

WPŁYW PALENIA PAPIEROSÓW PRZEZ CIĘŻARNĄ NA ROZWÓJ PŁODU I NOWORODKA

MATERNAL SMOKING AND FETAL AND NEONATAL DEVELOPMENT

Małgorzata Baumert

Klinika Neonatologii Katedry Położnictwa i Ginekologii ŚAM w Katowicach

Streszczenie: W artykule przedstawiono skutki palenia papierosów na kobietę ciężarną i jej płód. Rozważając wpływ palenia tytoniu przez pacjentki ciężarne na płód należy uwzględnić nie tylko skrócenie czasu trwania ciąży, ale także ryzyko poronień, uszkodzenie łożyska, niską urodzeniową masę ciała noworodków, zgon w okresie okołoporodowym oraz możliwość urodzenia dziecka z wadą wrodzoną, a w okresie późniejszym - występowanie chorób układu oddechowego, zapalenie uszu i problemy wychowawcze.

Słowa kluczowe: palenie papierosów w ciąży, urodzeniowa masa ciała, zakażenia

Summary: *This study presents the current present knowledge on the effects of maternal smoking during pregnancy on birth weight and illnesses in childhood.*

Smoking shortens the duration of pregnancy. Smoking pregnant women are exposed to increased risk of abortion, placental deficiency, low birth weight of the newborn, possible neonatal death as well as the risk of having a baby suffering from congenital defects, increased risk of respiratory distress, otitis and behavioral problems in later period.

Key words: *mother smoking, pregnancy, birth weight, infection*

Wstęp

Palenie papierosów jest obecnie międzynarodowym problemem zdrowotnym. W krajach takich jak Norwegia, Finlandia, Nowa Zelandia, Australia znacznie zmniejszył się odsetek osób palących papierosy. Jednakże w krajach Ameryki Łacińskiej, Azji, Europy Wschodniej, Afryki problem ten nadal istnieje (1, 2).

Rozważając wpływ palenia tytoniu przez pacjentki ciężarne na płód należy uwzględnić nie tylko skrócenie czasu trwania ciąży, ale także ryzyko poronień, niską urodzeniową masę ciała noworodków, zgon w okresie okołoporodowym oraz możliwość urodzenia dziecka z wadą wrodzoną, a w okresie późniejszym występowanie chorób układu oddechowego i problemy wychowawcze.

U dorosłych palenie zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 1, otyłości, choroby naczyń mózgowych oraz nowotworów (3, 4).

Płodność

Hull i wsp. w grupie 14893 kobiet wykazali, że zarówno czynne, jak i bierne palenie tytoniu wpływa niekorzystnie na płodność (5).

Pod wpływem palenia prawdopodobnie następuje obniżenie zdolności do zapłodnienia komórki jajowej i jej podziałów (6). Ponadto Ness i wsp. udowodnili, że palenie tytoniu przez kobiety ciężarne zwiększa liczbę poronień samoistnych, a także częstość przedwczesnego odklejenia łożyska (7, 8).

Natomiast czynne palenie tytoniu przez mężczyzn wpływa na fragmentację DNA plemników, uszkodzenie centralnej nici chromosomu w ognie plemnika oraz na obniżenie ilości spermy (9-11).

Łożysko

Demir i wsp. wykazali związek pomiędzy liczbą wypalanych w ciągu dnia papierosów przez kobiety ciężarną

a współistnieniem ogniskowej martwicy syncytioblastu, obniżeniem aktywności pinocytotycznej i uszkodzeniem mikrokosmków (12).

W okresie ciąży pobieranie tlenu przez organizm kobiety wzrasta o 15%, a intensywność przemian generujących wolne rodniki tlenowe jest wzmożona. Przejawia się to między innymi podwyższeniem stężenia nadtlenu lipidów zarówno w osoczu, jak i w krwinkach. W łożysku kobiet palących papierosy podczas ciąży, stężenie nadtlenu lipidów jest i tak wyższe ($15 \pm 6,5$ pmol/g tkanki) niż w łożysku kobiet niepalących (13 ± 4 pmol/g tkanki).

