

# GEBELİKTE NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİSİ

\*Öğr. Gör. Emre YANIKKEREM,

\*\*Prof. Dr. Ahsen ŞİRİN,

\* Celal Bayar Üniversitesi Manisa Sağlık Yüksekokulu

\*\* Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu

---

## ÖZET

Gebelik boyunca ve sonrasında sigara içiminin hem anne hem de bebek sağlığı üzerine ciddi riskleri bulunmaktadır. Dünyada gebelerin sigara içme prevalansı %9-42 olmakla birlikte, bu gebelerin %30'u farmakolojik destek olmadan sigarayı bırakabilmektedir. Bununla birlikte sigarayı bırakmada başarısız olan veya daha önce bırakmayı denemiş ve başarısızlıkla sonuçlanmış gebelerde uzmanlar nikotin replasman tedavisinin kullanımını önermektedir.

Bu makalenin amacı; gebelikte nikotin replasman tedavisinin(NRT) etkinliği, güvenilirliği, gebelikte NRT kullanımına sağlık çalışanlarının yaklaşımı ve gebelikte NRT nin kabul edilebilirliği ile ilgili yapılmış çalışmaların incelenmesidir.

**Anahtar kelimeler:** gebelikte nikotin replasman tedavisi, sigara içme, sigarayı bırakma, gebelik

## NICOTINE REPLACEMENT THERAPY DURING PREGNANCY

### ABSTRACT

Smoking during and after pregnancy poses a serious risk to the health of both mother and baby. Prevalence of smoking in pregnant women in world wide was 9% -42% and 30% of pregnant women succeed in stopping smoking during pregnancy without pharmacological support. However, all experts recommend the use of nicotine replacement therapy if pregnant women do not succeed, or have previously failed in an attempt to quit. The aim of this article was reviewed in research these topic: safety of nicotine replacement therapy during pregnancy (NRT), efficiency of NRT, attitude of health professionals use of NRT, acceptability of NRT products during pregnancy.

**Key words:** nicotine replacement therapy during pregnancy, smoking, smoking cession, pregnancy

### Giriş

Gebelik döneminde sigara içme fetal mortalite, morbidite ve obstetrik hastalıkların önlenilecek sebebi olmasına rağmen, bir çok hamile kadın sigara içmeye devam etmektedir(Jimenez, 2006).

Gebelikte sigara içimi Yeni Zelanda'da %25, Avustralya'da %20 (Pullon et al., 2004), Amerika'da %11.4 bulunmuştur(Price et al., 2006a). Yapılan uluslararası çalışmalara göre, Kuzey Amerikalı kadınların yaklaşık %12'si gebeliği sı-

rasında sigara içmektedir. Oksijen ve karbon monoksit pulse oksimetre ve vücut sıvılarında kotinin ölçümleri kullanıldığında, bu oranın %20 hatta %25'lere ulaştığını bulmuştur (Jimenez, 2006). Gebelikte sigara içme prevalansı %9 ile %42 arasında olup yaş, din, ırk, etnik grup ve sosyodemografik duruma göre değişmektedir. Bununla birlikte sigara içen gebelerin %38'inin günde bir paketten fazla sigara içtiği yani ağır içici olduğu belirtilmektedir (Price et al., 2006a). Bir çok kadın gebe olduğunu öğrendiğinde, sigarayı bırakmayı denemektedir. Amerika'da gebe olup sigarayı kendiliğinden bırakanların oranının %25 ile %60 arasında olduğu bildirilmiştir (Jimenez, 2006; Price et al., 2006b). Ancak bu gebelerin %60'ı doğum sonu 6 ay içinde sigaraya tekrar başlamaktadır (Price et al., 2006b).

Bu nedenle gebe kadınlara ve yeni doğum yapan annelere sigarayı bırakabilmelerine yardımcı olacak tedavi girişimlerin değerlendirilme ihtiyacı bulunmaktadır. Bu makalenin amacı; gebelikte nikotin replasman tedavisinin (NRT) etkinliği, güvenilirliği, gebelikte NRT kullanımına yaklaşım ve NRT nin kabul edilebilirliği ile ilgili yapılmış çalışmaların incelenmesidir. Her makale tek tek incelenip, yapılan araştırmalar gebelikte sigara içiminin fetus ve yenidoğan sağlığına etkileri, sigarayı bırakmaya yardımcı tedaviler, gebelikte nikotin metabolizması, gebelikte nikotin replasman tedavisi, sağlık çalışanlarının NRT'ye tutumu, gebelikte NRT'nin kabul edilebilirliği, gebelikte nikotin sakızı ile ilgili yapılan çalışmalar, gebelikte nikotin bandı ile ilgili yapılan çalışmalar, NRT istismarı, Bupropion, gebelikte NRT kullanımı ile ilgili öneriler başlıkları halinde sunulmuştur.

### **Gebelikte sigara içiminin fetus ve yenidoğan sağlığına etkileri**

Gebelik ve postpartum dönemde sigara içiminin fetus ve yenidoğan sağlığı üzerine önemli sağlık riskleri bulunmaktadır. Gebelik boyunca sigara içimi spontan abortus, düşük doğum ağırlıklı bebek, preterm eylem riskini iki kez arttırmaktadır (Le Fau, 2005; Le Houezec, 2005; Oncken and Kranzler, 2003). Yine sigara içen annelerin bebeklerinde gelişim geriliği, nörodavranışsal hasar-

lar ve ani bebek ölüm sendromu gelişebilmektedir. Beş ülkede 11 çalışma metaanaliz ile incelenmiş, ani bebek ölüm riskinin sigara içen annelerde üç kat fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmalar sigara içen gebelerin çocuklarında öğrenme problemleri ve dikkat eksikliği olduğunu da göstermektedir (Coleman et al., 2007; Dubois, 2005; Ginzel et al., 2007; Oncken and Kranzler, 2003). Postpartum dönemde annenin sigara içmesi sonucu, daha az anne sütü üretilmekte, emzirme süresi daha kısa olmakta (Fontaine, 2005) ve bu annelerin bebeklerinde otitis media, astım ve pnömoni riski artmaktadır (Oncken and Kranzler, 2003).

