

# Smoking during pregnancy : the haematological status of smoking and non-smoking pregnant women and their offspring

## Citation for published version (APA):

Mercelina-Roumans, P. E. A. M. (1996). *Smoking during pregnancy : the haematological status of smoking and non-smoking pregnant women and their offspring*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/1996

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Chapter 13

### Summary

In the European community countries 36% of the inhabitants smoke. In the Netherlands 30% all women of reproductive age smoke, compared with 36% of men. Surveys of smoking during pregnancy have shown that the prevalence of smoking in this group of women is high. One-third of all pregnant women continue to smoke. Nicotine dependence is the most powerful driving force for continuing the habit.

In **chapter 1** the pharmacology of nicotine and its metabolite cotinine, carbon monoxide and thiocyanate is described. Cotinine measurements perform best in discriminating smokers and non-smokers because of its long half life (10-20 h) and its specificity for tobacco smoke exposure. Cotinine concentrations in the plasma and milk of the mother and the plasma and urine of the infant reflect the smoking habits of mothers during pregnancy.

Next, the effect of smoking on blood cells and haemostasis is reviewed. Various reports have established that total white blood cell counts are significantly higher in smokers compared to non-smokers. This raise has been attributed mainly to monocyte release. It remains difficult to resolve whether smoking increases or decreases inflammatory cell responsiveness. Carbon monoxide binds to haemoglobin, replaces oxygen and thus produces hypoxaemia, which in the long term can cause polycythaemia in smokers. Considerable evidence has accumulated to link habitual smoking and polycythaemia. Cigarette smoke has been reported to induce platelet activation, an effect mediated mainly by nicotine, and to increase the platelet adhesion to the vessel wall. Aggregation of platelets is acutely increased by cigarette smoke.

Maternal smoking during pregnancy may create a condition of chronic hypoxia for the fetus. This can be the result of the replacement of oxyhaemoglobin by carboxy haemoglobin. Additionally, structural changes in the placenta as well as decreased placental blood flow may also impair the oxygen supply to the fetus. Increased haemoglobin and haematocrit levels have been reported in infants of smoking mothers.

Several lines of evidence suggest that smoking affects coagulation status as shown by higher plasma fibrinogen and thrombin-antithrombin III levels. Studies of fibrinolysis in smokers have shown variable results. Both an increase and a decrease in fibrinolysis have been reported.

The effects of smoking on pregnancy are numerous as listed further. Cigarette smoking is associated with a dose-related reduction in fecundity and fertility. An increased risk

of spontaneous abortion and antepartum haemorrhage has been described. An average decrease in birth weight of 200 g has been reported. The association between smoking and perinatal death and maternal smoking and childhood cancer is disputable. Some tobacco related deaths are probably due to the increased risk of malformation. Children of mothers who smoke are admitted twice as often to the hospital for pulmonary problems.

The mechanisms by which cigarette smoking has a negative effect on pregnancy and pregnancy outcome are complex and multifactorial. The aim of this study was to investigate whether these effects are mediated or reflected by changes in haematological variables in smoking pregnant women and/or their offspring. Consequently, the following objectives were pursued:

1. The effect of smoking on blood cells and cell indices in mothers (chapter 4, 5, 6, and 7) and their newborns (chapter 9).
2. The sex-related differences of nicotine exposure in neonates (chapter 10).
3. The simultaneous effects of smoking and pregnancy on haemostasis (chapter 8).
4. The haemostasis in neonates of smoking and non-smoking mothers (chapter 11).
5. The estimation of the degree of fetal exposure to the constituents of cigarette smoke. For this purpose cotinine measurements were carried out in maternal blood plasma and cord blood plasma (chapter 3).

