

Nika Žagar¹, Ksenija Geršak²

Vpliv jemanja petih najpogosteje uporabljenih psihoaktivnih snovi v Sloveniji na nosečnost in dojenje

The Impact of the Five Most Frequently Used Psychoactive Substances in Slovenia on Pregnancy and Lactation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, dojenje, psihoaktivne snovi, razvojne nepravilnosti ploda, teratologija, teratogeni

Uživanje psihoaktivnih snovi (PAS) v času nosečnosti in dojenja predstavlja veliko klinično in javno zdravstveno težavo, ki negativno vpliva na nosečnico, plod, porodnico, novorojenčka in otroka med odraščanjem. Delovanje in učinki PAS se razlikujejo med posameznimi snovmi glede na učinkovine, ki jih vsebujejo, in so lahko tudi teratogeni. Občutljivost na teratogeno delovanje je odvisna od številnih dejavnikov, med njimi tudi od razvojne stopnje zarodka oz. ploda. Nosečnice, porodnice in ženske v obdobju dojenja se najpogosteje srečujejo s tobakom in njegovima učinkovinama nikotinom in ogljikovim monoksidom, sledijo jim alkohol, kofein, tetrahidrokanabinol in kokain. Pogosta je tudi sočasna uporaba več različnih PAS. Zapleti uživanja PAS se lahko izrazijo že med samo nosečnostjo, pri plodu, pri dojenčku ali v obdobju odraščanja. Posamezne PAS povečajo tveganje za spontani splav, prezgodnji porod, zastoj rasti ploda, prirojene razvojne nepravilnosti, duševno manjrazvitost, vedenjske in kognitivne motnje, večjo smrtnost ter pogostejše bolnišnične obravnave. Vplivajo tudi na psihomotorični in psihosocialni razvoj otroka. Pri hudi materini zlorabi alkohola med nosečnostjo se pri otroku pogosto opisuje fetalni alkoholni sindrom – trajna motnja, za katero so značilni zastoj rasti ploda in morfološke nepravilnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, lactation, psychoactive substances, developmental abnormalities, teratology, teratogens

The consumption of psychoactive substances (PAS) during pregnancy and lactation represents a significant clinical and public health problem with negative impacts on the pregnant woman, the foetus, the post-partum woman, the newborn, and the developing child. The action and effects of PAS differ among various substances with regard to their active substances and may be teratogenic. Sensitivity to the teratogenic effect depends

¹ Nika Žagar, dr. med., Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje; nika.zagar1@gmail.com

² Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

on numerous factors, including the embryo's or the foetus' developmental stage. Pregnant women, post-partum women, and women who breastfeed are most frequently exposed to tobacco and its active ingredients, nicotine and carbon monoxide, followed by alcohol, caffeine, tetrahydrocannabinol, and cocaine. Concomitant use of several PAS is also frequent. Complications caused by PAS consumption may arise during gestation, in the foetus, in the baby, or during the child's later development. Individual PAS increase the risk of miscarriage, premature delivery, foetal growth restriction, congenital developmental abnormalities, mental retardation, behavioural and cognitive disorders, higher mortality, and more frequent hospital treatment. They also impact the child's psychomotor and psychosocial development. Severe alcohol abuse by a pregnant woman frequently leads to foetal alcohol syndrome in the child – a permanent disorder characterized by foetal growth restriction and morphological abnormalities.

UVOD

Uživanje psihoaktivnih snovi (PAS) v času nosečnosti in v poporodnem obdobju predstavlja veliko klinično in javnozdravstveno težavo. Povezan je s številnimi negativnimi posledicami za nosečnico, plod, porodnico, novorojenčka in tudi otroka med odraščanjem (1–3).

Pri nosečnicah je uporaba nedovoljenih drog manjša kot pri ostalih ženskah (3). Glede na podatke mednarodne raziskave iz leta 2020 v Evropi uživa nedovoljene PAS 4,87 % vseh nosečnic. Ta delež je v Severni Ameriki 2,70 %, v Južni Ameriki 2,30 %, v Aziji 5,94 % in v Avstraliji 1,19 % (4).

Ženske v reproduktivnem obdobju, ki se poslužujejo uporabe PAS, velikokrat poleg same odvisnosti trpijo še zaradi številnih zdravstvenih, psihičnih in socialnih težav. Kljub temu da je prevalenca uporabe PAS večja pri moških, se zadnja leta razlika med spoloma vztrajno manjša, ker so za samo napredovanje odvisnosti ženske bolj dovzetne kot moški (3).

PAS se delijo na zakonite oz. dovoljene (npr. tobak, kofein, alkohol) in nezakonite oz. nedovoljene (npr. marihuana, kokain, tetrahidrokanabinol (angl. *tetrahydrocannabinol*, THC)). Najpogostejše uporabljeni PAS pri nosečnicah sta tobak in alkohol, med nedovoljenimi drogami pa marihuana in kokain. Marihuana se pojavlja v obeh

skupinah zaradi različnih zakonskih ureditev v posameznih državah. Žal tudi uporaba več različnih PAS ni redka (1, 3).

Učinki in posledice uživanja PAS so odvisni od več dejavnikov; od vrste in odmerka, poti vnosa, stopnje izpostavljenosti, pogostosti in trajanja izpostavljenosti (2). PAS imajo negativen vpliv na razvoj ploda in tudi dojenega otroka, delovanje in učinek pa se razlikuje med posameznimi snovmi glede na učinkovine, ki jih vsebujejo (3).

Namen članka je predstaviti negativne vplive najpogostejše uporabljenih PAS v času nosečnosti in dojenja ter morebitne zaplete, ki se lahko pojavijo pri nosečnici, plodu ali dojenčku. Omejili se bomo na osnovni opis teratologije in opredelili vplive etanola, nikotina skupaj z ogljikovim monoksidom, THC, kokaina in kofeina na nosečnost in dojenje.

TERATOLOGIJA

Teratologija je področje medicine, ki proučuje prirojene razvojne nepravilnosti (PRN), njihove vzroke in morebitne možnosti zdravljenja le-teh (5, 6). PRN so opredeljene kot strukturne nepravilnosti ali nepravilnosti v delovanju, ki se pojavijo med nosečnostjo, odkrijemo pa jih lahko že pred rojstvom, ob rojstvu, v otroštvu ali šele kasneje v odraslosti (7).

PRN ima ob rojstvu 2–5 % otrok (8). Glede na oceno Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization*, WHO) so bile PRN v letu 2015 četrta najpogostejši vzrok smrti v neonatalnem obdobju (za prezgodnjim porodom, perinatalno asfiksijo, porodnimi poškodbami/sepso) (7).