Do upośledzenia funkcji łożyska dochodzi na skutek deficytu enzymów antyoksydacyjnych, co powoduje zmniejszenie ochrony lipidów przed reaktywnymi formami tlenu.

Palenie tytoniu podczas ciąży upośledza także enzymatyczną obronę przeciwutleniającą erytrocytów płodu. Świadczy o tym obniżenie stężenia dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej we krwi pępowinowej noworodków matek palących (13).

Wady wrodzone

Wyniki badań nad wpływem palenia papierosów przez kobiety ciężarne na częstość występowania wad wrodzonych nie są jednolite. Woods i wsp. w badaniach przeprowadzonych u 143 palących kobiet ciężarnych stwierdzili, że taka zależność istnieje jedynie w stosunku do wad układu sercowo-naczyniowego (14).

Reefhuis i wsp. zaobserwowali niewielki wpływ palenia tytoniu na zniekształcenia stóp, a Wyszyński i wsp. wykazali związek pomiędzy paleniem tytoniu przez ciężarną i częstością rozszczepów podniebienia, ale również w stopniu niewielkim (15, 16).

Chung i wsp. potwierdzili powyższe wyniki, ale dodatkowo wykazali zależność częstości tej wady wrodzonej od liczby wypalanych papierosów w ciągu doby (17). Li i wsp. natomiast donoszą, że matki palące, szczególnie w I trymestrze ciąży do 10 papierosów dziennie, dwukrotnie częściej rodzą dzieci z anomaliami układu moczowego niż matki niepalące (18).

Zaburzenia wzrostu płodu i skrócenie czasu trwania ciąży

Palenie papierosów podczas ciąży wiąże się z niewydolnością łożyska, niską urodzeniową masą ciała i porodem przedwczesnym (19, 20).

Bernstein i wsp. wykazali, że istnieje statystyczna różnica w obwodzie brzuszka u płodów matek palących ($9 \pm 0,3$ mm/tydzień) w porównaniu do płodów matek niepalących ($10 \pm 0,5$ mm/tydzień) oraz w przyroście masy ciała - odpowiednio $171g \pm 5,4$ g/tydzień vs $193g \pm 8g$ /tydzień (21). Badania te nie wykazały natomiast wpływu palenia papierosów przez matki na obwód głowy i długość kości udowej płodu. Autorzy sugerują, że różnice w obwodzie brzuszka płodu mogą być wynikiem zmniejszenia masy wątroby płodu.

Lindsay i wsp. wyliczyli, że zmniejszenie masy ciała noworodków matek palących w porównaniu z masą ciała dzieci matek niepalących polega przede wszystkim na zmniejszeniu beztłuszczowej masy ciała (fat-free mass) (22).

Aby urodzić dziecko z prawidłową masą ciała, nie wystarczy jedynie ograniczyć liczbę wypalanych papierosów. Należy całkowicie wyeliminować nikotynę. Potwierdzeniem tej tezy są badania Mitchell i Secker-Walker, w których wykazano, że ograniczenie palenia nie zmniejsza ryzyka urodzenia dziecka z niską masą ciała (SGA) (23, 24).

Bierne palenie tytoniu, które zazwyczaj jest związane z paleniem papierosów przez współmałżonka i/lub współpracowników kobiety ciężarnej, również zwiększa

odsetek noworodków za małych w stosunku do swojego wieku płodowego (25, 26).

W badaniach doświadczalnych na małpach udowodniono, że zwierzęta poddane w ciąży działaniu nikotyny rodziły noworodki o masie ciała niższej o 10% niż w grupie kontrolnej. Na uwagę zwraca fakt, że stężenie leptyny w surowicy, bezpośrednio po urodzeniu, było u noworodków małpich poddanych działaniu nikotyny niższe o 50% niż w grupie kontrolnej. Ten fakt może sugerować zwiększone zużycie energii przez wzrastający organizm narażony na działanie tytoniu (27).

