

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

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγήτης Γ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

ΣΧΕΣΗ ΣΕΙΡΑΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ
ΛΟΓΟ ΑΓΟΡΙΩΝ/ΚΟΡΙΤΣΙΩΝ ΚΑΙ
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΑΥΞΗΣΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΣΠΑΣΙΑ Β. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2014

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΠΕΡΑΤΗΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΠΕΡΑΤΗΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής, επιβλέπων καθηγητής
2. κ. ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΜΑΝΤΑΓΟΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, μέλος τριμελούς επιτροπής
3. κα. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΗΓΟΥ, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, μέλος τριμελούς επιτροπής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΠΕΡΑΤΗΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
2. κ. ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΜΑΝΤΑΓΟΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
3. κα. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΗΓΟΥ, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
4. κ. Γ. ΚΟΥΡΟΥΝΗΣ, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
5. κα. Β. ΓΚΡΕΚΑ-ΣΠΗΛΙΩΤΗ, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
6. κ. Γ. ΔΕΚΑΒΑΛΑΣ, Καθηγητής – Διευθυντής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής
7. κ. Δ. ΧΡΥΣΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας Τμήματος Ιατρικής Παν/μίου Πατρών, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Στις κόρες μου

Ιωάννα, Άννα-Μαρία, Αδαμαντία, Βασίλεια-Ζωή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Νικόλαο Γ. Μπεράτη για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου στα πλαίσια της υλοποίησης της δικής του ερευνητικής ιδέας και την προσωπική του βοήθεια και καθοδήγηση για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών κα. Αναστασία Βαρβαρήγου χωρίς την συνεργασία, την συμπαράσταση και την επιμονή της οποίας θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής – Νεογνολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Στέφανο Μανταγό ο οποίος υπήρξε πολύτιμος δάσκαλος και μου μετέδωσε την αγάπη για την Παιδιατρική από τα φοιτητικά μου χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

	Σελίδα
I <u>Εισαγωγή</u>	9
II <u>Κάπνισμα και κύηση</u>	11
Α. Επιδημιολογία	11
Β. Καταγραφή ημερήσιας κατανάλωσης καπνού	13
Γ. Έκτοπη κύηση – υποτροπιάζουσες αποβολές	16
Δ. Πρώιμη αποκόλληση πλακούντα – προδρομικός πλακούντας	18
Ε. Ανωμαλίες πλακούντα και μητροπλακουντιακής μονάδος – διαταραχές κυκλοφορίας των ομφαλικών αγγείων	20
ΣΤ. Έκβαση Τοκετού	23
III <u>Κάπνισμα και νεογνό</u>	24
Α. Προωρότητα	24
Β. Εγκεφαλικές αιμορραγίες – εγκεφαλική ροή αίματος	26
Γ. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	27
Δ. Περιγεννητική θνησιμότητα	28
Ε. Βάρος γέννησης, περίμετρος κεφαλής	30
ΣΤ. Παθητικό κάπνισμα στην εγκυμοσύνη	32
Ζ. Διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη	34
Η. Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες – διαταραχές αρτηριακής πίεσης	36
IV <u>Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη και βρέφος – παιδί</u>	38
Α. Παθήσεις αναπνευστικό – ατοπία	38
Β. Νοσοκομειακή νοσηλεία των παιδιών	43

Γ. Κακοήθειες	44
Δ. Προβλήματα συμπεριφοράς, νοητικής ανάπτυξης, λειτουργιών αντίληψης και σχολικής απόδοσης στην παιδική ηλικία	46
Ε. Ψυχιατρικές επιπτώσεις – εθισμοί	53
ΣΤ. Σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου βρεφών	54
Ζ. Συγγενείς ανωμαλίες	57
Η. Πυρετικοί σπασμοί	59
 V <u>Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη</u>	 60
 VI <u>Κάπνισμα και σωματικό βάρος ενηλίκων καπνιστών</u>	 63
 VII <u>Διαφοροποίηση του φύλου</u>	 65
 VIII <u>Παράγοντες που επιδρούν στο λόγο αγόρια/κορίτσια (sex ratio)</u>	 68

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

X <u>Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης</u>	72
 XI <u>Μέθοδοι – Νεογνά μελέτης</u>	 72
Α. Στοιχεία της μελέτης	72
Β. Στατιστική ανάλυση	74
 XII <u>Αποτελέσματα</u>	 75
 XIII <u>Συζήτηση</u>	 80
 XIV <u>Συμπέρασμα</u>	 84

3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

4. SUMMARY

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι. 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 [ορίσθηκε ως βάρος γέννησης $<2,5$ 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 καθ' όλη 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 αρρενα 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.

II. Κάπνισμα και κύηση

II A. 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 (4).

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 (5).

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.) [$p < 0,001$] (6).

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 (7).

Σε πιο πρόσφατη ανάλυση, οι Ebrahim και συνεργάτες (8) 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 συνεργάτες (9) 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.

II Β. Καταγραφή ημερήσιας κατανάλωσης καπνού

Οι Luck και συνεργάτες (10) 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 2^η ημέρα ζωής, παρότι το έμβρυο εκτιθόταν στον καπνό του τσιγάρου κατά την ενδομήτρια ζωή. Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με τους Greenberg και συνεργάτες (11), 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 (12, 13, 14) 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 συνεργάτες (15), 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 (16) 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 συνεργάτες (17).

Ανάλυση 448 συμμετεχόντων σε εθνικό πρόγραμμα περιγεννητικής μελέτης (1959-1966) που έγινε από τους Klebanoff και συνεργάτες (18) 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 συνεργάτες (19) 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.

11 Γ. Έκτοπη κύηση - υποτροπιάζουσες αποβολές

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος στο κύημα από τα πολύ πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Οι Chow και συνεργάτες (20) 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. (21) επιβεβαίωσε το ρόλο του καπνίσματος ως ανεξάρτητου και δόσοεξαρτώμενου παράγοντα κινδύνου για εξωμήτριο κύηση (ΣΚ=1,9). Όταν το κάπνισμα μελετήθηκε ως συνεχής μεταβλητή, η δόσοεξαρτώμενη 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. (22) επίσης ανέφεραν ότι, το κάπνισμα της μητέρας συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο έκτοπης κύησης και η δράση του ήταν δόσοεξαρτώμενη. 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 (23) 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 συνεργάτες (24) 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 συνεργάτες (25) 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 συνεργάτες (26) διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού και αλκοόλης και της εκδήλωσης αυτόματων εκτρώσεων. Η δράση του τσιγάρου ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι Chatenoud και συνεργάτες (27) 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 συνεργάτες (28) 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 (29) ανακοίνωσε ότι γυναίκες που κάπνιζαν 10-19 και 20 ή περισσότερα τσιγάρα ημερησίως δεν έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής, όταν ληφθούν υπ' όψιν άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η λήψη αλκοόλης και καφεΐνης.

II Δ. 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. Πρώωρη 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 (30).

Πρώτοι οι Meyer και συνεργάτες (31) 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 (32) 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 συνεργάτες (33) 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 δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων ή σχέση μεταξύ της διάρκειας του καπνίσματος και του κινδύνου για προδρομικό πλακούντα. Οι Eriksen και συνεργάτες (34) διαπίστωσαν αύξηση του ΣΚ για προδρομικό πλακούντα κατά 2,5 φορές στις καπνίστριες, μετά από έλεγχο για επίδραση άλλων παραγόντων. Οι Chelmow και συνεργάτες (35) έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καισαρική τομή στις καπνίστριες λόγω μεγαλύτερης πιθανότητας ύπαρξης προδρομικού πλακούντα.

Νεότερες μελέτες, όπως των Tuthill και συνεργάτες (36) δείχνουν διπλάσιο κίνδυνο για πρώιμη αποκόλληση του πλακούντα, ενώ μια πολύ πρόσφατη μελέτη των Sanchez και συνεργάτες (37) σε 255 Περουβιανές γυναίκες με πρώιμη αποκόλληση του πλακούντα καταλήγει σε αντίθετο συμπέρασμα, δηλαδή ότι το κάπνισμα δεν αυξάνει την πιθανότητα αποκόλλησης του πλακούντα.

II Ε. 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 (38), καθώς επίσης και στο τέλος της κύησης, όπως ατροφικές λάχνες στην περιφερική περιοχή του πλακούντα (39). Ο Vogt Isaksen (40) 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 συνεργάτες (41), 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 (42) 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 (43) βρήκαν ότι η αιμάτωση των λαχνών του πλακούντα των καπνιστριών εγκύων ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με εκείνη των μη καπνιστριών. Οι Morrow και συνεργάτες (44) 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 (45) 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 Irion (46), 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 συνεργάτες (47) 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 συνεργάτες (48), 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 Newham και συνεργάτες (49) 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.

II Z. Έκβαση τοκετού

Η Kallen (50) παρουσίασε τα ευρήματα μεγάλης μελέτης σε δείγμα 1.413.811 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 5^ο λεπτό και η περιγεννητική θνησιμότητα. Ελήφθησαν υπ' όψιν 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 15.000, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 9% όλων των περιπτώσεων και το 1% όλων των νεογνών που γεννήθηκαν στην Σουηδία την περίοδο της μελέτης.

III. Κάπνισμα και νεογνό

III Α. Προωρότητα

Το κάπνισμα συμπεριλήφθηκε στις αιτίες της πρόωρης ρήξης των υμένων από τους Evaldson και συνεργάτες (51). 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 συνεργάτες (52) 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 συνεργάτες (53), δηλαδή διπλασιασμό του κινδύνου για πολύ πρόωρο τοκετό (<32 εβδομάδες) στις καπνίστριες.

Οι Williams και συνεργάτες (54) βρήκαν ότι οι γυναίκες που κάπνιζαν καθ' όλη 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 (55) καταλήγει στο ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 15% όλων των πρόωρων τοκετών. Μελέτη των Burguet και συνεργάτες (56) 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 συνεργάτες (57) 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 συνεργάτες (58) 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 συνεργάτες (59), σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στην Ιταλία, δεν βρήκαν να υπάρχει καμία σχέση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας και πρόωρου τοκετού.

III B. Εγκεφαλικές αιμορραγίες - εγκεφαλική ροή αίματος

Οι Spinillo και συνεργάτες (60) 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 υπ' όψιν η συνύπαρξη χαμηλού βάρους γέννησης ή συνδρόμου υαλοειδούς μεμβράνης. Οι ίδιοι συγγραφείς σε άλλη μελέτη (61) 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 (62), το οποίο φαίνεται να αυξάνεται, έστω και σε μικρό βαθμό, όταν η μητέρα είναι βαριά καπνίστρια.

Οι Khaliq και συνεργάτες (63) 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 επηρέαζαν τη CBFV, όπως προωρότητα <35 εβδομάδες, χαμηλό βάρος γέννησης, μέση αρτηριακή πίεση <30 mmHg, περιγεννητική ασφυξία, περικοιλιακή αιμορραγία, ανοικτός βοτάνειος πόρος, Ht >65%, υπέρταση ή διαβήτης της μητέρας, κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών.

III Γ. 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% (64). Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν στη μελέτη των White και συνεργάτες (65), τα οποία αντιστοιχούσαν σε επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης κατά 1,5 εβδομάδα στα νεογνά των καπνιστριών μητέρων.

III Δ. Περιγεννητική θνησιμότητα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας αναλόγως της βαρύτητας του καπνίσματος. Οι Meyer και συνεργάτες (66) 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 συνεργάτες (67) 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 συνεργάτες (68), έχοντας λάβει υπ' όψιν διάφορες μεταβλητές, όπως τη φυλή, την ηλικία, τη σειρά τεκνοποίησης, το επίπεδο εκπαίδευσης και την οικογενειακή κατάσταση της μητέρας.

Ο Wilcox (69) 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 συνεργάτες (70) 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 συνεργάτες (36), 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 συνεργάτες (55).

Οι Salihu και συνεργάτες (71) βρήκαν ότι η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν κατά 40% υψηλότερη στις καπνίστριες μητέρες και ο κίνδυνος αύξανε κατά δόσοεξαρτώμενη 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 (72), 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 ($SK=1,49$) που σχετιζόταν με το κάπνισμα, αφού ελήφθησαν υπ' όψιν συμπαράγοντες που μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Οι γυναίκες ηλικίας >40 ετών παρουσίαζαν το μικρότερο κίνδυνο για νεογνικό θάνατο ($SK=1,03$).

