ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΙΣ
ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Σ. ΜΑΝΤΑΓΟΣ

**ΑΥΞΗΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΠΝΙΣΤΡΙΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ
ΕΩΣ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΕΞΙ ΧΡΟΝΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Α. ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2007

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΙΣ
ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Σ. ΜΑΝΤΑΓΟΣ

**ΑΥΞΗΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΠΝΙΣΤΡΙΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ
ΕΩΣ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΕΞΙ ΧΡΟΝΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Α. ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2007

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΠΕΡΑΤΗΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΠΕΡΑΤΗΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής, επιβλέπων καθηγητής
- κ. ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΜΑΝΤΑΓΟΣ, Καθηγητής Παιδιατρικής, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- κ. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΗΓΟΥ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- κ. Σ. ΜΑΝΤΑΓΟΣ, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- κ. Χ. ΓΩΓΟΣ, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- κ. Χ. ΜΠΑΣΙΑΡΗΣ, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- κ. Α. ΒΑΡΒΑΡΗΓΟΥ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- κ. Β. ΓΚΡΕΚΑ-ΣΠΗΛΙΩΤΗ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- κ. Μ. ΑΝΘΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
- κ. Δ. ΧΡΥΣΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

**Στον γιατρό
Γεώργιο Μάρκου**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Νικόλαο Γ. Μπεράτη για την αμέριστη και ουσιαστική βοήθεια την οποία μου προσέφερε σε όλα τα στάδια για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, η οποία αποτελεί άλλωστε υλοποίηση δικής του ερευνητικής ιδέας.

Επίσης, ευχαριστώ ιδιαιτέρως την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Αναστασία Βαρβαρήγου, χωρίς την πολύτιμη συνεργασία, συμβολή και συμπαράσταση της οποίας θα ήταν πολύ δύσκολη η πραγματοποίηση αυτού του πονήματος.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ τον Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Στέφανο Μανταγό για όσα μου προσέφερε κατά την διάρκεια της θητείας μου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

	Σελίδα
I. <u>Εισαγωγή</u>	10
Α. Ρύθμιση ενδομήτριας αύξησης - ανάπτυξης	11
Β. Ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης	12
II. <u>Φυσιολογική αύξηση στα έξι πρώτα χρόνια της ζωής</u>	13
Α. Φυσιολογική αύξηση στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής	13
Β. Φυσιολογική αύξηση από τα τρία έως τα έξι πρώτα χρόνια της ζωής	14
III. <u>Κάπνισμα και κύηση</u>	15
Α. Επιδημιολογία	15
Β. Καταγραφή ημερήσιας κατανάλωσης καπνού	16
Γ. Έκτοπη κύηση - υποτροπιάζουσες αποβολές	18
Δ. Πρώιμη αποκόλληση πλακούντα - προδρομικός πλακούντας	20
Ε. Ανωμαλίες πλακούντα και μητροπλακουντιακής μονάδος - διαταραχές κυκλοφορίας των ομφαλικών αγγείων	21
ΣΤ. Εμβρυϊκή αύξηση	23
Ζ. Έκβαση τοκετού	24

IV. <u>Κάπνισμα και νεογνό</u>	25
A1. Προωρότητα	25
A2. Εγκεφαλικές αιμορραγίες - εγκεφαλική ροή αίματος	26
A3. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	27
B. Περιγεννητική θνησιμότητα	27
Γ. Βάρος γέννησης, περίμετρος κεφαλής	29
Δ. Παθητικό κάπνισμα στην εγκυμοσύνη	31
Ε. Διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη	32
ΣΤ. Ενδοκρινικές διαταραχές	33
Ζ. Διαταραχές των αμινοξέων και των επιπέδων των ενζύμων στο νεογνό	36
Η. Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες - διαταραχές αρτηριακής πίεσης	37
V. <u>Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη και βρέφος - παιδί</u>	39
A. Παθήσεις αναπνευστικού - ατοπία	39
B. Νοσοκομειακή νοσηλεία των παιδιών	42
Γ. Κακοήθειες	43
Δ. Προβλήματα συμπεριφοράς, νοητικής ανάπτυξης, λειτουργιών αντίληψης και σχολικής απόδοσης στην παιδική ηλικία	45
Ε. Ψυχιατρικές επιπτώσεις - εθισμοί	50
ΣΤ. Σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου βρεφών	51
Ζ. Συγγενείς ανωμαλίες	53
Η. Πυρετικοί σπασμοί	54
Θ. Επίδραση του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στη σωματική αύξηση μετά τη γέννηση	55
I. Κάπνισμα και αύξηση των παιδιών σε σχέση με τον τρόπο σίτισης	66

VI. <u>Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη</u>	67
VII. <u>Κάπνισμα και σωματικό βάρος ενηλίκων καπνιστών</u>	70
VIII. <u>Κάπνισμα και ερυθροποιητίνη</u>	72
IX. <u>Κάπνισμα και Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη</u>	74

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

X. <u>Εισαγωγή στην υπόθεση και σκοπός της μελέτης</u>	77
XI. <u>Μέθοδοι - Παιδιά μελέτης</u>	79
Α. Συμμετέχοντες στη μελέτη	79
Β. Στατιστική ανάλυση	81
XII. <u>Αποτελέσματα</u>	84
Α. Βάρος και δείκτης μάζας σώματος	84
Β. Μήκος	86
Γ. Περίμετρος κεφαλής	88
Δ. Αλληλεπιδράσεις παραγόντων	90
Ε. Συσχέτιση των παραμέτρων αύξησης με τον αριθμό τσιγάρων/ημέρα	92
XIII. <u>Συζήτηση</u>	94
XIV. <u>Συμπέρασμα</u>	97

<u>3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	98
---------------------------	----

<u>4. SUMMARY</u>	100
--------------------------	-----

<u>5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	101
-------------------------------	-----

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Εισαγωγή

Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο τοξικό παράγοντα από τις εγκύους (1). Οι πρώτες αναφορές στην βιβλιογραφία για τις βλαπτικές συνέπειες του καπνού του τσιγάρου στο ανθρώπινο έμβρυο έγιναν από τον Simpson το 1957 και τον Lowe το 1959.

Ο Simpson (2) ανακοίνωσε ότι η συχνότητα γέννησης πρόωρου νεογνού [ορίστηκε ως βάρος γέννησης $\leq 2,5$ κιλών (kg)] μεταξύ των γυναικών που κάπνιζαν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, ήταν διπλάσια σε σχέση με την συχνότητα στις μη καπνίστριες και αυξανόταν με την αύξηση του αριθμού των καταναλωθέντων τσιγάρων. Δεν ανέφερε εάν το χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών των καπνιστριών μητέρων οφειλόταν σε ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης ή σε πρόωμη έναρξη του τοκετού.

Ο Lowe (3) μελέτησε δείγμα 2042 γυναικών που γέννησαν το 1958 και διαπίστωσε ότι, τα νεογνά των μητέρων που κάπνιζαν καθόλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν κατά μέσο όρο 170 γραμμάρια (gr) ελαφρύτερα εκείνων που οι μητέρες τους δεν κάπνιζαν. Δεν υπήρχε διαφορά ως προς το βάρος γέννησης μεταξύ των νεογνών μη καπνιστριών και μητέρων που διέκοψαν το κάπνισμα νωρίς στην εγκυμοσύνη. Κατέληξε έτσι στο συμπέρασμα ότι η επίδραση του καπνού του τσιγάρου στο βάρος γέννησης είναι πιθανώς ισχυρότερη στο δεύτερο παρά στο πρώτο ήμισυ της κύησης. Επίσης, παρατήρησε ότι το μέσο βάρος των νεογνών των βαρέων καπνιστριών (≥ 10 τσιγάρα/ημέρα) ήταν μικρότερο εκείνου των ελαφρών καπνιστριών, και ότι η επίδραση του καπνίσματος στο βάρος γέννησης ήταν τόσο ισχυρή, ώστε τα άρρενα νεογνά των καπνιστριών ήταν σημαντικά ελαφρύτερα από τα θήλεα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων.

Έκτοτε έχει πραγματοποιηθεί μεγάλος αριθμός μελετών για τις επιπλοκές και τις συνέπειες του καπνίσματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ιδιαίτερο όμως ενδιαφέρον παρουσιάζει η τεκμηρίωση υποθέσεων που αφορούν τις μακροχρόνιες επιπτώσεις του τσιγάρου στη σωματική και νοητική ανάπτυξη των βρεφών και των παιδιών. Επομένως, η διερεύνηση του κατά πόσον οι συνέπειες αυτές έχουν παροδικό ή μόνιμο χαρακτήρα, όπως επίσης και οι πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησής τους, αποτελούν σύγχρονα ερωτήματα με εκτενείς κοινωνικές επιπτώσεις. Η επίταση των προσπαθειών για περαιτέρω περιορισμό του καπνίσματος από τις γυναίκες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι άμεσα συνδεδεμένη με την καλύτερη κατανόηση των επιπτώσεων του καπνίσματος στο κυοφορούμενο έμβρυο και κατ' επέκταση

στο παιδί και τον ώριμο οργανισμό.

I A. Ρύθμιση ενδομήτριας αύξησης - ανάπτυξης

Ο Winick (4) έχει περιγράψει τρεις φάσεις κυτταρικής αύξησης - ανάπτυξης στο έμβρυο: α) φάση της κυτταρικής υπερπλασίας (πρώτες 16 εβδομάδες ζωής), β) φάση ταυτόχρονης υπερπλασίας και υπερτροφίας (16-32 εβδομάδες) και γ) φάση της κυτταρικής υπερτροφίας (32 εβδομάδες έως τον τοκετό).

Η εμβρυϊκή αύξηση - ανάπτυξη δεν συμβαίνει με σταθερό ρυθμό, αλλά αλλάζει στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι αναλογίες των μερών του σώματος, του βάρους των εσωτερικών οργάνων και της σύστασης του σώματος μεταβάλλονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (5).

Η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται από τη σωστή χρησιμοποίηση από το έμβρυο της παρεχόμενης ενέργειας και των θρεπτικών συστατικών, ταυτόχρονα με την επαρκή έκφραση των γενετικών παραγόντων που προάγουν την ανάπτυξη των ιστών και την εξασφάλιση του βέλτιστου ορμονικού περιβάλλοντος. Η διατροφή και η γενικότερη υγεία της μητέρας, οι αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο ενδοκρινικό της σύστημα και η μητροπλακουντιακή λειτουργία έχουν άμεση σχέση με την υγεία του εμβρύου και μετέπειτα του βρέφους και του παιδιού.

Ελάττωση της μητροπλακουντιακής ροής ή κακή θρέψη της μητέρας μπορούν να προκαλέσουν μείωση της παροχής συστατικών στο εμβρυοπλακουντιακό σύστημα, με αρνητικές συνέπειες για την ανάπτυξη του εμβρύου (6).

Η εμφύτευση και διάπλαση του μητροπλακουντιακού δικτύου, καθώς και η σωστή παραγωγή και δράση μεγάλου αριθμού παραγόντων είναι θεμελιώδους σημασίας για την ορθή κυτταρική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Τέτοιοι παράγοντες είναι η αυξητική ορμόνη και τα στεροειδή του πλακούντα, η χοριακή γοναδοτροπίνη, οι αυξητικοί παράγοντες που μοιάζουν με την ινσουλίνη, η ινσουλίνη, η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη. Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν άμεση επίδραση στην οστέωση και στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος (7).

Τα τελευταία χρόνια έχει ταυτοποιηθεί και μελετηθεί μεγάλος αριθμός αυξητικών παραγόντων,

οι οποίοι ενδεχομένως να επηρεάζουν την διαφοροποίηση, να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό ή να αναστέλλουν επιλεκτικά την ανάπτυξη. Τέτοιοι είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (EGF), ο αυξητικός παράγων των νεύρων (NGF), ο βασικός αυξητικός παράγων των ινοβλαστών (B - FGF), ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγων (PDGF) και ο β - μετατρεπτικός αυξητικός παράγων (TGF - β).

I B. Ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης

Στο παρελθόν έχουν τεθεί διάφορα όρια εκτροπής από το φυσιολογικό για να δοθεί ο ορισμός της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης [EKA] (8). Γενικά, η καθυστέρηση της αύξησης ορίζεται ως EKA όσον αφορά το έμβρυο, ενώ το αντίστοιχο νεογνό ονομάζεται μικρό για την ηλικία κύησης [small for gestational age, SGA] (9).

Η επίπτωση της EKA ποικίλει, γενικά όμως έχει υπολογισθεί ότι αντιπροσωπεύει 3-10% των γεννήσεων στις ανεπτυγμένες χώρες (10).

Υπάρχουν δύο τύποι ταξινόμησης της EKA, η αιτιολογική και η κλινική. Η αιτιολογική ταξινόμηση περιλαμβάνει τις ακόλουθες κατηγορίες: α) την ενδογενή EKA, β) την εξωγενή EKA, γ) την συνδυασμένη ενδογενή και εξωγενή EKA και δ) την ιδιοπαθή EKA. Η κλινική ταξινόμηση της EKA περιλαμβάνει: α) την συμμετρική EKA, β) την ασύμμετρη EKA και γ) την ενδιάμεση EKA (8).

Η συμμετρική EKA (25% περίπου) προκαλείται κυρίως από ενδογενείς αιτίες, όπως είναι οι γενετικοί παράγοντες και συγγενείς ανωμαλίες, αλλά και από εξωγενείς αιτίες, όπως είναι οι ενδομήτριες λοιμώξεις, η κακή θρέψη της μητέρας και παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως η αλκοόλη, διάφορα φάρμακα και το κάπνισμα.

Η ασύμμετρη EKA (75% περίπου) είναι συνήθως το αποτέλεσμα δευτεροπαθούς πλακουντιακής ανεπάρκειας, οφειλόμενης σε εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι η υπέρταση, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Το φύλο, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και οι συγγενείς ανωμαλίες των περισσότερων οργάνων επηρεάζουν σημαντικά το βάρος γεννήσεως. Επίσης, πολλές κληρονομικές παθήσεις του συνδετικού ιστού και των οστών και πολλοί λοιμώδεις παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε

EKA.

Η χρήση αλκοόλης στην εγκυμοσύνη προκαλεί το «σύνδρομο εμβρυοπάθειας από αλκοόλη», η χρήση της ηρωίνης προκαλεί συμμετρική EKA (8) και το κάπνισμα, όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα στη συνέχεια, προκαλεί ελάττωση του βάρους γεννήσεως κατά 150-200 gr, αλλά και των υπολοίπων σωματομετρικών μεγεθών, με αποτέλεσμα συμμετρική EKA.

II. Φυσιολογική αύξηση στα έξι πρώτα χρόνια της ζωής

II A. Φυσιολογική αύξηση στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής

Τα περισσότερα τελειόμηννα νεογνά ανακτούν το βάρος γέννησης τις πρώτες δέκα ημέρες της ζωής. Το τελειόμηννο βρέφος γενικά διπλασιάζει το βάρος γέννησης του τον πέμπτο μήνα και το τριπλασιάζει τον πρώτο χρόνο της ζωής. Το μήκος του φυσιολογικού βρέφους αυξάνει περίπου κατά 25-30 εκατοστά (cm) στο πρώτο έτος. Το ποσό του υποδορίου λίπους αυξάνεται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής και φθάνει το μέγιστό του στους 9 μήνες. Η περίμετρος κεφαλής που φυσιολογικά είναι 34-35 cm στη γέννηση, αυξάνει στα 47 cm στους 12 μήνες (11).

Στη διάρκεια του δεύτερου χρόνου της ζωής συμβαίνει περαιτέρω επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης. Το μέσο παιδί κερδίζει περίπου 2,5 kg και περίπου 12 cm σε αυτό το διάστημα. Μετά τους 10 μήνες συμβαίνει συχνά μείωση της όρεξης, που συνεχίζεται και το δεύτερο χρόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια μέρους της μάζας του υποδορίου λίπους κατά την διάρκεια του δεύτερου έτους (11).

Πολλές διαταραχές της ανάπτυξης εκδηλώνονται στην βρεφική ηλικία, κατά την οποία ο ρυθμός αύξησης είναι εξαιρετικά γρήγορος. Η ταχεία, αλλά επιβραδυνόμενη, αύξηση των δύο πρώτων χρόνων της ζωής αποτελεί συνέχεια της ενδομήτριας αύξησης. Μέχρι τους 12-18 μήνες της ζωής συμβαίνει επιβράδυνση, σταθερότητα ή επιτάχυνση της αύξησης και στη συνέχεια το παιδί ακολουθεί την δική του γενετικά προγραμματισμένη καμπύλη. Κατά την διάρκεια της περιόδου αλλαγής του ρυθμού αύξησης, ένα παιδί με χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να ανέβει σε υψηλότερη εκατοστιαία θέση, ενώ ένα παιδί με μεγαλύτερο βάρος γέννησης μπορεί να κατέβει σε χαμηλότερη εκατοστιαία θέση (12).

Η μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της εξέτασης του βρέφους. Η ανάπτυξη της περιμέτρου κεφαλής εξαρτάται από την ανάπτυξη του περιεχομένου της κρανιακής κοιλότητας. Εάν ο εγκέφαλος δεν μεγαλώνει φυσιολογικά, το κεφάλι μπορεί να είναι μικρό. Έτσι, ένα ασυνήθιστα μικρό κεφάλι μπορεί δυνητικά να αποτελεί δείκτη νοητικής δυσλειτουργίας (13).

Η επιτάχυνση της αύξησης των βρεφών συχνά συνοδεύεται από επιτάχυνση της αύξησης του μεγέθους της κεφαλής. Από όλα τα σωματομετρικά μεγέθη, το βάρος είναι η παράμετρος που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την περίμετρο κεφαλής (14).

II Β. Φυσιολογική αύξηση από τα τρία έως τα έξι πρώτα χρόνια της ζωής

Από το τέλος του δευτέρου χρόνου ζωής, η ανάπτυξη του σώματος και του εγκεφάλου γίνεται πιο αργή, κάτι που αντανακλά στη μείωση των διατροφικών απαιτήσεων και της όρεξης. Μεταξύ των 2-5 ετών, το βάρος σώματος στο μέσο παιδί αυξάνει περίπου κατά 2 kg και το ύψος κατά 7 cm ανά έτος. Στο 6ο έτος της ζωής και στη συνέχεια έως τα 12 έτη, το κέρδος βάρους και μήκους σώματος είναι περίπου 3-3,5 kg και 6 cm το χρόνο, αντίστοιχα. Η περίμετρος κεφαλής σε όλη αυτή την περίοδο αυξάνει μόνο κατά 2-3 cm, δεδομένου ότι η μυελινοποίηση ολοκληρώνεται στα 7 χρόνια ζωής (15).

III. Κάπνισμα και κύηση

III Α. Επιδημιολογία

Το κάπνισμα αποτελεί την πιο συχνή χρήση ουσίας στην εγκυμοσύνη.

Η επίπτωση του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στην Αγγλία στην περίοδο 1992-1997 ήταν 25%. Η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη στις νεαρότερες ηλικίες (15-24 ετών) και στην ομάδα των εργατριών ή των ανέργων γυναικών. Το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος υπολογίσθηκε σε 10% αμέσως πριν την εγκυμοσύνη και σε 18% κατά την διάρκειά της. Από τις καπνίστριες που διέκοψαν το κάπνισμα, 14% σταμάτησε στο 1ο, 2% στο 2ο και 2% στο 3ο τρίμηνο (16).

Η επίπτωση του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στην Ιταλία στην περίοδο 1990-1995 ήταν διαφορετική. Το 72,8% των γυναικών δεν ήταν ποτέ καπνίστριες και το 15% διέκοψε το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη, εκ των οποίων το 84% στο πρώτο τρίμηνο, ενώ το 12% των καπνιστριών συνέχιζε να καπνίζει. Το χαμηλότερο ποσοστό καπνίσματος στην εγκυμοσύνη αποδόθηκε στο χαμηλότερο ποσοστό καπνιστριών γυναικών (17%) στην Ιταλία (17).

Αναδρομικές μελέτες δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για μείωση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη τα τελευταία χρόνια. Στη Νορβηγία σημειώθηκε μείωση της επίπτωσης από 34% το 1987 σε 22% το 1994 ($p<0,001$). Επίσης, μειώθηκε σημαντικά ο μέσος αριθμός τσιγάρων που κατανάλωναν οι έγκυες ημερησίως, καθώς και ο αριθμός των εγκύων που κάπνιζαν περισσότερα των 10 τσιγάρων/ημέρα (τσ./ημ.) [$p<0,001$] {18}.

Παρόμοια ελάττωση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη αναφέρθηκε στη Δανία κατά την περίοδο 1989-1996. Η μείωση των εγκύων καπνιστριών δεν οφειλόταν σε αλλαγή των κοινωνικών συνθηκών ή του τρόπου ζωής, αλλά στη γενικότερη τάση μείωσης του αριθμού των καπνιστών στη Δανία (19).

Σε πιο πρόσφατη ανάλυση, οι Ebrahim και συν. (20) διαπίστωσαν επίσης ότι η μείωση του καπνίσματος μεταξύ των εγκύων γυναικών οφειλόταν πρωταρχικά στη συνολική μείωση των ατόμων αναπαραγωγικής ηλικίας που ξεκινούσαν το κάπνισμα και όχι σε αυξημένο ρυθμό διακοπής του καπνίσματος λόγω εγκυμοσύνης.

Σε άλλη πρόσφατη εργασία των Yu και συν. (21) που ανέλυσαν τις συνήθειες καπνίσματος των εγκύων γυναικών στις Η.Π.Α. και τις προσπάθειες διακοπής του κατά την διάρκεια της

εγκυμοσύνης, οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι οι παράγοντες που συνδέονται ισχυρότερα με μια επιτυχημένη προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος ήταν η ισπανόφωνη εθνικότητα και ο συνδυασμός μικρής ηλικίας και μικρής διάρκειας καπνίσματος.

III B. Καταγραφή ημερήσιας κατανάλωσης καπνού

Οι Luck και συν. (22) βρήκαν ότι η έκκριση κοτινίνης (μείζων μεταβολίτης της νικοτίνης με πολύ μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής=12-36 ώρες) στα ούρα των εκτεθειμένων σε καπνό τσιγάρου νεογνών ποικίλει ευρέως και αυτό οφείλεται μερικώς στο βαθμό έκθεσης και στο χρονικό διάστημα που παρεμβλήθηκε από την έκθεση έως την συλλογή του δείγματος. Έτσι, εάν η μητέρα δεν κάπνισε στο χρονικό διάστημα κοντά στον τοκετό, η απέκκριση κοτινίνης στα ούρα του νεογνού μπορεί να πέσει κάτω από το όριο ανίχνευσης την 2η ημέρα ζωής, παρότι το έμβryo εκτιθόταν στον καπνό του τσιγάρου κατά την ενδομήτρια ζωή. Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με τους Greenberg και συν. (23), μερικά νεογνά της «ομάδας ελέγχου» που παρουσίασαν ανιχνεύσιμα επίπεδα κοτινίνης στα ούρα, μπορεί να έχουν μητέρες που είτε κάπνισαν οι ίδιες, είτε εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα λίγο πριν την συλλογή.

Υπάρχουν μελέτες (24, 25, 26) που έχουν αποτύχει να δείξουν ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της καρβοξυαιμοσφαιρίνης, νικοτίνης, κοτινίνης και θειοκυανικών στο αίμα των καπνιστριών, με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως.

Οι Pickett και συν. (27), σε πολύ πρόσφατη δημοσίευση προοπτικής μελέτης, σύγκριναν τη δήλωση του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονταν από την έγκυο με μετρήσεις του ποσού κοτινίνης στα ούρα, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι αναφερόμενες διαφοροποιήσεις στο κάπνισμα από την ίδια την έγκυο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελούν έναν έγκυρο τρόπο καταγραφής της έκθεσης του εμβρύου σε επιδημιολογικές μελέτες. Αναλυτικότερα, οι έγκυες προσπαθούν επανειλημμένως στην διάρκεια της εγκυμοσύνης να διακόψουν ή να μειώσουν το κάπνισμα, με αποτέλεσμα τα επίπεδα κοτινίνης να είναι περιορισμένης χρησιμότητας για την πιστοποίηση του ποσού του καπνού που εισπνέεται. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι οι μετρήσεις κοτινίνης πληροφορούν μόνο για πρόσφατη έκθεση, ποικίλουν δε μεταξύ των ατόμων και επίσης εξαρτώνται από τον χρόνο που μεσολάβησε από το κάπνισμα

του τελευταίου τσιγάρου. Έτσι, στην αναπαραγωγική επιδημιολογία, όπου ο χρόνος, η ένταση και η διάρκεια της έκθεσης είναι κριτικής σημασίας, η αναφορά από την ίδια την έγκυο του αριθμού των τσιγάρων που κατανάλωνε ημερησίως μπορεί να αντικατοπτρίζει καλύτερα την εμβρυϊκή έκθεση, παρά η τρέχουσα κατανάλωση καπνού.

Άλλοι μελετητές (28) κατέληξαν σε κάποια ενδιαφέροντα συμπεράσματα, όταν σύγκριναν τη σχέση της έκβασης των γεννήσεων με την χρονική περίοδο και την ένταση του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος της μητέρας, εκτιμώμενα και τα δύο με την συγκέντρωση της κοτινίνης στα ούρα και τις αναφορές των ιδίων των εγκύων κατά την πρώιμη, μέση και προχωρημένη κύηση. Βρήκαν λοιπόν ότι υπήρχε μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης κοτινίνης ούρων και του μέσου αναφερόμενου αριθμού τσιγάρων που κατανάλωναν ημερησίως, έως τα 14 τσ./ημ. Για περισσότερα από 14 τσ./ημ., αυτή η σχέση φάνηκε λιγότερο σταθερή. Για καθένα από τα διαστήματα της κύησης επίσης, φάνηκε ότι τα επίπεδα της κοτινίνης ούρων σχετίζονται σημαντικά με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν. Όσον αφορά το βάρος, μήκος και περίμετρο κεφαλής στην γέννηση, υπήρχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την προγεννητική συγκέντρωση κοτινίνης ούρων. Η συσχέτιση αυτή δεν ήταν τόσο ξεκάθαρη με τον αναφερόμενο αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως οι εγκυμονούσες, στην συγκεκριμένη μελέτη.

Η κοτινίνη καταγράφει ικανοποιητικά την κατανάλωση καπνού τσιγάρου των προηγούμενων ημερών, έχοντας μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την νικοτίνη, αλλά δεν φαίνεται να προσφέρει πλεονέκτημα έναντι των στοιχείων της έκθεσης στον καπνό που βασίζονται στο ιστορικό καπνίσματος των γονέων, όπως ανακοίνωσαν οι Rylander και συν. (29).

Ανάλυση 448 συμμετεχόντων σε εθνικό πρόγραμμα περιγεννητικής μελέτης (1959-1966) που έγινε από τους Klebanoff και συν. (30) έδειξε στατιστικά σημαντική συμφωνία μεταξύ της συγκέντρωσης της κοτινίνης >10 ng/ml στον ορό του αίματος των μητέρων και των μητρικών αναφορών κατανάλωσης καπνού κατά την εγκυμοσύνη. Το 95% των γυναικών που αρνούνταν το κάπνισμα και το 87% εκείνων που δέχονταν ότι κάπνιζαν, περιέγραφαν την αληθινή κατάσταση. Συμπέραναν επίσης ότι, η συγκέντρωση της κοτινίνης ήταν καλύτερος δείκτης της πραγματικής δόσης καπνού που λάμβαναν οι έγκυες από ότι οι αναφορές του αριθμού των τσιγάρων που κάπνιζαν.

Σε άλλη δημοσίευση των Cornelius και συν. (31) που μελέτησαν τα αποτελέσματα της

κατανάλωσης αλκοόλης, καπνού ή μαριχουάνας από έφηβες έγκυες, κατά τη διάρκεια της κύησης, διαπιστώθηκε ότι το ιστορικό των μητέρων ήταν πιο αξιόπιστο από τις μετρήσεις κοτινίνης για τον καθορισμό της έκθεσης των εγκύων στον καπνό του τσιγάρου.

III Γ. Έκτοπη κύηση - υποτροπιάζουσες αποβολές

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος στο κύημα από τα πολύ πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Οι Chow και συν. (32) ανέφεραν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για έκτοπη ωαγωγική κύηση στις καπνίστριες σε σχέση με τις γυναίκες που ποτέ δεν είχαν καπνίσει, ενώ για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα πριν τη σύλληψη, ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) ήταν 1,6. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με την διάρκεια του καπνίσματος, τον αριθμό των τσιγάρων, την ηλικία έναρξης του καπνίσματος, τον συνολικό αριθμό των καταναλωθέντων πακέτων τσιγάρων και προκειμένου για τις πρώην καπνίστριες, με το διάστημα αποχής από το τσιγάρο.

Μελέτη των Saraiya και συν. (33) επιβεβαίωσε το ρόλο του καπνίσματος ως ανεξάρτητου και δοσοεξαρτώμενου παράγοντα κινδύνου για εξωμήτριο κύηση (ΣΚ=1,9). Όταν το κάπνισμα μελετήθηκε ως συνεχής μεταβλητή, η δοσοεξαρτώμενη δράση του παρέμενε στατιστικά σημαντική ($p<0,0002$), δηλαδή ο κίνδυνος για έκτοπη κύηση αυξανόταν με την αύξηση του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονταν από την έγκυο.

Οι Coste και συν. (34) επίσης ανέφεραν ότι, το κάπνισμα της μητέρας συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο έκτοπης κύησης και η δράση του ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα αποτελέσματα παρέμεναν στατιστικά σημαντικά όταν συνεκτιμήθηκε η δράση παραγόντων όπως η ηλικία της μητέρας, προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή ή χειρουργική επέμβαση στους ωαγωγούς, το παρελθόν ιστορικό αποβολών, η χρήση ενδομητρίου σπειράματος ή αντισυλληπτικών δισκίων και η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου.

Σε πολύ πρόσφατη ανασκόπηση από τους Talbot και Riveles (35) αναφέρονται *in vivo* και *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η σωστή λειτουργία των ωαγωγών διαταράσσεται από ποικίλα συστατικά του τσιγάρου, με τρόπο που θα μπορούσε να εξηγήσει μερικά από τα επιδημιολογικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναπαραγωγικών ανωμαλιών, όπως έκτοπη κύηση, καθυστέρηση σύλληψης και υπογονιμότητα.

Αναφορικά με τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και συχνότητας αποβολών οι Kline και συν. (36) βρήκαν ότι ο ΣΚ των καπνιστριών για αυτόματη αποβολή ήταν 1,8, και ήταν ανεξάρτητος από την ηλικία της μητέρας, το παρελθόν μαιευτικό ιστορικό ή τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως. Αντιθέτως, οι Hemminki και συν. (37) διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα προκαλούσε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου αποβολών, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων, όπως η ηλικία της μητέρας, ο αριθμός τοκετών ή η χρήση αλκοόλης και καφέ. Οι Armstrong και συν. (38) διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού και αλκοόλης και της εκδήλωσης αυτόματων εκτρώσεων. Η δράση του τσιγάρου ήταν δοσοεξαρτώμενη. Οι Chatenoud και συν. (39) βρήκαν ότι το κάπνισμα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής, αλλά και ότι δεν σχετίζεται ο κίνδυνος αποβολής με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζε η μητέρα πριν τη σύλληψη ή με το κάπνισμα του πατέρα.

Αντίθετα συμπεράσματα είχαν οι Wisborg και συν. (40) σε πρόσφατη προοπτική μελέτη με πολύ μεγάλο αριθμό γυναικών, που δεν βρήκαν συσχέτιση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη με αποβολές πρώτου και δευτέρου τριμήνου. Επίσης, ο Rasch (41) ανακοίνωσε ότι γυναίκες που κάπνιζαν 10-19 και 20 ή περισσότερα τσιγάρα ημερησίως δεν έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής, όταν ληφθούν υπόψιν άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η λήψη αλκοόλης και καφεΐνης.

III 4. Πρώιμη αποκόλληση πλακούντα - προδρομικός πλακούντας

Ο προδρομικός πλακούντας, δηλαδή η εμφύτευση του πλακούντα στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, επιπλέκει μία στις 100-200 κυήσεις και προκαλεί αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας από 10/1000 στο γενικό πληθυσμό, σε 81/1000. Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα αναφέρεται σε 0,5-4% των τοκετών και ευθύνεται για το 15-25% του συνολικού ποσοστού της περιγεννητικής θνησιμότητας. Συσχέτιση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη με αυξημένη επίπτωση πρώιμης αποκόλλησης του πλακούντα έχει υποστηριχθεί από τα αποτελέσματα πολλών μελετών (42).

