüncü grup; sigaraya bağlı mortalitede artışın olduğu, kadın ve erkeklerdeki içiciliğin arasındaki farkın giderek kapandığı, dördüncü grup ise; sigara karşıtı kampanyalar sonucu içiciliğin azalmaya başladığı ülkeler şeklinde tanımlanmaktadır (7).

Tam anlamıyla kontrol edilemeyen bir sağlık sorunu olan sigara içme alışkanlığı hem sigara içen kişi, hem de içilen sigara dumanına maruz kalan kişilerin sağlığını tehdit etmektedir (8). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de pasif sigara dumanı maruziyetine bağlı olarak her yıl 35.000–40.000 kişi iskemik kalp hastalığı nedeniyle ölmektedir (9). Sigara içmeyen kişilerin sigara içen bir eşle yaşamaları durumunda ise çevresel sigara dumanı etkilenimi sonucunda 65 yaşında iskemik kalp hastalığı geçirme riskleri 1.30 kat artmaktadır. Çevresel sigara dumanı inme riskini de arttırmaktadır (10).

Sigara dumanında polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, ağır metaller, pestisit artıkları, radyoaktif elementler gibi insan sağlığını tehdit eden 4000'e yakın zararlı madde bulunur (1). Sigara dumanı aynı zamanda birçok oksidan ve prooksidan maddeyi içerir (11). Sigarada bulunan tüm bu kimyasal maddeler direkt veya indirekt yollarla oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumuna yol açarlar (12). Nikotin sigara dumanının majör toksik bileşeni olup reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumuna yol açarak oksidatif strese yol açar (11).

Yanan bir sigara iki şekilde duman oluşturur, birincisi sigara içen kişinin üflediği sigara dumanı ki buna 'ana akım dumanı', ikincisi ise sigaranın yanması sonucu oluşun dumandır buna ise 'yan akım dumanı' denir. Çevresel sigara dumanı ana akım dumanı ve yan akım dumanı karışımı ile oluşmaktadır (13). Ana akım dumanının %92-95'i gaz fazındadır ve 1 ml'de 0.3–3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2–0.5 mikrometredir, yani solunabilir düzeydedir (14).

Sigaranın yanması sonucunda oluşun 4000 kadar zararlı kimyasal bileşiklerden en az 40 tanesinin (örneğin 4-aminobiphenyl, 2-naphtylamine,

nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar) insanlar için karsinojen olduğu bilinmektedir. Yan akım dumanı oluşurken yanma ısısı daha düşük olduğu için, yan akım dumanında ana akım dumanına göre çok daha fazla kimyasal madde aıĝa çıkmaktadır (15). Yapılan alışmalar her bir sigara iiminde meydana gelen, yan akım dumanının ana akım dumanına göre daha tehlikeli olduĝunu göstermektedir (12).

4.2. NİKOTİNİN GENEL FARMAKOLOJİSİ

Nikotin sigara dumanının majör toksik bileşeni olup, reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) oluşumuna, bunun sonucunda da oksidatif strese yol açar (11). Nikotin; tütünün aktif alkaloitidir. Yaĝda znen bir molekül olup yarı ömrü 1–2 saattir. Biyolojik membranları kolaylıkla geçebilir. Nikotin; aĝız, farinks mukozalarından ve akciĝerlerden absorbe olur, bütün vücuda yayılır ve dokularda birikir. Nikotinin akciĝerlerden dolaşıma hızlı girmesi nedeniyle etkisi çok çabuk başlar. rneĝin hızlı bir şekilde beyine ve gebelerde hızlı bir şekilde fetüse geçer (16–18). Nikotin primer olarak karaciĝerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır (16). Nikotin esas olarak pirolidin halkasının C ve N atomlarının oksitlenmesi ile %70–80 oranında kotinine ve yaklaşık %4 oranında nikotin N-okside dönüştürülür. Bu maddelerin farmakolojik etkinliĝi nikotinine oranla çok düşüktür. Nikotinin kotinine dönüşümünü büyük bir olasılıkla CYP2A6 enzimi ile olur (17,19). Kotinin, aldehit oksidazla büyük ölçüde trans-3-hidroksinikotin’e dönüştürülür. Bütün bu metabolitler glukuronat konjugatı şeklinde idrarla atılırlar. Vücuda giren nikotinin %10-20’si idrarla deĝiřmeden atılır (17,18).

Nikotin sinir uçlarını kendi reseptörlerini aktive ederek depolarize etmek suretiyle, bu uçlarda voltaja bağımlı Ca ve Na kanallarını açar ve böylece dopamin, serotonin, noradrenalin (norepinefrin), asetil kolin, γ -aminobütirik asit, glutamat ve β endorfini içeren çeşitli nörotransmitterlerin salınımını artırır. Bunların nikotinin psikoaktif etkilerine aracılık ettiği tahmin edilmektedir (17 - 19). Nikotin kimyasal yapısı bakımından asetilkoline benzerlik göstermemesine rağmen asetilkolin gibi otonom sinir sistemi gangliyonlarında stimulus iletimini önce uyarır, arkasından bloke eder (16).

Bir ilacın veya maddenin fetal toksisitesinin değerlendirilmesinde bu ilacın anne ve fetüs arasındaki geçiş özellikleri önemlidir. Anne tarafında kan uterin arter içinden uterusu akar ve plasenta içinde damarlara ayrılır. Sinsityotrofoblast veya sinsityum fetal kandan maternal kanı ayıran plasenta içindeki dokunun çok ince bir tabakasıdır. Besinler ilaçlar ve artık ürünler anne ve fetüs arasındaki sinsityumdan geçerler. İki umblikal arter kanı fetüsten plasentaya, tek umblikal ven plasentadan fetüseye taşır. Fetüs amniyotik sıvı içinde bulunur. Amniokoryonik membran amniyotik sıvıyı çevreler, uterusun içine yapışık olup, plasenta ile çevrili değildir (17, 20). Nikotin'in metaboliti olan kotinin hem amniyon mayisinde, hem de bebek kordon kanında gösterilmiştir bu bulgu nikotinin plasental bariyeri geçtiğinin kanıtıdır (16).

4.3. NİKOTİN BAĞIMLILIĞI

Nikotin, kişinin sigara içmeyi istemesine neden olan maddedir ve sonuçta nikotin bağımlılığına neden olur (21). Nikotinin ödüllendirici etkisi 'nucleus accumbens'den ventral tegmental alandaki nöronlarda dopamin salınımıyla oluşmaktadır. 'Nucleus accumbens'in diğer birçok madde bağımlılığında da yer

aldığı bilinmektedir. Hayvan deneylerinde nikotinin ‘nucleus accumbens’ uyarısında μ opiyoid reseptörü ve endojen ligandı beta endorfinin de etkili olabileceği bulunmuştur (21). DSM-IV kriterlerine göre nikotin bağımlılığı başlıca yedi kriterden üç veya daha fazlasının birlikte olması olarak tanımlanmaktadır (22).

DSM-IV kriterlerine göre nikotin bağımlılığı kriterleri:

1-Tolerans gelişmiş olması;

a-intoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda madde kullanma gereksinmesi,

b-sürekli olarak aynı miktarda madde kullanılması ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması.

2-Yoksunluk gelişmiş olması;

a-söz konusu maddeye özgü yoksunluk sendromu,

b-yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı yada benzeri madde alınması.

3-Maddenin çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınması.

4-Madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabaların olması.

5-Maddeyi sağlamak, maddeyi kullanmak ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama.

6-Madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

7-Maddenin neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın madde kullanımının sürdürülmesi.

Sigara bağımlılığını ölçen diğer bir indeksde Fagerstrom nikotin bağımlılık testi'dir. Altı soruya verilen cevaplarla elde edilen skora göre bağımlılık düzeyi belirlenir (21).

4.4. SİGARA ve ÜREME SAĞLIĞI

4.4.1. Sigaranın Fertilite Üzerine Etkileri

Sigaranın fertiliteyi nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmalar kadınlarda oosit sayısını azalttığı, tubal mukozada silier aktiviteyi bozduğu, fertilizasyon oranını düşürdüğü ve düşük oranını arttırdığını göstermiştir (23, 24). İnfertil popülasyonda erkeklerde yapılan çalışmalarda sigaranın erkeklerde semen dansitesi, spermilerin progresif hareketliliği ve canlılığı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (25, 26). Sperm morfolojisine olan etkilerle ilgili diğer çalışmalarda ise sigara içen infertil olguların normal morfolojideki sperm oranlarında azalma saptanmıştır. Mak ve ark. sigara içen idiopatik infertil erkeklerde spermilerin morfolojisi üzerine yaptıkları çalışmada sitoplazmik artık içeren spermelerde istatistiksel anlamlılıkta fazlalık saptamıştır (27). Sitoplazmik artık içerisinde bulunan bir takım enzimlerin ise semende serbest oksijen radikallerinin artışına neden olduğu bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerinin artışı sperm fonksiyonlarını, dolayısıyla fertilizasyon oranlarını olumsuz olarak etkilemektedir (25).

Sigara ile fertilite arasındaki etkileşimin araştırılmasında, yardımcı üreme metodlarının başarısı üzerine olan çalışmalardan Zitzman ve ark. sigara kullanan

erkeklerin eşlerine uygulanan invitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonrası klinik gebelik oranlarını sigara kullanmayan erkeklerinki ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta sigara kullanmayanlardaki klinik gebelik oranı ICSI’de %38, IVF’da %32 iken, kullananlarda bu oranlar sırasıyla %22 ve %18 olarak saptanmıştır (28). Joesbury ve ark. kadın ve erkeğin her ikisinin de sigara kullanımının yardımcı üreme metodları üzerine olumsuz etkileri olduğunu, özellikle erkeğin sigara kullanımının azalmış gebelik oranlarından sorumlu olduğunu, bunun sebebinin de prezigotik evredeki DNA hasarına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (29).

4.4.2. Gebelikte Sigara İçiminin Anne ve Fetüs Sağlığına Etkileri

Sağlıklı bir çevrede yaşamak temel bir insan hakkıdır. Sigara içerdiği birçok zararlı madde nedeniyle insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu tehdidin özel bir şekilde anne karnındaki bebeğin plasenta aracılığıyla annenin içtiği sigaradan kaynaklanan zararlı maddelere maruz kalmasıdır (1). Gebelikte sigara içimi, gebelik ile ilişkili mortalite ve morbidite için önlenemez en büyük risk faktörüdür. Gebelikte sigara içilmesi veya ortamdaki sigara dumanının solunması, fertilitiyi, fetüsün gelişmesini, gebeliğin her safhasını, doğumu, bebek sağlığını ve gelişimini etkiler. Kadınların çoğu sigara içmenin sağlıkları üzerinde olumsuz etkiler yapacağını bilir. Ama gebelikte sigara içmenin, fetüslerinin gelişiminde ciddi riskler teşkil edeceğinin tam olarak bilincinde değildirler (17). Sigaradaki fetotoksik kimyasal maddeler ve gebelikte sigara içmeyle ilişkili sonuçlar tablo 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir (18).

Tablo 4.1. Sigaradaki Fetotoksik Kimyasal Maddeler

Kimyasal maddeler	Sigara başına alınan miktar
Karbon monoksit	10 – 23 mg
Nikotin	1 – 3 mg
Hidrojen siyanid	400 – 500 µg
Anilin	360 – 655 µg
Katekol	200 – 400 µg
Nitrojen oksit	100 – 600 µg
Metanol	100 – 250 µg
Fenol	80 – 160 µg
Akrolein	60 – 140 µg
Piridin	16 – 40 µg
Amonyak	10 – 130 µg
Hidrojen sülfid	10 – 90 µg
Arsenik	40 – 120 µg
Hekzavalen krom	4 – 70 ng
Kadmiyum	4 – 70 ng
Nikel	0 – 600 ng
Kurşun	34 – 85 ng
Kanser yapıcılar:	
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	60 – 190 ng
Heterosiklik birleşikler	3 – 14 ng
N-Nitrozaminler	200 – 4900 ng
Aromatik aminler	30 – 670 ng
N-Heterosiklik aminler	40 – 300 ng
Aldehitler	570 – 1500 ng
Volatil hidrokarbonlar	500 – 1150 ng

Tablo 4.2. Gebelikte Sigara İçmeyle İlişkili Sonuçlar

Gebelikte kayıplar

Spontan düşük

Fetal ölüm

Ölü doğum

Erken membran rüptürü

Preterm

Term

Prematur doğum ağırları ve doğum

Dekolman plasenta

Plasenta previa

Hipertansiyon

Preeklampsi

Fetal toksisite

Büyümede gecikme

Nörotoksisite

Damak ve dudak yarıkları

Akciğerler üzerine olumsuz etkiler

Postnatal yan etkiler

Ani bebek ölüm sendromu

Prematur infantlar, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı infantlar

Yeni doğanda hiperviskosite

Bebeklik ve çocukluk esnasında kan basıncının yükselmesi

Çocuklarda davranışsal, psikiyatrik ve bilişsel yan etkiler

Mental retardasyon

Çocukluk kanserleri

Çocuklarda pasif sigara içiciliğiyle ilgili sağlık sorunları

Ani bebek ölüm sendromu

Respiratuar hastalıklar nedeniyle ölümler

Astım

Pnömoni ve diğer respiratuar hastalıklar

Otitis media

DSÖ'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %20'si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların yaklaşık %9'u sigara içmektedir (30). Son 20 yılda ABD gibi bazı gelişmiş toplumlarda sigara tüketiminde hızlı bir azalma yaşanırken Türkiye'de 1985–2000 yıllarında sigara tüketimi %89 oranında artmıştır. Bir toplumda sigara tüketiminin artması sigaradan kaynaklanan gebelikle ilgili risklerin de artmasına neden olabilir. Son 20 yılda Türkiye'de sigara salgınınun büyümesi bu açıdan da önemlidir (17).

Ülkemizde gebe kadınların sigara içme sıklığını gösteren çalışmalara göre; Erzurum, Bursa, İstanbul, Samsun ve Sivas'ta gebelikte sigara içme sıklıkları sırasıyla %3, %16, %32, %37 ve %17 olarak bildirilmiştir (31). Yurtdışında yapılmış bazı çalışmalarda ise gebelik esnasında sigara içme sıklıkları: İsrail'de %12.8 (2002) (32), İsveç'te %13 (2000) (33) , İtalya'da %17 (1995) (34), ABD'de %12 (1999) (35), İngiltere'de %25 (1992–1995) (36), Almanya'da %26 (1992–1994) (37) olarak bulunmuştur. Sigara öylesine büyük bir halk sağlığı sorunudur ki, çocukları için her türlü fedakarlığı yapabilen anneler bile gebelik süresince sigara içme alışkanlıklarından vazgeçememektedirler (38).

Sigara içen annelerin uteroplasental kan akımı azalmaktadır. Kan akımının azalmasının nedeni ise nikotinin ve karbonmonoksitin uterus damarlarına vazokonstriktör etkisidir. Her iki maddede plasentanın erken yaşlanmasına olduğu kadar dejeneratif değişikliklerini de indüklerler. Prematür yaşlanma ve dejeneratif değişiklikler plasentanın fonksiyonel komponentini azaltarak gebeliğin olumsuz sonuçlanmasına neden olur (16, 39). 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 alışveriş kapasitesini düşürerek bebekte gelişme geriliğine neden olabilmektedir. Gebelikte sigara içimi plasental damarlanmayı da etkiler. Villuslerdeki azalmış fetal kapiller çap plasental kan akımını etkiler ve fetus ve anne arasındaki besin ve gaz alışveriş alanının azalması da fetusun yetersiz beslenmesine neden olur (16, 40).

Prenatal dönemde de pasif sigara dumanına maruz kalma bebeğin sağlığını aktif içicilik gibi olumsuz etkilemektedir. Kendisi sigara içmeyen ve günde 7 saat veya daha fazla pasif sigara dumanına maruz kalan gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getirme riski 1.8 kez, preterm doğum eylemi 1.6 kez ve 35 haftadan küçük gestasyonel yaşta bebek dünyaya getirme riski 2.4 kez artmıştır (41).

Çocuk sağlığı üzerinde en az aktif sigara içiliği kadar olumsuz etkilere yol açan ve genellikle anne-baba kaynaklı olan pasif sigara içiciliği sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünyada çocukların yaklaşık %40'ı pasif içicidir. Amerikan Çocuk Akademisi'nin 1997'de yayınladığı ortak bildiride, ABD'de 2–11 yaşları arasındaki çocuklarda pasif sigara içiciliğinin %43 olduğu bildirilmiştir (42). Türkiye'de yapılan ve daha çok bildirime dayalı çalışmalarda yüksek bir pasif içicilik sıklığı ile karşılaşılmaktadır. Okul çocuklarında yapılan bildirime dayalı araştırmalarda pasif sigara içiciliği sıklığını Ersu ve ark.'ları %81, Güneşer ve ark.'ları %67 olarak bulmuşlardır (43,44). Karakoç ve ark.'larının yaptığı çalışmada okul çocuklarının %74'ünün evde pasif sigara içimi ile karşılaştığı belirtilmektedir (45).