In **chapter 2** the literature regarding smoking and reproduction is reviewed. Cigarette smoking is associated in women with a dose-related reduction in fecundity and fertility and in men with a reduction of semen quality. Smoking has a negative effect on pregnancy: increased rates of antepartum bleeding and placenta praevia have been described. Smoking is also associated with increases in the rates of spontaneous abortion, low birth weight, perinatal death, and sudden infant death. Some tobacco-related perinatal deaths are due to an increased risk of serious malformation. Children of mothers who smoke are admitted twice as often to the hospital for pulmonary problems. Studies on maternal smoking and childhood cancer have proved inconclusive.

In **chapter 3** cotinine is measured in smoking pregnant women and their infants. Tobacco smoke consists of more than 3600 different compounds. One of its chief pharmacologically active ingredients is nicotine of which 60% is metabolized to cotinine. Cotinine is the best available biochemical measure of nicotine consumption because it is specific for tobacco smoke exposure and it has a long  $t_{1/2}$  (10-20h).

In the present study nicotine and cotinine measurements were carried out in 25 smoking and 25 non-smoking healthy pregnant women. In all 25 non-smoking pregnant women nicotine and cotinine levels were  $< 10 \mu\text{g/ml}$ . Light smokers ( $< 10$  cigarettes/day) were found to have nicotine blood levels  $< 10 \mu\text{g/ml}$  and cotinine levels varying between 40 and 99  $\mu\text{g/ml}$ . Heavy smokers ( $\geq 10$  cigarettes/day) had nicotine levels  $< 10 \mu\text{g/ml}$ , but high cotinine levels varying from 115 to 199  $\mu\text{g/ml}$ . Cotinine measurements were carried out in 25 neonates of non-smoking mothers and in 34 neonates of smoking mothers.

The mothers of 9 of these 34 newborns were included in the study to investigate the relationship between maternal and neonatal cotinine concentrations. Cotinine levels in neonates of non-smokers and women who smoked less than 10 cigarettes/day were below the detection limit of 10 µg/ml. Cotinine values in neonates whose mothers smoked  $\geq$  10 cigarettes/day were significantly higher than in those whose mothers smoked  $\leq$  10 cigarettes/day, but significantly lower than in their mothers. There seems to be a threshold of around 10 cigarettes/day.

Cotinine measurements in the pregnant women confirm that cotinine measurements are more useful than nicotine in discriminating non-smokers, light and heavy smokers. Cotinine concentrations were significantly lower in the neonates than in their mothers, but there was a strong positive linear relationship between maternal and neonatal cotinine concentrations.

In chapter 4 the leucocyte count is studied in 194 smoking and 518 non-smoking healthy pregnant women. Smoking in pregnancy appeared to have an additive enhancing effect on the already known total leucocyte increase in pregnancy. The leucocyte differential count in 105 smoking and 288 non-smoking pregnant women showed that the eosinophil and basophil count was not involved in the white blood cell shift. The rise of the total leucocyte count was mainly due to an increase of neutrophils, monocytes and lymphocytes. The leucocytosis in the smoking pregnant women was dose-related: significant upward jumps of the percentages of leucocytosis were observed between 12 and 15 cigarettes/day as well as between 19 and 20 cigarettes/day.

In chapter 5 the erythrocyte count and indices are compared in 247 non-smoking and 123 smoking healthy pregnant women at four different stages of pregnancy: 0-10, 11-20, 21-30 and 31-40 weeks. Blood samples were run on a Sysmex NE-8000. The erythrocyte count was significantly lower in smokers than in non-smokers ( $3.86 \times 10^{12}/l$  versus  $3.96 \times 10^{12}/l$ ) in the last ten weeks. Comparing the erythrocyte count at the beginning and the end of pregnancy there were significant lower values in both groups ( $4.32 \times 10^{12}/l$  to  $3.96 \times 10^{12}/l$  in the non-smoking and  $4.24 \times 10^{12}/l$  to  $3.86 \times 10^{12}/l$  in the smoking group). The differences in the median HGB and HCT levels were neglectable. The MCV was significantly higher in women who smoked, as was the MCH (MCV 91 fl and MCH 1.90 fmol in the non-smoking versus MCV 94 fl and MCH 1.95 fmol in the smoking group) in the last ten weeks. Smoking in pregnancy leads to a lower erythrocyte count and a higher MCV which might create a hypoxic condition of the fetus.