Noworodki ludzkie rodziły się z istotnie mniejszą różnicą masy ciała. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być zaburzenie przemiany białek pod wpływem nikotyny. Jauniaux i wsp. obserwowali niższe stężenie alaniny, kwasu alfa-aminobutyrowego, metioniny, fenyloalaniny i lizyny zarówno u noworodków jak i ich matek palących w ciąży, w porównaniu z grupą kontrolną (28).

Palenie tytoniu nie tylko wpływa na masę ciała noworodka, ale także na skrócenie trwania ciąży. Badania Windham i wsp. wykazały wśród 4454 żywo urodzonych noworodków zwiększone ryzyko urodzenia dziecka przedwcześnie (< 35 tygodnia życia płodowego) przez matki palące ponad 10 papierosów na dobę (26). Ten związek był silniejszy wśród noworodków matek powyżej 30 roku życia w porównaniu z młodszymi matkami. Podobnych spostrzeżeń dokonali Cnattingius i wsp. (29).

W 2000 r. Shah i wsp. dokonali meta-analizy wpływu palenia tytoniu przez kobietę ciężarną na występowanie przedwczesnego porodu (30). Przeanalizowali 64 publikacje zajmujące się tym zagadnieniem i ostatecznie stwierdzili, że papierosy palone przez kobietę w ciąży istotnie zwiększają odsetek porodów przedwczesnych.

Palenie papierosów przez kobiety w ciąży a stan ich noworodków i dzieci

Szeroko zakrojone badania, obejmujące 13 stanów Ameryki Północnej, dotyczące wpływu palenia papierosów przez ciężarną na stan zdrowia noworodków wykazały, że noworodki matek palących stanowią prawie 20% noworodków przyjętych na oddział intensywnej terapii (NICU). Ponadto czas pobytu tych noworodków w NICU był o 1,1% dłuższy w porównaniu z noworodkami matek niepalących, a w związku z tym koszty leczenia tych dzieci były zwiększone (31).

Wylewy do OUN

Spinillo i wsp. wykazali, że istnieje zależność pomiędzy paleniem papierosów przez kobiety w ciąży i wylewami do ośrodkowego układu nerwowego ich noworodków (32). Związane to jest zapewne z wpływem nikotyny na wystąpienie przewlekłego niedotlenienia płodu spowodowanego zaburzeniami przepływu maciczno-płodowych i zwiększeniem stężenia karboksyhemoglobiny we krwi płodu. Jest możliwe jednak, że przewlekła hypoksemia i hyperkapnia towarzysząca paleniu dużej liczby papierosów (>10 sztuk dziennie) przez kobiety ciężarne prowadzi do zaburzeń w naczyniach germinal matrix (33). Zmiany naczyniowe dotyczą głównie śródbłonna, co przyczynia się do zaburzeń równowagi w wytwarzaniu prostaglandyn i tromboksanu A2 (34). Ryzyko wylewów do OUN u wcześniaków jest trzykrotnie wyższe, szczególnie wtedy gdy matki paliły papierosy w drugiej połowie ciąży, w porównaniu z noworodkami matek niepalących (32).

Podwyższone ciśnienie krwi

Badania kobiet ciężarnych wykazały duży związek pomiędzy liczbą wypalanych przez nie papierosów w ciągu

dnia a wzrostem ciśnienia tętniczego krwi ich noworodków. Palenie >15 papierosów dziennie zwiększa ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia krwi zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego u noworodków. Prawdopodobnie jest to wynikiem zwiększenia całkowitego oporu naczyniowego. Podwyższone ciśnienie krwi u tych dzieci utrzymuje się zazwyczaj przez pierwszy rok życia, a następnie ciśnienie tętnicze normalizuje się (36).

