

Áhrif reykinga á meðgöngu á fóstrið og nýburann

Þórður Þórkelsson
Barnaspítala Hringisins

20. september 2007

Tóbaksreykur.

- 1) Innihelur yfir 4000 efni.
- 2) Nikótín þekktast þeirra efna.
- 3) Inniheldur kolmónoxíð (CO).
- 4) Inniheldur > 300 þekkt eiturefni.
- 5) Inniheldur > 40 þekkt krabbameinsvalda.



Efni í tóbaksreyk.

- Nikótín
- kolmónoxide (CO)
- cyanide, thiocyanide
- cadmium
- arómatísk kolvetni
- arómatísk amines
- nitrosamines o. fl.



Reykingar íslenskra kvenna á meðgöngu

*Könnun gerð á vegum Miðstöðvar mæðraverndar,
Manneldisráðs Íslands og Lífeðlisfræðistofnunar HÍ
1999 - 2002*

- Af 752 konum reyktu 184 (24,5%).
- 83 (11%) hættu í byrjun meðgöngu.
- 101 (13,5%) reyktu þegar þær komu í fyrstu skoðun.
 - 10 konur hættu reykingum
 - 13 konur minnkuðu reykingar
 - 78 konur reyktu svipað út meðgönguna
- 91 (12%) reykja út meðgönguna

Nikótín.

- Gulleitt efni, með lágt suðustig => sem lofttegund í tóbaksreyk.
- Bæði vants- og fituleysanlegt.
- Fer auðveldlega yfir fylgju.
- Þéttni í blóði og vefjum fósturs meiri en móður (54%). Einnig í legvökvanum.
- Veldur m.a. samdrætti æða og hækkar blóðþrýsting.
- Minnkar blóðflæði til fylgju.

Nikótín.

- Brotið að mestu niður í lifur í efnið cotinine sem síðan skilst út með þvagi.
- Helmingunartími nikótíns er aðeins 40 mín, en cotinine 15 - 30 klst.
- Cotinine sest í hár einstaklingsins.

Kolmónoxíð.

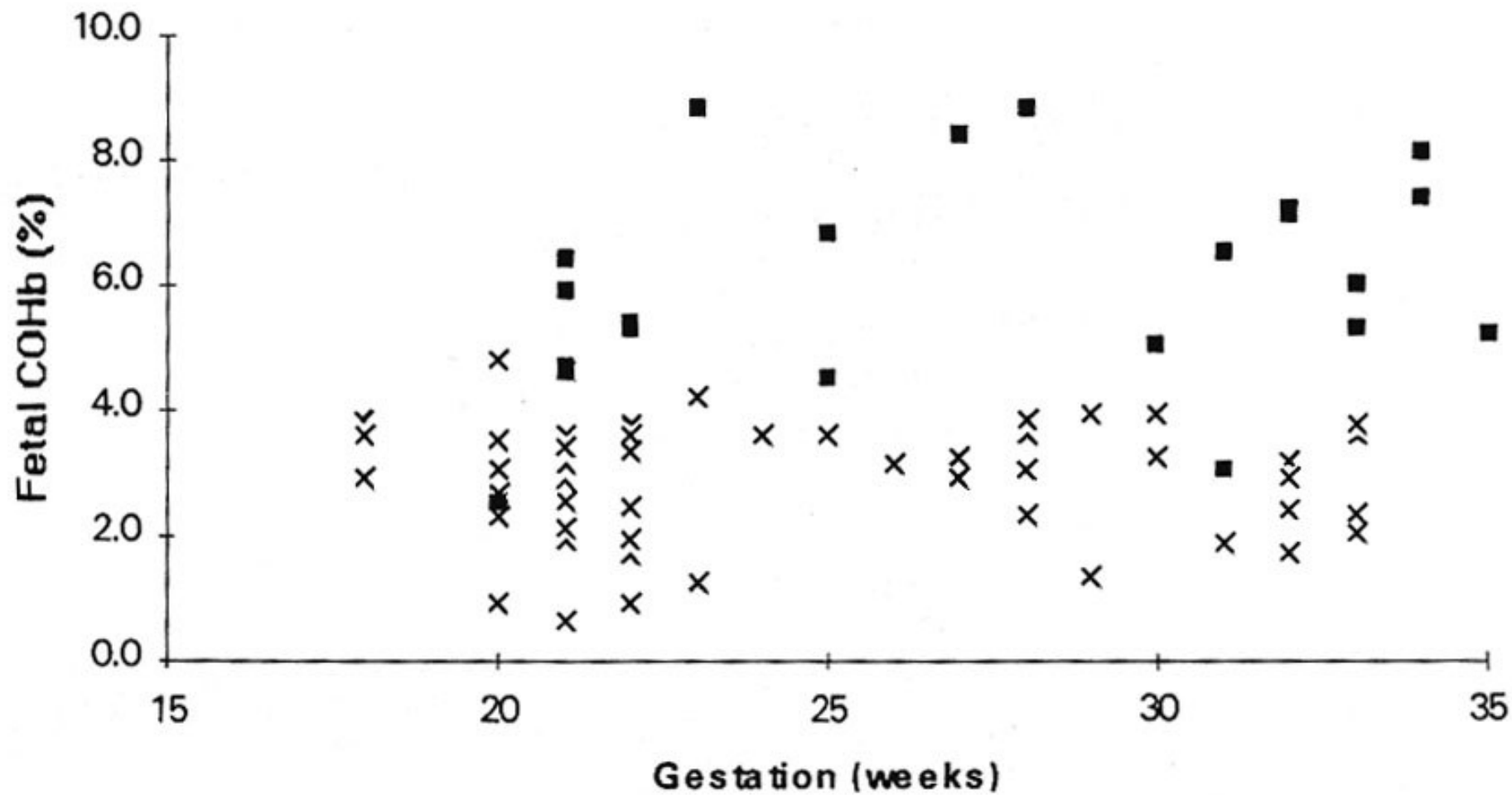
- Lit- og lyktarlaus lofttegund.
- Hefur 200 x meiri sækni í Hemoglobin en súrefni.



