

**KIRSI VÄHÄKANGAS**

LKT, toksikologian professori (emer.)  
Itä-Suomen yliopisto,  
terveystieteiden tiedekunta,  
farmasian laitos / toksikologia,

**MIKAEL EKBLAD**

LT, yleislääketieteen erikoislääkäri  
Turun yliopisto,  
yleislääketieteen laitos ja Tyks,  
perusterveydenhuollon yksikkö

# Nikotiinin vaikutus sikiön kasvuun ja kehitykseen

- Ihmissikiö voi altistua nikotiinille äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin tai muiden nikotiinia sisältävien tuotteiden käytön kautta.
- Nikotiini on myrkyllinen ja tärkein riippuvuutta aiheuttava aine tupakansavussa.
- Koe-eläimillä altistuminen nikotiinille ennen syntymää haittaa monien tärkeiden elinten, varsinkin keskushermoston ja keuhkojen, kehittymistä.
- Tieto nikotiinin sikiötoksisuudesta myös ihmisillä on lisääntymässä.
- Sikiöhaittojen taustalla on muun muassa epigeneettisiä muutoksia, jotka voivat periytyä sukupolvelta toiselle.

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Ekblad M, Vähäkangas K. Kannattaako nikotiinikorvaushoito raskauden aikana? *Duodecim* 2020;136:23–9.
- 2 Ekblad M, Gissler M, Korkeila J, Lehtonen L. Sikiön tupakka-altistuksen vaikutukset lapsen terveyteen. *Suom Lääkäril* 2015;70:629–34.
- 3 Holbrook BD. The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016;108:181–92.
- 4 England LJ, Aagaard K, Bloch M ym. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:176–89.

Nikotiinin käyttö eri muodoissaan (tupakointi, nuuska, sähkösavukkeet, nikotiinipussit, nikotiinikorvaustuotteet) on hyvin yleistä. Tupakointi raskauden aikana vähenee (noin 15 % vuonna 2016 ja noin 8 % vuonna 2020) (1), mutta ei ole selkeää käsitystä siitä, kuinka paljon tupakointia korvataan muilla nikotiinituotteilla.

Elleivät muut keinot tehoa tupakoinnin lopettamiseksi raskauden aikana, suositellaan edelleen nikotiinikorvaustuotteita (1). Äidin raskausajan tupakoinnilla on todettu runsaasti sikiöhaittoja, mukaan lukien suurempi riski keskenmenoon. Myös kätkytkuolema ja monet lapsen terveyteen kohdistuvat pitkäaikaishaitat lisääntyvät (2–4) (liitetaulukko 1).

Kemiallisten haittojen estämiseksi tehtävässä riskinarvioinnissa eläinkokeet ovat edelleen tärkeä työkalu. Niiden avulla arvioidaan monimutkaisia koko elimistöön kohdistuvia haittoja, kuten sikiöhaitat. Sikiön eri elinten kehitys on hyvin samankaltaista eri eläinlajeilla. Esimerkiksi aivojen (9) ja keuhkojen (10) kehitys on hämmästyttävän samanlaista jyrksijöillä ja ihmisillä.

On huomattava, että sikiövaikutukset ja vaikutukset täysikasvuissa yksilöillä voivat olla jopa päinvastaisia. Syynä on se, että kehittyvä elimistö käy läpi mullistavan prosessin suhteellisen lyhyessä ajassa, mutta täysikasvuisen yksilön elimistössä suurin osa kehitykseen liittyvistä tapahtumista ja mekanismeista on kokonaan hiljentyneenä tai erilaisessa roolissa normaalissa fysiologiassa.

Tässä katsauksessa tarkastellaan pääasiassa eläinkokeiden tuottaman tiedon valossa nikotiinin mahdollisia vaikutuksia ja vaikutusmekanismeja sikiön kehityksessä. Ihmistutkimuksiin viitataan niiltä osin kuin niitä on saatavilla.

**Nikotiinin vaikutusmekanismit**

Nikotiini vaikuttaa pääasiassa nikotiinisten asetylikoliini- eli nikotiinireseptoreiden (nAChR) välityksellä. Nimi pohjautuu Langley'n 1900-luvun alkuvuosina tekemiin havaintoihin nikotiinin stimuloivasta vaikutuksesta sileään lihakseen ja autonomisen hermoston ganglioihin (hermosolmuihin) (11). Asetylikoliinin luonnollisena välittäjäaineena näissä reseptoreissa julkaisi Henry Dale 1930-luvulla.

