

# Rygning og graviditet

## Moders livsstil i graviditeten har stor betydning for barnets udvikling

**Moderens livsstil under graviditeten har stor betydning for barnets udvikling, både mens det ligger i livmoderen, lige efter fødslen og senere i livet. Tobaksrygning er en meget væsentlig årsag til komplikationer i forbindelse med graviditet og fødsel og moderens tobaksrygning under graviditeten har store konsekvenser for barnet. Det skyldes, at de stoffer som moderen indånder i forbindelse med rygningen går over i barnet via navlestreng og moderkage – moderen deler så at sige blod og giftstoffer med barnet.**

Hvis du er gravid og ryger skal du holde op med at ryge. Det er ikke nok at nedsætte tobaksforbruget. Selvom du kun ryger et par cigaretter dagligt har dit barn stadig en øget risiko for en lang række af de omtalte komplikationer.<sup>1,2</sup> Hvis du ønsker at blive gravid, øger du din chance ved at holde op med at ryge. Hvis barnets far ryger bør han også holde op. Passiv rygning skader evnen til at blive gravid og er farlig for det ufødte barn. Efter fødslen skal barnet også beskyttes mod passiv rygning i et røgfrit hjem.

Din jordemor eller praktiserende læge kan hjælpe dig med et rygestop. Du kan også få hjælp på apoteket eller på [www.Xhale.dk](http://www.Xhale.dk). Eller hent støtte og hjælp hos dine nærmeste; venner, familie eller kolleger.

### Graviditet uden for livmoderen

Graviditet uden for livmoderen er en potentielt livstruende tilstand, der forekommer ved 1-2 % af alle graviditeter. Der er en 20-40 % risiko for infertilitet, hvis man har haft en graviditet uden for livmoderen. To ud af tre gravide med graviditet uden for livmoderen er rygere.<sup>3,4</sup> Risikoen er også forøget hos kvinder, der er holdt op med at ryge.<sup>5</sup>

Rygning er den risikofaktor som kan forebygges, der har størst betydning for udvikling af graviditet uden for livmoderen.

### Spontan abort

Flere undersøgelser har vist, at spontan abort er hyppigere hos rygere,<sup>6,7</sup> mens andre undersøgelser ikke har kunnet vise en sikker sammenhæng mellem moderens rygning og risikoen for at abortere.<sup>8,9</sup>

Der er flere metodemæssige problemer i undersøgelserne. Blandt andet er grænsen mellem spontan abort og for tidlig fødsel ikke veldefineret i den videnskabelige litteratur. Desuden beskæftiger undersøgelserne sig udelukkende med erkendte graviditeter. En undersøgelse af kinesiske kvinder har vist, at passiv rygning øger risikoen for at abortere så tidligt i graviditeten, at kvinden endnu ikke har opdaget, at hun er gravid.<sup>10</sup> Når passiv rygning har vist sig at være en risikofaktor for tidlig spontan abort, er det sandsynligt, at kvindens egen rygning har en tilsvarende effekt.

En undersøgelse blandt socialt dårligt stillede kvinder viser, at rygning er en større risikofaktor for spontan abort end brug af kokain.<sup>11</sup>

### Problemer med moderkagen

Moderkagen sørger for at det ufødte barn får næringsstoffer, mens det ligger i livmoderen. Moderkagen hos rygere vejer mindre end hos ikke-rygere.<sup>12</sup> Når moderen ryger optager kullilten plads for ilt på hendes røde blodlegemer. Disse blodlegemer overføres til barnet og forårsager, at iltmætningen i barnets blod nedsættes. Det ufødte barn lider således af kronisk iltmangel, mens det ligger i livmoderen. For at kompensere for denne iltmangel danner både barnet og moderen flere røde blodlegemer, hvilket gør blodet tykkere og øger risikoen for blodprop- per.<sup>13</sup> Kapillærerne (de små blodkar, der forsyner barnet med næring) har vist sig at være mindre og færre i antal, hvis moderen ryger.<sup>13</sup> Ligeledes indeholder moderkagen hos rygere mere af tungmetallet cadmium, som findes i tobaksrøg, sammenlignet med ikkerygeres.<sup>13</sup> Cadmium er kræftfremkaldende, forårsager nyreskader og er mistænkt for at øge risikoen for hjertekarsygdomme.<sup>14</sup>



