

Katedra za ginekologiju i porodništvo, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska;

* Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb, Hrvatska

UTJECAJ PUŠENJA TIJEKOM TRUDNOĆE NA RANI I KASNI RAZVOJ DJETETA

INFLUENCE OF SMOKING DURING PREGNANCY ON EARLY AND LATE DEVELOPMENT OF THE CHILD

Marcela Ilijć, Miroslav Krpan, Marina Ivanišević, Josip Djelmiš*

Pregled

Ključne riječi: pušenje, trudnoća, dijete, razvoj

SAŽETAK. Otprilike trećina žena reproduktivne dobi puši. Cigaretetni dim sadrži sastojke štetne po zdravlje nerođenog djeteta, ali i za njegovo kasnije zdravlje tijekom života. Novorođenčad majki koje puše manje su porodne težine, a često su i prijevremeno rođena. Pušenje tijekom trudnoće gotovo 2 puta povećava rizik od rođenja djeteta niske porodne težine, što je povezano s povećanim morbiditetom i mortalitetom u perinatalnom razdoblju te dječjoj dobi. Dojenčad majki koje puše tijekom trudnoće imaju dva do pet puta veći rizik od sindroma nagle dojenačke smrti. Pušenje tijekom trudnoće također utječe na kasniji fizički i intelektualni razvoj djeteta. Cigaretetni dim oštećuje pluća nerođenog djeteta u ključnom stadiju razvoja, što može dovesti do smanjenog kapaciteta pluća, češće pojavnosti respiratornih infekcija, astme te emfizema kasnije u životu. Pušenje može doprinijeti nastanku određenih prirodnih malformacija. Trudnice treba upozoriti da pušenje izlaže njihovo dijete riziku, a napor za sprječavanje spomenutih komplikacija potrebno je usmjeriti na prevenciju uživanja nikotinskih proizvoda u djevojaka i žena generativne dobi.

Review

Key words: smoking, pregnancy, child, development

SUMMARY. Among women of reproductive age approximately one-third smokes. Cigarette smoke contains substances harmful for the unborn baby and for the future health of the child. Babies whose mothers smoke are often smaller and premature. Smoking increases the risk of low birth weight almost twice, which increases the risk for perinatal and infant morbidity and mortality. Babies whose mothers smoked during pregnancy are 2–5 times more likely to die from sudden infant death syndrome. Smoking in pregnancy also has implications for the long-term physical growth and intellectual development. Cigarette smoke damages the unborn babies' lungs at crucial points of development, leading potentially to reduced lung capacity, respiratory infections, asthma and lung emphysema later in life. Smoking may contribute to certain birth defects. Pregnant women should be advised that smoking endangers their child and efforts to reduce the above-mentioned complications should be focused on preventing nicotine addiction among girls and women in reproductive age.

Pušenje cigareta najčešći je oblik korištenja štetnih tvari tijekom trudnoće. Otprilike jedna četvrtina do jedna trećina žena reproduktivne dobi, pa tako i trudnica, puši.¹ Prema ispitivanjima u Hrvatskoj puši 26,6% žena,² a učestalost u trudnica kreće se oko 25%.^{3–5} Samo jedna petina do jedna četvrtina njih prestat će pušiti za vrijeme trudnoće i dojenja, a od njih će čak dvije trećine početi ponovno pušiti nakon tog razdoblja.⁶ Trudnice koje puše češće su mlađe životne dobi (<30 godina), slabijeg obrazovnog i socijalnoekonomskog statusa, neudate, bez stalnog partnera ili imaju partnera koji također puši. Zbog zakonske dozvole korištenja duhanskih proizvoda njihovo štetno djelovanje, kako na trudnoću i nerođeno dijete, tako i na pojedinca uopće, često je bilo zanemarivano. No, sve veći broj različitih istraživanja pokazuje štetne posljedice ove široko rasprostranjene navike. Danas su duhanski proizvodi prepoznati kao glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u ljudi, počevši od začeća pa sve do kasne životne dobi, a njihova uporaba utječe na plodnost žene, potenciju i plodnost muškarca, zdravlje trudnice, zdravlje ploda prije rođenja te zdravlje novorođenčeta i djeteta kasnije u životu.^{7–9}

Duhanski dim

Glavni sastojak cigareta je lišće biljke *Nicotiana tabacum* (duhan). Duhanski dim sastoji se od otprilike 4000 različitih spojeva, od kojih je tridesetak povezano s različitim štetnim utjecajima na zdravlje ljudi, a četiri sastojka: nikotin, ugljični monoksid (CO), cijanid i kadmij posebno su štetni za trudnice i njihovu djecu.⁹