Nikotinin fetusa verdiği zararları açıklamadan önce, üç önemli noktayı belirtmek gerekir. Bunlardan ilki, sigara içen gebe kadınların fetusları karbon monoksit, katran, nitrosamine azot gibi 4500 toksik maddeye maruz kalmakta, bu maddeler de plasenta ve fetal dokuya çok ciddi zarar vermektedir (Dempsey and Benowitz 2001). Buna karşın, nikotin replasman tedavisini (NRT) kullanan gebe kadınlar sigaranın içerdiği toksik maddelere maruz kalmamakta sadece nikotine maruz kalmaktadır. Diğer önemli nokta, nikotinin fetus üzerine olan etkileri, nikotinin kullanım yolu, sıklığı ve dozuna göre değişmesidir. En hızlı nikotin alım yolu sigara içimi olmakla birlikte, bunu sırasıyla nasal spreyleyler, nikotin sakızları, pastiller ve nikotin bantları izlemektedir. Uygulama yolu ne kadar hızlı ise nikotinin kardiyovasküler etkisi daha fazla ve yoğun olmaktadır. Nikotinin fetus ve annedeki farmokinetik özelliklerinin farklı olduğu unutulmamalıdır. Nikotin fetusa plasenta yolu ile ulaştığı için, anne sigara içtikten 15-30 dk içinde fetusta pik seviyesine ulaşmaktadır. Ayrıca, nikotinin büyük bir bölümü fetustan maternal sirkülasyona dönerek, annede normal yolla elimine edilirken, nikotinin büyük bir miktarı da, fetus tarafından amniyotik sıvıda elimine edilmektedir. Koryoamniyotik membrana kan damarları yoluyla gelen nikotin ve kotinin fetus tarafından elimine edildiği için, sonuçta yüksek konsantrasyonda nikotin ve kotinin amniyotik sıvıda birikmekte, annenin kanında konsantrasyon azalsa bile fetus daha fazla nikotine maruz kalmaktadır (Jimenez, 2006).

Nikotinin fetusa verdiği zarar ile ilgili en çok çalışılan ve bilinen mekanizma, nikotinin uteroplasental ve vasküler sistem üzerine olan etkileridir. Bu hipoteze göre; nikotin katekalamin salınımını arttırıp, nitroksit salınımını azaltarak uteroplasental damar duvarı üzerinde vazokonstrüksiyona yol açmakta ve buna bağlı olarak oksijen ve besinlerin fetusa geçişi azaltmakta ve plasental anomaliler artmaktadır. Kan akımında azalma fetusta asidoz ve hipoksiyi arttırmaktadır (Jimenez, 2006).

Yapılan çalışmalarda fetusun sinir sisteminin nikotine karşı oldukça duyarlı olduğu, nikotinin toksik etkilerinin sigarayı bıraktıktan sonra bile devam ettiği belirtilmektedir. Santral sinir sisteminin embriyonik gelişim döneminde, belirli nörotransmitterler hücre proliferasyonunu, farklılaşma, migrasyon ve apoptosisini durdurmada ve aktive etmede önemli rol oynarlar. Nikotin kolinerjik reseptör üretimini uyarır. Sinir sisteminin gelişimi sırasında bu reseptörlerin uygun olmayan zamanlarda oluşması(örneğin yeterli asetilkolin miktarı oluşmadan) hücre proliferasyonu erken dönemde bloke edip, durdurabilmekte, merkezi sinir sisteminde hücre farklılaşmasına neden olmakta, ve sonuç olarak beyinin belli bölgesinde bir çok sayıda nöronu azaltmaktadır. Hayvanlarda yapılan deneysel araştırmalarda, nikotinin gebelikte bir çok nörotransmitterin sentez ve salınımında(örneğin asetilkolin, noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi) zararlı etkileri olduğu görülmüştür(Jimenez, 2006). Bununla birlikte, sinir uçlarında bir çok nörotransmitterlerin yoğunluğu ve sayısında değişimler olduğu saptanmıştır(Dempsey and Benowitz 2001).

Maymunlarda yapılan çalışmalarda gebelikte nikotin kullanımının akciğer gelişimini sağlayan hücrelerin (alpha 7 nikotin reseptörler) gelişimini arttırdığını göstermiştir. Gebeliği boyunca nikotine maruz kalan hayvanların yavrularında pulmoner hipoplazi, diğer pulmoner ve bronşial gelişim anormallikleri olduğu bulunmuştur. Gebeliği boyunca sigara içen annelerin bebeklerinin hipoksik olma eğilimleri büyük olasılıkla bu etkinin sonucudur. Ayrıca bu yenidoğan bebeklerin hipoksiye cevapları da yetersiz olmaktadır. Nikotine maruz

kalmayan farelerde, hipoksi adrenal medulladan katekalaminlerin hızlı salınımına neden olmakta, sonuçta kalp hızı artmakta ve beyine kan akışı hızlanmaktadır. Görüldüğü gibi farelerde durum tam tersi olup, hipoksi katekalaminin yetersiz salınımı sonucu gelişmekte ve yetersiz oksijen gitmesi sonucu beyine zarar vermektedir. Bu mekanizma ani bebek ölümlerinin başlangıcına neden olabilmektedir. Ani bebek ölümü gebeliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde, içmeyenlere oranla daha sıklıkla gerçekleştiği bildirilmiştir(Jimenez, 2006).

Walsh ve ark (2001) tükürükte kotinin seviyesini %50 veya daha fazla azaltan kadınlarda azaltmayanlara göre bebeklerin doğum kilosunun 92 gr artış gösterdiğini belirtmiştir.

### **Sigarayı bırakmaya yardımcı tedaviler**

Sağlık Eğitim Otoritesi 1998 yılında Thorax dergisinde yayınlanan sağlık profesyonelleri için sigarayı bırakma rehberinden önemli önerileri ve kanıta dayalı bilgiler güncellemiştir. Bu rehberde önerilen stratejiler; hekimlerin rutinde sigara içenlere danışmanlık yapması, tavsiye vermesi, etkili tedavi yöntemlerini reçete etmesi, uzmanların sigara içenlere bireysel yada grup olarak davranışsal destek sağlaması ve sigarayı bırakmak isteyenlere etkili tedavi kullanmalarını sağlaması, sigarayı bırakmak isteyen sigara içen gebeler ve hastanede yatan hastalara davranışsal desteği sağlama hizmetlerinin sunulması, tüm sağlık çalışanlarının sigara bırakmada rol almaları ve NRT veya bupropion tedavi kullanımını yaygınlaştırmaları önerilmiştir (West et al., 2000). Bu makalede araştırmalar ışığında elde edilen önerilerin önem derecesi etkiliden daha az etkiliye doğru A,B,C olarak belirtilmiştir. Bu önerilerden bazıları şunlardır.

1-Birinci basamak sağlık ekibi hastalarının ne kadar zamandır sigara içtikleri ile ilgili kayıtları tutmalıdır(A).

2-Pratisyen hekimler en az yılda bir sigara içenlere rutinde danışmanlık yapmalı, NRT veya bupropion reçete etmeli, sigara bırakma kliniklerine ve uzmanlarına başvurması konusunda tavsiyede bulunmaları ve izlemeleri önemlidir(A).