Moderkagen hos gravide rygere er kendetegnet ved en større mængde døde og beskadigede celler<sup>12</sup> og færre af den type celler, der forankrer moderkagen i livmoderen sammenlignet med moderkagen hos kvinder, der ikke er udsat for tobaksrøg.<sup>15</sup> Der ses endvidere øget celledød i moderkagen hos rygere, der har fået et væksthæmmet barn.<sup>16</sup> Hos rygere ses også en øget forkalkning af moderkagen sammenlignet med ikkerygere. Forkalkning af moderkagen gør, at overførsel af ilt og næringsstoffer fra moderen til det ufødte barn bliver dårligere.<sup>17</sup> Rygning i den første tredjedel af graviditeten menes at være mest kritisk, når det drejer sig om dårlig funktion af moderkagen, da det er i denne periode, at de forskellige celler i moderkagen udvikler sig til moderkagens forskellige dele. Både cigaretrøg i sig selv (aktiv og passiv) og nikotin har en skadelig virkning på moderkagen<sup>18</sup>.

Rygere har en øget risiko for, at moderkagen dækker fødselsvejen helt eller delvist (også kaldet foreliggende moderkage), og at moderkagen løsnes fra livmoderen før barnet fødes. Risikoen er forøget med 60-90 %<sup>4;19;20</sup>. Begge tilstande indebærer risiko for at moderen forbløder, og at barnet lider af iltmangel før fødslen, og det kan betyde, at barnet må forløses ved kejsersnit og før termin.

### Kromosomforandringer

Tobaksrøg skader generne og flere undersøgelser har vist, at børn, hvis mødre ryger under graviditeten, bliver født med flere genmutationer end børn, der ikke udsættes for tobaksrøg.<sup>21;22</sup> Mutationerne er af samme type, som dem man ser hos patienter med leukæmi.

### Misdannelser

#### Læbe-ganespalte:

I 2004 samlede forskere fra USA og Europa viden fra allerede offentliggjorte videnskabelige undersøgelser i en meta-analyse. De konkluderede, at der var en sikker sammenhæng mellem moderens rygning under graviditeten og risikoen for at barnet blev født med læbe og/eller ganespalte. Risikoen for at få et barn med læbe og/eller ganespalte var øget med 30 %, hvis moderen røg under graviditeten og risikoen for at få et barn med ganespalte alene var øget med 20 %, hvis moderen røg under graviditeten.<sup>23</sup> Senere undersøgelser tyder på, at risikoen er endnu højere for de børn, der har en særlig variant af et molekyle, der omsætter giftstoffer fra tobaksrøg.<sup>24</sup>

Læbe-ganespalte opstår meget tidligt i graviditeten, ofte før kvinden ved, at hun er gravid.

#### Misdannede fingre og tæer:

Både rygning og brug af nikotinprodukter under graviditeten har i enkelte undersøgelser vist sig at øge risikoen for at børn kommer til verden med misdannede fingre eller tæer.<sup>25;26</sup>

#### Sammenvoksning af kranieknoglerne:

For tidlig sammenvoksning af spædbarnets kranieknogler er også i nogle undersøgelser blevet koblet til moderens rygning.<sup>27</sup> Det betyder ofte, at barnet skal opereres som spæd.

### Fosterdød

Risikoen for at barnet dør i livmoderen eller under fødslen er øget, hvis moderen ryger.<sup>20;28-31</sup> En dansk undersøgelse anslår, at 25 % af alle dødfødsler kan undgås, hvis de gravide ikke ryger.<sup>28</sup> En del af årsagen til den højere risiko blandt rygere er muligvis, at graviditetskomplikationer som væksthæmning og problemer med moderkagen oftere forekommer hos rygere. Netop disse komplikationer øger risikoen for fosterdød og dødfødsel betragteligt.<sup>20;31</sup> Den øgede risiko for rygerens ufødte barn kan også skyldes, at rygning reducerer ilt- og blodtilførslen gennem navlestrengen og at barnet derved får sværere ved at klare andre stresspåvirkninger fx kortvarig iltmangel i forbindelse med fødslen.