- Hindrar einnig losun súrefnis frá Hgb.
- Veldur minnkaðri súrefnisflutningsgetu blóðs.

Kolmónoxíð.

- Magn HbCO í blóði fósturs er hærra en í blóði móður.
- Allt að 14% af Hb fóstura reykingamæðra er bundið kolmónoxíði.
- 10% HbCO í blóði minnkar súrefnisflutning til vefja um 20 - 25%, vegna þess að CO binst einnig cytochrome enzymum.



■ Móðir reykti á meðgöngu. x Móðir reykti ekki á meðgöngu

Cyanide (blásýra).

- Binst Hb óafturkræft.
- Minnkar þannig súrefnisflutingsgetu blóðsins.
- Binst einnig cytochrome ezymum.
- Finnst í blóði og þvagi barna reykingamæðra.

Reykingar á meðgöngu



Fylgikvillar á meðgöngu

Vöxt fósturs

Langtíma áhrif á barnið

Áhrif reykinga á meðgöngu.

- Minnkar frjósemi (x 1,2-3,6)
- Eykur hættu á utanlegsfósti (x 1,5-2,5)
- Eykur hættu á fósturláti (x 1,0-1,8)
- Eykur hættu á fylgjulosi (x 1,4-2,4)
- Eykur hættu á fyrirsætri fylgu (x 1,5-3,0)
- Minnkar hættu á meðgöngueitrun (x 0,5-0,7)

Áhrif reykinga á meðgöngu.

- Eykur líkur á að barnið verði léttburi (x 1,5-2,9)
- Eykur hættu á fyrirburafæðingum (x 1,2-1,6)
- Eykur hættu á fósturdauða (x 1,3-1,8)
- Hækkar burðarmálsdauða (x 1,2-1,4)
- Eykur hættu á því að barnið fæðist með kolfna vör og/eða góm (1,2-1,6)

Hvernig reykingar hafa óæskileg áhrif á fóstrið.

- 1) Áhrif eitrefna í tóbaksreyk.
- 2) Áhrif reykinga á starfsgetu fylgja.
 - skertur flutningur næringarefna.
 - skertur flutningur súrefnis.
- 3) Skert súrefnisflutningsgeta blóðs.
 - aukning CO í blóði.
 - aukning CN í blóði.

Hvernig reykingar hafa óæskileg áhrif á fóstrið.

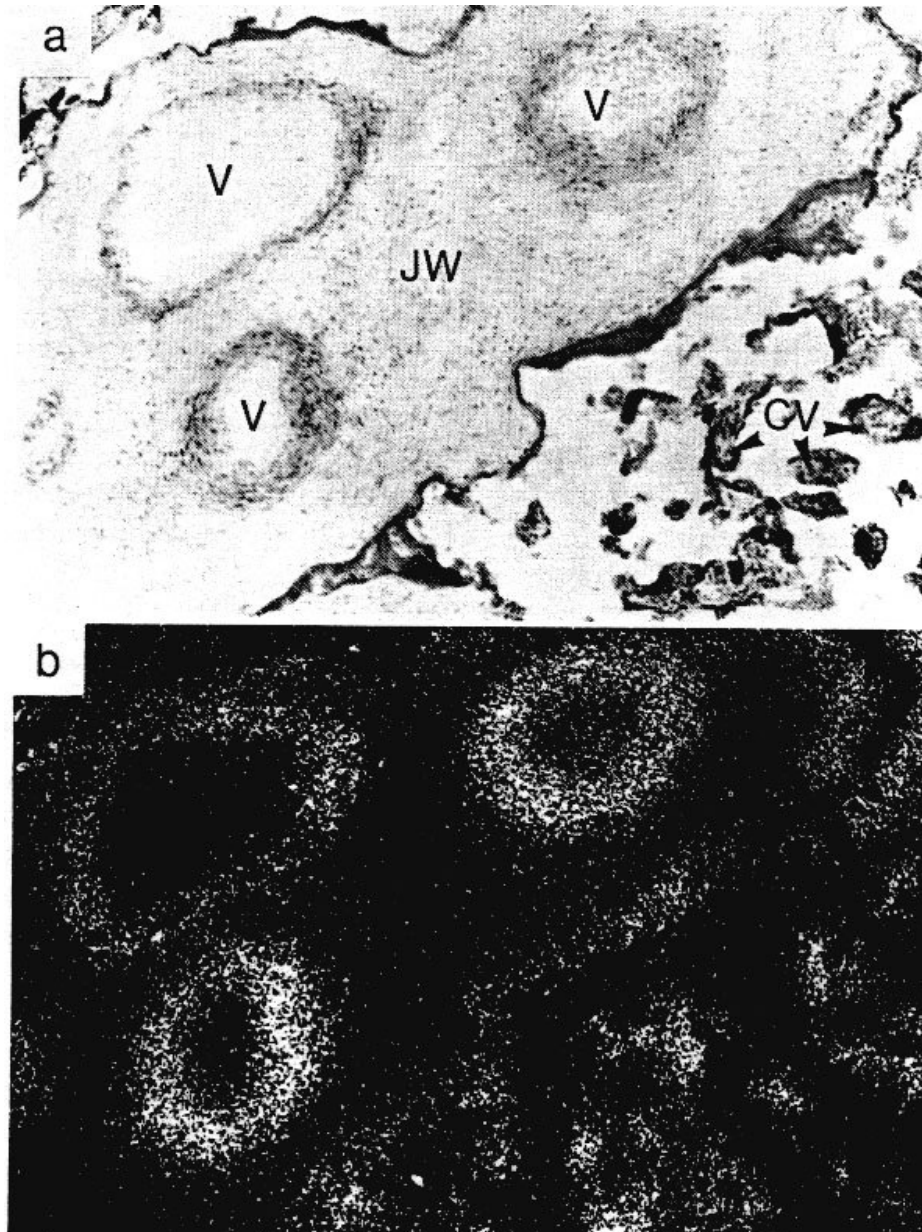
- 1) Áhrif eitrefna í tóbaksreyk.
- 2) Áhrif reykinga á starfsgetu fylgju.
 - skertur flutningur næringarefna.
 - skertur flutningur súrefnis.
- 3) Skert súrefnisflutningsgeta blóðs.
 - aukning CO í blóði.
 - aukning CN í blóði.