3-Hemşirelerin sigara içenleri bırakmaları yönünde cesaretlendirmeleri ve uygun yardımı sağlamaları önemlidir(C).

4-Pratisyen hekim ve hemşireler pratik ve teorik olarak sigara bırakımını cesaretlendirmek ve uygun olan NRT veya bupropionu önerebilmek için eğitim almalıdır(A).

5-Günde 10 ve üzerinde sigara içenler NRT veya bupropion kullanımına teşvik edilmelidir(A).

6-NRT'nin bir formunun diğerine göre üstünlüğü bilimsel olarak kanıtlanmamıştır(B).

7-NRT kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde hekim kontrolü ile uygulanabilir(B).

8-Gebe kadınlarda NRT kullanımı, eğer sigara bırakmaya neden olarsa anne ve fetus için yararlı olabilir(C) (West et al., 2000).

Sigarayı bırakmada sağlık çalışanlarının tavsiye vermesi en kolay yol olduğu belirtilmektedir. Lancaster ve ark (2001) makalesinde belirttiği üzere, 31 randomize çalışmada 26.000 sigara içicisine doktorlar önerilerde bulunmuş, tavsiyenin

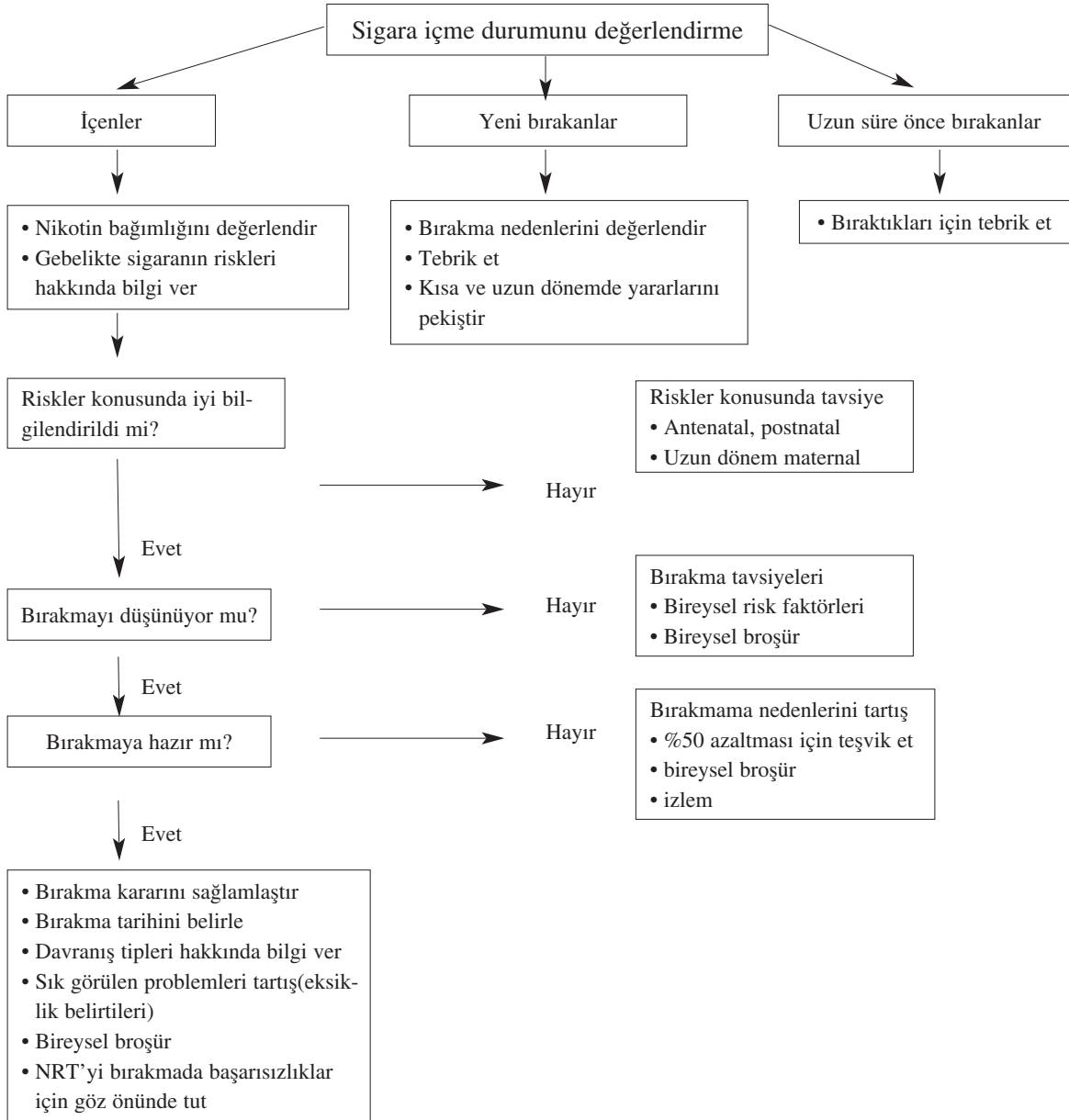
bırakmayı 1.5-2 kat arttırdığı saptanmıştır. Tavsiye sigara bırakmayı motive edip, bırakma girişiminde başvuruyu arttırmaktadır. Tavsiye NRT ve destek tedavileri ile desteklenirse etkililiği de artmaktadır. Davranışsal-psikolojik danışmanlık ile ilgili dokuz randomize çalışma incelenmiş, bireysel danışmanlık alanların kısa tavsiyelere göre sigarayı 1.5 kez daha fazla bıraktığı görülmüştür. Davranışsal programların çoğu sigara içen kişileri motive eden, bırakmayı destekleyen ve sigaraya geri dönmeyi önlemeye çalışan programlardır. Bu programlar problem çözme, rahatlatma teknikleri ödül-ceza yöntemleri, sosyal destek, beceri kazanma gibi bilişsel ve davranışsal teknikleri içermektedir(Lancaster et al., 2001).