Hvis den gravide holder op med at ryge inden for de første 12 graviditetsuger er risikoen for fosterdød og dødfødsel ikke højere end for ikkerygere.<sup>28</sup>

### Lav fødselsvægt og for tidlig fødsel

Fødsel før 37. graviditetsuge og fødselsvægt på under 2500 g er de vigtigste årsager til dødsfald i perioden lige efter fødslen. Den største risiko ses for børn født før 32. graviditetsuge. Der er et overlap mellem definitionen på spontan abort og meget for tidlig fødsel. De fleste undersøgelser af for tidlig fødsel inkluderer kun levendefødte børn, hvilket kan være med til at underestimere risikoen forbundet med rygning, da dødfødsler og død i den tidlige spædbarnsperiode er hyppigere, hvis moderen ryger (se afsnit om spædbarnsdød).

Rygning øger risikoen for at føde for tidligt (før 37. graviditetsuge) og for meget for tidlig fødsel (før 32. graviditetsuge).<sup>2;20;32-34</sup> Jo mere kvinden ryger, jo større er risikoen for at føde for tidligt. Risikoen er øget for både spontan for tidlig fødsel og for at få fødslen sat i gang før 37. uge pga. graviditetskomplikationer. Hvis moderen holder op med at ryge i første trimester (inden 12. graviditetsuge) ser det ud til at nedsætte risikoen for at føde for tidligt.<sup>2</sup>



Rygning øger risikoen for hindsprængning før 37. uge. For tidlig hindsprængning er en væsentlig årsag til, at kvinder føder for tidligt, f.eks. skyldes en tredjedel af de for tidlige fødsler i USA for tidlig hindsprængning<sup>35</sup>. Risikoen er omkring dobbelt så stor for kvinder som ryger sammenlignet med ikke-rygere<sup>33;35-37</sup>

Rygere føder børn, der er gennemsnitligt 200g mindre end ikkerygeres.<sup>2;38-41</sup> Jo flere cigaretter, kvinden ryger des mindre er børnene - men selv en lille udsættelse for tobaksrøg er skadelig for det ufødte barn. De vitale organer bliver mindre, fordi moderens rygning har nedsat mængden af ilt til barnet i livmoderen. Særligt børn af ældre mødre påvirkes af rygningen.<sup>39-41</sup> Det kan betale sig at holde op med at ryge, også efter man er blevet gravid. Børn af mødre, der holder op med at ryge i graviditeten har en højere fødselsvægt end børn, hvis mødre ryger igennem hele graviditeten. Men den højeste fødselsvægt opnås, hvis moderen er ikke-ryger gennem hele graviditeten.<sup>39</sup>

Risikoen for at få et barn med en vægt under den kritiske 2500 g grænse er øget, hvis moderen ryger.<sup>2;41</sup> Og risikoen øges, jo ældre moderen er.<sup>41</sup> Det kan skyldes, at ældre mødre ryger mere end yngre eller at evnen til at kompensere for den iltmangel, som rygningen forårsager for barnet, bliver dårligere med alderen. Hvis moderen holder op med at ryge inden 12. graviditetsuge, falder risikoen for at føde et undervægtigt barn en smule, men den laveste risiko opnås ved helt at undlade at ryge i graviditeten.<sup>2</sup>

Rygere føder også oftere børn, der er små i forhold til graviditetens længde og børn der er væksthæmmede i livmoderen, sammenlignet med ikke-rygere.<sup>31;42</sup> Risikoen falder næsten til ikkerygerens niveau, hvis moderen holder op med at ryge under graviditeten.<sup>2</sup>

### Spædbarnsdød

Der er en sikker sammenhæng mellem moderens rygning under graviditeten og barnets risiko for at dø vuggedøden. Risikoen er mindst dobbelt så stor for børn, hvis mødre ryger under graviditeten sammenlignet med børn af ikke-rygere.<sup>43;44</sup> Efter at børn i stigende grad lægges til at sove på ryggen, viser rygning sig at være den største enkeltstående risikofaktor for vuggedød. I de nyeste opgørelser over vuggedødstilfælde estimeres det, at op mod 80 % af vuggedødstilfældene kunne undgås, hvis moderen ikke røg under graviditeten.<sup>44</sup>

Også risikoen for, at spædbarnet dør af andre årsager, f.eks. luftvejssygdomme, er kraftigt forøget, hvis moderen har røget under graviditeten.<sup>44</sup>