Áhrif reykinga á fylgju.

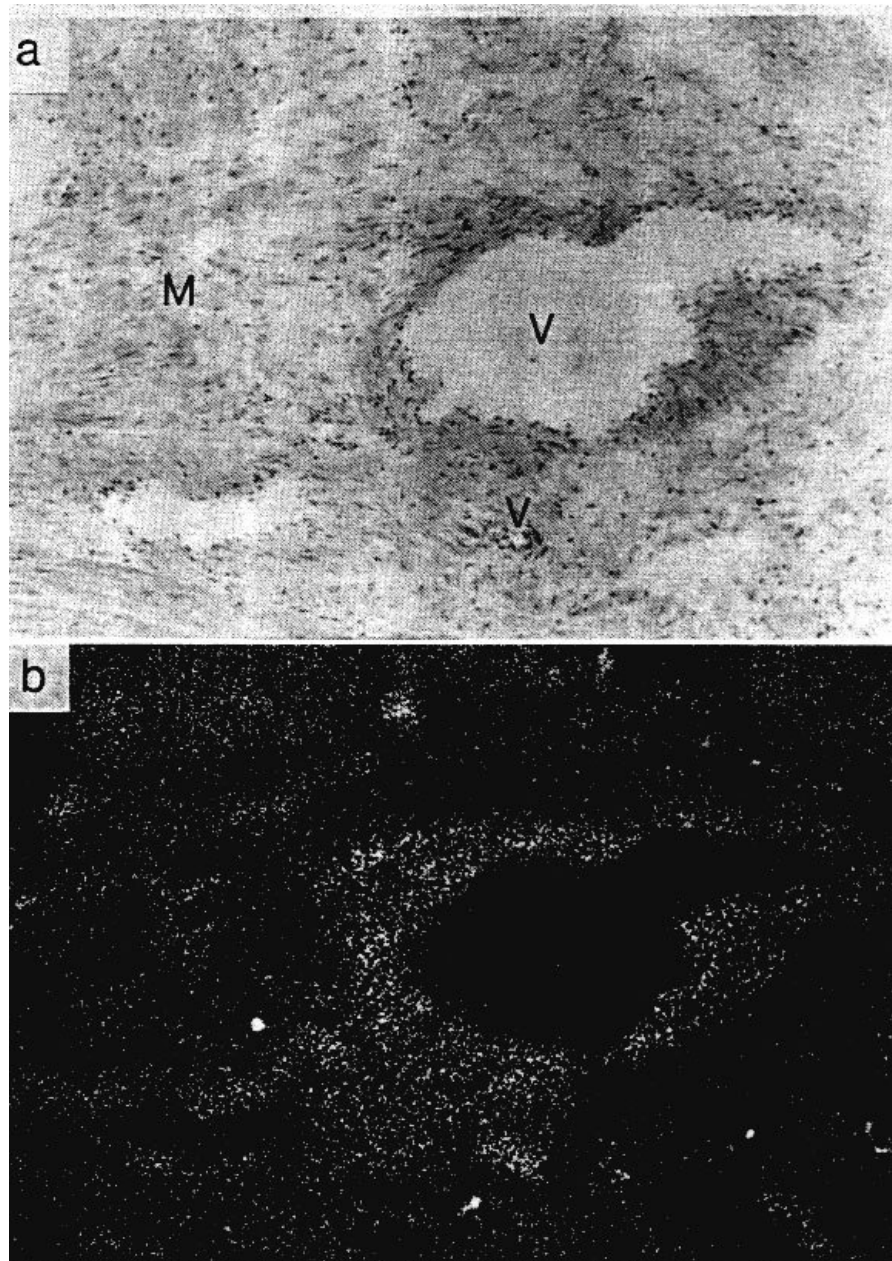
Þáttur Endothelin-1

- Endothelin-1 er prótein sem framleitt er af endotheli æða.
- Dregur saman æðar, þ. á m. æðar fylgu.

Staðsetning Endothelin-1 viðtaka í fylgju



Staðsetning Endothelin-1 viðtaka í legi.



Þáttur Endothelin-1

- Endothelin-1 er prótein sem framleitt er af endotheli æða.
- Dregur saman æðar, þ. á m. æðar fylgu.
- Æðar í fylgjum reykingamæðra svara Endothelin-1 kröftugar, en æðar í fylgjum þeirra sem ekki reykja á meðgöngu.

Áhrif reykinga Prostaglandin I₂ og Nitric oxide.