Πρώτοι οι Meyer και συν. (43) διαπίστωσαν αύξηση της συχνότητας του προδρομικού πλακούντα κατά 25% και 92%, και της αποκόλλησης πλακούντα κατά 23% και 86% στις καπνίστριες που κάπνιζαν λιγότερο και περισσότερο από ένα πακέτο ημερησίως, αντίστοιχα. Ο Naeye (44) έδειξε ότι η αυξημένη συχνότητα επιπλοκών που αφορούσαν τον πλακούντα στις καπνίστριες ευθυνόταν τουλάχιστον για τις μισές περιπτώσεις εμβρυϊκών και νεογνικών θανάτων. Επίσης, ότι η διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη είχε σαφή πλεονεκτήματα, ιδιαιτέρως δε στις μητέρες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών.

Οι Williams και συν. (45) διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που κάπνιζαν τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης είχαν ΣΚ για προδρομικό πλακούντα 2,6 φορές μεγαλύτερο από τις μη καπνίστριες, μετά από συνεκτίμηση άλλων παραγόντων. Δεν διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων ή σχέση μεταξύ της διάρκειας του καπνίσματος και του κινδύνου για προδρομικό πλακούντα. Οι Eriksen και συν. (46) διαπίστωσαν αύξηση του ΣΚ για προδρομικό πλακούντα κατά 2,5 φορές στις καπνίστριες, μετά από έλεγχο για επίδραση άλλων παραγόντων. Οι Chelmow και συν. (47) έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καισαρική τομή στις καπνίστριες λόγω μεγαλύτερης πιθανότητας ύπαρξης προδρομικού πλακούντα.

Νεότερες μελέτες, όπως των Tuthill και συν. (48) δείχνουν διπλάσιο κίνδυνο για πρώιμη αποκόλληση του πλακούντα, ενώ μια πολύ πρόσφατη μελέτη των Sanchez και συν. (49) σε 255 Περουβιανές γυναίκες με πρώιμη αποκόλληση του πλακούντα καταλήγει σε αντίθετο συμπέρασμα, δηλαδή ότι το κάπνισμα δεν αυξάνει την πιθανότητα αποκόλλησης του

πλακούντα.

III E. Ανωμαλίες πλακούντα και μητροπλακουντιακής μονάδος – διαταραχές κυκλοφορίας των ομφαλικών αγγείων

Το κάπνισμα της εγκύου προκαλεί παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στον πλακούντα, οι οποίες είναι εμφανείς τόσο στα αρχικά στάδια της κύησης, όπως πάχυνση του τροφοβλαστικού στρώματος των λαχνών και νέκρωση της συγκυτιοτροφοβλάστης (50), καθώς επίσης και στο τέλος της κύησης, όπως ατροφικές λάχνες στην περιφερική περιοχή του πλακούντα (51). Ο Vogt Isaksen (52) μελέτησε τους πλακούντες 20 γυναικών που κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και γέννησαν νεογνά με καθυστέρηση αύξησης, και τους σύγκρινε με πλακούντες ίδιας ηλικίας κύησης μη καπνιστριών μητέρων που γέννησαν νεογνά τα οποία είχαν αναπτυχθεί φυσιολογικά. Ο ερευνητής χρησιμοποίησε τη μέθοδο TUNEL που δείχνει την κατάτμηση του DNA στον πυρήνα, και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα M30 που ανιχνεύει τα αποπτωτικά επιθηλιακά κύτταρα. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απόπτωση είναι αυξημένη στους πλακούντες των καπνιστριών μητέρων που γέννησαν νεογνά με καθυστέρηση της αύξησης. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν κυρίως στη μορφολογία της συγκυτιοτροφοβλάστης, σε συνδυασμό με την εναπόθεση ινικής πέριξ των λαχνών. Σε ανασκόπηση των Zdravkovic και συν. (53), το κύριο συμπέρασμα ήταν ότι τα συστατικά του καπνού ασκούν απευθείας δράση στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση της κυτταροτροφοβλάστης, καθώς και ότι ακόμη και οι παθητικές καπνίστριες εμφανίζουν αλλοιώσεις στον πλακούντα, οι οποίες όμως είναι ηπιότερες.

Ο Lehtovirta (54) εκτίμησε τη ροή του αίματος στις λάχνες του πλακούντα, μετά από ενδοφλέβια έγχυση ^{133}Xe σε δόση 0,8 mCi ανά εξέταση. Το κάπνισμα ενός τσιγάρου από την έγκυο προκάλεσε οξεία ελάττωση της πλακουντιακής αιματικής ροής, που επανερχόταν στο φυσιολογικό μετά από 15 λεπτά. Η αγγειοσύσπαση των μητριάων αγγείων και η συνοδός ελάττωση της αιματικής ροής των λαχνών αποδόθηκαν στην συμπαθομιμητική δράση της νικοτίνης. Η αγγειοσύσπαση επαναλαμβάνεται κάθε φορά που η έγκυος καπνίζει. Οι Andersen και Hermann (55) βρήκαν ότι η αιμάτωση των λαχνών του πλακούντα των καπνιστριών εγκύων ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με εκείνη των μη καπνιστριών. Οι Morrow και συν. (56) μελετώντας την επίδραση του καπνίσματος ενός τσιγάρου στο κυκλοφορικό σύστημα της

εγκύου και του εμβρύου, παρατήρησαν μεταξύ άλλων ότι ο λόγος της ταχύτητας ροής αίματος της ομφαλικής αρτηρίας στη συστολή προς την ταχύτητα στη διαστολή (S/D), 5 και 15 λεπτά μετά το κάπνισμα, ήταν σημαντικά αυξημένος. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με την αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων του πλακούντα, ως συνέπεια του καπνίσματος της εγκύου, και είναι παρόμοια με εκείνα που έχουν παρατηρηθεί σε έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης. Οι Eriksen και Marsal (57) κάνοντας μετρήσεις της ροής με παλμικό Doppler στην κατιούσα αορτή 20 εμβρύων και στο ενδοκοιλιακό τμήμα της ομφαλικής φλέβας 10 εμβρύων καπνιστριών μητέρων, είχαν αποτελέσματα που συνηγορούσαν υπέρ της αύξησης του όγκου του εμβρυϊκού παλμού μετά το κάπνισμα ενός τσιγάρου από την έγκυο. Η εργασία των Clarke και Iqion (58), που μέτρησαν την ανταπόκριση των ομφαλικών και μητριάων αγγείων στην ενδοφλέβια χορήγηση αυξανόμενων δόσεων νικοτίνης σε πρόβατα στα τελικά στάδια της εγκυμοσύνης, έδειξε ότι η οξυγόνωση των εμβρύων διατηρείται, παρότι η ροή των μητριάων αγγείων ελαττώνεται κατά 42%.

Πολύ πρόσφατη μελέτη των Pringle και συν. (59) έδειξε ότι, στις καπνίστριες μητέρες η μέση αιματική ροή στην ομφαλική αρτηρία στις 30 εβδομάδες κύησης ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των μη καπνιστριών, αλλά η αρτηριακή αιματική ροή στην μήτρα παρέμενε ανεπηρέαστη. Επίσης, ότι το κάπνισμα συνδέεται με αλλαγή της εμφάνισης του πλακούντα στο υπερηχογράφημα όπως και με 3,1 φορές αύξηση του κινδύνου ανώμαλης αιματικής ροής στις ομφαλικές αρτηρίες. Άλλη μελέτη όμως, των Ates και συν. (60), έδειξε ότι το κάπνισμα ενός μόνο τσιγάρου μπορεί να είναι ανεπαρκές να προκαλέσει αξιόλογη μεταβολή στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, αλλά μπορεί να διαφοροποιήσει τον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό.

Επίσης, οι Newnham και συν. (61) έδειξαν ότι οι λόγοι συστολικής/διαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία και στην μητροπλακουντιακή μονάδα ήταν παρόμοιοι στις καπνίστριες και μη καπνίστριες γυναίκες, δείχνοντας έτσι ότι η επίδραση του καπνίσματος στις αγγειακές αντιστάσεις του πλακούντα είναι περιοδική και όχι συνεχής.

III ΣΤ. Εμβρυϊκή αύξηση

Οι Vik και συν. (62) μελέτησαν την προγεννητική και μεταγεννητική αύξηση και μεταξύ άλλων μέτρησαν την διάμετρο της κοιλιάς, το μήκος του μηριαίου οστού και την αμφιβρεγματική διάμετρο στις 17 και 37 εβδομάδες εγκυμοσύνης, σε 185 παιδιά καπνιστριών και 345 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων. Βρέθηκε ότι στις 17 εβδομάδες της εγκυμοσύνης δεν υπήρχαν διαφορές στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις μεταξύ καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων, αλλά στις 37 εβδομάδες τα παιδιά των καπνιστριών είχαν μικρότερη μέση διάμετρο κοιλιάς (στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στα θήλεα) και μήκος μηριαίου οστού. Οι καμπύλες αύξησης μεταξύ 17 και 37 εβδομάδων έδειχναν ότι η αύξηση του βάρους, μήκους και περιμέτρου κεφαλής ήταν μικρότερη στα παιδιά των καπνιστριών μητέρων. Επειδή στις 17 εβδομάδες δεν βρήκαν ενδείξεις καθυστέρησης της αύξησης, συμέραναν ότι η καθυστέρηση της αύξησης που οφείλεται στο κάπνισμα είναι πιο πιθανό να λαμβάνει χώρα στο δεύτερο ήμισυ της κύησης.

Σε μια εργασία των Zaren και συν. (63) μελετήθηκαν τα νεογνά ενός πληθυσμού Σκανδιναβών γυναικών, πρωτοτόκων και δευτεροτόκων, που αποτελείτο από 306 μη καπνίστριες, 242 ελαφρές καπνίστριες και 308 βαριές καπνίστριες. Οι μετρήσεις με υπερηχογράφημα πραγματοποιήθηκαν στις 17, 25, 33 και 37 εβδομάδες κύησης και καταγράφηκαν η αμφιβρεγματική διάμετρος, η μέση διάμετρος κοιλιάς και το μήκος του μηριαίου οστού. Μετά τη γέννηση μετρήθηκαν το βάρος, το μήκος, η περίμετρος κεφαλής, η περίμετρος κοιλιάς, η περίμετρος βραχίονα, το μήκος μηριαίου οστού και η πτυχή τρικέφαλου και υποπλάτιου μυός. Το κύριο εύρημα ήταν ότι, η αρνητική επίδραση στην εμβρυϊκή αύξηση από το κάπνισμα της μητέρας ήταν μεγαλύτερη στα αρρενα έμβρυα από ότι στα θήλεα (τα ελλείμματα στην αύξηση των θηλέων ήταν περίπου τα μισά από εκείνα των αρρένων, όταν σύγκριναν τα θήλεα των βαρέων καπνιστριών με εκείνα των μη καπνιστριών). Οι συγγραφείς προτείνουν ως πιθανή εξήγηση για την μεγαλύτερη ευαισθησία των αρρένων νεογνών, την μεγαλύτερη ταχύτητα ενδομήτριας αύξησης που παρουσιάζουν και το διαφορετικό ορμονικό περιβάλλον.

III Z. Έκβαση τοκετού

Η Kallen (64) παρουσίασε τα ευρήματα μεγάλης μελέτης σε δείγμα 1413811 νεογνών, γεννηθέντων μεταξύ 1983 και 1996 στην Σουηδία, των οποίων οι συνήθειες καπνίσματος των μητέρων τους κατά την διάρκεια της κύησης ήταν γνωστές. Αξιολόγησε την επίδραση του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη ως προς τις αρνητικές εκβάσεις τοκετού, όπως η προωρότητα, η ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης, η μικρή περίμετρος κεφαλής, το χαμηλό Apgar score στο 5ο λεπτό και η περιγεννητική θνησιμότητα. Ελήφθησαν υπόψιν το έτος γεννήσεως του νεογνού, η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας και ο αριθμός παιδιών που είχε γεννήσει κάθε μητέρα. Ο ΣΚ [με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ)] για οποιαδήποτε από τις προαναφερόμενες εκβάσεις αναφορικά με το μητρικό κάπνισμα (<10 τσ./ημ. και ≥ 10 τσ./ημ.) ήταν 1,39 (1,36-1,41) και 1,65 (1,62-1,68) φορές μεγαλύτερος, αντίστοιχα. Υπήρχε στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ όλων των εκβάσεων, πλην των νεογνικών θανάτων, και του μητρικού καπνίσματος. Ο αριθμός των περιπτώσεων κάποιας από τις ανωτέρω εκβάσεις που να οφείλονται στο κάπνισμα εκτιμήθηκε στις 15000, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 9% όλων των περιπτώσεων και το 1% όλων των νεογνών που γεννήθηκαν στην Σουηδία την περίοδο της μελέτης.

IV. Κάπνισμα και νεογνό

IV A1. Προωρότητα

Το κάπνισμα συμπεριλήφθηκε στις αιτίες της πρόωρης ρήξης των υμένων από τους Evaldson και συν. (65). Διαπίστωσαν ότι η ομάδα των κυήσεων με πρόωρη ρήξη των υμένων περιλάμβανε σημαντικά περισσότερες βαριές καπνίστριες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,01$).

Οι Shiono και συν. (66) σε μεγάλη προοπτική μελέτη που περιλάμβανε γυναίκες που γέννησαν νεογνά τουλάχιστον 24 εβδομάδων και βάρους ≥ 500 gr, υπολόγισαν ότι ο ΣΚ προωρότητας μετά από αποκλεισμό άλλων μεταβλητών που σχετίζονται με αυτήν, ήταν 1,1 για τις καπνίστριες με χρήση λιγότερου του ενός πακέτου τσ./ημ. και 1,2 για τις καπνίστριες με περισσότερα του ενός πακέτου τσ./ημ. Για τους πολύ πρόωρους τοκετούς (<32 εβδομάδες) ο ΣΚ ανερχόταν στο 1,6 για τις βαριές καπνίστριες.

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν οι Peacock και συν. (67), δηλαδή διπλασιασμό του κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό (<32 εβδομάδες) στις καπνίστριες.

Οι Williams και συν. (68) βρήκαν ότι οι γυναίκες που κάπνιζαν καθόλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν 2,2 φορές αύξηση του κινδύνου για πρόωρη ρήξη υμένων και επακόλουθο τοκετό και 2,1 φορές αύξηση του κινδύνου για πρόωρο αυτόματο τοκετό σε σχέση με τις μη καπνίστριες. Ο ΣΚ γινόταν μικρότερος όταν υπήρχε διακοπή του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη και παρόμοιος με εκείνον των μη καπνιστριών όταν η διακοπή συνέβαινε πριν την σύλληψη. Δεν διαπιστώθηκε δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που κάπνιζε ημερησίως η έγκυος και της αυτόματης έναρξης πρόωρου τοκετού με ακέραιους υμένες ή της πρόωρης ρήξης υμένων. Νεότερη ανασκόπηση των Andres και Day (69) καταλήγει στο ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 15% όλων των πρόωρων τοκετών. Μελέτη των Burguet και συν. (70) δείχνει επίσης ότι, το κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό, αλλά η δράση του καπνού είναι πιο περίπλοκη, διότι μειώνει τον κίνδυνο για πολύ πρόωρο τοκετό οφειλόμενο σε υπέρταση της κύησης, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο για πολύ πρόωρο τοκετό οφειλόμενο σε άλλους μηχανισμούς.

Οι Peacock και συν. (71) όμως, αντίθετα με τις προηγούμενες μελέτες, δημοσίευσαν ότι το

κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη δεν είχε εμφανή επίδραση στην ηλικία κύησης, παρότι υπήρχε κάποια συσχέτιση του καπνίσματος και των πολύ πρόωρων τοκετών πριν τις 32 εβδομάδες. Επίσης, οι Wisborg και συν. (72) βρήκαν ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, μόνο μεταξύ των γυναικών με ταυτόχρονη υψηλή κατανάλωση καφεΐνης (>400 mg/ημέρα). Τέλος, οι De Scrilli και συν. (73), σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στην Ιταλία, δεν βρήκαν να υπάρχει καμία σχέση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας και πρόωρου τοκετού.

IV A2. Εγκεφαλικές αιμορραγίες - εγκεφαλική ροή αίματος

Οι Spinillo και συν. (74) συσχέτισαν το κάπνισμα 10 ή περισσότερων τσιγάρων την ημέρα στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης με 3,63 φορές μεγαλύτερη συχνότητα μικρού βαθμού (I ή II) ενδοκράνιας αιμορραγίας σε νεογνά 24-33 εβδομάδων, όταν ελήφθη υπόψιν η συνύπαρξη χαμηλού βάρους γέννησης ή συνδρόμου υαλοειδούς μεμβράνης. Οι ίδιοι συγγραφείς σε άλλη μελέτη (75) βρήκαν ότι, το κάπνισμα 10 ή περισσότερων τσιγάρων την ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας της βλαστικής μεσοκυττάριας ουσίας στο τριπλάσιο. Η περιενδοκοιλιακή αιμορραγία απαντά σε ποσοστό 30-50% στα πολύ πρόωρα νεογνά (76), το οποίο φαίνεται να αυξάνεται, έστω και σε μικρό βαθμό, όταν η μητέρα είναι βαριά καπνίστρια.

Οι Khaliq και συν. (77) μέτρησαν με παλμικό Doppler τις ταχύτητες ροής αίματος (CBFV) στις πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες 41 νεογνών καπνιστριών μητέρων και τις σύγκριναν με εκείνες από 59 υγιή νεογνά μη καπνιστριών, τις πρώτες 20-42 ώρες ζωής, και βρήκαν ότι η συστολική, η μέση και η διαστολική CBFV ήταν σημαντικά αυξημένες στα νεογνά των καπνιστριών. Παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν στις έσω καρωτίδες και στις βασικές αρτηρίες. Σημειωτέον δε, ότι είχαν εξαιρεθεί τα νεογνά που είχαν παράγοντες που μπορεί να επηρεάζαν τη CBFV, όπως προωρότητα <35 εβδομάδες, χαμηλό βάρος γέννησης, μέση αρτηριακή πίεση <30 mmHg, περιγεννητική ασφυξία, περικοιλιακή αιμορραγία, ανοικτός βοτάλειος πόρος, Ht >65%, υπέρταση ή διαβήτης της μητέρας, κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών.

IV A3. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Αντίθετη σχέση έχει το κάπνισμα με το σύνδρομο υαλίνης μεμβράνης. Σε νεογνά 603 μητέρων που μελετήθηκαν, η επίπτωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας στα 360 νεογνά μη καπνιστριών μητέρων ήταν 15,1%, ενώ στα νεογνά των καπνιστριών το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 9,1% (78). Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν στη μελέτη των White και συν. (79), τα οποία αντιστοιχούσαν σε επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης κατά 1,5 εβδομάδα στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων.

IV B. Περιγεννητική θνησιμότητα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας αναλόγως της βαρύτητας του καπνίσματος. Οι Meyer και συν. (80) βρήκαν ότι ο κίνδυνος της περιγεννητικής θνησιμότητας αυξανόταν κατά 20% στις εγκύους που κάπνιζαν λιγότερα τσιγάρα από ένα πακέτο ημερησίως και κατά 35% σε εκείνες που κάπνιζαν περισσότερα από ένα πακέτο.

Οι Butler και συν. (81) υπολόγισαν αύξηση του ποσοστού των όψιμων εμβρυϊκών θανάτων κατά 30% και των νεογνικών θανάτων κατά 26% όταν η μητέρα ήταν καπνίστρια στην εγκυμοσύνη.

Η αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας ήταν 25% και 56% στις καπνίστριες λιγότερων και περισσότερων του ενός πακέτου τσιγάρων ημερησίως, αντιστοίχως, κατά τους Kleinman και συν. (82), έχοντας λάβει υπόψιν διάφορες μεταβλητές, όπως τη φυλή, την ηλικία, τη σειρά τεκνοποίησης, το επίπεδο εκπαίδευσης και την οικογενειακή κατάσταση της μητέρας.

Ο Wilcox (83) όταν σύγκρινε νεογνά καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων που είχαν το ίδιο βάρος γέννησης, βρήκε ότι τα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων ήταν μεγαλύτερα για όλες τις τιμές βάρους γέννησης. Κατέληξε έτσι στην υπόθεση ότι, η αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών των καπνιστριών μητέρων πιθανώς δεν σχετίζεται αιτιολογικά με το χαμηλό βάρος γέννησης που παρατηρείται συχνότερα στην ομάδα αυτή.

Οι Malloy και συν. (84) συνέδεσαν το κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη, καθώς και μετά

τον τοκετό, με αύξηση του κινδύνου τόσο για νεογνικό θάνατο, όσο και για θάνατο στην βρεφική ηλικία. Η αύξηση οφειλόταν κυρίως σε αναπνευστική νόσο και κατά δεύτερον στο σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου βρεφών. Επειδή, η αυξημένη θνησιμότητα των παιδιών των καπνιστριών μητέρων από αυτές τις δύο αιτίες δεν μπορούσε να αποδοθεί σε κάποια διαφορά του βάρους γέννησης από τα παιδιά των μη καπνιστριών μητέρων, οι συγγραφείς θεώρησαν ότι οι θάνατοι αυτοί μπορεί να σχετίζονταν με την παθητική έκθεση του νεογνού - βρέφους στον καπνό του τσιγάρου μετά τη γέννηση.

Νεότερες μελέτες, όπως των Tuthill και συν. (49), όπου εξετάσθηκαν 608 εμβρυϊκοί και 634 νεογνικοί θάνατοι, δείχνουν ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνεχίζει να σχετίζεται ισχυρά με την εμβρυϊκή και νεογνική θνησιμότητα, παρά τις αλλαγές στις συνήθειες του καπνίσματος και στις αιτίες των περιγεννητικών θανάτων.

Αύξηση κατά 150% στην συνολική περιγεννητική θνησιμότητα εξαιτίας του καπνίσματος διαπιστώθηκε από τους Andres και συν. (70).

Οι Salihu και συν. (85) βρήκαν ότι η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν κατά 40% υψηλότερη στις καπνίστριες μητέρες και ο κίνδυνος αύξανε κατά δοσοεξαρτώμενη σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως οι έγκυες στην εγκυμοσύνη. Ακόμη, βρήκαν ότι το μικρό βάρος για την ηλικία κύησης, παρά ο πρόωρος τοκετός, ήταν ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα προκαλεί αύξηση των νεογνικών θανάτων. Ο ίδιος συγγραφέας και οι συν. του, σε επόμενη μελέτη (86), συμπέραναν ότι η σχέση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και νεογνικών θανάτων είναι διαφορετική, αναλόγως της ηλικίας της μητέρας. Οι μητέρες ηλικίας 20-29 ετών βρέθηκαν να έχουν το υψηλότερο ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας ($\Sigma K=1,49$) που σχετιζόταν με το κάπνισμα, αφού ελήφθησαν υπόψιν συμπαράγοντες που μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Οι γυναίκες ηλικίας ≥ 40 ετών παρουσίαζαν το μικρότερο κίνδυνο για νεογνικό θάνατο ($\Sigma K=1,03$).

Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν συμφωνούν με την άποψη ότι το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη αυξάνει την περιγεννητική θνησιμότητα, όπως μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στην Ιταλία των De Scrilli και συν. (73), οι οποίοι δεν βρήκαν να υπάρχει καμία σχέση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας και περιγεννητικών θανάτων.

IV Γ. Βάρος γέννησης, περίμετρος κεφαλής

Μετά τις αρχικές αναφορές από τον Simpson το 1957 (2) και τον Lowe (3) το 1959, ακολούθησε μεγάλος αριθμός προοπτικών και αναδρομικών μελετών που επιβεβαίωσαν την αιτιολογική συσχέτιση του καπνίσματος της μητέρας με την ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης. Μάλιστα η καθυστέρηση αυτή έχει ονομασθεί «σύνδρομο εμβρυοπάθειας από τσιγάρο» [fetal tobacco syndrome] (87).

Έχειδειχθεί ότι το κάπνισμα προκαλεί ελάττωση του βάρους γέννησης μεταξύ 150 και 320 gr και ότι η επίδραση του τσιγάρου στην ενδομήτρια αύξηση είναι δόσοεξαρτώμενη. Μελέτη των Dougherty και Jones (88) στο Λονδίνο έδειξε ότι το μέτριο κάπνισμα στην εγκυμοσύνη (1-15 τσ./ημ.) προκαλούσε ελάττωση κατά 107 gr στο βάρος γέννησης, και το βαρύ κάπνισμα (περισσότερα από 16 τσ./ημ.) αντίστοιχη ελάττωση κατά 158 gr. Όταν ο αριθμός των τσιγάρων μελετήθηκε ως συνεχής μεταβλητή, φάνηκε ότι η προαναφερθείσα ελάττωση του βάρους γέννησης αντιστοιχούσε σε 7,4 gr για κάθε τσιγάρο που κάπνιζε η έγκυος.

Παρομοίως, οι Brooke και συν. (89) βρήκαν ότι τα νεογνά των ήπιων έως μέτριων καπνιστριών μητέρων (1-14 τσ./ημ.) ήταν κατά 140 gr ελαφρύτερα και τα νεογνά των βαρέων καπνιστριών μητέρων (≥ 15 τσ./ημ.) ήταν κατά 241 gr ελαφρύτερα εκείνων των μη καπνιστριών.

Οι D'Sousa και συν. (90), καθώς και οι Harisson και συν. (91), είχαν ευρήματα στις μελέτες τους συμβατά με ελάττωση της καθαρής σωματικής μάζας του νεογνού (βάρος, μήκος, περίμετρος κεφαλής, περίμετρος βραχίονα) λόγω της ενδομήτριας έκθεσης στο τσιγάρο, αλλά όχι του ποσού του υποδόριου λίπους. Σε μετέπειτα μελέτη, οι Zaren και συν. (92) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα επηρεάζει τόσο την καθαρή σωματική μάζα του νεογνού όσο και τα αποθέματα του υποδόριου λίπους.

Έχειδειχθεί ότι το κάπνισμα πολλαπλασιάζει την πιθανότητα γέννησης λιποβαρών νεογνών. Ο Cnattingius (93) μελέτησε την σχέση του καπνίσματος και της ηλικίας της μητέρας με την πιθανότητα γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών (SGA) και βρήκε ότι το κάπνισμα 1-9 τσ./ημ. διπλασίαζε τον κίνδυνο γέννησης SGA, ενώ το κάπνισμα ≥ 10 τσ./ημ. αύξανε τον κίνδυνο κατά 2,5 φορές. Επίσης, ο κίνδυνος γέννησης SGA νεογνού, που θα μπορούσε να αποδοθεί στο κάπνισμα, ήταν υψηλότερος στις εγκύους μεγαλύτερης ηλικίας.

Όσον αφορά την περίμετρο κεφαλής, μελέτη σε μεγάλο αριθμό παιδιών (1362169 νεογνά) που

πραγματοποιήθηκε στην Σουηδία από την Kallen (94), κατέληξε στα εξής συμπεράσματα: (α) τα νεογνά των καπνιστριών μητέρων παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα να έχουν περίμετρο κεφαλής <32 εκ. και ο ΣΚ ήταν για τις καπνίστριες <10 τσ./ημ. 1,52 φορά μεγαλύτερος και για τις καπνίστριες ≥ 10 τσ./ημ. 1,86 φορά μεγαλύτερος (β) υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ μικρής περιμέτρου κεφαλής για την ηλικία κύησης και καπνίσματος της μητέρας, με ΣΚ για τις καπνίστριες <10 τσ./ημ. και τις καπνίστριες ≥ 10 τσ./ημ. 1,48 και 1,74, αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις η δόσοεξαρτώμενη σχέση ήταν πολύ σημαντική. Ακόμη πιο ανησυχητικό ήταν το εύρημα ότι, και για τις δύο ομάδες καπνιστριών μητέρων τα νεογνά ήταν σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν μικρή περίμετρο κεφαλής για την ηλικία κύησης έναντι των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων, ακόμη και όταν ελήφθη υπόψιν το ποσοστό % του αναμενόμενου βάρους γέννησης. Η σχέση λοιπόν του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη με την μικρή περίμετρο κεφαλής φαίνεται να οφείλεται όχι σε προωρότητα, αλλά στην αρνητική επίδραση του καπνού του τσιγάρου στην ενδομήτρια αύξηση της κεφαλής. Λογικά μπορεί να υποθέσει κανείς ότι, το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη επηρεάζει αρνητικά την ενδομήτρια ανάπτυξη του εγκεφάλου.

IV Δ. Παθητικό κάπνισμα στην εγκυμοσύνη

Σε αντίθεση με την καλά επιβεβαιωμένη αιτιολογική συσχέτιση του καπνίσματος της μητέρας στην εγκυμοσύνη με το χαμηλό βάρος γέννησης, τα δεδομένα για τον ρόλο του παθητικού καπνίσματος στο έμβρυο είναι αντικρουόμενα.

Οι Rubin και συν. (95) υπολόγισαν ελάττωση του βάρους γέννησης κατά 9,2 gr για κάθε τσιγάρο της μητέρας ($p < 0,01$) και κατά 6,1 gr για κάθε τσιγάρο του πατέρα. Αντίθετα οι Brooke και συν. (89) βρήκαν μη σημαντική ελάττωση (0,5%) του βάρους γέννησης στις παθητικές καπνίστριες.

Οι Zhang και συν. (96) μελέτησαν το ρόλο του παθητικού καπνίσματος στο κύημα σε πληθυσμό της Shanghai, όπου λιγότερο από 0,5% των γυναικών 20-39 ετών καπνίζουν, και βρήκαν ότι δεν είναι σημαντικός και ούτε υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση με τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζει ο πατέρας.

Προσφάτως, οι Dejin-Karlsson και συν. (97) ανέφεραν ότι το παθητικό κάπνισμα στην αρχή της εγκυμοσύνης διπλασιάζει τον κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το βάρος και το ύψος της γυναίκας, η εθνικότητα, το επίπεδο εκπαίδευσης ή το ενεργό κάπνισμα. Αντίθετα, δεν συσχετίζεται με την γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους (< 2500 gr) ή προώρων νεογνών (< 37 εβδομάδων).

Σε μελέτη των Wang και συν. (28) τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά, αλλά όχι αποδεικτικά, ότι υπάρχει μικρή αρνητική επίδραση στο βάρος, στο μήκος και στην περίμετρο κεφαλής του νεογνού στην γέννηση, όταν οι μητέρες είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα στη κύηση (εκτιμώμενο με συγκεντρώσεις κοτινίνης ούρων).

Ακόμη πιο πρόσφατα δημοσιεύθηκε από τους Karatza και συν. (98) το συμπέρασμα ότι, μόνο το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη είχε σημαντική αρνητική επίδραση στην εξωμήτρια αύξηση του παιδιού κατά την διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων, και όχι το παθητικό κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση ή το κάπνισμα του πατέρα.

IV E. Διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη

Οι MacArthur και Knox (99) χώρισαν τις καπνίστριες εγκύους σε 4 κατηγορίες, αναλόγως με το πότε διέκοψαν το κάπνισμα: στις πρώτες 6 εβδομάδες κύησης, στις 6-16 εβδομάδες, μετά τις 16 εβδομάδες και σε εκείνες που διέκοψαν στο πρώτο τρίμηνο, αλλά ξανάρχισαν πριν τον τοκετό. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η διακοπή του καπνίσματος οποιαδήποτε στιγμή έως τις 30 εβδομάδες κύησης, προκαλεί αύξηση του βάρους γέννησης των νεογνών σε σύγκριση με τα νεογνά των μητέρων που καπνίζουν σταθερά σε όλη την εγκυμοσύνη. Η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη όταν η διακοπή του καπνίσματος συμβεί πριν τις 16 εβδομάδες.

Οι Ahlsten και συν. (100) βρήκαν ότι το μέσο βάρος γέννησης και το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας στα νεογνά των μητέρων που διέκοψαν το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη ήταν σχεδόν ταυτόσημα με εκείνα των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων. Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι, η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει την εμβρυϊκή αύξηση και την περιγεννητική υγεία.