In chapter 6 the reticulocyte count and its subfractions are compared in 247 non-smoking and 123 smoking healthy pregnant women at different stages of normal pregnancy. Blood samples were run on the Sysmex R-3000 reticulocyte counter. This instrument is able to provide precise reticulocyte counts. Furthermore, it estimates the maturity of reticulocytes by measuring the fluorescence intensity, a reflection of the RNA content of the cell. As the reticulocytes become older, their fluorescence (RNA content) decreases. The high fluorescence ratio is therefore a reflection of the most immature

reticulocyte. The absolute reticulocyte count showed a trend to lower values in the smoking group throughout pregnancy, but this was only significant in the last ten weeks of gestation ( $71.9 \times 10^9/l$  versus  $78.8 \times 10^9/l$ ). There was no difference between the low fluorescence, the medium fluorescence and the high fluorescence proportions in the non-smoking and the smoking group. Both groups behaved similarly during pregnancy; there was a decrease of mature reticulocytes and a significant increase of more immature reticulocytes. These data show a moderate measurable effect of cigarette smoking on the reticulocyte count and the absence of an effect on the reticulocyte subsets.

In **chapter 7** the platelet count and indices are compared in the same population. Most platelet studies have been confined to platelet counts in normal pregnancy, although the combination of platelet and platelet size parameters as mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and plateletcrit (PCT) might provide better insight in platelet biology during pregnancy. Blood samples were run on the Sysmex NE-8000. There was no significant difference between the platelet count in the two groups. In the non-smoking group, the platelet count showed a significant decrease with gestational age ( $287 \times 10^9/l$  to  $258 \times 10^9/l$ ). This was not the case in the smokers group. The MPV of the smokers was significantly lower than that of the non-smokers in the last ten weeks of pregnancy (10.4 fl versus 10.7 fl). The PDW and the PCT did not change under the influence of cigarette smoking. The present study indicates that smoking during pregnancy does not affect platelet count and platelet indices in a clinically relevant way. In **chapter 8** coagulation and fibrinolysis in smoking ( $n= 57$ ) and non-smoking ( $n= 44$ ) pregnant women are discussed. In order to investigate the simultaneous effects of smoking and pregnancy on haemostasis prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) and thrombin-antithrombin III (TAT III) (parameters of coagulation activation) and plasminogen,  $\alpha_2$ -antiplasmin and D-dimer levels (parameters of fibrinolysis) were assessed. There was no indication of a reduction of fibrinolysis during normal pregnancy. Habitual smoking does not have an additive enhancing effect on the already activated coagulation process in pregnancy. However, smoking during pregnancy did lead to a reduction of fibrinolysis. In pregnant women who smoke the activated coagulation was not counterbalanced by an increase of fibrinolysis, as was the case in their non-smoking counterparts.

**Chapter 9** deals with the effect of maternal smoking on neonatal cellular blood components. The values of whole blood cell count, leucocyte differential count, thrombocyte, erythrocyte and reticulocyte count were determined in cord blood of neonates of non-smoking ( $n= 89$ ) and smoking ( $n= 53$ ) mothers. The variables of the erythrocyte and thrombocyte count were not different in cord blood of neonates who were exposed to smoke and in those who were not. In the reticulocyte range the reticulocyte count was significantly lower in the smoking group, while the reticulocyte subsets remained stable. The neutrophils were significantly lower in cord blood of neonates of smoking mothers. The latter finding might be an explanation for the enhanced incidence of postnatal infections seen in children of smoking mothers.