4.4.2.1. Spontan Düşük

Spontan düşük oranı, sigara içen gebelerde içmeyenlere göre anlamlı düzeyde artmıştır. Himmelberger ve ark. spontan düşük riskinin sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 1.7 kez daha fazla olduğunu göstermiştir (46). Armstrong ve ark. sigara içmeyenlere göre günde 1–9 sigara içenlerde düşük riskinin 1.07 kez, 10–19 sigara içenlerde 1.22 kez, 20 ve daha fazla sigara içenlerde 1.68 kez daha fazla olduğunu göstermişlerdir (47). Chatenoud ve ark. ise gebeliğin ilk trimesterinde günde 10 sigaradan fazla içenlerde abortus riskinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir (48).

4.4.2.2. Plasental Anomaliler

Plasenta previa, plasentanın kısmen veya tamamen uterus alt segmenti içinde yer almasıdır. Etiyolojisinde blastositin uterus kavitesi içerisinde alt seviyelerde implantasyonu rol oynar. Artmış parite, ileri anne yaşı, çoğul gebelik, endometrit, eski sezaryen uterusun eski skarları, plasenta patolojileri, önceki plasenta previa hikayesi ve sigara tüketimi plasenta previya ile ilişkili bulunmuştur (49). Sigara içimiyle birlikte gebelik komplikasyonları (38 haftadan önceki doğumlar, doğum kilosu, gebelik ve plasenta komplikasyonları ve perinatal mortalite) anne özelliklerinden bağımsız olarak artmaktadır. Günde 1 paketten az sigara içenlerde günde 1 paketten daha fazla sigara içenlere göre 38 haftadan önceki doğumlar %20–50, perinatal mortalite %20–35, abruksiyon plasenta %23–86, plasenta previya %25–98 artmıştır (50). Plasenta previa, abruksiyon plasenta gibi plasenta anomalileri ile preterm eylem ve erken membran rüptürü sigara içen annelerde daha siktir. Laskowska-Klita ve ark. sigaranın perinatal dönemdeki bu olumsuz etkilerinin bebekteki oksidatif hasar riskini arttırarak neden olduğunu göstermişlerdir (51).

Sigara içimi ile ilişkili olan fetal ve neonatal ölümlerin yarısına yakını plasenta previa ve ablasyo plasenta nedeniyle gerçekleşmektedir (50). Sigara içimini bırakan gebelerde sigara içmeye devam edenlere göre dekolman plasenta sıklığı %23, plasenta previa sıklığı ise %33 azalmaktadır (16).

4.4.2.3. Erken Membran Ruptürü

Erken membran ruptürü korioamniotik membranların doğum eylemi başlamadan önce yırtılmasıdır. EMR insidansı %3-%18.5 arasında değişmektedir (52). Termden önce erken membran ruptürü olduğunda buna preterm erken membran ruptürü (PEMR) denir. Tüm EMR vakalarının dörtte biri ise PEMR vakalarıdır (53).

PEMR etiyojisini açıklamak üzere pek çok teori öne sürülmüştür. Bu teorilerin çoğu membranların mekanik bütünlüğünün bozulması esasına dayanır (54). Membran ruptürü fetal membranlardaki fibroblastlardan kollajen sentezini de içine alan biyokimyasal olaylarla ilişkilidir. Fetal membranların dayanıklılığı ve elastikiyeti esas olarak kollajen ile alakalı olduğundan azalmış konsantrasyonlar ve/veya değişik kollajen çapraz bağ profili PEMR' yi tetikleyebilir. Sigara içen gebelerde artan oksidatif strese bağlı olarak reaktif oksijen türevleri koryoamniyotik kese içerisinde kollajen hasarına yol açarak yırtılmalara yol açabilir (55). Sigara içen gebelerde içmeyenlere göre 3 kat daha fazla PEMR olduğu gösterilmiştir (56).

4.4.2.4. Düşük Doğum Ağırlığı

Gestasyon süresine bakılmaksızın doğum ağırlığı 2500 g'ın altında olan tüm yenidoğanlar için düşük doğum ağırlıklı terimi kullanılır (57). Gebelikte sigara içimi perinatal mortalite ve morbiditeyi iki kat arttırmaktadır. Bu annelerin bebekleri sigara içmeyen annelerin bebeklerinden daha düşük ağırlıkta

doğmakta, intrauterin gelişme geriliği de bu bebeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Gebelik sırasında annenin yanında sigara içilmesinin de DDA'na neden olabildiğine dair yayınlar vardır (1).

Amerikan Pediatri Akademisinin 1976 yılında sigara kullanımının fetüs üzerine etkilerini içeren bir çalışmada gebelikte aktif sigara kullanan annelerin bebeklerinin doğum ağırlığının ortalama 200 gr daha az olduğu tespit edilmiştir (58). Fox ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları prospektif ve kontrollü bir çalışmada, sigaraya maruz kalma ile özellikle fetal dönemdeki büyümenin etkilendiği ve çocukların sonraki yaşlardaki gelişimlerinin de boy ve kilo olarak geri kaldığı gösterilmiştir (59). Ülkemizde ise Bilir ve arkadaşlarının 1000 anne üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda da gebeliği boyunca sigara içen annelerin bebeklerinin; doğum ağırlığının, baş çevresi ve boy ölçümlerinin, sigara içmeyen annelerin bebeklerine göre anlamlı oranlarda düşük olduğu saptanmıştır (60). Sivas'ta 2003 yılında gebelikte sigara içen annelerde DDA'lı bebek oranı, gebeliklerinin herhangi bir döneminde sigara içen annelerde %12, gebelik esnasında bırakanlarda %9, gebelikte hiç içmemiş olanlarda %4 olarak saptanmıştır (17).

4.4.2.5. Teratogenez

Sigara dumanında bulunan zararlı maddelerin anne vücudunda biyoaktivasyonu sırasında ortaya çıkan reaktif epoksitlerin DNA üzerindeki zararlı etkilerinin teratogeneze neden olabileceği öne sürülmüştür. Anne karnında sigaraya maruz kalan bebeklerde çoklu doğumsal anomali varlığı daha sık görülür. Orofasiyal yarıklar gebelikte sigara içimiyle ilgili üzerinde en çok üzerinde durulan anomalilerdir. İlk üç ayda sigara içiminin orofasiyal yarıkların oluşumunda etkili olduğunu gösteren yayınların yanında herhangi bir ilişki

gösteremeyen yayınlar da vardır. Sigara ile ilişkisi olduğu düşünülen diğer doğumsal anomaliler ise düşük ayak, optik sinir hipoplazisi, omfalosel, gastroşizis, parmak sayı anomalileri, kriptorşizm, hidrosefali ve mikrosefalidir (1).

4.4.2.6. Ani Bebek Ölümü Sendromu

Gebelik sırasında annenin sigara içmesi ani bebek ölümü sendromu için önemli bir risk etmenidir (1, 42). Ani bebek ölümünün nedeni açık değilse de geçerli olan varsayım fetal oksijen azlığıdır. Annenin gebelikte sigara içmesi plasental yetersizliğe yol açarak ya da fetustaki karbonmonoksit ve karboksihemoglobin yoğunluğunu arttırarak fetal oksijen azlığına neden olmakta, sonuçta fetüsün merkezi sinir sisteminin gelişimi olumsuz etkilenip kalp-solunum merkezlerinin kontrolü bozulmaktadır (42). Pasif sigara içiciliği de predispozan faktörlerden birisi olarak kabul edilmektedir (41). Wisborg ve arkadaşları intrauterin dönemde sigaraya maruz kalan bebeklerde ölü doğum riskinin 2 kez, bebek ölüm hızının 1.8 kez arttığını bildirmiştir (61).

4.4.2.7. Akut Otitis Media

Anne ve babanın sigara içmesi çocukta otitis media riskini arttırmaktadır; söz konusu olan kronik effüzyonlu otitis mediadan çok, yineleyen akut otitis media ataklarıdır. Pasif içici altı aylık bebeklerin yılda ortalama 7.1 seröz otitis media atağına karşın, yanında sigara içilmeyen bebeklerin 5.8 kez atak geçirmektedir. Sigaraya maruziyet iyileşme süresini de etkileyip pasif içici konumundaki çocuklarda seröz otitis media 28 günde iyileşirken, sigara maruziyeti olmayan çocuklar 19 günde iyileşmektedir (41).

4.4.2.8. Atopi

Alerjik hastalıklar çocuk yaş grubunda yaygın görülen sağlık sorunları arasındadır. Bu hastalıkların patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (62, 63). Sigara içen anne bebeklerinde kordon kanı IgE düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (64, 65). 1986'da Magnusson 18 aylığa kadar izlediği 186 yenidoğanda gebelik dönemindeki sigara içiciliğinin kordon kanı IgE'nin yanısıra IgD düzeylerinde de artış ile birlikte olduğunu göstermiştir (64).

Pasif olarak sigara dumanına maruz kalan çocuklarda alerjik rinit belirtileri artmakta, alerjik riniti olmayan çocuklarda da burun tıkanıklığına yol açarak uyku kalitesini bozmaktadır (41). Ankara'da ilkokul öğrencilerinde ev içi sigara maruziyetinin çocuklarda özellikle alerjik rinite neden olduğu saptanmıştır (66).

4.4.2.9. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Anne babaları sigara içen çocukların akut solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, öksürük, balgam ve wheezing gibi sorunlarının sıklığında %50–100 oranında artış olduğu ve bu yakınmalar nedeniyle önemli ölçüde okuldan geri kalındığı gösterilmiştir (67).

Amerikan Pediatri Akademisi Çevre Sağlığı Komitesinin yayınladığı bir çalışmada ise, sigara içen gebelerin bebeklerinin sigara içmeyen annelerin bebeklerine göre %38 daha fazla oranda bronşit ve pnömoni nedeniyle hastaneye başvurduğunu ve başvuru sıklığının içilen sigara sayısı ile ilişkili olarak arttığı belirtilmiştir (41). DDA'lı 160 bebeğin izlendiği bir çalışmada; bebeklerin hafif bir sigara dumanına maruz kaldıklarında (1–19 sigara/gün) sigara içilmeyen ortamdaki bebeklere göre 2,9 kat, ağır sigara dumanına maruz kalıyorlarsa (20 sigara/gün ve üzeri) 4,5 kat daha fazla solunum yolu hastalıkları için hastaneye

yatırılma gereksinimi gösterdikleri saptanmıştır (68). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'nde 2003 yılında 55'i üst solunum yolları enfeksiyonu, 69'u alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 124 çocuk değerlendirmiştir. Çocukların %72'si son zamanlarda pasif ev içi sigara içiciliğine maruz kalmıştır. Annelerin %17.8'i günde 20'den fazla sigara içip; bu oran babalarda %48.4 olarak saptanmıştır. Hem anne hem de babası sigara içen çocukların, içmeyenlere oranla, solunum yolu enfeksiyonlarının sık yinelemesi (yılda 4'ten fazla) açısından 2 kat daha fazla risk taşımakta olduğu belirlenmiştir (69).

4.4.2.10. Astım

Prenatal dönemde maternal sigara içimiyle sigara dumanına maruz kalan bebeklerin, doğumdan itibaren solunum fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği ve astım gelişme riskinin yükseldiği bilinmektedir. Postnatal dönemde sigara dumanına maruz kalan çocuklarda ise solunum yolu yakınmaları ortaya çıkmakta, astım ataklarının görülme sıklığı artmaktadır (5, 70). Sigara içilmesi veya pasif olarak solunmasıyla bronş duyarlılığının ve bronş mukozasındaki geçirgenliğin arttığı gösterilmiş ve bu patolojinin solunum fonksiyonlarını da bozduğu ileri sürülmüştür (71, 72). Gebelikte sigara içiciliğinin genetik olarak düşük riskli çocuklarda bile astım gelişimini kolaylaştırdığı rapor edilmiştir. Gebenin sigara içiciliğinin hem bebekte IgE artışı yaparak, hem de sonraki dönemlerde doğrudan sigara dumanıyla karşılaşma sonucu oluşacak solunum yolu mukoza hasarının, alerjenin solunum yoluna girişini arttırarak astım gelişimini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır (64). Pasif sigara içimi olan özellikle astmalı çocuklarda, wheezing ataklarının sayı ve şiddetinde artış ile akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olmaktadır (73). Wisconsin'de yapılan bir çalışmada

astımlı adölesanlarda günlük çevresel sigara maruziyetinin atak geçirme riskini 2 kat artırdığı gösterilmiş ve astımlı çocuklarda okul devamsızlığının öncelikli nedeni olduğu bildirilmiştir (61). Çocuklarda pasif içiciliği inceleyen 51 çalışmadan yapılan bir meta analizde ise hayatı tehdit eden bronkospazmlı hastalık şiddetlenmeleri genellikle ev halkının sigara içiciliğine bağlanmıştır (74).

4.4.2.11. Bozulmuş Solunum Fonksiyonları

Ülkemizde çocuklarda pasif sigara içiminin solunum fonksiyonlarına etkisinin saptanması amacıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran bebeklik döneminden bu yana evinde sigara içilen (>10 sigara/gün) 9–11 yaş grubundaki 84 çocuk ve sigara dumanına hiç maruz kalmayan 44 çocuk çalışma kapsamına alınmıştır. Pasif sigara içimi olan grubun vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) değerleri kontrol grubunun VC, FVC, FEV1 değerlerine göre azalmış aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (75).

4.4.2.12. Nöropsikiyatrik Gelişim

Gebelikte sigara içilmesi fetüs beyinde henüz asetilkolin sentezi olmadığı dönemde, fetüs beyininin nikotine maruz kalmasına neden olur. Bu şekilde vakitsiz kolinerjik uyarı ilgili nöronların çoğalması sürecini erken sona erdirir, farklılaşması sürecini erken başlatır. Buna bağlı olarak beyin seçilmiş bazı bölgelerinde nöron sayısı olması beklenenden daha az olur (18). New York'da gebelikte sigara içimi ile ilk 4 yılda çocuklardaki entellektüel gelişim incelenmiş ve gebelik sırasında günde 10 veya daha fazla sigara içen annelerin çocuklarında Stanford-Binet skorlarınının 4 yaşında olan ve anneleri gebelikleri

sırasında sigara içmemiş çocuklara göre 4.35 puan daha düşük olduğunu saptanmıştır (41).

4.4.2.13. Endokrin sistem bozuklukları

Gebelikte sigara kullanımı annenin endokrin durumunu etkilemektedir. Genel olarak sigara annede stres hormonlarını artırmakta ve tiroid dokusunda iyot alımını ve organifikasyonunu etkilemektedir. Gebelerin sigara kullanmasının fetüsün tiroid bezini etkilediği ortaya konmuştur. Sigara kullanım miktarı ile kordon kanı tiyosiyanat düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (76). Chanonine ve ark. sigara kullanımının fetüsün tiroid hacmini artırmasına rağmen tiroid hormonlarında dengesizliğe yol açmadığını göstermişlerdir (77). Ülkemizde 1999 yılında Erzurum’da yapılan bir çalışmada gebeliğinde sigara kullanan annelerin kordon kanı serbest testesteron ve testosteron düzeyleri sigara kullanmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara içen gebelerde kordon kanı hormon değerlerinden serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon, insülin, kortizol, büyüme hormonu değişmemiş bulunurken; serbest testesteron ve testesteron değerleri sigara kullanmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (76). Sigaranın ayrıca insülin rezistansına neden olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (78).

4.4.2.14. Çocukluk Çağı Kanseri

Çocukluk çağı kanserleri ile pasif sigara içiciliği arasındaki ilişkiye özgü az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yaşamında bir dönem çevresel sigara dumanına maruz kalan çocuk ve erişkinlerde bütünsel olarak kanser riskinde artış olduğu belirtilmektedir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada gebeliklerinde günde 5 ve daha fazla sigara içen kadınların çocuklarında lösemi, lenfoma ve

diğer kanserlerden ölme riskinin 2.47 kez arttığı bildirilmiştir. İngiltere Galler'de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında lösemi ve diğer kanserlerden 10 yaşından önce ölen çocuklarda yapılan çalışmada kanserli çocukların babalarının sigara içme alışkanlığı kontrol grubu ile benzer bulunurken kanserden ölen çocukların annelerinin sigara içme durumu kontrol grubundan çok az (1.09 kez) fazla olduğu saptanmıştır (79).

4.5. OKSİDATİF STRES GENEL BİLGİ

Serbest radikaller dış orbitallerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir (80). Elektronlar, orbitalde çiftler halinde bulduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu moleküller kolaylıkla elektron alıp vererek, herhangi bir molekül ile reaksiyona girebilir. Serbest radikallerin önemli bir özelliği radikal olmayan bileşiklerle yeni radikaller oluşturmak üzere reaksiyonlara girebilmeleridir. Yarı ömürlerinin çok kısa olmasına rağmen serbest radikaller genel olarak çok reaktiftirler. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girip, onların yapısını bozan bu moleküller "serbest oksijen radikalleri", "reaktif oksijen metabolitleri" şeklinde adlandırılmaktadır (80). Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda birçok endojen ve ekzojen kaynak mevcuttur (81).