Οι Li και συν. (101) επιβεβαίωσαν την στατιστικά σημαντική αύξηση του βάρους γέννησης λόγω διακοπής του καπνίσματος, η οποία πιστοποιήθηκε με μέτρηση των συγκεντρώσεων κοτινίνης στη σίελο των εγκύων στις 16 ± 7 και ≥ 32 εβδομάδες. Επίσης, βρέθηκε ότι η διακοπή του καπνίσματος αύξανε την ηλικία κύησης κατά μια εβδομάδα, ενώ η μείωση του καπνίσματος είχε ασήμαντη επίδραση.

Οι Lindley και συν. (102) δημοσίευσαν ενδιαφέροντα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη σε διάφορες ανθρωπομετρικές μετρήσεις, στο χρονικό διάστημα από την πρώτη επίσκεψη στον γυναικολόγο έως την 32η εβδομάδα της κύησης. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 9802 μη καπνίστριες, 2340 ήπιες καπνίστριες (1-9 τσ./ημ.) και 2097 βαριές καπνίστριες (≥ 10 τσ./ημ.) που συνέχιζαν να καπνίζουν την 32η εβδομάδα κύησης και 946 γυναίκες που κάπνιζαν στην πρώτη επίσκεψη και είχαν διακόψει το κάπνισμα την 32η εβδομάδα κύησης. Βρέθηκε ότι η διακοπή του καπνίσματος πριν από την 32η εβδομάδα κύησης εμποδίζει την εμφάνιση της σχετιζόμενης με το κάπνισμα ελάττωσης του βάρους και της περιμέτρου κεφαλής κατά τη γέννηση, αλλά δεν εμποδίζει πλήρως την καθυστέρηση του μήκους σώματος, σε σύγκριση με τα νεογνά ίδιας ηλικίας μη καπνιστριών μητέρων.

IV ΣΤ. Ενδοκρινικές διαταραχές

Το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη έχει συσχετισθεί με διαταραχές της ενδοκρινικής λειτουργίας του νεογνού, οι οποίες πιθανότατα εκφράζουν δυσλειτουργία της μητροπλακουντιακής μονάδας και ανταπόκριση του εμβρύου στον στρεσογόνο παράγοντα του καπνίσματος.

1. Ορμόνες υποφύσεως

Το κάπνισμα προκαλεί αύξηση των επιπέδων πλάσματος της προλακτίνης (PRL), του αυξητικού παράγοντα τύπου I που μοιάζει με την ινσουλίνη (IGF 1), της αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH), της αυξητικής ορμόνης (GH), και της ερυθροποιητίνης (EPO), χωρίς σημαντικές αλλαγές στις θυροξίνη (T₄), ωχρινοποιητική ορμόνη (LH) και ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH).

Σε χρόνιους καπνιστές όμως, συμβαίνει αναστολή της έκκρισης PRL, πιθανόν μέσω αυξημένης απελευθέρωσης ντοπαμίνης (103).

Είναι αξιοσημείωτο ότι, έγκυες γυναίκες που καπνίζουν ακόμη και 5 τσιγάρα ημερησίως, έχουν χαμηλότερα επίπεδα PRL προς το τέλος της εγκυμοσύνης (104). Επιπλέον, σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα PRL βρέθηκαν σε θηλάζουσες καπνίστριες, παρότι οι επαγόμενες από το θηλασμό οξείες αυξήσεις της PRL του ορού και της νευροφυσίνης της συνδεδεμένης με την ωκυτοκίνη δεν βρέθηκε να επηρεάζονται από το κάπνισμα (105). Σε αυτή τη μελέτη, οι καπνίστριες μητέρες είχαν μικρότερη διάρκεια γαλουχίας, η οποία οφειλόταν ενδεχομένως στα μειωμένα επίπεδα PRL. Μειωμένη διάρκεια γαλουχίας επίσης, βρέθηκε να έχουν οι μητέρες που καπνίζουν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, από τους Vio F και συν. (106).

Οι Beratis και συν. (107) μέτρησαν τις συγκεντρώσεις της PRL, της GH, και του IGF-1 στο αίμα του ομφαλίου λώρου τόσο των προώρων όσο και των τελειόμηνων νεογνών καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων και παρακολούθησαν την πορεία των επιπέδων της PRL και της GH τις πρώτες 72 ώρες ζωής. Οι συγκεντρώσεις της PRL και της GH στο αίμα του ομφαλίου λώρου, τόσο των προώρων όσο και των τελειόμηνων νεογνών των καπνιστριών μητέρων, ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με των νεογνών των μη καπνιστριών. Οι συγκεντρώσεις του

IGF-1 στον ομφάλιο λώρο των τελειόμηνων νεογνών των καπνιστριών μητέρων ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες των νεογνών των μη καπνιστριών, ενώ δεν διέφεραν σημαντικά οι συγκεντρώσεις του IGF-1 μεταξύ προώρων νεογνών καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων. Στις 72 ώρες ζωής οι τιμές της PRL παρέμεναν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των νεογνών καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων, ενώ δεν υπήρχε διαφορά ως προς τις συγκεντρώσεις της GH. Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά τα επίπεδα της PRL, GH και του IGF-1 μεταξύ βαρέων (>15 τσ./ημ.) και ελαφρών καπνιστριών. Η πιο πιθανή εξήγηση των ανωτέρω ευρημάτων είναι ότι η διαταραχή της πλακουντιακής αιματικής ροής που προκαλείται από το κάπνισμα οδηγεί σε υποαιμάτωση της μητροπλακουντιακής μονάδας, με αποτέλεσμα την εμβρυϊκή δυσχέρεια. Είναι όμως δυνατό να οφείλονται σε απευθείας δράση της νικοτίνης στην ορμονική ισορροπία του εμβρύου.

Οι Mantzoros και συν. (108) μελέτησαν εάν η λεπτίνη είναι ανιχνεύσιμη στο αίμα του ομφαλίου λώρου φυσιολογικών νεογνών και εάν το κάπνισμα της μητέρας ή η προωρότητα ελαττώνουν τις συγκεντρώσεις της. Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο τόσο των τελειόμηνων όσο και των προώρων νεογνών που γεννήθηκαν από καπνίστριες μητέρες ήταν σημαντικά ελαττωμένες σε σχέση με εκείνες των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων. Όμως, στα πρόωρα νεογνά των καπνιστριών μητέρων οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες των τελειόμηνων νεογνών.

2. Θυρεοειδής αδένας

Φαίνεται ότι το κάπνισμα της εγκύου επηρεάζει σε κάποιο βαθμό το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένος των νεογνών και πιθανώς τη θυρεοειδική λειτουργία. Νεογνά γονέων που καπνίζουν έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις θυρεοσφαιρίνης και θειοκυανικών στο αίμα του ομφαλίου λώρου και στο πρώτο έτος της ζωής, από ότι τα νεογνά των μη καπνιστών γονέων (109). Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να σημαίνουν ότι η αλλαγή της θυρεοειδικής λειτουργίας στη γέννηση, όπως εκτιμάται από τις συγκεντρώσεις της θυρεοσφαιρίνης του ορού, μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον ένα έτος, εάν η παθητική έκθεση του βρέφους στο κάπνισμα των γονέων συνεχισθεί. Αξιοσημείωτο εύρημα της ίδιας εργασίας είναι το ότι φαίνεται να αυξάνει η

έκκριση της θυρεοσφαιρίνης του νεογνού από το παθητικό κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη. Καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών.

Άλλοι συγγραφείς όμως, βρήκαν αύξηση των επιπέδων της T_4 και ελάττωση των επιπέδων της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) στα τελειόμηνα νεογνά των καπνιστριών μητέρων (110).

Το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένος (111), πιθανόν ελαττώνοντας την διαθεσιμότητα του ιωδίου (112).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλές τοξικές ουσίες, όπως θειοκυανικά και 2,3-υδροξυπυριδίνη. Τα θειοκυανικά οδηγούν σε αυξημένη έκκριση ιωδίου, φαίνεται να αναστέλλουν την πρόσληψη ιωδίου από τον θυρεοειδή αδένα και είναι δυνητικά βρογχοκηλογόνα επί ελλείψεως ιωδίου (113). Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι περισσότερο από 6 ημέρες. Από την άλλη μεριά, η 2,3-υδροξυπυριδίνη αναστέλλει την αποϊωδίωση της T_4 , περιορίζοντας τη δραστηριότητα της αποϊωδινάσης (114). Αυτή η αλλαγή της δραστηριότητας της αποϊωδινάσης μπορεί να αυξήσει ελαφρώς, αλλά παροδικά, τα επίπεδα της T_4 του ορού, πριν την τελική μείωση των επιπέδων (115).

Οι MacMahon και συν. (116) μέτρησαν τις συγκεντρώσεις των θειοκυανικών στον ορό της μητέρας και στο αίμα του ομφαλίου λώρου, όπως και τη θυρεοειδική λειτουργία νεογνών καπνιστριών, με και χωρίς ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των θειοκυανικών στον ορό της μητέρας και στον ομφάλιο λώρο. Δεν υπήρχε διαφορά ως προς τα επίπεδα θειοκυανικών μεταξύ κανονικών και μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, ούτε συσχέτιση αυτών και της θυρεοειδικής λειτουργίας ή του βάρους γέννησης. Τα επίπεδα της T_4 ήταν σημαντικά χαμηλότερα στο αίμα του ομφαλίου λώρου των νεογνών των μη καπνιστριών σε σχέση με εκείνα των νεογνών των καπνιστριών και ιδιαίτερα των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης.

Οι Klett και συν. (117) βρήκαν ότι τα νεογνά των καπνιστριών μητέρων είχαν όγκο θυρεοειδούς αδένος 20% μεγαλύτερο από εκείνον των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων, ενώ τα επίπεδα της TSH παρέμεναν εντός φυσιολογικών ορίων.

3. Άλλες υποφυσιακές ορμόνες

Το κάπνισμα της μητέρας προκαλεί άνοδο των κατεχολαμινών και των μεταβολιτών τους στο αμνιακό υγρό, ενδεικτικό ενεργοποίησης του εμβρυϊκού αδρενεργικού συστήματος ως αποτέλεσμα εμβρυϊκής υποξίας και/ή απευθείας επίδρασης της νικοτίνης στο εμβρυϊκό αδρενεργικό σύστημα (118).

IV Z. Κάπνισμα και διαταραχές των αμινοξέων και των επιπέδων των ενζύμων στο νεογνό

Σε μια πολύ ενδιαφέρουσα εργασία των Jauniaux και συν. (119) μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις 24 ελεύθερων αμινοξέων, της ολικής πρωτεΐνης και πέντε ενζύμων σε δείγματα μητρικού και εμβρυϊκού φλεβικού πλάσματος του ομφαλίου λώρου από 24 μη καπνίστριες και 24 χρόνιες καπνίστριες. Οι ηλικίες κύησης ήταν μεταξύ 37 και 40 εβδομάδων, δεν υπήρχαν επιπλοκές και οι τοκετοί διεξήχθησαν φυσιολογικά. Τα επίπεδα κοτινίνης μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα. Στατιστικά σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις ασπαρτικού οξέως, υδροξυπρολίνης, θρεονίνης, αλανίνης, α-αμινοβουτυρικού οξέως, τυροσίνης, λυσίνης και φαινυλαλανίνης βρέθηκαν στο πλάσμα του αίματος του ομφαλίου λώρου των νεογνών των καπνιστριών μητέρων. Επίσης, η δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα του ομφαλίου λώρου στο τέλος της εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις καπνίστριες συγκριτικά με τις μη καπνίστριες. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι δευτερογενείς και να οφείλονται σε μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις της κυτταρικής λειτουργίας της τροφοβλάστης και μπορεί να συμβάλλουν στον περιορισμό της αύξησης του εμβρύου.

IV Η. Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες – διαταραχές αρτηριακής πίεσης

Οι Beratis και συν. (120) μελέτησαν τον βυθό των οφθαλμών νεογνών καπνιστριών μητέρων (N=162, εκ των οποίων 112 ήταν κανονικά, 30 μικρά και 20 μεγάλα για την ηλικία κύησης) και σύγκριναν τα ευρήματα με εκείνα αντίστοιχων νεογνών προερχόμενα από μη καπνίστριες μητέρες. Διαπίστωσαν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος και αγγειακών ανωμαλιών στον αμφιβληστροειδή (στένωση και ευθυσμός των αμφιβληστροειδικών αρτηριών, διάταση και ελίκωση των αμφιβληστροειδικών φλεβών και ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες). Η επίπτωση των δύο πρώτων κατηγοριών ανωμαλιών ήταν συχνότερη στα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά. Όλες οι ανωμαλίες του βυθού εξαφανίστηκαν στους πρώτους έξι μήνες ζωής στα νεογνά των καπνιστριών και στους δύο πρώτους μήνες στα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων.

Μια από τις πρώτες αναφορές στην βιβλιογραφία ότι τα νεογνά και βρέφη που γεννήθηκαν από καπνίστριες μητέρες έχουν σημαντικά υψηλότερη αρτηριακή πίεση σε σχέση με εκείνα που προέρχονται από μη καπνιστές γονείς, από μητέρες παθητικές καπνίστριες ή από μητέρες που διέκοψαν το κάπνισμα νωρίς στην εγκυμοσύνη, ήταν του ιδίου ερευνητή και των συνεργατών του (121). Συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι τα νεογνά των μητέρων που κάπνιζαν περισσότερα των 15 τσ./ημ. είχαν τις ψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων 24ώρων της ζωής, ακολουθούμενα από τα νεογνά των μητέρων που κάπνιζαν 7-15 τσ./ημ. Η αρτηριακή πίεση των νεογνών των μητέρων που κάπνιζαν 3-5 τσ./ημ. δεν διέφερε από εκείνη των μαρτύρων. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση που καταγράφηκε στα νεογνά των καπνιστριών παρέμενε στην επανεξέταση που έγινε σε ηλικία 4-9 μηνών, όπως και τον 12ο μήνα της ζωής, ενώ στην ηλικία των 24 μηνών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά από τα παιδιά των μη καπνιστριών μητέρων.

Οι Morley και συν. (122) μελέτησαν προοπτικά 618 παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα στην ηλικία των 7,5 με 8 ετών. Η συστολική πίεση του αίματος των παιδιών των καπνιστριών μητέρων συγκρινόμενη με εκείνων των μη καπνιστριών ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε εκείνα που γεννήθηκαν πριν από την 33η εβδομάδα και σημαντικά υψηλότερη σε εκείνα που γεννήθηκαν μετά την 33η εβδομάδα κύησης. Εντός του εύρους 0-40 τσ./ημ. έως τον τοκετό (αφού ελήφθησαν υπόψιν δυνητικοί συμπαράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της κοινωνικής

τάξης και του τρέχοντος βάρους σώματος), κάθε 10 τσιγάρα συνδέονταν με 1,5 mm Hg πτώση και 2,9 mm Hg άνοδο της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρότερα ή μεγαλύτερα από 33 εβδομάδες κύησης, αντίστοιχα. Παρόμοιες, αλλά μικρότερες διαφορές, παρατηρήθηκαν στην διαστολική πίεση.

Αντικείμενο μιας νεότερης μελέτης (123) ήταν η εξέταση της υπόθεσης ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης επιδρά στην αρτηριακή πίεση στην παιδική ηλικία ανεξαρτήτως της επίδρασης στο βάρος γέννησης, και εάν η αιτιολογική οδός που εξηγεί την παρατήρηση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης του αίματος, η οποία σχετίζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης, περιλαμβάνει το κάπνισμα της μητέρας και την επίδρασή του στο βάρος γέννησης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου αύξανε την αρτηριακή πίεση των παιδιών στην ηλικία του ενός έτους και έως την ηλικία των έξι ετών. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη του βάρους γέννησης.

V. Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη και βρέφος - παιδί

V.A. Παθήσεις αναπνευστικού - ατοπία

Το άσθμα αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ευπάθεια για εκδήλωση συριγμού λόγω βρογχόσπασμου σχετίζεται και με γεγονότα που συμβαίνουν κατά την ενδομήτρια ζωή.

Οι Collins και συν. (124) χρησιμοποίησαν πειραματικό μοντέλο ενδομήτριας έκθεσης ποντικών σε καπνό τσιγάρου και διαπίστωσαν μείωση του πνευμονικού όγκου των πειραματόζων, όπως και ελάττωση του αριθμού αλλά και αύξηση του μεγέθους των κυψελίδων.

Ο Magnuson (125) ανέφερε σημαντική αύξηση των ανοσοσφαιρινών E και D του αίματος του ομφαλίου λώρου νεογνών καπνιστριών μητέρων, εύρημα το οποίο ήταν περισσότερο εμφανές στα νεογνά με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Αυτά τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν είχαν επίσης τετραπλάσια πιθανότητα εκδήλωσης ατοπίας πριν τους 18 μήνες της ζωής.

Σε εθνική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 12743 παιδιά, οι Taylor και συν. (126) διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη, αλλά όχι το κάπνισμα του πατέρα, είχε σημαντική επίδραση στην επίπτωση βρογχίτιδας και εισαγωγών στο νοσοκομείο για παθήσεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής. Το ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο για παθήσεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, παιδιών μητέρων που άρχιζαν να καπνίζουν μετά τον τοκετό, δεν διέφερε από εκείνο των παιδιών των μη καπνιστριών μητέρων. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου προκαλούσε σημαντική αύξηση στην επίπτωση βρογχίτιδας, μικρότερη όμως εκείνης που προκαλούσε το κάπνισμα της εγκύου. Τα ανωτέρω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, το κάπνισμα της μητέρας έχει συγγενή δράση στις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος των παιδιών και σε μικρότερο βαθμό δράση μέσω περιβαλλοντικής έκθεσης μετά τη γέννηση.

Οι Lewis και συν. (127) επίσης αναφέρουν ότι το κάπνισμα της μητέρας στην κύηση αποτελεί ανεξάρτητο και σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση συριγμού στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής. Πιθανόν το κάπνισμα να προδιαθέτει σε μικρούς αεραγωγούς, οι οποίοι είναι ευάλωτοι σε απόφραξη κατά την διάρκεια ιογενών αναπνευστικών λοιμώξεων.

Ακολούθως, οι Carlsen και συν. (128) διαπίστωσαν ότι το καθημερινό μητρικό κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς επίσης και όταν ο λόγος του χρόνου για την μέγιστη ροή προς τον ολικό χρόνο εκπνοής εντός της πρώτης εβδομάδος ζωής είναι μικρότερος του 0,2, είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υποτροπιάζουσας ή επίμονης απόφραξης των βρογχιολίων εντός των πρώτων ετών της ζωής.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Lux και συν. (129) που ανακοίνωσαν ότι, το κάπνισμα τσιγάρων από την μητέρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση συριγμού στην πρώιμη παιδική ηλικία (σε μία ή περισσότερες ηλικιακές ομάδες: γέννηση-6 μηνών, 6-18 μηνών και 18-30 μηνών), ανεξαρτήτως της περιβαλλοντικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου μετά τη γέννηση. Το ελαφρύ κάπνισμα στην διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης φαίνεται να αποτελεί ίδιο παράγοντα κινδύνου με το βαρύ κάπνισμα για την εμφάνιση συριγμού στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 18-30 μηνών.

Πρόσφατη δημοσίευση των Young και συν. (130) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το μητρικό κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με μειωμένο επίπεδο αναπνευστικής λειτουργίας του βρέφους κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής. Η έκθεση στο κάπνισμα του πατέρα προγεννητικά δεν βρέθηκε να παίζει στατιστικά σημαντικό ρόλο. Το μητρικό κάπνισμα επηρέαζε σημαντικά και ανεξάρτητα τις απόλυτες τιμές των ροών, όπως επίσης και το ύψος και το βάρος του παιδιού· η μέγιστη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (V_{max} FRC) επηρεαζόταν από το μητρικό κάπνισμα, ανεξάρτητα από το ύψος και το βάρος του παιδιού.

Άλλη μελέτη των Gilliland και συν. (131) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ενδομήτρια έκθεση στο καπνό του τσιγάρου από το κάπνισμα της μητέρας συνδέεται σημαντικά και ανεξάρτητα με επιμένουσα ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία στα παιδιά σχολικής ηλικίας, ιδιαίτερα για τις ροές των μικρών αεραγωγών, αφού συνυπολογίσθηκε η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα από το οικογενειακό περιβάλλον κατά την διάρκεια της ζωής τους. Το παθητικό κάπνισμα βρέθηκε να σχετίζεται επίσης με μόνιμα ελλείμματα στις ροές των μικρών πνευμονικών αεραγωγών, αλλά τα ποσοστά μείωσης ήταν πολύ μικρότερα και μη σημαντικά· προσθέτονταν όμως σε εκείνα της ενδομήτριας έκθεσης. Ελήφθησαν υπόψιν επίσης, το φύλο, η φυλή, το εισόδημα, η μόρφωση και το προσωπικό κάπνισμα. Πιο αναλυτικά, η μελέτη συμπεριέλαβε 3361 παιδιά (το 50% μέσης ηλικίας 10 ετών, το 25% 13 ετών και το 25% 16 ετών) και βρέθηκε ότι η ενδομήτρια

έκθεση στο μητρικό κάπνισμα σχετίζεται με ελαττωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) [-3%], ελαττωμένη μέση εκπνευστική ροή στο μέσον της βίαιης εκπνοής (FEF₂₅₋₇₅) [-4,6%], και ελαττωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή στο 75% του βιαίως εκπνεόμενου όγκου (FEF₇₅) [-6,2%]. Δεν βρέθηκε όμως, να σχετίζεται με ελαττωμένο βιαίως εκπνεόμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁). Η μακροπρόθεσμη σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ότι εάν τα ελλείμματα αυτά επιμείνουν στην ενήλικη ζωή, μπορεί να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης χρόνιας αποφρακτικής νόσου των πνευμόνων.

Μεταγενέστερη μελέτη του ιδίου συγγραφέα και των συν. (132) έδειξε ότι το άσθμα με έναρξη κάτω των 5 ετών και η ενδομήτρια έκθεση στο μητρικό κάπνισμα σχετίζονταν με μεγάλα επιμέμοντα ελλείμματα στις μετρήσεις των ροών και ότι τα ελλείμματα ήταν μεγαλύτερα μεταξύ των εκτεθειμένων στο κάπνισμα παιδιών που ανέπτυξαν χωρίς άσθμα. Επειδή το πρόωμο άσθμα από μόνο του σχετίζεται με χρόνια ελάττωση της πνευμονικής λειτουργίας, η επιπλέον ελάττωση που συνδέεται με την ενδομήτρια έκθεση μπορεί να δημιουργήσει μια ομάδα ενηλίκων υψηλού κινδύνου για εκδήλωση χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων. Οι επιδράσεις της ενδομήτριας έκθεσης στο μητρικό κάπνισμα στον FEV₁ και FEF₂₅₋₇₅ αυξάνουν με την πάροδο της ηλικίας μεταξύ των παιδιών χωρίς βρογχικό άσθμα καθώς και εκείνων με πρόωμο έναρξη άσθματος.

Ο ίδιος συγγραφέας, σε άλλη δημοσίευση κατά την ίδια περίοδο (133), ανακοίνωσε ότι υπάρχει μια γενετικά ευαίσθητη ομάδα παιδιών (45,2% των παιδιών) στα οποία απουσιάζει πλήρως το υπεύθυνο γονίδιο για την παρουσία του M1 ενζύμου της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης. Το ένζυμο αυτό συμμετέχει στον καθαρισμό των ενεργών ενδιάμεσων μεταβολιτών του καπνού και των ενεργών ριζών οξυγόνου. Σε αυτά τα παιδιά, η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου έχει σημαντικές μακροπρόθεσμες αρνητικές επιδράσεις, όσον αφορά στην εμφάνιση άσθματος και συριγμού. Η έκθεση στο περιβαλλοντικό καπνό του τσιγάρου συνδέεται ασθενώς με την επίπτωση συριγμού ή άσθματος στην ίδια ομάδα. Στα παιδιά που έχουν αυτό το ένζυμο, η ενδομήτρια έκθεση στο μητρικό κάπνισμα δεν σχετίζεται με άσθμα ή συριγμό.

Σε άλλη μελέτη των Muiray και συν. (134) ερευνήθηκαν οι επιδράσεις της ενδομήτριας και μεταγεννητικής έκθεσης των παιδιών υψηλού κινδύνου για εκδήλωση αλλεργικής νόσου (και οι δύο γονείς ατοπικοί) στον καπνό του τσιγάρου, στην εμφάνιση ατοπίας και συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα, τα πρώτα τρία έτη της ζωής. Το μητρικό κάπνισμα, τόσο

προγεννητικά όσο και μετά τον τοκετό, βρέθηκε ότι είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου στα παιδιά ατοπικών γονέων για την ανάπτυξη συριγμού στη βρεφική ηλικία, αλλά όχι για τον συριγμό που αρχίζει μετά το πρώτο έτος της ζωής. Σημειώνεται ότι πρόκειται για ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, αφού παραμένει στατιστικά σημαντικός όταν συνυπολογισθούν άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου, όπως το μητρικό άσθμα, η έκθεση στη σκόνη και στα ζώα ή το φύλο του παιδιού. Η έκθεση στον περιβαλλοντικό καπνό του τσιγάρου δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση ατοπίας στο παιδί. Επίσης, αξιοσημείωτο είναι ότι ούτε η μέτρηση της κοτινίνης στο αίμα του ομφαλίου λώρου, ούτε στο πλάσμα του βρέφους στο πρώτο έτος της ζωής, φάνηκε να υπερέχει του ερωτηματολογίου σχετικά με την έκθεση στον καπνό τσιγάρου στην πρόβλεψη ανάπτυξης συμπτωμάτων στα παιδιά.

V B. Νοσοκομειακή νοσηλεία των παιδιών

Οι Wisborg και συν. (135) μελέτησαν τη σχέση μεταξύ καπνίσματος στην εγκυμοσύνη και νοσηλείας σε νοσοκομείο των βρεφών μικρότερων των 8 μηνών. Παρακολουθήθηκαν 1974 παιδιά και 158 (8%) αυτών νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο τους πρώτους 8 μήνες της ζωής. Τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσ./ημ. είχαν διπλάσιο κίνδυνο να νοσηλευθούν (για ασθένειες σχετιζόμενες με διάφορα συστήματα και όχι μόνο νοσήματα του αναπνευστικού) από εκείνα των μητέρων που δεν κάπνιζαν. Όταν αναλύθηκαν οι νοσηλείες, ο κίνδυνος για νοσηλεία τους 2 πρώτους μήνες της ζωής, ήταν ο ίδιος με εκείνον μεταξύ 3ου και 8ου μήνα. Υπήρξαν πολλές ενδείξεις ότι η επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης ήταν ανεξάρτητη των συνηθειών καπνίσματος μετά τη γέννηση. Το εντυπωσιακό συμπέρασμα ήταν ότι εάν όλες οι έγκυες γυναίκες που κάπνιζουν 15 ή περισσότερα τσ./ημ. σταματούσαν το κάπνισμα, θα μπορούσαν να αποφευχθούν 5% των νοσοκομειακών εισαγωγών παιδιών μικρότερων των 8 μηνών.

Νεότερη εργασία των Yuan και συν. (136) στο ίδιο περιοδικό, η οποία μελέτησε μεγάλη σειρά 10400 νεογνών που γεννήθηκαν μεταξύ 1984 και 1987 στη Δανία και παρακολουθήθηκαν έως το 1996. Βρέθηκε ότι τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη ήταν πολύ πιο πιθανό να νοσηλευθούν με λοιμώδες νόσημα, παρά εκείνα που γεννήθηκαν από μη καπνίστριες

μητέρες ($\Sigma K=1,24$ με 95% ΔΕ: 1,13-1,36), αφού ελήφθησαν υπόψιν κοινωνικοί και δημογραφικοί παράγοντες. Ο κίνδυνος αυξανόταν με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως και το επίπεδο της νικοτίνης στο αίμα της μητέρας. Το πατρικό κάπνισμα δεν αύξανε τον κίνδυνο νοσηλείας για λοιμώξεις στα παιδιά των καπνιστριών ή μη καπνιστριών μητέρων. Ο αυξημένος κίνδυνος υπήρχε έως την ηλικία των πέντε ετών και ήταν μεγαλύτερος στην περίοδο κοντύτερα στην γέννηση.

V Γ. Κακοήθειες

Έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη με κακοήθειες στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή, αλλά τα αποτελέσματα είναι αλληλοσυγκρουόμενα.

Οι Stjernfeldt και συν. (137) διαπίστωσαν την ύπαρξη δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που κάπνιζε η έγκυος ημερησίως και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στο παιδί, όπως non-Hodgkin λεμφώματα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και όγκος Wilms. Παρόλα αυτά, η διαφορά μεταξύ καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων ήταν στατιστικά σημαντική μόνο ως προς την ΟΛΛ. Με δεδομένο ότι η ΟΛΛ και ο όγκος Wilms εμφανίζουν την μέγιστη επίπτωσή τους στην πρώτη παιδική ηλικία, μπορεί να πιθανολογηθεί η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης με προκαρκινογόνες ουσίες, που περνούν από την μητέρα στο έμβρυο δια μέσου του πλακούντα.

Οι Sandler και συν. (138) διαπίστωσαν συσχέτιση του καπνίσματος τόσο του πατέρα όσο και της μητέρας με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αιματολογικών κακώθων νοσημάτων, η δράση δε του καπνίσματος ήταν δοσοεξαρτώμενη. Υπέθεσαν ότι, η παθητική παρά η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό είναι πιθανότερο να ευθύνεται για την καρκινογόνο δράση του τσιγάρου στα παιδιά.

Μεταγενέστερη μελέτη των Klebanoff και συν. (139) απέτυχε να συσχετίσει αιτιολογικά την ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου με κακοήθειες στα παιδιά, δεδομένου ότι ο διαπιστωθείς ΣΚ ήταν για τις μεν λευχαιμίες 0,82 ενώ για τους λοιπούς καρκίνους 0,60, σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν ήταν καπνίστριες.

Στην μεγαλύτερη μελέτη της παιδικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) και της οξείας

μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) που έχει διενεργηθεί έως σήμερα, οι Bondrum και συν. (140) εκτίμησαν τον κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας σε σχέση με την αναφερόμενη από τους ίδιους τους γονείς κατανάλωση καπνού τσιγάρου. Συμμετείχαν 1842 ασθενείς με ΟΛΛ και 517 ασθενείς με ΟΜΛ και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Ο κίνδυνος για εκδήλωση λευχαιμίας εξετάστηκε σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο, την ηλικία του παιδιού κατά τη διάγνωση και τον ανοσοφαινότυπο στην ΟΛΛ και την κατά FAB μορφολογία στην ΟΜΛ. Βρέθηκε ότι ο ΣΚ για λευχαιμία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικός στα παιδιά των οποίων οι γονείς κάπνιζαν οποτεδήποτε κατά την εγκυμοσύνη, ούτε είχε σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων, τα χρόνια καπνίσματος ή τον αριθμό πακέτων/έτος. Δεν διαπιστώθηκε επομένως σχέση μεταξύ του καπνίσματος τσιγάρων και ΟΛΛ ή ΟΜΛ, ούτε επίσης με κάποια υποομάδα λευχαιμίας.

Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε η πρώτη αναφορά που συσχετίζει το κάπνισμα του τσιγάρου κατά την εγκυμοσύνη και την γονιδιακή τοξικότητα στα εμβρυϊκά επιθηλιακά κύτταρα. Οι de la Chica και συν. (141) ανακοίνωσαν ότι στα αμνιοκύτταρα των καπνιστριών μητέρων βρέθηκε αύξηση κατά 3,5 φορές των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών έναντι των μη καπνιστριών. Κύριες ανωμαλίες ήταν τα ελλείμματα και οι μεταθέσεις. Επιπρόσθετα, η χρωμοσωμική ταινία 11q23 συμμετείχε πιο συχνά στην εμφάνιση παρεκκλίσεων στα αμνιοκύτταρα των καπνιστριών, κάτι που δυνητικά θα μπορούσε να συνδεθεί με αύξηση της παιδικής λευχαιμίας. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να αντιμετωπισθούν ως πρώιμα και δεν επιτρέπουν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα λόγω του ότι η μελέτη εμπεριέχει σοβαρούς περιορισμούς, όπως το ότι επρόκειτο για καλλιεργημένα κύτταρα, ότι δεν υπήρχε σαφής εκτίμηση της πραγματικής έκθεσης του εμβρύου στον καπνό και ότι η θέση διάσπασης στην ταινία 11q23 βρέθηκε μόνο σε 5 καπνίστριες.