### Nedsat lungefunktion og luftvejssygdomme

Børn, hvis mødre ryger under graviditeten fødes med lavere lungekapacitet end børn af ikke-rygere.<sup>45-47</sup> Det gør børnene mere modtagelige for lungesygdomme, og børn udsat for tobaksrygning i graviditeten har øget risiko for at udvikle luftvejssygdomme såsom astma, bronkitis og hvæsende vejrtrækning.<sup>48</sup>

Sammenligner man børn udsat for tobaksrøg i fosterilstanden med børn, der ikke blev udsat, var udsatte pigers lungefunktion ved 1 års alderen 16 % lavere og udsatte drenges 5 % lavere.<sup>49</sup> Lungefunktionen forbliver lavere end den ellers ville have været helt op i voksenalderen. Børnene vokser sig ikke fra den tidlige påvirkning fra tobaksrøg.<sup>50</sup>

Den nedsatte lungefunktion og den øgede sygelighed ses uafhængigt af barnets eventuelle udsættelse for passiv rygning efter fødslen.<sup>48;49</sup>

### Kolik og uro

Flere undersøgelser har vist, at spædbørn, der udsættes for passiv røg oftere har kolik end ikke udsatte børn.<sup>51</sup> Det er imidlertid i undersøgelserne svært at skelne mellem udsættelse for passiv røg efter fødslen og moderens rygning under graviditeten, da de fleste mødre, der ryger, mens de er gravide, fortsætter med det, efter barnet er født. En dansk undersøgelse har imidlertid vist, at moderens rygning under graviditeten fordobler risikoen for at barnet får kolik.<sup>52</sup> Der er også vist en sammenhæng mellem indholdet af hormonet motilin, der får tarmen til at trække sig sammen, og kolik. Samtidig udskiller rygere større mængder af motilin.<sup>51</sup> Det er derfor sandsynligt, at rygning under graviditeten igangsætter fysiologiske processer, der kan føre til kolik.

Tilsvarende har undersøgelser vist, at spædbørn har større risiko for at være urolige og græde meget, hvis deres mor har røget under graviditeten.<sup>53</sup> Det er også vist, at nyfødte børn af rygende mødre udviser abstinenssymptomer f.eks. uro, dårlig søvn, rysten og dehydrering samt neurologiske symptomer såsom nedsat opmærksomhed, dårligere reflekser og abnorm muskeltonus.<sup>54;55</sup> Det er de samme symptomer, som ses hos børn født af narkomaner.



## Hospitalsindlæggelse

Børn, der udsættes for tobaksrøg efter fødslen er mere syge end børn, der lever i røgfri omgivelser. Den øgede sygelighed ses også hos børn født af rygende mødre, selvom børnene lever i røgfri hjem efter fødslen.

En undersøgelse blandt alle børn født i Hong Kong i 1997 viste, at børn, hvis mødre røg under graviditeten, havde over 30 % øget risiko for at blive indlagt på hospital de første 1½ leveår sammenlignet med børn, der ikke blev udsat for tobaksrøg i graviditeten.<sup>56</sup> Der blev i undersøgelsen taget højde for, om der var rygere i hjemmet efter barnets fødsel.

## Intelligens og psykisk udvikling

Nogle undersøgelser har vist, at børn, hvis mødre røg under graviditeten, har lavere IQ og dårligere intellektuel udvikling end børn af ikke-rygende mødre i hele barndommen og de tidlige voksenår.<sup>57;58</sup> Andre undersøgelser har påpeget, at denne forskel kan tilskrives, at mødre, der ryger under graviditeten, selv har en lavere IQ, dårligere uddannelse og dårligere sociale forhold.<sup>59</sup> Børn af rygere er oftere små ved fødslen (se afsnit om lav fødselsvægt), og lav fødselsvægt og tidlig fødsel medfører i sig selv risiko for lavere IQ og nedsat intellektuel kapacitet.

Flere undersøgelser har vist, at rygning under graviditeten fordobler risikoen for at barnet får DAMP senere i livet.<sup>60-63</sup> Det gælder også, når der tages højde for, at rygere føder små børn og oftere føder for tidligt. DAMP er en udviklingsforstyrrelse, der medfører nedsat koncentrationsevne og dårlig motorik. Børn med DAMP klarer sig dårligere i skolen og kan have problemer i kontakten til andre børn og voksne.