- Prostaglandin I₂ (PG-I₂) og Nitric oxide (NO) víkka út æðar.
- NO myndast við það að L-Arginine breytist í L-Citrulline.
- Magn PG-I₂ og L-Arginine í naflastrengsæðum og villous æðum í fylgjum reykingamæðra er minna, en þeirra sem ekki reykja.

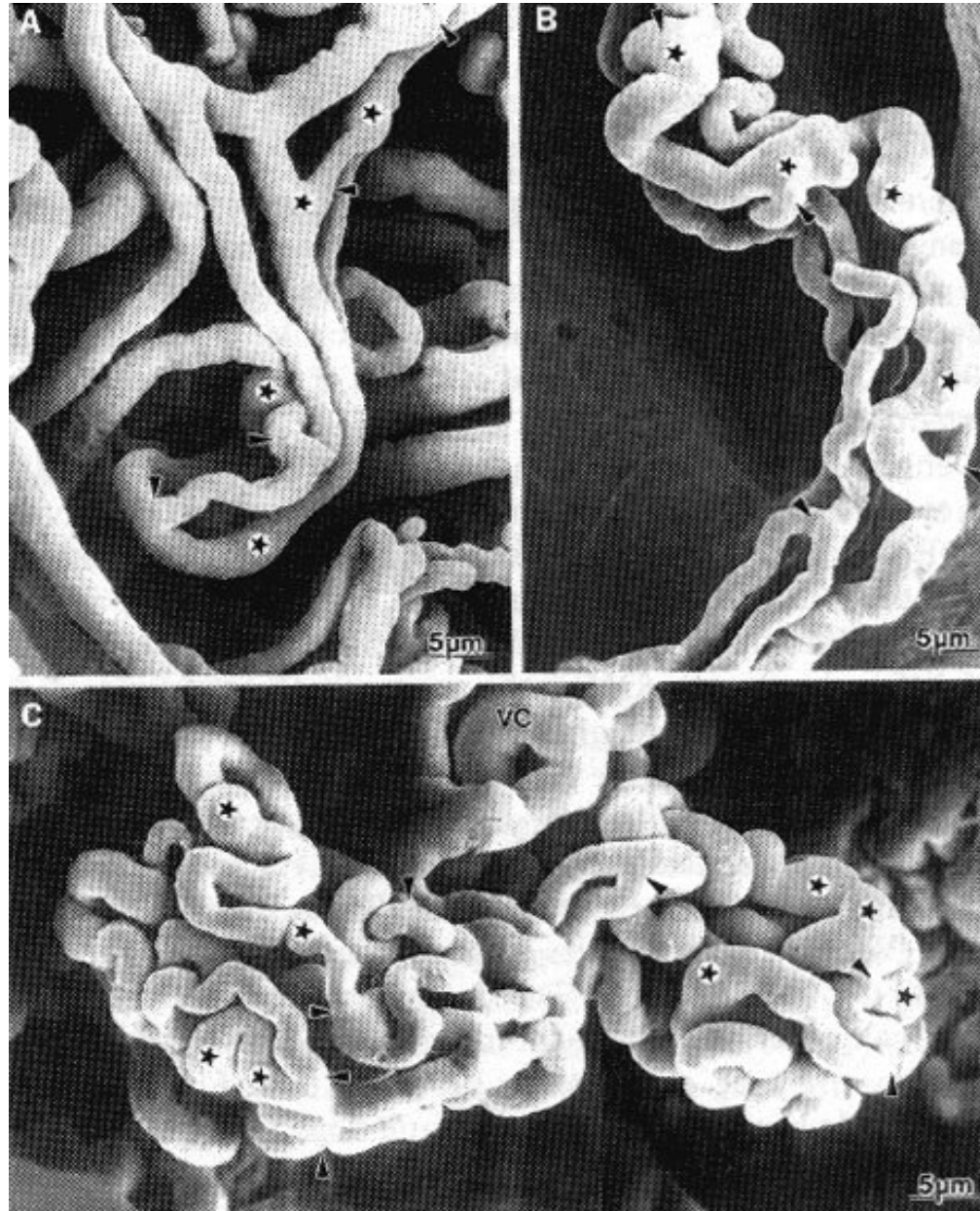
Áhrif reykinga á fylgju. - aðrir þættir -

- 1) Reykingar auka á myndun collagens í fylgju.
- 2) Reykingar auka magn Cadmium í fylgju, sem valdið getur skemmdum á endotheli æða.

Áhrif reykinga á æðmyndun í fylgju.
- aðlögun fylgju að skertum súrefnisflutningi -

- Reykingar valda aukinni æðamyndun í fylgju (villous æðar).
- Sennilega aðlögun að skertum súrefnisflutning yfir fylgju.

- A. Æðar úr fylgju móður sem ekki reykti.
B, C. Æðar úr fylgju reykingamóður.



Áhrif reykinga á æðmyndun í fylgju.

- Aukin æðamyndun veldur þannig stækkun á því yfirborði þar sem loftskipti geta átt sér stað yfir fylgjuna.

Áhrif reykinga á fylgju.

- samantekt -

- 1) Reykingar virðast auka samdrátt æða í fylgju og minnka þannig blóðflæði.
 - Aukin áhrif Endothelin-1.
 - Minni áhrif PG-I₂ og NO.
- 2) Skerða flæði súrefnis úr blóði móður yfir í blóð fósturs.
- 3) Aðrir þættir skipta trúlega einnig máli.

Hvernig reykingar hafa óæskileg áhrif á fóstrið.