In **chapter 10** the same parameters as in chapter 9 were assessed in cord blood of both male ( $n=64$ ) and female ( $n=75$ ) newborns of 87 non-smoking and 52 smoking mothers. Leucocytes and neutrophils in cord blood from male newborns of smokers were significantly lower than those in their female counterparts and in the male newborns of non-smokers. These data suggest that male newborns are more at risk of postnatal infections. Although more than 40 variables have been tested for statistical significance between the sexes and some differences might have occurred by chance, it seems desirable to increase the awareness of gender-specific sensitivity to cigarette smoke and to report such findings more systematically.

In **chapter 11** the effect of maternal smoking on neonatal haemostasis has been studied. Twenty-six newborns of smoking mothers and 25 newborns of non-smoking mothers were included. To monitor coagulation activation, levels of prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) and thrombin antithrombin III (TAT III) were measured. Plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin complex (PAP) and D-dimer levels were determined in order to assess fibrinolytic activity. The findings in healthy term infants born after an uncomplicated pregnancy were consistent with a hypercoagulable state. TAT III levels were high immediately after birth. The finding of the equally high D-dimer values reflects coagulation activation with reactive fibrinolysis in the newborn. This physiological process was not influenced by tobacco smoke exposure.

In **chapter 12** the previous chapters and future research goals are discussed. Future studies should focus on the question whether cigarette smoking changes the functional characteristics of blood cells. Investigations in the field of molecular biology are necessary to obtain insight in the individual effects of the numerous compounds of cigarette smoke.

In summary, it can be concluded that:

1. Cotinine, the principal metabolite of nicotine, is easily transferred to the neonatal compartment. There seems to be a threshold of around 10 cigarettes/day.
2. Smoking during pregnancy has an additive enhancing effect on the total leucocyte count.
3. Smoking in pregnancy leads to a lower erythrocyte count and a higher mean cell volume (MCV).
4. Smoking during pregnancy does not affect reticulocyte and platelet count and indices in a clinically relevant way.
5. In pregnant women who smoke the activated coagulation process is not counter-balanced by an increase of fibrinolysis, as is the case in their non-smoking counterparts.
6. Smoking during pregnancy has a negative effect on the neutrophil count in neonates. Male newborns are more affected by cigarette exposure than female newborns.
7. The balance between the components of the coagulation and fibrinolytic pathways in the neonates is not disturbed by maternal smoking.

8. On account of these findings counselling of women who smoke should have a high priority in antenatal care. Pregnant women who continue to smoke should be counselled to stop for their own health and the health of their unborn child.
9. Future studies should focus on the effect of smoking on the functional characteristics of blood cells. Studies in the field of molecular biology will be necessary to obtain more insight in the individual effects of the numerous components of tobacco smoke.

## Chapter 14

# Samenvatting

In West-Europa rookt 36% van de bevolking. Van de Nederlandse vrouwen in de vruchtbare levensfase rookt 30%. Voor mannen in dezelfde leeftijdscategorie bedraagt dit percentage 36. Uit onderzoek naar rookgedrag blijkt dat een derde van de Nederlandse vrouwen tijdens de zwangerschap blijft roken. Afhankelijkheid van nicotine is de belangrijkste oorzaak van dit gedrag.

In **hoofdstuk 1** wordt de farmacologie van nicotine, cotinine, koolmonoxide en thiocyanate beschreven. Het bepalen van de cotinine-concentratie is de beste methode om onderscheid te maken tussen rokers en niet-rokers. De cotinine-concentraties in plasma en melk van de moeder en in plasma en urine van het kind zijn immers goede graadmeters voor het objectiveren van het rookgedrag tijdens de zwangerschap.