Bireye özgü hazırlanan materyallerin bireye özgü tavsiyelere göre ek bir yararı olmadığı, ancak 12 çalışmada bireysel materyallerin sigara bırakma yüzdesini hiç görüşme yapılmayanlara göre %25 arttırdığı bulunmuştur. Sekiz randomize çalışmada bireysel materyaller ile standart materyaller karşılaştırılmış, bireysel materyallerin sigara bırakma yüzdesini %40 arttırdığı bulunmuştur(Lancaster et al., 2001). Gebelerde nikotin ba-

**Tablo 2. Gebelerde sigarayı bırakmada etkili ve etkisiz girişimler**

Etkili girişimler	Hekim, hemşire ve diğer kişilerin danışmanlığı Topluma özel geliştirilmiş broşürler
Etkisiz girişimler	Sadece riskler konusunda bilgi verme Grup davranış terapisi(oldukça az başvuru olduğu için) Farklı gruplara geliştirilmiş broşürler
Yetersiz kanıtlara sahip girişimler	Hipnoz NRT
Test edilmemişler	Akupunktur Anksiyolitikler
	Bupropion, antidepresanlar Caydırıcı ve eğitici sigara terapisi Lobeline=Narkotik alkaloid(sarı soğan, sigara tadı veren Hint sigarası)

Kaynak: Walsh, R.A., Lowe, J.B., Hopkins, P.J.(2001) Quitting smoking in pregnancy, Med J Aust. Sep 7, 175(6):320-3.

**Tablo 3. Gebelerde sigarayı bırakmayı sağlamak için önerilen yaklaşım**

Kaynak: Walsh, R.A., Lowe, J.B., Hopkins, P.J.(2001) Quitting smoking in pregnancy, Med J Aust. Sep 7, 175(6):320-3.

ğmlılığını belirlemek için Fergerström testi uygulanıp, kan nikotin düzeyi değerlendirilmeli, nikotin bağımlılarına NRT ve davranışsal bilişsel tedavi önerilmelidir(Borgne and George, 2003). Tablo 2 de gebelerde sigarayı bırakmada etkili ve etkisiz girişimler, Tablo 3'de gebelerde sigarayı bırakmayı sağlamak için önerilen yaklaşım özetletmiştir.

### Gebelikte nikotin metabolizması

Gebelik boyunca nikotin ve kotinin metabolizması değişmektedir. Gebelikte kalp atım hızı artmakta, bu durumda karaciğere kan akışını arttırmakta, hepatik nikotin metabolizması artmakta ve klerans hızlanmaktadır(Dempsey et al., 2002). Dempsey ve ark (2002) gebelik ve postpartum dö-

nemde intravenöz nikotin alan 10 kadını incelemişler, gebelik boyunca nikotin kleransı ortalaması 26 mL/min/kg, postpartum dönemde 16 mL/min/kg bulmuşlardır. Gebelikte nikotin plazma kleransı %60, kotinin ise %140'dır. Nikotinin yarılanma ömrü gebelikte 9 saat iken, gebe olmayanlarda 17 saattir. Bu nedenle de gebeler NRT nin standart dozunu aldıklarında bu doz etkisiz olabilir(Coleman et al., 2007; Coleman et al., 2004a).

Gebelikte kotinin metabolik kleransı artmaktadır. Dempsey ve ark(2002) gebelikte kotinin kleransını 1.5 mL/min/kg, postpartum dönemde ise, 0.5 mL/min/kg olarak bulmuşlardır. Kotinin oldukça yavaş metabolize edilen bir maddedir. Bu durum kotinin metabolizmasında direkt etkili bazı enzimlerin üretimi ve aktivasyonunun artması ile açıklanabilir. Bu artmış kleransın terapatik iki klinik yansıması önemlidir. İlk olarak, NRT gebelik boyunca normal zamana göre daha yüksek dozda verilmelidir sonucu çıkmaktadır(yapılan çalışmalarda normal doz uygulanmış ancak eksiklik belirtileri gözlenmiştir). İkinci olarak, gebelikte NRT uygulandığında, kan nikotin seviyelerini izleyerek, gebeye düşük yada yüksek doz verilmesini önlemek ve uygun dozda uygulamak açısından çok önemlidir(Wisborg et al., 2000).

George ve ark (2006) gebeliğinde aktif ve pasif içici kadınları kotinin ölçümünü altın standart kabul ederek yaptığı çalışmada, gebeliğin erken döneminde sigara içtiğini söyleyen 66 kadının 53'ünde kotinin >15.0, 72 sinde <15.0'in altında bulunmuştur. Gebeliğin geç döneminde sigara içtiğini söyleyen 58 kadının 45'inde kotinin >15.0 bulunmuştur. Bu çalışmada; gebeliğin erken döneminde sigara içmediğini söyleyen 13 kadının, gebeliğin geç döneminde sigara içmediğini söyleyen 13 kadının kotinin seviyesi >15.0 bulunmuştur. Bu bulgular pasif içicilik açısından önemlidir. Bu çalışmada her iki dönemde de sigara içtiğini söyleyen kadınların ifadeleri ile kotinin seviyeleri yüksek oranda tutarlılık göstermektedir.

### **Gebelikte nikotin replasman tedavisi**

Nikotin eksikliği sonucu yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, irritabilite, anksiyete, ağız tadı değişiklikleri, iştah artması, kilo alma, kalp hızında artma gibi istenmeyen bir çok semptomlar oluşmaktadır. Gebelikte NRT kullanımının amacı, sigara yerine nikotin koyarak bu semptomların oluşmasını engellemektir(Coleman et al., 2004a; Jorenby 1999; Kotlyar and Hatsukami, 2002; Oncken and Kranzler, 2003).

United States Preventive Services Task Force, gebe kadınlara sigarayı bırakma danışmanlığının verilmesinin Kategori A'da yani en yüksek değerdede olduğu belirtilirken, gebelerde rutin demir eksikliği anemisi taramasını kategori B'de, gestasyonel diabetes mellitus taramasını kategori C'de önermektedir(Walsh et al., 2001). Gebelikte nikotin sakızları C, nikotin bantları D kategorisindedir. NRT'nin gebelikte reçete edilmesi D kategorisinde yer almaktadır(Dempsey and Benowitz, 2001; Peters and Morgan, 2002). NRT nin bazı formları gebelikte kontrendike olup, risk yararı göz önünde tutularak önerilebilir. Gebe kadın daha önce sigarayı bırakmayı denemiş fakat başarısız olmuşsa ve gebeliğinde tekrar sigarayı bırakmak istiyorsa NRT bir seçenektir (Heilbronner and Berlin, 2005; McNeill et al., 2001; Pedersen et al., 2002). NRT sigaradan daha düşük düzeyde nikotin içerdiği için, uzmanlar NRT'nin gebelikte sigaradan daha güvenli olduğunu belirtmektedir(McNeill et al., 2001).

### **Gebelikte Nikotin sakızı ile ilgili yapılan çalışmalar**

Gebelikte nikotin sakızı ile ilgili yapılan araştırmaların birinde, 8 mg lık nikotin sakızı çiğnenmenin iki sigara içimine(13.8 ng/ml) karşılık geldiği belirtilmiştir(Peters and Morgan, 2002). Bir çalışmada ise, bir sigara içimi sonrası nikotin plazma konsantrasyonunun 13.8 ng/ml ye karşılık geldiği bulunmuştur(Oncken et al., 1996). Çalışmalardan görüldüğü gibi 4 ve 8 mg lık sakız çiğneme ile artan nikotin konsantrasyonu sigara içimine göre daha az nikotin konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır.