- 1) Áhrif eitrefna í tóbaksreyk.
- 2) Áhrif reykinga á starfsgetu fylgju.
 - skertur flutningur næringarefna.
 - skertur flutningur súrefnis.
- 3) Skert súrefnisflutningsgeta blóðs.
 - aukning CO í blóði.
 - aukning CN í blóði.

REGULAR ARTICLE

The effects of smoking in pregnancy on factors influencing fetal growth

Ragnar F Ingvarsson¹, Anton O Bjarnason¹, Atli Dagbjartsson^{1,2}, Hildur Hardardottir^{1,3}, Asgeir Haraldsson^{1,2}, Thordur Thorkelsson (thordth@landspitali.is)^{1,2}

1.University of Iceland, Faculty of Medicine, Landspítali - University Hospital Iceland, Reykjavik, Iceland

2.Children's Hospital Iceland, Landspítali - University Hospital Iceland, Reykjavik, Iceland

3.Departments of Obstetrics & Gynecology, Landspítali - University Hospital Iceland, Reykjavik, Iceland

Efni og aðferðir

- Framvirk rannsókn.
- Tveir hópar barna.
 - Eðlileg fæðing, móðir reykti á meðgöngu (n = 20)
 - Eðlileg fæðing, móðir reykti ekki (n = 60)

Efni mæld í naflastrengsblóði

- Efni sem segja til um næringarástand
- Hormón sem ákvarða vöxt fósturs
- Efni sem segja til um súefnisflutning

Stærð barnanna

	Börn reykingamæðra	Viðmiðunar-hópur	p-gildi
Þyngd (g)	3418 \pm 533	3863 \pm 503	< 0.001
Lengd (cm)	50.5 \pm 2.6	52.3 \pm 1.9	< 0.001
Höfuðummál (cm)	34.6 \pm 1.8	35.8 \pm 1.1	< 0.001
Ponderal index	2.64 \pm 0.26	2.70 \pm 0.25	0.3

Næringarástand barnanna

	Börn reykingamæðra	Viðmiðunar -hópur	p-gildi
Pre-albumin (g/L)	0.12 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.3
Albumin (g/L)	32.3 ± 4.6	33.8 ± 5.5	0.2
Blóðsykur (mmol/L)	4.0 ± 1.0	4.3 ± 0.16	0.2
Triglycerides (mmol/L)	0.48 ± 0.18	0.46 ± 0.16	0.6