V Δ. Προβλήματα συμπεριφοράς, νοητικής ανάπτυξης, λειτουργιών αντίληψης και σχολικής απόδοσης στην παιδική ηλικία

Το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εξασκώντας αρνητική επίδραση στην ενδομήτρια αύξηση, έχει επιπτώσεις και στην μετέπειτα εξέλιξη και ανάπτυξη του παιδιού, που περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση συναισθηματικών διαταραχών και προβλημάτων συμπεριφοράς, μειωμένη ικανότητα αντίληψης και υπερκινητικότητα.

Οι Saxton και συν. (142) σύγκριναν το μοντέλο συμπεριφοράς νεογνών μητέρων που κάπνιζαν περισσότερα των 15 τσ./ημ. σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης με εκείνο των νεογνών μη καπνιστριών μητέρων, μεταξύ της 4ης και 6ης ημέρας της ζωής. Στατιστικά σημαντική μείωση της ακουστικής λειτουργίας βρέθηκε στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων, όταν αξιολογήθηκαν ο χρόνος παύσης της ανταπόκρισης σε 10 διαδοχικά χτυπήματα κουδουνιού ή ο προσανατολισμός στην προέλευση του ήχου. Η αρνητική αυτή επίδραση αποδόθηκε σε υποξική βλάβη του κοιλία από τον καπνό του τσιγάρου. Οι Naye και συν. (143) σύγκριναν παιδιά καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων στην ηλικία των 7 ετών, μεταξύ των οποίων και αδέρφια των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν μόνο στη μια από τις δύο εγκυμοσύνες, και βρήκαν ότι τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη είχαν χαμηλότερη βαθμολογία ως προς το συλλαβισμό (3%) και την ανάγνωση (4%), όχι όμως στις αριθμητικές ικανότητες.

Οι Fried and Watkinson (144) ανακάλυψαν την ύπαρξη δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ του καπνίσματος τσιγάρων και πτωχής ανάπτυξης της γλώσσας και χαμηλής αντίληψης στις ηλικίες των 3 και 4 ετών. Σε μετέπειτα μελέτη (145) είχαν παρόμοια αποτελέσματα στις ηλικίες των 5 και 6 ετών, αφού έλαβαν υπόψιν την ηλικία της μητέρας στη γέννηση, το μέσο μορφωτικό επίπεδο των γονέων και το περιβάλλον του σπιτιού.

Οι Weitzman και συν. (146) ερεύνησαν εάν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του μητρικού καπνίσματος και προβλημάτων συμπεριφοράς σε 2256 παιδιά ηλικίας 4-11 ετών. Το κάπνισμα ταξινομήθηκε σε δύο επίπεδα: <20 τσ./ημ. και ≥ 20 τσ./ημ., όπως επίσης και τρεις διαφορετικές κατηγορίες έκθεσης των παιδιών στον καπνό: η μητέρα να καπνίζει μόνο πριν, να καπνίζει μόνο μετά και να καπνίζει και πριν και μετά τον τοκετό. Βρέθηκε ανεξάρτητη θετική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος τόσο πριν όσο και μετά την εγκυμοσύνη (και των τριών κατηγοριών) και αυξημένης επίπτωσης προβλημάτων συμπεριφοράς, με σημαντικές ενδείξεις δοσοεξαρτώμενης

σχέσης.

Οι Fergusson και συν. (147) κατέληξαν, σε γενικές γραμμές, σε παρόμοιο συμπέρασμα, αξιολογώντας διαφορετικό πληθυσμό και με διαφορετικές μεθόδους. Πιο συγκεκριμένα, το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη προκάλεσε μικρή, αλλά ανιχνεύσιμη αύξηση των προβλημάτων συμπεριφοράς, που αναφέρονταν τόσο από τις ίδιες τις μητέρες όσο και από τους δασκάλους, στις ηλικίες των 8, 10 και 12 ετών. Αυτό το εύρημα παρέμεινε ακόμη και όταν πληθώρα δυνητικών συμπαραγόντων που μπορούσαν να έχουν επίδραση, ελήφθησαν υπόψιν. Η συσχέτιση παρέμενε σταθερά σημαντική στο διάστημα της μελέτης και βρέθηκε επίσης ότι ήταν δοσοεξαρτώμενη με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζε η έγκυος, ως προς την εκδήλωση διαταραχών της διαγωγής και διασπαστικής συμπεριφοράς. Παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν >20 τσ./ημ. είχαν μέση αύξηση προβλημάτων συμπεριφοράς μεταξύ 0,10 και 0,36 σταθερών αποκλίσεων από τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν. Αντιθέτως, δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος μετά τη γέννηση και των ανωτέρω διαταραχών συμπεριφοράς.

Πιο πρόσφατα, οι Olds και συν. (148) επιβεβαίωσαν ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών, αφού εκτίμησαν τη νοητική λειτουργία των παιδιών στις ηλικίες των 12, 24, 36 και 48 μηνών. Τα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν >10 τσ./ημ. στη εγκυμοσύνη είχαν δείκτες νοημοσύνης (ΔΝ) χαμηλότερους κατά 2,59 βαθμούς στους 12 και 24 μήνες και κατά 4,35 βαθμούς στους 36 και 48 μήνες, από εκείνους των παιδιών των μη καπνιστριών μητέρων. Πιθανόν αυτό να εξηγείται από την όψιμη ανάπτυξη των νικοτινικών υποδοχέων στον εγκεφαλικό φλοιό. Η επίδραση του καπνίσματος ήταν πιο σημαντική στο τέλος της εγκυμοσύνης, ιδίως κοντά στον τοκετό, αποδόθηκε δε σε επίδραση στην διάπλαση του εγκεφαλικού φλοιού. Επίσης, συμπέραναν ότι εάν το κάπνισμα παίζει κάποιο αιτιολογικό ρόλο στην καθυστέρηση της πνευματικής ανάπτυξης, αυτό είναι πιθανό να συμβαίνει μέσω βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος από τα προϊόντα του καπνού του τσιγάρου, παρά μέσω καθυστέρησης της εμβρυϊκής αύξησης, πρόωρου τοκετού ή άλλων σχετιζόμενων νεογνικών επιπλοκών.

Μεταγενέστερη ανασκόπηση του Olds (149) εξέτασε την σχέση μεταξύ της ενδομήτριας έκθεσης του παιδιού στον καπνό του τσιγάρου και της ανάπτυξης της αντίληψης και της συμπεριφοράς. Η έκθεση αυτή φάνηκε να έχει ξεκάθαρη και σταθερή επίδραση στην λειτουργία

της συμπεριφοράς. Παραμένει αδιευκρίνιστη όμως, η έκταση στην οποία αυτές οι πρώιμες διαταραχές προδιαθέτουν σε μετέπειτα δυσλειτουργίες της αντίληψης και ακαδημαϊκές αποτυχίες. Αντικρουόμενα αποτελέσματα και ατελής έλεγχος των πιθανών συμπαραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν, καθιστούν δύσκολη την εκτίμηση της επίδρασης του τσιγάρου στην ανάπτυξη της αντίληψης. Επίσης, δεν έχουν σχεδιαστεί επαρκώς μελέτες που να εξετάζουν την έκταση που οι επιδράσεις του καπνού του τσιγάρου στο έμβρυο τροποποιούνται από το περιβάλλον μετά την γέννηση. Οι μελέτες που αφορούν την επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στη συμπεριφορά του παιδιού, δείχνουν μια ισχυρότερη σχέση με τις διαταραχές συμπεριφοράς, ακόμη και όταν ελήφθησαν υπόψιν οι επιρροές συμπαραγόντων. Οι επιδράσεις της ενδομήτριας έκθεσης στον καπνό τσιγάρου στην προσοχή και στην συμπεριφορά των παιδιών, θεωρούνται πιθανόν να είναι οι μεσολαβητές που οδηγούν σε διαταραχές της αντίληψης και μειωμένες ακαδημαϊκές επιδόσεις. Μελέτες σε πειραματόζωα αναφορικά με την έκθεση στη νικοτίνη και στο μονοξειδίο του άνθρακα, δείχνουν σαφώς ότι αυτές οι τοξίνες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τις επιδόσεις της αντίληψης και την ρύθμιση της συμπεριφοράς. Οι επιδράσεις φαίνεται να αφορούν νευροανατομικές και νευροχημικές δομές και λειτουργίες. Αυτά συνηγορούν στην υπόθεση ότι ο καπνός του τσιγάρου είναι νευροτοξικός για τον αναπτυσσόμενο άνθρωπο.

Σε ανασκόπηση των Lassen και Oei (150) που αναφέρεται στη νευρολογική και ψυχική ανάπτυξη και τις ικανότητες αντίληψης των παιδιών που οι μητέρες τους κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, φάνηκε ότι παρά την ύπαρξη κάποιων διαφωνιών και αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, κάποια γενικά συμπεράσματα μπορούσαν να εξαχθούν. Από τις 16 εργασίες που ανασκοπήθηκαν, οι 12 ανέφεραν σημαντικά ελλείμματα σε ποικίλες μετρήσεις των λειτουργιών αντίληψης, αφού ελέγχθηκαν κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Τέσσερις εργασίες έδειξαν μικρή αρνητική επίδραση στη πνευματική λειτουργία, στατιστικά ασήμαντη όμως, όταν ελήφθησαν υπόψιν και άλλοι παράγοντες. Παρά βέβαια το γεγονός ότι πρέπει να συνυπολογίζονται όλες οι παράμετροι που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, είναι ουτοπικό να πιστεύει κανείς ότι αυτό μπορεί να γίνει επαρκώς. Ένα άλλο συμπέρασμα ήταν ότι είναι δύσκολο να απομονωθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου επί της πνευματικής λειτουργίας, επειδή η μεταγεννητική έκθεση στο παθητικό κάπνισμα δεν έχει

ελεγχθεί στην πλειονότητα των εργασιών.

Οι Eskenazi και Castorina (151) ανασκόπησαν τις δυνητικές επιδράσεις της προγεννητικής και μεταγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου του περιβάλλοντος στην νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και στη συμπεριφορά των παιδιών. Μελέτησαν 17 επιδημιολογικές εργασίες και το τελικό συμπέρασμα ήταν ότι υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι το μητρικό κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να συνδέεται με ελλείμματα στην πνευματική ικανότητα και με προβλήματα συμπεριφοράς των παιδιών. Το μέγεθος της επίδρασης της προγεννητικής και μεταγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου του περιβάλλοντος (παθητικό κάπνισμα) παραμένει λιγότερο ξεκάθαρο. Φαίνεται όμως δυνατό, να συμβάλλει και το παθητικό κάπνισμα στην εκδήλωση κάποιων μικρών αλλαγών της συμπεριφοράς.

Οι MacArthur και συν. (152) σε πιο πρόσφατη δημοσίευση κατέληξαν σε πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα έχοντας σχεδιάσει τη μελέτη ως εξής: μελέτησαν 613 καπνίστριες (στις 319 έγινε αντικαπνιστική επιμόρφωση και στις 294 δεν έγινε), 191 πρώην καπνίστριες και 414 μη καπνίστριες. Σύγκριναν την έκβαση του ΔΝ και αδρών νευρολογικών σημείων (συμπεριλαμβανομένων και των ικανοτήτων ανάγνωσης και μαθηματικών πράξεων) 9 χρόνια μετά την τυχαιοποιημένη δοκιμασία της αντικαπνιστικής επιμόρφωσης στην εγκυμοσύνη και έλεγξαν την πορεία των παραμέτρων που μελέτησαν σύμφωνα με τις συνήθειες του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ της ομάδας που έγινε η παρέμβαση και της ομάδας ελέγχου στα 9 έτη, για το ΔΝ ή την νευρολογική ωρίμανση (πειραματικό αποτέλεσμα). Αυτό ερχόταν σε ευθεία αντίθεση με τις μακροπρόθεσμες διαφορές μεταξύ των ομάδων με διαφορετικές συνήθειες καπνίσματος στην εγκυμοσύνη. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι όταν οι κύριοι συμπαράγοντες ληφθούν υπόψιν, ο ανεξάρτητος προγνωστικός ρόλος του καπνίσματος εξαφανίζεται. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, τα ελλείμματα νοητικής ανάπτυξης που παρατηρούνται θα πρέπει να αντανακλούν τις υποκείμενες περιβαλλοντικές, μορφωτικές, γενετικές και κοινωνικές παραμέτρους που συσχετίζονται με το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, παρά μια απευθείας ανεξάρτητη δράση του καπνίσματος.

Η μελέτη των Kotimaa και συν. (153) που αποτελεί την μεγαλύτερη έως τώρα πληθυσμιακή προοπτική μελέτη (9357 παιδιά) σχετικά με την έκθεση του εμβρύου στην νικοτίνη και τα άλλα παράγωγα του καπνού του τσιγάρου και τις διαταραχές συμπεριφοράς που παρουσιάζονται

αργότερα, επιβεβαίωσε προγενέστερες περιγραφές της σχέσης μεταξύ καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη και της υπερκινητικότητας. Η συσχέτιση ήταν σημαντική ακόμη και όταν συνυπολογίσθηκαν το φύλο, η δομή της οικογένειας, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η ηλικία της μητέρας, και η χρήση αλκοόλης από την μητέρα ($\Sigma K=1,30$). Επιπροσθέτως, η συσχέτιση ήταν δοσοεξαρτώμενη, κάτι που υποστηρίζει την αιτιολογική σύνδεση, καθώς και ιδιαίτερα ισχυρή μεταξύ παιδιών νεαρών μητέρων με χαμηλό κοινωνικό επίπεδο. Συμπεράναν λοιπόν ότι είναι επιτακτική η μείωση ή η διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη για να βελτιωθεί η έκβαση των παιδιών όσον αφορά την υπερκινητικότητα.

Σε άλλη μεγάλη σειρά παιδιών με 1116 ζευγάρια διδύμων, μελετήθηκε από τους Maughan και συν. (154) η σχέση μεταξύ καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη και διαταραχών της διαγωγής και της αντικοινωνικής συμπεριφοράς στις ηλικίες των 5 και 7 ετών, λαμβάνοντας υπόψιν την κληρονομικότητα και παραμέτρους του οικογενειακού περιβάλλοντος. Διαπιστώθηκε η ύπαρξη ισχυρής δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ των παραμέτρων αυτών και περίπου το ήμισυ αυτής της σχέσης αποδόθηκε σε γενετικούς παράγοντες. Όταν τα αποτελέσματα ελέγχθηκαν υπό το πρίσμα της αντικοινωνικής συμπεριφοράς των γονέων, της κατάθλιψης της μητέρας, της οικογενειακής δυσπραγίας (που όλες αυτές οι παράμετροι ήταν πιο συχνές στις μητέρες που κάπνιζαν) και της επίδρασης γενετικών παραγόντων, η πραγματική συμμετοχή του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στην συμπεριφορά των παιδιών μειώθηκε κατά 75-100%.

Σε πολύ πρόσφατη εργασία των Breslau και συν. (155) εξετάστηκε εάν ο χαμηλότερος ΔΝ που παρατηρείται στα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη οφείλεται σε επίδραση του καπνού του τσιγάρου στην εμβρυϊκή αύξηση. Αξιολογήθηκαν 713 παιδιά [αντιπροσωπευτικά δείγματα χαμηλού (<2500 gr) και φυσιολογικού βάρους γέννησης] στις ηλικίες των 6, 11 και 17 ετών με τεστ ευφυΐας και βρέθηκε ότι, το μητρικό κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη είναι ένας συντελεστής που ενισχύει την επίδραση παραγόντων που προκαλούν καθυστέρηση της νοητικής ανάπτυξης, χωρίς να έχει απευθείας αιτιολογική επίδραση στο ΔΝ του παιδιού. Η εκτίμηση αυτή στηρίχθηκε στο ότι η αρνητική επίδραση του καπνίσματος ελαχιστοποιείται όταν συνυπολογισθούν άλλοι συμπαράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ΔΝ. Επίσης, βρέθηκε ότι η συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με το ΔΝ είναι ανεξάρτητη του καπνίσματος και των ικανοτήτων αντίληψης της μητέρας.

V E. Ψυχιατρικές επιπτώσεις - εθισμοί

Νέες αξιοπρόσεχτες επιπτώσεις του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στα αναπτυσσόμενα παιδιά και στους ενήλικες αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία.

Από τους Buka και συν. (156) ανακοινώθηκε η ενδιαφέρουσα παρατήρηση ότι, τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν ένα ή περισσότερα πακέτα τσιγάρων την ημέρα σε κάποια περίοδο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν εξάρτηση στη νικοτίνη ως ενήλικες, αλλά όχι στη μαριχουάνα, μετά από παρακολούθηση 30 ετών. Η σχέση ήταν ανεξάρτητη από το οικογενειακό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, την ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη, το φύλο, και την ηλικία του παιδιού κατά την συνέντευξη.

Σε εργασία των Fergusson και συν. (157) βρέθηκε ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο μητρικό κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσίαζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχές της διαγωγής, κατάχρηση αλκοόλης ή άλλων ουσιών και κατάθλιψη όταν εξετάστηκαν σε ηλικία 16-18 ετών. Εκείνα δε τα παιδιά, των οποίων οι μητέρες τους κάπνιζαν τουλάχιστον ένα πακέτο τσιγάρα ημερησίως, είχαν μεταξύ 1,4 και 2,5 φορές υψηλότερη επίπτωση τέτοιων καταστάσεων έναντι εκείνων των μη καπνιστριών μητέρων. Όταν προσμετρήθηκαν όμως, παράγοντες όπως το χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, οι προβληματικές συμπεριφορές στην ανατροφή των παιδιών και τα οικογενειακά ή συζυγικά προβλήματα, τότε βρέθηκε ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη συνδέεται μόνο με στατιστικά σημαντική αύξηση των συμπτωμάτων διαταραχών της διαγωγής στην εφηβεία (16-18 ετών).

V ΣΤ. Σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου βρεφών (ΣΑΘΒ)

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη αποτελεί μείζονα και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πρόκληση αιφνίδιου θανάτου στα βρέφη. Θεωρείται ότι ο κύριος μηχανισμός του αιφνίδιου θανάτου είναι η διαταραχή της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας.

Οι Milerad και συν. (158) υπέθεσαν ότι η έκθεση στην νικοτίνη μπορεί να επηρεάσει την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και τον έλεγχο της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας. Μελέτη σε νεογνά πρόβατα έδειξε ότι η οξεία έκθεση στη νικοτίνη προκαλούσε σταθερή διέγερση της αναπνοής και επίταση της τονικής δραστηριότητας των περιφερικών χημειούποδοχέων. Μετά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, αντίθετα, παρατήρησαν ελάττωση του αερισμού κατά την διάρκεια υποξίας. Πιθανές εξηγήσεις μπορεί να είναι η αναστολή της λειτουργίας του καρωτιδικού σωματίου κατά την διάρκεια της υποξίας ή η τροποποίηση της κεντρικής ρύθμισης της εκφόρτισης των περιφερικών χημειούποδοχέων λόγω της έκθεσης στην νικοτίνη.

Η αναφορά του National Cancer Institute των Η.Π.Α. (159) συμπεραίνει ότι τα έως τότε δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του μητρικού καπνίσματος γενικά και του ΣΑΘΒ.

Επιπρόσθετα, συστηματική ανασκόπηση 39 εργασιών που περιλάμβαναν 10 μελέτες παρακολούθησης ομάδων παιδιών και 29 μελέτες περιστατικών-μαρτύρων (160), είχε ως τελικό συμπέρασμα ότι, το μητρικό κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΘΒ (ελήφθησαν υπόψιν μεγάλος αριθμός συμπαραγόντων) και ότι η σχέση είναι σχεδόν βέβαια αιτιολογική.

Μελέτη των Alm και συν. (161) διαπίστωσε ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ($ΣΚ=4,0$) για πρόκληση αιφνίδιου θανάτου του βρέφους με δόσοεξαρτώμενη δράση, και επίσης βρήκε ότι η διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΘΒ.

Δόσοεξαρτώμενη σχέση με το κάπνισμα της μητέρας τόσο πριν όσο και μετά τη γέννηση βρέθηκε στις περισσότερες μελέτες που παρείχαν στοιχεία. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ ΣΑΘΒ και μεταγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου του περιβάλλοντος (από το κάπνισμα τόσο του πατέρα όσο και της

μητέρας). Πρέπει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μελετών, οι οποίες έλεγξαν την επίδραση του πατρικού καπνίσματος και του κινδύνου εκδήλωσης ΣΑΘΒ, ενώ η μητέρα ήταν μη καπνίστρια (162). Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος από αυτές τις εργασίες ήταν 1,4 χωρίς να ληφθούν υπόψιν άλλοι παράγοντες κινδύνου.

Άλλες μελέτες, που δημοσιεύθηκαν μεταγενέστερα, έδωσαν νέα στοιχεία. Ουσιαστικό σημείο είναι ότι πραγματοποιήθηκαν, αφού είχε ήδη καθιερωθεί ο ύπνος των βρεφών σε ύπτια θέση, με αποτέλεσμα την ελάττωση των θανάτων από ΣΑΘΒ. Οι Chong και συν. (163) θέλησαν να εκτιμήσουν την αλλαγή των παραγόντων κινδύνου για ΣΑΘΒ μετά την πραγματοποίηση της ενημέρωσης για αλλαγή της θέσης ύπνου από πρηνή σε ύπτια. Βρήκαν ότι το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει ο πιο σημαντικός τροποποιησιμος παράγων κινδύνου για ΣΑΘΒ. Η στατιστικά σημαντική αύξηση του ΣΑΘΒ μεταξύ των καπνιστριών μητέρων ενισχύει τις ενδείξεις ότι η σχέση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας και ΣΑΘΒ μπορεί να αποτελεί μέρος του αιτιολογικού μηχανισμού.

Προοπτική μελέτη παρακολούθησης 24986 παιδιών των Wisborg και συν. (164) που συνυπολόγισε πολλούς συμπαράγοντες, κατέληξε στο αποτέλεσμα ότι τα παιδιά των καπνιστριών είχαν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΣΑΘΒ συγκρινόμενα με εκείνα των μη καπνιστριών ($ΣΚ=3,5$ με 95% ΔΕ: 1,4-8,7), και ο κίνδυνος αύξανε με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως. Η συνολική επίπτωση ΣΑΘΒ ήταν 0,8 στις 1000 γεννήσεις. Δεδομένης της προοπτικής φύσεως της μελέτης, ο αριθμός των θανάτων είναι μικρός, όμως τα αποτελέσματα αντανakλούν την αληθινή σχέση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας στην εγκυμοσύνη και του ΣΑΘΒ. Υπολογίζεται ότι περίπου 30-40% των περιπτώσεων ΣΑΘΒ θα μπορούσαν να αποφευχθούν, εάν όλες οι έγκυες καπνίστριες σταματούσαν να καπνίζουν (σε ένα πληθυσμό εγκύων με 30% καπνίστριες).

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη των Daltveit και συν. (165) μελετήθηκε ο κικκάδιος ρυθμός του ΣΑΘΒ και οι πιθανές συσχετίσεις του με παράγοντες κινδύνου. Η μελέτη περιέλαβε 244 θύματα από ΣΑΘΒ και 869 βρέφη μάρτυρες στην τριετία 1992-1995. Οι περισσότερες περιπτώσεις (58%) βρέθηκαν νεκρές στις ώρες μεταξύ 06.00 και 11.59. Η αναλογία των βρεφών που βρέθηκαν νεκρά μεταξύ 06.00 και 11.59 ήταν η χαμηλότερη μεταξύ εκείνων που είχαν γεννηθεί από μη καπνίστριες μητέρες (39%) και η υψηλότερη μεταξύ εκείνων που οι μητέρες τους κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα την ημέρα (91%). Επίσης, η αναλογία των ΣΑΘΒ στη

χρονική περίοδο 00.00-11.59 ήταν υψηλή μεταξύ των βρεφών των καπνιστριών μητέρων (81% έναντι 53%, $p<0,001$), των βρεφών με αναφερόμενο συνάχι (82% έναντι 64%, $p=0,007$), και εκείνων που κοιμούνταν στο πλευρό και ύπτια (81% έναντι 60%, $p<0,001$). Τα 18 θύματα που συγκέντρωναν και τους τρεις προαναφερόμενους παράγοντες, απεβίωσαν όλα στην χρονική περίοδο 00.00-11.59. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 7,0 φορές μεγαλύτερος για ΣΑΘΒ μεταξύ 00.00 και 11.59 και 1,5 φορά για το ΣΑΘΒ μεταξύ 12.00 και 23.59 στα βρέφη μητέρων που κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη.

V Z. Συγγενείς ανωμαλίες

Πιθανή τερατογόνος δράση του καπνού του τσιγάρου σε διάφορα όργανα και συστήματα έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών.

Οι Ericson και συν. (166) διαπίστωσαν ότι σημαντικά περισσότερες μητέρες παιδιών με λαγώχειλος ή λυκόστομα ήταν καπνίστριες. Ομοίως, οι Khouiry και συν. (167) επιβεβαίωσαν ότι τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων είχαν 1,6 και 2,0 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάζουν λαγώχειλος με ή χωρίς λυκόστομα, και λυκόστομα, αντίστοιχα. Η ευπάθεια μικρού μόνο ποσοστού του πληθυσμού στην τερατογόνο δράση του καπνού εξηγήθηκε με την θεώρηση ότι υπάρχουν ατομικές διαφορές ως προς την ικανότητα εξουδετέρωσης των τοξικών συστατικών του καπνού μέσω των ενζυμικών συστημάτων του οργανισμού.

Οι Li και συν. (168) συσχέτισαν το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη με διπλάσιο κίνδυνο ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στις ελαφρές καπνίστριες, ήταν δε πιο εμφανής στα θήλαα νεογνά. Υπέθεσαν ότι ακόμη και κατανάλωση μικρής ποσότητας καπνού κατά την κρίσιμη περίοδο της οργανογένεσης, ίσως αρκούσε για να προκληθούν συγγενείς ανωμαλίες στο ουροποιητικό σύστημα. Το μικρότερο ποσοστό ανωμαλιών του ουροποιητικού στην ομάδα των βαρέων καπνιστριών αποδόθηκε στον πρώιμο ενδομήτριο θάνατο των εμβρύων αυτών. Η τερατογόνος δράση του καπνίσματος πιθανώς να οφείλεται σε άμεση τοξική δράση ή σε ενδομήτρια υποξία, οφειλόμενη στο μονοξείδιο του άνθρακα και στην αύξηση των συγκεντρώσεων εμβρυϊκής καρβοξυαιμοσφαιρίνης ή στην αγγειοσυσπαστική δράση της νικοτίνης.

Η Kallen (169) αναφέρει μέτρια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης των ανωμαλιών των άκρων στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων, με δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση, που αφορούσε όλες τις κατηγορίες ανωμαλιών των άκρων, ιδίως όμως τα εγκάρσια ελλείμματα.

Αντίθετες απόψεις διατύπωσαν οι Evans και συν. (170) που βρήκαν μέτρια επίδραση του τσιγάρου στις διαταραχές σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα, όχι όμως συνολικά στις συγγενείς ανωμαλίες των υπόλοιπων συστημάτων.

Επίσης, οι Hemminki και συν. (37) δεν απέκλεισαν την ύπαρξη ασθενούς επίδρασης του τσιγάρου στις διαμαρτίες του νευρικού συστήματος, δεν βρήκαν όμως καμία συσχέτιση με τις ανωμαλίες του μυοσκελετικού, το λαγώχειλος και το λυκόστομα.

V H. Πυρετικοί σπασμοί

Υπάρχουν ενδείξεις που ενοχοποιούν το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη ότι ενέχεται στην αιτιολογία των βρεφικών πυρετικών σπασμών.

Οι Cassano και συν. (171) συσχέτισαν την ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου με διπλασιασμό του κινδύνου για εκδήλωση απλών πυρετικών σπασμών στην βρεφική και προσχολική ηλικία. Η επίδραση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη και ανεξάρτητη από δημογραφικούς παράγοντες, από την κατανάλωση αλκοόλης από την έγκυο και από το βάρος του νεογνού.

Οι Berg και συν. (172) μελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πρώτου επεισοδίου πυρετικών σπασμών και βρήκαν ότι το κάπνισμα αποτελούσε οριακά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, του οποίου η επίδραση ήταν δόσοεξαρτώμενη.

V Θ. Επίδραση του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στη σωματική αύξηση μετά τη γέννηση

Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος στην εγκυμοσύνη και του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής στη γέννηση, όπως και η δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζει η έγκυος και των ανωτέρω σωματομετρικών παραμέτρων, έχουν ήδη αναφερθεί και τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα όμως, που αφορούν στην παρακολούθηση της σωματικής αύξησης των παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου είναι περιορισμένα και συνεπώς η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ανάπτυξης μετά τον τοκετό παραμένει αμφιλεγόμενη και ανοιχτή σε περαιτέρω διερεύνηση.

Η εργασία των Hardy and Mellits (173) έλεγξε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη στην φυσική αύξηση και την πνευματική ανάπτυξη κατά τα πρώτα 7 έτη της ζωής και έδειξε ότι τα παιδιά των καπνιστριών ήταν ελαφρύτερα και κοντύτερα από εκείνα των μη καπνιστριών στη γέννηση, ενώ στην ηλικία του ενός έτους ήταν κοντύτερα. Στα 4 και στα 7 χρόνια ζωής δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην σωματική αύξηση [όταν έλαβαν υπόψιν το βάρος γέννησης, ελαχιστοποιήθηκε η τάση των παιδιών των καπνιστριών μητέρων να είναι κοντύτερα (περίπου κατά ένα cm)]. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων σε 9 άλλες παραμέτρους που ήταν γνωστό ότι επηρέαζαν το βάρος γέννησης.

Η Rantakallio (174) παρακολούθησε 1819 παιδιά καπνιστριών μητέρων και ισάριθμα παιδιά μη καπνιστριών που γεννήθηκαν στην Φιλανδία το 1966, ως την ηλικία των 14 ετών, χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγιο που ταχυδρομούσε στο κάθε σπίτι. Τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων παρέμεναν κοντύτερα σε σχέση με εκείνα των μη καπνιστριών μητέρων, μέχρι την ηλικία των 14 ετών και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική στη γέννηση, στις ηλικίες των 6 και 12 μηνών, όπως επίσης και στην ηλικία των 14 ετών ($p=0,028$). Η διαφορά αυξήθηκε επιπλέον, όταν ελήφθησαν υπόψιν η ηλικία, το ύψος της μητέρας, η κοινωνική τάξη του πατέρα, ο αριθμός των αδελφών στην οικογένεια και το φύλο του παιδιού. Παρόλα αυτά, η σημασία του καπνίσματος της μητέρας ήταν μικρότερη εκείνης πολλών από τις ανωτέρω μεταβλητές, ενώ δεν προέκυψε από την στατιστική ανάλυση ότι ήταν ισχυρότερη από το κάπνισμα του πατέρα.

Οι Fogelman και Manor (175) ανέλυσαν δεδομένα από την Εθνική Μελέτη Ανάπτυξης του Παιδιού στην Βρετανία, η οποία αφορούσε πληθυσμό που γεννήθηκε την εβδομάδα 3-9/3/1958. Στις ηλικίες των 7, 11 και 16 ετών μετρήθηκε το ύψος, ενώ στην ηλικία των 23 ετών καταγράφηκε το ύψος που τα ίδια άτομα δήλωσαν. Το κάπνισμα είχε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με το ύψος των παιδιών στην ηλικία των 7 και 11 ετών, καθώς και στην ηλικία των 16 ετών στα αγόρια. Η διαφορά ύψους μεταξύ ανδρών των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη και εκείνων που κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα ημερησίως ήταν 0,5 cm στην ηλικία των 23 ετών (μη στατιστικά σημαντική), λαμβάνοντας υπόψιν την κοινωνική τάξη, το μέγεθος της οικογένειας, το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης και το ύψος της μητέρας. Τελικά, η πιθανή συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος στην εγκυμοσύνη και τελικού ύψους στην ενήλικη ζωή, λαμβάνοντας υπόψιν το βάρος γέννησης, φάνηκε ασθενής. Τα αποτελέσματα στις τρεις πρώτες ηλικίες που διερεύνησε η μελέτη είναι συμβατά με την υπόθεση ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη επηρεάζει τον ρυθμό αύξησης του ύψους, αλλά όχι την συνολική αύξηση. Κατά την εφηβεία όμως, οι ταχύτερες αλλαγές που συμβαίνουν καλύπτουν την επίδρασή του και στην αύξηση του ύψους. Οι τελευταίες δύο μελέτες όμως, δεν έλαβαν υπόψιν τους την έκθεση των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα ή την έκθεσή τους στην αλκοόλη.