Myös nikotiinin metaboliitit (NNN eli N-nitrosomononikotiini, NNK eli metyyliinitrosamino-pyridiyyli-butanoni, joita muodostuu

*Tupakointi raskauden aikana vähenee.*

Äidin tupakoidessa sekä äiti että kehittyvä sikiö altistuvat nikotiinille ja tuhansille muille tupakan haitta-aineille (5). Pelkän nikotiinin haitallisista sikiövaikutuksista eläimillä on selvää näyttöä, mutta ihmisistä on toistaiseksi riittämättömästi epidemiologisia tutkimuksia (6–8). Tämä on luonnollista, koska puhtaat nikotiinituotteet ovat uusia verrattuna tupakkaan. Harvoissa julkaistuissa epidemiologisissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu huolestuttavia viitteitä nikotiinin vaikutuksista myös ihmisisikiöön (taulukko 1). Myöskään nikotiinikorvaustuotteiden raskaudenaikaiseen käyttöön liittyviä mahdollisia sikiövaikutuksia ei ole voitu tutkia riittävästi, koska käyttöä ei ole tilastoitu systemaattisesti (1).

LIITEAINEISTO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 47/2021



- 5 Myllynen P, Vähäkangas K. Placental transfer and metabolism: an overview of the experimental models utilizing human placental tissue. *Toxicol In Vitro* 2013;27:507–12.
- 6 Blanc J, Tosello B, Ekblad MO, Berlin I, Netter A. Nicotine replacement therapy during pregnancy and child health outcomes: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4004.
- 7 Kreyberg I, Nordhagen LS, Bains KES ym. An update on prevalence and risk of snus and nicotine replacement therapy during pregnancy and breastfeeding. *Acta Paediatr* 2019;108:1215–21.
- 8 Cardenas VM, Fischbach LA, Chowdhury P. The use of electronic nicotine delivery systems during pregnancy and the reproductive outcomes: a systematic review of the literature. *Tob Induc Dis* 2019;17:52.

tupakkakasvissa, mutta vähän jos ollenkaan ihmiskudoksissa) ja kotiniini (tärkein aineenvaihduntatuote ihmisillä) sitoutuvat nikotiinireseptoreihin (12). Nitrosamiinit, mukaan lukien NNK ja NNN, ovat syöpää aiheuttavia eli karsinogeenisiä. Ne ovat perimämyrkyllisiä ja voivat nikotiinireseptoreihin sitoutumisen kautta lisätä karsinogeneesiä edistävää solujen lukumäärän kasvua (proliferaatiota) (13).

Nikotiinireseptorit muodostuvat viidestä alayksiköstä, joita on erilaisia. Reseptorit voivat olla joko homoreseptoreita (kaikki alayksiköt samanlaisia) tai heteroreseptoreita (muodostuneet useista erilaisista alayksiköistä). Eri kudosten reseptorityypit vaihtelevat. Sekä reseptorien tyyppi että niiden määrä ovat tärkeitä vaikutusten kannalta. Useat reseptorityypit ovat tekeemisissä nikotiiniriippuvuuden kanssa (11). Krooninen nikotiinialtistus muuttaa aivoissa nikotiinireseptorien määrää ja laatua, mikä lisää nikotiinierkkyyttä.

## Nikotiinituotteiden raskaudenaikainen käyttö tulisi dokumentoida.

- 9 Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferrero DM, Noble-Haeusslein LJ. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 2013;106:7:1–16.
- 10 Lewin G, Hurtt ME. Pre- and postnatal lung development: an updated species comparison. *Birth Defects Res* 2017;109:1519–39.
- 11 Papke RL. Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol* 2014; 89:1–11.
- 12 Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nature Rev Cancer* 2014;14:419–29.
- 13 Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands. *Life Sci* 2007; 80:2274–80.
- 14 Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:29–60.
- 15 Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development. *Chest* 2016;149:552–61.