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 συνεργάτες (59), οι οποίοι δεν βρήκαν να υπάρχει καμία σχέση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας και περιγεννητικών θανάτων.

III Ε. 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] (73).

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 (74) 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 συνεργάτες (75) 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 συνεργάτες (76), καθώς και οι Harisson και συνεργάτες (77), 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 συνεργάτες (78) 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 (79) 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 (1.362.169 νεογνά) που πραγματοποιήθηκε στην Σουηδία από την Kallen (80), 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 υπ' όψιν 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.

III ΣΤ. 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 συνεργάτες (81) 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 συνεργάτες (75) βρήκαν μη σημαντική ελάττωση (0,5%) του βάρους γέννησης στις παθητικές καπνίστριες.

Οι Zhang και συνεργάτες (82) 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 δόσοεξαρτώμενη σχέση με τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζει ο πατέρας.

Προσφάτως, οι Dejin-Karlsson και συνεργάτες (83) 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 συνεργάτες (16) 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 συνεργάτες (84) 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.

III Z. Διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη

Οι MacArthur και Knox (85) 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 συνεργάτες (86) 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 συνεργάτες (87) 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 συνεργάτες (88) 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 32^η εβδομάδα της κύησης. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 9.802 μη καπνίστριες, 2.340 ήπιες καπνίστριες (1-9 τσ./ημ.) και 2.097 βαριές καπνίστριες (>10 τσ./ημ.) που συνέχιζαν να καπνίζουν την 32^η εβδομάδα κύησης και

946 γυναίκες που κάπνιζαν στην πρώτη επίσκεψη και είχαν διακόψει το κάπνισμα την 32^η εβδομάδα κύησης. Βρέθηκε ότι η διακοπή του καπνίσματος πριν από την 32^η 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.

III Η. Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες – διαταραχές αρτηριακής πίεσης

Οι Beratis και συνεργάτες (89) 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 εξαφανίσθηκαν 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 (90). 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 12^ο μήνα της ζωής, ενώ στην ηλικία των 24 μηνών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά από τα παιδιά των μη καπνιστριών μητέρων.

Οι Morley και συνεργάτες (91) 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 33^η εβδομάδα και σημαντικά υψηλότερη σε εκείνα που γεννήθηκαν μετά την 33^η εβδομάδα κύησης. Εντός του εύρους 0-40 τσ./ημ. έως τον τοκετό (αφού ελήφθησαν υπ' όψιν 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 (92) 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.

IV. Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη και βρέφος - παιδί

IV Α. 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 συνεργάτες (93) 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 (94) 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 12.743 παιδιά, οι Taylor και συνεργάτες (95) 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 συνεργάτες (96) 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 συνεργάτες (97) 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 συνεργάτες (98) 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 συνεργάτες (99) 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 μεγίστη 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 συνεργάτες (100) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ενδομήτρια έκθεση στο καπνό του τσιγάρου από το κάπνισμα της μητέρας συνδέεται σημαντικά και ανεξάρτητα με επιμέρους 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 υπ' όψιν επίσης, το φύλο, η φυλή, το εισόδημα, η μόρφωση και το προσωπικό κάπνισμα. Πιο αναλυτικά, η μελέτη συμπεριέλαβε 3.361 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 συνεργάτες (101) έδειξε ότι το άσθμα με έναρξη κάτω των 5 ετών και η ενδομήτρια έκθεση στο μητρικό κάπνισμα σχετίζονταν με μεγάλα επιμέρους ελλείμματα στις μετρήσεις των ροών και ότι τα ελλείμματα ήταν μεγαλύτερα μεταξύ των εκτεθειμένων στο κάπνισμα παιδιών που ανέπτυξαν νωρίς άσθμα. Επειδή το πρώιμης έναρξης 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 πρώιμη έναρξη άσθματος.

Ο ίδιος συγγραφέας, σε άλλη δημοσίευση κατά την ίδια περίοδο (102), 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 Murray και συνεργάτες (103) 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 συσχετίσθηκε 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.

IV Β. Νοσοκομειακή νοσηλεία των παιδιών

Οι Wisborg και συνεργάτες (104) μελέτησαν τη σχέση μεταξύ καπνίσματος στην εγκυμοσύνη και νοσηλείας σε νοσοκομείο των βρεφών μικρότερων των 8 μηνών. Παρακολουθήθηκαν 1.974 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 συνεργάτες (105) στο ίδιο περιοδικό, η οποία μελέτησε μεγάλη σειρά 10.400 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 ($ΣΚ=1,24$ με 95% ΔΕ: 1,13-1,36), αφού ελήφθησαν υπ' όψιν 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.

IV 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 συνεργάτες (106) διαπίστωσαν την ύπαρξη δόσοεξαρτώμενης 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 συνεργάτες (107) διαπίστωσαν συσχέτιση του καπνίσματος τόσο του πατέρα όσο και της μητέρας με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αιματολογικών κακώθων νοσημάτων, η δράση δε του καπνίσματος ήταν δόσοεξαρτώμενη. 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 συνεργάτες (108) 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 συνεργάτες (109) εκτίμησαν τον κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας σε σχέση με την αναφερόμενη από τους ίδιους τους γονείς κατανάλωση καπνού τσιγάρου. Συμμετείχαν 1.842 ασθενείς με ΟΛΛ και 517 ασθενείς με

ΟΜΛ και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Ο κίνδυνος για εκδήλωση λευχαιμίας εξετάσθηκε 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 συνεργάτες (110) 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.

IV 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 συνεργάτες (111) 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 κοχλία από τον καπνό του τσιγάρου. Οι Naye και συνεργάτες (112) 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 (113) ανακάλυψαν την ύπαρξη δόσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ του καπνίσματος τσιγάρων και πτωχής ανάπτυξης της γλώσσας και χαμηλής αντίληψης στις ηλικίες των 3 και 4 ετών. Σε μετέπειτα μελέτη (114) είχαν παρόμοια αποτελέσματα στις ηλικίες των 5 και 6 ετών, αφού έλαβαν υπ' όψιν την ηλικία της μητέρας στη γέννηση, το μέσο μορφωτικό επίπεδο των γονέων και το περιβάλλον του σπιτιού.

Οι Weitzman και συνεργάτες (115) ερεύνησαν εάν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του μητρικού καπνίσματος και προβλημάτων συμπεριφοράς σε 2.256 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 δόσοεξαρτώμενης σχέσης.

Οι Fergusson και συνεργάτες (116) 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 υπ' όψιν. Η συσχέτιση παρέμενε σταθερά σημαντική στο διάστημα της μελέτης και βρέθηκε επίσης ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη 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 συνεργάτες (117) 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 (118) 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 υπ' όψιν 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 μονοξείδιο 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 (119) 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 υπ' όψιν 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 (120) 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 συνεργάτες (121) 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 υπ' όψιν, ο ανεξάρτητος προγνωστικός ρόλος του καπνίσματος εξαφανίζεται. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, τα ελλείμματα νοητικής ανάπτυξης που παρατηρούνται θα πρέπει να αντανakλούν 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 συνεργάτες (121) που αποτελεί την μεγαλύτερη έως τώρα πληθυσμιακή προοπτική μελέτη (9.357 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. Συμπέραναν 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 1.116 ζευγάρια διδύμων, μελετήθηκε από τους Maughan και συνεργάτες (123) η σχέση μεταξύ καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη και διαταραχών της διαγωγής και της αντικοινωνικής συμπεριφοράς στις ηλικίες των 5 και 7 ετών, λαμβάνοντας υπ' όψιν 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 συνεργάτες (124) εξετάσθηκε 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.

IV Ε. 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 συνεργάτες (125) 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 συνεργάτες (126) 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 εξετάσθηκαν 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).

ΙV 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 συνεργάτες (127) 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. (128) 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 (129), είχε ως τελικό συμπέρασμα ότι, το μητρικό κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΘΒ (ελήφθησαν υπ' όψιν μεγάλος αριθμός συμπαραγόντων) και ότι η σχέση είναι σχεδόν βέβαια αιτιολογική.

Μελέτη των Alm και συνεργάτες (130) διαπίστωσε ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ($ΣΚ=4,0$) για πρόκληση αιφνίδιου θανάτου του βρέφους με δοσοεξαρτώμενη δράση, και επίσης βρήκε ότι η διακοπή του

καπνίσματος στην εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΘΒ.

Δοσοεξαρτώμενη 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 (131). Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος από αυτές τις εργασίες ήταν 1,4 χωρίς να ληφθούν υπ' όψιν 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. (132) 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 τροποποιήσιμος 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 24.986 παιδιών των Wisborg και συνεργάτες (133) 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 ($\Sigma K=3,5$ 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 1.000 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 συνεργάτες (134) μελετήθηκε ο κirkάδιος 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 κοιμόνταν 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.

IV Z. Συγγενείς ανωμαλίες

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

Οι Ericson και συνεργάτες (135) διαπίστωσαν ότι σημαντικά περισσότερες μητέρες παιδιών με λαγώχειλος ή λυκόστομα ήταν καπνίστριες. Ομοίως, οι Khoury και συνεργάτες (136) 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 συνεργάτες (137) 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 (138) 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 συνεργάτες (139) 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 συνεργάτες (25) 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.

IV Η. Πυρετικοί σπασμοί

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

Οι Cassano και συνεργάτες (140) 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 συνεργάτες (141) 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.

Ν. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη

Ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί μείγμα αερίων και σωματιδίων. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 1.000 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 (142).

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 αγγειοσυσπασση. 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 αμνιοπαρακέντησεις 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 (143).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει, σε ποσοστό μέχρι 5% του όγκου του, μονοξειδίο 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 (144).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει επίσης μικρές ποσότητες υδροκυανικού οξέως (145). 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.

Η παρουσία χρόνιας ιστικής υποξίας στα έμβρυα μητέρων, οι οποίες κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, διαπιστώθηκε από τους Βαρβαρήγου και συν. (146) και Μπεράτης και συν. (147), με μέτρηση αυξημένων συγκεντρώσεων ερυθροποιητίνης στο αίμα ομφαλίου λώρου νεογνών καπνιστριών μητέρων. Επισημαίνεται ότι η υποξία είναι το μόνο ερέθισμα κατά την ενδομήτρια ζωή, το οποίο προκαλεί αύξηση της ερυθροποιητίνης.

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 (148).

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).

VI. Κάπνισμα και σωματικό βάρος ενήλικων 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 (149). Η Μελέτη Υγείας των Πνευμόνων (150, 151) 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. Επανέναρξη του καπνίσματος σχετιζόταν με απώλεια βάρους 1,03-1,75 kg/έτος.

Στην προοπτική μελέτη CORDIS (152) παρακολουθήθηκαν 1.209 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 (153). Επίσης, επιτείνουν την φυσική δραστηριότητα (154), τον ρυθμό μεταβολισμού (155) και την έκκριση κατεχολαμινών. Η νικοτίνη ίσως να επηρεάζει την ομοιόσταση της ινσουλίνης (156), την ευαισθησία των υποθαλαμικών υποδοχέων λεπτίνης και την επακόλουθη σύνθεση της ορμόνης αυτής (157), ή τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στο λιπώδη ιστό (158). 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 τσίγκλες ή διαδερμικά αυτοκόλλητα, επιβραδύνει την πρόσληψη βάρους μετά από τη διακοπή του καπνίσματος.

VII. Διαφοροποίηση του φύλου

Η διαδικασία της διαφοροποίησης του φύλου αφορά σύνθετες επιδράσεις μεταξύ κυτταρικών και ορμονικών λειτουργιών που οδηγεί στην ανάπτυξη ενός θηλυκού ή αρσενικού φαινοτύπου. Πρόσφατες έρευνες στη μοριακή βιολογία του γονιδίου SRY, έδωσε εξηγήσεις για το μηχανισμό της σεξουαλικής ανάπτυξης. Οι μελέτες όρισαν δυο κανόνες για τον προσδιορισμό του φύλου. Ο πρώτος είναι ότι η διαφοροποίηση των γονάδων σε ωοθήκες ή όρχεις προσδιορίζει την επακόλουθη διαφοροποίηση του εμβρύου. Ο δεύτερος κανόνας αφορά τη χρωμοσωμική βάση του προσδιορισμού του φύλου. Το 1959, ανακαλύφθηκε ότι τα άτομα με ένα X και χωρίς χρωμόσωμα Y ήταν θήλεα και τα άτομα με πολλαπλά χρωμοσώματα X και ένα Y ήταν άρρενα. Αυτά τα δεδομένα υποδείκνυαν ότι πρέπει να υπάρχει ένα σταθερό γονίδιο (ή γονίδια) στο χρωμόσωμα Y απαραίτητο για την ανάπτυξη των όρχεων. Αυτή η γενετική οντότητα ονομάστηκε παράγοντας προσδιορισμού των όρχεων ή TDF (testis determining factor). Το 1990, ένα γονίδιο που ονομάστηκε SRY κλωνοποιήθηκε από το Y χρωμόσωμα και προτάθηκε σαν υποψήφιο γονίδιο για τον TDF.