Inni badacze natomiast zaobserwowali, że u noworodków matek palących, szczególnie tych, u których obserwuje się podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, częściej występują nieprawidłowości naczyń siatkówki pod postacią objawu zwężenia i wyprostowania tętniczek siatkówki - RANS (retinal arterial narrowing and straightening) oraz objawu RVDT (retinal venous dilatation and tortuosity) - skręcenia i rozszerzenia naczyń żylnych siatkówki. Ponadto RANS trzykrotnie częściej obserwuje się u noworodków za małych na swój wiek płodowy (SGA) w porównaniu z noworodkami z masą ciała odpowiednią do wieku płodowego (AGA) matek palących w czasie ciąży. Może to sugerować silniejszy skurcz naczyń u noworodków SGA pod wpływem ekspozycji na nikotynę (37).

Wprawdzie najczęściej obserwuje się zarówno obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, jak i cofanie się zmian naczyniowych w siatkówce oka w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy po urodzeniu, to jednak niektórzy autorzy sugerują, że również w późniejszym okresie życia u tych dzieci mogą częściej rozwijać się choroby w układzie sercowo-naczyniowym (36, 37).

Nagła śmierć łóżeczkowa (SIDS)

Badania prospektywne Wisborga i wsp. prowadzone u 24 986 żywourodzonych noworodków wykazały, że nagła śmierć łóżeczkowa wystąpiła trzykrotnie częściej u dzieci urodzonych przez matki palące papierosy w czasie ciąży w porównaniu z grupą dzieci urodzonych przez matki niepalące (38).

Związek pomiędzy paleniem papierosów w czasie ciąży a częstością SIDS wykazali także badacze z Nowej Zelandii (39). W grupie 1800 dzieci wykazali oni, że wśród zgonów dzieci z powodu nagłej śmierci łóżeczkowej, dzieci matek palących w czasie ciąży, umierały czterokrotnie częściej w porównaniu z dziećmi matek niepalących. Ponadto autorzy stwierdzili że grupa matek palących miała gorsze warunki socjo-ekonomiczne, pierwsza ciąża była w młodszy wieku oraz często były to matki samotnie wychowujące dzieci.

Choć przyczyna SIDS jest nieznana to jednak należy sądzić, że u podstaw tej choroby leżą nieprawidłowości oddychania. Wykazano, że palenie papierosów w ciąży łączy się ze zwiększeniem częstości i długości obturacyjnego bezdechu w czasie snu u noworodków i niemowląt. Powoduje również niedotlenienie płodu w następstwie skurczu naczyń krwionośnych. Obecność nikotyny wykazano zarówno w łożysku, płynie owodniowym, jak i we krwi płodu (28). Ponadto palenie papierosów przez ciężarną zwiększa ekspresję receptorów nikotynowych, zwłaszcza w płucach, te z kolei wpływają na komórki neuroendokrynne w płucach (PNEC-pulmonary neuroendocrine cells). Komórki te produkują neuroendopeptydy i aminy biogenne, które regulują skurcz naczyń płucnych i skurcz oskrzeli (40). Pod wpływem palenia dochodzi do hiperplazji PNEC w płucach płodów i noworodków, co może uczestniczyć w patogenezie nagłej łóżeczkowej śmierci niemowląt (41).