Teratogeni dejavniki

PRN so v 2–3 % povezane s teratogeni (8). Med teratogene uvrščamo genetske in zunanje dejavnike, lahko pa so PRN posledica skupnega delovanja vzročnih dejavnikov iz obeh skupin.

Med najpogostejše zunanje dejavnike uvrščamo hipoksijo, kemične in fizikalne dejavnike ter okužbe. Pomanjkanje preskrbe s kisikom v tkivih je predvsem posledica ishemije (pomanjkanje krvi v tkivu ali delu organa zaradi stisnjenja ali zapore arterije), pogosto je vzrok tudi hipoksemija (znižana koncentracija kisika v plodovi arterijski krvi). Kemični in fizikalni dejavniki vplivajo na zgradbo in podvojevanje DNA-molekule. Nepravilnosti v zapisu pa lahko vodijo v izgubo delovanja posameznih genov, izrazijo se novi načini delovanja, moteno je nastajanje genskih proizvodov, spremenijo se njihovi medsebojni vplivi in mehanizmi uravnavanja ter tudi odzivnost na zunanje dejavnike (7).

Kemični dejavniki se vpletajo v vse stopnje biosinteznih poti, sprožajo povečano nastajanje prostih kisikovih radikalov, spreminjajo celično delitev, migracijo celic, ionski prenos in pH.

Med fizikalnimi dejavniki izstopajo ionizirajoča sevanja, ki delujejo mutageno že na zarodne spolne celice pred oploditvijo ali kasneje teratogeno na plod. Sevanja sprožijo nastanek kromosomskih nepravilnosti, predvsem pa se poveča delež točkovnih mutacij.

Pogosti zunanji teratogeni dejavniki so tudi povzročitelji okužb. Za nastanek razvojnih nepravilnosti so odgovorni virus

rdečk (lat. *rubella virus*), virus citomegalije (lat. *cytomegalovirus*, CMV), virus varicella zoster (lat. *varicella-zoster virus*, VZV), *Toxoplasma gondii* in *Treponema pallidum*.

Teratogeni učinek

O teratogenem učinku govorimo, kadar je posledica škodljivega delovanja okolja na zarodek (embriotoksično delovanje) ali na plod (fetotoksično delovanje) prirojena nepravilnost (8).

Zarodek oz. plod je v posameznem obdobju različno občutljiv na teratogene dejavnike (6). Glede na čas nastanka razvojnih nepravilnosti ločimo tri obdobja (8):

- obdobje oploditve z ugnezditvijo zarodka v maternično sluznico (prva dva embrionalna tedna (ET)),
- embrionalno obdobje (od tretjega do osmega ET) in
- fetalno obdobje (od devetega ET do poroda).

Učinek na plod je odvisen od starosti ploda, saj se med razvojem občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja (8, 9).

Če je nastanek PRN neposredno povezan z obdobjem oploditve in ugnezditve zarodka, so prizadete vse celice zarodka. Te poškodbe so za zarodek največkrat smrtne in zelo redko povzročijo PRN (6–8). Citotoksični učinek močnih teratogenov uniči zarodek kot celoto. Če pa je poškodovanih le nekaj celic, zdrave totipotentne celice lahko nadomestijo propadle. Preživeli zarodek oz. plod PRN ne kaže. Uničenje zarodka kot celote ali popolno obnovev imenujemo reakcija vse ali nič (7, 8).

Embrionalno obdobje je obdobje največje občutljivosti zarodka na teratogene dejavnike, zato so PRN, nastale v tem obdobju, ko poteka organogeneza, pomembnejše, velike (lat. *major*) ter pogosto tudi številne (6–8). Po koncu kritičnega obdobja začne občutljivost postopoma padati. Vsak organ ima različno kritično obdobje občutljivosti na teratogene dejavnike (slika 1) (6, 7).

pijače (večina le nekajkrat in največ eno standardno enoto, več kot 3 % nosečnic je popivalo). Avtorji so ugotovili, da se alkoholu med nosečnostjo ne odpove 35 % bodočih mater (14).

Incidenca FAS je ocenjena med 1/300 in 1/2.000 živorojenih otrok. Na Švedskem je njegova incidenca 1,6 % in v Franciji 1–3 % (9). S podobno incidenco se soočajo tudi v ZDA (0,2–1 %). Resnična incidenca je verjetno večja, saj se FAS večkrat prepozna šele z nekajletno zamudo (10). V Sloveniji se je, po podatkih NPIS, v obdobju od leta 2013 do 2020 rodilo 9 otrok od skupno 160.233, pri katerih je bila takoj ob rojstvu prepoznana diagnoza MKB Q86.0 – FAS ali MKB P04.3 – novorojenček, prizadet zaradi materinega uživanja alkohola (13).

Škodljivi odmerki in opis delovanja etanola na plod in otroka

Ker je alkohol teratogeni snov, ne obstaja varna meja uživanja med nosečnostjo (15). Učinki so premo sorazmerno povezani s količino zaužitega alkohola. Uživanje je pogostejše v prvih dveh mesecih po spočetju, ko ženske še ne vedo, da so zanosile (2, 10). Zato je smiselna popolna vzdržnost od alkohola od načrtovanja nosečnosti do poroda (9, 10).

Ocenjevanje vpliva alkohola na plodov razvoj je zapleteno zaradi številnih dejavnikov (razpolovna doba alkohola, obdobje razvoja, vzorec pitja, vpliv drugih PAS, genetski dejavniki) (2). Prehaja od matere k plodu preko posteljice z enostavno difuzijo zaradi koncentracijskega gradienta. Mehanizem teratogenega učinka ni dokončno opredeljen. Teratogenost je najverjetneje povezana z etanolovim presnovkom acetaldehidom. Etanol oz. njegovi presnovki na celični ravni motijo izgradnjo beljakovin, delitev celic in celično rast, ki se kaže predvsem pri rasti ploda kot celote oz. pri razvoju posameznih organov. Ostali teratogeni vplivi vključujejo tudi neustrezno materino prehrano, premajhen

vnos beljakovin in pomanjkanje vitaminov in esencialnih mikroelementov (10).

FAS je trajna motnja, za katero je značilen zastoj rasti ploda in morfološke nepravilnosti. Kasneje se pojavijo težave pri govoru, motnje v razvoju kognitivnega sistema, v procesih mišljenja, dojemanja samega sebe in v razumevanju okolja, ki otroka obdaja. FAS se razvije predvsem pri otroku, čigar mati je zaužila več kot 100 ml alkohola na dan skozi celotno nosečnost. Otroci mater, ki so med nosečnostjo zaužile 30–60 ml alkohola na dan, kažejo blažjo duševno manjrazvitost, zaostanek v rasti, prav tako pa vedenjske in kognitivne motnje (1, 9, 10, 15).