Το SRY παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του φύλου:

A)αποτελείται από ένα εξόνιο που κωδικοποιεί έναν ρυθμιστικό παράγοντα,B)ανήκει σε μία ομάδα γονιδίων, τα SOX (SRY-box related), με κοινό πρωτεϊνικό τμήμα (HMG-high mobility group dox) που προστίθεται στο DNA και το μεταβάλλει παίζοντας έτσι ρόλο στην έκφραση γονιδίων, σημαντικών στην εμβρυογένεση και διαφοροποίηση του φύλου.

Το SRY θεωρείται ένα γονίδιο το οποίο όταν δοθεί σε έμβρυα ποντικών με γονότυπο xx είναι ικανό να εκτρέψει την οδό του θηλυκού φαινότυπου σε αρσενικό φαινότυπο. Το γονίδιο SRY κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη πρόσδεσης στο DNA (DNA-binding protein) η οποία ενεργοποιεί την μεταγραφή γονιδίων στην οδό της σεξουαλικής διαφοροποίησης. Φαίνεται ότι το SRY λειτουργεί κατά τη διάρκεια των σταδίων διαφοροποίησης των όρχεων, ενώ άλλα

γονίδια, όπως τα WT-1, SOX-9, DAX-1, SX-1, M33, fgfg και Wnt4 χρειάζονται για να σχηματιστούν τα βλαστικά κύτταρα (germ cells) και να επιτρέψουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίησή τους. Αυτά τα γονίδια εκφράζονται σε συγκεκριμένους ιστούς κατά την εμβρυογένεση και η δυσλειτουργία τους έχει επιπτώσεις στον γονότυπο του φύλου:

Τόπος	Γονίδιο	Φαινότυπος	Μηχανισμός
17q24	SOX9	Υπεύθυνο για καμπτομελική δυσπλασία και δυσγενεσία γονάδων όταν τροποποιηθεί • Μετάλλαξη XY θήλυ • Διπλασιασμός XX άρρεν	• Απλή ανεπάρκεια • Υπερέκφραση
9q34	SF-1 πυρηνικός υποδοχέας απαραίτητος για τη βιοσύνθεση στεροειδών	XY θήλυ	Απλή ανεπάρκεια
11q13	WT1 – Wilms tumor	XY θήλυ, σύνδρομο WAGR	Απλή ανεπάρκεια
1q35	Wnt4 - παίζει ρόλο στον σχηματισμό πόρων του Muller, ρυθμίζει το γονίδιο DAX-1	XY θήλυ	Υπερέκφραση
9q24.3-pter	DMTRI	XY θήλυ	Απλή ανεπάρκεια
10q25-qter	SRA	XY θήλυ	Απλή ανεπάρκεια
Xp21.2-p22.2	DSS (dosage sensitive sex reserval)	XY θήλυ	Διπλασιασμός γονιδίου
Xq11-q12	Androgen receptor gene	XY θήλυ	Απλή ανεπάρκεια

Παρ' όλο που τα παραπάνω δεν είναι πλήρως αντιληπτά ακόμα, η μορφογένεση των όρχεων χαρακτηρίζεται από την έκκριση MIS (Mullerian Inhibitory Substance) από τα κύτταρα Sertoli και τεστοστερόνη από τα κύτταρα Leydig.

Μελέτες του SRY σε μια κυτταρική σειρά από γονάδες εμβρύων ανέδειξαν ενεργοποίηση ενός γονιδιακού δρόμου που οδηγεί στην έκφραση του MIS. Μόρια του SRY που είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντιστροφή του φύλου έδειξαν αλληλεπιδράσεις με το DNA και απέτυχαν στο να εκφράσουν το MIS.

Απουσία του SRY οι γονάδες μετατρέπονται σε ωοθήκες, οι πόροι Muller μετατρέπονται σε εσωτερικά γεννητικά όργανα θήλεως (σάλπιγγες, μήτρα, κόλπος) και οι ωοθήκες εκκρίνουν οιστραδιόλη

που θα οδηγήσει στο σχηματισμό εξωτερικών γεννητικών οργάνων θήλεων.

Μερικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες επισημαίνουν την παρουσία σημαντικών γονιδίων του φύλου. Η μονοσωμία 9q και 10q καθώς και ο τόπος 17q24-25 έχουν σχετιστεί με αντιστροφή του Υγ. Το τελευταίο είναι μια βαριά μορφή νανισμού (campromelic dysplasia). Επίσης ο διπλασιασμός του Χρ21-22 συσχετίζεται με Χγ αντιστροφή. Αυτό το σφάλμα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον καθώς συνεπάγεται την ύπαρξη ενός δόσοεξαρτώμενου γονιδίου που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση του φύλου. Μεταλλάξεις σε γονίδια με λιγότερη ειδική δράση μπορούν επίσης να προκαλέσουν αλλαγή του φύλου με έναν πιο έμμεσο τρόπο.

VIII. Παράγοντες που επιδρούν στο λόγο αγόρια/κορίτσια (sex ratio)

Παγκοσμίως η σχέση αγόρια προς κορίτσια (sex-ratio) στις ζώσες γεννήσεις παρουσιάζει υπεροχή στα αγόρια. Εκφράζεται ως ο αριθμός των αγοριών ανά 100 θήλεα νεογνά, ή το ποσοστό των αγοριών στο σύνολο των γεννήσεων και παρουσιάζει ποικιλία που πιθανόν επηρεάζεται από εθνικούς, περιβαλλοντικούς και βιολογικούς παράγοντες.

Πληθυσμοί μαύρων έχουν τη μικρότερη αναλογία αγόρια/κορίτσια ενώ Ασιατικοί πληθυσμοί έχουν τη μεγαλύτερη (161). Σύμφωνα με τον Guilmoto (162) ο λόγος αγοριών/κοριτσιών στην Ασία από το 1950 έως το 2005 παρουσίασε σταθερότητα 1,05. Στην Ευρώπη ο λόγος αγόρια/κορίτσια διαμορφώνεται στο 1,06 (163) ενώ στην Αμερική 1,05 (164).

Ένα καλά μελετημένο φαινόμενο είναι, η αύξηση της αναλογίας αυτής κατά την διάρκεια και αμέσως μετά από μακρόχρονους πολέμους (165, 166).

Αύξηση των αγοριών έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα, λιπώδους εκφύλισης του ήπατος στην εγκυμοσύνη, τοξιναιμίας (167) δερματοπαθειών της εγκυμοσύνης (168), φορέων ηπατίτιδας B και των δύο φύλλων (169) και νεογνών που γεννήθηκαν με IVF και έγινε εμβρυομεταφορά στο στάδιο της βλαστοκύστης (170).

Πάντως οι μικρές διάρκειας πόλεμοι (171) και οι όλεθροι διαταράσσουν την αρμονική λειτουργία των κοινωνιών και φαίνεται ότι οδηγούν στην ελάττωση του λόγου αγόρια/κορίτσια (172, 173). Χαμηλή αναλογία αγόρια/κορίτσια έχει επίσης αναφερθεί σε διάφορες περιπτώσεις, όπως ο διεισδυτικός πλακούντας (167), καλοήθης υπερέμεση (174), οροθετικότητα για λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (175) και μεθυλ-υδραργυρική δηλητηρίαση (176). Επίσης υπάρχουν μελέτες που επισημαίνουν πατρικούς παράγοντες που ελαττώνουν τον λόγο αγόρια/κορίτσια, όπως η έκθεση σε διοξίνες (177 έως 180), η έκθεση σε μη-ιονισμένη ακτινοβολία

(181) και η ενασχόληση επαγγελματικά με καταδύσεις (182). Όμως υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αυξανόμενο λόγο αγόρια/κορίτσια μετά από έκθεση του πατέρα σε διοξίνες (183, 184), ένα εύρημα που ίσως σχετίζεται με τα διαφορετικά βιολογικά αποτελέσματα των χημικά διαφορετικών διοξινών.

Υπάρχει μεγάλος αριθμός δημοσιευμένων εργασιών που έχουν μελετήσει την επίδραση της μητρικής και πατρικής ηλικίας και του αριθμού των τόκων στην αναλογία αγόρια/κορίτσια, αλλά τα αποτελέσματα αυτών είναι αντιφατικά (185 έως 188) πιθανών γιατί η επίδραση αυτών των παραγόντων είναι μηδαμινή και επηρεάστηκαν και από άλλες παραμέτρους.

Ομοίως αντιφατικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε δύο μελέτες που ερεύνησαν την αναλογία αγόρια/κορίτσια σε νεογέννητα υπερπολύτοκων γυναικών, δηλαδή γυναικών που έχουν κάνει 10 ή περισσότερους τοκετούς. Σε μία από αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό κοριτσιών – αντί αγοριών – με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας (190), ενώ στην άλλη μελέτη δεν υπήρχε σημαντική αλλαγή στο λόγο αγόρια/κορίτσια σύμφωνα με την σειρά γέννησης ή την ηλικία της μητέρας (191).

Επίσης, διάφορα αποτελέσματα προκύπτουν από μελέτες που διερεύνησαν τα αποτελέσματα του καπνίσματος στην αναλογία αγόρια/κορίτσια. Οι Fukuda και συνεργάτες (192) αναφέρουν ότι το κάπνισμα κατά την περίοδο της σύλληψης σχετιζόταν με ελάττωση της αναλογίας αγόρια/κορίτσια συσχετιζόμενο με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ανά ημέρα, τόσο οι μητέρες όσο και οι πατεράδες. Αντίστροφα, σε μια μεγάλη μελέτη από την Σουηδία του Mills και συνεργατών (193) καμία σχέση δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στο κάπνισμα της μητέρας κατά την περίοδο της σύλληψης και του λόγου αγόρια/κορίτσια. Ο Obel και συνεργάτες (194) βρήκαν μια μη σημαντική μικρή ελάττωση στην αναλογία αγόρια/κορίτσια ενώ ο Leung και συνεργάτες (195) και οι Hernon και συνεργάτες (196) παρουσίασαν μια μη σημαντική στατιστικά αύξηση στην αναλογία αγόρια/κορίτσια όταν ο πατέρας κάπνιζε. Έτσι όλες οι μελέτες που ακολούθησαν την εργασία των

Fukuda και συνεργατών απέτυχαν στο να δείξουν μια σημαντική σχέση μεταξύ γονικού καπνίσματος και αναλογίας αγόρια/κορίτσια. Αυτά τα φαινομενικώς αντιφατικά αποτελέσματα μπορεί να προκύπτουν από επιδράσεις άλλων παραμέτρων που προκαλούν απόκλιση της αναλογίας αγόρια/κορίτσια στην έκφραση του φύλου. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των σεξουαλικών επαφών και της γέννησης περισσότερων αγοριών (197). Αυτή η σχέση πάντως φαίνεται να είναι μικρού μεγέθους (198).

Για να εξηγήσει την αποδεδειγμένη διακύμανση της αναλογίας αγόρια/κορίτσια, ο James (198, 199) έχει διατυπώσει την υπόθεση ότι ο λόγος αγόρια/κορίτσια κατά ένα μέρος ελέγχεται από τα ορμονικά επίπεδα των γονέων κατά την σύλληψη: υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων και τεστοστερόνης σχετίζονται με τη γέννηση αγοριών και υψηλές συγκεντρώσεις προγεστερόνης και γοναδοτροπινών με κορίτσια. Εναλλακτικά, για την εξήγηση της ρύθμισης της αναλογίας αγόρια/κορίτσια, ο Jongbloet (200) διατύπωσε την υπόθεση του ασθενούς ωαρίου και την ενδογενώς προτιμώμενη γονιμοποίηση ανώριμου ωοκυττάρου από V-φέροντα σπερματοκύτταρα. Αυτό έχει ως επακόλουθο την μείωση του αριθμού αρρένων εμβρύων.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Χ. Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης

Γνωρίζοντας την υπόθεση, ότι ο λόγος αγόρια προς κορίτσια επηρεάζεται από τα ορμονικά επίπεδα των γονιών και ότι οι καπνίστριες έχουν υψηλές συγκεντρώσεις στεροειδών ορμονών, που στη συνέχεια ελλατώνονται, διερευνήσαμε το αποτέλεσμα του καπνίσματος της μητέρας και του αριθμού των τσιγάρων ανά ημέρα στον λόγο αγόρια/κορίτσια και σε σχέση με τον αριθμό των τόκων και την ηλικία της μητέρας.