Ligeledes er det vist, at børn af mødre, der røg mens de var gravide, har øget risiko for adfærdsproblemer og for at begå kriminalitet.<sup>64;65</sup>

I en dansk undersøgelse havde sønner, hvis mødre røg under graviditeten, 10-20 % øget risiko for at blive anholdt for såvel voldelig som ikke-voldelig kriminalitet inden de fyldte 35 år. Der var en dosis-respons effekt, således at sønner, hvis mødre røg over 20 cigaretter om dagen havde dobbelt så stor risiko for anholdelse sammenlignet med sønner af ikke-rygere. Der blev i undersøgelsen blandt andet taget højde for sociale faktorer, forældrenes kriminalitet og psykisk sygdom.<sup>66</sup>

## Overvægt

Moderens rygning under graviditeten har i en australsk undersøgelse vist sig at øge risikoen for at børnene blev overvægtige teenagere.<sup>67</sup> Børn, hvis mødre røg under graviditeten havde 30-40 % øget risiko for at være overvægtige eller direkte fede som 14-årige, sammenlignet med børn af mødre, der ikke røg. Denne øgede risiko bestod, selv når forskerne tog højde for andre beskrevne risikofaktorer for overvægt såsom tv-kigning, sociale forhold, sportsudøvelse og indtag af fast-food og sodavand. Både en norsk og en tysk undersøgelse fandt, at fem til seks-årige børn, hvis mødre røg under graviditeten havde øget risiko for at være overvægtige og fede sammenlignet med børn af ikke-rygende mødre.<sup>68;69</sup> Undersøgelserne tog, ligesom den australske, højde for en række andre risikofaktorer for overvægt og fedme, såsom kalorieindtag (for det tyske studies vedkommende) og forældrenes vægt.

Forskerne mener, at nikotinen (eller andre stoffer i cigaretrøg) har påvirket børnenes hjerner, så appetitreguleringen er blevet ødelagt. Ligeledes kan det tænkes, at børnene i fostertilstanden har været udsat for iltmangel og derved er blevet væksthæmmede. Efter fødslen har de så overkompenseret for den mindre vækst ved at overspise og er derfor blevet overvægtige. Denne hypotese støttes af dyreforsøg, der har vist, at rotter, der blev udsat for nikotin i livmoderen havde øget kropsvægt og større fedtdepoter som voksne sammenlignet med rotter, der ikke var udsat for nikotin.<sup>70</sup>

## Børnenes fertilitet som voksne

Sønner, hvis mødre røg under graviditeten, har reduceret evne til selv at få børn sammenlignet med børn af ikke-rygere. I en dansk undersøgelse, var sønner af mødre, der røg under graviditeten 30 % dårligere til at befrugte deres partner sammenlignet med sønner af ikke-rygende mødre.<sup>71</sup> En anden dansk undersøgelse har vist, at sønner af mødre der røg under graviditeten, havde 48 % lavere sædkoncentration og 51 % lavere sædtal end sønner af ikke-rygende mødre.<sup>72</sup> En tredje undersøgelse blandt unge danske mænd har vist et signifikant lavere sædtal blandt dem, der var udsat for moderens tobaksrøg i fostertilstanden.<sup>73</sup> Desuden viste en undersøgelse blandt danske erhvervsaktive mænd mellem 18 og 50 år en markant øget risiko for nedsat sædkoncentration (< 20 mill. sædceller/ml) hos mænd, hvis mødre røg under graviditeten.<sup>74</sup> Der blev i undersøgelserne taget højde for mændenes egen rygning, som i andre undersøgelser er vist at påvirke sædkvaliteten negativt.



Ligeledes er kryptorkisme (manglende vandring af testiklerne til pungen) vist at være mere hyppig blandt danske drenge født af mødre, der røg under graviditeten<sup>75</sup>. Kryptorkisme øger risikoen for testikelkræft, dårlig sædkvalitet og infertilitet.

En undersøgelse blandt unge mænd i fem Nordeuropæiske lande, herunder Danmark, viste at de mænd, hvis mødre havde røget under graviditeten havde 20 % lavere sædkoncentration og ca. 25 % lavere sædtal end mænd, hvis mødre var ikke-rygere under graviditeten. Desuden havde mænd udsat for røg i fostertilstanden mindre testikler end mænd, der ikke var udsat<sup>76</sup>.