Zakażenia

Badania ostatnich lat nad funkcją płuc noworodków i niemowląt matek palących w czasie ciąży wykazały, że narażenie „in utero” na nikotynę wiąże się z zaburzeniem funkcji płuc w okresie prenatalnym i późniejszym. Hanrahan i wsp. wykazali, że nikotyna przyczynia się do zmiany elastyczności płuc i w konsekwencji prowadzi do obturacyjnych zapaleń oskrzeli w wieku późniejszym (42). Yussult i wsp. udowodnili ponadto, że palenie papierosów przez matkę zmniejsza wydzielanie śluzu i aktywność aparatu rzęskowego oskrzeli (43). Ekspozycja na dym tytoniowy powoduje również niekorzystny wpływ na aktywność makrofagów i funkcję neutrofilów. Powoduje też wzrost liczby leukocytów, nieznacznie hamuje aktywność limfocytów T i znacząco obniża aktywność komórek o działaniu cytotoksycznym. Obniża stężenie krążących immunoglobulin, z wyjątkiem stężenia IgE - prowadzi do wzrostu jej stężenia. W następstwie w/w zmian, powstających pod wpływem palenia papierosów przez matki w ciąży, dochodzi do zwiększenia wrażliwości organizmu dziecka na różnego rodzaju zakażenia (44). Zwiększa się między innymi ryzyko występowania ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci o 39,4%, podostrego zapalenia ucha o 37,9%, a 30% badanych dzieci wymaga interwencji chirurgicznej w leczeniu zapaleń uszu (45).

Zaburzenia zachowania

Wielu badaczy oceniło wpływ palenia papierosów przez kobiety w ciąży na rozwój psychiczny ich dzieci. I tak Fergusson i wsp. przeprowadzili badania w Nowej Zelandii w grupie ponad 1000 dzieci w wieku 16-18 lat (46). Stwierdzili iż dzieci, których matki paliły w ciąży 1 paczkę papierosów dziennie częściej były uzależnione od nikotyny, narkotyków, alkoholu niż dzieci matek niepalących.

Autorzy ci wykazali także, że matki palące w czasie ciąży były młodsze, gorzej wykształcone i miały gorsze warunki socjo-ekonomiczne w porównaniu z matkami niepalącymi.

Te badania wyraźnie wskazują na to, że zwiększenie ilości nieprawidłowych zachowań nastolatków, których matki paliły w czasie ciąży, może być odbiciem ich socjo-ekonomicznych warunków, charakterystycznych zachowań oraz metod wychowawczych. Do podobnych wniosków doszli również badacze australijscy (47).

Drews i wsp. natomiast badając 221 dzieci w wieku 10 lat upośledzonych umysłowo (zespoł MR) spośród 400 dzieci uczęszczających do publicznej szkoły w Atlancie, wykazali związek pomiędzy paleniem papierosów przez matki w ciąży a występowaniem tego zespołu u dzieci (48). Wśród badanych 221 dzieci z MR co trzecie było dzieckiem matki palącej.

Inni autorzy wykazali związek palenia papierosów przez matki w ciąży z ilorazem inteligencji (IQ) u czterolatek (49). Dzieci matek, które przez cały czas ciąży paliły 10 lub więcej papierosów miały niższy IQ niż dzieci matek niepalących.

Wszystkie powyższe badania jednoznacznie świadczą o niekorzystnym wpływie tytoniu na zdrowie płodu, noworodka, dziecka, a także osób dorosłych. Dlatego też tak istotne wydaje się propagowanie zaniechania palenia papierosów w ogóle, a w szczególności przez kobiety w ciąży.

Propagowanie tej idei powinno odbywać się na każdym szczeblu, począwszy od edukacji młodzieży, poprzez zakaz palenia w miejscach publicznych i szeroką edukację w mediach, uwzględniając powikłania wynikające z palenia tytoniu, zarówno czynnego, jak i biernego.

PIŚMIENICTWO:

1. Connolly G., Orleans C., Blum A. Snuffing tobacco out of sport. *Am. J. Public. Health.* 1992, 82, 351-353.
2. Gray R., Ferraz E., Amorim M., de-Melo L. Levels and determinants of early neonatal mortality in Natal, northeastern Brazil: results of a surveillance and case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 1991, 20, 467-473.
3. Djousse L., Myers R., Province M., Hunt S., Eckfeldt J., Evans G., Peacock J., Ellison R. Influence of apolipoprotein e, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis: national heart, lung, and blood institute family heart study. *Stroke* 2002, 33, 1357-1361.
4. Wang Xing., Greco M., Sim A., Duarte N., Wang J., Wilcken D. Glutathione S-transferase mu1 deficiency, cigarette smoking and coronary artery disease. *J. Cardiovas. Risk.* 2002, 9, 25-31.
5. Hull M., North K., Farrow A., Ford W. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon longitudinal study of pregnancy and childhood study team. *Fertil. Steril.* 2000, 74, 725-733.
6. El-Nemr A., Al-Schawaf T., Sabatini L., Wilson C., Lower A., Grudzińska J. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in vivo fertilization and embryo transfer. *Hum. Reprod.* 1998, 13, 2192-2198.
7. Ness R., Grisso J., Hirschinger N., Markovic N., Shaw L. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 333-339.
8. Haustein K. Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999, 37, 417-427.
9. Sun J., Jurisicova A., Casper R. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol. Reprod.* 1997, 56, 602-607.
10. Zavos P., Correa J., Karagounis C., Apharaki A., Zarmakoupis-Zavros P. An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Ferti. Steril.* 1998, 69, 430-434.
11. Vine M., Morgolin B., Morrison H., Hulka B. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 1994, 61, 35-43.
12. Demir R., Demir A., Yinanc M. Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol. Res. Pract.* 1994, 190, 656-667.
13. Laskowska-Klita T., Szymborski J., Chechłowska M., Czerwińska M., Kucharski K. Nadtlenki lipidowe i wybrane parametry obrony przeciwutleniającej w łożysku i krwi pępowinowej noworodków matek palących w przebiegu ciąży. Badania własne. *Med. Wieku. Rozw.* 2001, 5, 35-42.
14. Woods S., Raju Y. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. *J. Am. Board. Fam. Pract.* 2001, 14, 330-334.
15. Reefhuis J., de Walle H., Cornel M. Maternal smoking and deformities of food: result of the EUROCAT study. *Am. J. Public. Health.* 1998, 88, 1554-1555.
16. Wyszynski D., Wu T. Use of birth certificate data to estimate the risk of maternal cigarette smoking for oral, clefting. *Cleft Palate Craniofac.* 2002, 39, 188-192.
17. Chung K., Kowalski C., Kim H., Buchman R. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of child with cleft lip/palate. *Plastic. Reconstr. Surg.* 2000, 105, 485-491.
18. Li D., Mueller B., Hickok D., Daling J., Fantel A., Checkoway H., Weiss N. Maternal smoking during pregnancy and the Risk of congenital urinary tract anomalies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1996, 51, 516-517.
19. Kallen K. The impact maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur. J. Public. Health* 2001, 11, 329-333.
20. Wang X., Zuckerman B., Pearson C., Kaufman G., Chen X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism and infant birth weight. *Jama* 2002, 287, 195-202.
21. Bernstein I., Plociennik K., Stahle S., Badger G., Secker-Wallker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 183, 883-886.
22. Lindsay C. A., Thomas A., Catalano P. The effect of smoking tobacco on neonatal body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997, 177, 1124-1128.
23. Mitchell E., Thompson J., Wild C., Becroft D., Clarc P., Glavish N., Pattison N. Smoking, nicotine and tar risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr.* 2002, 91, 323-328.
24. Secker-Walker R., Vacek P., Flynn B., Mead B. Smoking in pregnancy, exhaled carbon monoxide, and birth weight. *Obstet. Gynecol.* 1997, 89, 648-653.
25. Windham G., Eaton A., Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight. *Pediatr. Perinatal. Epidemiol.* 1999, 13, 35-57.
26. Windham G., Hopkins B., Fenster L., Swan S. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology* 2000, 11, 427-433.
27. Grove K., Sekhon H., Brogan R., Keller J., Smith M., Spindel E. Chronic maternal nicotine exposure alters systems in the arcuate nucleus that regulate feeding behavior in the newborn rhesus mcaque. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 5420-5426.
28. Jauniaux E., Ibis B., Acharya G., Gerlo E. Fetal amino acid and enzyme levels with maternal smoking. *Obstet. Gynecol.* 1999, 93, 680-683.
29. Cnattingius S., Granath F., Peterson G., Harlow B. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 943-948.
30. Shah R., Bracken B. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 182, 465-472.
31. Kathleen-Adams E., Miller V., Ernst C., Nishimura B., Melvin C. Neonatal health care cost related to smoking during pregnancy. *Health. Econ.* 2002, 11, 193-206.
32. Spinillo A., Ometto A., Stronati M., Piazza G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *J. Pediatr.* 1995, 127, 472-478.
33. Fried P. A. Prenatal exposure to tobacco and marijuana: effects during pregnancy, infancy, and early childhood. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1993, 36, 319-337.
34. Krupski W. The peripheral vascular consequences of smoking. *Am. Vasc. Surg.* 1991, 5, 291-304.
35. Ylikorkala O., Viinikka L., Lehtovirta P. Effect of nicotine on fetal prostacyclin and thromboxane in humans. *Obstet. Gynecol.* 1985, 66, 102-105.
36. Beratis N., Panagoulas D., Varvarigou A. Increased blood pressure in neonates and infant whose mothers smoked during pregnancy. *J. Pediatr.* 1996, 28, 806-812.
37. Beratis N. G., Varvarigou A., Katsibris J., Gartaganis S. P. Vascular retinal abnormalities in neonates of mothers who smoked during pregnancy. *J. Pediatr.* 2000, 136, 760-766.
38. Wisborg K., Kesmodel U., Henriksen T. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch. Dis. Child.* 2001, 84, 203-206.
39. Mitchell E. A., Ford R., Stewart A., Taylor B., Becroft D., Thompson J., Scragg R., Hassall I., Barry A. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1993, 91, 893-899.
40. Plummer H. K., Sheppard B. J., Schuller H. M. Interaction of tobacco-specific toxicants with nicotinic cholinergic regulation of fetal pulmonary neuroendocrine cells: implications for pediatric lung disease. *Exp. Lung. Res.* 2000, 26, 121-135.