CO je plin bez okusa i mirisa koji čini 1% do 5% cigaretinog dima. Njegov afinitet za hemoglobin je otprilike 200 puta veći od afiniteta kisika, a vežući se za hemoglobin stvara karboksihemoglobin, reverzibilno smanjujući tako kapacitet hemoglobina za prijenos kisika u tkiva.¹⁰

Nikotin je alkaloid svijetlo žute boje koji je topiv u vodi i masti. Zbog niske točke vrenja lako prelazi u plinovito stanje te se iz cigaretinog dima putem pluća apsorbira u krv. Količina koja se apsorbira iznosi od 0,004 do 3,5 mg po cigareti; patofiziološki se učinci opažaju pri dozama od 1 do 2 mg, a letalna doza iznosi otprilike 40 mg.¹¹ Učinci nikotina očituju se na središnjem živčanom te srčano-žilnom sustavu. Niske doze stimuliraju locus

coeruleus i tako povećavaju uzbuđenje te poboljšavaju kognitivne funkcije, dok visoke doze putem limbičkog sustava uzrokuju obrnuti učinak. Ova dva načina djelovanja nikotina povezuju se s izazivanjem nikotinske ovisnosti.¹² Učinci nikotina na srčano-žilni sustav proizročeni su izravnim podraživanjem acetilkolinških receptora u ganglijima autonomnog živčanog sustava, srži nadbubrežne žlijezde te u neuromuskularnim spojevima. Podraživanjem receptora dolazi do otpuštanja vazoaktivnih katekolamina i peptida, od kojih je najznačajniji adrenalin.¹³ Nikotin se gotovo trenutno apsorbira iz pluća u krv, a potom u unutarstanični prostor. Prvenstveno se metabolizira u jetri i to u kotinin koji je farmakološki inaktivan,¹⁴ ali su mu serumske vrijednosti deset puta više, a vrijeme poluraspada 20 do 40 puta duže od nikotina te se nakuplja u kosi, pa mjerenje kotinina čini objektivnu metodu kvantificiranja izloženosti nikotinu. Nikotin i njegovi metaboliti izlučuju se putem bubrega.

Utjecaj pušenja cigareta na tijek trudnoće

U istraživanjima na životinjama dokazano je da nikotin smanjuje prokrvljenost jajovoda te rast i razvoj embrionalnih stanica.^{15,16} Također dovodi do hemodinamskih promjena, koje se u trudnice očituju u smanjenom srčanom udarnom volumenu te posljedično smanjenom uteroplacentarnom protoku, uz povišene razine adrenalina. Kadmij, koji je također sastojak duhanskog dima, dovodi do poremećaja u placentogenezi,¹⁷ uzrokujući nekrozu, upalu, kalcifikacije i nakupljanje fibrina. Uz već spomenuto stvaranje karboksihemoglobina, nabrojene štetne promjene mogu dovesti do razvitka fetalne acidoze, hipoksije te intrauterinog zastoja u rastu.^{13,18}

Utjecaj pušenja na trudnoću u žena također je dobro istražen u velikim studijama, no zbog složenog sastava duhanskog dima teško je prepoznati utjecaje svakog od pojedinačnih spojeva. Što se tiče nikotina, on trenutno prolazi kroz posteljicu, a serumska koncentracija u fetusa za 15% je viša nego u majke, dok je koncentracija nikotina u plodnoj vodi čak 54% viša od koncentracije u majčinu serumu.¹⁹ Nikotin je moguće naći u plodnoj vodi čak i u trudnica koje su izložene pasivnom pušenju.¹⁹ Najveći broj patoloških stanja u trudnoći povezanih s pušenjem prouzročeno je fetalnom hipoksijom zbog smanjenog uteroplacentarnog protoka te stvaranja karboksihemoglobina. Nikotin povećava otpore, kako u arterijama maternice, tako i onima pupkovine, što pokazuje povišenje sistoličko/dijastoličkog indeksa (S/D index), koji raste brojem konzumiranih cigareta dnevno. Time je moguće objasniti zastoj rasta fetusa majki koje puše tijekom trudnoće.^{20–22} Pušenje također izaziva porast broja otkucaja fetalnog srca, koji je prouzročen povišenjem razine katekolamina.^{22,23}

Cijanid, još jedan štetan spoj koji se nalazi u cigaretom dimu, dovodi do poremećaja u metabolizmu vitamina i minerala, kao što su kalcij te vitamin B12 i vitamin C.¹⁶ Više razine tiocijanata u žena koje puše pove-

zuju se s manjom porodnom težinom djeteta.^{24,25} U trudnoći koje puše smanjena je sinteza korionskog gonadotropina te propusnost fetomaternalnih barijera za alfa-fetoprotein, što dovodi do promjene njihovih koncentracija u majčinu serumu, a praktično se očituje promijenjenim vrijednostima u trostrukom testu (triple-test) probira na fetalne malformacije,^{26–29} o čemu treba voditi računa kod njegove interpretacije.