ΧΙ. Μέθοδοι – Νεογνά Μελέτης

ΧΙ Α. Στοιχεία της μελέτης

Για τη συλλογή των στοιχείων-δεδομένων χρησιμοποιήσαμε τα ιστορικά των νεογνών από το νεογνικό τμήμα της Παιδιατρικής Κλινικής, του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πάτρας, στο χρονικό διάστημα Ιανουάριος του 1993 μέχρι Δεκέμβριος του 2002.

Στα ιστορικά υπήρχαν αναλυτικά πληροφορίες για το μητρικό κάπνισμα για μια προοπτική μελέτη της επίδρασης του καπνού του τσιγάρου στην ενδομήτρια αύξηση. Όλα τα τελειόμηνα νεογνά που είχαν πλήρη στοιχεία στο ιστορικό για το κάπνισμα της μητέρας και τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα που κάπνιζε στο διάστημα των τριών μηνών πριν την σύλληψη και κατά τη διάρκεια της κύησης συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Τα δεδομένα του καπνίσματος της μητέρας, προσδιορίστηκε από ερωτηματολόγιο που δόθηκε στις μητέρες από τον παιδίατρο του τμήματος κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο μετά τον τοκετό.

Ως καπνίστριες προσδιορίστηκαν οι μητέρες που κάπνιζαν ένα ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα.

Τα παραπάνω κριτήρια πληρούσαν 2108 νεογνά:

665 από μητέρες που κάπνιζαν κατά την περίοδο της σύλληψης και της εγκυμοσύνης και 1443 από μητέρες που δεν κάπνιζαν.

Κατά την 10ετή περίοδο της μελέτης, στο Δήμο του Ρίου, όπου βρίσκεται το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πάτρας και καταγράφονται όλα τα νεογνά που γεννιούνται στην περιοχή, αναφέρθηκαν 9646 γεννήσεις ζώντων νεογνών:

- 4971 αγόρια και
- 4675 κορίτσια.

ΧΙ Β. Στατιστική ανάλυση

Η δοκιμασία Student's «t» test, η ανάλυση μεταβλητότητας κατά μια διεύθυνση ANOVA (one-way ANOVA) με τις δοκιμασίες post hoc Bonferroni, η δοκιμασία Mann-Whitney και οι δοκιμασίες Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκαν για να συγκριθούν παραμετρικά και μη παραμετρικά δεδομένα όπως ενδείκνυται. Κατηγοριοποιημένα δεδομένα συγκρίθηκαν με πίνακες 2x2 και πίνακες RxC.

Η στατιστική μέθοδος ανάλυσης παλινδρόμησης (regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για να αναλύσει την ανεξάρτητη συσχέτιση τριών χαρακτηριστικών (κάπνισμα, ηλικία, τόκος) των εγκύων γυναικών ως προς την πιθανότητα της γέννησης άρρενος νεογνού. Ως εξαρτημένη μεταβλητή δηλώθηκε το γένος του νεογνού, με ομάδα 1=αγόρια και ομάδα 2=κορίτσια. Υπάρχουν 3 προβλεπόμενες (prediction) μεταβλητές: α) Το κάπνισμα της μητέρας, ως διχοτομημένη μεταβλητή (ναι/όχι), β) Η ηλικία της μητέρας, ως συνεχής (continuous) μεταβλητή και γ) Ο τόκος, ως τριχοτομημένη μεταβλητή (1=Iτόκος, 2=IIτοκος και 3= $\geq$ IIIτοκος). Επίσης λογιστική ανάλυσης παλινδρόμησης έγινε στις ομάδες των νεογνών των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων, ξεχωριστά, για να προσδιοριστεί η επίδραση του τόκου στο φύλο σε κάθε ομάδα, χρησιμοποιώντας την ηλικία της μητέρας ως συμμεταβλητή. Η συσχέτιση Pearson χρησιμοποιήθηκε για να δείξει τη σχέση μεταξύ μητρικής ηλικίας και αναλογίας αγόρια/κορίτσια και η συσχέτιση Spearman τη σχέση μεταξύ τόκου και αριθμού τσιγάρων ανά ημέρα. Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, έκδοσης 14^η, χρησιμοποιήθηκε για να αναλυθούν τα δεδομένα.

Το βάρος γέννησης, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής μετρήθηκαν προοπτικά σε όλα τα νεογνά. Καταγράφηκαν πληροφορίες για το κάπνισμα των μητέρων, τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ανά ημέρα, η ηλικία τους και ο τόκος. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία «t» test, μιας διεύθυνσης ANOVA, η δοκιμασία Mann-Whitney U test, η δοκιμασία Spearman και η δοκιμασία MANOVA.

XII. Αποτελέσματα

Από τα 2108 νεογνά της μελέτης, τα 1102 ήταν αγόρια και τα 1006 ήταν κορίτσια, που σημαίνει ότι ο λόγος (sex-ratio) ήταν 1,09. Στον γενικό πληθυσμό των νεογνών που δηλώθηκαν στο Δήμο Ρίου, στον οποίο ανήκει το Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, ο λόγος αγόρια/κορίτσια (sex-ratio) κατά τη δεκαετή περίοδο της μελέτης ήταν 1,06 (4971 αγόρια / 4675 κορίτσια) (OR=1,03 95%, CI 0,93 έως 1,11, $p=0,55$).

Σε σχέση με το κάπνισμα της μητέρας, 665 νεογνά της μελέτης γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά την περίοδο της σύλληψης, όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 1443 ήταν νεογνά μητέρων μη καπνιστριών. Στην ομάδα των νεογνών των καπνιστριών μητέρων, η αναλογία αγόρια/κορίτσια (sex-ratio) ήταν 1,26 (371 αγόρια / 294 κορίτσια), ενώ στην ομάδα των μη καπνιστριών μητέρων η αναλογία ήταν 1,03 (731 αγόρια / 712 κορίτσια) (OR=1,23 95%, CI=1,02 έως 1,48, $p=0,032$).

Οι λόγοι αγόρια/κορίτσια των νεογνών των καπνιστριών και των νεογνών μη καπνιστριών μητέρων, σε αντιστοιχία με τον τόκο, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ο λόγος αγόρια/κορίτσια διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα νεογνά μητέρων τόκων 1, 2 και 3 ή περισσότερων, όταν αυτές κάπνιζαν ($\chi^2=6246$, $p=3,04$), ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα νεογνά μη καπνιστριών μητέρων ($\chi^2=0,123$, $p=0,94$).

Το διάγραμμα 1 παρουσιάζει το λόγο αγόρια/κορίτσια σε σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι μητέρες ανά ημέρα στα τελειόμηνα νεογνά μητέρων τόκων 1, 2, 3 ή και περισσότερων.

Στα νεογνά πρωτότοκων μητέρων, ο λόγος αγόρια/κορίτσια αυξανόταν με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ανά ημέρα.

Στα νεογνά των δευτερότοκων μητέρων ο λόγος αγόρια/κορίτσια αυξανόταν όταν αυτές κάπνιζαν έως 10 τσιγάρα την ημέρα και ελαττωνόταν με μεγαλύτερο αριθμό τσιγάρων.

Στα νεογνά τριτότοκων ή και πολύτοκων μητέρων, ο λόγος αγόρια/κορίτσια ήταν χαμηλότερη του 1,00 σε όλες τις ομάδες τσιγάρων.

Υπήρχε σημαντικά θετική συσχέτιση ανάμεσα στον τόκο και τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν ανά ημέρα, τόσο στις γεννήσεις αγοριών ($n=1102$, $r=0,081$, $p=0,007$), όσο και στις γεννήσεις κοριτσιών ($n=1006$, $r=0,165$, $p<0,000$). Έτσι ο μέσος τόκος των καπνιστριών μητέρων ήταν μεγαλύτερος ($2,1 \pm 1,4$, εύρος διακύμανσης 1 έως 10) από τον μέσο τόκο των μη καπνιστριών μητέρων ($1,8 \pm 1,1$, εύρος 1 έως 13) ($z=4.206$, $p<0,0001$).

Η μέση ηλικία των πρωτότοκων μητέρων δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις καπνίστριες και στις μη καπνίστριες, αλλά στις δευτερότοκες, τις τριτότοκες και τις πολύτοκες μητέρες η ηλικία ήταν σημαντικά υψηλότερη στις μη καπνίστριες μητέρες (Πίνακας 2).

Στην ομάδα των καπνιστριών μητέρων, υπήρχε μια σημαντικά αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία της μητέρας (15-40 χρόνων) και της αναλογίας αγόρια/κορίτσια ($n=26$, $r=-0,489$, $p=0,011$) ενώ στις μη καπνίστριες μητέρες η συσχέτιση ήταν στατιστικά μη σημαντική ($n=26$, $r=-0,292$, $p=0,15$).

Οι στατιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης έγιναν στο σύνολο του πληθυσμού των 2108 νεογνών και έδειξαν ότι η πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των καπνιστριών, ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες που μελετήθηκαν (Πίνακας 3). Ξεχωριστή λογιστική ανάλυση που έγινε στην ομάδα των νεογνών μητέρων, οι οποίες κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, έδειξε ότι η πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις πρωτότοκες απ' ότι στις τριτότοκες και πολύτοκες. Το εύρημα αυτό ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία της μητέρας (Πίνακας 4).

Παρόμοια λογιστική ανάλυση που διενεργήθηκε στα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων απέτυχε στο να δείξει σημαντικές διαφορές

στο λόγο αγόρια/κορίτσια συσχετιζόμενη με τον τόκο ή την ηλικία της μητέρας (Πίνακας 4).

Στο σύνολο των νεογνών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βάρος, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής ήταν σημαντικά μικρότερα από τα αντίστοιχα σωματομετρικά των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων. Παρόμοια, η ενδομήτρια αύξηση τόσο των αρρενων όσο και των θήλεων νεογνών ήταν σημαντικά μικρότερη όταν οι μητέρες κάπνιζαν παρά στις μη καπνίστριες μητέρες (Πίνακας 5). Στα αρρενα νεογνά των καπνιστριών μητέρων που κάπνιζαν ≥ 10 τσιγάρα/ημέρα η μέση τιμή $\pm$ MT (%διαφορά από τα νεογνά μη καπνιστριών μητέρων) του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής ήταν $3.081 \pm 496\text{g}$ (90,9%), $49,7 \pm 2,0\text{cm}$ (97,5%) και $33,9 \pm 1,4\text{cm}$ (97,4%), αντίστοιχα· στα θήλεα νεογνά ήταν $3.042 \pm 414\text{g}$ (93,5%), $49,3 \pm 2,0\text{cm}$ (98,0%) και $33,7 \pm 1,4\text{cm}$ (98,5%), αντίστοιχα.