Hücrelerde serbest radikal kaynakları:

A- Endojen Kaynaklar:

1-Mitokondriyal elektron transport zinciri

2-Mikrozomal elektron transport zinciri

3-Oksidan enzimler

4-Ksantin oksidaz

- 5-Endolamin dioksijenaz
- 6-Galaktoz oksidaz
- 7-Siklooksjenaz
- 8-Lipoksjenaz
- 9-Monoamin oksidaz
- 10-Fagositik hücreler
- 11-Nötrofiller
- 12-Monositler ve makrofajlar
- 13-Eozinofiller
- 14-Endotelial hücreler
- 15-Otooksidasyon reaksiyonları (ör: Fe⁺²)

B-Ekzojen Kaynaklar:

- 1-Redoks siklus bileşikleri (ör: paraquat, doksorubisin)
- 2-İlaç oksidasyonları (ör: parasetamol)
- 3-Sigara
- 4-Güneş
- 5-Isı şoku
- 6-Okside glutatyon

Serbest radikaller en sık elektron transfer zincirinde oluşan elektronların transferi ile veya oksidazlar ile tek elektron transferi ile oluşur. Serbest radikallerin bir başka oluşma şekli de moleküldeki bağların parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla olur. Ayrıca mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (82, 83). Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak

gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (%1–3) tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) oluşur (84).

Tablo 4.3. Sık Karşılaşılan Radikaller, Simgeleri ve Etkileri

Hidrojen (H)	Bilinen en basit radikal.
Süperoksit (O_2^-)	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü.
Hidroksil (OH^-)	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal.
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Reaktivitesi düşük, moleküler yeteneği zayıftır.
Singlet oksijen (O_2^-)	Yarılma ömrü hızlı, güçlü oksidatif formudur.
Perhidroksi radikal (HO_2)	Lipidlerde çözünerek peroksidasyonunu artırır.
Peroksil radikali (ROO^-)	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili.
Triklorometil (CCl_3)	CCl_4 metabolizması ürünü bir radikal.
Tiil radikali (RS)	Çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı.
Alkoksil (RO)	Peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti.
Nitrojenoksit (NO)	L- arjinin aminoasitinden in vivo üretilir.
Nitrojendioksit (NO_2)	NO 'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.

Serbest oksijen metabolitleri, orbitalde tek sayıda elektron bulunan dolayısı ile başka moleküller ile kolayca reaksiyona girebilenler (radikaller) ve elektron eksikliği olmadığı halde başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde elektron alışverişinde bulunabilenler (non - radikaller) olmak üzere 2 ana grubu içerir. Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri dış

yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron konfigürasyonlarının yanısıra, termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (80).

Tablo 4.4. Serbest Oksijen Metabolitleri

Radikaller	Non- radikaller
Süperoksit radikali (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikali (OH^-)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Hidroperoksil radikali (HO_2^-)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Alkoksil radikali (RO^-)	Singlet oksijen ($^1\Delta g O_2$)
Peroksil radikali (ROO^-)	
Tiil radikali (RS^-)	
Nitrik oksit (NO^-)	

Düşük konsantrasyonda ROM'ları, hücre farklılaşmasında rol oynayan hücre içi sinyal iletimi, hücre büyümesinin durması, apoptozis, bağışıklık sistemi ve mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkiler gibi birçok biyokimyasal olayda rol oynamaktadır. Örneğin mikroorganizmalara karşı savunmada serbest radikallerin oluşumu normal fizyolojik bir durumdur. Fagositik lökositler, biyolojik hedefleri yok etmek için serbest radikal oluştururlar. Fagositik lökositin membranına uyarı geldiği zaman hekzoz monofosfat şantı aktive olarak mitokondri dışı enerji üretimi ile nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) artar. Plazma membranında NADPH oksidaz enzimi aktive olur. Bu enzim olumlu yönde süperoksit radikali üreten tek

enzimdir (85). Yüksek konsantrasyonlarda veya yetersiz detoksifasyonlarında ciddi metabolik fonksiyon bozukluğuna ve biyolojik makromoleküllerin hasarına yol açan oksidatif strese neden olur. ROM'larının, malign dönüşümün bir kaç basamağında rol oynayabileceği bildirilmiştir (86). Serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidanların etkisizleştirme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa bu denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkabilmektedir (84). Yüksek konsantrasyonlarda ve değişik formlardaki oksijen ve serbest radikaller biyolojik sistemler üzerinde membran lipidlerinin peroksidasyonu, nükleik asit bazlarının peroksidasyonu, sülfhidril ve proteinlerin bazı bölümlerinin oksidasyonu ve enzim inaktivasyonu, karbonhidratlarda polisakkarit polimerizasyonu ve glikasyonda artış gibi zararlı etkilere yol açabilirler (80).

Serbest radikallerin doku ve hücrelerde yaptığı hasarlar:

- DNA hasarı,
- Nükleotid yapılı enzimlerin yıkımı,
- Protein ve lipidlerle kovalan bağlanma,
- Enzim inaktivasyonu,
- Proteinlerin oksidatif hasara uğraması,
- Lipid peroksidasyonu,
- Zar yapılarının ve fonksiyonlarının etkilenmesi,
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü yapılardaki oksidasyon ve redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşumu,
- Zar proteinlerinin hasarı ve transport sistemlerinin bozulması (85).

Plazma membranı birçok nedenle serbest radikal reaksiyonları için kritik bir organeldir. Ekstrasellüler olarak üretilen serbest radikaller diğer hücre sel bileşenlerle etkileşmeden plazma zarından geçmelidir. Membranlarda bulunan doymamış yağ asitleri (fosfolipidler, glikolipidler, gliseridler ve steroller) ve okside olabilen amino asit bulunduran transmembran proteinleri serbest radikal hasarına duyarlıdır. Lipid peroksidasyonu veya yapısal olarak önemli proteinlerin oksidasyonu membran geçirgenliği, transmembran iyon gradientinin bozulması, sekretuar fonksiyonların kaybı ve entegre hücre sel metabolik olayların inhibisyonu ile sonuçlanır (85). Biyolojik ortamların basamakları en iyi bilinen ve en çok çalışılan radikal reaksiyon zinciri lipid peroksidasyonudur (84). Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artmasına ve sonuçta hücre içeriğinin dışarı boşalmasına neden olur (80).

4.6. SERBEST RADİKALLER

4.6.1. Süperoksid Radikali (O_2^-)

O_2^- moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır ve oluştuğu yerden fazla uzağa diffüze olamaz. Bu radikalın moleküler düzeyde önemli özelliği, sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almış hali olan O_2^- mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotidin okside nikotinamid adenin dinükleotide okside olması ile üretilir. Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilir. O_2^- genel olarak anyon şeklinde tarif edildiği halde, ortamın pH sına bağlı olarak protonlanarak katyon haline dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali ismini alır (87, 88). Normalde membranlardan geçemeyen O_2^-

eritrositlerde olduğu gibi anyon kanalları olduğunda membrandan geçerek membran yapısındaki fosfolipidleri hasara uğratır (89).

O_2^- bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O_2^- nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere de sahiptir (87, 88).

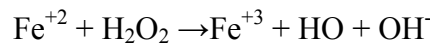
4.6.2. Hidrojen Peroksid Radikali (H_2O_2)

Doğal oksijen molekülü başka bir molekülden iki elektron almışsa peroksid oluşur. Peroksid molekülü iki H molekülü ile birleşirse H_2O_2 oluşur. H_2O_2 O_2^- 'nin süperoksid dismutaz ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak da üretilmektedir. H_2O_2 üretildiği bölgede kalan O_2^- 'in aksine membranları geçebilir ve sitozole diffüze olabilir. O_2^- ile reaksiyona girerek oldukça reaktif olan hidroksil radikaline yıkılabilir (87). Hem H_2O_2 hem de O_2^- asıl toksisitelerini çok kuvvetli bir radikal olan OH^- e dönüştürerek gerçekleştirirler (90).

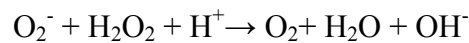
4.6.3. Hidroksil Radikali (OH^-)

OH^- bilinen en reaktif radikaldir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesinden oluşur (82).

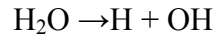
Fenton reaksiyonu: H_2O_2 , Fe^{+2} ve diğer geçiş elementleri (Cu, Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) varlığında indirgenerek HO^- radikali oluşur (91).



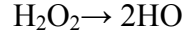
Haber-Weiss reaksiyonu: H_2O_2 , O_2^- ile reaksiyona girerek OH^- oluşturur. Bu reaksiyon bakır ve demir tarafından katalizlenir (92).



Suyun yüksek enerjili iyonizan radyasyona (X veya γ ışınları) maruz kalmasıyla da OH^- oluşur (81).



H_2O_2 'nin UV ışığına maruz kalması ile OH^- oluşabilir (80).



Aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler gibi biyokimyasal maddelerin birçoğuyla reaksiyona girebilir. OH^- 'in yarılanma ömrü çok kısadır ve pek çok molekülden hidrojen atomu çıkarılmasını sağlar (82, 87). OH^- hücrelerdeki hemen hemen tüm moleküllerle reaksiyona girer. İn vivo olarak OH^- oluştuğunda neyin yakınında üretilmişse onu hasara uğratar hatta hücre içinde belli bir mesafe göç etme yeteneğine de sahiptir. Fazla iyonizan radyasyona maruz kalmanın çoğu zararlı etkisi OH^- proteinler, karbonhidratlar, DNA ve lipidlere etki etmesinden kaynaklanmaktadır. OH^- DNA' ya yakın olarak üretildiğinde hem deoksiriboz şekerini hem de pürin ve pirimidin bazlarını etkiler ve çok çeşitli ürünler üretir. Ayrıca tümoral dokularda komşu normal dokulara göre daha fazla OH^- kaynaklı ürün oluştuğu bulunmuştur (92).

4.6.4. Nitrik Oksit (NO)

NO inorganik, renksiz, oksijen yokluğunda suda çözünebilen bir gazdır, orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle radikal özelliindedir. NO yüksüz bir molekül olduğu için sıvı ortamlarda serbestçe diffüze olabilir ve hücre membranından rahat geçebilir (80). NO, nitrik oksid sentaz enziminin aktivitesiyle oluşur. NO vasküler tonusun regülasyonunda guanilat siklazı aktive ederek rol alırken oksijen bağlanan bölgeye kompetitif bağlanarak direk olarak sitokrom oksidazın inhibisyonu ile hücresel solunumu düzenler (87).

NO süperoksitlerle birleşerek peroksinitriti (ONOO⁻) oluşturur ve bu da daha sonra nitrit ve toksik olan hidroksil radikaline dönüşerek inflamasyonda doku hasarı yapar. Bazı hedef aminoasit ve proteinlerle (N-metil- D-aspartat, protein kinaz C gibi) direkt olarak reaksiyona giren NO hücre membranındaki iyon kanallarını ve sinyal proteinlerini inaktive eder. NO, Krebs siklusu ve elektron transport zincirindeki bazı enzimlerin taşıdığı demiri bağlayarak onları inaktive eder. Az miktarda NO akciğerlerden solunum yolu ile atılmakla beraber, NO 'nun büyük bölümü eritrositler içine alınarak metabolize edilir. NO eritrositlerde hem molekülü ile birleşir böylece nitrat ve methemoglobin oluşur. Oluşan nitrat plazmadan böbrekler yolu ile atılır (80).

4.7. LİPİD PEROKSİDASYONU

Serbest radikallere bağlı doku hasarında en önemli mekanizma, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır (93, 94). Lipid peroksidasyonu, organik yapılar ve membranların fonksiyonları üzerine çok zararlı etkilere neden olup hücre ölümüne kadar ilerleyen değişikliklere neden olur (95).

Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikalide diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Ayrıca lipid peroksiller ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de oluştururlar (82, 83). Lipid peroksidler daha sonra MDA ve

4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asidlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır (83, 96).

4.7.1. Malondialdehid (MDA)

MDA lipid peroksidasyon ürünlerinden en çok bilineni olup birçok çalışmada lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, yıkım ürünlerinin sonucusu olan MDA düzeyindeki artış ile gösterilmektedir (94, 95). MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artmaktadır (83). Eikozanoid sentezi ve yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağını oluşturmakla birlikte hemoglobin ve miyoglobin aracılığı ile de oluşum gerçekleşebilir. Hemoglobin ve miyoglobinin hidrojen peroksit ile etkileşmesi halinde hemoprotein aracılığı ile radikaller oluşur. Oluşan bu radikaller lipid peroksidasyonuna yol açar (80). Peroksidasyon sonucu oluşan MDA'nın proteinler, RNA, DNA ve fosfolipidlerle ilişkisi hem plazma membranlarında hem de hücre içinde hasara neden olabilir. MDA molekülleri, membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ yapmalarına neden olur. Bu durum hücre yüzeyinin durumunu, enzim aktivitesini, iyon transportunu etkileyebilir; membran formasyonunu bozar, membran tabakasındaki aminofosfolipid organizasyonunu bozar, düşük dansiteli lipoproteinleri modifiye eder ve metabolizmalarını değiştirir. MDA aynı zamanda DNA'nın azot bazları ile reaksiyona girebilir. Nitekim MDA'nın kültür hücrelerinde karsinojenik ve mutajenik olduğu saptanmıştır.(80)

4.8. ANTİOKSİDANLAR GENEL BİLGİ

Organizmada serbest oksijen radikalleri antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilerek bir denge oluşturulmaktadır (85). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (97).

Antioksidanlar, hedef moleküldeki oksidatif hasarı engelleyen veya geciktiren hatta oluşan hasarı tamir eden maddelerdir. Antioksidanlar bir oksidatif olayın değişik basamaklarında etkili olabilirler. Antioksidanların bazıları serbest radikallerin oluşumunda önleme aşamasında etkiliyken bazıları zincir kırma ve zararsız hale getirmede etkilidir. Zincir kırma aşamasında etkili antioksidanlar arasında Vit A, Vit C, Vit E, glutatyon, ürik asit ve bilirübin; zararsız hale getirmede etkili olanlar arasında ise SOD, CAT ve GPx enzimleri sayılabilir (85). Antioksidanlar dört farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler:

1-Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2-Quencer (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3-Onarma etkisi,

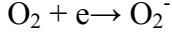
4-Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve Vit E tarafından yapılır (82, 83).

Antioksidan moleküller endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler (97). Organizmayı oksidan etkilere karşı koyarak dengede tutmaya çalışan endojen ve ekzojen antioksidanların tümünün etkisi TAC olarak adlandırılır Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler SOD, GST, GPx, glutatyon redüktaz, CAT ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (97). Enzimsel savunma yeterli olmayıp lipid peroksidasyonu başlarsa düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları GSH, Vit E, askorbik asit, bilirubin, karotenler, ürik asit gibi, yağ asitleri yerine kendileri yükseltgenerek reaksiyonun devamını engellerler (93).

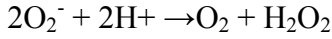
4.9. ANTIOKSİDAN ENZİMLER

4.9.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesiyle kararsız bir yapı olan süperoksit (O_2^-) radikali oluşur (91).



O_2^- 'na bir elektron eklenirse (süperoksit dismutasyonu) veya O_2 'un doğrudan indirgenmesiyle H_2O_2 oluşur. Dismutasyon spontan olarak veya SOD enzim aracılığı ile katalize edilebilir (91).



Bu dismutasyon reaksiyonu O_2^- anyon ve kation formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4,8 de kendiliğinden de oluşur. Ancak fizyolojik şartlarda yani pH 7,35–7,45 arasında iken bu reaksiyon çok daha yavaş oluşur. SOD enzimi varlığında pH en az 7,4 olduğunda bu reaksiyon dört kat daha hızlı olur (88, 98). Endojen antioksidanların en önemlisi SOD'dır. İnsanda üç farklı izoformu vardır. Bunlar:

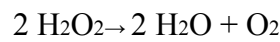
-Sitoplazmik SOD (Cu-Zn SOD): Kofaktörleri çinko ve bakırdır. Bu enzimin aktivitesinden bakır, stabilitesinden ise çinko sorumludur.

-Mitokondriyal SOD (Mn-SOD): Kofaktörü mangandır.

-Ekstrasellüler SOD (EC-SOD): Tetramerik yapıdadır. Heparin ve heparin sülfat gibi glikozaminoglikanlara eğilim gösterir. Bu enzim de aktivitesi için bakıra, stabilitesi için çinkoya ihtiyaç duyar. Ancak yapılan araştırmalarda genellikle tümünü kapsayan enzim (total SOD) aktivitesi ölçülür (91). Bu enzimin tanımlanan üç izoformundan baskın olan form bakır(Cu), çinko (Zn)-SOD'dır. Bakır ve çinko enzimin aktivitesi için esansiyel olan elementlerdir dolayısıyla antioksidan sisteme önemli katkıda bulunurlar (85).

4.9.2. Katalaz (CAT)

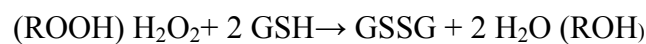
CAT her biri bir prostetik grup olan ve yapısında Fe⁺³ bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş hemoprotein olup peroksizomlarda lokalizedir (82). CAT, tetramerik yapıya sahip olup molekül ağırlığı 240.000 'dır ve somatik bir oksidan koruyucudur (99). CAT aktivitesi eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğun olarak bulunur. SOD'ın oluşturduğu H₂O₂'i CAT peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar (83).