Vervolgens wordt een overzicht gegeven van het effect van roken op de bloedcellen en de haemostase. In meerdere onderzoeken is aangetoond dat bij rokers het totale aantal witte bloedcellen groter is dan bij niet-rokers. Deze toename betreft met name het aantal monocytten. Het blijkt moeilijk vast te stellen of roken de reactie van de ontstekingscellen verhoogt of verlaagt. Koolmonoxide bindt zich aan haemoglobine, hetgeen kan leiden tot hypoxaemie en op termijn tot polycythaemie. Het verband tussen roken en polycythaemie is vaker beschreven. Roken leidt tot activatie van de trombocyten. Dit effect wordt met name aan nicotine toegeschreven en leidt tot een verhoogde adhaesie van de trombocyten aan de vaatwand. De aggregatie van deze cellen wordt acuut versterkt door roken.

Het roken tijdens de zwangerschap kan leiden tot een chronische hypoxie bij het kind. Enerzijds kan dit effect het gevolg zijn van de vervanging van oxyhaemoglobine door carboxyhaemoglobine. Anderzijds kan het roken leiden tot structurele veranderingen in de placenta en een verminderde placentaire doorbloeding, hetgeen een verminderde zuurstofvoorziening voor de foetus betekent.

Roken heeft ook invloed op de coagulatie. Onderzoeken laten bij rokers hogere waarden zien voor fibrinogeen en thrombine-antithrombine III. Het effect van roken op de fibrinolyse is nog onduidelijk, omdat zowel toename als afname van fibrinolyse worden gemeld.

In **hoofdstuk 2** wordt een uitgebreid overzicht gegeven van de uit de literatuur naar voren komende mogelijke gevolgen van het roken door vrouwen tijdens de vruchtbare levensfase en de zwangerschap.



De mechanismen, die leiden tot de negatieve effecten van het roken tijdens de zwangerschap zijn zeer complex. In de volgende hoofdstukken wordt onderzocht wat de betekenis is van haematologische veranderingen bij de rokende moeder en/of haar kind voor de verklaring van die mechanismen. Het onderzoek richt zich daartoe met name op:

1. Het effect van roken op bloedcellen en indices bij moeders (de hoofdstukken 4, 5, 6 en 7) en pasgeborenen (hoofdstuk 9).
2. De sexe-afhankelijke verschillen in de gevolgen voor pasgeborenen van het rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap (hoofdstuk 10).
3. De simultane effecten van roken en zwangerschap op de haemostase (hoofdstuk 8).
4. De verschillen in haemostase tussen pasgeborenen van rokende en van niet-rokende moeders (hoofdstuk 11).
5. Het bepalen van de cotinine-concentratie in maternaal en navelstreng-bloed om vast te stellen in welke mate de foetus bij een rokende moeder wordt blootgesteld aan rookcomponenten (hoofdstuk 3).

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de literatuur met betrekking tot roken en reproductie. Roken wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van bevruchting en vruchtbaarheid bij vrouwen en met een verminderde spermakwaliteit bij mannen. Roken heeft ook een negatief effect op het verloop van de zwangerschap. Er wordt een toename van bloedingen en placenta praevia beschreven. Roken wordt verder in verband gebracht met miskramen, laag geboortegewicht, perinatale sterfte en wiegedood. De perinatale sterfte is in een aantal gevallen te wijten aan een verhoogde kans op ernstige malformaties. Kinderen van rokende moeders worden tweemaal zo vaak in het ziekenhuis opgenomen vanwege longproblematiek. De relatie tussen roken tijdens de zwangerschap en het bij het kind optreden van kanker op jeugdige leeftijd is nog onzeker. In **hoofdstuk 3** worden de resultaten weergegeven van de meting van cotinine-concentraties bij rokende moeders en hun kinderen. Tabaksrook bestaat uit meer dan 3600 verschillende stoffen. Nicotine is een van de farmacologisch meest actieve componenten. Nicotine wordt omgezet in cotinine en die stof vormt de beste biochemische maatstaf voor objectivering van rookgedrag. Cotinine is namelijk specifiek voor het inademen van tabaksrook en het heeft een lange halfwaardetijd (10-20 uur). Nicotine- en cotininemetingen werden verricht bij 25 rokende en 25 niet-rokende gezonde zwangere vrouwen. Bij alle niet-rokende vrouwen werden nicotine- en cotininewaarden  $< 10 \mu\text{g/ml}$  gevonden. Bij vrouwen die minder dan 10 sigaretten per dag rookten was de nicotine-waarde  $< 10 \mu\text{g/ml}$  en varieerde de cotininewaarde tussen 40 en  $99 \mu\text{g/ml}$ . Bij een gebruik van 10 of meer sigaretten per dag bleef de nicotinewaarde laag ( $< 10 \mu\text{g/ml}$ ), maar steeg de cotininewaarde naar 115 tot  $199 \mu\text{g/ml}$ .