Også hos kvinder er moderens rygning under graviditeten vist at have betydning for barnets fertilitet som voksen. Et amerikansk studie af 221 par, hvor kvinden prøvede at blive gravid, fandt at moderens rygning under graviditeten nedsatte kvindens frugtbarhed med 30 til 50%<sup>77</sup>. En dansk undersøgelse af 1653 kvinder fandt 20 % nedsat frugtbarhed hos de kvinder der havde været udsat for røg i fostertilstanden<sup>78</sup>. Begge undersøgelser tog hensyn til kvindens egen rygning, der vides at nedsætte frugtbarheden.



## Reference List

- (1) Raatikainen K, Huurinainen P, Heinonen S. Smoking in early gestation or through pregnancy: A decision crucial to pregnancy outcome. *Preventive Medicine* 2007; 44(1):59-63.
- (2) Mainous AG, III, Hueston WJ. The effect of smoking cessation during pregnancy on preterm delivery and low birthweight. *J Fam Pract* 1994; 38(3):262-266.
- (3) Aronsen L, Lochen ML, Lund E. [Smoking is associated with increased risk of ectopic pregnancy--a population based study]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122(4):415-418.
- (4) Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999; 16(3):208-215.
- (5) Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3):185-194.
- (6) Dominguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, stasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? *Eur J Epidemiol* 1994; 10(6):665-668.
- (7) Chatenoud L, Parazzini F, Di CE, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8(8):520-526.
- (8) Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(10):936-941.
- (9) Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(2):182-188.
- (10) Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159(10):993-1001.
- (11) Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 340(5):333-339.
- (12) Demir R, Demir AY, Yinanc M. Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1994; 190(7):656-667.
- (13) Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration. *Placenta* 2000; 21(2-3):247-256.
- (14) Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull* 2003; 68(1):167-182.
- (15) Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta* 2005; 26 Suppl A:S81-S86.
- (16) Vogt IC. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(5):433-442.
- (17) Klesges LM, Murray DM, Brown JE, Cliver SP, Goldenberg RL. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147(2):127-135.
- (18) Genbacev O, McMaster MT, Zdravkovic T, Fisher SJ. Disruption of oxygen-regulated responses underlies pathological changes in the placentas of women who smoke or who are passively exposed to smoke during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2003; 17(5):509-518.



- (19) 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):622-628.
- (20) Kyrklund-Blomberg N. Smoking and pregnancy, with special reference to preterm birth and the fetoplacental unit [ Karolinska Institutet; 2006.
- (21) de la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA* 2005; 293(10):1212-1222.
- (22) Grant SG. Qualitatively and quantitatively similar effects of active and passive maternal tobacco smoke exposure on in utero mutagenesis at the HPRT locus. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 8p.
- (23) Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004; 82(3):213-218.
- (24) Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Van Waes J, Finnell RH. Maternal smoking and the risk of orofacial clefts: Susceptibility with NAT1 and NAT2 polymorphisms. *Epidemiology* 2004; 15(2):150-156.
- (25) Man LX, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(1):301-308.
- (26) Morales-Suarez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1):51-57.
- (27) Kallen K. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 1999; 60(3):146-150.
- (28) Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154(4):322-327.
- (29) Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. *BMJ* 1988; 297(6643):258-261.
- (30) Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993; 137(11):1177-1189.
- (31) Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(4):301-306.
- (32) Shah NR, Bracken MB. 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(2):465-472.
- (33) Burguet A, Kaminski M, Braham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG* 2004; 111(3):258-265.
- (34) Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4):1051-1055.
- (35) Hadley CB, Main DM, Gabbe SG. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990; 7(4):374-379.
- (36) Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(1 Pt 1):130-137.
- (37) Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol* 1992; 135(8):895-903.