Μελέτη των Barr και συν. (176), αντίθετα με προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν επίδραση του καπνίσματος της μητέρας στην αύξηση των βρεφών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη δεν συσχετιζόταν με το μέγεθος του βρέφους στην ηλικία των 8 μηνών, όταν η χρήση αλκοόλης και άλλων τοξικών ουσιών λαμβανόταν υπόψιν.

Άλλη μελέτη των Jacobson και συν. (177) εξέτασε την φυσική αύξηση 412 παιδιών έγχρωμων μητέρων από τη γέννηση έως τους 6,5 και 13 μήνες ζωής και οι οποίες επελέγησαν βάσει των συνηθειών χρήσης οινόπνευματος και/ή καπνού και/ή κοκαΐνης κατά την εγκυμοσύνη. Κατέληξαν και αυτοί στο συμπέρασμα ότι, η καθυστέρηση της αύξησης του μήκους των παιδιών που φαινόταν να συσχετίζεται με το κάπνισμα στις ηλικίες 6,5 και 13 μηνών, οφειλόταν στην πραγματικότητα στην κατανάλωση οινόπνευματος και ότι αυτή η παράμετρος θα πρέπει να λαμβάνεται οπωσδήποτε υπόψιν. Επίσης, το κάπνισμα σχετιζόταν και με γρηγορότερη αύξηση του βάρους κατά τους πρώτους 6,5 μήνες της ζωής.

Οι Conter και συν. (178) παρακολούθησαν 12987 νεογνά (10238 νεογνά μη καπνιστριών, 2276

νεογνά μητέρων που κάπνιζαν 1-9 τσιγάρα ημερησίως και 473 νεογνά μητέρων που κάπνιζαν περισσότερα από 10 τσιγάρα ημερησίως) καταγράφοντας το βάρος στη γέννηση και στις ηλικίες των 3 και 6 μηνών. Το έλλειμμα βάρους γέννησης που βρέθηκε να έχουν τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων καλύφθηκε στην ηλικία των 6 μηνών σε όλες τις ομάδες των βρεφών, με εξαίρεση τα αγόρια με ηλικία κύησης <37 εβδομάδων. Τα βρέφη των καπνιστριών μητέρων είχαν στατιστικά σημαντικά ταχύτερο ρυθμό αύξησης στους πρώτους έξι μήνες της ζωής. Τα ευρήματα ήταν παρόμοια και στα δύο φύλα και το κέρδος βάρους ήταν ταχύτερο στα κορίτσια.

Σε ανασκόπηση των Lassen και Oei (150) που αφορούσε την φυσική ανάπτυξη των παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, τα αποτελέσματα των 9 εργασιών που μελετήθηκαν παρέχουν σύμφωνες αποδείξεις μικρής μείωσης στο ύψος των παιδιών (περίπου 0,5 cm), η οποία σχετίζεται με την προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, αφού προσμετρήθηκαν οι επιδράσεις του βάρους γέννησης και άλλων παραγόντων.

Ορισμένοι συγγραφείς όπως οι Fox και συν. (179), που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στην ηλικία των τριών ετών τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων ήταν κοντύτερα και ελαφρύτερα εκείνων των οποίων οι μητέρες τους διέκοψαν το κάπνισμα, συμπέραναν ότι εν πολλοίς επρόκειτο για προέκταση των διαφορών που παρατηρούνται στη γέννηση (οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές όταν συνυπολογίσθηκαν το βάρος, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής στη γέννηση και η διάρκεια της εγκυμοσύνης). Μέρος της διαφοράς στο βάρος, αλλά όχι στο ύψος, περιορίστηκε όταν προσμετρήθηκαν χαρακτηριστικά της μητέρας και του οικογενειακού περιβάλλοντος. Η διαφορά στο ύψος στην ηλικία των 3 ετών παρέμενε στατιστικά σημαντική όταν ελήφθη υπόψιν και το επίπεδο καπνίσματος της μητέρας μετά τη γέννηση, κάτι που όμως δεν συνέβαινε με το βάρος.

Οι Rona και συν. (180) βρήκαν αντίθετα ότι, η μεταγεννητική παρά η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου είχε ισχυρότερη συσχέτιση με το ύψος. Βέβαια, η καταγραφή της κατανάλωσης καπνού ήταν αναδρομική και είναι πιθανό να υπήρχε αλληλοεπικάλυψη του καπνίσματος πριν και μετά τον τοκετό.

Σε μελέτη των Day και συν. (181) αναλύθηκαν τα αποτελέσματα της κατανάλωσης οιοπνεύματος, καπνού και μαριχουάνας κατά την διάρκεια της κύησης, στη σωματική αύξηση των παιδιών τους στους 8, 18 και 36 μήνες ζωής. Στη γέννηση υπήρχε σημαντική αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη και του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου

κεφαλής. Στους 8 μήνες ζωής, μόνο το μήκος συνέχισε να συσχετίζεται με την προγεννητική κατανάλωση καπνού, ενώ στους 18 μήνες δεν υπήρχε πια καμία συσχέτιση. Η χρήση καπνού ή μαριχουάνας δεν αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα της ηλικίας κύησης ή της παρουσίας μορφολογικών ανωμαλιών.

Οι Eskenazi και Bergmann (182) εκτίμησαν την επίδραση του παθητικού καπνίσματος της μητέρας στην εγκυμοσύνη καθώς και του προγεννητικού και μεταγεννητικού καπνίσματος τσιγάρου, στο ύψος των παιδιών μόνο στην ηλικία των 5 ετών, χρησιμοποιώντας την κοτινίνη του ορού ως δείκτη έκθεσης. Οι καπνίστριες χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες αναλόγως των επιπέδων κοτινίνης. Πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης που λάμβαναν υπόψιν συμπαράγοντες, όπως τη φυλή, το φύλο, τη σειρά τεκνοποίησης, το ύψος, τη μάζα σώματος, τη μόρφωση και την ηλικία της μητέρας έδειξαν ότι μόνο τα παιδιά των βαρέων καπνιστριών στην εγκυμοσύνη (κοτινίνη=164-569 ng/ml) ήταν σημαντικά κοντύτερα από τα παιδιά των μη καπνιστριών. Όμως, η διαφορά αυτή εξανεμιζόταν όταν εξεταζόταν ταυτοχρόνως η επίδραση του βάρους γέννησης και της ηλικίας κύησης. Η εργασία αυτή εξέτασε επίσης, εάν υπάρχει συσχέτιση του παθητικού καπνίσματος της μητέρας στην εγκυμοσύνη με το μετέπειτα ύψος των παιδιών και τελικά δεν βρήκε κάποια σημαντική επίδραση (η έκθεση αξιολογήθηκε βάσει μόνο μιας μέτρησης κοτινίνης του ορού).

Οι Vik και συν. (62) μελέτησαν την προγεννητική και μεταγεννητική αύξηση και μεταξύ άλλων μέτρησαν το ύψος, το βάρος και την περίμετρο κεφαλής στη γέννηση και στις ηλικίες των 6, 13 και 60 μηνών σε 185 παιδιά καπνιστριών και 345 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων. Βρέθηκε ότι τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων είχαν στη γέννηση μικρότερο ύψος, βάρος και περίμετρο κεφαλής, αλλά ίδιο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Κατά την διάρκεια των πρώτων πέντε ετών της ζωής τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων εμφάνισαν πλήρη αποκατάσταση του ελλείμματος του βάρους σώματος που είχαν στη γέννηση, μερική αποκατάσταση στο μήκος σώματος και καμία διόρθωση στην περίμετρο κεφαλής. Η διόρθωση της αύξησης συνέχιζε από τους 6 μήνες έως τα 5 έτη της ζωής. Στα πέντε τους χρόνια τα παιδιά των καπνιστριών είχαν υψηλότερο ΔΜΣ και πάχος πτυχής δέρματος (μόνο στα κορίτσια στατιστικά σημαντικό), κάτι το οποίο σημαίνει ότι αυτά τα παιδιά, κατά μέσον όρο, ήταν πιο παχύσαρκα από τα παιδιά των μη καπνιστριών. Είναι πιθανό, κατά τους συγγραφείς, αυτό να οφείλεται στην μεγαλύτερη συχνότητα ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών στις οικογένειες των καπνιστριών.

Ως καπνίστριες θεωρήθηκαν εκείνες οι μητέρες που ανέφεραν ότι κάπνιζαν το χρονικό διάστημα της συλλήψεως. Δεν διαχωρίστηκαν επίπεδα καπνίσματος και οι μετρήσεις στη γέννηση, τους 13 και τους 60 μήνες έγιναν από συνεργαζόμενους παιδίατρους.

Οι Fried και συν. (183) ερεύνησαν την σχέση που μπορεί να έχει η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου και τη μαριχουάνα με τις παραμέτρους αύξησης μέχρι την ηλικία των 12 ετών. Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε αποτελούσε μέρος της Προγεννητικής Προοπτικής Μελέτης της Ottawa (κυρίως πληθυσμός μεσαίας τάξης) και οι διαθέσιμες μετρήσεις σε κάθε ηλικία ήταν διαφορετικές και προοδευτικά μειούμενες από τη γέννηση έως την ηλικία των έξι ετών. Στη γέννηση υπήρχαν μετρήσεις για το βάρος σε 679 παιδιά, για το μήκος σε 661 παιδιά και για την περίμετρο κεφαλής σε 620 παιδιά, ενώ στην ηλικία του ενός έτους υπήρχαν στοιχεία για 201 παιδιά για όλες τις μετρήσεις και στην ηλικία των δύο ετών μόνο για 137 παιδιά. Παρομοίως, στα 3, 4 και 6 έτη και οι τρεις μετρήσεις υπήρχαν σε 135, 117 και 131 παιδιά, αντίστοιχα. Μεταξύ 9 και 12 ετών, οι μετρήσεις αύξησης αναλύθηκαν σε 135 παιδιά. Τελικά, στην ηλικία των έξι ετών στοιχεία και για τις τρεις μετρήσεις και στις τρεις κατηγορίες κατανάλωσης καπνού τσιγάρου, υπήρχαν σε 52 παιδιά μη καπνιστριών (32 αγόρια και 20 κορίτσια), σε 50 παιδιά ελαφρών καπνιστριών (26 αγόρια και 24 κορίτσια) και σε 29 παιδιά βαρέων καπνιστριών (13 αγόρια και 16 κορίτσια). Το κάπνισμα της μητέρας κατηγοριοποιήθηκε σε τρεις ομάδες, αναλόγως της ποσότητας της νικοτίνης (υπολογιζόταν βάσει πολλαπλασιασμού του αριθμού των τσιγάρων που κάπνιζε ημερησίως με την περιεκτικότητα σε νικοτίνη της συγκεκριμένης μάρκας τσιγάρων), δηλαδή σε μη καπνίστριες, σε ελαφρές που κάπνιζαν <16 mg νικοτίνη/ημέρα και σε βαριές καπνίστριες που ήταν αυτές που κάπνιζαν ≥16 mg νικοτίνη/ημέρα, που αντιστοιχεί σε τουλάχιστον ένα πακέτο 20 τσιγάρων μέσης βαρύτητας. Οι μεταβλητές που ελήφθησαν υπόψιν σε όλες τις ηλικίες ήταν το οικογενειακό εισόδημα, η ηλικία της μητέρας, το βάρος προ της εγκυμοσύνης, το ύψος της μητέρας και η χρήση άλλων ουσιών ή φαρμάκων, καθώς και το ύψος και το βάρος του πατέρα. Σε κάθε ηλικία μετρήσεων αξιολογήθηκαν και επιπλέον παράγοντες. Συμπέραναν ότι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων αύξησης (βάρος, μήκος και περίμετρος κεφαλής) στη γέννηση και της προγεννητικής έκθεσης στο τσιγάρο παύει να υφίσταται, γρηγορότερα στα αγόρια παρά στα κορίτσια, εντός των πρώτων ενός με δύο ετών της ζωής, και στην ηλικία των 6 ετών τα παιδιά των βαρέων καπνιστριών ήταν στατιστικά σημαντικά βαρύτερα από εκείνα της

ομάδος ελέγχου. Παρόμοια τάση υπήρχε και για το ύψος, την περίμετρο κεφαλής και τον ΔΜΣ, αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Από την ηλικία περίπου του ενός έτους έως την ηλικία των τεσσάρων ετών, τα αρρενα παιδιά των βαρέων καπνιστριών κέρδιζαν βάρος πιο γρήγορα από τα θήλεα. Στην ηλικία των 9-12 ετών τα παιδιά των βαρέων καπνιστριών ήταν ακόμη βαρύτερα από τα παιδιά της ομάδας ελέγχου, όμως η διαφορά σταματούσε να είναι στατιστικά σημαντική όταν συνυπολογίζονταν η χρήση αλκοόλης ή μαριχουάνας από την μητέρα, το βάρος προ της κύησης και η ηλικία της μητέρας. Η περίμετρος κεφαλής παρουσίαζε τον πιο αργό ρυθμό αποκατάστασης της διαφοράς που βρισκόταν στη γέννηση. Η προ και μετά τη γέννηση έκθεση στον καπνό του τσιγάρου του περιβάλλοντος δεν είχε κάποια αρνητική επίδραση στις παραμέτρους αύξησης. Όμως, η επιλογή της σίτισης με γάλα εμπορίου ή η μικρότερη διάρκεια θηλασμού από γυναίκες που κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη, φάνηκε να παίζει σημαντικό θετικό ρόλο στη διόρθωση της καθυστέρησης της αύξησης του βάρους που παρατηρείται μεταξύ των βρεφών των καπνιστριών. Πιθανόν, η αυξημένη τάση των καπνιστριών να εισάγουν νωρίτερα στερεές τροφές και σίτιση με μπουκάλι στο διαιτολόγιο των παιδιών τους, λόγω ίσως ελαττωμένου όγκου μητρικού γάλακτος ή παραγώγων του καπνού στο μητρικό γάλα, να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στην επιταχυνόμενη απόκτηση βάρους αυτών των παιδιών κατά το πρώτο ή τα πρώτα δύο έτη της ζωής.

Μεταγενέστερη μελέτη των Fried και συν. (184) που έλεγξαν 152 παιδιά 13 έως 16 ετών, προερχόμενα από το ίδιο αρχικό δείγμα με την προαναφερθείσα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το βάρος των παιδιών ηλικίας 13-16 ετών των βαρέων καπνιστριών μητέρων (κατά την εγκυμοσύνη), ύστερα από στατιστικό συνυπολογισμό διαφόρων παραγόντων που επηρέαζαν το αποτέλεσμα, δεν διέφερε από εκείνο των παιδιών της ομάδας των μη καπνιστριών, είχαν όμως σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ. Αυτές οι παρατηρήσεις ήταν η συνέχεια εκείνων που βρέθηκαν όταν τα ίδια παιδιά ήταν 9-12 ετών. Διαπιστώθηκε επίσης ότι, η εξέλιξη των σταδίων της εφηβείας συνέβαινε πιο γρήγορα στα παιδιά των καπνιστριών μητέρων σε σύγκριση με τα παιδιά των μη καπνιστριών.

Σε εργασία των Jones και συν. (185) έγινε προσπάθεια να διευκρινισθεί εάν το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με την οστική μάζα και άλλες παραμέτρους αύξησης στην ηλικία των 8 ετών. Μελέτησαν 330 οκτάχρονα αγόρια και κορίτσια και βρέθηκε ότι το κάπνισμα σχετιζόταν με έλλειμμα στην οστική μάζα (αφορούσε μόνο τα τελειόμηνια), στο ύψος

(-1,53 cm με 95% ΔΕ: -3,03-0,03) και τάση για μικρότερο βάρος (-1,35 kg με 95% ΔΕ: -2,75-0,11) στην ηλικία των 8 ετών. Επίσης, οι μητέρες που κάπνιζαν είχαν μικρότερους πλακούντες και όταν αυτό ελήφθη υπόψιν, οδήγησε σε μη σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την σχέση του καπνίσματος με τις παραμέτρους αύξησης και την οστική μάζα. Οι συνήθειες του καπνίσματος των μητέρων όταν τα παιδιά ήταν 8 ετών δεν σχετίζονταν σημαντικά με την οστική μάζα και ένα από τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι σημασία έχει η χρονική περίοδος της έκθεσης και όχι η δόση ή η διάρκεια.

Μελέτη των Ong και συν. (186) είχε ως αντικείμενο τον προσδιορισμό των προγνωστικών παραγόντων που καθορίζουν την διόρθωση της καθυστερημένης ενδομήτριας αύξησης από τη γέννηση έως το δεύτερο χρόνο της ζωής και τη σχέση αυτής της επιτάχυνσης της αύξησης με το μέγεθος και την παχυσαρκία, στην ηλικία των 5 ετών ζωής. Για το σκοπό αυτό μετρήθηκαν το βάρος και το μήκος των παιδιών στη γέννηση, στα 2 και στα 5 έτη, καθώς και η συνολική μάζα λίπους και η περίμετρος της κοιλιάς στα 5 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 260 από τα 848 παιδιά εμφάνισαν σημαντική αύξηση του βάρους κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής. Αυτά τα παιδιά είχαν χαμηλότερο βάρος, μήκος και δείκτη μάζας υποδορίου ιστού στη γέννηση από ότι τα άλλα παιδιά και ήταν πιο συχνά πρωτότοκα. Είχαν επίσης ψηλότερους γονείς και οι μητέρες τους ήταν πιο πιθανό να κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη (παράγοντας ενδομήτριου περιορισμού της αύξησης). Τα παιδιά αυτά ήταν ψηλότερα, βαρύτερα και παχύτερα (δείκτης μάζας σώματος, ποσοστό σωματικού λίπους και περίμετρος μέσης) με κεντρική κατανομή λίπους στα 5 έτη, από άλλα παιδιά. Το συμπέρασμα ήταν ότι, μηχανισμοί που σηματοδοτούν και ρυθμίζουν την πρόωπη επιτάχυνση της ενδομήτριας καθυστερημένης αύξησης κατά την μεταγεννητική περίοδο, μπορεί να επηρεάσουν συσχετίσεις μεταξύ μικρού μεγέθους στη γέννηση και κινδύνου ασθενειών στην ενήλικη ζωή.

Οι MacArthur και συν. (152) σε πιο πρόσφατη μελέτη κατέληξαν σε κάποια πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα, σχεδιάζοντας την μελέτη ως εξής: από έναν αρχικό πληθυσμό 1853 ατόμων, παρακολούθησαν ως το τέλος 613 καπνίστριες (στις 319 έγινε αντικαπνιστική επιμόρφωση σε τέσσερις εναλλακτικές περιόδους και στις 294 δεν έγινε), 191 πρώην καπνίστριες και 414 μη καπνίστριες (35% λιγότερα περιστατικά από το αρχικό δείγμα). Σύγκριναν την έκβαση του ύψους και του βάρους 9 χρόνια μετά την τυχαιοποιημένη δοκιμασία της αντικαπνιστικής επιμόρφωσης στην εγκυμοσύνη και έλεγξαν την έκβαση των παραμέτρων αύξησης σύμφωνα

με τις συνήθειες καπνίσματος στην εγκυμοσύνη. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ της ομάδας που έγινε η παρέμβαση και της ομάδας ελέγχου στα 9,4 έτη για το βάρος και το ύψος. Αυτό ερχόταν σε ευθεία αντίθεση με τις αξιοσημείωτες μακροπρόθεσμες διαφορές στο ύψος μεταξύ των ομάδων με διαφορετικές συνήθειες καπνίσματος στην εγκυμοσύνη [τα παιδιά των μη καπνιστριών στην ηλικία των 9,4 ετών ήταν ψηλότερα κατά 1 cm ($p=0,039$) από εκείνα των μητέρων που κάπνιζαν καθόλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δεν είχαν σημαντική διαφορά από εκείνα που οι μητέρες τους διέκοψαν το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη]. Όσον αφορά το βάρος, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των ομάδων. Όταν ελήφθησαν υπόψιν οι κύριοι συμπαράγοντες (όπως το ύψος μητέρας, το φύλο, το βάρος γέννησης), ο ανεξάρτητος προγνωστικός ρόλος του καπνίσματος εξαφανίστηκε. Από αυτά συνάγεται ότι τα ελλείμματα ανάπτυξης που παρατηρούνται στην μετέπειτα παιδική ηλικία πρέπει να αντανακλούν τις υποκείμενες περιβαλλοντικές, μορφωτικές, γενετικές και κοινωνικές συσχετίσεις του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη, παρά μια απευθείας ανεξάρτητη δράση του καπνίσματος.

Σε άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη, οι Cornelius και συν. (31) μελέτησαν τα αποτελέσματα της κατανάλωσης αλκοόλης, καπνού και μαριχουάνας από έφηβες έγκυες κατά τη διάρκεια της κύησης, στην σωματική αύξηση των παιδιών τους στον 6ο χρόνο της ζωής (μετρήσεις βάρους, ύψους, περιμέτρου κεφαλής και πάχους πτυχής δέρματος), χωρίς να υπάρχουν ενδιάμεσες μετρήσεις. Βρέθηκε ότι τα ελλείμματα του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής στη γέννηση που σχετίζονταν με την ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, δεν ήταν παρόντα κατά το 6ο έτος της ζωής. Αξιοσημείωτο εύρημα ήταν ότι, τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν τουλάχιστον 10 τσ./ημ. στο 1ο και 3ο τρίμηνο της κύησης είχαν πάχος πτυχής δέρματος 1 mm μεγαλύτερο από εκείνη των παιδιών των μητέρων που κάπνιζαν λιγότερο από 10 τσ./ημ. Η προγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου στο 1ο τρίμηνο της κύησης συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένο πάχος πτυχής δέρματος στα 6 χρόνια ζωής.

Οι Ong και συν. (187) εξέτασαν την σχέση της κατανάλωσης καπνού, της σειράς τεκνοποίησης και του τρόπου σίτισης (με μπουκάλι ή θηλασμό) με το μέγεθος στη γέννηση και την αύξηση έως την ηλικία των 5 ετών. Χίλια τριακόσια τριάντα πέντε παιδιά μετρήθηκαν στην γέννηση, 929 όμως μετρήθηκαν στην ηλικία των 61 μηνών (30% απώλεια), χωρίς να διευκρινίζεται εάν αυτά τα 929 παιδιά είχαν όλες τις ενδιάμεσες μετρήσεις. Εκατόν ενενήντα εννιά μητέρες από

τον αρχικό πληθυσμό των 1335 κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη. Όμως, οι συγγραφείς δεν κατέγραψαν διαβάθμιση του καπνίσματος και δεν ανέφεραν στοιχεία για το πόσα από τα 929 παιδιά που προαναφέρθηκαν είχαν καπνίστριες μητέρες. Τα συμπεράσματα, όσον αφορά το κάπνισμα, ήταν ότι οι παράμετροι αύξησης των παιδιών των καπνιστριών υπολείπονταν στη γέννηση, αλλά παρουσίαζαν πλήρη ανάκαμψη και εξομοίωση σε όλες τις μετρήσεις (βάρος, μήκος, περίμετρος κεφαλής) με τα παιδιά των μη καπνιστριών τους πρώτους 12 μήνες. Η παραμένουσα μικρή διαφορά του μήκους των παιδιών των καπνιστριών από τους 12 μήνες και έπειτα, δεν έφτασε να έχει στατιστική σημαντικότητα σε καμία ηλικία. Η επιτάχυνση της αύξησης ήταν σημαντικά πιο μεγάλη στα αγόρια από τα κορίτσια. Τα νεογνά που θήλαζαν ήταν όμοια στη γέννηση με αυτά που τρέφονταν με γάλα εμπορίου, αλλά μεγάλωναν πιο αργά κατά την βρεφική ηλικία. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, οι μετά τη γέννηση ρυθμοί αύξησης επηρεάζονται ισχυρά από την παρουσία τάσης αποκατάστασης του προϋπάρχοντος προγεννητικού περιορισμού ή την επιτάχυνση της εμβρυϊκής αύξησης από μητρικούς και σχετιζόμενους με τη μήτρα παράγοντες. Οι μηχανισμοί που σηματοδοτούν την επιτάχυνση ή επιβράδυνση των ρυθμών αύξησης είναι άγνωστοι αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν προγραμματισμό της όρεξης.

Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε εργασία των Karatza και συν. (98) που εξέτασε κατά τα 2 πρώτα έτη της ζωής την αύξηση 204 παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με 204 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων, που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Στην ηλικία των δύο ετών επανεξετάστηκαν 130 και 156 παιδιά, αντίστοιχα. Στη γέννηση, στο 1ο και στο 2ο έτος της ζωής, μετρήθηκαν το βάρος, το μήκος, η περίμετρος κεφαλής, καθώς και η συγκέντρωση της ερυθροποιητίνης στο αίμα του ομφαλίου λώρου, στα πρώτα 100 νεογνά των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων που συμμετείχαν στην μελέτη. Τα συμπεράσματα ήταν: (α) το βάρος, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής υπολείπονταν σημαντικά στα νεογέννητα, των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν ≥ 10 τσ./ημ. (δοσοεξαρτώμενη η καθυστέρηση αύξησης)* (β) κατά την επανεξέταση στα 2 χρόνια βρέθηκε διαφορετικός ρυθμός αύξησης των παραμέτρων που μελετήθηκαν: η καθυστέρηση του βάρους βελτιώθηκε και έτεινε προς το φυσιολογικό, το έλλειμμα της περιμέτρου κεφαλής παρουσίασε σταθεροποίηση, ενώ η καθυστέρηση της κατά μήκος αύξησης επιδεινώθηκε, ανεξαρτήτως της συχνότητας καπνίσματος στην εγκυμοσύνη* (γ) στα 2 έτη, ο αριθμός των παιδιών με μήκος σώματος κάτω

από την 5η εκατοστιαία θέση ήταν ο μεγαλύτερος από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν· (δ) υπήρχε απουσία συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων ερυθροποιητίνης και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων που μελετήθηκαν, γεγονός το οποίο δείχνει ότι τόσο η ενδομήτρια όσο και η εξωμήτρια καθυστέρηση της αύξησης δεν οφείλονται σε ενδομήτρια υποξία, δεδομένου ότι η υποξία είναι το μόνο γνωστό ερέθισμα που προκαλεί αύξηση της σύνθεσης της ερυθροποιητίνης στην ενδομήτρια ζωή· και (ε) το παθητικό κάπνισμα των μητέρων κατά την κύηση από τους καπνιστές πατέρες, δεν επηρέασε την ενδομήτρια ή εξωμήτρια αύξηση των παιδιών.

Οι Widerøe και συν. (188) διερεύνησαν εάν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας στην εγκυμοσύνη και παιδικής παχυσαρκίας. Για το σκοπό αυτό επέλεξαν τυχαίο δείγμα 482 γυναικών, τις οποίες παρακολούθησαν στην εγκυμοσύνη, όπως επίσης και τα παιδιά τους από τη γέννηση ως τα 5 έτη ζωής. Καπνίστριες μητέρες θεωρούνταν εκείνες που κάπνιζαν κατά την 17η εβδομάδα της κύησης και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (1-10 και >10 τσ./ημ.). Το συμπέρασμα ήταν ότι, τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων είχαν αυξημένο κίνδυνο να είναι υπέρβαρα τον 5ο χρόνο της ζωής τους [$SK=2,5$ με 95% ΔΕ: 1,5-4,2 για αυξημένο ΔΜΣ ≥ 85 η εκατοστιαία θέση και $SK=1,8$ με 95% ΔΕ: 1,1-3,0 για αυξημένο σύνολο πάχους πτυχών δέρματος (ΣΠΠΑ) ≥ 85 η εκατοστιαία θέση]. Ελέγχοντας την ταυτόχρονη επίδραση των παραγόντων της διαίτας της μητέρας, του θηλασμού, της παχυσαρκίας της μητέρας και του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, δεν βρέθηκε να χάνεται η σημαντικότητα του αποτελέσματος. Όμως, όταν έλαβαν υπόψιν το βάρος γέννησης, ο κίνδυνος για υπέρβαρο παιδί στην ηλικία των 5 ετών αύξανε στατιστικά σημαντικά, σε συνδυασμό με το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη (δηλαδή το υψηλότερο βάρος γέννησης οδηγούσε σε υψηλότερους ΔΜΣ και ΣΠΠΑ· για το ΔΜΣ: $SK=3,8$ με 95% ΔΕ: 2,0-7,2 και για το ΣΠΠΑ: $SK=2,2$ με 95% ΔΕ: 1,1-4,1). Υπήρχε γραμμική αύξηση του ΔΜΣ και του ΣΠΠΑ με την αύξηση του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονταν. Ο κίνδυνος για υπέρβαρο παιδί σχετιζόμενος με το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη, ήταν ανεξάρτητος της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης. Επομένως, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αποδοθεί σε ειδική επίδραση του καπνού του τσιγάρου. Το 1/3 των μητέρων και των παιδιών χάθηκαν στην παρακολούθηση ως τα 5 έτη ζωής, αλλά οι σχετικές απώλειες στις ομάδες των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων ήταν οι ίδιες. Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ατόμων που παρακολουθήθηκαν μέχρι τέλους και εκείνων

που χάθηκαν.

Οι Li και συν. (189) ανέλυσαν δεδομένα από την Εθνική Μελέτη Ανάπτυξης του Παιδιού στη Βρετανία, η οποία αφορούσε πληθυσμό που γεννήθηκε την εβδομάδα 3-9/3/1958. Στις ηλικίες των 7, 11 και 16 ετών μετρήθηκε το ύψος, ενώ στην ηλικία των 33 ετών καταγράφηκε το ύψος που τα ίδια άτομα δήλωσαν. Για 7430 από τα 16835 άτομα, υπήρχαν διαθέσιμες και οι τέσσερις μετρήσεις. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διακρίνει πότε το ύψος των γονέων και παράγοντες που δρουν νωρίς στην ζωή τους αρχίζουν να επηρεάζουν το ύψος των παιδιών, πότε αυτές οι μεταβλητές έχουν την ισχυρότερη επίδραση και εάν αυτές οι μεταβλητές επιμένουν στην ενήλικη ζωή. Ως καπνίστριες ταξινομήθηκαν οι έγκυες που κάπνιζαν ≥ 1 τσ./ημ. μετά τον 4ο μήνα της εγκυμοσύνης. Σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη, βρέθηκε ότι μετά από προσμέτρηση της δράσης και άλλων παραγόντων, όπως το ύψος των γονέων, το βάρος γέννησης, το μέγεθος της οικογένειας και η κοινωνική τάξη, υπήρχε μόνο ένα μικρό έλλειμμα στο ύψος που ανερχόταν στο 0,5 cm στην ηλικία των 7 ετών για τα αγόρια και στο 0,4 cm στην ηλικία των 11 ετών για τα κορίτσια των καπνιστριών μητέρων. Όλοι οι άλλοι παράγοντες που εξετάστηκαν, επηρέαζαν το ύψος στην παιδική ηλικία και οι περισσότεροι επηρέαζαν και το τελικό ύψος. Ενδεικτικά, το ύψος των γονέων σχετιζόταν θετικά με το ύψος των παιδιών σε όλες τις ηλικίες και πιο ισχυρά με το τελικό ύψος ως ενήλικες. Η επίδραση του βάρους γέννησης ήταν συνεχής και σταθερά θετικά σημαντική σε όλες τις ηλικίες. Τα παιδιά που θήλαζαν ήταν σημαντικά ψηλότερα στην ηλικία των 7 ετών έναντι εκείνων που δεν θήλαζαν, κατά 1,2 cm στα αγόρια και 0,9 cm στα κορίτσια, παρέμειναν δε ψηλότερα ως την ενηλικίωση. Τα ευρήματα αυτά έχασαν την σημαντικότητά τους, όταν ελήφθησαν υπόψιν το ύψος των γονέων, το βάρος γέννησης, το μέγεθος της οικογένειας και η κοινωνική τάξη, ειδικά μεταξύ των κοριτσιών. Επίσης, τα παιδιά οικογενειών με ≥ 3 παιδιά ήταν σημαντικά κοντύτερα από εκείνα μικρότερων οικογενειών, από την ηλικία των 7 ετών έως την ενηλικίωση (όπου η διαφορά ήταν 1,4 cm στους άνδρες και 1,0 cm στις γυναίκες). Ο συνωστισμός στο σπίτι ($\geq 1,5$ άτομα/δωμάτιο) ήταν σημαντικά αρνητικός παράγοντας για την αύξηση του ύψους στην ηλικία των 7 ετών και η επίδρασή του ελαττωνόταν ως την ενηλικίωση, οπότε η διαφορά ήταν 1,9 cm στους άνδρες και 2,1 cm στις γυναίκες. Όμως, όταν το ύψος των γονέων συνυπολογιζόταν, η επίδραση του συνωστισμού, ειδικά στο ύψος των ενηλίκων, μειωνόταν και γινόταν μη σημαντική για τους άνδρες. Παρόμοιο τρόπο επίδρασης στο ύψος των ανδρών είχε και ο

παράγοντας της κοινωνικής τάξης, ενώ στις γυναίκες η διαφορά στο ύψος αυξομειωνόταν ανάλογα με την ηλικία. Επίσης, το διαζύγιο ή η διάσταση των γονέων ευθυνόταν για έλλειμμα στο ύψος στην παιδική ηλικία, το οποίο ακολουθούταν από γρήγορη αύξηση του ύψους, με αποτέλεσμα την ασθενέστερη επίδραση στο τελικό ύψος του ενήλικα, τουλάχιστον στα αγόρια.