Στατιστική ανάλυση ANOVA μίας κατεύθυνσης με Bonferroni post hoc tests του βάρους, μήκους και περιμέτρου κεφαλής σε σχέση με το κάπνισμα της μητέρας και του τόκου έδειξαν ότι: 1) στα αρρενα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων υπήρχε μια προοδευτική αύξηση των σωματομετρικών παραμέτρων με αυξανόμενο τον τόκο που έφτασαν στο επίπεδο της σημαντικότητας στο μήκος ανάμεσα στον τόκο 0 και τόκο ≥ 2 . 2) στα θήλεα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων υπήρχε μια τάση αύξησης με τον τόκο κυρίως στο βάρος και στην περίμετρο κεφαλής. 3) στα αρρενα νεογνά των καπνιστριών μητέρων υπήρχε μια προοδευτική ελάττωση των παραμέτρων αύξησης από τόκο 0 έως τόκο ≥ 2 που έφτασε το επίπεδο της σημαντικότητας στο βάρος και την περίμετρο κεφαλής και 4) στα θήλεα νεογνά των καπνιστριών μητέρων οι παράμετροι αύξησης πρακτικά δεν τροποποιήθηκαν ανάμεσα στις τρεις ομάδες τόκων με εξαίρεση της περιμέτρου κεφαλής στον τόκο 1 που ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τον τόκο 0 (Πίνακας 6). Εκτιμάται ότι το μέσο βάρος, το μέσο μήκος και μέση περίμετρος κεφαλής των αρρενων νεογνών που γεννήθηκαν από μη καπνίστριες μητέρες και

είχαν τόκο ≥ 2 ήταν 74g, 0,5cm και 0,2cm μεγαλύτερη από τα αντίστοιχα των νεογνών των μη καπνιστριών μητέρων που είχαν τόκο 0. Στα άρρενα νεογνά των καπνιστριών μητέρων ήταν 162g, 0,6cm και 0,6cm μικρότερα αντίστοιχα. Στα θήλεα νεογνά οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν +82g, +0,2cm και +0,2cm των μη καπνιστριών μητέρων και +2g, -0,4cm και +0,1cm των καπνιστριών μητέρων. Η παραγοντική MANOVA έδειξε ότι οι παράγοντες «κάπνισμα της μητέρας» και ο «τόκος» και οι μεταβλητές «ηλικία μητέρας» και «φύλο νεογνού» είχαν μία σημαντική κύρια επίδραση στην αύξηση: 1) επίπεδο καπνίσματος $F=16,70$, $p<0,0001$, το οποίο επηρεάζει όλες τις παραμέτρους αύξησης (βάρος $F=44,83$, $p<0,0001$ ·μήκος $F=42,00$, $p<0,0001$ ·περίμετρος κεφαλής $F=24,79$, $p<0,0001$) 2) τόκος $F=2,62$, $p=0,049$, το οποίο επηρεάζει κυρίως το βάρος και την περίμετρο κεφαλής (βάρος $F=3,15$, $p=0,043$ ·μήκος $F=1,85$, $p=0,158$ ·περίμετρος κεφαλής $F=3,43$, $p=0,033$) 3) ηλικία μητέρας $F=4,45$, $p=0,004$ που επηρεάζει κυρίως το μήκος (βάρος $F=0,50$, $p=0,48$ ·μήκος $F=4,20$, $p=0,04$ ·περίμετρος κεφαλής $F=2,13$, $p=0,14$) και 4) φύλο νεογνών $F=17,15$, $p<0,0001$ που επηρεάζει όλες τις παραμέτρους αύξησης (βάρος $F=19,98$, $p<0,0001$ ·μήκος $F=38,91$, $p<0,0001$ ·περίμετρος κεφαλής $F=34,26$, $p<0,0001$). Επίσης οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές (παράγοντες και συμπαράγοντες) έδειξαν ότι υπήρχε μια σημαντικά αρνητική κύρια επίδραση στην αύξηση που ήταν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του καπνίσματος με: 1) τον τόκο $F=3,60$, $p=0,013$, που επηρεάζει όλες τις παραμέτρους αύξησης (βάρος $F=4,52$, $p=0,01$ ·μήκος $F=4,69$, $p=0,009$ ·περίμετρος κεφαλής $F=3,55$, $p=0,029$), και 2) φύλο και τόκος $F=3,46$, $p=0,001$ που επηρεάζει κυρίως το βάρος και την περίμετρο κεφαλής (βάρος $F=1,96$, $p=0,041$ ·μήκος $F=1,35$, $p=0,260$ ·περίμετρος κεφαλής $F=5,15$, $p=0,006$). Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντικά κύρια επίδραση στην αύξηση από την αλληλεπίδραση της ηλικίας της μητέρας με το κάπνισμα, τον τόκο ή το φύλο.

Υπήρχε μια σημαντικά αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι μητέρες ανά ημέρα και του βάρους γέννησης, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής ($r=-0,199$, $p<0,0001$ · $r=-0,168$, $p<0,0001$ · $r=-0,152$, $p<0,0001$, αντίστοιχα). Συσχέτιση μεταξύ αριθμού τσιγάρων/ημέρα και παραμέτρων αύξησης σύμφωνα με το φύλο και τον τόκο έδειξαν ότι στα άρρενα νεογνά η αντοχή των αρνητικών συσχετίσεων προοδευτικά αυξάνονταν με τον τόκο. Στα θήλεα νεογνά, των μητέρων που είχαν τόκο 0 οι αρνητικές συσχετίσεις ήταν μεγαλύτερες από τα αντίστοιχα άρρενα νεογνά, στον τόκο 1 μόνο στο μήκος η αρνητική συσχέτιση παρέμεινε σημαντική, ενώ σε τόκο ≥ 2 οι αρνητικές συσχετίσεις έγιναν ξανά σημαντικές παρόλο που παρέμειναν ασθενείς σε σύγκριση με τα άρρενα νεογνά (Πίνακας 7).

XIII. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά την περίοδο της σύλληψης και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επηρεάζει το λόγο αγοριών-κοριτσιών, σε συνάρτηση με τον τόκο της μητέρας. Περισσότερα αγόρια γεννούνται από πρωτότοκες καπνίστριες μητέρες (60% από καπνίστριες, 51% από μή καπνίστριες), ενώ καπνίστριες μητέρες τριτότοκες ή και περισσοτέρων τόκων γεννούν περισσότερα κορίτσια (52% από καπνίστριες, 49% από μή καπνίστριες)

Ο συνολικός λόγος αγοριών-κοριτσιών (sex ratio) ενός πληθυσμού επηρεάζεται από το κάπνισμα των μητέρων και εξαρτάται τόσο από τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζουν ανά ημέρα, όσο και από το ρυθμό των γεννήσεων. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να εξηγήσει τη διαφωνία που υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στο λόγο αγοριών-κοριτσιών (192-196).

Η Ελλάδα είναι χώρα με χαμηλό ρυθμό γονιμότητας, 1,33 παιδιά ανά γυναίκα (201) και υψηλό ποσοστό καπνιστών. Σε πρόσφατη μελέτη το ποσοστό των καπνιστών στη Βόρεια Ελλάδα βρέθηκε ότι ήταν 47,8% στους άνδρες και 21,6% στις γυναίκες (202). Σε δύο δείγματα από μελέτες στο γενικό πληθυσμό της περιοχής μας 50%-56% των ανδρών και 28%-32% των γυναικών ήταν καπνιστές (203,204). Το 32% των γυναικών που βρέθηκε ότι κάπνιζαν στο δείγμα μελέτης είναι μέσα στην προηγούμενη διακύμανση του ποσοστού των καπνιστριών γυναικών στην περιοχή μας. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να εξηγήσουν το υψηλό λόγο αγοριών-κοριτσιών που παρατηρήθηκε στο συνολικό δείγμα της μελέτης μας (109 αρρένα / 100 θήλεα), που είναι κοντά στην αναλογία αγοριών/κοριτσιών του πληθυσμού των νεογνών που καταγράφηκαν στο δημοτικό διαμέρισμα Ρίου, που ανήκει στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, κατά την ίδια περίοδο (106 αγόρια/ 100 κορίτσια) ή στο σύνολο της χώρας (107 αγόρια / 100 κορίτσια) (201). Πάντως στην ομάδα των μη καπνιστριών μητέρων, βρέθηκε ότι 103 αγόρια γεννιούνταν ανά 100 κορίτσια, μια αναλογία φύλου

που είναι μέσα στο μικρότερο ποσοστό αναφοράς στους πληθυσμούς της καυκάσιας φυλής (205).

Συνεπώς, ο λόγος αγόρια προς κορίτσια στις πρωτότοκες καπνίστριες μητέρες που βρέθηκε ότι ήταν 126 αγόρια ανά 100 κορίτσια, είναι το υψηλότερο ποσοστό που έχει αναφερθεί παγκοσμίως (205).

Πάντως, η πιο σημαντική παρατήρηση ήταν η συσχέτιση του λόγου αγόρια προς κορίτσια με το μητρικό κάπνισμα και τον τόκο, ανεξάρτητα από την ηλικία της μητέρας. Ο λόγος αγόρια προς κορίτσια ήταν μεγαλύτερος στα νεογνά που γεννιούνταν από πρωτότοκες καπνίστριες και αυξανόταν με τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ανά ημέρα. Ήταν ενδιάμεσος στα νεογνά που γεννιούνταν από δευτερότοκες καπνίστριες, με αυξανόμενη τιμή όταν ο αριθμός των τσιγάρων ήταν μέχρι 10 ανά ημέρα και ακολούθως ελαττωνόταν από εκεί και πάνω. Στα νεογνά που γεννιούνταν από τριτότοκες καπνίστριες ή καπνίστριες περισσότερων τόκων, ο λόγος αγόρια/κορίτσια ήταν χαμηλότερος από τον αντίστοιχο των μη καπνιζόντων μητέρων με τον ίδιο τόκο. Το ανεξάρτητο αποτέλεσμα του τόκου στον λόγο αγοριών/κοριτσιών στην ομάδα των καπνιστριών μητέρων αποδείχθηκε και από τη στατιστική ανάλυση παλινδρόμησης και την παρόμοια μέση ηλικία των μητέρων με τόκους 1, 2, 3 ή και περισσότερους. Πάντως η σημαντικά αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία της μητέρας και το λόγο αγόρια προς κορίτσια στις καπνίστριες μητέρες, δείχνει ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας έχει ανεξάρτητη αρνητική επίδραση στο δευτερογενή λόγο του φύλου. Περαιτέρω, στις μη καπνίστριες μητέρες, διαπιστώθηκε αρνητική τάση ως προς την επίδραση της μητρικής ηλικίας στον λόγο αγοριών/κοριτσιών, αλλά η διαφορά απέτυχε να φτάσει το επίπεδο της σημαντικότητας στο μέγεθος του δείγματος που μελετήθηκε.

Η πιο πιθανή εξήγηση του διαφορετικού αποτελέσματος του κάπνισματος της μητέρας στην αναλογία αγόρια προς κορίτσια είναι η ορμονική υπόθεση που προτάθηκε από τον James (198, 199,

206). Η υπόθεσή του ότι αρχικά οι καπνιστές έχουν υψηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και οιστρογόνων, που ακολούθως ελαττώνονται με την παράταση του χρόνου του καπνίσματος, μπορούν να εξηγήσουν τα ευρήματά μας. Φαίνεται, ότι η υπόθεση του James (207) ότι ο λόγος αγόρια/κορίτσια στα παιδιά νεαρών καπνιστριών, θα είναι υψηλότερος από αυτόν των μη καπνιστριών, που ακολούθως με το πέρασμα του χρόνου θα επέρχεται ελάττωση του λόγου του φύλου λόγω ταχύτερης μείωσης των επιπέδων των στεροειδών ορμονών στις καπνίστριες απ' ότι στις μη καπνίστριες, είναι πολύ κοντά στην πραγματικότητα.

Βασισμένοι στα ευρήματά μας υποθέτουμε ότι οι καπνίστριες μητέρες έχουν αρχικά υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων ή ταχύτερο ρυθμό σύνθεσης οιστρογονικών μεταβολιτών με μεγαλύτερη οιστρογονική δραστηριότητα, όπως η οιστριόλη, ή αυξημένη απάντηση των οργάνων, στα οποία επενεργούν τα οιστρογόνα. Πάντως κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, το κάπνισμα ασκεί ανασταλτική δράση στην σύνθεση των οιστρογόνων ή επιβραδύνει το μεταβολισμό των οιστρογόνων προς μεταβολήτες με ισχυρότερη οιστρογονική δράση. Ένα αντιοιστρογονικό αποτέλεσμα του καπνίσματος στο έμβρυο φάνηκε από το εύρημα μελέτης της ομάδας μας ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί μείωση της συχνότητας της δυσπλασίας του ισχίου στα θήλεα νεογνά, σε επίπεδα όμοια με αυτά που παρατηρούνται σε άρρενα νεογνά, στα οποία το κάπνισμα της μητέρας δεν είχε κάποια φανερή επίπτωση (208).

Η ασθενής θετική συσχέτιση που έχει περιγραφεί μεταξύ ρυθμού σεξουαλικών επαφών και λόγου αγόρια/κορίτσια δεν είναι ικανή να εξηγήσει την ισχυρή σχέση μεταξύ μητρικού καπνίσματος, τόκου και λόγου αγόρια/κορίτσια η οποία παρατηρήθηκε στη μελέτη αυτή, ακόμη κι αν δεχτούμε ότι ο αρχικά υψηλός ρυθμός σεξουαλικών επαφών ακολουθήθηκε από γρήγορη μείωση στους καπνιστές. Επίσης η υπόθεση του ασθενούς ωαρίου (200) φαίνεται απίθανο να μπορεί να δικαιολογήσει τις μεγάλες διαφορές στον λόγο αγόρια/κορίτσια που βρέθηκαν στις καπνίστριες μητέρες τόκων 1,

2, 3 ή και περισσότερων. Επιπρόσθετα, ο μεγαλύτερος μέσος τόκος των καπνιστριών μητέρων, καθώς επίσης ο μεγαλύτερος αριθμός των αγοριών παρά των κοριτσιών που γεννήθηκαν από τις καπνίστριες μητέρες δεν στηρίζουν την ιδέα της επιλεκτικής απώλειας των άρρενων κατά την εγκυμοσύνη, όπως προτείνεται από την υπόθεση του ασθενούς ωαρίου.

Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ότι εκτιμήθηκε μόνο το κάπνισμα της μητέρας και γι' αυτό δεν μπορούμε να αναλύσουμε τα ευρήματά μας σε σχέση με τις συνήθειες καπνίσματος του πατέρα. Οποιαδήποτε επίδραση του πατρικού καπνίσματος στον λόγο αγόρια/κορίτσια, σε σχέση με τον τόκο, χρειάζεται να διερευνηθεί, καθώς οι Fucuda και συνεργάτες (192) ανέφεραν ότι τόσο το μητρικό, όσο και το πατρικό κάπνισμα επηρεάζουν το λόγο αγόρια/κορίτσια.

ΧΙΥ. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, το κάπνισμα της μητέρας επηρεάζει το λόγο αγόρια/κορίτσια. Πρωτότοκες καπνίστριες μητέρες γεννούν σημαντικά περισσότερα αγόρια παρά κορίτσια, με τον λόγο αγόρια/κορίτσια να αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζουν ανά μέρα.

Ο λόγος του φύλου στα νεογνά των δευτερότοκων καπνιστριών μητέρων είναι επίσης μεγαλύτερη από ότι στις μη καπνίστριες, αλλά ελαττώνεται στις βαριές καπνίστριες ενώ οι τριτότοκες ή με περισσότερους τόκους καπνίστριες γεννούν περισσότερα κορίτσια από αγόρια. Η σχέση αγόρια προς κορίτσια στις δευτερότοκες μητέρες είναι επίσης μεγαλύτερη από τις μη καπνίστριες, αλλά ελαττώνεται στις καπνίστριες που καταναλώνουν περισσότερα από 10 τσιγάρα την ημέρα. Στις τριτότοκες και τις μητέρες με περισσότερους τοκετούς παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός κοριτσιών παρά αγοριών. Η συσχέτιση του λόγου αγόρια/κορίτσια με τον τόκο στις καπνίστριες είναι ανεξάρτητη από την ηλικία της μητέρας. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μόνιμη ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων ή οιστρογόνα με υψηλή βιολογική δραστικότητα ή μπορεί να αντανakλούν μειωμένη απάντηση των οργάνων στόχων των οιστρογόνων στις καπνίστριες, λειτουργία η οποία διευκολύνεται κατά την διάρκεια της κύησης.

Επίσης το κάπνισμα της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί ένα μεγαλύτερο περιορισμό της αύξησης του εμβρύου στα άρρενα νεογνά καπνιστριών μητέρων που είχαν τόκο ≥ 2 συγκριτικά με μη καπνίστριες μητέρες, ένα αποτέλεσμα που είναι ανεξάρτητο από την ηλικία της μητέρας. Στην πραγματικότητα ανάμεσα στα παιδιά των μη καπνιστριών μητέρων όσο αυξάνεται ο τόκος τόσο μεγαλύτερα είναι τα νεογνά ενώ στα παιδιά των καπνιστριών μητέρων όσο αυξάνεται ο τόκος τόσο μικρότερα είναι τα νεογνά. Είναι πιθανό ότι η επίδραση του καπνίσματος της μητέρας στην εμβρυική αύξηση είναι αποτέλεσμα διαταραχής ισορροπίας των στεροειδών ορμονών του φύλου με

επίδραση του καπνίσματος στην σύνθεση των ορμονών αυτών ή και των μεταβολιτών τους στην έγκυο μητέρα ή στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα, με το αποτέλεσμα της παρεμβολής να ενισχύεται με την αύξηση του τόκου.

3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να αξιολογηθεί ο λόγος αγόρια/κορίτσια (sex ratio) στα παιδιά καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων, σε σχέση με τη σειρά γέννησης των παιδιών (τόκος).

Να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα του καπνίσματος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στην εμβρυική ανάπτυξη σε σχέση με τον τόκο την ηλικία και τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι μητέρες ανά ημέρα κατά την εγκυμοσύνη και το φύλο των παιδιών.

Σχεδιασμός: Προοπτική μελέτη.

Τόπος: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών.

Αντικείμενο: Μελετήθηκαν 2.108 τελειόμηνα νεογνά που γεννήθηκαν από το 1993 έως και το 2002, 665 νεογνά καπνιστριών μητέρων και 1.443 νεογνά μη καπνιστριών μητέρων.

Αποτελέσματα: Ο λόγος αγόρια/κορίτσια στο σύνολο των νεογνών που μελετήθηκε ήταν 1,09. Η υπεροχή των αγοριών στα παιδιά των καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων ήταν 1,26 και 1,03 αντίστοιχα. Στα παιδιά των καπνιστριών μητέρων που ήταν τόκων 1, 2 και ≥ 3 ήταν 1,47, 1,35 και 0,92 αντίστοιχα, ενώ στα παιδιά των μη καπνιστριών μητέρων ήταν 1,04, 1,00 και 1,03 αντίστοιχα. Η στατιστική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι η πιθανότητα για γέννηση αγοριού από καπνίστριες μητέρες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις πρωτότοκες παρά στους τόκους ≥ 3 , ανεξάρτητα από την ηλικία της μητέρας. Αντίστροφα, η σειρά γέννησης των παιδιών δεν επηρέασε τον λόγο αγόρια/κορίτσια στις μη καπνίστριες μητέρες.

Αυξανόμενου του τόκου στα νεογνά των μη καπνιστριών μητέρων παρατηρήθηκε μια σταδιακή αύξηση της ανάπτυξης ενώ στα νεογνά μη καπνιστριών μητέρων παρατηρήθηκε μια σταδιακή μείωση της ανάπτυξης. Αυτό το αποτέλεσμα ήταν περισσότερο εμφανές στα αγόρια. Ένα σημαντικά αρρνητικό αποτέλεσμα στην αύξηση παρατηρήθηκε από την στην συσχέτιση του καπνίσματος με τον τόκο ($p=0,0013$) και, με το φύλο και τον τόκο ($p=0,001$). Υπήρχε μια σημαντική αρρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονταν ανά ημέρα και της αύξησης η δύναμη

της οποίας αυξανόταν με την αύξηση του τόκου, κυρίως στα αγόρια.

Συμπεράσματα: Οι πρωτότοκες μητέρες που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη γέννησαν σημαντικά περισσότερα αγόρια απ' ότι κορίτσια, ενώ μητέρες με τόκους ≥ 3 γέννησαν περισσότερα κορίτσια. Δευτερότοκες γυναίκες που κάπνιζαν λιγότερα από 10 τσιγάρα την ημέρα γέννησαν σημαντικά περισσότερα αγόρια, αλλά ο λόγος αγόρια/κορίτσια ελαττώθηκε όταν κάπνιζαν ≥ 10 τσιγάρα την ημέρα.

Το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση προκαλεί καθυστέρηση στην εμβρυική αύξηση, κυρίως στα αγόρια, ένα αποτέλεσμα που ενισχύεται με τον τόκο αλλά είναι ανεξάρτητο από την ηλικία της μητέρας.

Λέξεις κλειδιά: Ηλικία μητέρας, σειρά γέννησης απογόνων (τόκος), λόγος αγόρια/κορίτσια (sex ratio), κάπνισμα, περίμετρος κεφαλής, ενδομήτρια αύξηση.

4. SUMMARY

Objective: To assess the sex ratio in offspring of smoking and nonsmoking mothers in relationship to the parity.

To examine the effect of maternal smoking during pregnancy on fetal growth in relationship to maternal parity, age and number of cigarettes smoked/day, and offspring's gender.

Design: Prospective study.

Setting: University hospital.

Subjects: Were studied 2018 term singleton neonates born from 1993 to 2002, 665 from smoking and 1443 from nonsmoking mothers.

Main outcome measures: Secondary sex ratio in regard to maternal periconceptual smoking and parity.

Results: The male preponderance in the offspring of smoking and nonsmoking mothers was 0.558 and 0.506, respectively ($p=0.031$). In the smoking women parity 1, 2 and 3 it was 0.596, 0.574 and 0.462, respectively, whereas in the nonsmoking it was 0.511, 0.500 and 0.508, respectively ($p=0.02$, 0.04 and 0.64, respectively). Logistic regression analysis showed that the possibility for a boy to be delivered by mothers who smoked was significantly greater in primiparous than in parity ≥ 3 , independently of the maternal age. Conversely, parity did not affect the sex ratio in the offspring of the nonsmoking mothers.

With increasing parity, in the neonates of nonsmoking mothers there was a gradual increase of growth, whereas in neonates of smoking mothers there was a gradual decrease of growth. This effect was more pronounced in males. A significant negative main effect on growth resulted from the interaction of smoking with parity ($p=0.013$), and with gender and parity ($p=0.001$). There was a significant negative correlation between number of cigarettes smoked per day and growth, the strength of which increased with parity, mainly in males.

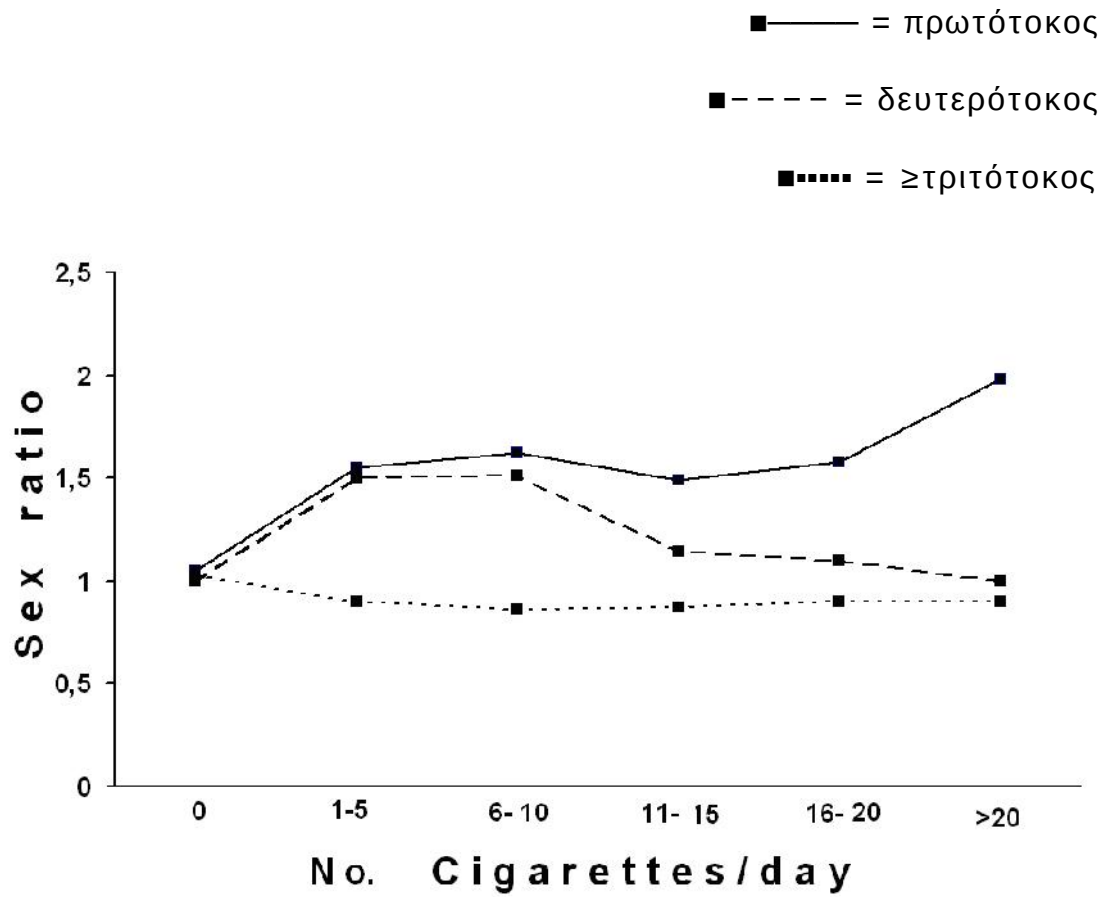
Conclusions: Among women who smoked in the periconceptual period, significantly more male than female offspring are born from primiparous, whereas parity >3 give birth to more female

offspring; women parity 2 give birth to significantly more male, but the sex ratio declines when they smoked ≥ 10 cigarettes/day.