- (38) Nabet C, Ancel PY, Burguet A, Kaminski M. Smoking during pregnancy and preterm birth according to obstetric history: French national perinatal surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19(2):88-96.
- (39) Bonellie SR. Effect of maternal age, smoking and deprivation on birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15(1):19-26.
- (40) Haug K, Irgens LM, Skjaerven R, Markestad T, Baste V, Schreuder P. Maternal smoking and birthweight: effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(6):485-489.
- (41) Fox SH, Koepsell TD, Daling JR. Birth weight and smoking during pregnancy--effect modification by maternal age. *Am J Epidemiol* 1994; 139(10):1008-1015.
- (42) Mitchell EA, Thompson JM, Robinson E, Wild CJ, Becroft DM, Clark PM et al. Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr* 2002; 91(3):323-328.
- (43) Alm B, Milerad J, Wennergren G, Skjaerven R, Oyen N, Norvenius G et al. A case-control study of smoking and sudden infant death syndrome in the Scandinavian countries, 1992 to 1995. The Nordic Epidemiological SIDS Study. *Arch Dis Child* 1998; 78(4):329-334.
- (44) Anderson ME, Johnson DC, Batal HA. Sudden Infant Death Syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the Back to Sleep era. *BMC Med* 2005; 3:4.
- (45) Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996; 348(9034):1060-1064.
- (46) Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10(8):1774-1779.
- (47) Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van VH et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(5):1129-1135.
- (48) Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006; 15(4):294-301.
- (49) Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):977-983.
- (50) Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, 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(6):917-924.
- (51) Shenassa ED, Brown MJ. Maternal Smoking and Infantile Gastrointestinal Dysregulation: The Case of Colic. *Pediatrics* 2004; 114(4):e497-e505.
- (52) Sondergaard C, Henriksen TB, Obel C, Wisborg K. Smoking during pregnancy and infantile colic. *Pediatrics* 2001; 108(2):342-346.
- (53) Kelmanson IA, Erman LV, Litvina SV. Maternal smoking during pregnancy and behavioural characteristics in 2 - 4-month-old infants. *Klin Padiatr* 2002; 214(6):359-364.
- (54) Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R., Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003; 111(6):1318-1323.
- (55) Godding V, Bonnier C, Fiasse L, Michel M, Longueville E, Lebecque P et al. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res* 2004; 55(4):645-651.
- (56) Leung GM, Ho LM, Lam TH. Secondhand smoke exposure, smoking hygiene, and hospitalization in the first 18 months of life. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(7):687-693.



- (57) Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. A dose-response relationship between maternal smoking during late pregnancy and adult intelligence in male offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19(1):4-11.
- (58) Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25(4):427-436.
- (59) Breslau N, Paneth N, Lucia VC, Paneth-Pollak R. Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol* 2005; 34(5):1047-1053.
- (60) Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005; 116(2):462-467.
- (61) Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A 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):1028-1040.
- (62) Markussen LK, Obel C, Bonde E, Hove TP, Jorgen SN, Wisborg K et al. Cigarette smoking during pregnancy and hyperactive-distractible preschooler's: A follow-up study. *Acta Paediatr* 2006; 95(6):694-700.
- (63) Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(3):246-254.
- (64) Wakschlag LS, Pickett KE, Cook E Jr, Benowitz NL, Leventhal BL. Maternal smoking during pregnancy and severe antisocial behavior in offspring: a review. *Am J Public Health* 2002; 92(6):966-974.
- (65) Wakschlag LS, Pickett KE, Kasza KE, Loeber R. Is prenatal smoking associated with a developmental pattern of conduct problems in young boys? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(4):461-467.
- (66) Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(3):215-219.
- (67) Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Does Maternal Smoking during Pregnancy Have a Direct Effect on Future Offspring Obesity? Evidence from a Prospective Birth Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2006; 164(4):317-325.
- (68) von KR, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2002; 156(10):954-961.
- (69) Wideroe M, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17(2):171-179.
- (70) Gao YJ, Holloway AC, Zeng Zh, Lim GE, Petrik JJ, Foster WG et al. Prenatal Exposure to Nicotine Causes Postnatal Obesity and Altered Perivascular Adipose Tissue Function. *Obesity Res* 2005; 13(4):687-692.
- (71) Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 1998; 148(10):992-997.
- (72) Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Spano M, Andersen CY, Frydenberg M et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology* 2003; 14(3):278-286.
- (73) Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Storgaard L, Toft G, Olsen J, Bonde JP. Is Prenatal Exposure to Tobacco Smoking a Cause of Poor Semen Quality? A Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(12):1372-1379.



- (74) Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* 2005; 20(9):2559-2566.
- (75) Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Cryptorchidism According to Maternal Gestational Smoking. *Epidemiology* 2007; 18(2):220-225.
- (76) Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004; 159(1):49-58.
- (77) Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Reduced fecundability in women with prenatal exposure to cigarette smoking. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5):1072-1078.
- (78) Jensen TK, Joffe M, Scheike T, Skytthe A, Gaist D, Petersen I et al. Early exposure to smoking and future fecundity among Danish twins. *Int J Androl* 2006; 29(6):603-613.