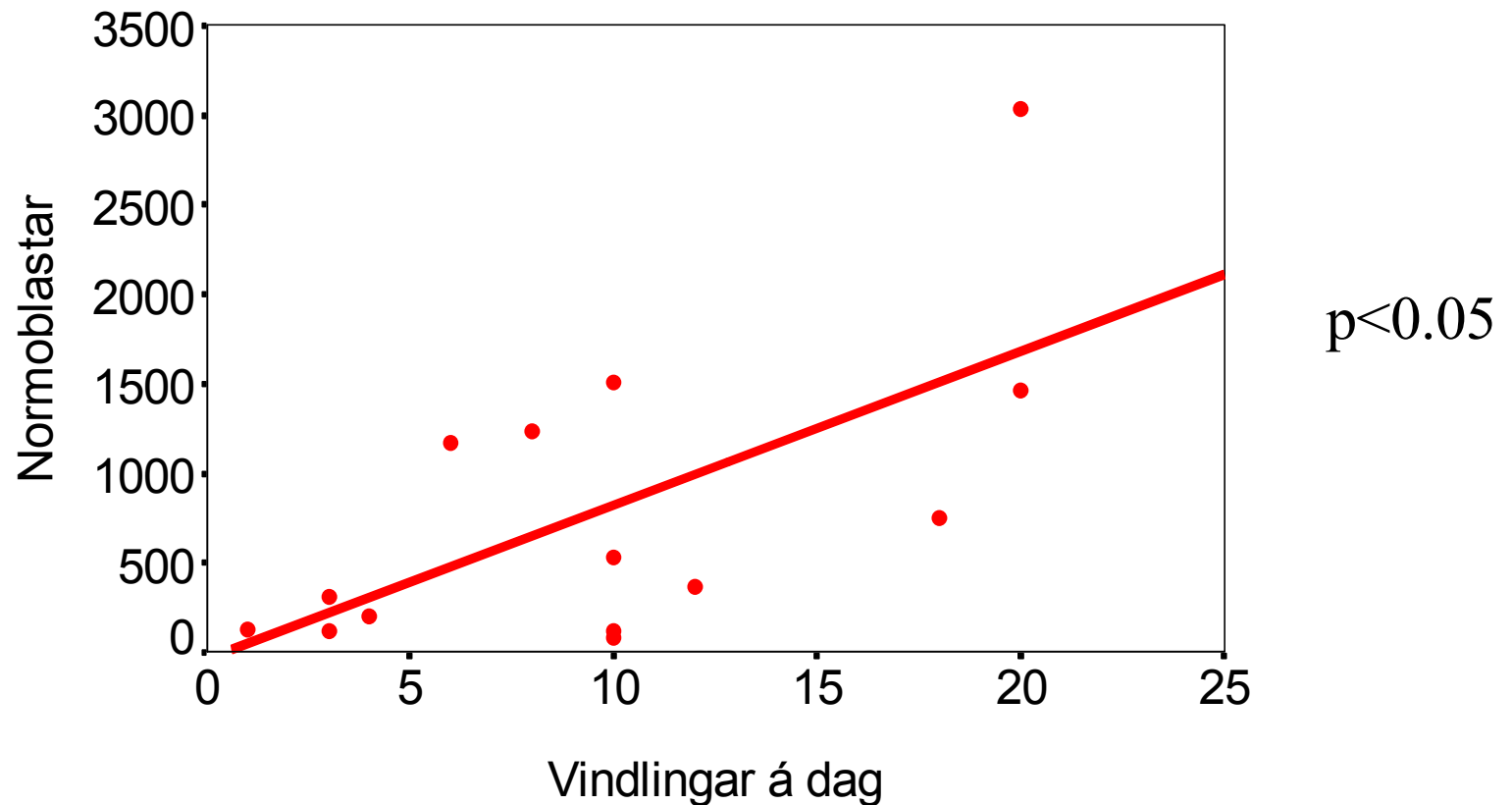
Hormón sem ákvarða vöxt

	Börn reykingamæðra	Viðmiðunar -hópur	p-gildi
Insulin (mU/L)	3.2 (2.0 – 4.9)	5.8 (4.6 – 7.1)	0.008
IGF-I (µg/L)	54.4 ± 32.5	93.8 ± 54.5	0.001
IGFBP-3 (µg/L)	1664 ± 432	1943 ± 421	0.01

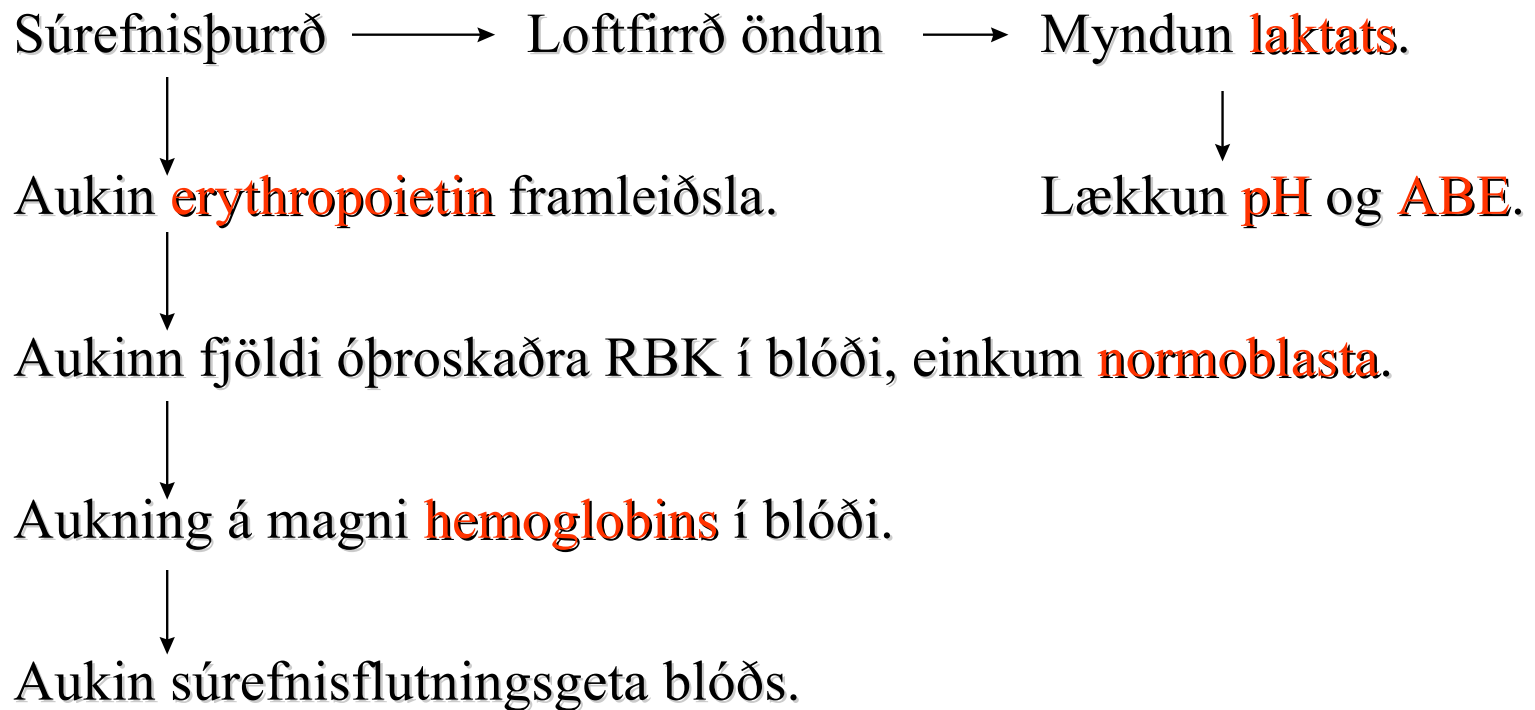
Súrefnisflutningur

	Börn reykingamæðra	Viðmiðunar -hópur	p-gildi
Sýrustig blóðs (pH)	7.21 ± 0.08	7.18 ± 0.09	0.13
Mjólkrsýra (mmol/L)	4.9 ± 1.6	5.2 ± 1.5	0.55
Erythropoietin (U/L)	42.3 (25.1 – 72.4)	26.3 (21.9 – 30.9)	0.03
Hemoglobin (g/L)	167 ± 14	157 ± 13	0.002
Carboxy- hemoglobin (%)	1.62 (1.22 – 2.14)	0.55 (0.46 – 0.67)	< 0.001