V I. Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη και αύξηση των παιδιών σε σχέση με τον τρόπο σίτισης

Οι Little και συν. (190) σύγκριναν 74 θηλάζοντα, τουλάχιστον επί ένα μήνα, βρέφη καπνιστριών μητέρων με 195 θηλάζοντα βρέφη μη καπνιστριών και με 64 σιτιζόμενα με μπουκάλι βρέφη καπνιστριών μητέρων. Βρήκαν ότι τα θηλάζοντα βρέφη των καπνιστριών μητέρων κέρδιζαν ταχύτερα βάρος μετά τη γέννηση από τις δύο άλλες ομάδες: στο πρώτο έτος ζωής ήταν βαρύτερα και είχαν σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ. Η συσχέτιση παρέμενε σημαντική όταν και άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα λαμβάνονταν υπόψιν.

Μετά 4 χρόνια, στο ίδιο περιοδικό ανακοινώθηκε εργασία των Boshuizen και συν. (191) που θέλησαν να ελέγξουν εάν πραγματικά ισχύουν τα αποτελέσματα των Little και συν. σε έναν διαφορετικό πληθυσμό. Κατά την διάρκεια του πρώτου έτους ζωής συλλέγησαν πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της σίτισεως με γάλα, το βάρος, το μήκος και την περίμετρο κεφαλής στις ηλικίες των 1, 2, 3, 6, 9 και 12 μηνών. Εκατόν δεκαεπτά βρέφη καπνιστριών μητέρων, βασικά θηλάζοντα κατά τους πρώτους 3 μήνες της ζωής, συγκρίθηκαν με 572 παρόμοιας σίτισης βρέφη μη καπνιστριών μητέρων, με 270 σιτιζόμενα κυρίως με μπουκάλι βρέφη καπνιστριών μητέρων και με 535 βρέφη μη καπνιστριών μητέρων που σιτίζονταν με μπουκάλι. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία επιπρόσθετη αύξηση του ΔΜΣ, του μήκους ή της περιμέτρου κεφαλής στα βρέφη των καπνιστριών που θήλαζαν, συγκρινόμενα με τα βρέφη των υπολοίπων τριών κατηγοριών. Τα αποτελέσματα τους δεν επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα, αλλά θεώρησαν πιθανό αυτό να ήταν συμπτωματικό. Αυτό που βρήκαν ήταν ξεκάθαρα μειωμένη αύξηση στα θηλάζοντα παιδιά και γρήγορη αποκατάσταση της αύξησης που υπολειπόταν, όσον αφορά την σωματική μάζα και την περίμετρο κεφαλής, των παιδιών με ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου.

VI. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί μείγμα αερίων και σωματιδίων. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 1000 χημικές ουσίες, ως συστατικά του καπνού, οι οποίες έχουν ταξινομηθεί σε τέσσερις κατηγορίες: (α) καρκινογόνα και προκαρκινογόνα, (β) ερεθιστικές ουσίες, (γ) νικοτίνη και (δ) αέρια, όπως το μονοξείδιο του άνθρακα, το υδροκυάνιο και τα οξείδια του θείου (192).

Η νικοτίνη είναι το κύριο αλκαλοειδές του καπνού του τσιγάρου και ασκεί την δράση της στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω άμεσης διέγερσης των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, που εντοπίζονται κυρίως στα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στο μυελό των επινεφριδίων και στις νευρομυϊκές συνάψεις, προκαλώντας την απελευθέρωση ποικίλων αγγειοδραστικών κατεχολαμινών και πεπτιδίων, με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότεροι από 20 μεταβολίτες της νικοτίνης που πιστεύεται ότι είναι λιγότερο δραστικοί από την μητρική ουσία. Ο κύριος μεταβολίτης της είναι η κοτινίνη, που έχει χρόνο ημιζωής 15-20 ώρες και οι συγκεντρώσεις της στον ορό είναι 10-πλάσιες εκείνων της νικοτίνης. Λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής αποτελεί τον καλύτερο δείκτη έκθεσης στη νικοτίνη.

Η νικοτίνη περνά στο έμβρυο μέσω του πλακούντα και οι εμβρυϊκές συγκεντρώσεις υπερβαίνουν εκείνες της μητέρας κατά 15%. Οι συγκεντρώσεις της νικοτίνης σε δείγματα του αμνιακού υγρού προερχόμενα από αμνιοπαρακεντήσεις του δευτέρου τριμήνου έχουν βρεθεί ότι είναι κατά 54% υψηλότερες εκείνων του ορού της εγκύου. Επίσης, πλακουντιακός ιστός από εκτρώσεις πρώτου τριμήνου και τελειόμηνων κυήσεων καπνιστριών μητέρων περιέχει νικοτίνη. Ο κύριος μεταβολίτης της επιτυγχάνει εμβρυϊκές συγκεντρώσεις της τάξεως του 88% εκείνων του ορού της εγκύου, όπως έχει διαπιστωθεί μετά από διαδερμική παρακέντηση της ομφαλίδας των εμβρύων καπνιστριών μητέρων. Η νικοτίνη απορροφάται από το πεπτικό σύστημα, ώστε η κατάποση αμνιακού υγρού από το έμβρυο να ανακυκλώνει την έκθεση σε αυτή (193).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει, σε ποσοστό μέχρι 5% του όγκου του, μονοξείδιο του άνθρακα που όταν εισπνέεται, συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και σχηματίζει καρβοξυαιμοσφαιρίνη. Οι έγκυες που καπνίζουν έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα καρβοξυαιμοσφαιρίνης στο αίμα τους σε σχέση με τις μη καπνίστριες ($p < 0,01$). Έχει βρεθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων και των συγκεντρώσεων καρβοξυαιμοσφαιρίνης στην

έγκυο. Επίσης, τα επίπεδα καρβοξυαιμοσφαιρίνης στο νεογνό είναι σημαντικά υψηλότερα εκείνων της μητέρας.

Υπάρχουν πολλοί λόγοι που το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει την οξυγόνωση του εμβρύου. Όπως προαναφέρθηκε, η νικοτίνη έχει αγγειοσυσπαστική δράση, η οποία ασκείται στα αγγεία του πλακούντα με αποτέλεσμα ελάττωση της παροχής αίματος και θρεπτικών ουσιών μέσω του οργάνου αυτού. Επιπλέον, η εισπνοή του μονοξειδίου του άνθρακα προκαλεί πτώση της μερικής τάσης του οξυγόνου, μέσω αύξησης της ενδοπνευμονικής διαφυγής αίματος στην κυκλοφορία της μητέρας. Ο σχηματισμός καρβοξυαιμοσφαιρίνης ελαττώνει την ολική δεσμευτική ικανότητα της αιμοσφαιρίνης της μητέρας και του εμβρύου για το οξυγόνο, με αποτέλεσμα να μετατοπίζεται η καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά και έτσι λιγότερο οξυγόνο να διατίθεται τελικά στους ιστούς (194).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει επίσης μικρές ποσότητες υδροκυανικού οξέως (195). Η ρίζα του κυανιδίου συνδέεται με την υδροξυκοβαλαμίνη και σχηματίζει ανενεργό κυανοκοβαλαμίνη και με τη θειϊκή ρίζα σχηματίζει θειοκυανικό. Τα κυανιούχα προκαλούν επίσης κυτταρική ανοξία σχηματίζοντας χηλικά σύμπλοκα με την οξειδάση του κυτοχρώματος και καταστέλλουν την καρβονική ανυδράση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, επηρεάζοντας έτσι το κυτταρικό αναπνευστικό σύστημα του εμβρύου. Τα θειοκυανικά, που αποτελούν γνωστό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα, πιθανώς ευθύνονται και για την σχετική υπόταση που έχει διαπιστωθεί στις καπνίστριες εγκύους.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει γνωστό ότι η νικοτίνη δρα στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ότι αυτή η δράση ευθύνεται για την φυσική εξάρτηση που προκαλεί η χρήση της. Οι υποδοχείς έχουν εντοπισθεί στο μεσοφλοιολιμπικό ντοπαμινεργικό σύστημα, που αποτελεί κοινό υπόστρωμα δράσης πολλών φαρμάκων που προκαλούν εθισμό. Κλινικά και προκλινικά δεδομένα συνηγορούν με την υπόθεση ότι το τσιγάρο και οι λοιπές ουσίες εξάρτησης δρουν ως «τερατογόνα συμπεριφοράς», δηλαδή ως παράγοντες που μπορούν να αλλοιώσουν την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου και την μεταγενέστερη λειτουργία του (196).

Επιπροσθέτως, το τσιγάρο περιέχει μεγάλο αριθμό δυνητικά τοξικών ουσιών. Παρότι οι περισσότερες θεωρίες για την βλαπτική του επίδραση στο κύημα έχουν εστιαστεί κυρίως στην αγγειοσυσπαστική δράση της νικοτίνης και στην υποξία που προκαλείται, είτε από αυτήν είτε

από το μονοξείδιο του άνθρακα, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα άμεσης τοξικής δράσης του καπνού του τσιγάρου στο κυτταρικό επίπεδο του εμβρύου (1).

VII. Κάπνισμα και σωματικό βάρος ενηλίκων καπνιστών

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ βάρους σώματος και καπνίσματος, όπως και την αύξηση του βάρους που προκύπτει μετά την διακοπή του. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος για πρόκληση θανάτου εξαιτίας του καπνίσματος υπερβαίνει τους κινδύνους που οφείλονται στην επακόλουθη σχετική παχυσαρκία (197). Η Μελέτη Υγείας των Πνευμόνων (198, 199) σχεδιάστηκε για να ελέγξει εάν η παρέμβαση στο κάπνισμα (που περιλάμβανε χορήγηση μασώμενης νικοτίνης) και η χρήση βρογχοδιασταλτικών μπορούν να προλάβουν την εξέλιξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε ασυμπτωματικούς καπνιστές. Ενδεικτικά, μεταξύ των ατόμων που διέκοψαν μόνιμα το κάπνισμα, το μέσο κέρδος βάρους των ανδρών ήταν 7,57 kg και των γυναικών 8,71 kg. Στους άνδρες το 65% της πρόσληψης βάρους έγινε τον πρώτο χρόνο, ενώ οι γυναίκες κέρδισαν το 60% του ίδιου βάρους στο ίδιο διάστημα. Επανεναρξη του καπνίσματος σχετιζόταν με απώλεια βάρους 1,03-1,75 kg/έτος.

Στην προοπτική μελέτη CORDIS (200) παρακολουθήθηκαν 1209 εργάτες, για 2-4 έτη, με σκοπό να προσδιορισθεί ο κίνδυνος πρόσληψης βάρους μετά από διακοπή του καπνίσματος, η χρονική διάρκεια αύξησης του βάρους και η ύπαρξη άλλων μεταβλητών. Δεν υπήρχε διαφορά ως προς το ΔΜΣ μεταξύ των ατόμων που είχαν διακόψει το κάπνισμα για διάστημα <3 ετών και >6 ετών. Η μέση αύξηση του ΔΜΣ ήταν 0,07 kg/m² μεταξύ αυτών που δεν είχαν ποτέ καπνίσει, 0,19 kg/m² μεταξύ των ατόμων που διέκοψαν το κάπνισμα πριν από την έναρξη της μελέτης, 0,24 kg/m² μεταξύ των καπνιστών και 0,99 kg/m² μεταξύ εκείνων που διέκοψαν το κάπνισμα μετά την έναρξη της μελέτης. Τελικά, η διακοπή του καπνίσματος ήταν υπεύθυνη για πρόκληση παχυσαρκίας στο 0,4% του πληθυσμού της μελέτης.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το κάπνισμα επηρεάζει το σωματικό βάρος και οι λόγοι που οι καπνιστές κερδίζουν βάρος μετά την διακοπή του καπνίσματος, δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι νικοτινικές οδοί πιθανώς τροποποιούν την όρεξη, αυξάνοντας την πρόσληψη τροφών με γεύση και υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες (201). Επίσης, επιτείνουν την φυσική δραστηριότητα (202), τον ρυθμό μεταβολισμού (203) και την έκκριση κατεχολαμινών. Η νικοτίνη ίσως να επηρεάζει την ομοιόσταση της ινσουλίνης (204), την ευαισθησία των υποθαλαμικών υποδοχέων λεπτίνης και την επακόλουθη σύνθεση της ορμόνης αυτής (205),

ή τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στο λιπώδη ιστό (206). Η νικοτίνη φαίνεται να αυξάνει ταχέως το ρυθμό μεταβολισμού, ενώ η αποχή από αυτή λόγω διακοπής του καπνίσματος, πιθανώς επιτείνει παροδικά την πρόσληψη θερμίδων. Επιπλέον, η χρήση προϊόντων που περιέχουν νικοτίνη, όπως τσίκλες ή διαδερμικά αυτοκόλλητα, επιβραδύνει την πρόσληψη βάρους μετά από τη διακοπή του καπνίσματος.

VIII. Κάπνισμα και ερυθροποιητίνη

Η ερυθροποιητίνη είναι σιαλογλυκοπρωτεΐνη, της οποίας η σύνθεση μετά τη γέννηση εντοπίζεται κυρίως στα διάμεσα κύτταρα του νεφρικού φλοιού και αποτελεί τον βασικό παράγοντα που ρυθμίζει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αναλόγως της ύπαρξης υποξίας ή υπεροξίας. Κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, η ηπατική παραγωγή είναι αρχικά η κύρια πηγή ερυθροποιητίνης. Προοδευτικά όμως, η παραγωγή της μετατοπίζεται στο νεφρό κατά την διάρκεια του 3ου τριμήνου και η συγκέντρωσή της φθάνει σε σημαντικά επίπεδα μετά τις 34 εβδομάδες κύησης.

Έχειδειχθεί ότι το υπερβολικό κάπνισμα προκαλεί αύξηση του αιματοκρίτη, με ή χωρίς αύξηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε επίπεδα άνω του φυσιολογικού και έτσι εισήχθη ο όρος «πολυερυθραιμία των καπνιστών» (207).

Πρώτοι οι Varvarigou και συν. (208) βρήκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ερυθροποιητίνης στο μεικτό αρτηριακό-φλεβικό αίμα του ομφαλίου λώρου των νεογνών των καπνιστριών μητέρων σε σχέση με τα νεογνά των μη καπνιστριών. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι τα νεογνά αυτά βρίσκονται σε κατάσταση χρόνιας υποξίας. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης αφορούσαν μόνο το 1/5 των νεογνών των καπνιστριών μητέρων. Η μέση συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης των νεογνών αυτών ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με των μη καπνιστριών ($p < 0,05$). Υπήρχε πολύ σημαντική συσχέτιση ($p < 0,001$) μεταξύ των επιπέδων της ερυθροποιητίνης και των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης του ομφαλίου λώρου, τόσο στα νεογνά των καπνιστριών όσο και των μη καπνιστριών μητέρων. Αντιθέτως, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και των συγκεντρώσεων της ερυθροποιητίνης στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων ($p > 0,4$).

Τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τους Bili και συν. (209) που επίσης διαπίστωσαν ότι η ερυθροποιητίνη του ομφαλίου λώρου και η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στα νεογνά των καπνιστριών σε σχέση με των μη καπνιστριών μητέρων ($p < 0,005$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ερυθροποιητίνης και της ηλικίας της μητέρας, της αιμοσφαιρίνης του ομφαλίου λώρου ή του βάρους γέννησης σε καμία ομάδα νεογνών. Τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στις εγκύους που κατανάλωναν ≥ 20 τσ./ημ. σε σχέση με εκείνες που κάπνιζαν 10-19 τσ./ημ ($p < 0,05$).

Πιο πρόσφατα, οι Jazayeri και συν. (210) επίσης βρήκαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ερυθροποιητίνης στο πλάσμα του ομφαλίου λώρου των νεογνών καπνιστριών μητέρων σε σχέση με εκείνα των μη καπνιστριών ($p < 0,005$), όπως και σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ερυθροποιητίνης και του αριθμού των τσιγάρων που κατανάλωνε η έγκυος ημερησίως ($p < 0,0001$). Όταν οι κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης εξαιρέθηκαν από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης των νεογνών των καπνιστριών μητέρων εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες των μη καπνιστριών μητέρων.

ΙΧ. Κάπνισμα και α - εμβρυϊκή πρωτεΐνη

Η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (ΑΕΠ) ανήκει στην κατηγορία των ογκοεμβρυϊκών αντιγόνων, τα οποία αποτελούν μια ομάδα πρωτεϊνών που εμφανίζει έντονη έκφραση στους εμβρυονικούς ιστούς και στους εμβρυϊκούς ιστούς των ενηλίκων που πάσχουν από συγκεκριμένους τύπους κακοηθειών. Στη πρώιμη φάση της εμβρυογένεσης η ΑΕΠ παράγεται κυρίως στον λεκιθικό ασκό, ενώ αργότερα στο εμβρυϊκό ήπαρ. Οι συγκεντρώσεις της αυξάνουν αρκετά γρήγορα και κορυφώνονται στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Η ΑΕΠ είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επειδή ο εγκεφαλονωτιαίος φραγμός είναι ατελής στην εμβρυϊκή ζωή. Επίσης, το μεγαλύτερο ποσό της που εισέρχεται στο αμνιακό υγρό, προέρχεται από τα ούρα του εμβρύου και οι συγκεντρώσεις της διατηρούνται κυρίως μέσω της διούρησης του εμβρύου. Οι συγκεντρώσεις της ΑΕΠ στον ορό της μητέρας είναι πολύ χαμηλότερες εκείνων του αμνιακού υγρού καθόλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης και φθάνουν στα υψηλότερα επίπεδα μεταξύ 30 και 32 εβδομάδων. Ο φυσιολογικός ρόλος της ΑΕΠ παραμένει βασικά άγνωστος. Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της ΑΕΠ στον ορό της εγκύου χρησιμοποιείται ευρέως στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου για ανατομικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου. Η σχέση της ΑΕΠ του ομφαλίου λώρου με την ηλικία κύησης, το φύλο του νεογνού και το βάρος γέννησης έχουν μελετηθεί εκτενώς.

Υπάρχουν δύο αναφορές στην βιβλιογραφία που αφορούν τις συγκεντρώσεις της ΑΕΠ του ομφαλίου λώρου των νεογνών των καπνιστριών μητέρων. Η πρώτη των Cederqvist και συν. (211) συμπεριέλαβε μικρό αριθμό καπνιστριών ($n=29$) και δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά ως προς την μέση τιμή της ΑΕΠ του ομφαλίου λώρου μεταξύ νεογνών καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων.

Πρόσφατα, οι Beratis και συν. (212), με σκοπό να μελετήσουν την τοξική δράση του καπνού του τσιγάρου στο έμβρυο, μέτρησαν την συγκέντρωση της ΑΕΠ στο μεικτό αρτηριακό-φλεβικό αίμα του ομφαλίου λώρου 103 νεογνών καπνιστριών και 103 νεογνών μη καπνιστριών μητέρων. Η μέση τιμή της ΑΕΠ των νεογνών των μητέρων που κάπνιζαν 1-5, 5-50 και >50 τσ./ημ. στην εγκυμοσύνη ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των μαρτύρων. Στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων υπήρχε σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της ΑΕΠ και του αριθμού των τσιγάρων που κατανάλωνε η έγκυος ημερησίως. Επίσης, στα νεογνά

των καπνιστριών μητέρων υπήρχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του βάρους και του μήκους στη γέννηση αφ' ενός και των τιμών της ΑΕΠ αφ' ετέρου. Αντίθετα, στα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων υπήρχε θετική συσχέτιση (μη σημαντική) του βάρους γέννησης με την ΑΕΠ, όπως και σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ του μήκους γέννησης και των τιμών της ΑΕΠ.

Έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης συζήτησης, εάν το κάπνισμα της εγκύου πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στην αξιολόγηση του αποτελέσματος του τριπλού τεστ που γίνεται στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου του δευτέρου τριμήνου. Οι Cuckle και συν. (213) που μέτρησαν την α-φετοπρωτεΐνη, την ανθρώπινη χοριονική γοναδοτροπίνη, την ελεύθερη οιστριόλη, τη διϋδροεπιανδροστερόνη και την προγεστερόνη σε δείγματα ορού αίματος εγκύων 13-27 εβδομάδων κύησης, εκ των οποίων 77 προέρχονταν από κυήσεις εμβρύων με σύνδρομο Down και 385 από κυήσεις με φυσιολογικά έμβρυα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η συνεκτίμηση του καπνίσματος της εγκύου στον υπολογισμό του κινδύνου για γέννηση παιδιού με σύνδρομο Down πιθανώς να έχει αμελητέα επίδραση στο συνολικό ανιχνευτικό πρόγραμμα.

Ο Spenser (214) αντίθετα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, διόρθωση των τιμών της ΑΕΠ και της χοριακής γοναδοτροπίνης του ορού της εγκύου ως προς το κάπνισμα θα βοηθούσε στον ακριβέστερο υπολογισμό του προβλεπόμενου κινδύνου για γέννηση παιδιού με σύνδρομο Down σε ατομικό επίπεδο, και θα οδηγούσε σε μικρού βαθμού βελτίωση του ανιχνευτικού προγράμματος που λαμβάνει χώρα στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Σε άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη, οι Heinonen και συν. (215) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ταυτόχρονη παρουσία καπνίσματος και ανεξήγητα αυξημένων τιμών ΑΕΠ κατά την διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της εγκυμοσύνης είχε αθροιστική δράση, διότι προκαλούσε στατιστικά σημαντική αύξηση του ΣΚ για πρόωρο τοκετό, γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού ή για ύπαρξη ανάγκης εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

X. Εισαγωγή στην υπόθεση και σκοπός της μελέτης

Παρότι είναι επαρκώς αποδεδειγμένο ότι το μητρικό κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί καθυστέρηση της εμβρυϊκής αύξησης που εκφράζεται ως ελαττωμένο βάρος, μήκος και περίμετρος κεφαλής στη γέννηση (31, 62, 92, 100, 220, 221), οι μακροχρόνιες επιδράσεις του καπνού του τσιγάρου στο έμβρυο είναι λιγότερο καλά καθορισμένες. Υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη προκαλεί επιμένουσα καθυστέρηση της αύξησης από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή, παρότι μια μερική επιτάχυνση της αύξησης έχει παρατηρηθεί (174, 175, 185, 217, 220). Η εκτίμηση τέτοιων ευρημάτων είναι δύσκολη επειδή αρκετές μελέτες δεν έχουν ελεγχθεί για δυνητικά επιδρώντες συμπαράγοντες ή τα στοιχεία έχουν συλλεχθεί από προσωπικές αναφορές των συμμετεχόντων στις μελέτες ή από ταχυδρομούμενα ερωτηματολόγια ή οι μετρούμενες παράμετροι δεν συσχετιζόνταν με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν από τις εγκύους ημερησίως. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η καθυστέρηση της αύξησης που παρατηρείται στη γέννηση ξεπερνιέται τον πρώτο (176, 178, 187, 218) ή τον έκτο με εβδομο (31, 173, 216) χρόνο της ζωής. Υπάρχουν πρόσφατες δημοσιεύσεις που αναφέρουν αύξηση του βάρους σώματος (183, 188) και του δείκτη μάζας σώματος στην ηλικία των πέντε με έξι ετών (62, 188), σε παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά στον καπνό του τσιγάρου.

Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου προκαλεί πολλαπλές ενδοκρινικές ανωμαλίες στα νεογνά (107, 108, 208, 212). Η χρόνια εμβρυϊκή υποξία, όπως ορίζεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις ερυθροποιητίνης (107, 208), και οι ελαττωμένες συγκεντρώσεις λεπτίνης (108, 222), θα μπορούσαν να προκαλέσουν ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης. Η μακροπρόθεσμη ενδοκρινική λειτουργία αυτών των παιδιών παραμένει άγνωστη κατά τον παρόντα χρόνο.

Καμιά προηγούμενη δημοσίευση δεν έχει μελετήσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου σε κάθε μία από τις τρεις κύριες παραμέτρους αύξησης, το βάρος σώματος, το μήκος σώματος και την περίμετρο κεφαλής, εφαρμόζοντας ετήσιες μετρήσεις και λαμβάνοντας υπόψιν τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως κατά την εγκυμοσύνη. Η παρούσα μελέτη διερευνά ετησίως την επίδραση της προγεννητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου, στην αύξηση των παιδιών έως

την ηλικία των έξι ετών, σε σχέση με την ημερήσια κατανάλωση καπνού. Τόσο τα παιδιά της ομάδας μελέτης όσο και τα παιδιά της ομάδας ελέγχου δεν εκτέθηκαν ενδομητρίως σε αλκοόλη ή άλλες παράνομες ουσίες και ταίριαζαν μεταξύ τους σε ποικίλους, δυνητικά επιδρώντες στην αύξηση, συμπαράγοντες. Στοιχεία που αφορούν την αύξηση αυτών των παιδιών κατά την διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων της ζωής έχουν ήδη δημοσιευθεί (98).

XI. Μέθοδοι - παιδιά μελέτης

A. Συμμετέχοντες στην μελέτη

Η μελέτη ξεκίνησε το 1996 με σκοπό να ερευνήσει προοπτικά την προγεννητική και την μεταγεννητική αύξηση παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου. Αρχικά, 204 τελειόμηνα νεογνά καπνιστριών μητέρων και 204 τελειόμηνα νεογνά μη καπνιστριών μητέρων συμμετείχαν στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες ήταν ελληνικής υπηκοότητας, μονήρους κύησης, είχαν καθαρό αμνιακό υγρό, μη εμφανείς συγγενείς ανωμαλίες και Apgar score ίσο ή μεγαλύτερο του 7 στο 1ο και στο 5ο λεπτό. Οι έγκυες γυναίκες απάντησαν σε ερωτηματολόγιο, που δόθηκε από τον ερευνητή που έπαιρνε την συνέντευξη, για τις συνήθειες καπνίσματος και για τυχόν κατανάλωση αλκοόλης ή παράνομων ουσιών κατά την εγκυμοσύνη. Ως αριθμός τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως θεωρήθηκε εκείνος του δεύτερου ημίσεως της εγκυμοσύνης. Επιπροσθέτως, καταγράφηκαν ο τύπος της σίτισης (θηλασμός ή τεχνητή διατροφή), η ηλικία της μητέρας, το μορφωτικό επίπεδο, η σειρά τεκνοποίησης, το ανάστημα και των δύο γονέων και το επίπεδο καπνίσματος του πατέρα. Γυναίκες που οι σύζυγοί τους κάπνιζαν 10 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα θεωρήθηκαν παθητικές καπνίστριες. Έτσι, 38 από τις μη καπνίστριες μητέρες θεωρήθηκαν παθητικές καπνίστριες. Νεογνά των οποίων οι μητέρες κατανάλωναν αλκοόλη ή παράνομες ουσίες ή διέκοψαν το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, εξαιρέθηκαν από την μελέτη. Στην ήδη ανακοινωθείσα διετή παρακολούθηση, 130 παιδιά καπνιστριών και 150 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων είχαν ολοκληρωμένες μετρήσεις (98).

Το δείγμα της παρούσας μελέτης περιλάμβανε 100 (46 αγόρια) παιδιά, των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη (ομάδα μελέτης) και 100 (46 αγόρια) παιδιά μη καπνιστριών μητέρων (ομάδα ελέγχου)· αυτά ήταν μεταξύ εκείνων που συμπλήρωσαν τις μετρήσεις του πρώτου και του δεύτερου έτους στην διετή παρακολούθηση (98). Κανένα από τα παιδιά και των δύο ομάδων δεν είχε σημαντικό πρόβλημα διατροφής. Και στις δύο ομάδες μετρήθηκαν σε ετήσια βάση το βάρος σώματος, το μήκος σώματος και η περίμετρος κεφαλής, έως την ηλικία των έξι ετών. Η εκτίμηση των παιδιών στις επαναλαμβανόμενες εξετάσεις γινόταν σε χρονικό διάστημα εντός δύο εβδομάδων από την ημερομηνία γέννησής τους για το πρώτο και δεύτερο έτος ζωής και ακολούθως εντός μηνός από την ημέρα των γενεθλίων τους.

Οι δημογραφικοί παράμετροι των γονέων των παιδιών που περιλήφθησαν στις ομάδες μελέτης και ελέγχου απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων και ανάστημα γονέων

Παράμετρος	Καπνίστριες (αρ=100)	Μη καπνίστριες (αρ=100)	p
Ηλικία*	28,0 ± 5,2	29,1 ± 4,6	0,71
Σειρά τεκνοποίησης \$	2,0 (1-11)	1,5 (1-4)	0,06
Μορφωτικό επίπεδο (1/2/3)#	13 /71 /16	5 /64 /31	0,24
Ηλικία κύησης (εβδ)*	39,3 ± 1,2	39,7 ± 1,6	0,60
Ύψος μητέρας (cm)*	164 ± 0,5	164 ± 0,6	0,74
Ύψος πατέρα (cm)*	176 ± 0,7	177 ± 0,7	0,86

* μέση τιμή ± ΣΑ σε έτη, εβδομάδες (εβδ), εκατοστά (cm) για την ηλικία, την ηλικία κύησης και το ύψος, αντίστοιχα

\$ διάμεση τιμή (εύρος)

επίπεδο 1 = αγράμματη ή πρωτοβάθμια εκπαίδευση* επίπεδο 2 = δευτεροβάθμια εκπαίδευση (Γυμνάσιο και Λύκειο)* επίπεδο 3 = ανώτερη εκπαίδευση και Πανεπιστήμιο

Τα 200 παιδιά που παρακολουθήθηκαν κατά την διάρκεια των πρώτων έξι χρόνων της ζωής δεν διέφεραν σημαντικά εκείνων από τα 408 παιδιά που αρχικά περιλήφθηκαν στην μελέτη και δεν συμπλήρωσαν τις ετήσιες εξετάσεις παρακολούθησης έως την ηλικία των έξι ετών, σχετικά με τους ακόλουθους παράγοντες: αριθμός τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως από τις μητέρες (μέση τιμή 10, εύρος 1-55 έναντι μέσης τιμής 10, εύρους 1-40, αντίστοιχα), ηλικία μητέρας ($28,3 \pm 4,7$ έτη έναντι $27,9 \pm 4,6$ έτη, αντίστοιχα), σειρά τεκνοποίησης (διάμεση τιμή 2, εύρος 1-11 έναντι διάμεσης τιμής 2, εύρους 1-9, αντίστοιχα), βάρος γέννησης ($3221 \pm 0,352$ γραμμάρια έναντι $3256 \pm 0,449$ γραμμαρίων, αντίστοιχα), μήκος γέννησης ($50,3 \pm 1,9$ εκατοστά έναντι $50,4 \pm 1,8$ εκατοστών, αντίστοιχα), και περίμετρος κεφαλής στη γέννηση ($34,2 \pm 1,4$ εκατοστά έναντι $34,3 \pm 1,3$ εκατοστών, αντίστοιχα).

Ζητήθηκε η συγκατάθεση από τους γονείς των παιδιών που συμμετείχαν στην μελέτη, αφού ενημερώθηκαν για το τι περιλάμβανε και τους σκοπούς της. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου.

B. Στατιστική ανάλυση

Κανονικά κατανεμημένα παραμετρικά δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ ΣΑ και συγκρίνονται με τη δοκιμασία δύο διευθύνσεων Student. Κατηγοριοποιημένα δεδομένα συγκρίνονται με τη δοκιμασία x-τετράγωνο ή τους πίνακες RXC, όπως ενδείκνυται. Μη παραμετρικά δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή, με εύρος τιμών και αναλύονται με τη δοκιμασία Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis.