Maternal smoking during pregnancy causes a delay in fetal growth, which is greater in male offspring, an effect that is enhanced with parity but is independent of maternal age.

Keywords: Maternal age, parity, sex ratio, smoking, head circumference, intrauterine growth restriction.

Διάγραμμα 1



Λόγος αγόρια/κορίτσια σε σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα που κάπνιζαν οι μητέρες της μελέτης με τόκο 1, 2 και ≥ 3 .

Πίνακας 1

Ο λόγος αγόρια/κορίτσια στα νεογνά καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων ανάλογα με τον τόκο.

Τόκος	Καπνίστριες SR (A:K)	Μη καπνίστριες SR (A:K)	OR	95 % CI	P
1	1,47 (165:112)	1,04 (348:333)	1,41	1,06 – 1,87	0,02
2	1,35 (120:89)	1,00 (262:262)	1,41	1,02 – 1,96	0,04
≥3	0,92 (86:93)	1,03 (121:117)	0,89	0,60 – 1,31	0,64

SR (sex ratio) = λόγος αγόρια/κορίτσια, A = αγόρι, K = κορίτσι,

OR (odds ratio) = αναλογία πιθανοτήτων,

CI (confidence interval)=διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Contingency tables RxC. Διαφορές του λόγου αγόρια/κορίτσια στα παιδιά μητέρων τόκων 1, 2 και ≥3: καπνίστριες $\chi^2=6,246$, $p=0,04$ · μη καπνίστριες $\chi^2=0,123$, $p=0,94$.

Πίνακας 2

Ηλικία καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων τόκων 1, 2 και ≥ 3 .

Τόκος	Καπνίστριες		Μη καπνίστριες		95 % CI	P
	n	MT $\pm$ ΣΣ	n	MT $\pm$ ΣΣ		
1	277	27,8 $\pm$ 5,5	681	27,3 $\pm$ 4,9	-0,24 — 1,20	0,188
2	209	28,7 $\pm$ 5,0	524	29,6 $\pm$ 4,9	-1,62 — -0,05	0,038
≥ 3	179	27,1 $\pm$ 5,5	238	30,9 $\pm$ 5,0	-3,74 — -1,72	<0,000
Σύνολο	665	28,2 $\pm$ 5,4	1443	28,7 $\pm$ 5,1	-1,01 — -0,06	0,028

n= αριθμός, MT= μέση τιμή, ΣΣ= στατιστικό σφάλμα

Σημείωση: ANOVA μίας κατεύθυνσης με δοκιμασίες post hoc Bonferroni. Διαφορά στην ηλικία μεταξύ μητέρων με τόκο 1, 2 και ≥ 3 : καπνίστριες F= 1,97, p= 0,14; μη καπνίστριες F= 59,24, p<0,0001 (τόκος 1 έναντι τόκου 2 και έναντι τόκου ≥ 3 , p<0,0001; τόκος 2 έναντι τόκου ≥ 3 , p<0,0002)

Πίνακας 3

Πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι σε σχέση με το κάπνισμα, τον τόκο και την ηλικία της μητέρας σε μεικτό πληθυσμό καπνιστριών και μη καπνιστριών.

Μεταβλητή	Συντελεστής Παλινδρόμησης B	OR (95 % CI)	Σημαντικότητα p
KM / MKM	0,217	1,24 (1,03-1,05)	0,023
Τόκος: 1 vs ≥3	0,181	1,20 (0,95-1,52)	0,132
Τόκος: 2 vs ≥3	0,126	1,14 (0,89-1,45)	0,307
Ηλικία μητέρας	-0,004	0,99 (0,98-10,01)	0,646

KM= καπνίστριες μητέρες, MKM= μη καπνίστριες μητέρες

Σημείωση: Στατιστική ανάλυση Παλινδρόμησης του φύλου των νεογνών (εξαρτημένη μεταβλητή), σε σχέση με το κάπνισμα της μητέρας, τον τόκο και την ηλικία (μεταβλητές πρόβλεψης).

Πίνακας 4

Πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι στις καπνίστριες και μη καπνίστριες, ξεχωριστά, σε σχέση με τον τόκο και την ηλικία της μητέρας.

Μεταβλητή	Συντελεστής Παλινδρόμησης B	OR (95 % CI)	Σημαντικότητα p
Καπνίστριες			
Τόκος: 1 vs ≥ 3	0,459	1,58 (1,08-2,32)	0,018
Τόκος: 2 vs ≥ 3	0,363	1,44 (0,96-2,15)	0,076
Ηλικία	-0,014	0,99 (0,96-1,02)	0,357
Μη καπνίστριες			
Τόκος: 1 vs ≥ 3	0,003	1,00 (0,74-1,36)	0,989
Τόκος: 2 vs ≥ 3	-0,036	0,96 (0,71-1,31)	0,818
Ηλικία	-0,002	1,00 (0,98-1,02)	0,856

Σημείωση: Στατιστική ανάλυση παλινδρόμησης του φύλου των παιδιών (εξαρτημένη μεταβλητή) σε σχέση με τον τόκο της μητέρας και την ηλικία (μεταβλητές πρόβλεψης).

Πίνακας 5.

Βάρος, μήκος και περίμετρος κεφαλής άρρενων και θήλεων νεογνών καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων

Παράμετρος	Αγόρια + Κορίτσια			Αγόρια			Κορίτσια		
	MK	K	P	MK	K	P	MK	K	P
Βάρος (g)	3327	3156	≤0,0001	3390	3160	≤0,0001	3262	3056	≤0,0001
Μήκος (cm)	50,6	50,0	≤0,0001	51,0	50,2	≤0,0001	50,3	49,6	≤0,0001
ΠΚ (cm)	34,5	34,1	≤0,0001	34,8	34,3	≤0,0001	34,2	33,2	≤0,0001

ΠΚ= περίμετρος κεφαλής, MK= μη καπνίστριες, K= καπνίστριες

Πίνακας 6.

Βάρος, μήκος και περίμετρος κεφαλής άρρενων και θήλεων νεογνών καπνιστριών και μη καπνιστριών μητέρων σε σχέση με τον τόκο

Παράμετρος	Αγόρια					Κορίτσια				
	Τόκος			P		Τόκος			P	
	1	2	≥3	1vs2	1vs≥3	1	2	≥3	1vs2	1vs≥3
Μη καπνίστριες										
Βάρος	3358±517	3412±409	3432±461	0,48	0,42	3254±467	3240±462	3336±423	1,00	0,29
Μήκος	50,8±2,1	50,0±2,1	51,3±2,2	0,34	0,03	50,3±2,1	50,2±2,2	50,5±2,2	1,00	1,00
ΠΚ	34,7±1,5	34,9±1,2	34,9±1,3	0,33	0,26	34,2±1,4	34,2±1,3	34,4±1,2	1,00	0,49
Καπνίστριες										
Βάρος	3246±540	3177±507	3084±446	0,76	0,05	3062±440	3173±454	3064±402	0,21	1,00
Μήκος	50,5±2,6	50,1±2,1	49,9±2,0	0,63	0,16	49,7±2,1	49,7±2,0	49,3±1,9	1,00	0,78
ΠΚ	34,5±1,4	34,2±1,4	33,9±1,2	0,22	0,01	33,6±1,4	34,1±1,3	33,7±1,3	0,03	1,00

ANOVA μιας κατεύθυνσης με Bonferroni post hoc tests

ΠΚ= περίμετρος κεφαλής

Πίνακας 7.

Συντελεστής συσχέτισης Spearman ανάμεσα στον αριθμό τσιγάρων που καπνίζονταν ανά ημέρα και του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής σε σχέση με το φύλο και τον τόκο

Παράμετρος	Τόκος 1		Τόκος 2		Τόκος ≥ 3	
	r	P	r	P	r	P
Αγόρια						
Βάρος	-0,098	0,026	-0,290	<0,0001	-0,344	<0,0001
Μήκος	-0,066	0,133	-0,231	<0,0001	-0,340	<0,0001
ΠΚ	-0,055	0,210	-0,232	<0,0001	-0,355	<0,0001
Κορίτσια						
Βάρος	-0,196	<0,0001	-0,092	0,126	-0,280	<0,0001
Μήκος	-0,138	<0,0001	-0,126	0,018	-0,217	0,002
ΠΚ	-0,178	<0,0001	-0,026	0,623	-0,234	0,001

ΠΚ= περίμετρος κεφαλής

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Martinez A, Partridge JC, Bean X, Taeusch HW. Prenatal substance abuse. In: Taeusch HW and Ballard eds. Avery's Diseases of the newborn. 7th ad. 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. Owen L, Mc Neil A and Callum C. Trend's in smoking during pregnancy in England 1992-7: quota- sampling surveys BMJ 1998; 317: 728-730
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

12. Russell MA, Jarvis M, Iyer R, Feyer-abend C. Relation of nicotine yield of cigarette to blood nicotine concentration in smokers. *BMJ* 1980; 280: 972-976
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Bermann G. Parental smoking, urine cotinine and wheezing bronchitis in children. *Epidemiology* 1995; 6: 289-293
18. 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
19. 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
20. Chow WH, Daling J, Weiss N, Voigt I. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 167-170
21. Saraiya M, Berg C, Kendrick J, Strauss I, Atrash H, Ahn Y. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 178: 493-498

22. Coste J, Job Spira N, Fernandez H. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health* 1991; 81: 199-201
23. Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: the oviduct as a target of cigarette smoke. *Reprod Biol Endocrinol* 2005 Sep 28; 52
24. Kline J, Stein Z, Susser M, Warbburton D. Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. *New Engl J Med* 1977; 297: 793-796
25. 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
26. Armstrong B, Mc Donald A, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; 82: 85-87
27. 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
28. Wisborg K, Kesmodel U, Herniksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(10): 936-941
29. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(2): 182-8
30. Andres R. The association of cigarette smoking with placenta previa and abruptio placentae. *Semin Perinatol* 1996; 20: 154-159
31. Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 464-476
32. Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 701-704

33. 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
34. Eriksen G, Wohlerst M, Ersbak V, Hvidman L, Hedegaard M, Skajaa K. Placental abruption. A case control investigation. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 448-452
35. Chelmow D, Andrew DE, Baker ER. Maternal cigarette smoking and placenta previa. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 703-706
36. Tuthill DP, Stewart JH, Coles EC, Andrews J, Cartlidge PH. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(3): 245-53
37. Sanchez SE, Pacora PN, Farfan JH, Fernandez A, Qiu C, Ananth CV, Williams MA. Risk factors of abruption placentae among Peruvian women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1): 225-30
38. Jauniaux E, Burton GJ. The effect of smoking in pregnancy on early placental morphology. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 645-648
39. 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
40. Vogt Isaksen C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(5): 433-42
41. Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta* 2005 Apr; 26 Suppl A: S81-6
42. Lehtovirta P. The acute effects of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 729-731
43. Andersen KV, Hermann N. Placenta flow reduction in pregnant smokers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 707-709
44. 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

45. Eriksen PS, Marsal K. Acute effects of maternal smoking on fetal blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 391-397
46. Clark KE, Irion GL. Fetal Hemodynamic response to maternal intravenous nicotine administration. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1624-1631
47. Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kaiy'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
48. 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
49. 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): 23-26
50. Kallen K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health* 2001; 11: 329-333
51. Evaldson G, Lagrelius A, Winiarski J. Premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gyneacol Scand* 1980; 59: 385-393
52. Shiono P, Klebanoff M, Rhoads G. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986; 255: 82-84
53. Peacock J, Bland M, Anderson R. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol and caffeine. *BMJ* 1995; 311: 531-535
54. Williamsa 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
55. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000 Aug; 5(3): 231-241
56. 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
57. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995; 311(7004): 531-535
58. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(8): 800-805
59. 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
60. Spinillo A, Omentto 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
61. Spinillo A, Omentto 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. White E, Shy KK, Daling JR, Guthrie RD. Maternal smoking and infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 365-370

66. Meyer MB, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 494-502
67. Butler NR, Goldstein H, Ross EM. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *BMJ* 1972; 2: 127-130
68. 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
69. Wilcox A. Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1098-1104
70. 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
71. 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; 7(4): 219-227
72. Salihu HM, Shumpert MN, Aliyu MH, Alexander MR, Kirby RS, Alexander GR. Stillbirths and infant deaths associated with maternal smoking among mothers $\geq$ 40 years: a population study. *Am J Perinatol* 2004; 21(3): 121-129
73. Nieburg P, Marks JS, Mc Laren NM. The fetal tobacco syndrome. *JAMA* 1985; 235: 2998-2999
74. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 190-200
75. 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
76. D'Souza SW, Black P, Richards B. Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain size at birth. *BMJ* 1981; 282: 1661-1663