Günde en az 10 sigara içen 24-36. gebelik haftası arasında olan 29 gebe ile beş gün süren klinik bir çalışma yapılmış, sigara içen bu gebelerde 2 mg nikotin sakızı kullanımının etkisi incelenmiştir. Gebeler sigarayı bırakma danışmanlığı sonrası günde 6-30 parça nikotin sakızı çiğnemişlerdir. Sigara içen ve nikotin sakızı çiğneyen grupta plazma kotinin konsantrasyonu, serum kotinin konsantrasyonu ve maternal fetal parametreler bir sigara içimi ve nikotin sakızı çiğnemediği önce ve sonra ve yine beş gün sonra değerlendirilmiştir. Nikotin sakızı çiğneyen grup günde ortalama sekiz sakız çiğnemiştir. İlk gün iki grupta da nikotin konsantrasyonu benzer bulunmuş, ancak beş gün sonra nikotin konsantrasyonu sigara içen grupta sakız çiğneyen gruba göre daha yüksek bulunmuş, kotinin konsantrasyonu yine sigara içen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Maternal ve fetal parametreler iki grupta da benzer bulunmuştur(Oncken et al., 1996). Görüldüğü gibi, nikotin sakızları, sigara içimine göre gebelerde nikotin ve kotinin düzeylerini azaltmaktadır.

### **Gebelikte Nikotin bandı ile ilgili yapılan çalışmalar**

Bazı çalışmalar nikotin bandı kullanımını günde 10 ve üzerinde sigara içenlerde önerirken, diğerleri minimum kriterin günde 15 sigara olduğunu belirtmektedir. Gebelikte 21 mg lık nikotin bandı kullanımının yaklaşık bir sigara ile aynı nikotin konsantrasyonu sağladığı, 22 mg lık 24 saatlik nikotin bantlarının da sigara içimi ile benzer nikotin konsantrasyonu sağladığı belirtilmektedir(Oncken and Kranzler, 2003).

Gebeyken sigara içenlerde nikotin bandı kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada, 15 sigara içen gebe 21 mg lık nikotin bandı kullanmış, hem sigara içen hem de nikotin bandı kullananlarda sekiz saatlik periyotta anne kalp hızının arttığı, uterin arter resistansının hafifçe azaldığı, serebral arter resistansının orta derecede azaldığı bulunmuştur. NRT kullanımı ve sigara içenlerde kısa dönemde herhangi bir farklılık saptanmamıştır(Oncken et al., 1997).

Wright ve ark(1997), 6 saat süren bir çalışma yapmışlar, 21 mg nikotin bandı kullanan altı kadında herhangi bir değişim saptamamışlardır. Kontrollü yapılan bir çalışmada 21 sigara içen gebe de dört gün 22 mg nikotin bandı kullanmışlardır. Nikotin bandı kullananlarda plazma nikotin konsantrasyonu (11.8 ng/mL), sigara içenlere(14.4 ng/mL) göre daha düşük bulunmuştur. Umbilikal arter kan akış hızı veya fetal reaktivite arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, fetal kalp hızı NRT kullananlarda sigara içenlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur(Wright et al., 1997).

Schroeder ve ark(2002) sigarayı bırakan 22 mg nikotin bandı kullanımını 8 hafta sürdüren 8 kadınla yaptıkları çalışmada, fetal gelişim veya fetal stres testte anormalliğe rastlamamışlardır. Bant kullanan kadınların %38'i sigara içmemiştir.

Hegaard ve ark (2003) gebelikte sigarayı bırakmada multimodel tedavileri incelemiştir. Girişim grubu(n=327) sigarayı bırakma konusunda bireysel yada grup danışmanlığı almış, isteyenlere NRT uygulanmıştır. Kontrol grubuna(n=320) sigarayı bırakma danışmanlığı ebeler tarafından doğum öncesi bakım sırasında verilmiştir. Sonuçlar 37. gebelik haftasında tükürükte kotinin konsantrasyonu ölçülerek değerlendirilmiştir. Girişim grubunda sigarayı bırakma oranı %14, kontrol grubunda %5 bulunmuştur. Sigarayı bırakan gebelerde çalışmanın başında kotinin konsantrasyonu %7 iken, bu oran %2'ye düşmüştür. Lojistik analizlerde az kafein tüketen, evde pasif içiciliğe maruz kalmayan, eğitim seviyesi yüksek, daha önce sigarayı bırakmayı deneyenlerde sigarayı bırakma arasında ilişki bulunmuştur.

Coleman ve ark (2007) çalışmasında transdermal bantların gebelerde sigarayı bırakmada etkili ve güvenli olarak kullanılabileceği belirtmiştir. Wisborg ve ark(2000) gebeliğinde günde 10 ve üzerinde sigara içen 250 gebeyi ilk 3 ayda incelemişler, araştırmaya katılan kadınları iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruba psikolojik destek ile birlikte 3 hafta boyunca 15 mg nikotin salınımı

yapan 16 saatlik transdermal band uygulamışlardır. İkinci grup aynı psikolojik danışmanlık ile plasebo bant kullanmıştır. İlk trimesterde tükürük kotinin konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Bu çalışmada bant kullanımı etkili bulunmamış ancak nikotin bandı kullanan grupta bebeklerin ağırlıkları 186 gr daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada transdermal nikotin bantlarının gebe kadınlarda iki nedenle etkili olmadığı belirtilmiştir. Birinci neden, gebelerde nikotinin metabolik kleransının artması, ikinci neden ise nikotinin düşük doz kullanılmasıdır. Tüm bu çalışmalar nikotin bağımlısı olan kadınlarda uygun NRT dozu ve etkililiği konusunda kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu yönündedir (Coleman et al., 2000b).

### **Sağlık çalışanlarının Nikotin replasman tedavisine tutumu ile ilgili araştırmalar**

Iversen ve Hafstad (1996) sigarayı bırakmada hastane uygulamalarını incelemiş, sağlık çalışanlarının %55'inin rutinde gebelere sigaranın sağlığa zararları konusunda bilgi verdiğini, 68 hastaneden 2'sinin NRT önerdiğini saptamıştır.

Prignot ve ark (2000) Belçika'da 1667 hekim ile e-mail yöntemiyle yaptığı çalışmada hekimlerin %17.3'ünün sigara içtiği, %83.3'ünün nikotin bağımlılığını kabul ettiğini, %90'ının hastalarını sigaranın riskleri konusunda bilgilendirdikleri, %50'sinin NRT'yi önerdikleri bulunmuştur.