Pušenje je povezano s različitim komplikacijama u trudnoći, kao što su predležea posteljica (placenta previa), prijevremeno odlupljivanje (abrupcija) posteljice, izvanmaternična trudnoća i smrt ploda. Istraživanja o povezanosti aktivnog i pasivnog pušenja sa spontanom pobačajem tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konzistentna, no neka pokazuju nešto veći rizik spontanog pobačaja u drugom tromjesečju^{30–34} trudnica izloženih cigaretnom dimu. Trudnice koje puše također se češće odlučuju za namjerni prekid trudnoće, što je moguće objasniti i njihovim češće nižim socijalno ekonomskim te obrazovnim statusom.³⁵ Osim navedenog, korištenje duhanskih proizvoda može dovesti do smanjenja plodnosti koje je, nakon prestanka pušenja, reverzibilno.³⁶ Rizik od izvanmaternične trudnoće u žena koje puše je 1,2 do 2 puta veći,^{37,38} a rizik od prijevremenog prsnuća plodovih ovoja 2 do 3,5 puta veći nego u trudnica koje ne puše. Rizik raste brojem popušanih cigareta na dan.^{1,39}

Krvarenja tijekom trudnoće češće se javljaju u višerotkinja koje puše.⁴⁰ Rizik od smrti djeteta tijekom trudnoće veći je 2 do 3 puta u žena koje puše.⁴⁰ Također, u tih žena češće se javljaju poremećaji u rastu i građi posteljice.⁴¹ Tako u njihovih posteljica nalazimo nekroze i upale u decidui, smanjen intervalozni prostor, retroplacentarne hematome te nakupine kalcifikata i fibrina, što upućuje na stanje hipoksije.^{42,43} Incidencija predležea posteljice, koja u općoj populaciji iznosi 0,3–0,8%, za oko 14 je posto viša, a prijevremenog odlupljivanja posteljice (u općoj populaciji 0,5–1,2%) čak je do 72% viša u trudnica koje puše tijekom trudnoće.^{1,44–46}

Utjecaj pušenja tijekom trudnoće na dijete nakon rođenja

Perinatalne komplikacije novorođenčadi

Pušenje cigareta tijekom trudnoće zasigurno češće dovodi do prijevremenog poroda i rađanja djece niže porodne težine, što čini dva glavna uzroka povećanog perinatalnog morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi u ovoj grupi trudnica.^{44–47} Novorođenčad žena koje puše u prosjeku su 200 grama lakša od novorođenčadi majki koje ne puše, a smanjenje tjelesne težine povezano je s brojem dnevno popušanih cigareta te vrstom cigareta tj. količinom nikotina, katrana i ugljičnog monoksida.^{47–50} Smatra se da je pušenje tijekom trudnoće odgovorno za 21% do 39% rođenja djece niske porodne težine, tj. djece rođene s porodnom težinom manjom od 2500 grama.³⁷ Postoje podaci da do zastoja u rastu te djece dolazi prvenstveno tijekom trećeg tromjesečja; stoga trudnice

koje prestanu pušiti prije posljednjeg tromjesečja trudnoće rađaju djecu normalne porodne težine.^{50–53} Trudnice koje puše tijekom cijele trudnoće imaju 1,8 puta veći rizik od rađanja djece niske porodne težine te 1,1 puta veći rizik od prijevremenog poroda tj. poroda prije navršenog 37. tjedna trudnoće.³⁸ Rađanje djece niske porodne težine uz prijevremeni porod češće dovodi do pojave neonatalnih komplikacija i prijema u jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi.

Nikotin se izlučuje u majčinu mlijeku pa u dojilja koje puše više od 20 cigareta dnevno može doći do trovanja novorođenčeta nikotinom. Simptomi trovanja su motorički nemir, nesаница, povraćanje, proljev, tahikardija, ponavljajuće apneje, loše sisanje, apatija, mlohavost te sivkasto obojena koža.¹ Istraživanja su pokazala da je novorođenčad izložena tijekom trudnoće sastojcima duhanskog dima nemirnija, povišena mišićnog tonusa uz prisutne simptome apstinencije od nikotina te zahtijevaju više brige bolničkog osoblja.⁵³ Češće perinatalne komplikacije u djece majki koje puše tijekom trudnoće dovođe do većeg perinatalnog mortaliteta i većeg rizika od trajnih komplikacija, poput cerebralne paralize, mentalne retardacije te problema s učenjem. Perinatalna smrtnost u djece majki koje su pušile tijekom trudnoće veća je za 26% nego u djece majki koje nisu pušile.³⁸