Pri majhnem in zmernem uživanju alkohola so si rezultati raziskav nasprotujoči ali neprepričljivi, predvsem glede majhnega tveganja za slab izid nosečnosti in neustrezen psihomotorični razvoj otroka (1).

Pri polno razvitem FAS opazimo trojico znakov in simptomov (10):

- skupek kraniofacialnih nepravilnosti,
- okvare in motnje v delovanju osrednjega živčnega sistema in
- zaostalost v rasti, ki se kaže v nižji telesni višini otroka in zmanjšanem obsegu glave.

V tabeli 1 so prikazani nekateri značilni simptomi in znaki FAS (10).

Dojenje

Ženskam, ki po porodu uživajo alkohol, se dojenje odsvetuje (10, 11). Dokazano je, da alkohol prosto prehaja v materino mleko, kjer v 30 do 60 minutah doseže skoraj enako koncentracijo, kot je v materini krvi (10, 16). Po zaužitju ima materino mleko vonj in okus po alkoholu, zaradi česar lahko dojenčki zaužijejo manj materinega mleka ali sesanje celo odklanjajo (10, 16, 17).

Toksični presnovek acetaldehid ne prehaja v materino mleko (10). Analize so pokazale, da so imeli otroci v starosti od šest do sedem let zmanjšano sposobnost

abstraktnega mišljenja, če je bil alkohol prisoten v materinem mleku. Zmanjšane kognitivne sposobnosti so bile neposredno povezane s količino popitega alkohola na dan (10, 16–18).

Prav tako so pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo in dojenjem uživale alkohol, ugotovili zmanjšanje živčnih celic hipokampus in malih možganov ter povečanje apoptoze in nekroze celic možganske skorje. Podobno izgubo živčnih celic in zmanjšano mielinizacijo malih možganov so ugotovili tudi, če so bili otroci izpostavljeni alkoholu samo med dojenjem (18).

Zaradi nevarnosti, da bo alkohol, ki ga zaužije doječa mati, škodljivo vplival na otroka, bi bil najvarnejši način dojenja vsaj tri ure po zaužitju alkoholne pijače. Predviden čas, v katerem materino mleko ne bi več vsebovalo alkohola, je 175 minut po zaužitju alkoholne pijače (10, 17). Tudi smernice Akademije za dojenje (Academy of Breastfeeding Medicine) priporočajo dvourni zamik dojenja po zaužitju alkoholni pijači z opombo, da kljub spremenjenemu režimu dojenja še vedno obstajajo možni dolgoročni učinki na razvoj otrok.

Tabela 1. Značilni simptomi in znaki fetalnega alkoholnega sindroma (FAS) (kronološka razporeditev) (10). ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*).

Srce	• Srčni šumi, • prekatna in preddvorna okvara pretina, • nepravilnosti velikih žil in • Fallotova tetralogija.
Skeletni sistem	• Omejitev gibanja v sklepih, • skolioza, • udrt prsni koš (lat. <i>pectus excavatum</i>), • kurje prsi (lat. <i>pectus carinatum</i>) in • radioulnarna sinostoza.
Mišični sistem	• Diafragemska, umbilikalna in/ali ingvinalna kila.
Kraniofacialno področje	• Oči: kratke fisure vek, ptoza, škiljenje, kratkovidnost, mikroftalmija, blefarofimoza, epikantalne gubice, • ušesa: slabo razvita uhljeva školjka, posteriorna rotacija, nepravilnosti Evstahijeve cevi, • nos: kratek, obrnjen hipoplastični filtrum, • usta: retrognatija pri dojenčku, mikrognatija ali relativna prognatija v puberteti, zajčja ustnica, volčje nebo, majhni zobje z okvarjeno sklenino, slabša poravnost zob in • zgornja čeljust: hipoplazija.
Renogenitalni sistem	• Hipoplazija sramnih ustnic, • hipospadija in • okvare ledvic.
Koža	• Hemangiomi in • hirsutizem pri dojenčkih.
Osrednji živčni sistem	• Blaga do huda duševna manjrazvitost, • mikrocefalija, • slaba koordinacija, • hipotonija in • ADHD.
Rast	• Zastoj rasti ploda v maternici in • ponatalna manjša rast (vpliv na dolžino, težo in obseg glave).

Nikotin in ogljikov monoksid (kajenje tobaka)

Opredelitev teratogena

Cigaretni dim vsebuje več kot 3.000 različnih sestavin; med drugimi nikotin, ogljikov monoksid (CO), amonijak, policiklične ogljikovodike, vodikov cianid in vinilklorid (10). Kajenje cigaret med nosečnostjo negativno vpliva na zdravje matere, ploda, dojenčka in tudi na kasnejši psihomotorični razvoj otrok. Kljub temu da tveganje za zdravje predstavljajo tudi ostale kemične sestavine cigaret, se glavni pomisleki glede negativnega vpliva na zdravje nanašajo na nikotin in CO (10, 19).

Nikotin je alkaloidni nevrotoksin, ki povzroča hudo zasvojenost in moti normalno delovanje živčnih prenašalcev. V dovolj veliki količini je teratogen (10, 20). Kot proizvod nepopolnega zgorevanja ogljika v tobaku pa nastaja CO, strupen plin, ki se pri vdihavanju veže na hemoglobin. Karboksihemoglobin škodljivo vpliva na mater in plod, saj zmanjša nosilnost kisika v krvi in povzroči hipoksijo ploda (20).

Epidemiologija

V Sloveniji kadi 25 % prebivalstva (21). Med splošnim prebivalstvom naj bi povprečno kadila vsaka peta ženska, med odvisnicami od prepovedanih drog pa je kadilk več kot 70 %. Tudi med nosečnostjo je kajenje pogostejše pri ženskah, ki se soočajo z odvisnostjo, socialnimi težavami in osebnimi stiskami (15). Negativen vpliv na plod in novorojenčka ima poleg aktivnega kajenja tudi pasivno kajenje nosečnice oz. porodnice (tj. posredno vdihavanje cigaretne dima zaradi človeka, ki kadi v njihovi bližini) (47).