Oncken ve ark (2000) obstetri ve pediatri çalışanlarının NRT reçete etmelerini incelemiş, obstetri uzmanlarının pediatristlere göre sigarayı bırakma danışmanlığında daha etkin rol aldıklarını ve danışmanlığın daha etkili olduğuna inandıklarını bulmuştur. Bu çalışmada 25 obstetri uzmanından 11'inin hastalarına nikotin sakızı yada bandı önerdiği belirtilmiştir.

Bonollo ve ark (2002) çalışmasında sağlık çalışanlarının NRT nin sigarayı bırakmayı arttırdığı yönündeki farkındalıklarını düşük bulmuştur. Sigara bırakma konusunda danışmanlık yapan grupta NRT ile ilgili bilgi düzeyi yüksek bulunmuştur. Çalışmada sağlık çalışanlarına sigarayı bırakma

danışmanlığı ve etkili tedaviler konusunda eğitim programları verilmesi sonucuna varılmıştır.

Pullon ve ark (2004) çalışmasında ebelerin pratisyen hekimlere göre gebelere sigara içme durumunu daha fazla sordukları bulunmuştur. Pratisyen hekimlerin %24'ü, ebelerin %24'ü ve obstetri alanında çalışan pratisyen hekimlerin %24'ü gebelik döneminde NRT kullanımının uygun olduğunu belirtmişlerdir.

Herbert ve ark (2005) hekimlerin %27.1'inin gebelikte NRT'yi reçete ettiğini, %62'sinin NRT'nin gebelikte sigarayı bırakmada etkili olduğuna ve %70'inin gebelikte NRT kullanımının güvenli olduğuna inandıklarını bulmuştur. Bu çalışmada NRT nin gebelikte kullanımının sigara içimine göre daha güvenli olduğuna inanların NRT'yi daha fazla reçete ettikleri saptanmıştır.

Price ve ark (2006a) kadın doğum hekimlerinin %26'sinin NRT'yi reçete ettiğini, %32'sinin gebelikte NRT'yi güvenli, %14'ünün gebelikte NRT'nin etkili olduğuna inandıklarını saptamıştır.

Price ve ark (2006b) çalışmasında ebe hemşirelerin %97'sinin gebelerine "son 6 aydır sigara içiyor musunuz?" sorusunu sorduğunu, %73'ünün her hastasının sigara içme durumunu belirleyip kayıt ettiğini, %66'sının sonraki 30 gün içinde gebelerin sigarayı bırakma istediklerini değerlendirdiklerini, %34'ünün sigarayı bırakma konusunda hastalarına destek olduğunu saptamıştır. Ebe ve hemşirelere gebelere sigara içme danışmanlığı sırasında yaşadıkları engeller sorulmuş; bu engeller zaman azlığı (%14) ve tedavi için gebeyi nereye göndereceğini bilememe (%14) olarak belirtilmiştir.

### **Nikotin replasman tedavisinin kabul edilebilirliği ile ilgili araştırmalar**

Griffiths ve ark (2005) sigara içen gebelerin hiç birine NRT reçete edilmediğini, gebelerin %68'sinin NRT ürünlerini kullanabileceğini saptamıştır. Ussher ve West (2003) çalışmasında sigarayı bırakmayı düşünen kadınların %44.7'sinin NRT ile ilgilendiğini, günde fazla sigara içen ka-



dınların (ortalama 9.5) az sigara içen (ortalama 7.1) kadınlara göre NRT ile daha fazla ilgilendikleri bulunmuştur. Coleman ve ark (2004b) antenatal USG muayenesi için hastaneye başvuran kadınların %10.3'ünün NRT kriterlerine uyduğunu fakat sadece 31 kadının(%3.6) çalışmaya katılmak istediğini bulmuştur.

Pollak ve ark (2006) NRT nin etkililiği ile ilgili bir çalışma planlanmış, bu çalışmada en büyük sorunu çalışmaya katılacak yeterli sayıda gebe bulunamaması olarak belirtmiştir. Haug ve ark (2001) madde bağımlısı kadınların sigaranın sağlığa zararları ve sigara bırakmayla ilgili bakış açılarını belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada, kadınların %78'i NRT ürünleri ile ilgilendiğini söylemiştir. Bu kadınlar sigarayı bırakmanın eroini bırakmak kadar zor olduğunu belirtmişlerdir. İzlem sırasında idrarda kotinin ve solunumda karbonmonoksit düzeyi bakılmış, ancak bulunan sonuçlar ile kadınların ifadelerinin tutarlı olmadığı bulunmuştur. Kadınların %38'i sigarayı günde 8.3'e azalttıklarını söylemiş ancak %23'ünde kotinin azalmıştır.

### **NRT İstismarı**

NRT ürünlerinin olası istismarının yani kullanım memnuniyetine bağlı bağımlılığın oldukça düşük olduğu görülmüştür. NRT ürünlerinin düşük dozda nikotin içermesi nedeniyle sigaraya göre daha az ve düşük oranda bağımlılık yapmaktadır(McNeill et al., 2001).

### **Bupropion**

Gebelikte bupropionun kullanımı B kategorisinde olup, bupropionla yapılan hayvan deneylerinde fertilitte veya fetusa zararlı etkisi olmadığı bulunmuştur. Tavşanlarda yapılan iki çalışmada nonspesifik fetal anomalilerde çok hafif artış olmasına rağmen, Glaxo Smith Kline bupropion kullanan 90 gebeyi izlemişlerdir. The Bupropion Advisory Comitte örneklemin az olması nedeniyle gebelikte bu ilacı güvenli olarak değerlendirmemiştir(Oncken and Kranzler, 2003).

Boshier ve ark(2003) İngiltere'de kohort tipin-

de yaptıkları çalışmada, Bupropion tedavisi boyunca 21 gebelik oluşmuş, 9 gebe bupropionu son menstrual periyottan önce bırakmış ve 12'si ilk trimesterde kullanmıştır. Bupropion kullanan 12 gebenin 8'inin 5'i canlı doğum yapmış ve bu gebelerin bebeklerinde konjenital anomali bulunmamıştır. İki gebe terapatik abortus ve birinde ise intrauterin ölüm gelişmiş, ancak intrauterin ölümler ile ilgili detay bulunmamaktadır.

Chan ve ark (2005) Bupropion alan gebe kadınların %45'inin, bupropion almayan gebe kadınların %14'ünün sigara içmediğini bulmuştur. Bupropionun gebelikte sigarayı bırakmada etkili olduğu belirtilmiştir.