Aukning normoblasta miðað við fjölda vindlinga reyktra á dag

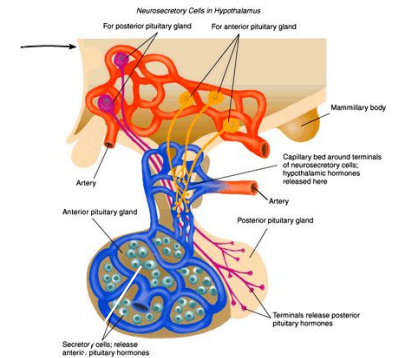
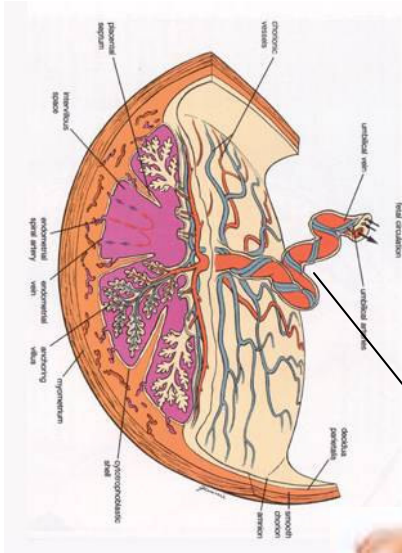


Áhrif súrefnisþurrðar

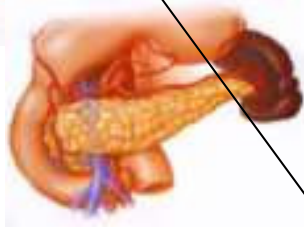


Vöxtur fósturs

Reykingar



Sykur ↓



Insúlín ↓

Vaxtarhormón (GH)

Súrefnisþurrð

↑ IGFBP 1

IGF-1 ↓

- ↑ frumuskiptingar
- ↑ stærð frumna
- ↑ aukin stærð líffæra



Áhrif reykinga á tíðni sjúkdóma í barnæsku og á unglingsárum.

- Vöggudauði (2,0-3,0)
- Ungbarnakveisa (1,3-3,1)
- Innlögn á sjúkrahús (1,5-2,0)
- Athyglisbrestur /ofvirkni (1,0-2,0)
- Einhverfa ??
- Misnotkun áfengis, lyfja og þunglyndi ??
- Illkynja sjúkdómar ??

Reykingar og brjóstagjöf.

- Nikótín fer mjög greiðlega út í brjóstamjólkina, en frásogast ekki vel frá meltinarvegi barnsis.
- Reykingar minnka mjólkurmyndun.
- Eitrunareinkennum lýst hjá börnum mæðra sem reykja meira en 1 pakka á dag.
- Einkenni: Óvæð, svefnleysi, uppköst, niðurgangur, hraður hjartsláttur, linka og fölvi.

Verðandi mæðrum hjálpað við að hætta að reykja

1) Viðtalsmeðferð

- Höfða til áhrifa reykinga á fóstrið

2) Lyfjameðferð

- Nikótín
- Önnur lyf

Nikótínlyf

Tyggjó

Plástrar

Nefúði

Innsogslyf

Munnlausnartöflur

Tungurótartöflur

Nikótíntyggjó

Hámarksþéttni í blóði 25 mín. eftir notkun
(2 mín. eftir reykingar)

Um helmingur af nikótíninu frásogast

2 mg → 1 mg frásogast

4 mg → 2 mg frásogast

(3 mg af nikótíni frásogast við reykingar)

Nikótíntyggjó

Hámarksþéttni í blóði 25 mín. eftir notkun
(2 mín. eftir reykingar)

Mælt með að nota

2 mg nikótíntyggjó ef viðkomandi reykir
< 25 vindlinga á dag

4 mg tyggjó ef viðkomandi reykir meira

Nikótíntyggjó

Um helmingur af nikótíninu frásogast

2 mg → 1 mg frásogast

4 mg → 2 mg frásogast

(3 mg af nikótíni frásogast við reykingar)

Þéttni í bóði

2 mg → 8 ng/ml

4 mg → 16 ng/ml

(reykingar → 25 ng/ml)

Nikótíntyggjó

Rannsókn á gagnsemi nikótíntyggjós á meðgöngu (*Lindblad A et al. 1996*)

- 29 þungaðar konur sem reyktu $\geq 1/2$ pk./dag
- Helmingur reykti áfram, hinar hættu að reykja, fengu ráðgjöf og máttu nota 6 – 30 NT á dag. Fylgt eftir í 5 daga.
- Notuðu að meðaltali 8 NT á dag
 - (mælt með 9 - 12)

Nikótíntyggjó

- Breyging á þéttni nikótíns í blóði eftir eitt NT (2 mg) var marktækt lægri en eftir að einn vindlingur hafði verið reyktur
(3,3→5,7 vs. 6,7→19,7 mg/dl; $p < 0,001$)
- Heildar nikótíninntaka var marktækt minni hjá þeim sem notuðu NT (mælt se-cotinine)
- Breytingar hjartslætti og BÞ móður, og hjartslætti fósturs og viðnámi í æðum fylgju og naflastreng var heldur minni hjá þeim sem notuðu NT.

Nikótínplástrar

Veldur samfelldri losun nikótíns, 0,9 mg/klst.

Meðalþéttni nikótíns í blóði (“steady state”)

10 - 23 ng/ml

(Um það bil 50% af þéttni þeirra sem reykja að vild).

Rannsóknir á þungðum konum sýna að þær frásoga meira af nikótíni en þær sem nota nikótíntyggjó.

Nikótínnefúði

Einn skammtur (1 úði í hvora nös) gefur 1 mg og frásogast helmingurinn.

Frásogsat mjög hratt.

Innsogslyf

Frásogast frá munnslímhúð

Veldur losun á 4 mg af nikótíni og frásogast
helmingurinn

Hámarkspéttni fæst eftir 15 mín.