Bij 25 pasgeborenen van niet-rokende moeders en 34 pasgeborenen van rokende moeders werden de cotinine-concentraties bepaald. De moeders van 9 van deze 34 neonaten namen deel aan het onderzoek om de relatie tussen maternale en neonatale cotininewaarden te bestuderen. De cotininewaarden bij pasgeborenen van niet-rokers

en lichte rokers waren  $\leq 10 \mu\text{g/ml}$ . De cotinewaarden bij pasgeborenen van moeders, die 10 of meer sigaretten per dag rookten, waren significant hoger dan bij pasgeborenen van moeders die minder rookten, maar significant lager dan de waarden bij hun eigen moeders. Voor de cotinine-overdracht van moeder naar kind lijkt er sprake te zijn van een drempel als de consumptie beneden de 10 sigaretten per dag blijft.

Metingen bij zwangere vrouwen bevestigen dat via cotininebepaling een beter zicht op het werkelijk rookgedrag verkregen kan worden dan via nicotinebepaling.

De cotinine-concentraties bij neonaten zijn significant lager dan bij hun moeders, maar er is een sterke positieve lineaire relatie tussen de maternale en de neonatale cotinine-concentraties.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van leucocyten telling bij 194 rokende en 518 niet-rokende gezonde zwangere vrouwen beschreven. Roken doet het tijdens de zwangerschap toch al stijgend aantal leucocyten nog verder toenemen. De leucocytdifferentiatie bij 105 rokende en 288 niet-rokende zwangere vrouwen toont aan dat de eosinofielen en de basofielen niet en de neutrofielen, monocyten en lymfocyten wel aan deze toename bijdragen. Deze leucocytose bij rooksters is dosisafhankelijk. Er wordt een significante toename van het percentage leucocytose gezien bij de toename van het aantal sigaretten per dag van 12 naar 15 en van 19 naar 20.

In **hoofdstuk 5** worden de erythrocyten, erythrocytenindices alsmede de haemoglobine- en haematocrietwaarden bij 247 niet-rokende en 123 rokende zwangere vrouwen vergeleken. De metingen werden verricht in de volgende stadia van de zwangerschap: 0-10, 11-20, 21-30 en 31-40 weken. De bepalingen werden uitgevoerd met behulp van de Sysmex NE-8000. Het aantal erythrocyten bleek in de laatste 10 weken van de zwangerschap bij rooksters significant lager dan bij niet-rooksters:  $3,86 \times 10^{12}/\text{l}$  versus  $3,96 \times 10^{12}/\text{l}$ . In alle gevallen was er sprake van een daling van het aantal erythrocyten. Van  $4,32 \times 10^{12}/\text{l}$  tot  $3,96 \times 10^{12}/\text{l}$  bij de niet-rooksters en van  $4,24 \times 10^{12}/\text{l}$  tot  $3,86 \times 10^{12}/\text{l}$  bij de rooksters. De verschillen in de mediane haemoglobine- en haematocrietwaarden waren verwaarloosbaar klein. De MCV was, evenals de MCH, in de laatste 10 weken van de zwangerschap significant hoger bij de rooksters: MCV 91 fl en MCH 1,90 fmoel bij de rooksters en 94 fl en 1,95 fmoel bij de niet-rooksters.