### **Gebelikte NRTkullanımı ile ilgili öneriler**

Genellikle gebeliğin erken dönemlerinde organogenezis aşamasında tıbbi ilaç kullanımı engellenmesine rağmen, literatürde gebelikte NRT ye mümkün olduğunca erken başlanabileceği belirtilmektedir. NRT kullanımı ile fetusun karbonmonoksit ve diğer toksinlere maruziyeti mümkün olduğunca erken azalacaktır. Ayrıca sigarayı erken dönemde bırakmak gebeliğin ileriki aylarında olası problemleri önleyecektir. Gebeliğin 16. haftasına kadar sigarayı bırakan kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları sigara içmeyen annelerin bebeklerine eş değer olacağı belirtilmektedir(Dempsey and Benowitz, 2001; Oncken and Kranzler, 2003). NRT kullanan gebelerin izlemi de önem taşımaktadır. Nikotin düzeyi NRT'ye başlamadan önce ve başladıktan 4-5 gün sonra kan, idrar ve tükürükte kotinin ölçümü ile değerlendirilebilir(Oncken and Kranzler, 2003).

Gebelikte NRTnin nasıl kullanılması konusunda literatürler şu önerilerde bulunmaktadır(Coleman et al., 2004; Dempsey and Benowitz, 2001; Herbert et al., 2005; Jimenez, 2006; Rayburn and Bogenschutz, 2004; Scalera and Kroren, 1998; West et al., 2000).

1. Tüm gebe kadınlar sigarayı acilen bırakması konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer bir anne gebeliğinin ilk üç ayında sigarayı bırakırsa, bebe-

ği sigara içmeyen anneler ile aynı derece risk taşıyacaktır.

2. Tüm sigara içen gebeler sigarayı tamamen bırakmaları amacıyla davranışsal terapi ve uygun sosyal ve aile desteği almalıdır

3. Gebe kadın orta yada yüksek düzeyde sigara bağımlıysa, psikolojik destek başarısız olabilir ve kadın günde 20 ve üzerinde sigara içiyorsa farmakolojik tedavi verilmelidir.

4. Farmakolojik tedavi reçete edilmeden önce kadın ile hekim sigarayı bırakma konusunda konuşmalı, tedavinin yararları ve risklerinden bahsedilmelidir.

5. Farmakolojik tedavi gebelikte mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Mümkün olduğunca erken bırakılması bebek ve anne sağlığı için son derece önemli ve yararlıdır. Önce psikolojik tedavi denemeli, eğer gebe sigarayı bırakmada başarısız olursa hemen farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.

6. Farmakolojik tedavi gerektiren durumlarda psikoterapinin de başlanması son derece önemlidir.

7. Kullanılan iki farmakolojik tedaviden NRT tercih edilmeli, Bupropion klinikte kontrollü olarak kullanılmalıdır.

8. Gebelere NRT nin uygun dozu dikkatli değerlendirilerek verilmelidir. Kotinin değerleri tedavi başlamadan önce ölçülmeli ve NRT dozu kotinin değerlerine göre verilmelidir. Tedaviden önce ve sonra kotinin değerlerinin ölçümü etkili nikotin dozu sağlamanın yanında güvenli doz verilmesi açısından da önemlidir.

9. NRT'nin en uygun tipi her bireye özgü belirlenmelidir. Genellikle, nikotin sakızları ve oral inhalerler transdermal bantlara göre daha çok tercih edilmektedir. Kusma ve bulantı yaşayan bir kadına nikotin bantları sakızlara göre tercih edilen formlardır.

10. Nikotin bantlarına karar verilirse 24 saatlik yerine 16 saatlik bantlar tercih edilmelidir. 16 sa-

atlik bantlar günlük nikotin ihtiyacını sağlamakta ve fetal toksisiteyi azaltmaktadır.

11. Nikotin sakızları günlük ihtiyaca göre verilmelidir.

12. NRT kullanan gebe kadınlar kayıt altına alınmalıdır.

### Sonuç

Gebe kadınlar arasında sigara içme prevalansının yüksek olması, sigara alışkanlığının tedavi edilmesinde sağlık çalışanlarının öncelikli girişimleri içinde olması son derece önemlidir. Sağlık çalışanlarının rutinde sigara içenlere danışmanlık yapması, tavsiye vermesi, etkili tedavi yöntemlerini önermesi, uzmanların sigara içenlere bireysel yada grup olarak davranışsal destek sağlaması, sigarayı bırakmak isteyen sigara içen gebelere ve hastanede yatan hastalara davranışsal desteği sağlama hizmetlerinin sunulması, tüm sağlık çalışanlarının sigara bırakmada rol almaları ve gebelikte risk yarar ilişkisi göz önünde bulundurularak NRT veya bupropion tedavi kullanımını yaygınlaştırmaları son derece önemlidir.

### YAZARLARIN KATKILARI

Öğr. Gör. Emre Yanikkerem konu ile ilgi literatür taraması ve yabancı yayınların çevirisi yapmış, Prof. Dr. Ahsen Şirin ile birlikte makaleyi yazmıştır. Prof. Dr. Ahsen Şirin makalenin sistematik yapısının çıkarılmasında ve makalenin yazıldıktan sonra son kontrolünde görev almıştır.

### KAYNAKLAR

Bonollo, D.P; Zapka, J.G; Stoddard, A.M et al (2002) Treating nicotine dependence during pregnancy and postpartum: understanding clinician knowledge and performance, *Patient Educ Couns* Dec 48(3), 265-74.

Borgne, A; Grange, G (2003) How can we help pregnant women stop smoking?, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* Feb 32(1 Suppl), 1S41-5.