CAT'ın H₂O₂ ye affinitesi glutatyon peroksidaz (GPX)' e göre daha fazladır. Bu enzimin peroksidaz aktivitesine ilave olarak H₂O₂ elektron verici substrat olarak, diğerini de oksidan ve elektron alıcısı olarak kullanma özelliği vardır. CAT'ın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksid ve metil, etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü hidroperoksitlerine ise etki etmez (85).

4.9.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px her birinde selenosistein içeren dört alt birimden oluşur. GSH-Px 'ın, selenyum (Se) bağımlı ve selenyum bağımsız olmak üzere iki izoformu vardır. Bu iki enzimin alt ünite sayıları ve katalitik mekanizmaları farklıdır. Glutatyon mekanizması çok önemli antioksidatif savunma mekanizmalarından biridir. GSH-Px karaciğerde en yüksek; kalp, akciğer ve beyinde orta; kasta ise düşük düzeyde aktivite gösterir (91). Redükte glutatyonu yükseltirken H₂O₂'yi de suya çevirir.



Böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur. Eritrositlerdeki en kuvvetli antioksidandır (100). GSH-Px aktivitesindeki

azalma, H₂O₂ düzeylerinin yükselmesine ve hücre hasarına yol açmaktadır (101).

4.9.4. Glutasyon Redüktaz

Yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş hale çeviren iki subünitten oluşmuş bir dimerdir. Her bir subünit NADPH bağlayan alan, flavin adenin dinükleotid (FAD) bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere üç tane yapısal alan içerir. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD' ye transfer edilir. Daha sonra subünitlerdeki iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyona aktarılmış olur (82).

4.9.5. Glutasyon S-Transferaz (GST)

Glutasyon genelde GSH olarak kısaltılır; SH, sisteinin sülfidril grubuna işaret eder ve molekülün alışveriş yapan kısmıdır. Glutasyon ile ksenobiyotiklerin reaksiyonlarını katalizleyen enzimlere 'glutasyon s-transferazlar", kısaca "GST" denir. Ksenobiyotik metabolizmasında glutasyonun rolü; faz I enzimlerince oluşturulan reaktif türlerin glutasyon ile konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engelleyerek hücre hasarını önlemesi şeklinde gerçekleşmektedir. GST aktivitesi insanda tüm dokularda bulunmaktadır. GST'lar membrana bağlı ve sitozolik olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. GST'lar her bir alt birim için katalitik bölgeye sahip globular dimerik proteinlerdir ve 23.000- 29.000 dalton moleküler ağırlığındadır. Her bir alt birim 200–240 aminoasitten oluşur (102). Toksik metabolitlerle glutasyonun konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir (103).

4.10. ANTIOKSİDAN VİTAMİNLER

4.10.1. E Vitamini

Vit E tokoferol yapısında olup α , β , γ , δ olmak üzere 4 farklı tipin karışımı şeklinde bulunabilir ve yağda çözünür (91). Vit E'nin en aktif formu olan α -tokoferoldür (91,104). Vit E yağda çözünebildiği için hem sellüler hem de subsellüler membranlarda ve lipoproteinlerde bulunur. Membranlarda oksijen radikallerinin ana temizleyicisidir. Zincir kırıcı antioksidan olarak fonksiyon görür. Hidrofobik kısmına hidrojenini kolaylıkla verebilen -OH grubu bağlıdır. Bu yüzden lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri yağ asidi yerine alfa tokoferolle birleşerek reaksiyon zinciri kırılmış olur (104). Membran stabilizasyonunda ve membran enzimlerinin modülasyonunda rol oynar. Mikrozomal enzim aktivitesini değiştirme özelliği vardır (11). Prostaglandinlerin ve diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu etkileyerek hücrel immüniteyi düzenler. Ateroskleroz gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein)'nin damar duvarındaki hücreler tarafından daha yüksek riskli oksitlenmiş LDL'e dönüşmesi Vit E tarafından inhibe edilir (105, 19).

Preterm yenidoğanlarda daha çok 3. trimesterde biriktirilen Vit E yeterince biriktirilemediği için antioksidan mekanizmada yetersizlik oluşur. Antioksidan mekanizmadaki yetersizlik nedeniyle kronik akciğer hastalıkları ve retinopatiye karşı oldukça hassastırlar. Ayrıca birçok çalışmada etiyolojisinde oksidatif stresin rol aldığı vurgulanan preeklampsinin gebelerin Vit E aldığı takdirde insidansında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (106).

4.10.2. A Vitamini

Vit A görme, üreme, büyüme ve epitel dokusunun sağlamlığında rol alır. Diyetteki retinolün oksidasyonu sonucu oluşan retinoik asit, retinoidlerin görme dışındaki diğer etkilerinin çoğuna aracılık eder (83). Vit A enzimatik olmayan antioksidanlardan olup serbest oksijen radikallerinde bulunan yüksek enerjili elektronları yapısına alarak serbest oksijen radikallerinin meydana getireceği oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunur (107). Vit A alfa tokoferolle karşılaştırıldığında oldukça zayıf bir antioksidandır (82).

Vit A malign transformasyonu engelleyici, tümör progresyonunu yavaşlatıcı ve immunitiyi arttırıcı etkileri de vardır. Retinoidler hücrel proliferasyonun inhibisyonu ve hücrel diferansiyasyonun indüksiyonu yanında bunlardaki dengesizliği düzenlemede etkindirler. Retinoidlerin invitro ve invivo olarak kanser üzerine büyümeyi inhibe edici etkisi kanıtlanmıştır. Vit A'nın fizyolojik metabolitlerinin ve sentetik türevlerinin (retinoidler) bazı kanser tiplerinin gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (108).

Vit A eksikliğinde prematüre doğum, DDA, mikrosefali ve görme kusurları oluşmaktadır. A vitamini eksikliği özellikle gelişmemiş ülkelerin oldukça sık rastlanan bir problemidir ve bu durum infant mortalite ve morbitidesi ile ilişkilidir. İntrauterin dönemde Vit A'dan yetersiz beslenen yenidoğanların akciğer ağırlıklarında göreceli bir azalma görülüp normal beslenenlere göre hayatta kalma oranları daha düşüktür. Vit A eksikliği olan bebeklerde kızamık gibi viral enfeksiyonların mortalite oranı da yükselmektedir (106).

4.10.3. C Vitamini

Askorbik asid; moleküler oksijen, nitrat, sitokrom a ve c gibi bileşiklerin indirgenmesine neden olan ve sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme kabiliyetinde olan suda eriyen bir vitamindir. Plazmada oksidan ajanlara karşı ilk antioksidan defansı oluşturur. LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı korunmada yardımcı olur. Kollajen sentezinde, tirozin yıkımında, epinefrin sentezinde, safra oluşumunda ve pek çok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak rol alır. O_2^- ve OH^- ile reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanı sıra tokoferoksil radikalinin tekrar tokoferole dönüşmesini sağlar (88, 91). Vit C tokoferoksil radikalini indirgeyerek tokoferolün radikal temizleme aktivitesini düzenlerken, askorbik asitin redoks durumu hücre içi GSH tarafından kontrol edilmektedir. Dolayısıyla, Vit E fonksiyonunun devamı ve rejenerasyonu için Vit C ve GSH'a ihtiyaç duyulmaktadır (77).

4.11. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA)

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albümin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum kardiyak iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallere bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transisyon metallere bağlanmalarını azaltır (109). Özellikle de albüminin N-Asp-Ala-His-Lys dizinini değiştirebilir (110). Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine 'İMA' adı verilir ve albümin molekülündeki değişiklikler, hasta

serumuna bir miktar kobalt eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. İMA ölçümü, albüminin kobalt bağlama kapasitesi ölçümü olarak bilinir ve albümine bağlanmamış kobaltın spektrofotometrik olarak ölçülmesini içerir (109).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Şekli

Bu araştırma, kesitsel tipte analitik bir araştırmadır. Bu araştırmada sigara içen ve içmeyen gebelerin kordon kanında oksidatif stres faktörleri ve iskemik modifiye albümin düzeylerinin belirlenmesi, sigaranın oksidatif strese neden olup olmadığı ve plasentada iskemiye yol açıp açmadığınının gösterilmesi amaçlanmıştır.

5.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınan bu araştırma 01 Haziran 2007–01 Nisan 2008 tarihleri arasında Konya Faruk Sükan Çocuk ve Doğumevi Hastanesinde yapıldı. Belirtilen dönemde 37–40. gebelik haftasında normal spontan vajinal doğum (NSVD) yapan gebeliği sırasında sigara içen 30 kadın sigara içen gruba, gebeliğinde sigara içmeyip, pasif maruziyeti de olmayan 60 kadın sigara içmeyen gruba alındı. Her iki grup yaş yönünden 5'li dilimler halinde, parite ve gebelik haftası 37–40 hafta arası olarak benzer tutuldu. Çalışmamız esnasında çalışmaya katılmayı istemeyenler, sezaryen ile doğum yapanlar, çoğul doğum yapan kadınlar, kronik hastalığı olanlar veya gebelikle ilgili hastalıkları olanlar, anomalili bebek doğuranlar, gebeliği sırasında vitamin veya ilaç kullananlar çalışmaya alınmamıştır.

5.3. Araştırmanın Örnekleme

Örnek büyüklüğünü yüzde seksen güçte ($\beta=0.20$) ve yüzde doksanbeş güven düzeyinde ($\alpha=0.05$) belirlemek için $n = 2 * \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)\Pi}{\mu1 - \mu2} \right]^2$ formülü kullanıldı (111). Buna göre her iki grupta örnek hacmi en az 27 olarak belirlendi. Yapılan çalışmalarda sigara içen ve içmeyen kadınların kordon

kanında MDA ve çalışacağımız diğer parametrelerin normal ve sigaraya bağlı değerleri tam olarak kesin olmadığından sigara içen gruba 30, sigara içmeyen grubada iki katı olacak şekilde 60 kadın olmak üzere, toplamda 90 kadını kapsayacak şekilde çalışma planlandı.

5.4. Verilerin Toplanması

Gestasyonel haftası 37–40 arasında olan, doğum yapan 30 sigara içen ve 60 sigara içmeyen kadının 8–10 ml kordon kanı umbilikal venden enjektör içine aspire edilerek EDTA'lı ve sitratlı tüplere aktarıldı. 10 dakika boyunca 1500 g'de sanrifüj edilerek serum ve plazmaları hücrelerden ayrıldı. Çalışma yapılıncaya kadar bütün örnekler porsiyonlar halinde kapaklı ependorf tüplerinde koruyucu kullanılmaksızın –80°C'de saklandı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Kadınların sosyodemografik, sigara içme ve maruziyetleri, gebelikteki sağlık durumları, doğum bilgileri ve bebeğin parametrelerini içeren 45 sorudan oluşan anket yüzyüze görüşme tekniği ile araştırmacı tarafından uygulandı. Bebekler doğumdan sonra çıplak olarak 10 g hasasiyette standart tartı ile tartıldı. Boy ölçüsü, baş çevresi doğumdan sonra ilk gün içerisinde aynı standart mezura ile ölçüldü. Baş çevresi, önde alın, yanlarda kulak kepçesi üstünden ve arkada oksipital çıkıntından geçen hat üzerinden mezura ile ölçüldü.

Doğum sonrası 1. ve 5. dakikalarda bebeklere Apgar skorlaması yapıldı. Tüm kadınlara sigara içmenin ve maruz kalmanın kendilerine ve bebeklerine vereceği zararlar hakkında bilgi verilerek, bu konuda yardım almak isteyenlere gerekli destek verildi.

5.4.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Bu formda, gebelerin sosyodemografik bilgileri; gebelerin yaşları, eğitim düzeyleri, çalışma durumları, önceki gebelik sayıları ve özellikleri, gebelik öncesi ve sonrası kiloları, gebenin ve eşinin sigara içme durumları, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü, babanın yaşı ve eğitimi, babanın işi, evde sigara içen kişi sayısı, gelir düzeyi, son adet tarihine göre gestasyon yaşı sorgulanıp doğum sonrası bebeğin özellikleri ile amniyon mayinde mekonyum olup olmadığı kaydedildi. Ayrıca sigara kullanan gebelerin bağımlılık düzeyini saptayabilmek amacıyla Fagerstrom bağımlılık testi uygulanmıştır.

Fagerstrom bağımlılık testi:

1-) Günde ne kadar sigara içiyorsunuz?.....adet sigara

Puanlama: 1-10 arası: 0 puan 11-20 arası: 1 puan

21-30 arası: 2 puan 31 ve üzeri: 3 puan

2-) Sabah ilk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?

Puanlama: ilk 5 dakika içinde: 3 puan 6-30 dakika içinde: 2 puan

31-60 dakika içinde: 1 puan 1 satten sonra: 0 puan

3-) Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde içmeden durmakta zorlanıyor musunuz?

Puanlama: Evet: 1 puan Hayır: 0 puan

4-) Uyanmayı izleyen ilk saatlerde günün diğer saatlerine göre daha sık mı sigara içersiniz?

Puanlama: Evet: 1 puan Hayır: 0 puan

5-) Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olduğunuzdada sigara içer misiniz?

Puanlama: Evet: 1 puan Hayır: 0 puan

6-) Gün boyu içtiğiniz sigaralardan hangisi size en hoş geliyor?

Puanlama: Sabahın ilk sigarası: 1 puan Diğerleri: 0 puan

Fagerstrom Bağımlılık Puanlaması: 0–2 puan: Çok az, 3–4 puan: Az, 5 puan:

Orta, 6–7 puan: Yüksek, 8–10 puan: Çok yüksek bağımlılığı gösterir.

5.5. Kordon Kanı Örneklerinin Analizi

Biyokimyasal parametrelerden MDA, Vit A ve E plazmada; SOD, TAC ve İMA düzeyleri serumda ölçüldü.

5.5.1. Plazmada MDA Ölçümü:

Bu çalışmada Hunter ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Temel prensip lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek pembe renkli kompleks oluşturmasıdır. Bu pembe renkli ürünün absorbansı 530 nm’de ölçülmektedir. 1,1’,3,3’-tetraetoksipropan kullanılarak 2,5–5-10-25 µmol/L olacak şekilde standart seriler hazırlandı. Örnek gibi çalışılarak standart konsantrasyon-absorbans eğrisi oluşturuldu. Standart ve örneklerin absorbanslarının ölçümünde Spekol marka spektrofotometre kullanıldı. Örneklerin absorbanslarına göre konsantrasyonlarının tayini standart absorbans-konsantrasyon eğrisine göre yapıldı. Plazma MDA konsantrasyonları µmol/L olarak verildi. Tüm kimyasal maddeler Sigma- Aldrich firmasından temin edildi.

5.5.2. Serumda TAC Ölçümü:

Bu amaçla antioksidan çalışma kiti (Cayman Antioxidant Assay Kit, Cayman Chemical Company, USA) kullanıldı. Yöntemin prensibi, örnekteki antioksidanların ABTS (2,2-Azino-di-[3-etilbenziazolin sülfonat]) radikalinin ABTS’ye oksidasyonunu metmyoglobin ile inhibe etmesi esasına dayanır. Üretilen ABTS miktarı 750 nm ya da 405 nm’ de absorbanslarının okunmasıyla

belirlenir. Örnekteki antioksidanların ABTS'nin oksidasyonunu inhibe etme kapasiteleri suda çözünen bir tokoferol analogu olan Trolox bileşiğindeki ile karşılaştırıldı ve birimi milimolar Trolox eşdeğeri (mM Trolox) şeklinde verildi.

5.5.3. Serumda SOD Aktivitesinin Ölçümü

Bu amaçla süperoksit dismutaz aktivitesi ölçüm kiti (Cayman Superoxide Dismutase Assay Kit, Cayman Chemical Company, USA) kullanıldı. Yöntemin prensibi ksantin oksidaz ve hipoksantin tarafından üretilen süperoksit radikalının tetrazolyum tuzu ile saptanması esasına dayanır. 1 Ünite SOD enzim aktivitesi süperoksit radikalının %50'sinin dismutasyonu için gereken enzim miktarı olarak tanımlanır. Bu yöntemle SOD'nin üç tipinin (Cu/Zn, Mn-, Fe-SOD) toplam aktivitesi ölçülür. SOD enzim aktivitesi U/mL cinsinden verildi.

5.5.4. Vit A ve Vit E Ölçümü

A ve E vitaminlerinin plazmadaki düzeyleri HPLC yöntemi ile Thermo marka (Thermo Scientific, USA) HPLC sisteminde Recipe marka (Recipe Chemicals+Instruments GmbH, Germany) vitamin A-E analiz kiti kullanılarak ölçüldü. Plazma örnekleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda hazırlandı ve HPLC sistemine enjekte edildi. Her bir örnek için A ve E vitaminine ait kromatogram pikleri elde edildi. Plazma A vitamini konsantrasyonları µg/L ve E vitamini konsantrasyonları ise mg/L olarak verildi.