Glede na podatke NPIS o dejavniki življenjskega sloga porodnic je v letu 2016 kadilo skupaj 9,6 % porodnic, v letu 2017 9,7 % in v letu 2018 9,9 %. Med nosečimi kadilkami so prevladovala ženske z osnovnošolsko izobrazbo (29,3 %), sledile so jim ženske s poklicno (23,3 %), srednjo (13,5 %) in

visokošolsko izobrazbo (3,6 %). Glede na starost je bilo največ kadilk v skupini nosečnic, mlajših od 19 let, najmanj pa v skupini nosečnic, starih med 40 in 44 let (5,8 %) (13). Ker podatki o prevalenci in pogostosti kajenja med nosečnostjo temeljijo na samoprijava nosečnic oz. porodnic, je resnično stanje veliko bolj zaskrbljujoče, kot kaže statistika (10).

Škodljivi odmerki in opis delovanja nikotina ter ogljikovega monoksida na plod in otroka
Vsaka pokajena cigareta predstavlja škodljivi odmerek, zato je kajenje med nosečnostjo ter dojenjem kontraindicirano (10).

Nikotin se primarno presnavlja s pomočjo jetrnega encima citokroma P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP) 2A6. Njegov glavni presnovek je kotinin in v naslednji stopnji trans-3-hidroksikotinin, presnova pa je premo sorazmerna z encimsko aktivnostjo (22).

Zaradi pH-ja cigaretne dima se preko ustne sluznice vpijajo samo manjše količine nikotina. Na področju majhnih dihalnih poti in alveolov pa je vpijanje nikotina večje, kar povzroči hitro povišanje njegove koncentracije v krvi matere. Razpolovni čas nikotina v plazmi je približno 40 minut. Koncentracije zelo hitro dosežejo vrh (v manj kot 10 minutah) in nato počasi padejo na nižje vrednosti v naslednjih dveh urah. Nikotin iz materine krvi hitro prehaja skozi posteljico v plod (23). Koncentracije nikotina in karboksihemoglobina pri plodu so lahko 10–15 % višje kot koncentracije v materini krvi (10).

Škodljivi učinki kajenja so številni, tako na mater kot plod. Nikotin ima negativne posledice za žensko že pred samo nosečnostjo, saj zaradi povečanega razpona in tonusa maternice ter jajcevodov zmanjša žensko plodnost. S tem povezujejo tudi pogostejše pojave zunajmaterničnih nosečnosti. Za zmanjšanje plodnosti so delno odgovorni tudi vplivi na zorenje spolnih celic, zarodek pred ugnездitvijo in na samo

ugnezditvev (10). Zaradi anoreksogenega učinka nikotina je slabša prehranjenost matere. Njegova škodljivost pa je največja v tretjem trimesečju nosečnosti in vodi predvsem v zastoj rasti ploda (20).

Teža ploda se za vsak dodaten zavojček cigaret, pokajen med nosečnostjo, zmanjša za približno 2,8 g (od tega je za 0,7 g zmanjšanje maščobnega tkiva in za 2,1 g zmanjšanje nemaščobnega tkiva). Med kajenjem v nosečnosti oz. količino pokajenih zavojčkov in sestavo telesne mase novorojenčka obstaja premo sorazmerna povezava (24).

Nikotin povzroča sproščanje adrenalina, ki povzroči izrazito zmanjšanje pretoka krvi v maternici ter povečanje žilnega upora (10). Zmanjšanje krvnega pretoka vpliva na slabši prenos hranil in kisika do ploda (23). K temu dodatno prispeva CO, ki s pasivno difuzijo hitro prehaja skozi posteljico in se združi s plodovim hemoglobinom (25).

CO ima veliko afiniteto do hemoglobina, s čimer zvišuje raven karboksihemoglobina v umbilikalnih arterijah – s tem

zavira dostavo kisika celicam ter povzroča hipoksijo ploda (10, 24). CO ima veliko afiniteto tudi do drugih bioloških molekul, ki vežejo kisik, kot npr. mioglobin, CYP in citokrom C oksidaza ali mitohondrijska dihalna veriga IV (24). CO se od plodovega hemoglobina loči veliko počasneje kot od odraslega, kar je tudi razlog, da se iz plodovega telesa dlje časa odstranjuje (25).

Kajenje cigaret v nosečnosti je povezano z nekaj manj kot dvakratnim povečanjem pogostosti nastanka pomembnejših prirojenih nepravilnosti. V tabeli 2 so predstavljene posledice kajenja med nosečnostjo v različnih obdobjih (10, 18). Po podatkih NPIS se je v obdobju od leta 2013 do 2020 v Sloveniji rodilo 39 otrok od skupno 160.233, pri katerih je bila takoj ob rojstvu prepoznana diagnoza MKB P04.2 – novorojenček, prizadet zaradi materinega kajenja tobaka (13).

Dolgotrajno pasivno kajenje matere ima na plod prav tako negativen učinek, saj zmanjša plodovo rast in poveča tveganje za

Tabela 2. Zapleti med nosečnostjo pri plodu in dojenčku kot posledica kajenja (10, 18, 24). PROM – prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. *premature rupture of membrane*), PRN – prirojene razvojne nepravilnosti, ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*), SIDS – sindrom nenadne smrti dojenčka (angl. *sudden infant death syndrome*).

Zapleti med nosečnostjo	• Spontani splav, • prezgodnji porod, • prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice/predležeča posteljica in • PROM.
Zapleti pri plodu	• Zastoj rasti, • povečana perinatalna smrtnost, • PRN, • srčno-žilne okvare, • okvare nevralne cevi, • okvare okončin, • kraniosinostoza, • zajčja ustnica/volčje nebo, • genitourinarne okvare, • okvare stopal, • Polandov sindrom in • gastroskiza.
Zapleti pri dojenčku	• Zdravljenje na neonatalni intenzivni negi, • žilne nepravilnosti mrežnice, • ADHD, • SIDS in • večja smrtnost otrok.

nizko porodno težo. Novorojenčki mater, ki so bile pasivne kadilke, so imeli statistično najslabše možnosti preživetja v primeru nedonošenosti (nižja telesna teža in večja neonatalna umrljivost kot med otroki nekadilk) (47).

Opustitev kajenja, kadar koli v nosečnosti, je povezana z izboljšanjem perinatalnih rezultatov. Ženske, ki so opustile kajenje pred 15. tednom nosečnosti, imajo dokazano manjše tveganje za zastoj rasti ploda in prezgodnji porod v primerjavi s kadilkami. Zaradi tega se svetuje čimprejšnja popolna opustitev kajenja (20).

Dojenje

V obdobju dojenja je kajenje cigaret kontraindicirano, saj se škodljivi učinki nikotina prenesejo tudi v materino mleko (10). Odvisni so od števila cigaret, ki jih mati pokadi na dan, ter od obdobja med zadnjo pokajeno cigareto in začetkom dojenja (24). Dojeni dojenčki mater kadilk so nikotinu izpostavljeni oralno in inhalatorno (10, 24). Nikotin hitro prehaja v materino mleko, kjer pa je koncentracija lahko celo dvakrat višja kot v materini krvi. Nikotin zmanjša tvorbo materinega mleka in spremeni njegov okus ter sestavo. Ugotovili so, da kajenje med dojenjem povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje vsebnosti joda v mleku in poveča tveganje za njegovo pomanjkanje (18, 24).