Ανάλυση μεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση (one-way ANOVA), με ανά δύο συγκρίσεις κατά Sheffe, χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τις διαφορές που υπάρχουν στις παραμέτρους αύξησης μεταξύ των παιδιών μητέρων που ήταν μη καπνίστριες και μητέρων που κάπνιζαν 1-14 και 15 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα.

Για την εκτίμηση των διαφορών των παραμέτρων αύξησης στη διάρκεια του χρόνου, μεταξύ των παιδιών με μητέρες που ανήκαν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες καπνίσματος (μη καπνίστριες, 1-14 τσιγάρα την ημέρα, και 15 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα), χρησιμοποιήθηκε διπλό πολυπαραγοντικό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA.

Το βάρος σώματος, το μήκος σώματος, η περίμετρος κεφαλής και ο δείκτης μάζας σώματος αποτελούσαν τις εξαρτημένες μεταβλητές. Ο χρόνος (γέννηση=1, και 1, 2, 3, 4, 5, και 6 χρόνια ζωής=2, 3, 4, 5, 6, και 7, αντίστοιχα) θεωρήθηκε ο παράγοντας μεταβλητότητας εντός των ομάδων. Το κάπνισμα (μη καπνίστριες=0, 1-14 τσιγάρα/ημέρα=1, και ≥ 15 τσιγάρα/ημέρα=2) θεωρήθηκε ως ο παράγοντας μεταβλητότητας μεταξύ των ομάδων. Οι επιδράσεις του καπνίσματος εξετάστηκαν σε: (α) μια εξαρτημένη μεταβλητή κάθε φορά (μονοπαραγοντική ανάλυση), και (β) όλες τις εξαρτημένες μεταβλητές (πολυπαραγοντική ανάλυση). Η μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει πιθανές αλληλεπιδράσεις των παραγόντων μεταβλητότητας εντός (χρόνος) και μεταξύ (κάπνισμα) των ομάδων, και κάθε παραμέτρου της αύξησης. Ανά δύο συγκρίσεις με δοκιμασία Bonferroni εφαρμόστηκαν για να συγκριθούν οι αυξήσεις του βάρους σώματος, του δείκτη μάζας σώματος, του μήκους, και της περιμέτρου κεφαλής στη διάρκεια του χρόνου μεταξύ των παιδιών των μητέρων που δεν κάπνιζαν και εκείνων με διαφορετικό επίπεδο καπνίσματος.

Για να εξετασθεί η πιθανή επίδραση άλλων παραγόντων στην αύξηση των παιδιών και η αλληλεπίδρασή τους με το κάπνισμα, οι ακόλουθοι συμπαραγόντες εισήχθησαν στο μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης: (α) *το φύλο του παιδιού* (ως διχοτομημένη μεταβλητή: αγόρι=1, κορίτσι=2)* (β) *το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας* (ως τριχοτομημένη μεταβλητή: μη μορφωμένη ή πρωτοβάθμια εκπαίδευση=1, δευτεροβάθμια εκπαίδευση=2, υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευση και πανεπιστήμιο=3)* (γ) *το επίπεδο παθητικού καπνίσματος της μητέρας* (ως διχοτομημένη μεταβλητή: μη παθητική καπνίστρια=1, παθητική καπνίστρια=2)* (δ) *η σειρά τεκνοποίησης** (ε) *η ηλικία της μητέρας** (στ) *το ύψος της μητέρας και του πατέρα** (ζ) *ο τρόπος σίτισης του βρέφους* (ως τριχοτομημένη μεταβλητή: σίτιση με μπουκάλι=0, θηλασμός για 40 ημέρες έως δύο μήνες=1, θηλασμός περισσότερο από δύο μήνες=2) και (η) *το παθητικό κάπνισμα του παιδιού*, όταν ένας ή και οι δύο γονείς κάπνιζαν κατά την διάρκεια των πρώτων έξι ετών της ζωής του παιδιού (ως διχοτομημένη μεταβλητή: μη παθητικό κάπνισμα=1, παθητικό κάπνισμα=2). Η μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει πιθανές αλληλεπιδράσεις: (α) του παράγοντα μεταβλητότητας εντός των ομάδων (χρόνος) και των συμπαραγόντων, και (β) του παράγοντα μεταβλητότητας μεταξύ των ομάδων (κάπνισμα) και των συμπαραγόντων, σε όλες τις παραμέτρους αύξησης. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη του βάρους σώματος, του δείκτη μάζας σώματος, του μήκους και της περιμέτρου

κεφαλής μεταξύ των τριών διαφορετικών κατηγοριών παιδιών ως προς το κάπνισμα των μητέρων τους, έγιναν με την δοκιμασία Bonferroni, για να εκτιμηθούν οι διαφορές των μέσων τιμών (ΔΜΤ) και για να υπολογισθούν τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ).

Η συσχέτιση κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε για να συσχετίσει τις παραμέτρους αύξησης με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν στη διάρκεια της ημέρας κατά την εγκυμοσύνη. Η κανονικότητα των τιμών ελέγχθηκε με την μέθοδο Kolmogorov-Smirnov. Η στατιστική σημαντικότητα για τύπου ΙΙΙ λάθος τέθηκε στο επίπεδο του $p < 0,05$. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS forWindows (έκδοση 14).

XII. Αποτελέσματα

Στην ομάδα των 100 νεογνών, των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, το μέσο $\pm$ ΣΑ Apgar score στο 1ο και 5ο λεπτό ήταν $8,5 \pm 0,5$ και $9,2 \pm 0,4$, αντίστοιχα, και στα 100 νεογνά της ομάδας ελέγχου ήταν $8,9 \pm 0,3$ και $9,6 \pm 0,3$, αντίστοιχα.

A. Βάρος και δείκτης μάζας σώματος

Η ανάλυση μεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση έδειξε ότι υπήρχε σημαντική διαφορά στο βάρος στη γέννηση και κατά την διάρκεια των πρώτων δύο ετών της ζωής, μεταξύ των τριών κατηγοριών καπνίσματος των μητέρων (μη καπνίστριες, 1-14 τσιγάρα/ημέρα, και 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα) [Πίνακας 2]. Οι ανά δύο συγκρίσεις κατά Scheffe αποκάλυψαν ότι το βάρος γέννησης ήταν σημαντικά χαμηλότερο μόνο στην ομάδα των παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα κατά την εγκυμοσύνη όταν συγκρίθηκαν με τα νεογνά της ομάδας ελέγχου· σε αυτή την ομάδα παιδιών το βάρος σώματος παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερο στη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της ζωής. Στην ηλικία των τριών ετών, η διαφορά του βάρους σώματος δεν παρουσίαζε στατιστική σημαντικότητα. Ακολούθως, η διαφορά του βάρους σώματος μεταξύ των παιδιών των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων προοδευτικά μειωνόταν έως την ηλικία των έξι ετών, οπότε τα παιδιά όλων των ομάδων είχαν παρόμοιο μέσο βάρος (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Βάρος σώματος (μέση τιμή $\pm$ ΣΑ, kg) από τη γέννηση έως το έκτο έτος ζωής σε 100 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων και 100 παιδιά καπνιστριών μητέρων*

Ηλικία (έτη)	ΜΚ	Καπνίστριες		ANOVA		ΜΚ έναντι	ΜΚ έναντι
		<15 τσ./ημ.	≥ 15 τσ./ημ.	F	p	K<15 τσ./ημ. p	K ≥ 15 τσ./ημ. p
0	3,34 $\pm$ 0,32	3,241 $\pm$ 0,32	3,059 $\pm$ 0,37	13,2	<0,000	0,296	<0,000
1	10,32 $\pm$ 1,23	10,22 $\pm$ 1,10	9,74 $\pm$ 1,08	4,7	0,010	0,908	0,012
2	13,07 $\pm$ 1,59	13,06 $\pm$ 1,51	12,28 $\pm$ 1,32	5,7	0,004	0,999	0,007
3	15,78 $\pm$ 2,20	15,70 $\pm$ 2,12	15,01 $\pm$ 2,08	2,6	0,079	0,977	0,091
4	18,29 $\pm$ 2,94	18,32 $\pm$ 3,06	17,66 $\pm$ 2,91	1,0	0,384	0,998	0,436
5	20,98 $\pm$ 3,87	21,05 $\pm$ 4,16	20,40 $\pm$ 3,70	0,5	0,607	0,995	0,663
6	23,73 $\pm$ 4,75	24,12 $\pm$ 5,01	23,36 $\pm$ 4,87	0,3	0,740	0,909	0,898

ANOVA μίας κατεύθυνσης με ανά δύο συγκρίσεις κατά Scheffe

* 41 καπνίστριες <15 τσιγάρα/ημέρα και 59 καπνίστριες ≥ 15 τσιγάρα/ημέρα

ΜΚ= μη καπνίστριες, Κ= καπνίστριες, τσ./ημ.= τσιγάρα/ημέρα

Ανάλυση ANOVA μίας κατεύθυνσης του δείκτη μάζας σώματος έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών κατηγοριών καπνίσματος μόνο στη γέννηση ($F=0$, $p=0,008$)· δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των παιδιών των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων από το πρώτο έως το έκτο έτος της ζωής. Ανά δύο συγκρίσεις κατά Scheffe έδειξαν ότι μόνο ο δείκτης μάζας σώματος των νεογνών, των οποίων οι μητέρες τους κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα ήταν σημαντικά χαμηλότερος από εκείνον των νεογνών της ομάδας ελέγχου ($12,4 \pm 1,0$ και $12,8 \pm 1,0$, αντίστοιχα, $p<0,025$). Ο δείκτης μάζας σώματος των νεογνών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 1-14 τσιγάρα/ημέρα ($12,9 \pm 1,0$) ήταν παρόμοιος εκείνου των νεογνών ελέγχου, αλλά διέφεραν σημαντικά από εκείνα τα νεογνά των οποίων οι μητέρες ήταν βαριές καπνίστριες ($p<0,025$). Στην ηλικία των έξι ετών ο δείκτης μάζας σώματος των παιδιών της ομάδας ελέγχου και των παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 1-14 και 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα ήταν $16,5 \pm 2,7$, $17,0 \pm 3,0$, και $16,6 \pm 2,8$, αντίστοιχα (μη σημαντική διαφορά).

B. Μήκος

Ανάλυση ANOVA μίας κατεύθυνσης έδειξε σημαντική διαφορά στο μήκος σώματος μεταξύ των τριών κατηγοριών καπνίσματος από τη γέννηση έως την ηλικία των έξι ετών (Πίνακας 3). Η δοκιμασία των ανά δύο συγκρίσεων έδειξε ότι στη γέννηση, το μήκος των νεογνών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 1-14 καθώς και ≥ 15 τσιγάρα/ημέρα ήταν σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων. Όμως, στα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν 1-14 τσιγάρα/ημέρα, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ύψος παρατηρήθηκε μέχρι την ηλικία των τριών ετών. Τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα διατήρησαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ύψος κατά την διάρκεια και των έξι πρώτων χρόνων της ζωής συγκρινόμενα με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου, αλλά η δύναμη της σημαντικότητας ελαττωνόταν από το τρίτο έτος και μετά και η διαφορά άγγιζε οριακή μόνο σημαντικότητα στο έκτο έτος ζωής (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Μήκος σώματος (μέση τιμή $\pm$ ΣΑ, cm) από τη γέννηση έως το έκτο έτος ζωής σε 100 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων και 100 παιδιά καπνιστριών μητέρων*

Ηλικία (έτη)	ΜΚ	Καπνίστριες		ANOVA		ΜΚ έναντι	ΜΚ έναντι
		<15 τσ./ημ.	≥ 15 τσ./ημ.	F	p	K<15 τσ./ημ. p	K ≥ 15 τσ./ημ. p
0	51,1 $\pm$ 2,0	50,1 $\pm$ 1,5	49,7 $\pm$ 2,4	9,7	<0,000	0,033	<0,000
1	78,4 $\pm$ 3,6	76,6 $\pm$ 2,7	75,5 $\pm$ 3,5	13,7	<0,000	0,021	<0,000
2	90,8 $\pm$ 3,7	88,3 $\pm$ 3,2	87,4 $\pm$ 3,5	18,6	<0,000	0,001	<0,000
3	98,8 $\pm$ 3,7	96,9 $\pm$ 3,2	96,3 $\pm$ 3,5	10,0	<0,000	0,018	<0,000
4	106,5 $\pm$ 4,1	104,9 $\pm$ 3,8	104,2 $\pm$ 3,9	6,0	0,003	0,127	0,005
5	113,4 $\pm$ 4,4	112,2 $\pm$ 4,5	111,2 $\pm$ 4,3	4,5	0,012	0,380	0,013
6	119,8 $\pm$ 4,7	118,9 $\pm$ 5,0	117,9 $\pm$ 4,8	3,0	0,054	0,599	0,055

ANOVA μίας κατεύθυνσης με ανά δύο συγκρίσεις κατά Scheffe

* 41 καπνίστριες < 15 τσιγάρα/ημέρα και 59 καπνίστριες ≥ 15 τσιγάρα/ημέρα

ΜΚ= μη καπνίστριες, Κ= καπνίστριες, τσ./ημ.= τσιγάρα/ημέρα

Γ. Περίμετρος κεφαλής

Από τη γέννηση έως το δεύτερο έτος της ζωής υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων καπνίσματος όσον αφορά την περίμετρο κεφαλής· όμως, στο τρίτο έτος της ζωής η διαφορά άγγιζε μόνο οριακή σημαντικότητα. Στη συνέχεια, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων των παιδιών που μελετήθηκαν (Πίνακας 4). Οι ανά δύο συγκρίσεις έδειξαν ότι μόνο τα νεογνά των μητέρων που κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα είχαν σημαντικά μικρότερη περίμετρο κεφαλής από ότι τα νεογνά των οποίων οι μητέρες ήταν μη καπνίστριες, αλλά η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική μετά την ηλικία των δύο ετών. Στην ηλικία των έξι ετών, τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα/ημέρα είχαν παρόμοια μέση περίμετρο κεφαλής με τα παιδιά των μη καπνιστριών μητέρων. Τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν 1-14 τσιγάρα/ημέρα διατήρησαν παρόμοια περίμετρο κεφαλής με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου κατά την διάρκεια και των έξι πρώτων ετών της ζωής (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Περίμετρος κεφαλής (μέση τιμή $\pm$ ΣΑ, cm) από τη γέννηση έως το έκτο έτος ζωής σε 100 παιδιά μη καπνιστριών μητέρων και 100 παιδιά καπνιστριών μητέρων*

Ηλικία (έτη)	ΜΚ	Καπνίστριες		ANOVA		ΜΚ έναντι	ΜΚ έναντι
		<15 τσ./ημ.	≥ 15 τσ./ημ.	F	p	K<15 τσ./ημ. p	K ≥ 15 τσ./ημ. p
0	34,6 $\pm$ 1,0	34,5 $\pm$ 1,1	34,1 $\pm$ 1,1	4,6	0,011	0,873	0,012
1	46,6 $\pm$ 1,1	46,4 $\pm$ 1,4	46,0 $\pm$ 1,2	4,0	0,020	0,622	0,020
2	49,0 $\pm$ 1,1	48,9 $\pm$ 1,2	48,4 $\pm$ 1,2	4,6	0,011	0,956	0,014
3	50,0 $\pm$ 1,1	50,1 $\pm$ 1,3	49,6 $\pm$ 1,2	2,9	0,058	0,862	0,130
4	50,9 $\pm$ 1,2	51,0 $\pm$ 1,4	50,6 $\pm$ 1,2	1,9	0,150	0,722	0,368
5	51,3 $\pm$ 1,3	51,7 $\pm$ 1,5	51,1 $\pm$ 1,3	1,9	0,147	0,352	0,736
6	51,6 $\pm$ 1,3	52,0 $\pm$ 1,5	51,6 $\pm$ 1,3	1,6	0,199	0,305	0,935

ANOVA μίας κατεύθυνσης με ανά δύο συγκρίσεις κατά Scheffe

* 41 καπνίστριες <15 τσιγάρα/ημέρα και 59 καπνίστριες ≥ 15 τσιγάρα/ημέρα

ΜΚ= μη καπνίστριες, Κ= καπνίστριες, τσ./ημ.= τσιγάρα/ημέρα

Δ. Αλληλεπιδράσεις παραγόντων

Στο διπλό πολυπαραγοντικό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA, το *επίπεδο καπνίσματος* είχε μια κύρια στατιστικά σημαντική επίδραση στην αύξηση στη διάρκεια του χρόνου ($F=7,775$, $p<0,0001$), κυρίως αναφορικά με το μήκος (βάρους: $F=1,428$, $p=0,242$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=1,793$, $p=0,169$ · μήκος: $F=10,685$, $p\leq 0,0001$ · περίμετρος κεφαλής: $F=2,996$, $p=0,052$). Υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του *επιπέδου καπνίσματος και του χρόνου* ($F=3,195$, $p<0,0001$). Μονοπαραγοντικές δοκιμασίες έδειξαν ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είχε στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση στο μήκος σώματος και στην περίμετρο κεφαλής του παιδιού στη διάρκεια του χρόνου (βάρους: $F=0,310$, $p=0,988$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=0,901$, $p=0,545$ · μήκος: $F=2,035$, $p=0,019$ · περίμετρος κεφαλής: $F=2,666$, $p=0,002$). Η ΔMT στις παραμέτρους αύξησης που μετρήθηκαν στη διάρκεια του χρόνου μεταξύ των παιδιών μητέρων με διαφορετικό επίπεδο καπνίσματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για το μήκος (παιδιά μη καπνιστριών μητέρων έναντι παιδιών μητέρων που κάπνιζαν 1-14 τσιγάρα/ημέρα: ΔMT=1,518 εκατοστά με 95% ΔΕ: 0,069-2,966, $p=0,038$ · και παιδιά μη καπνιστριών έναντι παιδιών καπνιστριών μητέρων με περισσότερα των 15 τσιγάρων/ημέρα: ΔMT=2,324 εκατοστά με 95% ΔΕ: 1,042-3,607, $p\leq 0,0001$).

Η επίδραση άλλων παραγόντων στην αύξηση και οι αλληλεπιδράσεις με το *κάπνισμα και τον χρόνο* εκτιμήθηκαν, προσθέτοντας στο στατιστικό μοντέλο το φύλο του παιδιού, το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, το παθητικό κάπνισμα, την ηλικία της μητέρας και τη σειρά τεκνοποίησης, το ύψος του πατέρα και της μητέρας, καθώς και τον τρόπο σίτισης του βρέφους. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση στην αύξηση στη διάρκεια του χρόνου, που προέκυπτε από την αλληλεπίδραση του *καπνίσματος της μητέρας* με: (α) το *θήλυ φύλο* ($F=7,493$, $p<0,0001$)· (β) το *χαμηλό μορφωτικό επίπεδο της μητέρας* ($F=4,392$, $p=0,002$)· (γ) την *υψηλή σειρά τεκνοποίησης* ($F=3,127$, $p=0,016$)· (δ) την *προχωρημένη μητρική ηλικία* ($F=4,084$, $p=0,003$)· (ε) το *χαμηλό ανάστημα της μητέρας* ($F=3,494$, $p=0,009$)· και (στ) το *χαμηλό ανάστημα του πατέρα* ($F=3,142$, $p=0,016$). Δεν απεδείχθη στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση με το *παθητικό κάπνισμα της μητέρας* κατά την εγκυμοσύνη, το *παθητικό κάπνισμα του παιδιού* κατά την διάρκεια των πρώτων έξι χρόνων της

ζωής, και τον *τρόπο σίτισης του βρέφους* (μητρικός θηλασμός ή ξένο γάλα).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση (επίδραση σε μια εξαρτημένη μεταβλητή κάθε φορά) έδειξε σημαντικά αρνητική επίδραση στην αύξηση κατά την διάρκεια του χρόνου, ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του *καπνίσματος της μητέρας* με: (α) το *φύλο του παιδιού*, όσον αφορά το μήκος και την περίμετρο κεφαλής (βάρος: $F=1,935$, $p=0,126$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=0,584$, $p=0,626$ · μήκος: $F=4,788$, $p=0,003$ · περίμετρος κεφαλής: $F=8,347$, $p<0,0001$)· (β) το *μορφωτικό επίπεδο της μητέρας*, όσον αφορά το μήκος (βάρος: $F=1,590$, $p=0,193$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=0,699$, $p=0,584$ · μήκος: $F=4,986$, $p=0,002$ · περίμετρος κεφαλής: $F=0,410$, $p=0,554$)· (γ) τη *σειρά τεκνοποίησης*, όσον αφορά το βάρος, το μήκος και την περίμετρο κεφαλής (βάρος: $F=3,270$, $p=0,023$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=1,690$, $p=0,171$ · μήκος: $F=4,017$, $p=0,009$ · περίμετρος κεφαλής: $F=2,915$, $p=0,036$)· (δ) την *ηλικία της μητέρας*, όσον αφορά το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος και την περίμετρο κεφαλής (βάρος: $F=2,903$, $p=0,036$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=2,705$, $p=0,047$ · μήκος: $F=2,380$, $p=0,071$ · περίμετρος κεφαλής: $F=3,369$, $p=0,020$)· (ε) το *ανάστημα της μητέρας*, όσον αφορά το μήκος (βάρος: $F=2,185$, $p=0,091$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=0,572$, $p=0,634$ · μήκος: $F=3,511$, $p=0,016$ · περίμετρος κεφαλής: $F=2,159$, $p=0,094$)· και (στ) το *ανάστημα του πατέρα*, όσον αφορά το μήκος (βάρος: $F=1,184$, $p=0,317$ · δείκτης μάζας σώματος: $F=0,255$, $p=0,857$ · μήκος: $F=3,296$, $p=0,022$ · περίμετρος κεφαλής: $F=1,942$, $p=0,124$).

Επιπρόσθετα, η ανάλυση έδειξε ότι υπήρχε συνολικά αρνητική επίδραση του καπνίσματος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, στην αύξηση στη διάρκεια του χρόνου, που ήταν ανεξάρτητη της αλληλεπίδρασης των συμπαραγόντων που μελετήθηκαν ($p>0,05$).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη των μεταβλητών της αύξησης στη διάρκεια του χρόνου μεταξύ παιδιών με διαφορετικό επίπεδο καπνίσματος των μητέρων τους, έδειξαν σημαντική διαφορά μόνο στο μήκος: παιδιά μη καπνιστριών μητέρων έναντι παιδιών καπνιστριών μητέρων που κάπνιζαν 1-14 τσιγάρα/ημέρα: $\Delta MT=1,253$ εκατοστά με 95% ΔΕ: $-0,016-2,523$, $p=0,054$ · παιδιά μη καπνιστριών μητέρων έναντι παιδιών μητέρων που κάπνιζαν περισσότερα των 15 τσιγάρων/ημέρα: $\Delta MT=1,327$ εκατοστά με 95% ΔΕ: $0,181-2,474$, $p=0,017$.

Ε. Συσχέτιση των παραμέτρων αύξησης με τον αριθμό τσιγάρων/ημέρα

Υπήρχε σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως από τις μητέρες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του βάρους γέννησης του νεογνού, του δείκτη μάζας σώματος, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής. Στη συνέχεια, η σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονταν ανά ημέρα και των ανωτέρω παραμέτρων αύξησης διατηρήθηκε ως προς την περίμετρο κεφαλής έως το τρίτο έτος, ως προς το βάρος σώματος έως το τέταρτο έτος και ως προς το μήκος καθόλη την διάρκεια της εξαετούς περιόδου παρακολούθησης (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Συσχέτιση του αριθμού τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως κατά την εγκυμοσύνη με το βάρος σώματος, το δείκτη μάζας σώματος, την περίμετρο κεφαλής και το μήκος σώματος από τη γέννηση έως το έκτο έτος της ζωής

Παράμετρος	<u>Γέννηση</u>		<u>1ο έτος</u>		<u>2ο έτος</u>		<u>3ο έτος</u>		<u>4ο έτος</u>		<u>5ο έτος</u>		<u>6ο έτος</u>	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Βάρος	-0,363	<0,0001	-0,234	0,001	-0,234	0,001	-0,193	0,006	-0,139	0,049	-0,106	0,134	-0,074	0,296
ΔΜΣ	-0,187	0,008	+0,094	0,185	+0,070	0,326	-0,032	0,657	-0,032	0,657	-0,017	0,809	+0,003	0,971
ΠΚ	-0,224	0,001	-0,219	0,002	-0,211	0,003	-0,169	0,017	-0,123	0,084	-0,071	0,321	-0,038	0,596
Μήκος	-0,317	<0,0001	-0,387	<0,0001	-0,401	<0,0001	-0,316	<0,0001	-0,246	<0,0001	-0,218	0,002	-0,158	0,025

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος

ΠΚ= περίμετρος κεφαλής

XIII. Συζήτηση

Στη γέννηση και κατά την διάρκεια των δύο πρώτων ετών της ζωής, το βάρος και η περίμετρος κεφαλής στα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα, ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα των παιδιών των μη καπνιστριών μητέρων. Όμως, στην ηλικία των τριών ετών οι διαφορές των παραμέτρων αύξησης μεταξύ των δύο αυτών ομάδων παιδιών απώλεσαν την στατιστική σημαντικότητά τους και οι τιμές παρέμειναν παρόμοιες στις ομάδες μελέτης και ελέγχου έως την ηλικία των έξι ετών. Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν σημαντικά χαμηλότερος μόνο στα νεογνά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα, ενώ στη συνέχεια όλες οι ομάδες των παιδιών είχαν παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με άλλες δημοσιεύσεις, κατά τις οποίες η καθυστέρηση της αύξησης του βάρους (31, 173, 216) και της περιμέτρου κεφαλής (31, 216) στα νεογνά που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου ξεπερνιέται έως το έκτο με έβδομο έτος της ζωής. Όμως, δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα άλλων δημοσιεύσεων, σύμφωνα με τις οποίες, παιδιά μητέρων που κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη έχουν αυξημένο βάρος (183, 188) και δείκτη μάζας σώματος (62, 188) στην ηλικία των πέντε με έξι ετών.

Από τις παραμέτρους αύξησης που μελετήθηκαν στα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, το μήκος παρουσίασε την πιο επίμονη απόκλιση από τις φυσιολογικές τιμές. Στη γέννηση, η μέση διαφορά της ομάδας των παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα από την ομάδα ελέγχου ήταν -1,4 εκατοστά. Η διαφορά αυξήθηκε περαιτέρω στο πρώτο και στο δεύτερο έτος και έφτασε τα -2,8 εκατοστά και -3,4 εκατοστά, αντίστοιχα. Κατόπιν, η διαφορά σταδιακά ελαττώθηκε και στην ηλικία των 3, 4, 5, και 6 ετών ήταν -2,5, -2,2, -2,1, και -1,9 εκατοστά, αντίστοιχα. Η επιτάχυνση της αύξησης του μήκους σώματος που παρατηρήθηκε μεταξύ του δευτέρου και του έκτου έτους ζωής στα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανόν πλήρης αποκατάσταση της καθυστέρησης της κατά μήκος αύξησης θα συμβεί πριν από την ολοκλήρωση της αύξησης του ύψους.

Το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των ευρημάτων έδειξε ότι υπήρχε σημαντική αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην εξωμήτρια αύξηση των παιδιών στη διάρκεια του χρόνου, η οποία κυρίως αφορούσε την αύξηση του μήκους. Αυτή η επίδραση

ήταν έκδηλη στα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν 15 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα. Επιπρόσθετα, εδείχθη ότι η αρνητική επίδραση του καπνίσματος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στην αύξηση ήταν ανεξάρτητη των λοιπών παραγόντων που ελέγχθηκαν, δηλαδή το ύψος, την ηλικία, το παθητικό κάπνισμα, τη σειρά τεκνοποίησης και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, το ύψος του πατέρα, το φύλο του παιδιού και τον τρόπο σίτισης του βρέφους. Όμως, υπήρχε σημαντική αρνητική επίδραση στην αύξηση που σχετιζόταν με συνδυασμένη επίδραση του καπνίσματος της μητέρας με το θήλυ φύλο, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, την προχωρημένη ηλικία της μητέρας, την υψηλή σειρά τεκνοποίησης και το χαμηλό ανάστημα της μητέρας και του πατέρα. Έτσι, η εξωμήτρια καθυστέρηση της αύξησης που παρατηρείται στα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε καπνό του τσιγάρου θα πρέπει να αποδοθεί σε κάποιο(α) συστατικό(ά) του καπνού του τσιγάρου αυτού καθ'εαυτού. Όμως, η επιτάχυνση της αύξησης των παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των ελλειμμάτων της αύξησης, ήταν εμφανής κατά την διάρκεια των πρώτων έξι χρόνων της ζωής, δηλαδή καθόλη την υπό μελέτη περίοδο, παρότι ο ρυθμός και το μέγεθος της αποκατάστασης της αύξησης διέφερε μεταξύ των παραμέτρων που μελετήθηκαν. Ο φυλετικός διμορφισμός της επίδρασης του καπνίσματος της μητέρας στην αύξηση, που παρατηρήθηκε στην μελέτη, είναι σε συμφωνία με την προσφάτως ανακοινωθείσα μεγαλύτερη καθυστέρηση αύξησης που παρατηρήθηκε στα θήλεα νεογνά, των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη (223).

Η σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονταν ημερησίως και των παραμέτρων αύξησης (βάρους, δείκτης μάζας σώματος, μήκος, περίμετρος κεφαλής) που μελετήθηκαν, δείχνει την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της εμβρυϊκής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου και της καθυστέρησης της αύξησης. Η δύναμη των συσχετίσεων με το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος και την περίμετρο κεφαλής προοδευτικά μειώθηκε μετά τον τοκετό, ενώ η συσχέτιση με το μήκος σώματος έγινε ακόμη ισχυρότερη έως τον δεύτερο χρόνο. Ακολούθως, η δύναμη της συσχέτισης μειωνόταν βαθμιαία, αλλά διατήρησε στατιστική σημαντικότητα έως τον έκτο χρόνο ζωής.

Τα κύρια πλεονεκτήματα αυτής της προοπτικής μελέτης είναι ότι, ο μελετηθείς πληθυσμός παιδιών τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν και εκείνα των οποίων οι μητέρες τους δεν κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ταίριαζαν σε ποικίλες δημογραφικές

παραμέτρους και παρακολουθήθηκαν ετησίως επί έξι χρόνια. Αυτό μας έδωσε τη δυνατότητα για πρώτη φορά, να κατανοήσουμε την πορεία της αύξησης των παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου, σε μια ετήσια βάση κατά την διάρκεια των πρώτων έξι ετών της ζωής, λαμβάνοντας υπόψιν τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως από τις έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, η στατιστική ανάλυση που εφαρμόστηκε, έδειξε ότι η καθυστερημένη αύξηση των παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν, σχετιζόταν με τον καπνό του τσιγάρου αυτό καθ'εαυτό, ανεξάρτητα από πολλούς άλλους παράγοντες που μπορεί να συνεπιδρούσαν.

Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ότι περίπου το ήμισυ του αρχικού πληθυσμού των νεογνών ολοκλήρωσε τους ετήσιους ελέγχους, κατά την διάρκεια της εξαετούς περιόδου που διενεργήθηκε η μελέτη. Όμως, στα παιδιά που δεν ολοκλήρωσαν την εξαετή παρακολούθηση, οι παράμετροι αύξησης (βάρος σώματος, δείκτης μάζας σώματος, μήκος σώματος και περίμετρος κεφαλής) ήταν παρόμοιες με εκείνες των παιδιών που ολοκλήρωσαν την μελέτη, τόσο στη γέννηση όσο και κατά την διάρκεια των πρώτων δύο ετών της ζωής. Επίσης, δεν διέφεραν σημαντικά στον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως οι μητέρες τους κατά την εγκυμοσύνη, στην ηλικία της μητέρας και στη σειρά τεκνοποίησης, δείχνοντας έτσι ότι τα αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν από την απώλεια των περιστατικών.