Prirodne malformacije

U istraživanjima na životinjama dokazan je teratogeni utjecaj nikotina, iako u mnogostruko višim dozama od onih kojima je izložen plod majke koja puši.⁵⁴ Teratogeni učinak nikotina prvenstveno se očituje na koštanom sustavu, u vidu apoptoze stanica, što dovodi do poremećene odontogeneze i, najčešće, rascjepa nepca.^{43,55,56} Istraživanja koja su proučavala utjecaj pušenja u ljudskoj populaciji, među kojima je i velika nacionalna američka studija koja je obuhvatila gotovo četiri milijuna živorođene djece, pokazala su statistički sigurnu povezanost između pušenja tijekom trudnoće i rizika rođenja djeteta s rascjepom usne i/ili nepca, uz porast rizika s većim brojem dnevno popušanih cigareta.^{37,47,55,57–59} Novija istraživanja pokazala su povezanost pušenja tijekom trudnoće i s drugim prirođenim malformacijama kao što su pes equinovarus, malformacije neuralne cijevi, policistični bubrezi, gastroshiza, deformiteti lubanje te prirodne srčane greške.^{47,60–64}

Sindrom iznenadne dojenačke smrti

SIDS (*Sudden infant death syndrome*) definiramo kao iznenadnu i naglu smrt do tada zdravog djeteta, mlađeg od godinu dana, čiji se medicinski uzroci ne mogu razjasniti obdukcijom. U razvijenim zemljama SIDS je na prvom mjestu uzroka smrti u dojenačkoj dobi i odgovoran je za jednu do tri smrti na 1000 živorođene djece.⁶⁵ SIDS se rijetko javlja u prvom mjesecu života. Vrhunac učestalosti je od drugog do četvrtog mjeseca života, a nakon šestog mjeseca njegova je pojava rijetka. Uzroci SIDS-a još uvijek nisu poznati, no postoje hipoteze o patofiziologiji njegova nastanka. Vodeće hipoteze uk-

ljučuju poremećaje u sazrijevanju moždanih funkcija vezanih uz nadzor rada srca, pluća i budnosti. Spomenuti poremećaji uključuju poremećaje disanja koji se mogu javiti u dojenačkoj dobi, poznate kao opstruktivne apneje u snu;⁶⁶ zatim poremećaje refleksa buđenja u životno ugrožavajućim situacijama, kao što je npr. pad razine kisika u krvi;⁶⁷ ili smanjenu podražljivost za buđenje na zvučne i taktilne podražaje.^{68–72} Utjecaj povišene temperature tijela ili okoline (pretjerano utopljanje djeteta) također može dovesti do ubrzanja metabolizma te mogućeg gubitka regulacije disanja. Svi navedeni poremećaji učestaliji su u djece čije su majke pušile tijekom trudnoće, što zaključno čini prenatalnu izloženost duhanskom dimu najznačajnijim poznatim rizičnim čimbenikom za SIDS. To je i potvrđeno u više desetaka istraživanja provedenih od 1966. godine do danas.^{14,38,71–77}

Pušenje tijekom trudnoće nalazimo u čak dvije trećine slučajeva SIDS-a, a pasivnu izloženost duhanskom dimu u dojenačkom razdoblju u oko trećine slučajeva SIDS-a,⁷⁰ što je ujedno i broj smrti djece u dojenačkoj dobi na koji bi se moglo utjecati ukoliko bi žene prestale pušiti tijekom trudnoće, odnosno ukoliko bi se izbjeglo pušenje u blizini i unutar dječjeg doma.⁷⁴ Pušenje tijekom trudnoće također je povezano s rizikom prijevremenog poroda i rađanja djece niske porodne težine, što predstavlja dodatne čimbenike rizika za SIDS. Pušenje tijekom trudnoće povećava relativni rizik od SIDS-a dva do pet puta,^{38,71,78} a njegov udio u uzrocima SIDS-a sve se više povećava u odnosu na druge rizične čimbenike, kao što je spavanje na trbuhu, koje je lakše spriječiti edukativnim akcijama.

Tjelesni, neurološki i intelektualni razvoj djece čije su majke pušile tijekom trudnoće

Nikotin slobodno prolazi krvno-moždanu barijeru. Istraživanja na životinjama pokazala su da prenatalna izloženost nikotinu dovodi do poremećaja u rastu i sazrijevanju živčanog sustava. Plodovi izloženi nikotinu imali su nakon rođenja smanjenu debljinu moždane kore, manje neurone, manju dendritičku razgranatost te manju moždanu masu. Osim toga, u takvih fetusa poremećena je razina neurotransmitera i stanični metabolizam neurona.⁷⁹ Obdukcijски nalazi djece majki koje su pušile pokazuju višu specifičnu razinu nikotinskih receptora u području moždanog debla zaduženog za vitalne autonomne funkcije, što možemo povezati s promjenama u obrascima disanja i srčanog ritma u djece majki koje puše.⁸⁰