Tetrahidrokanabinol

Opredelitev teratogena

THC, poznan tudi pod imenom delta-9-THC, je glavna psihoaktivna sestavina (imenovana tudi kanabinoid) rastlin rodu konoplje (lat. *Cannabis*). Uvrščamo jo med teratogene dejavnike. THC povzroča odvisnost in številna tveganja za zdravje. Pripravki (npr. marihuana, hašiš, hašiševo olje in tinkture), ki vsebujejo kanabinoid THC, spadajo med prepovedane droge (26). Uporaba THC med nosečnostjo in dojenjem negativno vpliva na plod. Žal so posledice

le delno poznane in velikokrat povezane z zlorabo drugih drog; najpogostejše nikotina in alkohola, nezakonitih drog ali zdravil na recept (10, 27).

Uporaba THC med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana (10).

Epidemiologija

Med Slovenci je THC najbolj razširjena nedovoljena droga; še posebej med mladimi (28).

Kljub temu da večina žensk med nosečnostjo preneha z uporabo THC, približno 3–4 % nosečnic v južni Evropi in ZDA tudi med nosečnostjo uživa THC (29). Uporaba je največja v prvem trimesečju, ko ženske še ne vedo, da so noseče (10). Uporaba THC se je v zadnjem desetletju povečala; deloma zaradi družbene sprejemljivosti in legalizacije. Dejstvo je, da je delež zlorabe THC med nosečnostjo v resnici precej večji, saj podatki večinoma temeljijo na samoprijava uporabe nedovoljenih drog (27). Kakšna je prevalenca med slovenskimi nosečnicami, žal ni znano. Glede na znanstveno monografijo Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), Duševno zdravje v obporodnem obdobju, pa je uporaba THC med nosečnostjo v Sloveniji po pogostosti na tretjem mestu (takoj za tobakom in alkoholom) – podobno kot v splošni slovenski populaciji (2).

Škodljivi odmerki in opis delovanja tetrahidrokanabinola na plod in otroka

THC in presnovek 9-karboksi-THC prehajata posteljico (10). THC se zaradi svoje lipofilne narave zelo hitro porazdeli v plodov predele ter prečka tudi plodovo krvno-možgansko pregrado. Izpostavljenost ploda je manjša od izpostavljenosti matere, saj je delno omejena z aktivnim prenosom v posteljici (30, 31).

Analize vzorcev mekonija in las monoter dizigotnih dvojčkov so pokazale, da se vrednosti THC pri dizigotnih dvojčkih lahko razlikujejo. Rezultati dokazujejo, da

so lastnosti posteljice ter značilnosti ploda prevladujoči dejavniki, ki vplivajo na izpostavljenost ploda THC (30). K temu prispeva tudi aktivnost kanabinoidnih receptorjev, ki so prisotni tako v posteljici kot tudi v plodovih možganih (32).

V nosečnosti je najpogostejša uporaba THC v obliki marihuane. Vendar nosečnice velikokrat zlorablajo več drog hkrati (zelo pogosta je hkratna uporaba THC in tobaka). Obstajajo dokazi, da THC okrepi učinke zaužitega alkohola na plod ali zniža prag za teratogene učinke ostalih PAS (10).

Kajenje marihuane, od dva do tri ali več zavitkov na mesec, je značilno povezano s prezgodnjim porodom pred 37. tednom nosečnosti, predvsem pri belkah (10). Pogostejši je tudi zastoj rasti ploda. Materino uživanje THC najbolj prizadene plodov živčni sistem (31, 32).

Uporaba THC med nosečnostjo naj bi vplivala na nevrofiziološke mehanizme, ki nadzorujejo aktivnost ter vzorec budnosti

novorojenčka oz. malčka. Ta vedenjska sprememba lahko odraža rahlo kemično poškodbo možganskega debla (natančneje živčnih celic, ki sestavljajo jedro rafe). Raziskava vzorcev spanja novorojenčkov s pomočjo elektroencefalografije (EEG) je pokazala, da je bila redna znotraj-maternična izpostavljenost THC povezana s povečano količino gibov novorojenčka in s krajšim časom mirnega spanja. Podobni rezultati so bili ugotovljeni tudi pri starosti treh let (30).

Starejši otroci imajo zmanjšano sposobnost reševanja težav, motnje pozornosti, hiperaktivnost, impulzivnost ter večjo pojavnost prestopništva (10). V raziskavah so ugotovili, da so imeli otroci na standardiziranem testu inteligenčnega količnika (angl. *intelligence quotient*, IQ) pri starosti šest let nižje rezultate in manjšo zmogljivost obdelave kratkotrajnega spomina. Pri teh otrocih so med drugim dokazali tudi slabšo vidno analizo ter slabše učenje in

Tabela 3. Zapleti med nosečnostjo pri plodu in dojenčku kot posledica uživanja tetrahidrokanabinola (angl. *tetrahydrocannabinol*, THC) (10, 30). ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*), TCH – tetrahidrokanabinol (angl. *tetrahydrocannabinol*).

Zapleti med nosečnostjo	• Prezgodnji porod^a, • mekonijska plodovnica in • podaljšan porod.
Zapleti pri plodu	• Zastoj plodove rasti (manjša porodna teža in manjši obseg glave), • strukturne nepravilnosti^b, • okvara prekatnega pretina, • očesne nepravilnosti (kratkovidnost, škiljenje, nenormalno premikanje zrkla idr.).
Zapleti pri dojenčku	• Vedenjske motnje, • tresenje, • pretiran refleksni in motorični odziv (spontani ali/in kot odziv na minimalne dražljaje), • zmanjšan vidni odziv (slabši odziv na svetlobne dražljaje), • razdražljivost, • izrazit in značilen jok z visoko frekvenco (spominja na mačji krik), • simptomi, podobni simptomom pri blagi odtegnitvi od mamila (npr. fini tremor, prestrašenost), • ADHD, • težave z učenjem in spominom, • zmanjšana zmogljivost obdelave kratkotrajnega spomina in • levkemija.

^a Dokazi glede prezgodnjega poroda še niso dokončni.

^b Dokazi glede strukturnih nepravilnosti še niso dokončni; nekatere raziskave strukturne nepravilnosti kot posledice uživanja THC med nosečnostjo zanikajo, spet druge jih potrjujejo.

spomin. Nekatere raziskave opisujejo tudi povezavo med izpostavljenostjo THC z levkemijo pri otrocih (10, 30).