Normaalisti nikotiinireseptoreihin sitoutuu asetyylikoliini, keskushermoston ja autonomisen hermoston tärkeä välittäjäaine, jota hajottavat koliiniesteraasientsyymit eivät tehoa nikotiiniin (14). Nikotiinireseptoreita on eläimillä ja ihmisillä sekä hermostossa että laajalti hermoston ulkopuolella, muun muassa keuhkoputken epiteelissä ja verisuonten endoteelissa. Nikotiinireseptoreita on paitsi solukalvolla, myös mitokondrioissa, joiden tehtäviä ovat solun energia- tuotannon ylläpitäminen ja ohjelmoidun solu- kuoleman (apoptoosin) säätely.

Sekä ihmisiökiossä että koe-eläinten sikiöissä nikotiinireseptoreita löytyy jo raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, jopa sikiöaikaisista kantasoluista (15). Nikotiinireseptorit ja niitä säätelevät tekijät osallistuvat sikiön kehityksen säätelyyn, muun muassa aivojen ja keuhkojen kehitykseen (3,4,15).

Nikotiinilla on todennäköisesti muitakin vaikutusmekanismeja. Sikiökehityksen kannalta epigeneettiset muutokset näyttävät tärkeiltä. Epigeneettisiä muutoksia, jotka valitettavasti voivat periä seuraaville sukupolville, pide-

**TAULUKKO 1.**

### Nikotiinia sisältävien tuotteiden (muiden kuin savukkeiden) raskaudenaikaiset vaikutukset ihmisillä Viitteet (6–8,36).

Valmiste	Havainnot
Nikotiinikorvaushoito	Ei ole pitävää näyttöä, että vähentäisi tupakointia raskauden aikana  Tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt riski: Pienipainoisuus Ennenaikainen synnytys Vastasyntyneen koliikki Keskittymis- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD) Keuhkojen kehityshäiriö
Sähkösavuke	Tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt riski: Pienipainoisuus
Nuuska	Tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt riski: Pienipainoisuus Ennenaikainen synnytys Neonataaliapnea Kuolleena syntyminen Suu- ja kitalakihalkiot  Viitteitä lisääntyneestä riskistä: Vastasyntyneen sydämen rytmin muutokset Pre-eklampsia  Tapausselostus: Vastasyntyneen nikotiinivieroitusoireet
Purutupakka	Lisääntynyt riski seuraaviin haittoihin: Pienipainoisuus Ennenaikainen synnytys Kuolleena syntyminen Poikien määrä normaalia pienempi Raskaudenaikaiset komplikaatiot

tään kehitysalkuisten sairauksien yhtenä todennäköisenä mekanismina (16).

Kantavien rottien käsittely nikotiinilla aiheuttaa poikasilla metylaation ja histonideasetylaasientsyymien aktiivisuuden muutoksia muun muassa keuhkoissa ja sukupuolirauhasissa (4). Solutasolla nikotiini aiheuttaa kehittyvässä elimistössä oksidatiivista ja solulimakalvoston (endoplasminen retikulumi, ER) stressiä sekä inflammaatiota (17).

Aikuisessa elimistössä nikotiini saattaa jopa hillitä tulehdusta. Tämä onkin yksi esimerkki eroista sikiön ja aikuisen välillä. Lisääntynyt oksidatiivinen stressi eli ylimäärä happiradikaaleja huonontaa istukan kehitystä ja toimintaa ja on



TAULUKKO 2.

**Raskaudenaikaisen nikotiinin vaikutukset sikiön terveyteen eläimillä**

Viitteet (3,4,17,28,32,37–41).