Roken tijdens de zwangerschap leidt tot een lager aantal erythrocyten en een hogere MCV, hetgeen onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot een hypoxie bij de foetus.

In **hoofdstuk 6** worden de reticulocyten en de subfracties daarvan bij rooksters en niet-rooksters vergeleken. De benodigde bepalingen werden uitgevoerd met behulp van de Sysmex R-3000 reticulocytenteller. Dit apparaat verstrekt exacte aantallen reticulocyten en geeft informatie over de rijpheid van deze cellen door bepaling van de fluorescentie-intensiteit als weerspiegeling van de RNA-inhoud van de cel. De RNA-inhoud van reticulocyten vermindert met het ouder worden. Een hoge fluorescentieratio duidt derhalve op veel jonge reticulocyten.

Het aantal reticulocyten was lager bij rooksters, maar dit was alleen in de laatste 10 weken significant:  $71,9 \times 10^9/\text{l}$  versus  $78,8 \times 10^9/\text{l}$ . Er was geen verschil in de fluorescentieratio's

tussen rooksters en niet-rooksters, terwijl er bij beide groepen sprake was van een afname van het aantal onrijpe reticulocyten.

In **hoofdstuk 7** worden de trombocyten-aantallen en -indices bij rooksters en niet-rooksters vergeleken. Vroeger uitgevoerde onderzoeken beperkten zich meestal tot het tellen van de trombocyten tijdens de zwangerschap. Bij het onderhavige onderzoek werd echter ook de mogelijkheid betrokken dat het combineren van trombocytenaantal met indices zoals gemiddeld plaatjesvolume (MPV), de distributiewijdte van plaatjes (PDW) en plateletcrit (PCT) een beter inzicht in het effect van roken op de biologie van de trombocyten zou kunnen geven.

Bij de niet-rooksters daalde het aantal trombocyten significant tijdens de zwangerschap: van  $287 \times 10^9/l$  naar  $258 \times 10^9/l$ . Bij de rooksters was dit niet het geval. De MPV was gedurende de laatste 10 weken van de zwangerschap bij rooksters significant lager dan bij niet-rooksters: 10,4 fl versus 10,7 fl. De PDW en PDT veranderden niet onder invloed van roken.

In **hoofdstuk 8** worden coagulatie en fibrinolyse bij rokende ( $n=57$ ) en niet-rokende ( $n=44$ ) zwangere vrouwen onderzocht. Prothrombine fragment 1+2 (F1+2) en thrombine-antithrombine III (TAT III) werden bepaald als graadmeters voor de stollingsactivatie; plasminogeen,  $\alpha_2$ -antiplasminen en D-dimeren als graadmeters voor de fibrinolyse.

Roken bleek geen additioneel effect te hebben op de tijdens zwangerschap toch al geactiveerde coagulatie. Roken leidde wel tot een afname van de fibrinolyse. Bij rokende zwangere vrouwen wordt de geactiveerde coagulatie derhalve niet gecompenseerd door een toename van de fibrinolyse, hetgeen wel het geval is bij niet-rooksters.

In **hoofdstuk 9** worden gevolgen van het roken door de moeder voor de bloedcellen van de pasgeborene onderzocht. Daartoe werden leucocyten, trombocyten, erythrocyten, reticulocyten en de indices daarvan bepaald in navelstrengbloed van 89 pasgeborenen van niet-rokende moeders en 53 pasgeborenen van rooksters. Aantallen en indices van erythrocyten en trombocyten leverden geen verschillen op tussen beide groepen. Het aantal reticulocyten was significant lager bij kinderen van rooksters, maar de reticulocytensubsets waren niet verschillend. Het aantal neutrofielen was eveneens significant lager bij de kinderen van rokende moeders. Deze bevinding zou een verklaring kunnen vormen voor het feit dat de kinderen van rokende moeders vaker luchtweginfecties hebben.