Kljub temu da THC ni teratogen, se pri izpostavljenih plodovih lahko pokažejo tudi posamezne nepravilnosti, ki so, poleg zapletov v nosečnosti, predstavljene v tabeli 3.

Dojenje

THC in njegovi presnovki prehajajo v materino mleko in njegova uporaba je med dojenjem kontraindicirana (10). Če so matere nadaljevale s kajenjem marihuane več kot dva zavitka na teden tudi med dojenjem, so pri dojenčkih opazili tremor in slabše navedenja na vidne dražljaje (30).

Kokain

Opredelitev teratogena

Kokain je alkaloid in ga uvrščamo med teratogene dejavnike. Je zelo močno poživilo in spada med simpatomimetike. Uporaba v času nosečnosti negativno vpliva na mater, plod in dojenčka. Zloraba kokaina je povezana z zlorabo drugih drog. Zato v večini raziskav podatki o škodljivem učinku na plod žal niso ločeni za kokain in ostale droge. Najpogostejše je z uporabo kokaina povezano uživanje heroína, metadona, metamfetamina, alkohola, THC in tobaka (10).

Sistemska uporaba kokaina med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana za razliko od njegove topikalne uporabe (10).

Epidemiologija

Kokain je najpogostejše uporabljeno prepovedano poživilo v Evropski uniji. Ocena za leto 2017 je pokazala, da ga je zaužilo 2,6 milijona mladih odraslih, starih med 15 in 34 let. Raziskave ostankov drog v komunalnih odpadnih vodah govorijo o naraščanju uporabe kokaina tudi pri nas (28).

Glede na podatke NPIS o dejavniki življenjskega sloga porodnic je bilo v letu 2016 odvisnih od intravenskih drog 0,2 % vseh porodnic, v letu 2017 0,1 % in v letu 2018 0,2 % (13).

Škodljivi odmerki in opis delovanja kokaina na plod in otroka

Kokain je močan sistemski vazokonstriktor. Povzroča hipertenzijo in povečano aktivnost osrednjega živčnega sistema (evforijo). Neposredno vpliva na materine krvne žile, zmanjša pretok krvi skozi maternico in hkrati sproži krčenje miometrija. Vazokonstrikcija materinih žil posredno vpliva na plod; posledice so lahko zmanjšano delovanje posteljice, ki ji sledita acidoza in hipoksija ploda (10, 15, 33).

Ker je kokain topen v maščevju in v vodi, lahko do ploda prosto prehaja z difuzijo preko posteljice. Hitro prehaja tudi preko plodove krvno-možganske pregrade (10).

Kokain se presnavlja s pomočjo jetrnih in plazemskih holinesteraz. Aktivnost holinesteraz je pri plodu in novorojenčku manjša. Enako velja tudi za nosečnico, predvsem v prvem trimesečju. Vzrok je predvsem hemodilucija in hkrati spremenjeno delovanje jeter v nosečnosti. Presnova in izločanje kokaina iz organizma se upočasni. Pogosto so njegovi presnovki prisotni v urinu novorojenčkov (10, 34, 35).

Nosečnice, ki uživajo kokain, imajo večje tveganje za spontani splav, zastoj rasti ploda, prezgodnji porod, predčasno luščenje posteljice in preeklampsijo. Zaradi uživanja kokaina v nosečnosti je pri materi zvečana pojavnost srčnega infarkta, moten srčnega ritma in hipertenzije (2).

Uporaba kokaina zviša perinatalno umrljivost. Zaradi njegove teratogenosti je delež prirojenih nepravilnosti večji. Pojavljajo se srčne nepravilnosti, aritmije, mikrocefalija, več PRN oči in obraza, genitourinarnega trakta, črevesja in okončin. Večji je tudi delež infarktov črevesja (9, 10, 15).

Po porodu je novorojenček ogrožen zaradi odtegnitvenega sindroma, hudih nevroloških in nevrofizioloških nepravilnosti, ki lahko vztrajajo tudi več mesecev. V prvih mesecih po rojstvu ga ogroža tudi sindrom nenadne smrti dojenčka, ki je večkrat povezan tudi s slabimi socialnimi razmerami (10).

V tabeli 4 so zapisani zapleti med nosečnostjo pri plodu in dojenčku kot posledica uživanja kokaina.

Natančen mehanizem nastanka nepravilnosti zaradi uporabe kokaina med nosečnostjo žal še ni v celoti raziskan. Po vsej verjetnosti naj bi bil povezan z vazokonstrikcijo žil posteljice, plodovih žil in hipoksijo ploda (10).

Dojenje

Uporaba kokaina je med dojenjem kontraindicirana (10). Razmerje med njegovo koncentracijo v plazmi in mleku še ni opredeljeno. Zaradi kemijskih lastnosti je v materinem mleku lahko prisoten v visokih koncentracijah. Enako velja tudi za njegove presnovke. Novorojenčki, ki so bili izpostavljeni kokainu preko materinega

mleka, imajo resne neželene učinke (10, 36). Raziskave so pokazale, da se je pri otroku po treh urah po vnosu kokaina pokazala izrazita razdražljivost, bruhanje in driska. Ostali simptomi so bili še tremor, hiperaktiven Morojev refleks in povečani simetrični globoki tetivni refleksi (10). Materam, ki med dojenjem občasno uživajo kokain, svetujemo 24-urno vzdržnost pred pričetkom dojenja (36).

Kofein

Opredelitev teratogena

Kofein (1,3,7-trimetilksantin) je naravni alkaloid s poživitvenim delovanjem in ena najpogostejše zaužitih PAS. Nahaja se v zrnih kave in kakava ter listih čajevca, dodan pa je nekaterim energijskim in drugim pijačam (37–39). Vpliva na srčno-žilni in ledvični

Tabela 4. Zapleti med nosečnostjo, pri plodu in dojenčku kot posledica uživanja kokaina (2, 9, 10, 33). PROM – prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. *premature rupture of membrane*), PRN – prirojene razvojne nepravilnosti, ADHD – motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*).