5.5.6. İMA Ölçümü

İskemi modifiye albümin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle albümin kobalt bağlama testi ile değerlendirildi. Myokardiyal iskeminin insan serum albümininde değişikliklere neden olduğu ve bunun ekzojen Co (II) bağlanmasını azalttığı bulunmuştur. Albüminde iskemiye bağlı oluşan konformasyonel değişikliğin dışarıdan kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobaltların

spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmesine ise Albümin Kobalt Bağlama Testi (ACB test) denmiştir. Yöntemin prensibi ise kısaca şöyledir: İskemi modifiye albumin konsantrasyonu serum örneğine bilinen bir miktarda Co (II) eklenmesi ve bağlanmamış Co (II) iyonlarının ditiyotreitol (DTT) kullanılarak 470 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir (102). İMA konsantrasyonları standart olmadığından absorbans birimi (ABSU) cinsinden verildi. Tüm kimyasal maddeler Sigma- Aldrich firmasından temin edildi.

5.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler, SPSS 16.0 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik parametreleri olarak merkezi ölçütlerden aritmetik ortalama, standart hata, ortanca ve yüzde kullanıldı. Sigara içen ve içmeyen kadın grupları ile oksidatif stres markırları; MDA, TAC, SOD, Vit A, Vit E ve İMA arasında önemlilik testi olarak Student t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Ki-kare testi kullanıldı. Gebeliğinde sigara içen kadınların sigara içme miktarı ile oksidatif stres faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman bağıntı analizi kullanıldı. Doğum eylemi esnasında mekonyum mevcudiyeti ile sigara içme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Fisher's Exact testi kullanıldı. Önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

6. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 90 kadın alındı. Bu kadınların 30'u (%33.3) gebelik esnasında sigara içmiş, diğer 60 (%66.7) kadın ise gebeliği esnasında hiç sigara içmemiş olup aynı zamanda pasif sigara maruziyetleride bulunmamakta idi. Tüm kadınlar 37–40. gebelik haftalarında normal spontan vaginal doğum (NSVD) yapmış olup, gebeliği esnasında sigara içen 30 kadın ve gebeliğinde sigara içmeyen ve kontrol olarak alınan 60 kadın yaş, parite ve gebelik haftası yönünden benzer tutulup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yok idi ($p>0.05$) (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Gebeliklerinde Sigara İçen ve İçmeyen Kadınların Çalışmada Benzer Tutulan Özellikleri

	Sigara içenlerde (n=30) Ortalama ± SE	Sigara içmeyenlerde (n=60) Ortalama ± SE	<i>t</i>	<i>p</i>
Yaş	27.00 ± 0.90	26.53 ± 0.60	0.437	0.663
Parite	2.13 ± 0.19	1.91 ± 0.11	1.003	0.318
Doğum Sayısı	2.13 ± 0.19	1.86 ± 0.11	1.232	0.221

SE: Standart Error (standart hata)

Çalışmaya alınan 90 kadının genel olarak yaş ortalaması 27.00 ± 0.90 (ortalama=26,50, min=18.00, maks=37.00) olarak bulundu. Kadınların %5.6'sı okuryazar değil (n=5), %1.1'i okuryazar (n=1), %76.6'si ilkokul mezunu (n=69), %10'u ortaokul mezunu (n=9), %5.6'sı lise mezunu (n=5), %1.1'i yüksekokul veya üniversite mezunu (n=1) idi. Çalışma durumlarına baktığımızda ise %97.8'i (n=88) çalışmıyor, %2.2'si (n=2) çalışıyordu.

Gebelikleri esnasında sigara içen kadınların sigara içme özelliklerinin dağılımı Tablo 6. 2’de görülmektedir. Kadınların sigaraya başlama yaş ortalamaları 21.20 ± 5.53 olarak bulundu. İçtikleri sigara miktarına baktığımızda günde ortalama 5.70 ± 5.05 adet; birinci trimesterde 2.80 ± 1.12 , ikinci trimesterde 2.80 ± 1.18 , üçüncü trimesterde 2.70 ± 0.95 olup trimesterler arası sigara içme miktarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Sigara içen kadınların %70’inin ($n=21$) eşide sigara içmekte idi. Gebeliğinde sigara kullanan kadınların Fagerstrom bağımlılık puanlarını değerlendirdiğimizde ortalama 2.16 ± 1.89 olarak bulduk. Fagerstrom bağımlılık puanlarını kategorize ettiğimizde %63’ünde çok az, % 26.7’inde az, %3.3’ünde orta, % 6.7’inde yüksek olarak bulundu.

Tablo 6.2. Gebeliğinde Sigara İçen Kadınların Sigara İçme Özellikleri

Kadınların sigara içme özellikleri (n=30)	Ortalama \pm SD (ortalama, minimum, maksimum)
İçilen sigara miktarı (adet)	5.70 ± 0.92 (ortalama=4.00, min=2.0, maks=20.00)
Fagerstrom puanı	2.16 ± 0.39 (ortalama=2.00, min=0.0, maks=7.00)
Sigaraya başlama yaşı (yıl)	21.20 ± 1.00 (ortalama =22.50, min=8.0, maks=29.0)
Sigara içme süresi (ay)	69.60 ± 9.10 (ortalama =60.0, min=12.0, maks=204.0)
Birinci trimester içme miktarı (adet)	2.80 ± 0.20 (ortalama =3.00, min=1.0, maks=8.0)
İkinci trimester içme miktarı (adet)	2.80 ± 1.18 (ortalama =3.00, min=1.0, maks=8.0)
Üçüncü trimester içme miktarı (adet)	2.70 ± 0.95 (ortalama =3.00, min=1.0, maks=6.0)

SS: Standart Deviasyon

Gebeliğinde sigara içen ve içmeyen kadınların sosyodemografik özellikleri Tablo 6.3’de görülmektedir. Kadınların eğitim durumları ($p=0.764$) ve çalışma

durumları ($p=0.206$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya alınan kadınların eşlerinin yaş ortalaması sigara içenlerde 30.36 ± 0.92 yıl, sigara içmeyenlerde 28.9 ± 0.57 yıl olarak bulundu ($p=0.177$). Eşlerin eğitimleri ($p=0.327$) ve meslekleri ($p=0.332$) arasında her iki grupta istatistiksel anlamda fark bulunamadı. Çalışmamızda ortalama gelir düzeyleri sigara içenlerde 573.83 ± 78.08 YTL, içmeyenlerde 556.66 ± 25.22 YTL olup bu her iki grupta istatistiksel anlamda fark yoktu ($p=0.794$).

Tablo 6.3. Gebeliğinde Sigara İçen ve İçmeyen Kadınların Sosyodemografik Özellikleri

Sosyo-demografik özellikler	Sigara içenler (n=30)		Sigara içmeyenler (n=60)		Toplam (n=90)		X^2/t	p
	n	%	n	%	n	%		
Eğitim								
İlkokul ve altı	24	32.0	51	68.0	75	100.0	0.090	0.764
Ortaokulve üzeri	6	40.0	9	60.0	15	100.0		
Meslek								
Evhanımı	28	31.8	60	68.2	88	100.0	1.598	0.206
Çalışan	2	100.0	0	0.0	2	100.0		
Eşin yaşı Ort±SE	30.36 ± 0.92		28.9 ± 0.57				1.362	0.177
Eşlerin eğitimi								
İlkokulve altı	20	38.5	32	61.5	52	100.0	0.962	0.327
Ortaokulve Üzeri	10	26.3	28	73.7	38	100.0		
Eşlerin mesleği								
İşçi	12	38.7	19	61.3	31	100.0	0.939	0.332
İşsiz ve sigortasız çalışan	18	30.5	41	69.5	59	100.0		
Gelir (YTL) Ort±SE	573.83 ± 78.08		556.66 ± 25.22				0.262	0.794

Kadınların fizik muayene bulgularından boy 163.80 ± 0.82 cm, 163.68 ± 0.63 cm ($p>0.05$), hamilelikte alınan toplam kilo 14.6 ± 0.74 kg, 13.83 ± 0.58 kg ($p>0.05$), sistolik arter basıncı 115 ± 1.57 mmHg, 116.83 ± 0.90 mmHg ($p>0.05$), diyastolik arter basıncı 77 ± 0.82 mmHg, 77.83 ± 0.63 mmHg ($p>0.05$) bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamadı (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Çalışmaya Alınan Kadınların Çalışma Esnasında Saptanan Fizik Muayene Bulguları

FM bulguları	Sigara içenler (n=30) Ortalama± SE	Sigara içmeyenler (n=60) Ortalama ± SE	t	p
Anne boyu (cm)	163.80 ± 0.82	163.68 ± 0.63	0.110	0.913
Annede kilo alma (kg)	14.6 ± 0.74	13.83 ± 0.58	0.812	0.419
Anne diyastolik TA (mmHg)	77 ± 0.82	77.83 ± 0.63	0.468	0.641
Anne sistolik TA (mmHg)	115 ± 1.57	116.83 ± 0.90	1.011	0.317

Çalışmadaki tüm kadınlar normal spontan vajinal yol ile doğum yapmış olup, her iki grup travay süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.678$) (Tablo 6.5).

Tablo 6.5 . Çalışmaya Alınan Kadınların Travay Süresi

	Sigara içenler (n=30) Ortalama ± SE	Sigara içmeyenler (n=60) Ortalama± SE	t	p
Travay süresi (saat)	8.60 ± 0.36	8.78 ± 0.25	0.416	0.678

Çalışmamızda toplamda 90 yenidoğanın 51'i kız (%56), 39'u erkek (%44) idi. Yenidoğan özelliklerinden sigara içen ve sigara içmeyen kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları sırasıyla 3115.66 ± 80.72 gr ve 3263.33 ± 44.29 gr olup sigara içenlerin bebeklerinin doğum ağırlığı içmeyenlere göre 148 gr daha düşük saptandı, fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p=0.085$). Bebeklerin doğum boyları 49.30 ± 0.325 cm, 49.91 ± 0.137 cm ($p=0.089$) ve baş çevreleri arasında da 33.86 ± 0.27 cm, 34.30 ± 0.15 cm ($p=0.141$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Yenidoğanların doğumdan sonra Apgar skorlarını değerlendirdiğimizde, sigara içen kadınların bebeklerinde, içmeyen kadınların bebeklerine göre 1.dakika Apgar skorları (9.10 ± 0.22 , 9.73 ± 0.09 , $p=0.014$) anlamlı derecede düşük bulunurken 5.dakika Apgar skorunda istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı ($p=0.067$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Yenidoğanların Özellikleri

Yenidoğanların özellikleri	Sigara içenler (n=30) Ortalama \pm SE	Sigara içmeyenler (n=60) Ortalama \pm SE	<i>t</i>	<i>p</i>
Doğum ağırlığı (gr)	3115.66 ± 80.72	3263.33 ± 44.29	1.744	0.085
Doğum boyu (cm)	49.30 ± 0.325	49.91 ± 0.137	1.745	0.089
Baş çevresi (cm)	33.86 ± 0.27	34.30 ± 0.15	1.484	0.141
Apgar 1.dakika	9.10 ± 0.22	9.73 ± 0.09	2.566	0.014
Apgar 5.dakika	9.60 ± 0.14	9.90 ± 0.05	1.886	0.067

Tablo 6.7. Doğum Eylemi Esnasında Mekonyum Mevcudiyeti

	Sigara içenler (n=30)		Sigara içmeyenler (n=60)		Toplam (n=90)		X^2	<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%		
Mekonyum varlığı								
Var	3	50.0	3	50.0	6	100.0	0.201	0.396
Yok	27	32.1	57	67.9	84	100.0		

Çalışmamızda gebeliğinde sigara içen ve içmeyen kadınların kordon kanındaki oksidatif stres göstergelerini değerlendirdiğimizde İMA sigara içenlerde (0.913 ± 0.02) sigara içmeyenlere göre (0.830 ± 0.01) yüksek olarak bulunmuş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.050$). Lipid peroksidasyon ürünlerinden biri olan MDA sigara içenlerde (5.17 ± 0.25) sigara içmeyenlere göre (3.60 ± 0.06) yüksek olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.000$). Oksidatif stres markırlarından antioksidan enzim grubundan olan SOD sigara içenlerde (8.22 ± 0.14) sigara içmeyenlere göre (8.63 ± 0.14) düşük olarak saptanmış olup istatistiksel açıdanda anlamlı idi ($p=0.045$). TAC sigara içenlerde (3.25 ± 0.15) sigara içmeyenlere göre (4.08 ± 0.09) düşük olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.000$). Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre antioksidan vitaminlerden Vit A (339.06 ± 17.52 , 454.91 ± 16.56 , $p=0.000$) ve Vit E (2.80 ± 0.15 , 7.58 ± 0.38 , $p=0.000$) düşük olarak bulunup istatistiksel açıdan anlamlı idi (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Gebeliğinde Sigara İçen ve İçmeyen Kadınların Kordon Kanında Saptanan Oksidatif Stres Markırları ve İskemi Modifiye Albümin

Oksidatif stres markırları	Sigara içenler (n=30) Ortalama ± SE	Sigara içmeyenler (n=60) Ortalama ± SE	<i>t</i>	<i>p</i>
İMA (ABSU)	0.913 ± 0.02	0.830 ± 0.01	2.861	0.050
MDA (µmol/L)	5.17 ± 0.25	3.60 ± 0.06	5.958	0.000
SOD (U/ml)	8.22 ± 0.14	8.63 ± 0.14	2.042	0.045
TAC (Mm Trolox)	3.25 ± 0.15	4.08 ± 0.09	4.719	0.000
Vit A(µg/L)	339.06 ± 17.52	454.91 ± 16.56	4.367	0.000
Vit E(mg/L)	2.8 ± 0.15	7.58 ± 0.38	11.497	0.000

Sigara içme durumu ile İMA düzeyi ($r:0.325$, $p:0.002$) arasında orta kuvvette pozitif yönde korelasyon saptandı. MDA düzeyi ($r:0.636$, $p:0.000$) ile olan korelasyonu ise kuvvetli pozitif yönde idi. Sigara içme durumu ile SOD düzeyi ($r:-0.237$, $p:0.024$) arasında zayıf kuvvette negatif korelasyon saptandı. Sigara içme durumu ile TAC düzeyi ($r:-0.420$, $p:0.000$) ve Vit A düzeyi ($r:-0.443$, $p:0.000$) arasında orta kuvvette negatif korelasyon saptandı. Sigara içme durumu ile Vit E düzeyi ($r:-0.795$, $p:0.000$) arasında kuvvetli negatif yönde korelasyon saptandı (Tablo 6.9, Tablo 6.10).

Tablo 6.9. Sigara İçme Durumu ile İMA, MDA, SOD Düzeylerinin Korelasyonu

Oksidatif stres Markırları	İMA		MDA		SOD	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Sigara içme	0.325**	0.002	0.636**	0.000	-0.237*	0.024

Tablo 6.10. Sigara İçme Durumu İle TAC, Vit A, Vit E Düzeylerinin Korelasyonu

Oksidatif stres Markırları	TAC		Vit A		Vit E	
	r	p	r	p	r	p
Sigara içme	-0.420**	0.000	-0.443**	0.000	-0.795**	0.000

****:**Önemlilik derecesi 0.01

*****:Önemlilik derecesi 0.05

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda gebeliğinde sigara içen 30 kadın ile gebeliğinde sigara içmeyip pasif sigara maruziyetinde bulunmayan 60 kadının kordon kanında oksidatif stres faktörlerinden İMA, MDA, SOD, VitA, VitE, TAC düzeylerini araştırarak sigaranın kordon kanında oksidatif stresi artırıp arttırmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamıza katılan kadınlar arasında sigara içen ve içmeyen gruplar arasında yaş, parite, doğum sayısı benzer tutuldu (Tablo 6.1). DSÖ günde bir adet sigara içen bireyi sigara içicisi olarak tanımlamaktadır (112). Bu nedenle bizde çalışmamızda sigara içen kadınlarda sigara içme kriteri olarak hergün bir adet düzenli sigara içme durumunu kriter olarak aldık. Gebeliğinde sigara içen kadınlar günde ortalama 5.70 ± 5.05 adet, minimum iki, maksimum yirmi adet sigara içmekteydiler (Tablo 6.2).

Gebeliğinde sigara içen ve içmeyen kadınların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde kadınların eğitim durumları, çalışma durumları, eşlerin eğitimleri, eşlerin meslekleri, gelir durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6.3). Gebeliğinde sigara içen ve içmeyen kadınlar arasında fizik muayene özelliklerinden anne boyları, gebelikte alınan kilo, sistolik ve diyastolik tansiyonları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yok idi (Tablo 6.4). Her iki grup arasında doğum özelliklerinden travay süresi ve mekonyum varlığı açısından da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6.5, 6.7).