Proturječni su podaci o tjelesnom napredovanju djece majki koje puše. Istraživanja uglavnom pokazuju da njihov zastoj u rastu traje do u odraslu dob, no kad se rezultati isprave prema socijalno ekonomskom statusu, razlika u tjelesnom napredovanju između djece nestaje.^{81–83}

Istraživanja su pokazala da djeca koja su in utero bila izložena duhanskom dimu imaju 2,1 puta veći rizik razvoja poremećaja ponašanja u dječjoj dobi koji se naziva ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder). Poremećaj se sastoji, kao što mu ime govori, od hiperaktiv-

nosti i pomanjkanja pozornosti.^{84,85} Takva djeca, prema upitnicima postavljenim roditeljima, školskim psiholozima i učiteljima, češće pokazuju poteškoće u učenju, čitanju te rješavanju matematičkih zadataka u odnosu na vršnjake.^{81,82,86} Isto tako, pokazuju lošije rezultate u verbalnom izražavanju, pamćenju i fleksibilnom rješavanju postavljenih zadataka.^{87,88} Pojava maloljetne delinkvencije, poput antisocijalnog ponašanja, laganja, vandalizma, psihičkog maltretiranja, seksualnog napadanja i krađe, češća je u navedenoj populaciji djece nego kod njihovih vršnjaka čije majke nisu pušile tijekom trudnoće,^{88,89} no takve rezultate treba promatrati s oprezom, s obzirom na povezanost pušenja s lošijim socijalno ekonomskim prilikama.

Provedena testiranja opće inteligencije u djece školske dobi pokazala su lošije rezultate u skupini koja je tijekom fetalnog razdoblja bila izložena duhanskom dimu.^{89,90}

Respiratorne bolesti djece čije su majke pušile tijekom trudnoće

Štetne tvari iz duhanskog dima oštećuju fetalna pluća u razdoblju njihova razvoja. Pokusi na životinjama pokazala su da izloženost nikotinu za vrijeme intrauterinog razdoblja dovodi do poremećaja u rastu i morfologiji fetalnih alveolarnih pneumocita.⁹¹ U fetalnim plućima izloženim nikotinu značajno je manje pneumocita tipa I, više pneumocita tipa II, uz nedostatak mikrovila na alveolarnoj površini te poremećaj u izgradnji elastičnog tkiva, što dovodi do oštećenja pluća nalik emfizemu. Istraživanja pokazuju da je prenatalna izloženost nikotinu, putem povećane sinteze i izlučivanja kortizola, povezana s ubrzanim sazrijevanjem fetalnih pluća (za 1–1,5 tjedan) i tako s manjom učestalosti sindroma respiratornog distresa novorođenčadi;^{92,93} ta su djeca s većim brojem slučajeva bronhopulmonalne displazije^{94,95} te drugih plućnih bolesti u dječjoj dobi, kao što su pneumonija, bronhitis i alergijska astma.^{96,97} Već u novorođenačkom razdoblju pokazano je da djeca majki koje puše pokazuju patološka odstupanja plućne funkcije, kao što su smanjeni protok zraka u ekspiriju te pojačana reaktivnost dišnih puteva na inhalatorne alergene.^{76,98,99} Razne studije provedene da bi se istražila povezanost između pojavnosti astme u dječjoj dobi i prenatalne izloženosti duhanskom dimu, dale su različite rezultate.^{98–103} Samo neka istraživanja pokazala su da među najznačajnije čimbenike nastanka astme, uz obiteljsku anamnezu, nisku porodnu težinu i gestacijsku dob, bronhiolitis u dječjoj dobi, slabu perinatalnu skrb te mehaničku ventilaciju u novorođenačkom razdoblju, spada i pušenje majke tijekom trudnoće;^{98–100,104,105} sve su studije pokazale da djeca koja su tijekom fetalnog razdoblja bila izložena cigaretnom dimu češće pate od bronhoopstrukcije te egzacerbacije astme koja zahtijeva pregled u hitnoj službi i prijem u bolnicu.^{98,99,101–103} Neka istraživanja pokazuju i povezanost pasivne izloženosti duhanskom dimu s većim brojem infekcija gornjih i donjih dišnih puteva te upala srednjeg uha u dječjoj dobi.¹⁰⁶

Oštećenja pluća duhanskim dimom tijekom fetalnog razdoblja mogu ostaviti trajne posljedice, kao što su bronhitis i plućni emfizem, tj. kronična opstruktivna plućna bolest.¹⁰⁷

Zaključak

Iako je dokazan loš utjecaj pušenja cigareta tijekom trudnoće na sam tijek trudnoće, rast i razvoj fetusa te kasniji rast i razvoj djeteta, ono ostaje široko rasprostranjena pojava u nas i u svijetu. Više stotina istraživanja provedenih u proteklih 40 godina pokazala su različite neželjene ishode poput spontanog pobačaja, predležće posteljice, prijevremenog odlupljivanja posteljice, prijevremenog poroda, rađanja djece niske porodne težine, SIDS-a, kongenitalnih malformacija te respiratornih bolesti kasnije u životu. Sve trudnice treba upozoriti da pušenje izlaže njihovo nerođeno dijete većem riziku spomenutih poremećaja. Trud za sprječavanje spomenutih posljedica treba usmjeriti na prevenciju pušenja te na liječenje ovisnosti o nikotinskim proizvodima u općoj populaciji, a posebice u djevojaka, budućih i sadašnjih trudnica i majki.