Zapleti med nosečnostjo	• Zastoj rasti ploda v maternici, • prezgodnji porod, • spontani splav, • PROM, • gestacijska hipertenzija, • prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice in • zunajmaternična nosečnost.
Zapleti pri plodu	• Distres ploda, • možganskožilni dogodki (npr. možganski infarkt, porencefalija, možganske krvavitve, atrofija, možganski edem), • PRN, • črevesni infarkti (atrezija ilealne arterije), • nekrotizirajoči enterokolitis, • nepravilnosti genitourinarnega trakta, • nepravilnosti srca (npr. prekatna okvara pretina, zožitev pulmonalne arterije), • okvare okončin (npr. manjše okončine), • okvare obraza (npr. blefarospazem, ptoza, obrazna diplegija, zajčja ustnica, volčje nebo), • možganske okvare (npr. mikrocefalija) in • očesne okvare (npr. izrazita dilatacija zenic, vijugavost žilnice).
Zapleti pri dojenčku	• Vedenjske motnje, • razdražljivost, • ADHD, • mišična okorelost, • gastrointestinalni simptomi (bruhanje, driska), • epileptični napadi, • tahipneja, • večja smrtnost in • pogostejše bolnišnične obravnave.

sistem, dihala, gladke mišice, razpoloženje, spomin, budnost, fizične in kognitivne sposobnosti (40).

Uživanje velikih količin kofeina v času nosečnosti lahko vpliva na njen potek (39). Kofein v zmernih količinah ne predstavlja nevarnosti za zarodek oz. plod in ni teratogen. Prav tako ne vpliva na delež spontanih splavov, zastojev v rasti ploda in prezgodnjih porodov. Zmerno uživanje kofeina je združljivo tudi z dojenjem (10).

Epidemiologija

Več kot 85 % odraslih redno uživa kofein. Povprečni vnos je približno 180 mg/dan, kar sta dve skodelici kave (41). Na podlagi Evropskega poročila o kavi 2018/2019 (angl. European Coffee Report 2018/2019) se je uvoz kave v Sloveniji od leta 2016 do 2018 povečal za kar 83,1 % (13.310 ton v letu 2016, 17.616 ton v letu 2017 in 24.368 ton v letu 2018), kar govori o naraščajoči porabi kave v Sloveniji. Leta 2018 je bilo 84 % zaužite kave posledica malo-prodaje, 16 % pa gostinskih storitev (42).

Škodljivi odmerki in opis delovanja kofeina na plod in otroka

Škodljivi odmerek kofeina v času nosečnosti je nad 200 mg na dan (39). Povprečna vsebnost kofeina je v kofeinski kavi 66–146 mg, v nezeliščnem čaju 20–46 mg in 47 mg v kofeinskih brezalkoholnih pijačah. Pomembno je poudariti, da se količine kofeina v različnih pijačah pomembno razlikujejo (10).

Kofein in njegovi presnovki zaradi svoje lipofilne narave prosto prehajajo vse biološke membrane. Posteljica ne vsebuje encimov za presnovo kofeina (43). Zaradi nezrelosti plodovih jeter je upočasnjeno tudi njegovo izločanje (41). Koncentracija kofeina v plodovi krvi in tkivih je podobna koncentraciji pri materi (10).

Razpolovni čas kofeina je pri nosečnici pomembno podaljšan, v povprečju na 8,3 ure. Aktivnost jetrnih encimov, odgovornih

za presnovo kofeina (CYP oksidaza encimski sistem; predvsem encim CYP1A2), je v prvem trimesečju zmanjšana za eno tretjino in v drugem trimesečju celo za polovico. Daljši razpolovni čas pomeni daljši učinek kofeina na mater in na plod. Kofein povzroči povišanje koncentracije kateholaminov (adrenalin, dopamin in serotonin), to pa lahko ovira pretok krvi skozi posteljico in njeno presnovno delovanje. Za opredelitev kofeina kot dejavnika tveganja za plod je treba upoštevati skupni dnevni vnos ter hitrost materine presnove kofeina (39, 41).

Danski raziskovalci so ugotovili, da so otroci mater, ki so v drugem trimesečju zaužile več kot osem skodelic kave na dan, prekomerno razdražljivi (39). Rezultati norveške raziskave pa so pokazali, da se z dnevnim vnosom kofeina več kot 200 mg večja tveganje za prekomerno rast dojenčkov in prekomerno telesno težo v otroštvu (44).

Dojenje

Kofein se izloča v materino mleko, vendar je njegova količina po zaužitju kofeinskega napitka verjetno prenizka, da bi bila klinično pomembna. Vnos kofeina do 200 mg na dan je združljiv z dojenjem. Pri doječih materah, ki so uživale velike količine kofeina, pa so opazili zvečano razdražljivost dojenčkov in slabe vzorce spanja (10). Priporočil za uživanja kofeina za doječe matere je zelo malo in za zdaj niso poenotena (10, 45).

ZAKLJUČEK

PAS vplivajo na mater, plod, novorojenčka in doječega otroka. Med nosečnicami in doječimi materami prevladuje uporaba nikotina, uživanje alkohola, kofeina, THC in kokaina. Predvsem tiste ženske, ki v času nosečnosti in dojenja uživajo nedovoljene PAS, imajo pogosto tudi spremljajoče zdravstvene, psihične in socialne težave (3). Tako je nosečnost lahko vzrok za prvi stik z zdravstvenim sistemom in eden pomembnejših spodbujevalcev za zmanjšanje ali celo

prenehanje uporabe PAS (46). Naloga zdravstvenega osebja je, da ustvarjamo varen, empatičen in zaupen odnos z nosečnico, porodnico ali doječo materjo. Vsem ženskam v reproduktivnem obdobju, ki načrtujejo

zanositev, svetujemo, naj z uporabo PAS prenehajo, z vzdržnostjo vztrajajo med celotno nosečnostjo in tudi po porodu ali pa njihovo uživanje po porodu prilagodijo režimu dojenja in farmakološkim značilnostim (9).