Elinsysteemi	Vaikutukset
Sikiö	Jyrsijöillä pienempi syntymäpaino
Istukka	Kehityksen häiriö rotilla ja makakeilla
Aivojen rakenne ja toiminta	Rotilla: Kognitiivisia häiriötä, ylivilkkautta, levottomuutta ja somatosensorisia puutoksia Altistuneet poikaset reagoivat nikotiinin hajuun poikkeavasti Pysyviä neurokemiallisia muutoksia: herkkyys nikotiinille, muutokset nikotiinin itseannostelussa ja hermosolujen elävyydessä sekä synapsiyhteyksien synnyssä (synaptogeneesi) Pitkäkestoinen solutuho, joka johtaa solujen määrän vähenemiseen Nikotiinireseptoreiden määrän ja toiminnan muutoksia
Kehukat	Apinoilla: Kehukorakkuloiden pinta-ala pienempi ja seinämät paksummat (myös muilla lajeilla) Huonompi keuhkojen funktio Lisääntynyt nikotiinireseptoreiden määrä keuhkoissa  Jyrsijöillä: Kehukorakkuloiden kehityshäiriö Epämuodostuneet ilmatiehyet
Sydän ja verenkiertojärjestelmä	Rotilla: Sydämen stressivaste huonompi Korkeampi verenpaine aikuisena  Kaneilla: Nikotiini hidastaa sinussolmukkeen kehitystä ja vähentää sen hermotusta
Lisämunuainen	Hiiressä: Katekoliamiinitasot matalammat, vaste hapenpuutteeseen heikentynyt ja siihen liittyvä kuolleisuus lisääntynyt
Kivekset	Rotilla huonompi rakenne ja toiminta: Spermatogeneesin häiriö Matalammat testosteronitasot
Munasarjat	Rotilla ja hamstereilla: Huonompi rakenne ja toiminta Munarakkulan kehityshäiriöt ja muuttunut steroidogeneesi Huonompi hedelmällisyys
Aineenvaihdunta	Rotilla: Haiman kehityksen häiriö Pienentynyt beetasolujen määrä Huonontunut kudosten insuliinherkkyys, lihavuus ja tyyppin 2 diabetes Urosrotilla lisääntynyt triglyseridipitoisuus
Hematopoeesi ja immuunisysteemi	Veren muodostuksen (hematopoeesin) häiriö sikiöillä ja vastasyntyneillä, interleukiini-6 vähäisempi Kateenkorvan vajaakehitys ja T-solujen pienempi määrä

haitallista sikiön kehitykselle, muun muassa lisääntymisterveydelle (17).

ER-stressi, jossa proteiinien laskostuminen on häiriintynyt, johtaa pitkittyessään solujen kuolemaan. Eläimillä on osoitettu nikotiinin aiheuttaman ER-stressin yhteys istukan huonoon toimintaan ja sikiön kasvun hidastumiseen.

**Nikotiinin vaikutukset kehittyvässä elimistössä****Kasvu**

Jyrsijöiden altistaminen nikotiinille raskauden aikana pienentää syntymäpainoa ja aivojen kooka verrattuna altistumattomiin (17,18). Nikotiini estää istukan kehitystä rotilla ja apinoilla (17). Myös soluviljelmissä nikotiini estää trofoblastisolujen erilaistumista, kulkeutumista ja invaasiota, eli tapahtumia, jotka ovat oleellisia hyvin toimivan istukan kehittymiseksi. Lisäksi nikotiini supistaa verisuonia ja näin heikentää myös kohdun ja istukan verenkiertoa sekä sikiön ravinnon- ja hapensaantia (3).

Haitat istukan toimintaan ja sikiön kasvuun on havaittu myös ihmisillä. Nikotiinipitoisuuden ollessa suurimmillaan kohtuvaltimoiden verenvirtaus vähenee selvästi 15 minuutin ajaksi (2).

Raskaudenaikainen tupakka-altistus yhdistettiin ensimmäistä kertaa juuri annosvasteisesti pienentyneeseen syntymäpainoon ihmisillä jo yli 50 vuotta sitten. Vaikka toistaiseksi ei juuri ole näyttöä yksittäisten nikotiinikorvaushoito- tuotteiden (NRT) vaikutuksesta syntymäpainoon ihmisillä, on viitteitä NRT-tuotteiden yhteiskäytön tällaisesta vaikutuksesta (19).

Eläimillä nikotiinia saaneiden emojen poikasten kasvu häiriintyy selvästi ja syntymäpaino on normaalia pienempi (17). Kuten raskauden aikana nikotiinille altistuneilla jyrsijöillä, myös tupakalle altistuneilla ihmissikiöillä pään kasvu hidastuu, ja vastasyntyneillä on pienempi päänympäryys ja pienentyneet aivotilavuudet (20). Myös muiden tärkeiden elinten (keuhkot, munuaiset, istukka) tilavuudet ovat pienempiä raskauden aikana tupakoineiden äitien lapsilla (3).