77. Harrison GG, Branson Sb, Vaucher YE. Association of maternal smoking with body composition of the newborn. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 757-762
78. Zaren B, Lindmark G, Gebre-Medhin M. Maternal smoking and composition of the newborn. *Acta Paediatr* 1996; 85: 213-219
79. Cnattingius S. Does age potentiate the smoking – related risk of fetal growth retardation? *Early Human Dev* 1989; 20: 203-211
80. Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Human Dev* 2000; 58: 197-204
81. Rubin D, Krasilnikoff P, Leventhal J, Weile B, Berget A. Effect of passive smoking on birth weight. *Lancet* 1986; ii: 415-417
82. Zhang J, Ratcliffe J. Paternal smoking and birth weight in Shanghai. *Am J Public Health* 1993; 83: 207-210
83. 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
84. Karatza A, Varvarigou A, Beratis NG. Growth up to 2 years in relationship to maternal smoking during pregnancy. *Clin Pediatr* 2003; 42: 533-541
85. MacArthur C, Knox EG. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 551-555
86. 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
87. 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
88. 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

89. 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

90. Beratis NG, Panagoulas D, Varvarigou A. Increased blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked in pregnancy. J Pediatr 1996; 128: 806-812

91. 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

92. 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

93. 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

94. 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

95. Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. Arch Dis Child 1987; 62: 786-791

96. 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

97. Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 89-95

98. 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

99. Young S, Sherill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSoufe PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 331-340
100. Gilliland FD, Berhane K, MacConell 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
101. 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
102. Gilliland FD, Li Y-F, Dubeau L, Berhane K, Avol E, MacConnel 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
103. 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
104. Wisborg K, Henriksen TB, Obel C, Skajaa E, Ostergaard JR. Smoking during pregnancy and hospitalization of the child. *Pediatrics* 1999; 104(4): e46
105. 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
106. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 8494: 1350-1352
107. 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

108. Klebanoff M, Clemens J, Read J. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1028-1033
109. 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
110. 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
111. Saxton D. The behaviour of infants whose mothers smoke in pregnancy. *Early Hum Dev* 1978; 2: 363-369
112. Naye RL, Petars E. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 601-607
113. 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
114. 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
115. Weitzman M, Gotmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behaviour problems of children. *Pediatrics* 1992; 90: 342-349
116. Fergusson D, Horwood J, Lynskey M. Maternal smoking before and after pregnancy. Effects on behavioural outcome in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-822
117. Olds D, Henderson C, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93: 221-227
118. Olds D. Tobacco exposure and impaired development: A Review of the evidence. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1997; 3: 257-269

119. 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
120. Eskenazi B & Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioural problems in children. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 991-1000
121. MacArthur C, Knox EG, Lancashire RJ. Effects at age of maternal smoking in pregnancy: experimental and observational findings. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 67-73
122. Kotimaa AJ, Moilanen MBI, 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
123. 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
124. Breslau N, Paneth N, Lucia VC, Pollak RP. Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1047-1053
125. 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
126. Fergusson D, Woodward LJ, Horwood J. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 721-727
127. Milerad J, Sundell H. Nicotine exposure and risk of SIDS. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 389: 70-72
128. 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

129. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52: 1003-1009

130. Alm B, Milerad J, Wennergren G, Skjaerven R, Oyen N, Norvenius G, Daltveit AK, Lersen KH, Markestad T, Irgens LM. A case control study of smoking and sudden infant death syndrome in the Scandinavian countries, 1992-1195. *Arch Dis Child* 1998; 78: 329-334

131. 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

132. 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

133. 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

134. Daltveit AK, Irgens 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

135. 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

136. 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

137. Li DK, Myeller BA, Hickok DE, Daling JR, Fantel AG, Checkoway H, Weiss NS. Maternal smoking during pregnancy and

risk of congenital urinary tract anomalies. *Am J Public Health* 1996; 86: 249-253

138. Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 1997; 87: 29-32

139. Evans DR, Newcombe RG, Cambell H. Maternal smoking habits and congenital malformations: a population study. *BMJ* 1979; 6183: 171-173

140. Cassano PA, Koepsell TD, Farwell JR. Risk of seizures in childhood in relation to prenatal maternal cigarette smoking and alcohol intake. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 462-473

141. Berg AT, Shinnar S, Shepiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334-341

142. Pirani BB. Smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1978; 33: 1-13

143. Lambers D, Clark K. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996; 20: 115-126

144. Cole P. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *J Obstet Gynaec Br Common* 1972; 79: 782-787

145. Naeye RL. Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and neonate. In: RL. Naeye ad. Disorders of placenta, fetus and neonate: diagnosis and clinical significance. St Louis: Mosby Year Book 1992: 77-91

146. Varvarigou AA, Beratis NG, Makri M, Vagenakis AG. Increased levels and positive correlation between erythropoietin and hemoglobin concentration in children of mothers who are smokers. *J Pediatr* 1994; 124: 480-2

147. Beratis NG, Varvarigou A, Makri M, Vagenakis AG. Prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor-I in newborn children of smoking mothers. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 179-85

148. Malanga C, Kosofsky B. Mechanisms of action of during of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol* 1999; 26: 17-37

149. Garrison R, Feinleb 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
150. 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
151. Thun M, Colditz G. Commentary on Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. Am J Epidemiol 1998; 148: 831-832
152. 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
153. 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
154. Grunberg NE, Bowen DJ. The role of physical activity in nicotine's effects on body weight. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23: 851-854
155. Perkins KA. Metabolic effects of cigarette smoking. J Appl Physiol 1992; 72: 401-409
156. 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
157. 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
158. 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

159. Mizuno et International Journal of Urology 2005; 12: 673-678
160. James WH. The sex ratios of Black births. Ann Hum Biol 1984; 11 :39-44
161. James WH. The sex ratio of Oriental births. Ann Hum Biol 1985; 12: 485-7
162. Christophe Z Guilmoto. Sex ratio imbalance in Asia: Trends, consequences and policy responses. LPED/IRD, Paris (<http://www.unfpa.org>)
163. www.idexmundi.com/European Union/sex-ratio.html
164. org/wiki/human sex-ratio
165. Van den Brock JM. Change in male proportion among newborn infants. [Letter]. Lancet 1997; 349: 805
166. Graffelman J, Hoekstra RF. A statistical analysis of the effect of warfare on the human secondary sex ratio. Hum Biol 2000; 72: 433-45
167. James WH. Sex ratios of offspring and the causes of placental pathology. Hum Reprod 1995; 10: 1403-6
168. James WH (2000). The sex ratio of children born to women with dermatoses of pregnancy. [Letter] Br J Dermatol 143: 1345-6
169. Chahnazarian A, Blumberg BS, London WT. Hepatitis B and the sex ratio at birth: a comparative analysis of four populations. J Biosoc Sci 1988; 20: 357-370
170. Menezo YJR, Chouteau J, Torello MJ, Girard A, Veiga A. Birth weight and sex ratio after transfer at the blastocyst stage in humans. Fertil Steril 1999; 72: 221-224
171. Zorn B, Sucur V, Stare J, Meden-Vrtovec H. Decline in sex ratio at birth after 10-day war in Slovenia. Hum Reprod 17: 3173-7
172. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Moller H. Decline in sex ratio at birth after Kobe earthquake. Hum Reprod 1998; 13: 2321-2322
173. Catalano R, Bruckner T, Gould J, Eskenazi B, Anderson E. Sexd ratios in California following the terrorist attacks of September 11, 2001. Hum Reprod 2005; 20: 1221-1227

174. James WH. The associated offspring sex ratios and cause(s) of hyperemesis gravidarum [Letter]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 378-9
175. Shields MD, O'Hare B, Nelson J Stewart MC, Coyle P. Different sex ratios at birth in Europe and North America. Maternal cytomegalovirus seropositivity affects sex determination. *Br Med J* 2002; 324: 1010-1
176. Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy mercury pollution. *Environ Res* 2001; 87: 92-7
177. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin [Letter]. *Lancet* 1996; 348: 409
178. Moshhammer H, Neuberger M. Sex ratio in the children of the Australian chloracne cohort [Letter]. *Lancet* 2000; 356: 1271-1272
179. del Rio Gomez I, Marshall T, Tsai PP, Shao Y-S, Guo YL. Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. 2002; 360:143- 4
180. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 355: 1858-63
181. Nordstrom S, Birke E, Gustavsson I. Reproductive hazards among workers at high voltage substations. *Bioelectromagnetics* 1983; 4: 91-101
182. Lyster WR. Altered sex ratio in children of divers [Letter]. *Lancet* 1982; ii: 152
183. Schnorr TM, Lawson CC, Whelan EA, Dankovic DA, Dedens JA, Piacitelli LA, et al. Spontaneous abortion, sex ratio and paternal exposure to 2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1127 -32
184. Karmaus W, Huang S, Cameron L. Parental concentration of dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls in Michigan fish eaters and sex ratio in offspring. *J Occup Environ Med* 2002 ;44:8-13

185. Imaizumi Y, Murata M. The secondary sex ratio, paternal age, maternal age and birth order in Japan. *Ann Hum Genet* 1979; 42: 457-65
186. James WH, Rostron J. Paternal age, parity and sex ratio in births in England and Wales 1968-77. *J Biosoc Sci* 1985; 17: 47-56
187. Ruder A. Paternal-age and birth-order effect on the human secondary sex ratio. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 362-72
188. Jacobsen R, Moller H, Mouritsen A. Natural variation in the human sex ratio. *Hum Reprod* 1999; 14: 3120-5
189. James WH. The human sex ratio. Part 1: a review of the literature. *Hum Biol* 1987; 59: 721-52
190. Juntunen KST, Krist A-P, Kauppila AJL. A shift from a male to a female majority in newborns with the increasing age of grand multiparous women. *Hum Reprod* 1997;12: 2321-3
191. Almagor M, Schwed P, Yaffe H. Male to female ratio in newborns of grand grand multiparous women. *Hum Reprod* 1998;13: 2323-4
192. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Andersen CY, Byskov AG. Parental periconceptual smoking and male:female ratio of newborn infants [Research Letter]. *Lancet* 2002; 359: 1407-8
193. Mills JL, England L, Ganath F, Cnattingius S. Cigarette smoking and the male-female sex ratio. *Fertil Steril* 2003; 124:3-4
194. Obel C, Henriksen TB, Hedegaard M, Bech BH, Wisborg K, Olsen J. Periconceptual smoking and the male to female ratio in the offspring - reassessment of a recently proposed hypothesis. *Intern J Epidemiol* 2003; 32: 470-1
195. Leung GM, Ho L-M, Lam T-H. Periconceptional parental smoking and sex ratio of offspring [Letter]. *Lancet* 2002; 360: 1515
196. Heron J, Ness A. Lack of association between smoking behavior and the sex ratio of offspring in the Avon longitudinal study of parents and children. *Fertil Steril* 2004; 81: 700-2
197. Martin JF. Hormonal and behavioral determinants of the secondary sex ratio. *Soc Biol* 1995; 42: 226 – 38

198. James WH. Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by paternal hormone levels at the time of conception. *J Theor Biol* 1996;180 :271-86
199. James WH. Why are boys more likely to be preterm than girls? Plus other related conundrums in human reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15: 2108-11
200. Jongbloet PH. Over-ripeness ovopathy: a challenging hypothesis for sex ratio modulation. *Human Reprod* 2004; 19: 769-71
201. CIA World fact book, Greece people, 2001
202. Sicletidis LT, Chloros D, Tsiotsios I, Kottakis I, Kaiafa O, Kaouris, Karamanlidis D, Posporelis S. High prevalence of smoking in Northern Greece. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 92-7
203. Beratis S, Lekka NP, Gabriel J. Smoking among suicide attempters. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 74-9
204. Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 393-402
205. CIA World fact book, Sex ratio, 2001
206. James WH. Smoking, sperm quality and testosterone level. *Hum Reprod* 2002; 17: 3275-6
207. James WH. Smoking and sex selection? - not proven yet [letter]. *Fertil Steril* 2003; 80: 1289
208. Chasiotis-Tourikis E, Varvarigou A, Yarmenitis S, Vandonos N, Beratis NG. Maternal smoking during pregnancy improves the anatomy of the hip joint in the female neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 45-50