LITERATURA

1. Forray A. Substance use during pregnancy. F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-887.
2. Jelenko Roth P, ed. Duševno zdravje v obporodnem obdobju [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/dusevno_zdravje_v_obporodnem_obdobju.pdf
3. McHugh RK, Wigderson S, Greenfield SF. Epidemiology of substance use in reproductive-age women. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014; 41 (2): 177-89.
4. Tavella RA, De Abreu VOM, Muccillo-Baisch AL, et al. Prevalence of illicit drug use during pregnancy: A global perspective. An Acad Bras Ciênc [internet]. 2020 [citirano 2022 Feb 12]; 92 (4): e20200302. Dosegljivo na: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/mVGntVCNYGCW84HWsKYkb6Q/?format=pdf&lang=en>
5. Belanger BG, Lui F. Embryology, Teratology TORCH. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545148/>
6. Petrovič D, Zorc M, Zorc Pleskovič R, et al. Embriologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2012.
7. Geršak K. Vzroki in mehanizmi za nastanek razvojnih nepravilnosti. In: Tul Mandić N, ed. Ultrazvočne preiskave v ginekologiji in perinatologiji: 5 poglavji o magnetno-rezonančni diagnostiki, genetskih testih in svetovanju. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD; 2017. p. 257-61.
8. Geršak K, Geršak BM. Prirojene razvojne nepravilnosti. Farm Vestn. 2008; 59 (4): 212-6.
9. Hetea A, Cosconel C, Stanescu AAM, et al. Alcohol and psychoactive drugs in pregnancy. Maedica. 2019; 14 (4): 397-401.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. NIJZ. Osnovna dejstva o alkoholu [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014 [citirano 2022 Feb 14]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/osnovna-dejstva-o-alkoholu>
12. Zakon o omejevanju porabe alkohola 2003. Uradni list RS št. 15/2003.
13. Rudolf A, Mihevc Ponikvar B. Porodi in rojstva v Sloveniji 2016 - 2018: Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/porodi_in_rojstva_v_sloveniji_2007-2018.pdf
14. Hovnik-Keršmanc M, Rant Hafner S. Alkohol in nosečnost. In: Belović B, Čeh F, Kolšek M, eds. Alkohol in rak. Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2018. p. 60-9.
15. Velikonja Globevnik V, Geršak K, eds. Psihosomatika v ginekologiji in porodništvu: 1. slovenski simpozij, Ginekološka klinika, Ljubljana, 11. 3. 2016. Ljubljana: Slovensko društvo za psihosomatiko v ginekologiji in porodništvu; 2016, p. 16-34.
16. Jansson LM. Maternal alcohol use during lactation and child development. Pediatrics. 2018; 142 (2): e20181377.
17. May PA, Hasken JM, Blankenship J, et al. Breastfeeding and maternal alcohol use: Prevalence and effects on child outcomes and fetal alcohol spectrum disorders. Reprod Toxicol. 2016; 63: 13-21.

18. Gibson L, Porter M. Drinking or smoking while breastfeeding and later cognition in children. *Pediatrics*. 2018; 142 (2): e20174266.
19. Drake P, Driscoll AK, Mathews TJ. Cigarette smoking during pregnancy: United States, 2016. *NCHS Data Brief*. 2018; (305): 1–8.
20. Diamanti A, Papadakis S, Schoetsaniti S, et al. Smoking cessation in pregnancy: An update for maternity care practitioners. *Tob Induc Dis*. 2019; 17: 57.
21. NIJZ: 31. januar – Dan brez cigarete: Dan brez kajenja naj postane življenje brez kajenja [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/31-januar-dan-brez-cigarete-dan-brez-kajenja-naj-postane-zivljenje-brez-kajenja>
22. Taghavi T, Arger CA, Heil SH, et al. Cigarette consumption and biomarkers of nicotine exposure during pregnancy and postpartum. *Addiction*. 2018; 113 (11): 2087–96.
23. Wickström R. Effects of nicotine during pregnancy: Human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2007; 5 (3): 213–22.
24. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: A descriptive review. *J Transl Med*. 2015; 13: 327.
25. Delomenie M, Schneider F, Beaudet J, et al. Carbon monoxide poisoning during pregnancy: Presentation of a rare severe case with fetal bladder complications. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015; 2015: 687975.
26. NIJZ: Uporaba konoplje v medicini [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/poraba-konoplje-v-medicini>
27. Grant KS, Conover E, Chambers CD. Update on the developmental consequences of cannabis use during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res*. 2020; 112 (15): 1126–38.
28. NIJZ: v Evropi vse več kokaina, v Sloveniji prevladuje uporaba konoplje [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/v-evropi-vse-vec-kokaina-v-sloveniji-prevladuje-uporaba-konoplje>
29. Gabrhelič R, Mahic M, Lund IO, et al. Cannabis use during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: A longitudinal cohort study. *Eur Addict Res*. 2021; 27 (2): 131–41.
30. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, et al. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*. 2018; 182: 133–51.
31. Smith A, Kaufman F, Sandy MS, et al. Cannabis exposure during critical windows of development: Epigenetic and molecular pathways implicated in neuropsychiatric disease. *Curr Environ Health Rep*. 2020; 7 (3): 325–42.
32. Thompson R, Dejong K, Lo J. Marijuana. Use in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv*. 2019; 74 (7): 415–28.
33. Smid MC, Metz TD, Gordon AJ. Stimulant use in pregnancy: An under-recognized epidemic among pregnant women. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62 (1): 168–84.
34. Evans RT, Wroe JM. Plasma cholinesterase changes during pregnancy. Their interpretation as a cause of suxamethonium-induced apnoea. *Anaesthesia*. 1980; 35 (7): 651–4.
35. Pritchard JA. Plasma cholinesterase activity in normal pregnancy and in eclamptogenic toxemias. *Am J Obstet Gynecol* [internet]. 1955 [citirano 2022 Feb 13]; 70 (5): 1083–6. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000293785590017X>
36. Drugs and Lactation Database (LactMed) [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2006 [citirano 2022 Feb 13]; Cocaine. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501588/>
37. NIJZ: Razveseljivi rezultati: zelenjava bistveno bolj priljubljena, poseganje po sladkih pijačah močno upadlo [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [citirano 2022 Feb 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/razveseljivi-rezultati-zelenjava-bistveno-bolj-priljubljena-poseganje-po-sladkih-pijacah-mocno>
38. Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF, et al. Caffeine and cardiovascular health. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 89: 165–85.
39. Wierzejska R, Jarosz M, Wojda B. Caffeine intake during pregnancy and neonatal anthropometric parameters. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 806.
40. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Caffeine for the sustainment of mental task performance: Formulations for military operations. Washington (DC): National Academies Press (US) [internet]. 2001 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223808/>
41. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, et al. The safety of ingested caffeine: A comprehensive review. *Front Psychiatry*. 2017; 8: 80.

42. European Coffee Federation. European coffee report 2018/2019 [internet]. European Coffee Federation; 2019 [citirano 2022 Feb 14]. Dosegljivo na: <https://www.ecf-coffee.org/wp-content/uploads/2020/09/European-Coffee-Report-2018-2019.pdf>
43. Qian J, Chen Q, Ward SM, et al. Impacts of caffeine during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab.* 2020; 31 (3): 218–27.
44. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: Results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2018; 8 (3): e018895.
45. McCreedy A, Bird S, Brown LJ, et al. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: A systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14665.
46. Wilson CA, Finch E, Kerr C, et al. Alcohol, smoking, and other substance use in the perinatal period. *BMJ.* 2020; 369: m1627.
47. Bartol P. Učinki kajenja med nosečnostjo na plod [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.

Prispelo 10. 4. 2022