Gebelikte sigara içilmesi veya ortamdaki sigara dumanının solunması fetüsün gelişmesini, bebek sağlığını ve gelişimini etkileyebilmektedir (17). Sigaraya bağlı DDA'nın, sigara dumanındaki toksik maddelerin fetüsün

gelişimini engellemesi, annenin sigaraya bağlı olarak yetersiz beslenmesi, plasentaya giden kanın azalması ve sigara içenlerde antioksidan düzeylerinin daha düşük olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (113). Çalışmamızda toplam 90 yenidoğanın özelliklerini değerlendirdiğimizde, sigara içen ve sigara içmeyen kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları sırasıyla 3115.66 ± 80.72 gr ve 3263.33 ± 44.29 gr olup, sigara içen kadınların bebeklerinin doğum ağırlığı içmeyen kadınların bebeklerine göre 148 gr daha düşük olarak tespit edilmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p=0.085$). Doğum boyları ($p=0.089$) ve baş çevreleri arasındada ($p=0.141$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Duran ve ark.'larının gebeliğinde aktif sigara içen 26 kadın ve gebeliğinde sigara içmeyen 35 kadın ile yaptıkları çalışmada, sigara içen kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları ile sigara içmeyen kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (114). Ülkemizde Yeltekin ve ark. nın yaptığı çalışmada da gebeliğinde sigara içen ve içmeyen kadınlar arasında bebeklerinin doğum ağırlıkları sırasıyla 3145 ± 668 gr ve 3414 ± 476 gr olarak bulunmuş olup sigara içen annelerin bebeklerinin doğum ağırlığı daha düşük olarak saptanmış ($p=0.020$), baş çevresi ve boyları arasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır (113). Boyacı ve ark.'nın yaptığı çalışmada da maternal sigara içim öyküsü olan ve olmayan kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları, doğum boyları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$) (67). Kırımı ve ark. gebelikte sigara içiminin fetus ve plasentaya etkilerini araştırmak amacıyla gebeliğinde sigara içen 32 kadın ve gebeliğinde sigara içmeyen 100 kadının bebeklerinin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevrelerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda sigara içen kadınların bebeklerinin

doğum ağırlığı sigara içmeyen kadınların bebeklerinin doğum ağırlığına göre 325 gr düşük olarak bulunmuş ve bu durum istatistiksel açıdanda anlamlı iken ($p=0.012$), doğum boyu ve baş çevreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilememiştir (115). Alp ve ark. 54 gebeliğinde sigara içen ve 54 sigara içmeyen toplam 108 gebe ile yaptıkları çalışmada sigara içen kadınların bebeklerinde doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.01$) (116). Marakoğlu ve Sezer'in Sivas Doğumevi Hastanesinde doğum yapan kadınlarda yaptıkları çalışmada gebelik esnasında sigara içmeyi sürdürenlerin bebeklerinin hiç içmemiş veya gebelik öncesi bırakmış olanların bebeklerine göre ortalama 112 g daha düşük ağırlıkta doğduklarını göstermişlerdir (17). Gebeliğinde sigara içen kadınların bebeklerinin özelliklerini karşılaştıran çalışmaların çoğunda gebelikte sigara içmenin düşük doğum ağırlığına neden olabildiğine dair yayınların (17, 113, 115, 116) yanında az sayıda da olsa gebelikte sigara içiminin, yenidoğanın doğum ağırlığını etkilemediğini gösteren yayınlarda mevcuttur (38). Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebeliğinde sigara içen kadınların bebeklerinin doğum ağırlığındaki bu farklılıkları, gebeliğinde sigara içen kadınlarda, kadının metabolik genlerindeki polimorfizme bağlı olarak bebeklerinin doğum ağırlığının değişebileceğini göstermişlerdir (117). Doğum ağırlığı üzerine anneye ait niteliklerinde etkili olduğu bilinmektedir. Alp ve ark. gebelikte içilen sigara sayısında önemli olduğunu, sigara sayısı arttıkça yenidoğan bebeklerin ağırlıklarının azaldığını bildirmiştir (116). Yapılan bu çalışma sonuçlarındaki farklılıkların, çalışmaya alınan örneklem sayısından, karıştırıcı faktörlerin etkisinden, gebelikte içilen sigara miktarı ve süresinden, anneye ait faktörlerden ve istatistiksel analiz seçiminden de kaynaklanabileceği düşünülmelidir.

Yenidoğan bebeğin mortalite ve morbiditesini değerlendirmek amacıyla, doğum sonrasında bazı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan Apgar skorlaması yenidoğanın klinik durumunu hızlıca değerlendirmek üzere sunulmuş klasik bir yöntemdir (114). Apgar skorlaması doğumu takiben 1. ve 5.dakikalarda değerlendirilir. Bu skor doğumda bebeğin resüsitasyona gereksinim duyup duymadığı ve resüsitasyon çabalarına ne kadar yanıt verdiği hakkında fikir verir. Skorlamada beş parametre; kalp ritmi, solunum, kas tonusu, uyarıya yanıt, deri rengi değerlendirilip her bir parametre 0-2 puan arasında değerlendirilerek toplam puan elde edilir. Sekiz-on puan arası bebeğin iyi durumda olduğunu, dört-yedi puan arası bebeğin tehlikede olduğunu, sıfır-dört puan arası bebeğin durumunun çok ağır olduğunu gösterir. Birinci ve beşinci dakika Apgar skorlarının düşüklüğü bebeğin resüsitasyona gereksinim duyduğunu gösterir (118). Apgarı etkileyen anne ve bebeğe ait etmenlerden biri olarak (bağımsız değişken) sigara ele alındığında bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları sigara içen kadınların bebeklerinde, sigara içmeyen kadınların bebeklerine göre 1.dakika da ($p=0.014$) anlamlı derecede düşük bulunurken 5.dakikada iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0.067$). Yapılan çeşitli çalışmalarda sigara içimi ile Apgar skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmakla birlikte (119, 120); sigara içimi ile Apgar skorlarının etkilenmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur (121). Toyran anne karnında sigaraya maruz kalan bebeklerin 5.dakika Apgar skorlarının daha düşük olduğunu bildirmiştir (1). Nikotin adrenerjik stimülasyon ve fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri yanında fetal kardiyak kontraktilitede artma ve uteroplental perfüzyonda azalmaya neden olarak fetal hipoksiye neden olur (122). Umbilikal kord kan gazları değerleri fetal oksijenasyon ve asit-

baz durumunu gösteren güvenilir bir metoddur (114). Duran ve ark.'larının çalışmasında olduğu gibi pek çok yayında da umbilikal arter pH değerleri ile Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir ($p<0.05$) (114, 123, 124). Bütün bu bilgiler sigara içenlerde oluşan fetal hipoksinin ve plasental iskeminin Apgar skorlarına da yansıdığını düşündürmektedir. Apgar üzerine etkili faktörlerin kontrol değişkenlerine göre analizi daha doğru bilgi verecektir.

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (124) . Oksijen, oksidasyon tepkimelerinde rol alması nedeniyle hücreler için vital bir fonksiyona sahiptir. Ancak bilinmektedir ki anaerobik canlılarda dahil olmak üzere toksik etkili olan moleküler oksijen değil, tam indirgenmemiş oksijen metabolitleri ve oksijen radikalleridir (125). Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu ve organizmada patolojik olayları tetikleyen oksidan strese katkıda bulunan önemli faktörlerden biride sigara içimidir. Sigara dumanı birçok oksidan ve prooksidan madde içerir, bu maddeler aracılığıyla in vivo oksidatif stresi arttırabilir (11, 126). Bizim çalışmamızda gebeliğinde sigara içen kadınların kordon kanında oksidatif stres faktörlerinden MDA'yı artmış, iskemi modifiye albümini artmış, antioksidan enzim grubundan SOD'ı azalmış, antioksidan vitaminlerden Vit A ve Vit E'yi azalmış, TAC'ı azalmış olarak bulduk. Laskowska-Klita ve ark.'da gebeliklerinde sigara içen kadınların bebeklerinde kord kanında Vit A ve Vit E düzeylerinin, SOD ve glutatyon aktivitesinin, plazma antioksidan kapasitesinin gebeliğinde sigara içmeyen kadınlardakine göre azaldığını, lipid peroksidlerinin ise artmış olduğunu göstermişlerdir (51).

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albümin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albümin yapısındaki son amino terminali kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı gibi nedenler bu transisyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır (127). Artan serbest oksijen radikalleri serum albümininin N-terminal ucunu etkilemekte ve iskemi modifiye albümin oluşumunu arttırmaktadır (128). Roy ve ark. albümini OH⁻ radikali ile muamele edip ortama askorbat katmışlar ve albüminin ancak bir kısmında modifikasyon meydana geldiğini göstermişlerdir. Serbest oksijen radikalleri üretiminin invitro ortamda bir takım strüktürel değişiklikler oluşturup albüminin N-terminal ucunda sentetik tetrapeptid oluşturduğunu, aynı şekilde albüminin Co⁺² bağlama kapasitesini de önemli ölçüde azalttığını belirlemişlerdir (128). Gugliucci ve ark. komplike ve komplike olmayan doğumlarda kord kanında İMA düzeyleri ile ilgili vaka kontrol çalışması sonucu dokularda azalmış kan akımı ya da plasental iskemi durumlarında İMA düzeylerinde artış meydana geldiğini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışma sonrasında elde ettikleri verilerle kord kanındaki İMA düzeylerinin fetal hipoksinin bir indikatörü olabileceğini ve İMA'nın fetal dokulardaki iskemiye gösterebileceğini belirtmişlerdir (129). Bizim çalışmamızda da gebeliğinde sigara içen ve içmeyen kadınların kordon kanında İMA düzeyleri gebeliğinde sigara içenlerde gebeliğinde sigara içmeyenlere göre yüksek olarak bulunmuş olup, bu durum istatistiksel açıdan da anlamlı idi ($p=0.050$). Son yıllarda gebelikte sigara içiminin oksidatif stresle ilişkisini göstermek amacıyla bazı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen ülkemizde

özellikle sigara içimine bağlı plasental iskemiye saptamak için İMA düzeyini değerlendiren bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Gebelikte sigara içimi ve iskemi belirteci olarak İMA arasındaki ilişkiyi gösterecek ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Serbest radikallerin hücre zarı yapısındaki doymamış yağ asitlerine saldırısı sonucu başlayan lipid peroksidasyonu konjuge dienler ve bazı toksik aldehit ürünlerinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu ürünlerden en bilineni malondialdehittir (12). MDA düzeyi serbest oksijen radikallerinin dokularda oluşturduğu lipid peroksidasyonunun, dolayısıyla oksidatif stresin en duyarlı göstergelerinden biridir (125). Çalışmamızda MDA gebeliğinde sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre yüksek olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.000$). Delibaş ve ark. tarafından 10 adet rat bir ay boyunca günde 2 saat sigara dumanına maruz bırakılmış ve aynı sayıdaki kontrol grubu rata göre eritrosit MDA düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır ($p < 0.05$) (130). Nielsen ve ark. 107 erkek ve 106 kadın ile yaptıkları çalışmada sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre lipid peroksidasyonu sonucu oluşan plazma MDA düzeylerini yüksek bulmuşlardır ($p=0.05$) (131). Orhan ve arkadaşları da oksidatif stres oluşturabilecek olaylar varlığında, kordon kanı MDA düzeyinin arttığını göstermişlerdir (132). Yine bazı çalışmalarda sigaraya bağlı eritrosit lipid peroksidasyonu ve antioksidan denge arasındaki ilişki araştırılmış ve eritrosit lipid peroksidasyonunda belirgin bir artış ve antioksidan enzimlerde azalma olduğu saptanmıştır (133, 134). Sigara içimiyle MDA düzeyinde artış olduğunu bildiren çalışmalar kadar MDA düzeylerinin değişmediğini belirten çalışmalarda mevcuttur (135). Sigara içen kadınların kordon kanında yüksek olarak

bulduğumuz MDA düzeyi sigaranın oksidatif stresi arttırdığı görüşünü desteklemektedir.

Vücuttaki hücre ve dokular serbest oksijen radikalleri ve reaksiyonlarını inhibe ederek bunların toksik etkilerini önleyen bir antioksidan sisteme sahiptir (125). Antioksidan savunma; serbest radikal metabolitlerinin üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre harabiyetinin onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak ayrımlanan beş değişik blokta yürür (84). Endojen antioksidanların en önemlisi SOD enzimidir (86). Delibaş ve ark. 10 vaka 10 kontrol olmak üzere 20 adet rat kullanıp 10'unu bir ay boyunca günde 2 saat sigara dumanına maruz bırakmış ve sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda antioksidan enzimlerden eritrositlerdeki SOD düzeyini düşük olarak saptamışlardır ($p<0.05$) (130). Chelchowska ve ark. ise gebelikte 3. trimesterde 1. trimestere kıyasla SOD aktivitesini %20 artmış olarak saptarken, gebeliklerinde sigara içen kadınların 3.trimester SOD aktivitesinin içmeyenlere oranla %15 daha düşük olduğunu saptamışlardır (136). Başkaran ve ark. ratları 30 gün günde 30 dakika süreyle sigara dumanına maruz bırakarak akciğer, karaciğer ve böbrek gibi organlarında meydana gelen değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında antioksidan enzim aktivitelerinde artış saptamışlardır (137). Bizim çalışmamızda ise SOD düzeyi gebeliklerinde sigara içen kadınlarda sigara içmeyenlere göre düşük olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan da anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.045$). Bu durum gebelikte sigara içiminin antioksidan enzim düzeylerinde azalmaya neden olup in vivo oksidatif stresi arttırdığını desteklemektedir.

Vitamin E lipofilik bir vitamin olup zincir kırıcı antioksidan etkisi ile lipid peroksidasyonunu engellemektedir (138). Vitamin A ise serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan doğal antioksidanlardandır (139). Çalışmamızda gebeliğinde sigara içen kadınlarda antioksidan vitaminlerden Vit A ($p=0.000$) ve Vit E ($p=0.000$) düzeyi gebeliğinde sigara içmeyen kadınlara göre düşük olarak bulunup sonuç istatistiksel açıdan da anlamlı idi. Bolisetty ve ark. serbest radikallere maruz kalan infantların maruz kalmayanlara göre daha az antioksidan vitamin düzeylerine sahip olduklarını bildirmişlerdir (142). Chelchowska ve ark. ise gebeliklerinde sigara içen kadınların kord kanındaki Vit A konsantrasyonunu, sigara içmeyenlerin kord kanındaki Vit A konsantrasyonlarının ancak %70-80'i kadar olduğunu belirlemişlerdir (139). Metcoff ve ark.'nın 388 gebe ile yaptıkları bir çalışmada sigara içen annelerde plazma beta karoten düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir (141). Chelchowska ve ark.'larının gebeliğinde sigara içmeyen 85 kadın ve sigara içen 62 kadın ile yaptıkları bir çalışmada sigara içen kadınların plazma ve eritrositlerinde Vit E düzeyini içmeyenlere göre daha düşük olarak saptamışlardır (142). Literatürdeki birçok çalışma bizim çalışmamızda da olduğu gibi gebeliklerinde sigara içen kadınlarda kord kanında Vit A ve Vit E konsantrasyonlarının azaldığını (113, 126, 139, 142) ve serbest oksijen radikallerinin nötralizasyonunda görev yapan antioksidanların tüketiminin arttığını (51, 126, 130, 136) göstermektedir.

Çalışmamızda TAC sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre düşük olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan da anlamlı idi ($p=0.000$). Ayçiçek ve İpek gebeliğinde sigara içen, içmeyen ve pasif maruziyeti olan kadınların kordon kanlarında TAC seviyelerini aktif sigara içicilerinde pasif sigara içicileri ve kontrollere kıyasla belirgin derecede daha düşük olarak bulmuşlardır ($p=0.017$)

(126). Chelchowska ve ark.'da TAC seviyesinin sigara içen kadınların bebeklerinin kordon kanında belirgin derecede azaldığını bildirmişlerdir (142). Fayol ve ark. ise pasif sigara içen annelerin infant kordon kanlarında TAC seviyelerinin düşük olduğunu göstermelerine rağmen gebeliğinde aktif sigara içenlerde bu durumu gösterememişlerdir (143). Sigara ve TAC arasındaki ilişkiyi vurgulamak amacı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

8. SONUÇ

Literatürde sigara içiminin oksidatif strese neden olup birçok olayın patofizyolojisinde yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Gebelikte sigara içimi hem anne, hem de bebek için birçok olumsuzluklara neden olabilmektedir. Çalışmamızda literatürde ki bazı çalışmalarda gösterildiği gibi gebeliğinde sigara içen kadınların kordon kanında gebeliğinde sigara içmeyen kadınların kordon kanına göre oksidatif stres faktörlerinden ve lipid peroksidasyonunun hassas göstergelerinden MDA'nın artmış, antioksidan enzim grubundan SOD'nin azalmış, antioksidan vitaminlerden Vit A ve Vit E, endojen ve eksojen antioksidanların toplam göstergesi TAC düzeylerinin azalmış olduğu saptanıp gebelikte sigara içiminin oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Sigaranın yol açtığı plasental iskemiye göstermede İMA'nın önemli bir markır olduğu, gebelikte iskemiye gösteren bir markır olarak kullanılabilceği ve bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

9. ÖZET

Bu çalışma, kesitsel tipte analitik bir araştırma olup, çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gebelerin kordon kanında oksidatif stres faktörleri ve İMA düzeylerinin belirlenmesi, sigaranın oksidatif strese neden olup olmadığı ve plasentada iskemiye yol açıp açmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma 01 Haziran 2007–01 Nisan 2008 tarihleri arasında Konya Faruk Sükan Çocuk ve Doğumevi Hastanesinde yapıldı. Çalışmamıza 37–40. gebelik haftasında normal spontan vajinal doğum yapan gebeliği sırasında sigara içen 30 kadın ve gebeliğinde sigara içmeyip, pasif maruziyetide olmayan 60 kadın alındı. Her iki grupta yaş, parite ve gebelik haftası benzer tutuldu. Kadınlara sosyodemografik, sigara içme ve maruziyetleri, gebelikteki sağlık durumları, doğum bilgileri ve bebeğin parametrelerini içeren 45 sorudan oluşan anket yüzyüze görüşme tekniği ile araştırmacı tarafından uygulandı ve bebeklerin boy, kilo gibi parametreleri araştırmacı tarafından ölçülerek, bebeklere apgar skorlaması yapıldı. Çalışmaya alınan kadınlardan alınan kordon kanında biyokimyasal parametrelerden MDA, Vit A ve E plazmada; SOD, TAC ve İMA düzeyleri serumda ölçüldü. Veriler, SPSS 16.0 paket programı ile kaydedilip, istatistiksel önemlilik testleri olarak Student-t, Ki-kare, Fisher's Exact testleri ve Spearman bağıntı analizi kullanıldı. Önemlilik düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