**Keskushermosto**

Nikotiini on selvä neuroteratogeeni, jolle altistuminen sikiöaikana häiritsee eläimillä aivojen kehityksen kaikkia vaiheita (4). Eläimillä nikotiinialtistus ennen syntymää johtaa hermosolujen tuhoon sekä nikotiinireseptoreiden määrän ja toiminnan muutoksiin jopa annoksilla, jotka

- 16 Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol* 2012;24:1377–90.
- 17 Wong MK, Barra NG, Alfaidy N, Hardy DB, Holloway AC. Adverse effects of perinatal nicotine exposure on reproductive outcomes. *Reproduction* 2015;150:R185–93.
- 18 Santiago SE, Huffman KJ. Postnatal effects of prenatal nicotine exposure on body weight, brain size and cortical connectivity in mice. *Neurosci Res* 2012;73:282–91.
- 19 Lassen TH, Madsen M, Skovgaard LT, Strandberg-Larsen K, Olsen J, Andersen AM. Maternal use of nicotine replacement therapy during pregnancy and offspring birthweight: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:272–81.

## Nikotiini vastaa monista tupakoinnin aiheuttamista sikiöhaitoista.

- 20 Ekblad M, Korkeila J, Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatr* 2015;104:12–8.
- 21 Slikker W Jr, Xu ZA, Levin ED, Slotkin TA. Mode of action: disruption of brain cell replication, second messenger, and neurotransmitter systems during development leading to cognitive dysfunction – developmental neurotoxicity of nicotine. *Crit Rev Toxicol* 2005;35:703–11.
- 22 Chatterton Z, Hartley BJ, Seok MH ym. In utero exposure to maternal smoking is associated with DNA methylation alterations and reduced neuronal content in the developing fetal brain. *Epigenetics Chromatin* 2017;10:4.
- 23 Nakamura A, François O, Lepeule J. Epigenetic alterations of maternal tobacco smoking during pregnancy: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5083.
- 24 Liska SR. In utero exposure to Black Bull chewing tobacco and neonatal nicotine withdrawal: a review of the literature. *Neonatal Netw* 2014;33:5–10.
- 25 Bublitz MH, Stroud LR. Maternal smoking during pregnancy and offspring brain structure and function: review and agenda for future research. *Nicotine Tob Res* 2012;14:388–97.

eivät vaikuta kasvuun. Poikaset myös reagoivat nikotiiniin poikkeavasti (taulukko 2).

Eläinkokeissa on osoitettu, että nikotiinireseptorien aktivoituminen nikotiinialtistuksen vuoksi häiritsee aivosolujen kehittymistä ja aiheuttaa pitkäaikaisia muutoksia kolinergisessä, adrenergisessä ja serotonergisessä järjestelmässä sekä nikotiinireseptorien ilmaantumissa ja toiminnassa (21).

Todennäköisesti nikotiinialtistuksella on vastaavia vaikutuksia ihmisikiöllä, koska nikotiinireseptorien taustalla oleva biologinen kehitys on samanlaista ihmisillä ja eläimillä. Nikotiinireseptoreita on todettu ihmisalkioiden aivojen ja selkäytimen alueilla jo 4.–5. raskausviikolta lähtien, ja niiden normaali toiminta on tärkeää aivojen kehitykselle (20). Tupakalle altistumisen onkin osoitettu aiheuttavan epigeneettisiä muutoksia, jotka johtavat ihmisikiön aivojen hermosolujen määrän vähenemiseen (22,23).

Myös soluviljelyssä nikotiini estää hermosolujen erilaistumista ihmisen aivoista peräisin olevissa soluissa (22). Kotiinipitoisuuksien varmennetun raskaudenaikaisen tupakalle altistumisen (tupakointi, nuuska, purutupakka) on osoitettu aiheuttavan vastasyntyneille vieroitusoireita, mikä myös viittaa tupakoinnin neurotoksisiin vaikutuksiin ihmisillä (7,20,24).