Literatura

1. Lee MJ. Marihuana and tobacco use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25(1):65–83.
2. Dostupno na URL adresi: <http://www.snz.hr/nepusenje/index.php>.
3. Cuk D, Mamula O, Frković A. Utjecaj majčina pušenja na ishod trudnoće. *Liječ Vjesn* 2000; 122:103–10.
4. Frković A, Čuk D, Mamula O. Majčino pušenje i ishod trudnoće. *Gynaecol Perinatol* 2000;9(suppl. 2.):7–10.
5. Latin V, Matijević R, Dukić V, Koprčina B, Kadić M, Stanković S. Pušenje i trudnoća. *Medicina* 1997;33:35–9.
6. Smoking and the Young London. Royal College of Physicians, 1992.
7. Baird DD, Wilcox AJ. Future fertility after prenatal exposure to cigarette smoke. *Fertil Contracept* 1986;46(3):368–72.
8. Makler A, Reiss J, Stoller J, Blumenfeld Z, Brandes JM. Use of a sealed minichamber for direct observation and evaluation of the in vitro effect of cigarette smoke on sperm motility. *Fertil Steril* 1993;59(3):645–51.
9. Economides D, Braithwaite J. Smoking, pregnancy and the fetus. *J R Soc Health* 1994;114:198–201.
10. Nelson E. The miseries of passive smoking. *Hum Exp Toxicol* 2001;20(2):61–83.
11. Andres RL, Jones KL. Social and illicit drug use in pregnancy. U: Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: WB Saunders; 1994:182–98.
12. Armitage AK, Dollery CT, George CF et al. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *BMJ* 1975;4: 313–6.
13. Robertson D, Tseng CJ, Appalsamy M. Smoking and mechanism of cardiovascular control. *Am Heart J* 1988;115: 258–62.
14. Resnik R, Brink G, Wilkes M. Catecholamine-mediated reduction in uterine blood flow after nicotine infusion in the pregnant ewe. *J Clin Invest* 1979;63:1113–6.