Notkun af vild veldur þéttni 6 – 8 ng/ml þéttni í
blóði, sem er 33% af því sem reykingar
valda.

Önnur lyf

Bupropion (Zyban®)

Nortryptilyne

Clonidine

Ekki mælt með því að þau séu notuð á meðgögu, þar sem ekki hefur verið útilokað að þau geti haft teratogen áhrif á fóstrið.

Rök fyrir því að nota nikótínlyf í meðgöngu.

Nikótínlyf auka almennt líkur á að viðkomandi takist að hætta að reykja.

Sum fráhvarfseinkenni nikótíns eru samfara þungun, s.s. kvíði, svefntruflanir, einbeitingarleysi, depurð, aukin matarlyst, sljóleiki og höfuðverkur.

Þungun hefur í för með sér hækkun á prólaktín í blóði, en það er talið auka á fráhvarfseinkenni nikótíns,

Hvenær er rétt að nota nikótínlyf á meðgöngu ?

- Útskýra vel fyrir konunni kosti þess og galla.
- Nota alltaf samfara ráðgjöf og öðrum meðferðarúrræðum.
- Nota nikótínlyf ef talið er að konunni takist ekki að hætta að reykja nema með hjáp þeirra.

Hvenær er rétt að nota nikótínlyf á meðgöngu ?

- Nota frekar ef konan hefur sjálf reynt að hætta að reykja og ekki tekist það.
- Hafa í huga að flestum konum sem tekst að hætta að reykja gera það í byrjun meðgöngu.
- Konur sem reykja eftir fyrsta þriðjung meðgöngu eiga því trúlega erfiðara með að hætta að reykja og því kemur til greina að nota nikótínlyf til að hjálpa þeim.

Hvenær er rétt að nota nikótínlyf á meðgöngu ?

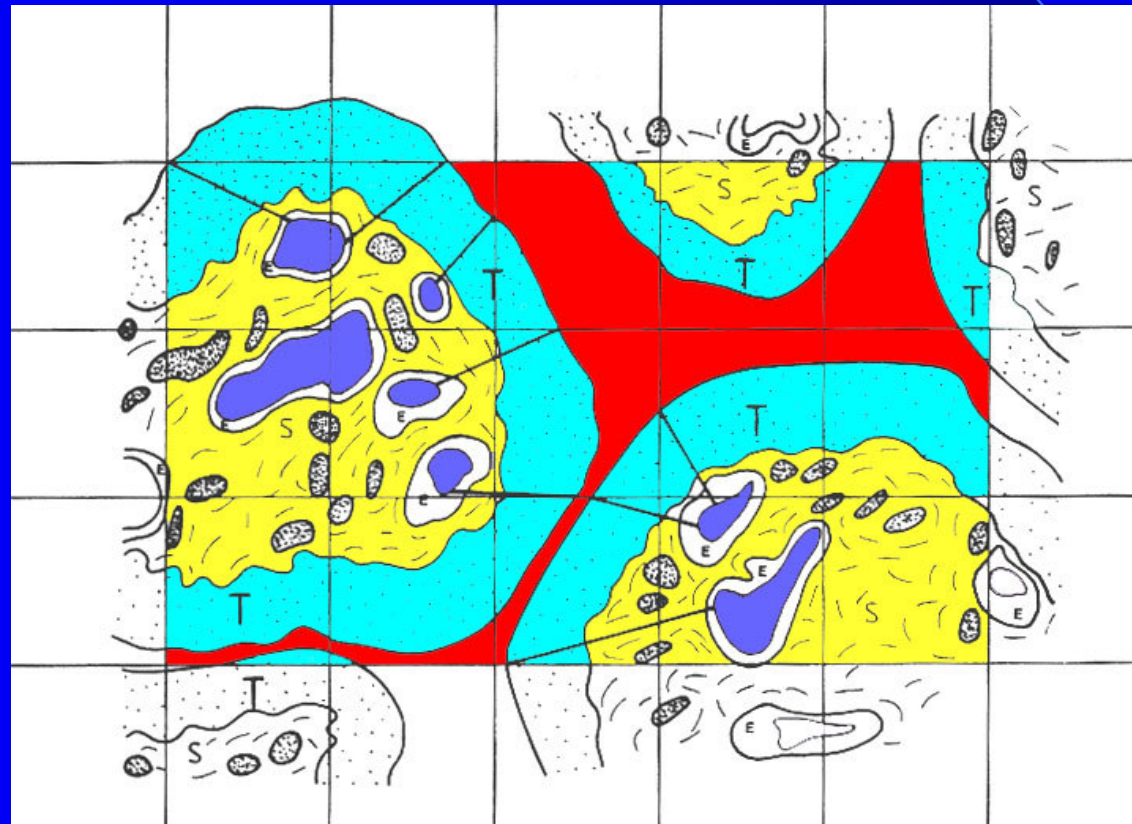
- Ef við teljum að notkun nikótínlyfs minni magn nikótíns sem fóstrið verður útsett fyrir er réttlætanlegt að nota það.

Lok



Áhrif reykinga á æðar í fylgju.

- “Villous membrane” í fylgjum reykningamæðra er þykkari við 9 - 14 viku meðgöngu, en mæðra sem ekki reykja.



Áhrif reykinga á Epidermal growth factor.

- Epidermal growth factor (EGF) er vaxtarþáttur sem hefur mikilvægt hlutverk í myndun fylgju.
- Fjöldi EGF-viðtaka er minni í fylgjum reykingamæðra, en þeirra sem ekki reykja.
- Öfugt hlutfall milli fjölda EGF-viðtaka í fylgju reykingamæðra og þyngdar barns.