Çalışmamız sonucunda; yenidoğan özelliklerinden sigara içen kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları (3115.66 ± 80.72 gr, 3263.33 ± 44.29 gr, $p=0.089$) sigara içmeyenlerin kadınların bebeklerinin doğum ağırlığına göre 148 gr daha düşük olarak saptanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bebeklerin doğum boyları (49.30 ± 0.325 cm, 49.91 ± 0.137 cm,

$p=0.089$) ve baş çevreleri arasında da (33.86 ± 0.27 cm, 34.30 ± 0.15 cm, $p=0.141$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Doğum sonra Apgar skorlarını değerlendirdiğimizde, sigara içen kadınların bebeklerinde, içmeyen kadınların bebeklerine göre 1.dakika Apgar skorları (9.10 ± 0.22 , 9.73 ± 0.09 , $p=0.014$) anlamlı derecede düşük bulunurken 5.dakika Apgar skorunda (9.60 ± 0.14 , 9.90 ± 0.05 , $p=0.067$) istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı. Gebeliğinde sigara içen kadınların kordon kanında, gebeliğinde sigara içmeyen kadınların kordon kanına göre; oksidatif stres faktörlerinden malondialdehit düzeyini artmış (5.17 ± 0.25 , 3.60 ± 0.06 , $p=0.000$), İMA düzeyini artmış (0.913 ± 0.02 , 0.830 ± 0.01 , $p=0.050$), antioksidan enzim grubundan süperoksit dismutaz düzeyini azalmış (8.22 ± 0.14 , 8.63 ± 0.14 , $p=0.045$), antioksidan vitaminlerden Vit A (339.06 ± 17.52 , 454.91 ± 16.56 , $p=0.000$) ve Vit E düzeylerini azalmış (2.8 ± 0.15 , 7.58 ± 0.38 , $p=0.000$), TAC düzeyini azalmış (3.25 ± 0.15 , 4.08 ± 0.09 , $p=0.000$) olarak bulmuş olup, sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı idi.

Sonuç olarak gebelikte sigara içmenin kordon kanında oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozduğu ve oksidatif strese neden olduğu belirlendi. Gebelikte sigara içiminin kordon kanında iskemi modifiye albümini arttırması sigaranın plasental iskemiye neden olduğunu göstermiştir. Sigaranın plasental iskemiye neden olduğunu göstermede iskemi modifiye albüminin kullanılabilmesi için çalışmamızı destekleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sigara, gebelik, oksidatif stres, iskemi modifiye albümin

10. ABSTRACT

EVALUATION OF THE LEVELS OF OXIDATIVE STRESS FACTORS AND ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN IN THE UMBILICAL CORD BLOOD AMONG SMOKER AND NON SMOKER PREGNANT WOMEN

The aim of this cross-sectional study was to determine the oxidative stress factors in the funiculus blood of smoker and non-smoker impregnates the level of İMA, and to establish if cigarette causes oxidative stress, and ischemia in the placenta.

This study was carried out at Konya Faruk Sükan Children and Maternity Hospital between July 1st 2007 and April 1st 2008. 30 women who had normal spontaneous vaginal delivery at the 37th-40th gestational week and smoked during their pregnancy and 60 women who did not smoke during their pregnancy and were not exposed to smoking as passive were included in this study. Age, parity and gestational weeks of both groups were similar. A social demographic questionnaire of 45 questions including the parameters of smoking, exposure to smoking, health status during pregnancy, delivery records and the parameters of the infants was applied to the women face to face, and measuring the parameters of the infants such as height and weight, apgar scoring was done by the researcher. MDA, vitamin A and E levels were measured with biochemical parameters in the funiculus blood; SOD, TACand İMA levels were measured with serum in the plasma.

The data were recorded with SPSS 16.0 program and Student-t, Chi-square, Fisher's Exact tests and Spearman correlation analysis were used as statistical significance tests. $p < 0.05$ was considered as significant.

As a result of this study; the birth weight of the infants of the women who smoked (3115.66 ± 80.72 gr) was 148 gr lower than those of the non-smokers (3263.33 ± 44.29 gr), and this was not statistically significant ($p = 0.089$).

There was no statistically significance between their birth heights (49.30 ± 0.325 cm, 49.91 ± 0.137 cm, $p = 0.089$), and head circumference (33.86 ± 0.27 cm, 34.30 ± 0.15 cm, $p = 0.141$). When we evaluated the Apgar scores, while Apgar scores of the infants of the smoker women one minute after birth were considerably lower than non-smokers (9.10 ± 0.22 , 9.73 ± 0.09 , $p = 0.014$), Apgar scores five minutes after birth were not statistically significantly different (9.60 ± 0.14 , 9.90 ± 0.05 , $p = 0.067$).

When the funiculus blood of the smoker women during their pregnancy were compared with non-smoker women, MDA level, which is the oxidative stress factor, increased (5.17 ± 0.25 , 3.60 ± 0.06 , $p = 0.000$), İMA level increased (0.913 ± 0.02 , 0.830 ± 0.01 , $p = 0.050$), SOD in the anti-oxidant enzyme group decreased (8.22 ± 0.14 , 8.63 ± 0.14 , $p = 0.045$), of the anti-oxidant vitamins, Vit A (339.06 ± 17.52 , 454.91 ± 16.56 , $p = 0.000$) and Vit E levels decreased (2.8 ± 0.15 , 7.58 ± 0.38 , $p = 0.000$), TAC level decreased (3.25 ± 0.15 , 4.08 ± 0.09 , $p = 0.000$), and these results were statistically significant.

In conclusion, it was established that smoking cigarette during gestation unbalanced the level between the oxidant and anti-oxidant system and caused oxidative stress. It was also determined that increased İMA level as a result of smoking cigarette during pregnancy caused placental ischemia. Further studies

are required to support our study that ÎMA can be used to prove that smoking cigarette causes placental ischemia.

Key words: Cigarette, gestation, oxidative stress, ischemia modified albumin.

11. KAYNAKLAR

- 1-Toyran M. Gebelikte sigara içiminin çocuk sağlığı üzerindeki etkileri. Klinik Ped Derg 2005; 4: 17-23.
- 2-Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362: 847-852.
- 3-T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi: Hastalık yükü final rapor, Aralık 2004.
- 4-Kaufman N, Yach D. Tobacco control challenges and prospects. Bull World Health Organ 2000; 78: 867.
- 5-Desdicioğlu K, Malas M. Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler. S.D.Ü.Tıp Fak Derg 2006; 13: 47-54.
- 6-Tekbaş ÖF, Açıklı CH, Erkuvan E, Özkara B, Alp İ, Karademir İ. ve ark. Genç erişkin erkekler arasında nikotin bağımlılığı ve bunları etkileyen faktörler. TSK Kor Hek Bült 2006; 5: 105-108.
- 7-Şahin EM, Özer C, Çakmak H, Tunç Z, Taştan K, Eneç Can FN. Tıp fakültesi öğrencilerinin sigara içme ve bırakma durumları. T. Ü. Tıp Fak Derg 2007; 24: 1-4.
- 8-Bryd JC. Environmental tobacco smoke: Medikal and legal issues. Med Clin North Am 1992; 76: 377-398.
- 9-Zhang X, Shu XO, Yang G, Li HL, Xiang YB, Gao YT et al. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among chinese women nonsmokers. Am J Epidemiology 2005; 161: 213-218.
- 10-Boztaş G, Aslan D, Bilir N. Çevresel sigara dumanından etkilenim ve çocuklar. Sted 2006; 1: 75.

- 11-Sütçü R, Doğuç D, Aktürk O, Altuntaş O, Delibaş N. Subkronik nikotin uygulamasının, ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. S.D.Ü.Tıp Fak Derg 2006;13: 17-20.
- 12-Demir S, Özkurt S, Köseoğlu M, Enli Y, Aslan D, Gümüşsu N. Sigara içenlerde plazma lipid peroksidasyonu. Solunum Derg 2001; 3: 57-59.
- 13-Bilir N, Telatar TG, Yıldız AN. Sigarasız işyerleri. TC çalışma ve sosyal güvenlik bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, ÇASGEM, 2005, Yayın no:26.
- 14-Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. Eur Respir Monograph 2002; 21: 161-179.
- 15-Envorimental tobacco smoke air quality guidelines second edition WHO regional office for europe, Copenhagen, Denmark, 2000 erişim adresi: http://www.euro.who.int/document/aiq/8-1_ets.pdf erişim tarihi:12.12.2005.
- 16-Özmen Demirkaya B. Gebelikte sigara içiminin plasenta ve yenidoğan üzerine etkileri (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.
- 17-Marakoğlu K, Sezer RE. Sivas'ta gebelikte sigara kullanımı. C.Ü.Tıp Fak Derg 2003; 25: 157-164.
- 18-Demsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to and smoking cessation in pregnancy. Drug Safety. 2001; 24: 277-322.
- 19-Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe Taş Yayınevi, 1998; 2: 289-290.
- 20-Ashfaq M, Janjua MZ, Nawaz M. Effects of maternal **smoking** on placental morphology. J Ayub Med Coll Abbottabad 2003; 15: 12-15.
- 21-Fagerstrom KO, Heatherton TE, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assesment. Ear Nose Throat J 1992; 69: 763-767.

- 22-Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden gözden geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000 (Çev E. Köroğlu), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001; 96-97
- 23-Uncu G. Sigaranın fertilitte ve gebelik üzerine etkileri. Sigara ve Sağlık Ed. Özyardımcı N. Bursa 2002; 257-295.
- 24-Knoll M, Talbot P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pickup by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reprod Toxicol.*1998; 12:57-8.
- 25-Turgut M. Sigara, spermatogenez ve infertilite. *Androloji Bül* 2005; 20: 49-51.
- 26-Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. Sigara içiminin insan semen parametreleri ve hormonları üzerine etkileri. *Hum Rep* 2002;17: 1554-1559.
- 27- Mak V, Jarvi K, Buckspan M, Freeman M, Hechter S, Zini A. Smoking is associated with the retention of cytoplasm by human spermatozoa. *Urology.* 2000; 56: 463-466.
- 28- Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M, Gassne P, Behre HM, Greb RR, Kiesel L, Nieschlag E. Male smokers have decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2003 Jun; 79 Suppl 3: 1550-1554.
- 29- Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod.* 1998 Jun; 13: 1506-1513.

- 30-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.
- 31-Semiz O, Sözeri C, Cevahir R, Şahin S, Kılıçoğlu SS. Sakarya’da bir sağlık kuruluşuna başvuran gebelerin sigara içme durumlarıyla ilgili bazı özellikler. *Sted Derg* 2006; 15: 149-152.
- 32-Fisher N, Amitai Y, Haringman M, Meiraz H, Baram N, Leventhal A. The prevalence of smoking among pregnant and postpartum women in Israel: a national survey and review. *Health Policy* 2005; 73: 1-9.
- 33-Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 125-140.
- 34-Pagano R, La Vecchia C, Decarli A. Smoking in Italy, 1995. *Tumori* 1998; 84: 456-459.
- 35-Balle J, Olofsson MJ, Hilden J. Cannabis and pregnancy. *Ugeskr Laeger* 1999; 161:5024-5028.
- 36-Chatenoud L, Chiaffarino F, Parrazini F, Benzi G, Vecchia CL. Letters. Prevalence of smoking among pregnant women is lower in Italy than England. *BMJ* 1999; 318: 1012.
- 37-Steuerer A, Rosenbaum P, Heller WD, Scherer G, Sennewald E, Funk B, Schmidt W. Effect of smoking and antioxidant vitamin concentrations of pregnant patients on birth weight of newborn infants. *Z Geburtshilfe Neonatal* 1999; 203: 110-114.

- 38-Boyacı H, Büyükgöze B, Başığit İ, Yıldız F, Ilgazlı A, Duman C. Fetüsteki sigara dumanı maruziyetinin kord kanı kotinin düzeyi ile değerlendirilmesi. *Toraks Derg* 2006; 7: 115-119.
- 39-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: 907-915.
- 40-Larsen LG, Clausen HV, Jonsson L: Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 531-537.
- 41-Hızel Bülbül S, Ceyhun AG. Pasif sigara içiciliği. *Türk Aile Hek Derg* 2006; 10: 123-128.
- 42-Keskinoğlu P, Aksakoğlu G. Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda solunum sistemi üzerindeki etkileri. *Tur Ped Arş* 2007; 42: 136-141.
- 43-Ersu R, Arman AR, Save D, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004; 126:19-24.
- 44- Guneser S, Atici A, Alparslan N, Cinaz P. Effects of indoor environmental factors on respiratory systems of children. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 114-116.
- 45- Karakoç F, Dağlı E, Kut A, Pamukçu A. Çocuklarda pasif sigaraya maruziyetin serum kotinin düzeyi ile belirlenmesi. *Tur Klin Derg* 1998; 7: 77-82.
- 46-Himmelberger DU, Brown BW Jr, Cohen EN. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am J Epidemiol.* 1978; 108:470-479.
- 47-Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee

- consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health*. 1992; 82: 85-87
- 48-Chatenoud L, Parazzini F, Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, La Vecchia C. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol*. 1998; 8 : 520-526.
- 49-Çiçek N, Mungan M T. Geç gebelik kanamaları. *Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji*, İstanbul 2007; 345-346.
- 50-Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA: Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1976; 103:464-476.
- 51-Laskowska-Klita T, Szymborski J, Chelchowska M et al. Levels of lipid peroxides and of some antioxidants in placenta and cord blood of newborns whose mothers smoked during pregnancy. *Med Wieku Rozwoj*, 2001; 5: 35.
- 52-Garite TJ: Premature rupture of the membrans. In Creasy RK, Resnik R(eds): *Maternal and fetal medicine, Principles and Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 625-638.
- 53-Kitzmilller JL: Preterm premature rupture of the membrans. In Fuchs, Stubblefield PG(eds): *Preterm Birth: Causes, Preventionand Management*. Newyork: Mac Millai 1984; 298-322.
- 54-Lavery JP, Müller CE: Deformation and creep in the human corioamniotje sac. *Am J Obstet Gynecol*1979; 134: 366-375.
- 55-Longini M, Perrone S, Vezzosi P, Marzocchi B, Kenanidis A, Centini G et all. Association between oxidative stres in pregnancy and preterm ruptureof membranes. *Clinical Biochemistry* 2007; 10: 1016.
- 56-Meyer MD, Tonascia JA: Maternal smoking, pregnancy complications and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:494-502.

- 57-Nevzi O, Ertuğrul T. Düşük doğum tartılı yenidoğanlar ve postmatürelük. *Pediatri Kitabı İstanbul*, 2002; 208.
- 58-American academy of pediatrics committee on environmental hazards. Effects of cigarette smoking on the fetus and child. *Pediatrics* 1976; 57: 411-413.
- 59-Fox NL, Sexton M, Hebel RJ. Prenatal exposure to tobacco: I. Effects on physical growth at age three *Int J Epidemiol* 1990; 19: 66-71.
- 60-Bilir Ş, Başaran M. Gebelikte sigaranın zararlı etkileri. *Saglik Derg* 1997; 69: 3-24.
- 61-Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB et al. Exposure to tobacco smoke in utero and risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol*, 2001;154: 322.
- 62-Clementi M, Amon J and Ornoy A. Nato advanced research workshop on 'Drugs in Pregnancy: Consensus Conference on Teratogen Information Services, Prage,16-18 April 2004 *Rep Tox* 2004;19: 239-260.
- 63-Dozor AJ. Primary pediatric pulmonology. NewYork, Futura Publishing Company, 2001: 2790.
- 64-Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 898-904.
- 65-Flores DA, De Biase D, Riva P, Tito A, Crippa L, Mariani E. Influence of maternal smoking on cord serum IgE levels in newborns. *Minerva Pediatr* 1993; 45: 4437.

- 66-Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enunlu T ve ark. Prevalence of astma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy İmmunol* 1999; 10: 261-265.
- 67-Frischer T, Kuhr J, Meinert R, Karmaus W, Urbanek R. Influence of maternal smoking on variability of peak expiratory flow rate in school children. *Chest* 1993;104: 1133-1137.
- 68-Barber K, Mussin E, Taylor DK. Fetal exposure to involuntary maternal smoking and childhood respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 427-430.
- 69-Kara İH, Sıtmapınar K. Aile hekimliği polikliniğine başvuran çocuklarda pasif sigara içiciliğinin solunum sistemi üzerine etkileri. *Turk Aile Hek. Derg* 2006; 10: 55-59.
- 70-Janson C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 510-516.
- 71-Xu X, Weiss ST. Exposure response relationship between paternal smoking and children's pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 775.
- 72-Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Effect of maternal and early tobacco exposure on the development of asthma and airway hyperreactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 429-436.
- 73-Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004; 113: 345-350.
- 74-Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 204-212.