15. US Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking for women: A report of the surgeon general. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 1980.
16. Mitchell J, Hammer R. Effects of nicotine on oviductal blood flow and embryo development in the rat. *J Reprod Fertil* 1985;74:71–6.
17. Behnke M, Eyler FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn, and young child. *Int J Addict* 1993;28:1341–91.
18. Hazelhoff-Oelfzema W, Roelofzen A, Peereboom-Steegeman J. Light microscopic aspects of the rat placenta after chronic cadmium administration. *Sci Total Environ* 1985;42:181–4.
19. Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia A et al. Placental transfer and distribution of nicotine in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:253–62.
20. Andresen B, Ng K, Iams J. Cotinine in amniotic fluids from passive smokers. *Lancet* 1982;1:791–2.
21. Kalinka J, Hanke W, Sobala W. Impact of prenatal tobacco smoke exposure, as measured by midgestation serum cotinine levels, on fetal biometry and umbilical flow velocity waveforms. *Am J Perinatol* 2005;22(1):41–7.
22. Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev* 2004;80(1):31–42.
23. Habek D. Učinci pušenja na fetoplacentarnu jedinicu. *Liječ Vjesn* 1998;120:215–9.
24. Lindblad A, Marsal K, Andersson K. Effects of nicotine on human fetal blood flow. *Obstet Gynecol* 1988;72:371–82.
25. Meberg A, Sande I, Foss O, Stenwig JT. Smoking during pregnancy: Effects on the fetus and on thiocyanate levels in mother and baby. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:547–52.
26. Spencer K. The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18:225–34.
27. Perona M, Mancini G, Dall'Amico D, Guaraldo V, Carbonara A. Influence of smoking habits on Down's syndrome risk evaluation at mid-trimester through biochemical screening. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:179–82.
28. Lešin J, Škrablin S, Đurić K, et al. Probir Downova sindroma trostrukim testom u drugom tromjesečju trudnoće. *Liječ Vjesn* 2003;125:55–60.
29. Tišlarić D, Košec V, Brajenović Milić B, et al. Biokemijski biljezi za Downov sindrom i oštećenja neuralne cijevi: Utjecaj pušenja, pariteta i dobi trudnica na razinu alfa-feto-proteina i beta-podjedinice HCG u serumu. *Gynaecol Perinatol* 2000;9(1):28–31.
30. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:936–41.
31. Sandahl B. Smoking habits and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;31(1):23–31.
32. Windham GC, Swan SH, Fenster L. Parental cigarette smoking and the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1992;135(12):1394–403.
33. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998;8(8):520–6.
34. Nakamura MU, Alexandre SM, Kuhn dos Santos JF et al. Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2004;122(3):94–8.
35. Coleman PK, Reardon DC, Cogle JR. Substance use among pregnant women in the context of previous reproductive loss and desire for current pregnancy. *Br J Health Psychol* 2005;10(Pt 2):255–68.
36. Pettigrew A, Logan R, Willocks J. Smoking in pregnancy: Effects on birth weight and on cyanide and thiocyanate levels in mother and baby. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:31–4.
37. Dostupno na URL adresi: <http://sprojects.mmi.mcgill.ca/smoking/>.
38. DiFranza J, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy – Complications and sudden infant death syndrome. *J Family Pract* 1995;40:385–94.
39. Walsh R. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: Examination of the criteria and causation. *Hum Biol* 1994;66:1059–92.
40. Andrews J, McGarry J. A community study of smoking in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwlt* 1972;79:1057–73.
41. Naeye R. Abruptio placentae and placenta previa: Frequency, perinatal mortality and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980;55:701–4.
42. Spira A, Phillippe E, Spira N, Dreyfus J, Schwartz D. Smoking during pregnancy and placental pathology. *Biomedicine* 1977;27:266–70.
43. Christianson R. Gross differences observed in the placentas of smokers and non-smokers. *Am J Epidemiol* 1979;110:178–87.
44. Tuzovic L, Djelmis J, Ilijić M. Obstetric risk factors associated with placenta previa development: Case-control study. *Croat Med J* 2003;44(6):728–33.
45. Käregård M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. *Obstet Gynecol* 1986;67:523–8.
46. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: A meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):622–8.
47. Abel E. Smoking and pregnancy. *J Psychiatr Drugs* 1984;16:327–38.
48. Floyd R, Zahniser S, Gunter E, Kendrick JS. Smoking during pregnancy: Prevalence, effects, and intervention strategies. *Birth* 1991;18:48–53.
49. Ellard GA, Johnstone FD, Prescott RJ, Ji-Xian W, Jian-Hua M. Smoking during pregnancy: The dose dependence of birthweight deficits. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:806–13.
50. Leiberman E, Gremy I, Lang JM, et al. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health* 1994;84:1127–31.
51. Li CQ, Windsor RA, Perkins I, et al. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993;269:1519–24.
52. Fredricsson B, Gilljam H. Smoking and reproduction. Short and long term effects and benefits of smoking cessation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(8):580–92.

53. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL et al. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003;111(6):1318–23.
54. Saad AY, Gartner LP, Hiatt JL. Teratogenic effects of nicotine on palate formation in mice. *Biol Struct Morphog* 1990–91;3:31–5.
55. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):485–91.
56. Zhao Z, Reece EA. Nicotine-induced embryonic malformations mediated by apoptosis from increasing intracellular calcium and oxidative stress. *Birth Defects Res. Part 3: Dev Reprod Toxicol* 2005;74(5):383–91.
57. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;82(3):213–8.
58. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004 Jul;41(4):381–6.
59. Deacon S. Maternal smoking during pregnancy is associated with a higher risk of non-syndromic orofacial clefts in infants. *Evid Based Dent* 2005;6(2):43–4.
60. Naeye R. Relationship of cigarette smoking to congenital anomalies and perinatal death, US Collaborative Perinatal Project. *Am J Pathol* 1978;90:289–93.
61. Hausteil KO. Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int J Clin Pharm Therap* 1999;37(9):417–27.
62. Cournot MP, Assari-Merabtene F, Vauzelle-Gardier C, Elefant E. Maternal cigarette smoking during pregnancy and malformations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34 (Spec No 1):3S124–9.
63. Cedergren MI, Kallen BA. Obstetric outcome of 6346 pregnancies with infants affected by congenital heartdefects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; In press.
64. Kallen B, Tornqvist K. The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2005;20(4):345–50.
65. Škarpa D. Iznenađna smrt dojenčeta i sindrom zamiranja dojenčeta. U: Mardešić D. (ur.). *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2003:1001–4.
66. Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E, et al. Sleep and cardiorespiratory characteristics in infant victims of sudden death: a prospective case-control study. *Sleep* 1992;15:287–92.
67. Lewis KL, Bosque EM. Deficient hypoxia awakening response in infants of smoking mothers: possible relationship to sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1995;127:691–9.
68. Franco P, Chabanski S, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Influence of maternal smoking on autonomic nervous system in healthy infants. *Pediatr Res* 2000;47:215–20.
69. Horne RSC, Ferens D, Watts AM, et al. Maternal tobacco smoking impairs arousal in healthy term infants sleeping prone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F100–5.
70. Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):802–6.
71. Leach CEA, Blair PS, Fleming PJ, et al. Epidemiology of SIDS and explained sudden infant deaths. *Pediatrics* 1999;104(4):D1–D10.
72. Klonoff-Cohen HS, Edelstein SL, Lefkowitz ES, et al. The effect of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *JAMA* 1995;273:795–8.
73. Pollack HA. Sudden infant death syndrome, maternal smoking during pregnancy, and the cost-effectiveness of smoking cessation intervention. *Am J Public Health* 2001;91(3):432–6.
74. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child* 2000;83(3):203–6.
75. Dybing E, Sanner T. Passive smoking, sudden infant death syndrome (SIDS) and childhood infections. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(4):202–5.
76. Storm H, Nylander G, Saugstad OD. The amount of brainstem gliosis in sudden infant death syndrome (SIDS) victims correlates with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Acta Paediatr* 1999;88(1):13–8.
77. Habek D, Čerkez Habek J, Jugović D, Salihagić A. In-uterina hipoksija i sindrom iznenadne dojenačke smrti. *Acta Med Croat* 2002;56:109–18.
78. Hoffman HJ, Hillman LS. Epidemiology of the sudden infant death syndrome maternal, neonatal and postneonatal risk factors. *Clin Perinatol* 1992;19:717–37.
79. Roy T, Sabherwal U. Effects of prenatal nicotine exposure on the morphogenesis of somatosensory cortex. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:411–21.
80. Kahn A, Franco P, Groswasser J, et al. The effects of smoking during pregnancy. *The Nest* 2003;14:7–8.
81. MacArthur C, Knox EG, Lancashire RJ. Effects at age nine of maternal smoking in pregnancy: experimental and observational findings. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108(1):67–73.
82. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(4):427–36.
83. Conter V, Cortinovis I, Rogari P, Riva L. Weight growth in infants born to mothers who smoked during pregnancy. *BMJ* 1995;310(6982):768–71.
84. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(12):1391–2.
85. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: Review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1028–40.
86. Faden VB, Graubard BI. Maternal substance use during pregnancy and developmental outcome at age three. *J Subst Abuse* 2000;12(4):329–40.
87. Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcome among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22(4):217–25.
88. Trasti N, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Smoking in pregnancy and children's mental and motor development at age 1 and 5 years. *Early Hum Dev* 1999;55(2):137–47.

89. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21(5):513–25.
90. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19(3):171–83.
91. Maritz G, Thomas R. Maternal nicotine exposure: Response of type II pneumocytes of neonatal rat pups. *Cell Biol Int* 1995;19:323–31.
92. White E, Shy KK, Daling JR, Guthrie RD. Maternal smoking and infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986;67(3):365–70.
93. Curet LB, Rao AV, Zachman RD et al. Maternal smoking and respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(4):446–50.
94. Antonucci R, Contu P, Porcella A, Atzeni C, Chiappe S. Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med* 2004;32(3):272–7.
95. Lieberman E, Torday J, Barbieri R et al. Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):564–70.
96. Beratis NG, Panagoulas D, Varvarigou A. Increased blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked during pregnancy. *J Pediatr* 1996;128:806–12.
97. Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974;2:1031–4.
98. Carlsen KCL. The environment and childhood asthma (ECA) study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl 15):29–31.
99. Carlsen L, Carlsen KH, Nafstad P. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(2):89–95.
100. Olivetti JF, Kerckmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African-american children. *Am J Epidemiol* 1996;143(6):570–7.
101. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):429–36.
102. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Resp Reviews* 2001;2(3):202–6.
103. Chatkin MN, Menezes AMB, Victora CG, Barros FC. High prevalence of asthma in preschool children in Southern Brazil: A population-based study. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(4):296–301.
104. Jalaludin BB, Marks GB. Epidemiology of asthma in children. Who gets asthma and why? *Aust Fam Physician* 2001;30(2):109–13.
105. Li YF, Gilliland FD, Berhane K et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2097–104.
106. Stathis SL, O'Callaghan DM, Williams GM et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy is an independent predictor for symptoms of middle ear disease at five years' post-delivery. *Pediatrics* 1999;104(2):e16.
107. Dostupno na URL adresi: <http://www.nietrokers.nl/e/>.

Članak primljen: 27. 09. 2005.; prihvaćen: 29. 11. 2005.

Adresa autorice: Marcela Ilijić, dr. med., Katedra za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta, Petrova 13, 10 000 Zagreb, e-mail: marcela.ilijic@zg.htnet.hr