41. Cutz E., Perrin D., Hackman R. Maternal smoking and pulmonary neuroendocrine cells in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1996, 98, 668-672.
42. Hanrahan J. P., Tager I. B., Segal M. R., Tosteson T. D., Castile R. G., Van Vunakis H., Weiss S. T., Speizer F. E. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Pediatrics* 1996, 97, 547-553.
43. Yusuf R., Rochat R., Baughman W., Gargiullo P., Perkins B., Brantley M., Stephens D. Maternal cigarette smoking and invasive meningococcal disease: A cohort study among young children in Metropolitan Atlanta. 1989-1996. *Am. J. Public. Health* 1999, 89, 712-715.
44. Johnson J. D., Houchens D. P., Kluwe W. M., Craig D. K., Fisher G. L. Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: a review. *Crit. Rev. Toxicol.* 1990, 20, 369-395.
45. Stathis S., O'Callaghan M., Williams G., Najman J., Andersen M., Bor W. Maternal cigarette smoking during pregnancy is an independent predictor for symptoms of middle ear disease at five years postdelivery. *Pediatrics* 1999, 10, 292.
46. Fergusson D., Woodward L., Horwood L. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998, 55, 721-727.
47. Williams G., O'Callaghan M., Najman J., Bor W., Andersen M., Richards D., Chinlyn U. Maternal cigarette smoking and child psychiatric morbidity: A longitudinal study. *Pediatrics* 1998, 102, 133-134.
48. Drews C D., Murphy C., Yeargin-Allsopp M., Decoufle P. The relationship between idiopathic mental retardation and maternal smoking during pregnancy. *Pediatrics* 1996, 97, 547-553.
49. Olds D., Henderson C., Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994, 93, 221-227.

Adres do korespondencji:

Dr med. Małgorzata Baumert
Klinika Neonatologii SAM
SP CSK
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
tel. (0-32) 789-44-62