- 75-Ali A, Hasan Ç, Faruk Ö ve ark. Pasif sigara içiminin çocuklarda solunum fonksiyonlarına etkisi. Tader 2004; 2: 13-15.
- 76-Pençe S, Kırımı E, Cesur Y. Gebelikte sigara kullanımının kordon kanı hormon değerlerine etkisi: sigara seks steroidlerini etkiliyor mu? Van Tıp Derg 1999; 6: 9-11.
- 77-Chanonine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F. Smoking during pregnancy a significant cause of neonatal thyroid enlargement. Br. J. Obstet. Gynaecol 1991; 98: 61-68.
- 78-Smith U. Carbohydrates, fat and insulin action. Am J Clin Nutr 1994; 59: 686-689.
- 79- California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final Report. California Environmental Protection Agency Office Of Environmental Health Hazard Assesment, 1997.
- 80-Pasaoglu H, Bulduk G, Ogus E, Pasaoglu A, Onalan G. Nitrix oxide lipid peroxides and uric acid levels in preeclampsiaand eclampsia. Tohoku J Exp Med 2004; 202: 87-92.
- 81-Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. TKTB Derg 2002; 22: 442-448.
- 82-Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radikal Biology&Medicine 2005; 39: 841-852.
- 83-Young IS, Woodside JV. Antioxidant in health and disease. J Clin Pathol 2001; 54: 176-186.
- 84-Gülbayzar S. Yenidoğan bebeklerde kord kanında oksidatif stres göstergesi olarak malondialdehit (Uzmanlık Tezi).İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.

- 85-Kıyıcı A, Yücel D. Antiepileptik ilaç kullanımı ve oksidatif stres. Tader 2007; 5: 57-62.
- 86-Canbay E, Çelik K, Dökmetaş S, Karadayı K, Turan M, Keleştemur F ve ark. Tiroid kanserli hastalarda değişen antioksidan enzim aktivitesi ve lipid peroksidasyonu. C.Ü.Tıp Fak Derg 2005; 25: 151-156.
- 87-Vincent AM, Russel JW, Low P, Feldman EL: Oxidative stres in pathogenesis of diyabetic neuropathy. Endoc Rev 2004; 25: 612-628.
- 88-Memisogulları R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. Cell Biochem Func 2003; 21: 291-96.
- 89-Mc Cord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. J Biol Chem 1969; 244: 6049-6055.
- 90-Schreck R, Alberman KAJ, Baeuerle PA. Nuclear factor B: an oxidative stress responsive transcripation factor of eukaryotic cells. Free Radic Res Commun 1992; 17: 221-237.
- 91-Rencüzoğulları N. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması. Hatay, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı, 2006.
- 92-Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. Pathol Biol 1996; 44: 6-13.
- 93-Çalıköğlü M, Ünlü A, Bilgin R, Tamer L, Atış S, Ulubaş B ve ark. Stabil astımlı hastalarda serumda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri. Solunum Derg 2002; 4: 458-462.
- 94-Özkurt S, Demir S, Köseoğlü M, Enli Y, Aslan D, Sevinç C. Akciğer kanserli hastalarda plazma malondialdehit düzeyi ve total sülfhidril içeriği. Solunum Derg 2000; 2: 96-99.

- 95-Yavaş D, Zengin M, Kaklıkaya İ, Uzun Z, Ören A, Elşin MC ve ark. Serbest oksijen radikal temizleyici olarak aprotinin'in rolü. GKD Cer Derg 1994; 2: 208-215.
- 96-Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N: Lipid peroxidation: mechanism, inhibition and biological effects. Biochemical And Biophysical Research Communications 2005; 338: 668-676.
- 97-Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Turk J Biochem 2006; 31: 51-56.
- 98-Abou Seif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clinica Chimica Acta 2004; 346: 161-170.
- 99-Bay Karabulut A, Özerol E, Temel İ, Gözükara E, Akyol Ö. Yaş ve sigara içiminin eritrosit katalaz aktivitesi ve bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi. İ. Ü Tıp Fak Derg 2002; 9: 85-88.
- 100-Akkuş I, Kalak S, Vural H, Çağlayan O, Menekşe E, Can G, Durmuş B. Leukocyte lipid peroxidation, süperoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leucocyte vitamin c levels of patients with type II diabetes mellitus. Clin Chim Acta 1996; 244: 221-222.
- 101-Yılmaz S, Bahçecioglu İH. Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzim ve pirüvat kinaz aktiviteleri. Turk J Vet Anim Sci 2000;24: 25-28.
- 102-Ekinci M. Bronşiyol astımlı çocuklarda glutatyon s-transferaz gen polimorfizminin bir risk faktörü olarak belirlenmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.

- 103-Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J. Inhibition of human glutathione S-transferase by tocopherols and alpha tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1548: 23-28.
- 104-Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN. Effects of beta carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 427-434.
- 105-Chow CK, Gariola G. Influence of dietary vitamins and selenium on metabolic activation of chemicals to mutagens. *J Agr Food Chem* 1984; 32: 443-447.
- 106-Evcil E, Hilal, Malas MA. Gebelikte beslenmenin fetal büyüme üzerine etkileri. *S. Ü Tıp Derg* 2008; 24: 49-57.
- 107-Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dündar E. Guatr'lı hastalarda antioksidan vitaminler, selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin araştırılması. *F.Ü SBD* 2006; 20: 277-280.
- 108-Gök Ü, Tazegül A. Larenks epidermoid kanserinde vitamin A düzeyi. *F .Tıp Derg* 2005; 10: 45-47.
- 109-Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarı I, Baktır A, Akbaş H ve ark. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albümin düzeyleri. *Turk J Emergency Med* 2005; 5: 169-174.
- 110-Prefumo F, Güven MA. Preeklampsinin patofizyolojisinde eski ve yeni görüşler. *Tjod Derg* 2007;4: 237-245.
- 111-Greenberg Raymond S, Daniels Stephen R, Flanders W. Dana, Eley J. William, Boring John R. Appendix B: Estimation of sample size requirements for randomized controlled clinical trials. *Med Epidemiology* 1996; 187-188.

- 112-Kaya E, Esen DA, Şakar A, Yorgancıoğlu A. Sigarayı bırakmada ruhsal etkenlerin etkisi. *Anadolu Psk Derg* 2005; 6: 245-250.
- 113-Yeltekin S, Karasimav D, Yalçın S. Gümüşdere sağlık ocağında pasif sigara maruziyetinin doğum ağırlığı üzerine etkisi. *Sted Derg* 2005; 14: 90-93.
- 114-Duran B, Mamik BA, Güvenal T, Çetin M, Çetin A, Sezer A. Yenidoğanda umbilikal arter kan gazları ile apgar skorlamasının önemi ve perinatal ve obstetrik faktörlerin etkisi. *C.Ü.Tıp Fak Derg* 2003; 25: 51-54.
- 115-Kırımı E, Pençe S. Gebelikte sigara kullanımının fetüs ve plasentanın gelişimine etkisi. *V Tıp Derg* 1999; 6: 28-30.
- 116-Alp H, Selimoğlu MA, Yaman S, Energin M, Altınkaynak S, Orbak Z. Gebelikte sigara kullanımının fetüse etkileri. *Csh Derg* 1995; 30: 80-83.
- 117-Wang X, Zuckerman B, Pearson C. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287: 195-202.
- 118-Nevzi O, Ertuğrul Yüksel Türkan. Yenidoğanın değerlendirilmesi. *Pediatrici Kitabı İstanbul*, 2002: 307-308.
- 119-Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Preventive Med* 2004; 40: 10-15.
- 120-Iwanowicz-Palus GJ, Walentyn E, Wiktor H: Relationship between maternal cigarette smoking and newborn birth weight and physical condition. *Wiad Lek.* 55 Suppl 2002;1: 152-156.
- 121-Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, et al. Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption: apopulation-based analysis. *Am J Perinatol.* 2002; 19: 451-460.

122-Gelişen O, Kahraman S, Cüceloğlu D, Özbey B, Dölen İ. Maternal sigara içiminin umbilikal arter kan akımına etkisinin doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. T Klin Jinekoloj Obstet 1994; 4: 16-19.

123-Vintzileos AM, Gaffney SE, Salinger LM, et al. The relationship among the fetal biophysical profile, umbilical cord pH and Apgar scores. Am J Obstet Gynecol 1987;157: 627-631.

124-Suidan JS, Young BK. Outcome of fetuses with lactic acidemia. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 33-36.

125-Bilazer C. Mekonyum boyalı yenidoğanlarda kordon kanı MDA konsantrasyonları ve perinatal döneme ait faktörlerle ilişkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2006.

126-Aycicek A, İpek A. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in cord blood. Eur J Pediatr 2008; 167: 81-85.

127-Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Baktır A, Akbaş H ve ark. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albümin düzeyleri. Turk J Emergency Med 2005; 5: 169-173.

128-Roy D, Quiles J, Gaze C, Collinson P, Kaski J.C, Baxter G.F. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. www.heart.bmj.com erişim tarihi: 14/ 10 /2007.

129-Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia modified albumin levels in cord blood: A case control study in uncomplicated and complicated deliveries. Clinica Chimica Acta 2005; 362: 155-160

130-Delibas N, Sütçü R, Tüzmen N, Altuntaş İ, Eroğlu E. Sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda kan, beyin ve hipokampus lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivite değişiklikleri. İbn-i Sina Tıp Derg 2002; 7: 1-10.

- 131-Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life style factors. *Clin Chem* 1997; 43: 1209-1214.
- 132-Orhan H, Önderoğlu L, Yücel A, Şahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 189-195.
- 133-Codandabany U. Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in cigarette smokers. *Cell Biochem Funct* 2000; 18: 99-102.
- 134-Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Path* 1991; 71: 1-7.
- 135-Duthie GG, Artur JR, James WPT, Vint HM. Antioxidant status of smokers and nonsmokers. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 435-438.
- 136-Chelchowska M, Laskowska Klita T, Niemiec KT. Activities of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in erythrocytes of women smoking during pregnancy. *Przegl Lek* 2005; 62: 1039-1042.
- 137-Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol* 1999; 37: 1196-1200.
- 138-Bruno Richard S, Traber Maret G. Cigarette smoke alters human vitamin E requirements. *Jn The Journal Of Nutrition* 2005; 135: 671-674.
- 139-Chelchowska M, Laskowska Klita T, Ambroszkiewicz J, Leibschang J. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of vitamin A and beta carotene in matched maternal cord pairs. *Przegl Lek*. 2006; 63: 966-969.
- 140-Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh TH, Watson D, Montgomery R, Whitehall J (2002) Postnatal changes in maternal and neonatal plasma

antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 86: 36-40.

141-Metcoff J, Costiloe P, Crosby WM, Sandstead HH, Milne D. Smoking in pregnancy: relation of birth weight to maternal plasma carotene and cholesterol levels. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 302-309.

142-Chelchowska M, Laskowska Klita T, Leibschang J. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of vitamin E in blood of mothers and their newborns in umbilical cord blood. *Ginecol Pol.* 2006; 77: 263-268.

143-Fayol L, Gulian JM, Dalmaso C, Calaf R, Simeoni U, Millet V. Antioxidant status of neonates exposed in utero to tobacco smoke. *Biol Neonate* 2005; 87: 121–126.

12. EKLER

EK-1 SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

1-) **Anne yaşı:**

2-) **Eğitimi:**

- | | |
|-------------------|-------------------------------|
| 1-Okuryazar değil | 4- Ortaokul |
| 2-Okuryazar | 5- Lise |
| 3-İlkokul | 6- Yüksekokul veya üniversite |

3-) **Meslek:**

- | | |
|------------|---------------|
| 1-Evhanımı | 4- Serbest |
| 2-Memur | 5- Diğer..... |
| 3-İşçi | |

4-) **Boy:**

5-) **Hamilelik başlangıç kilosu:**

Hamilelik sonu kilosu:

6-) **TA:.....**

7-) **Gebelik sayısı:.....**

Doğum sayısı:.....

Abortus sayısı:.....

Yaşayan çocuk sayısı:.....

8-) **Anne sigara kullanıyor mu?**

- 1-Evet her gün içerim.
- 2-Her gün olmamakla birlikte arasıra içerim.
- 3-Hayır bıraktım.
- 4-Hayır hiç içmedim.

9-) **Kaç yaşında sigara içmeye başladınız?**

10-) **Kaç aydır kullanıyorsunuz?**

11-) **Kullandığınız sigaranın markası?**

12-) **Günde ne kadar sigara içiyorsunuz?.....adet sigara**

Puanlama: 1-10 arası: 0 puan 11-20 arası: 1 puan

21-30 arası: 2 puan 31 ve üzeri: 3 puan

13-) **Sabah ilk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?**

Puanlama: ilk 5 dakika içinde: 3 puan 6-30 dakika içinde: 2 puan

31-60 dakika içinde: 1 puan 1 satten sonra: 0 puan

14-) **Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde içmeden durmakta zorlanıyor musunuz?**

Puanlama: Evet: 1 puan Hayır: 0 puan

15-) **Uyanmayı izleyen ilk saatlerde günün diğer saatlerine göre daha sık mı sigara içersiniz?**

Puanlama: Evet: 1 puan Hayır: 0 puan

16-) **Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olduğunuzdada sigara içer misiniz?**

Puanlama: Evet: 1 puan Hayır: 0 puan

17-) **Gün boyu içtiğiniz sigaralardan hangisi size en hoş geliyor?**

Puanlama: Sabahın ilk sigarası: 1 puan Diğerleri: 0 puan

18-) **Önümüzdeki 6 ay içerisinde sigarayı bırakmayı düşünüyor musunuz?**

1-Evet 2-Hayır

19-) **Önümüzdeki 1 ay içerisinde sigarayı bırakmayı düşünüyor musunuz?**

1-Evet 2-Hayır

20-) **Geçen 1 yıl içinde bırakma deneyiminiz oldumu?**

1-Evet 2-Hayır

21-)(Bırakmış olanlara sorulacak) Sigarayı ne zaman

bıraktınız?.....

22-) **Annenin bu hamileliği esnasında sigara maruziyeti:**

1. trimestirde sigara içme süresi:.....0

2. trimestirde sigara içme süresi:.....

3. trimestirde sigara içme süresi:.....

23-) **Annede sistemik hastalık var mı?**

1-Evet (.....) 2-Hayır

24-) **Gebeliğiniz sırasında vitamin kullandınız mı?**

1-Evet (.....) 2-Hayır

25-) **Vitamini hangi aydan itibaren kaç ay kullandınız?.....**

26-) **Gebeliğiniz sırasında ilaç kullandınız mı?**

1-Evet (.....) 2-Hayır

27-) **Baba yaşı:**

28-) **Eğitim durumu:**

1-Okuryazar değil 4-Ortaokul

2-Okuryazar 5-Lise

3-İlkokul 6-Yüksekokul veya üniversite

29-) **Mesleği:**

1-Memur 4-İşsiz

2-İşçi 5-Diğer.....

3-Serbest

30-) **Baba sigara kullanıyor mu?**

1-Evet 2-Hayır 3-Bırakmış

31-) Kaç yaşında sigara içmeye başladınız?.....

32-) Günde kaç adet kullanıyorsunuz?.....

33-) Kaç aydır kullanıyorsunuz?

34-) Eşi ve kendisi dışında hamilelik döneminde evde sigara içen başka kişi sayısı:

35-) Gelir düzeyiniz:

36-) Doğum şekli:

1-NSVD

2-C/S

3-Müdahaleli

37-) Gestasyonel yaş:.....

38-) Travay süresi:.....

39-) Annenin hamileliği sırasında mevcut olan bir rahatsızlığı veya doğum esnasında gelişen bir komplikasyonu varmı?

1-Evet 2-Hayır

(Evet ise) Aşağıdakilerden hangisi?

Var

Yok

Ölü doğum

Erken doğum

Düşük doğum tartılı bebek

Plesanta previa

Dekolman plesanta

Erken membran rüptürü

Anomali

Diğer

40-) **Bebegın cinsiyeti:**

1-Erkek

2-Kız

41-) **Doğum ağırlığı:**.....

42-) **Doğum boyu:**.....

43-) **Baş çevresi:**.....

44-) **Apgar skoru:** 1. dakika.....

5. dakika.....

45-) **Amniyon sıvısında mekonyum varlığı:**

1-Var

2-Yok

13.TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği sağlayan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilimdalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selma Çivi, öğretim üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Ruhuşen Kutlu, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kamile Marakoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Rotasyon eğitimim süresince destek veren İç Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Psikiyatri, Genel Cerrahi, İlk ve Acil Yardım Bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında, istatistiksel değerlendirilmesinde, yazımında yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç Dr. Kamile Marakoğlu'na ve tezimin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Selma Çivi'ye teşekkür ederim. Tez çalışmamın hazırlanmasında, biyokimyasal olarak değerlendirilmesinde yardımını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı'ya teşekkürü bir borç bilirim. Daima uyum içinde çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Faruk Sükan Çocuk ve Doğumevi Hastanesi Başhekimisi ve çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimin yürütülmesi için 08102012 no'lu projemize vermiş olduğu maddi destekten dolayı Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.