- Boshier, A; Wilton, L.V; Shakir, S.A (2003) Evaluation of the safety of bupropion (Zyban) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000, *Eur J Clin Pharmacol*. Dec 59(10),767-73.
- Chan, B; Einarson, A; Koren, G (2005) Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy., *J Addict Dis* 24(2),19-23.
- Coleman, T; Antoniak, M; Britton, J et al (2004) Recruiting pregnant smokers for a placebo-randomised controlled trial of nicotine replacement therapy, *BMC Health Serv Res* 4(1), 29.
- Coleman, T; Britton, J; Thornton, J (2004) Nicotine replacement therapy in pregnancy, *BMJ* Apr 24, 328(7446):965-6.
- Coleman, T; Thornton, J; Britton, J et al (2007) Protocol for the smoking, nicotine and pregnancy (SNAP) trial: double-blind, placebo-randomised, controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy, *BMC Health Serv Res* Jan 3, 7:2.
- Dempsey, D; Jacob, P; Benowitz, N.L (2002) Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers, *J Pharmacol Exp Ther* May 301(2), 594-8.
- Dempsey, D.A; Benowitz, NL (2001) Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy, *Drug Saf* 24(4), 277-322.
- Dubois, G (2005) Should the cost of smoking cessation aids with recognized efficacy be reimbursed? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34(1), 339-43.
- Fontaine, B (2005) Smoking and breastfeeding: how can we help mothers stop smoking?, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34 (1), 209-12.
- George, L; Granath, F; Johansson, A.L et al (2006) Self-reported nicotine exposure and plasma levels of cotinine in early and late pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand* 85(11),1331-7.
- Ginzler, K.H; Maritz, G.S; Marks, D.F et al (2007) Critical review: nicotine for the fetus, the infant and the adolescent?, *J Health Psychol* Mart 12(2), 215-24.
- Griffiths, A.N, Woolley, J.L; Avasarala, S et al(2005) Survey of antenatal women's knowledge of maternal and fetal risks of tobacco smoking and acceptability of nicotine replacement products in pregnancy, *J Obstet Gynaecol* Jul 25(5),432-4.
- Haug, N.A; Stitzer, M.L; Svikis; D.S (2001) Smoking during pregnancy and intention to quit: a profile of methadone-maintained women, *Nicotine Tob Res* Nov 3(4), 333-9.
- Hegaard HK, Kjaergaard H, Moller LF, et al Multimodal intervention raises smoking cessation rate during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Sep;82(9):813-9.
- Heilbronner, C; Berlin, I (2005) Nicotine replacement therapies during pregnancy: what do we know about the balance between benefits and risks?, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* Nov 34(7 Pt 1), 679-86.
- Herbert, R; Coleman, T; Britton, J (2005) U.K. general practitioners' beliefs, attitudes, and reported prescribing of nicotine replacement therapy in pregnancy, *Nicotine Tob Res* Aug 7(4), 541-6.
- Iversen, O.E; Hafstad, A(1996) Non-smoking policies and practices in Norwegian delivery units in 1994, *Tob Control* Summer 5(2),139-41.
- Jimenez, R.C.A (2006) Nicotine replacement therapy during pregnancy, *Arch Bronconeumol* Aug 42(8), 404-9.
- Jorenby, D.E (1998) New developments in approaches to smoking cessation, *Curr Opin Pulm Med* Mar 4(2),103-6.
- Kotlyar, M; Hatsukami, D.K (2002) Managing nicotine addiction, *J Dent Educ* Sep 66(9), 1061-73.
- Lancaster, T;Stead, L; Shepperd, S (2001) Helping parents to stop smoking: which interventions are effective?, *Paediatr Respir Rev* Sep 2(3), 222-6.
- Le Faou, AL (2005) Public health measures studied in order to reduce antenatal exposure to tobacco: review of literature, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* Apr 34 Spec No 1:3S, 470-80.

Le Houezec, J (2005) What smoking cessation interventions are effective in pregnant women?, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* Apr 34 Spec No 1:3S, 182-93.

McNeill, A; Foulds, J; Bates, C (2001) Regulation of nicotine replacement therapies (NRT): a critique of current practice, *Addiction* Dec, 96(12),1757-68.

Molyneux, A (2004) Nicotine replacement therapy, *BMJ* Feb 21, 328(7437), 454-6.

Pedersen, S.T; Christensen, H.R; Dossing, M (2002) Treatment of nicotine addiction. Drug therapy for smoking cessation, *Ugeskr Laeger* Mar 11,164(11),1480-4.

Peters, M.J; Morgan, L.C (2002) The pharmacotherapy of smoking cessation, *Med J Aust.* May 20, 176(10), 486-90.

Price, J.H; Jordan, T.R; Dake, J.A (2006a) Obstetricians and gynecologists' perceptions and use of nicotine replacement therapy, *J Community Health* Jun, 31(3),160-75.

Price, J.H; Jordan T.R; Dake J.A(2006b). Perceptions and use of smoking cessation in nurse-midwives' practice, *J Midwifery Womens Health* May-Jun, 51(3), 208-15.

Prignot, J; Bartsch, P; Vermeire, P et al (2000) Physician's involvement in the smoking cessation process of their patients. Results of a 1998 survey among 4,643 Belgian physicians, *Acta Clin Belg* Sep-Oct 55(5), 266-75.

Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, et al. Challenges and solutions for recruiting pregnant smokers into a nicotine replacement therapy trial. *Nicotine Tob Res.* 2006 Aug;8(4):547-54.

Pullon, S; Webster, M; McLeod, D et al (2004) Smoking cessation and nicotine replacement therapy in current primary maternity care, *Aust Fam Physician* Jan-Feb 33(1-2), 94-6.

Rayburn, W.F; Bogenschutz, M.P (2004) Pharmacotherapy for pregnant women with addictions, *Am J Obstet Gynecol* Dec 191(6), 1885-97.

Scalera, A; Koren, G (1998) Rationale for treating pregnant smokers with nicotine patches. *Can Fam Physician* Aug 44, 1601-3.

Schroeder, D.R; Ogburn, P.L; Hurt, R.D et al (2002). Nicotine patch use in pregnant smokers: smoking abstinence and delivery outcomes, *J Matern Fetal Neonatal Med* Feb 11(2), 100-7.

Oncken, C.A; Kranzler, H.R (2003) Pharmacotherapies to enhance smoking cessation during pregnancy, *Drug Alcohol Rev* Jun 22(2), 191-202.

Oncken, C.A; Pbert ,L; Ockene, J.K et al (2000) Nicotine replacement prescription practices of obstetric and pediatric clinicians, *Obstet Gynecol* Aug 96(2), 261-5.

Oncken, C.A; Hardardottir, H; Hatsukami, D.K, et al (1997) Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics, *Obstet Gynecol* Oct 90(4 Pt 1), 569-74

Oncken, C.A; Hatsukami, D.K; Lupo, V.R et al (1996) Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers, *Clin Pharmacol Ther* Jun 59(6), 654-61

Ussher, M; West, R (2003) Interest in nicotine replacement therapy among pregnant smokers, *Tob Control* Mar 12(1), 108-9.

Walsh, R.A; Lowe, J.B; Hopkins, P.J (2001) Quitting smoking in pregnancy, *Med J Aust* Sep 7;175(6), 320-3.

West, R; McNeill, A; Raw, M (2000) Smoking cessation guidelines for health professionals: an update, Health Education Authority, *Thorax* Dec 55(12), 987-99.

Wisborg, K; Henriksen, T.B; Jespersen, L.B(2000) Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study, *Obstet Gynecol* Dec 96(6), 967-71

Wright, L.N; Thorp, J.M; Kuller, J.A et al (1997) Transdermal nicotine replacement in pregnancy: maternal pharmacokinetics and fetal effects, *Am J Obstet Gynecol* May 176(5), 1090-4