XIV. Συμπέρασμα

Οι ετήσιες μετρήσεις των παραμέτρων αύξησης στα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου έδειξαν ότι η καθυστέρηση της αύξησης του βάρους σώματος και της περιμέτρου κεφαλής διορθώνεται το τρίτο έτος ζωής. Η καθυστέρηση στην αύξηση του μήκους επιμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και η μεγαλύτερη απόκλιση από τα φυσιολογικά παιδιά παρατηρήθηκε στην ηλικία των δύο ετών. Ακολούθως, η διαφορά του μήκους σώματος μεταξύ των παιδιών των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων ελαττώθηκε, και εξαιτίας της επιταχυνόμενης αύξησης στην ομάδα των παιδιών που εκτέθηκαν κατά την εγκυμοσύνη στον καπνό του τσιγάρου, η διαφορά είχε μόλις οριακή σημαντικότητα στην ηλικία των έξι ετών. Έτσι, το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να έχει μόνιμη επίδραση στην τελική ανάπτυξη των παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως στον καπνό του τσιγάρου, ακόμη και όταν οι μητέρες τους ήταν βαριές καπνίστριες.

3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μεταγεννητική αύξηση των παιδιών που εκτέθηκαν στον καπνό του τσιγάρου ενδομητρίως δεν είναι πλήρως κατανοητή. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνήσει την αύξηση παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά τα πρώτα έξι χρόνια της ζωής τους.

Μέθοδοι: Το βάρος σώματος, το μήκος σώματος και η περίμετρος κεφαλής μετρήθηκαν στη γέννηση και κατόπιν ετησίως για έξι έτη σε 100 παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν (ομάδα μελέτης) και 100 παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν (ομάδα ελέγχου).

Αποτελέσματα: Το βάρος και η περίμετρος κεφαλής ήταν σημαντικά μικρότερα στα νεογνά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν ≥ 15 τσιγάρα την ημέρα, αλλά η διαφορά έχασε τη στατιστική σημαντικότητα στον τρίτο χρόνο της ζωής. Το μήκος ήταν σημαντικά μικρότερο στα νεογνά της ομάδας μελέτης στη γέννηση και ακολουθούσε αύξηση της διαφοράς από το φυσιολογικό έως το δεύτερο έτος, οπότε η μέση διαφορά των παιδιών που οι μητέρες τους κάπνιζαν ≥ 15 τσιγάρα την ημέρα από τα παιδιά της ομάδας ελέγχου ήταν -3,4 εκατοστά ($p \leq 0,0001$). Στη συνέχεια, τα παιδιά των καπνιστριών μητέρων παρουσίασαν επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης και η διαφορά από την ομάδα ελέγχου στα 3, 4, 5 και 6 χρόνια ζωής ήταν -2,5 ($p \leq 0,0001$), -2,2 ($p = 0,005$), -2,1 ($p = 0,013$), και -1,9 εκατοστά ($p = 0,055$), αντίστοιχα. Η καθυστερημένη αύξηση σχετιζόταν με το κάπνισμα αυτό καθ'εαυτό και δείχθηκε ότι η καθυστέρηση της αύξησης είναι ανεξάρτητη από πολλούς συμπαράγοντες. Επίσης, στη γέννηση υπήρχε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονταν ημερησίως και των παραμέτρων αύξησης που μελετήθηκαν. Η αρνητική συσχέτιση παρέμεινε σημαντική έως τον έκτο χρόνο ζωής μόνο για το ύψος.

Συμπέρασμα: Το μήκος παρουσιάζει την πιο επίμονη καθυστέρηση της αύξησης από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν, δηλαδή το βάρος σώματος και την περίμετρο κεφαλής, αλλά μετά το δεύτερο έτος της ζωής συμβαίνει επιτάχυνση της αύξησης, και έτσι η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου φαίνεται να μην έχει μόνιμη επίδραση στην τελική αύξηση των παιδιών.

Λέξεις κλειδιά: Μεταγεννητική αύξηση· Βάρος σώματος· Περίμετρος κεφαλής· Μήκος σώματος· Μητρικό κάπνισμα

4. SUMMARY

Objectives: Postnatal growth in children exposed in utero to tobacco smoke is not well understood. This study investigated growth during the first 6 years in children whose mothers smoked during pregnancy.

Materials and Methods: Weight, length, and head circumference were measured annually for 6 years in 100 children in each group of smoking (study) and non smoking (control) mothers.

Results: Weight and head circumference were significantly smaller in the neonates whose mothers smoked ≥ 15 cigarettes/day, but the difference disappeared by 3 years of life. Length was significantly smaller in the study neonates at birth, followed by increasing divergence from normality up to 2 years, when the mean difference of children whose mothers smoked ≥ 15 cigarettes/day from control children was -3.4 cm ($p \leq 0.0001$). Subsequently, they manifested catch-up growth, and the difference from the controls at 3, 4, 5, and 6 years was -2.5 cm ($p \leq 0.0001$), -2.2 cm ($p = 0.005$), -2.1 cm ($p = 0.013$), and -1.9 cm ($p = 0.055$), respectively.

Discussion: The delayed growth was related to smoking per se and appeared to be independent of several confounding factors. At birth, there was a significant negative correlation between the number of cigarettes smoked per day and the growth parameters studied; it remained significant up to the sixth year only for length.

Conclusion: Length exhibits the most persistent growth delay of the parameters studied, but catch-up growth occurs after the second year of life, and thus, intrauterine exposure to tobacco smoke seems to have no permanent effect on children's growth.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Martinez A, Partridge JC, Bean X, Taeusch HW. Prenatal substance abuse. In: Taeusch HW and Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders* 1998; 103-118
- 2) Simpson WJ. A preliminary report of cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73: 808-815
- 3) Lowe C. Effect of mother's smoking habits on birth weight of their children. *BMJ* 1959; 2: 673-676
- 4) Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 166-176
- 5) Charlton V. Fetal growth: Nutritional issues (Perinatal and long term consequences). In: Taeusch HW and Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders* 1998; 45-56
- 6) Gluckman PD and Harding JE. Nutritional and hormonal regulation of fetal growth-evolving concepts. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399: 60-63
- 7) Molina-Font J. Nutrition and fetal growth. *Early Human Dev Suppl* 98; 53: 51-60
- 8) Barr H, Rutherford S. Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol* 1988; 12: 2-10
- 9) Leake R. Growth disorders. In: Taeusch HW and Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the newborn. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders* 1991; 236-242
- 10) Marini A, Vegni C. Risk factors associated with intrauterine growth retardation in developed countries: Italy as an example. In: J Senterre. Intrauterine growth retardation. *Nestle Nutrition Workshop series* 1989; 18: 205-219
- 11) Needlman RD. Growth and development. In: Behrman, Kliegman and Jenson eds. *Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders* 2000; 23-66
- 12) Dattani MT, Preece MA. Physical growth and development. In: *Cambell AGM and McIntosh N eds. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics. 5th ed. London: Churchill Livingstone* 1987; 87-94
- 13) Illingworth RS. The head. In: *Illingworth RS ed. The normal child. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone* 1987; 87-94

- 14) Illingworth RS. Head circumference. In: *Illingworth RS ed. The development of the infant and young child. Normal and abnormal. 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1991; 181-193*
- 15) Needlman RD. Growth and development. In: *Behrman, Kliegman and Arvin eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders 1996; 30-72*
- 16) Owen L, Mc Neil A and Callum C. Trends in smoking during pregnancy in England 1992-7: quota- sampling surveys. *BMJ* 1998; 317: 728-730
- 17) Chatenoud L, Chiaffarino F, Parazzini F, Benzi G, La Vecchia C. Prevalence of smoking among pregnant women is lower in Italy than England. *BMJ* 1999; 318: 1012
- 18) Eriksson KM, Salvesen KA, Haug K, Eik-Nas SH. Smoking habits among pregnant women in Norwegian country 1987-1994. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 355-359
- 19) Wisborg K, Herniksen TB, Hedegaard M, Seecher NJ. Smoking habits among Danish pregnant women from 1989 to 1996 in relation to sociodemographic and lifestyle factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 836-840
- 20) Ebrahim SH, Floyd RL, Merritt RK 2nd, Decoufle P, Holtzman D. Trends in pregnancy-related smoking rates in the United States, 1987-1996. *JAMA* 2000 Jan 19; 283(3): 361-6
- 21) Yu SM, Park CH, Schwalberg RH. Factors associated with smoking cessation among U.S. pregnant women. *Matern Child Health J* 2002 Jun; 6(2): 89-97
- 22) Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentration in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J Pediatr* 1985; 107: 816-820
- 23) Greenberg RA, Haley NJ, Etzel R, Loda F. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke, nicotine and cotinine in urine and saliva. *N Engl J Med* 1984; 310: 1075-1078
- 24) Russell MA, Jarvis M, Iyer R, Feyerabend C. Relation of nicotine yield of cigarette to blood nicotine concentration in smokers. *BMJ* 1980; 280: 972-976
- 25) Pojer R, Whitfield JB, Poulos V, et al. Carboxyhemoglobin, cotinine and thiocyanate assay compared for distinguishing smokers from non-smokers. *Clin Chem* 1984; 30: 1377-1380

- 26) English PB, Eskenazi B, Christianson RE. Black-white differences in serum cotinine levels among pregnant women and subsequent effects on infant birthweight. *Am J Pub Health* 1994; 84: 1439-1444
- 27) Pickett KE, Rathouz PJ, Kasza K, Wakschlag LS, Wright R. Self-reported smoking, cotinine levels, and patterns of smoking in pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005 Sep; 19(5): 368-76
- 28) Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, Speizer FE, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 978-988
- 29) Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Bermann G. Parental smoking, urine cotinine and wheezing bronchitis in children. *Epidemiology* 1995; 6: 289-293
- 30) Klebanoff M, Levin R, Clemens J, Der Simonian R, Wilkins D. Serum cotinine concentration and self-reported smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 259-262
- 31) Cornelius MD, Goldschmidt L, Day NL, Larkby C. Alcohol, tobacco and marijuana use among pregnant teenagers: 6-year follow-up of offspring growth effects. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 703-710
- 32) Chow WH, Daling J, Weiss N, Voigt L. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 167-170
- 33) Saraiya M, Berg C, Kendrick J, Strauss L, Atrash H, Ahn Y. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 493-498
- 34) Coste J, Job Spira N, Fernandez H. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health* 1991; 81: 199-201
- 35) Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: the oviduct as a target of cigarette smoke. *Reprod Biol Endocrinol* 2005 Sep 28; 3: 52
- 36) Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D. Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. *New Engl J Med* 1977; 297: 793-796
- 37) Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I. Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: Multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 61-66

- 38) Armstrong B, Mc Donald A, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; 82: 85-87
- 39) Chatenoud L, Parazzini F, di 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(8): 520-6
- 40) Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(10): 936-941
- 41) Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(2): 182-8
- 42) Andres R. The association of cigarette smoking with placenta previa and abruptio placentae. *Semin Perinatol* 1996; 20: 154-159
- 43) Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 464-476
- 44) Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 701-704
- 45) Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR, Schoenbaum SC, Genest DR. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 28-32
- 46) Eriksen G, Wohler M, Ersbak V, Hvidman L, Hedegaard M, Skajaa K. Placental abruption. A case control investigation. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 448-452
- 47) Chelmow D, Andrew DE, Baker ER. Maternal cigarette smoking and placenta previa. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 703-706
- 48) Tuthill DP, Stewart JH, Coles EC, Andrews J, Cartlidge PH. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(3): 245-53
- 49) Sanchez SE, Pacora PN, Farfan JH, Fernandez A, Qiu C, Ananth CV, Williams MA. Risk factors of abruptio placentae among Peruvian women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1): 225-30
- 50) Jauniaux E, Burton GJ. The effect of smoking in pregnancy on early placental morphology. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 645-648

- 51) Mochizuki M, Maruo T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 413-420
- 52) Vogt Isaksen C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(5): 433-42
- 53) Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta* 2005 Apr; 26 Suppl A: S81-6
- 54) Lehtovirta P. The acute effects of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 729-731
- 55) Andersen KV, Hermann N. Placenta flow reduction in pregnant smokers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 707-709
- 56) Morrow RJ, Richie RJ, Bull SB. Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine flow velocity. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1069-1071
- 57) Eriksen PS, Marsal K. Acute effects of maternal smoking on fetal blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 391-397
- 58) Clark KE, Irion GL. Fetal hemodynamic response to maternal intravenous nicotine administration. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1624-1631
- 59) Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kay's S, Hindmarsh PC. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 May; 90(5): 2556-2562
- 60) Ates U, Ata B, Armagan F, Has R, Sidal B. Acute effects of maternal smoking on fetal hemodynamics. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Oct; 87(1): 14-8
- 61) Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Dev* 1990; 24(1): 23-36
- 62) Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Human Dev* 1996; 45: 245-255
- 63) Zaren B, G.Lindmark and L.Bakketeig. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 118-126
- 64) Kallen K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health* 2001; 11: 329-333

- 65) Evaldson G, Lagrelius A, Winiarski J. Premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1980; 59: 385-393
- 66) Shiono P, Klebanoff M, Rhoads G. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986; 255: 82-84
- 67) Peacock J, Bland M, Anderson R. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol and caffeine. *BMJ* 1995; 311: 531-535
- 68) Williams M, Mittendorf A, Stubblefield P, Lieberman E, Schoenbaum S, Monson R. Cigarettes, coffee and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 895-903
- 69) Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000 Aug; 5(3): 231-241
- 70) Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, Grandjean H, Truffert P, Marpeau L, Voyer M, Roze JC, Treisser A, Larroque B; EPIPAGE Study Group. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *Br J Obstet Gynecol* 2004 Mar; 111(3): 258-265
- 71) Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995; 311(7004): 531-535
- 72) Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(8): 800-805
- 73) De Scrilli A, Boracchi P, Pardi G, Bevilacqua G, Pezzani FM, Marconi A, Davanzo R, Paduletto R, Selvaggi L, Zuppa AA. *Genus* 1986; 42(1-2): 37-52
- 74) Spinillo A, Ometto A, Stronati M, Piazzzi G, Iasci A, Rondini G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial haemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 1995; 127: 472-478
- 75) Spinillo A, Ometto A, Bottino R, Piazzzi G, Iasci A, Rondini G. Antenatal risk factors for germinal matrix haemorrhage and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 May; 60(1): 13-9
- 76) Hawgood S, Spong J, Yu Vyh. Intraventricular hemorrhage: incidence and outcome in a population of very-low-birthweight infants. *Am J Dis Child* 1984; 138: 136-139

- 77) Khaliq HA, Sereger H, Luck W, Obladen M. Increased cerebral blood flow velocities in newborn infants of smoking mothers. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 232-235
- 78) Curet LB, Rao AV, Zachman RD, Morrison J, Burkett G, Poole WK. Maternal smoking and respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 446-450
- 79) White E, Shy KK, Daling JR, Guthrie RD. Maternal smoking and infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 365-370
- 80) Meyer MB, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 494-502
- 81) Butler NR, Goldstein H, Ross EM. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *BMJ* 1972; 2: 127-130
- 82) Kleinman J, Pierre M, Madans J, Land G, Schramm W. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 274-282
- 83) Wilcox A. Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1098-1104
- 84) Malloy MH, Kleinman JC, Land GH, Schramm WF. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 46-55
- 85) Salihu HM, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR. Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. *Matern Child Health J* 2003 Dec; 7(4): 219-227
- 86) Salihu HM, Shumpert MN, Aliyu MH, Alexander MR, Kirby RS, Alexander GR. Stillbirths and infant deaths associated with maternal smoking among mothers ≥ 40 years: a population study. *Am J Perinatol* 2004; 21(3): 121-129
- 87) Nieburg P, Marks JS, Mc Laren NM. The fetal tobacco syndrome. *JAMA* 1985; 235: 2998-2999
- 88) Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 190-200
- 89) Brooke O, Anderson HR, Bland JM, Peacock J, Stewart CM. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors and psychosocial stress. *BMJ* 1989; 298: 795-800

- 90) D'Souza SW, Black P, Richards B. Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain and fetal size at birth. *BMJ* 1981; 282: 1661-1663
- 91) Harrison GG, Branson Sb, Vaucher YE. Association of maternal smoking with body composition of the newborn. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 757-762
- 92) Zaren B, Lindmark G, Gebre-Medhin M. Maternal smoking and body composition of the newborn. *Acta Paediatr* 1996; 85: 213-219
- 93) Cnattingius S. Does age potentiate the smoking – related risk of fetal growth retardation? *Early Human Dev* 1989; 20: 203-211
- 94) Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Human Dev* 2000; 58: 197-204
- 95) Rubin D, Krasilnikoff P, Leventhal J, Weile B, Berget A. Effect of passive smoking on birth weight. *Lancet* 1986; ii: 415-417
- 96) Zhang J, Ratcliffe J. Paternal smoking and birth weight in Shanghai. *Am J Public Health* 1993; 83: 207-210
- 97) Dejin-Karlson E, Hanson B, Sjoberg NO, Marsal K. Does passive smoking in early pregnancy increase the risk of small for gestational age infants? *Am J Public Health* 1998; 88: 1523-1527
- 98) Karatza A, Varvarigou A, Beratis NG. Growth up to 2 years in relationship to maternal smoking during pregnancy. *Clin Pediatr* 2003; 42: 533-541
- 99) MacArthur C, Knox EG. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 551-555
- 100) Ahlsten G, Cnattingius S, Lindmark G. Cessation of smoking during pregnancy improves fetal growth and reduces infant morbidity in the neonatal period. A population-based prospective study. *Acta Paediatr* 1993; 82: 177-181
- 101) Li CQ, Windsor R, Perkins L, Goldenberg R, Lowe J. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993; 269: 1519-1524
- 102) Lindley AA, Becker S, Gray RH, Herman AA. Effect of continuing or stopping smoking during pregnancy on infant birth weight, crown-heel length, head circumference, ponderal index and brain : body weight ratio. *Am J Epidemiol* 2000; vol. 152, No. 3: 219-225

- 103) Fuxe K, Anderson K, Eneroth P, Harfstand A, Agnati LF. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14: 19-41
- 104) Salazar GM, Albala C, Yanez M, Seron-Ferre M, Vio F. Smoking effects on prolactin at the end of pregnancy. *Nutr Res* 1995; 15: 1599-1604
- 105) Andersen AN, Lund- Andersen C, Larsen JF, Christensen NJ, Legros JJ, Louis F, Angelo H, Molin J. Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breast feeding women. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 363-368
- 106) Vio F, Albala C, Salinas J, Mardones SF, Truffello I. Influence of smoking on breastfeeding. *Rev Med Chil* 1987; 115: 611-615
- 107) Beratis NG, Varvarigou A, Makri M, Vagenakis AG. Prolactin, growth hormone and insulin- like growth factor-1 in newborn children of smoking mothers. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 179-185
- 108) Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani V, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2856-2861
- 109) Gasparoni A, Autelli M, Ravagni-Probizer MF, Bartolli A, Regazzi-Bonora M, Chirico G, Rondini G. Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 379-382
- 110) Meberg A and Marstein S. Smoking during pregnancy - effects on the fetal thyroid function. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 762-766
- 111) Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F. Smoking during pregnancy: a significant cause of thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 65-68
- 112) Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 507-512
- 113) Fukuyama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 520-525
- 114) Sugawara M, Park DL & Hershman JM. Antithyroid effect of 2,3- hydroxypyridine in vivo and in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 170: 431-435

- 115) Fisher CL, Mannino DM, Herman WH & Frumkin H. Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 972-977
- 116) MacMahon MJ, Brown HL, Dean RA. Umbilical cord thiocyanate and thyroid function in intrauterine growth – restricted infants of the smoking gravida. *J Perinatol* 1997; 17: 370-374
- 117) Klett M, Ohlig M, Manz F, Troger J, Heinrich U. Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 18-20
- 118) Divers WA, Wilkes MM, Babaknia A, Yen SS. Maternal smoking and elevation of catecholamines and metabolites in the amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 625-628
- 119) Jauniaux E, Biernaux V, Gerlo E, Gulbis B. Chronic maternal smoking and cord blood amino acid and enzyme levels at term. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 57-61
- 120) Beratis NG, Varvarigou A, Katsibris J, Gartaganis SP. Vascular retinal abnormalities in neonates of mothers who smoked during pregnancy. *J Pediatr* 2000; 136: 760-766
- 121) Beratis NG, Panagoulas D, Varvarigou A. Increased blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked in pregnancy. *J Pediatr* 1996; 128: 806-812
- 122) Morley R, Payne CL, Lister G, Lucas A. Maternal smoking and blood pressure in 7.5 to 8 year old offspring. *Arch Dis Child* 1995; 72: 120-124
- 123) Blake VK, Gurrin CL, Evans FS, Beilin JL, Landau IL, Stanley JF, Newnham PJ. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Human Dev* 2000; 57: 137-147
- 124) Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, Blanc WA. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985; 19: 408-412
- 125) 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
- 126) Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987; 62: 786-791
- 127) Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Resp J* 1995; 8: 349-358

- 128) Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 89-95
- 129) Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ and the ALSPAC Study team. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000; 83: 307-312
- 130) Young S, Sherill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouef PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 331-340
- 131) Gilliland FD, Berhane K, MacConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000; 55: 271-276
- 132) Gilliland FD, Berhane K, Li Y-F, Rappaport EB, Avol E, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917-924
- 133) Gilliland FD, Li Y-F, Dubeau L, Berhane K, Avol E, MacConnell R, Gauderman WJ, Peters JM. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 457-463
- 134) Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A, and on behalf of MAAS Study Group. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 492-498
- 135) Wisborg K, Henriksen TB, Obel C, Skajaa E, Ostergaard JR. Smoking during pregnancy and hospitalization of the child. *Pediatrics* 1999; 104(4): e46
- 136) Yuan W, Basso O, Sorensen HT, Olsen J. Maternal prenatal lifestyle factors and infectious disease in early childhood: a follow-up study of hospitalization within a Danish Birth Cohort. *Pediatrics* 2001; 107 No. 2: 357-362
- 137) Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 8494: 1350-1352
- 138) Sandler D, Everson R, Wilcox A, Browder J. Cancer risk from early life exposure to parents smoking. *Am J Public Health* 1985; 75: 487-492

- 139) Klebanoff M, Clemens J, Read J. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1028-1033
- 140) Brondum J, Shu X, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer* 1999; 85: 1380-1388
- 141) de la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egoscue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA* 2005; 293: 1212-1222
- 142) Saxton D. The behaviour of infants whose mothers smoke in pregnancy. *Early Hum Dev* 1978; 2: 363-369
- 143) Naye RL, Peters E. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 601-607
- 144) Fried PA & Watkinson B. 36 and 48 months neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *J Dev Behav Paediatr* 1990; 11: 49-58
- 145) Fried PA, O'Connell CM & Watkinson B. 60 and 72 months follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol: Cognitive and language assessment. *J Dev Behav Paediatr* 1992; 13: 353-391
- 146) Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics* 1992; 90: 342-349
- 147) Fergusson D, Horwood J, Lynskey M. Maternal smoking before and after pregnancy. Effects on behavioural outcome in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-822
- 148) Olds D, Henderson C, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93: 221-227
- 149) Olds D. Tobacco exposure and impaired development: A Review of the evidence. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1997; 3: 257-269
- 150) Lassen K and Oei TPS. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on long term physical and cognitive parameters of child development. *Addict Behav* 1998; 23: 635-653
- 151) Eskenazi B & Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 991-1000

- 152) MacArthur C, Knox EG, Lancashire RJ. Effects at age nine of maternal smoking in pregnancy: experimental and observational findings. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 67-73
- 153) Kotimaa AJ, Moilanen BMI, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, Hartikainen A and Jarvelin M. Maternal smoking and hyperactivity in 8 year old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42, 7: 826-833
- 154) Maughan B, Taylor A, Caspi A, Moffitt T. Prenatal smoking and early childhood conduct problems. Testing genetic and environmental associations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 836-843
- 155) Breslau N, Paneth N, Lucia VC, Pollak RP. Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1047-1053
- 156) Buka S, Shenassa E, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003; 160, 11: 1978-1984
- 157) Fergusson D, Woodward LJ, Horwood J. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 721-727
- 158) Milerad J, Sundell H. Nicotine exposure and the risk of SIDS. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 389: 70-72
- 159) National Cancer Institute. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: The report of California Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco Control Monograph No 10. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, *National Cancer Institute* 1999; 9: 4645
- 160) Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52: 1003-1009
- 161) Alm B, Milerad J, Wennergren G, Skjaerven R, Oyen N, Norvenius G, Daltveit AK, Larsen KH, Markestad T, Irgens LM. A case control study of smoking and sudden infant death syndrome in the Scandinavian countries, 1992-1995. *Arch Dis Child* 1998; 78: 329-334

- 162) World Health Organization. Tobacco free initiative: International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health. *Action on smoking and health* 1999; available at: ash.org/who-ets-rpt.html
- 163) Chong DSY, Yip PSF, Karlberg J. Maternal smoking: an increasing unique risk factor for sudden infant death syndrome in Sweden. *Acta Paediatr* 2004; 93: 471-478
- 164) Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child* 2000; 83: 203-206
- 165) Daltveit AK, Irgrens LM, Oyen N, Skjaerven R, Maarkestad T, G Wennergren. Circadian variations in sudden infant death syndrome: associations with maternal smoking, sleeping positions and infections. The Nordic Epidemiological SIDS Study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1007-1013
- 166) Ericson A, Kollin B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 348-351
- 167) Khoury M, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child* 1989; 13: 333-337
- 168) Li DK, Mueller BA, Hickok DE, Daling JR, Fantel AG, Checkoway H, Weiss NS. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies. *Am J Public Health* 1996; 86: 249-253
- 169) Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 1997; 87: 29-32
- 170) Evans DR, Newcombe RG, Cambell H. Maternal smoking habits and congenital malformations: a population study. *BMJ* 1979 ; 6183: 171-173
- 171) Cassano PA, Koepsell TD, Farwell JR. Risk of febrile seizures in childhood in relation to prenatal maternal cigarette smoking and alcohol intake. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 462-473
- 172) Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334-341
- 173) Hardy JP and Mellits ED. Does maternal smoking during pregnancy have a long term effect on the child? *Lancet* 23.12.1972; 1332-1336

- 174) Rantakallio P. A follow-up study up to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 747-753
- 175) Fogelman KR, Manor O. Smoking in pregnancy and development into early adulthood. *BMJ* 1988; 297 : 1233-1236
- 176) Barr HM, Streissguth AP, Martin DC, Herman CS. Infant size at 8 months of age: relationship to maternal use of alcohol, nicotine, and caffeine during pregnancy. *Pediatrics* 1984; 74: 336-341
- 177) Jacobson JL, Jacobson SW and Sokol RJ. Effects of prenatal exposure to alcohol, smoking and illicit drugs on postpartum somatic growth. *Alcohol Clin Res* 1994; 8: 317-323
- 178) Conter V, Cotrinovis I, Rogari P, Riva L. Weight growth in infants born to mothers who smoked during pregnancy. *BMJ* 1995; 310: 768-771
- 179) Fox NL, Sexton M, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco. 1: effects on physical growth at age three. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 66-71
- 180) Rona RJ, Chinn S, Du Ve Florey C. Exposure to cigarette smoking and children growth. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 402-409
- 181) Day NL, Cornelius D, Goldschmidt L, Richardson G, Robles N, Taylor P. The effects of prenatal tobacco and marihuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 407-414
- 182) Eskenazi B and Bergmann JJ. Passive and active maternal smoking during pregnancy, as measured by serum cotinine and postnatal smoke exposure. I. Effects on physical growth at age 5 years. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (9 suppl): S10-S18
- 183) Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 513-525
- 184) Fried PA, James DS, Watkinson B. Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 431-436
- 185) Jones G, Riley M, Dwyer T. Maternal smoking during pregnancy, growth and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 146-151

- 186) Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB, the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 967-971
- 187) Ong KKL, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML and Dunger DB for the ALSPAC study team. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002; 52: 863-867
- 188) Widerøe M, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 171-179
- 189) Li L, Manor O, Power C. Early environment and child-to-adult growth trajectories in the 1958 British birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 185-192
- 190) Little RE, Lambert MD, Worthington-Roberts B and Ervin CH. Maternal smoking during lactation: relation to infant size at one year of age. *Am J Epidemiol* 1994; 144: 544-554
- 191) Boshuizen HC, Verkerk PH, Reerink JD, Herngreen P, Zaadstra BM and Verloove-Vanhorick SP. Maternal smoking during lactation: relation to growth during the first year of life in a Dutch Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 117-126
- 192) Pirani BB. Smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1978; 33: 1-13
- 193) Lambers D, Clark K. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996; 20: 115-126
- 194) Cole P. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *J Obstet Gynaec Br Common* 1972; 79: 782-787
- 195) Naeye RL. Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and neonate. In: RL.Naeye ed. Disorders of placenta, fetus and neonate: diagnosis and clinical significance. *St Louis: Mosby Year Book* 1992: 77-91
- 196) Malanga C, Kosofsky B. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol* 1999; 26: 17-37
- 197) Garrison R, Feinleib M, Castelli W, McNamara P. Cigarette smoking as a confounder of the relationship between relative weight and long-term mortality. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1983; 249: 2199-2203

- 198) O'Hara P, Connett J, Lee W, Nides M, Murray R, Wise R. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 821-830
- 199) Thun M, Colditz G. Invited Commentary on Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 831-832
- 200) Froom P, Kristal-Boneh E, Melamed S, Gofer D, Benbassat J, Ribak J. Smoking cessation and body mass index of occupationally active men: The Israeli CORDIS study. *Am J Publ Health* 1999; 89: 718-722
- 201) Grunberg NE, Bowen DJ, Maycock VA, Nespor SM. The importance of sweet taste and caloric content in the effects of nicotine on specific food consumption. *Psychopharmacol (Berl)* 1985; 87: 198-203
- 202) Grunberg NE, Bowen DJ. The role of physical activity in nicotine's effects on body weight. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23: 851-854
- 203) Perkins KA. Metabolic effects of cigarette smoking. *J Appl Physiol* 1992; 72: 401-409
- 204) Grunberg NE, Popp KA, Bowen DJ, Maycock VA, Nespor SM, Winders SE, Eury SE. Effects of chronic nicotine administration on insulin, glucose, epinephrine and norepinephrine. *Life Sci* 1988; 42: 161-170
- 205) Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 1999; 48: 804-808
- 206) Carney RM, Goldberg AP. Weight gain after cessation of cigarette smoking. A possible role of adipose - tissue lipoprotein lipase. *N Engl J Med* 1984; 310: 614-616
- 207) Smith JR, Landaw SA. Smokers polycythemia. *N Engl J Med* 1978; 298: 6-10
- 208) Varvarigou A, Beratis NG, Makri M, Vagenakis AG. Increased levels and positive correlation between erythropoietin and hemoglobin concentrations in newborn children of mothers who are smokers. *J Pediatr* 1994; 124: 480-482
- 209) Bili H, Mamopoulos M, Tsantali C, Tzevelekis P, Malaka K, Mantalenakis S, Farmakides G. Elevated umbilical erythropoietin levels during labor in newborns of smoking mothers. *Am J Perinatol* 1996; 13: 85-87
- 210) Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Umbilical cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by maternal smoking. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 433-435

- 211) Cederqvist LL, Spilgeman S, Litwin SD. The fetal serum a-fetoprotein and its relationship to immunoglobulins and birth weight at term. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 233-237
- 212) Beratis NG, Varvarigou A, Christofidou M, Vassilakos P, Tsapanos V, Kourounis G. Cord blood alpha-fetoprotein concentrations in term newborns of smoking mothers. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 583-588
- 213) Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW, Royston P, Knight GJ, Haddow JE, Palomai GE, Canick JA. The effect of smoking on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotropin, progesterone, and dihydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 272-274
- 214) Spenser K. The influence of smoking on maternal serum AFP and beta-hCG levels and the impact of screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998; 18: 225-234
- 215) Heinonen S, Rynanen M, Kirkinen P. The effects on fetal development of high alpha-fetoprotein and maternal smoking. *Am J Public Health* 1999; 89: 561-563
- 216) Day NL, Richardson GA, Geva D, Robles N. Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(4): 786-794
- 217) Dunn HG, Mc Burney AK, Ingram S, Hunter CM. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the child's subsequent development: I: Physical growth to the age of 6.5 years. *Can J Public Health* 1976; 67(6): 499-505
- 218) Fried PA, O'Connell CM. A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth. *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9(2): 79-85
- 219) Lindsay CA, Thomas AJ, Catalano PM. The effect of smoking tobacco on neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1124-1128
- 220) Naeye RL. Influence of maternal cigarette smoking during pregnancy on fetal and childhood growth. *Obstet Gynecol* 1981; 57(18): 18-21
- 221) Peacock JL, Bland JM, Anderson HR, Brooke OG. Cigarette smoking and birth weight: type of cigarette smoked and a possible threshold effect. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 405-412

- 222) Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol* 1999; 50(2): 177-183
- 223) Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fush C, Hesse V. Sex specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy. *Eur J Pediatr* 2006; 165(11): 757-761