In **hoofdstuk 10** wordt aandacht besteed aan mogelijke sexe-afhankelijke gevoeligheid voor tabaksrook. Daartoe werden de in hoofdstuk 9 genoemde waarden bepaald in navelstrengbloed van 64 mannelijke en 75 vrouwelijke pasgeborenen van 87 niet-rokende en 52 rokende moeders. Aantallen leucocyten en neutrofielen waren significant lager bij mannelijke dan bij vrouwelijke pasgeborenen van rooksters.

Ondanks het feit dat het onderzoek zich op meer dan 40 variabelen richtte, en sommige verschillen mogelijk aan toeval te wijten zijn, lijkt het wenselijk aandacht te besteden aan sexe-afhankelijke gevoeligheid voor tabaksrook.

In **hoofdstuk 11** wordt het effect van roken op de neonatale haemostase beschreven. Bij dit onderdeel van het onderzoek waren 26 pasgeborenen van rokende en 25 van niet-rokende moeders betrokken. De coagulatie werd onderzocht door middel van bepaling van F 1+2 en TAT III en de fibrinolyse door middel van plasmine- $\alpha_2$ -antiplasmine-complex (PAP) en D-dimeerbepalingen. Hoge TAT III- en D-dimeerconcentraties in de gezonde pasgeborenen duiden op coagulatie activatie met reactieve fibrinolyse. Dit fysiologische proces blijkt bij pasgeborenen niet beïnvloed te worden door het rookgedrag van de moeder.

In **hoofdstuk 12** worden de voorafgaande hoofdstukken en mogelijke toekomstige onderzoeksprojecten besproken. In die projecten zou met name aandacht besteed kunnen worden aan de vraag of roken de functie van bloedcellen verandert. Moleculair-biologisch onderzoek zal nodig zijn om meer inzicht te verkrijgen in de effecten van de talrijke afzonderlijke bestanddelen van tabaksrook.

Samenvattend kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Cotinine, de belangrijkste metaboliet van nicotine, wordt gemakkelijk getransporteerd naar de foetus en de neonat. Dat lijkt met name het geval wanneer de moeder meer dan 10 sigaretten per dag rookt.
2. Zwangerschap veroorzaakt een stijging van het aantal leucocyten. Roken tijdens de zwangerschap leidt tot een verdere toename van het aantal leucocyten.
3. Roken tijdens de zwangerschap veroorzaakt een daling van het aantal erythrocyten en een toename van het gemiddelde celvolume (MCV).
4. Roken tijdens de zwangerschap heeft geen klinisch relevant effect op het aantal reticulocyten en de subfracties daarvan.
5. Bij zwangere vrouwen die roken, wordt de geactiveerde coagulatie niet gecompenseerd door een toename van de fibrinolyse. Bij niet-rooksters is dat wel het geval.
6. Roken tijdens de zwangerschap veroorzaakt een daling van het aantal neutrofielen bij de pasgeborene. Bij mannelijke pasgeborenen is dit in hogere mate het geval dan bij vrouwelijke.
7. Bij pasgeborenen blijkt het evenwicht tussen coagulatie en fibrinolyse niet verstoord als hun moeders tijdens de zwangerschap rookten.
8. Op basis van bovenstaande conclusies dient vrouwen in de vruchtbare levensfase te worden geadviseerd om te stoppen met roken. Dit zowel terwille van haar eigen gezondheid, als terwille van de gezondheid van haar ongeboren kind.
9. Het lijkt zinvol voortgezet onderzoek met name te richten op het effect van roken op de functie van de bloedcellen. Moleculair biologisch onderzoek zal nodig zijn om meer inzicht te verkrijgen in de effecten van de talrijke afzonderlijke bestanddelen van tabaksrook.