Lisäksi tupakalle altistuminen raskauden aikana lisää lapsen oppimishäiriöitä (16) ja näyttää aiheuttavan muutoksia aivojen toimintaan vielä teini-ikäisillä toiminnallisella magneettikuvantamisella tutkittuna (25). Tupakoinnin äitien lapsilla on havaittu aivojen kuorikerroksen määrän ja tiheyden vähenemistä ja mikrorakenteen muutoksia.

On sekä eläin-, että koko joukko ihmistutkimuksia, jotka tukevat äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin merkitystä lapsen myöhemmälle nikotiiniriippuvuuden kehittymiselle. Raskauden aikana tupakoineiden äitien lapset tupakoivat todennäköisemmin kuin muut, ja tupakointi johtaa useammin nikotiiniriippuvuuteen myös äidin synnytyksen jälkeisen tupakoinnin suhteen kontrolloiduissa tutkimuksissa (26).

Eläinkokeissa nikotiinille altistuminen ras-

kauden aikana johtaa ylivilkkauteen ja heikentää kognitiivisia taitoja (21). Ihmisillä äidin tupakointi raskauden aikana on yhdistetty erityisesti lasten ylivilkkauteen ja käytösongelmiin myös geneettiset ja perhetekijät huomioon ottaessa tutkimuksissa (27). Vastaavasti myös nikotiinikorvaushoidon käyttämisen raskausaikana on osoitettu lisäävän lapsen ylivilkkaus- ja käytösongelmia verrattuna tupakalle tai NRT:lle altistumattomiin, vaikkakin äidin tupakointi oli vielä vahvemmin yhteydessä näihin ongelmiin (6).

### Keuhkot

Nikotiinin ja tupakoinnin vahingollisesta vaikutuksesta sikiön keuhkojen kehitykseen on vahva näyttö eläintutkimuksista ja lisääntyvässä määrin myös ihmistutkimuksista (4,15,28). Nikotiinin raskaudenaikaiset vaikutukset keuhkoihin näkyvät monella tasolla: molekyyli-tason muutoksina, keuhkojen pysyvinä rakenteellisinä muutoksina, keuhkojen toiminnassa ja hengitystiesairauksien lisääntyneenä määränä. Epänormaalien keuhkofunktiokokeiden lisäksi vakavien sairaalahoidtoa vaativien hengitystieinfektioiden ja astman esiintyminen ovat lisääntyneet raskauden aikana tupakoineiden äitien lapsilla muuhun väestöön verrattuna (2).

Suuressa epidemiologisessa tutkimuksessa hengitysteiden epämuodostumien määrä oli selvästi lisääntynyt nikotiinikorvaustuotteita raskauden aikana käyttäneiden äitien lapsilla (6). Tämä ja lukuisat eläintutkimukset osoittavat selvästi, että nikotiini on tärkeä keuhkojen kehityksen kohdistuvan toksisuuden aiheuttaja.

Nikotiinireseptoreita on keuhkoissa jo sikiökehityksen aikana, jolloin nikotiinireseptoreiden alayksikköjen määrä on tarkasti säädelty. Tähän säätelyyn osallistuvat monet tekijät, joiden tiedetään olevan tärkeitä keuhkojen kehityksessä. Keuhkoissa nikotiinireseptoreita on sekä keuhkorakkuloissa että keuhkoputkissa.

Reesusapinalla nikotiinireseptoreita on runsaasti keuhkojen epiteelisoluissa, sidekudos-emosoluissa (fibroblasteissa) (28) ja sikiöaikaisissa kantasoluissa (15). Nikotiinireseptoreiden määrä apinoiden keuhkoissa lisääntyy huomattavasti raskaudenaikaisen nikotiinialtistuksen seurauksena (28). Nikotiinireseptoreiden mRNA:n ilmeneminen eli geeniekspressio lisääntyy, kun taas immuunipuolustukseen liittyvien geenien ilmeneminen vähenee keuhkoissa

- 26 De Genna NM, Goldschmidt L, Day NL, Cornelius MD. Prenatal tobacco exposure, maternal postnatal nicotine dependence and adolescent risk for nicotine dependence: birth cohort study. *Neurotoxicol Teratol* 2017;61:128–32.
- 27 Ekblad MO, Marceau K, Rolan E ym. The effect of smoking during pregnancy on severity and directionality of externalizing and internalizing symptoms: a genetically informed approach. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7921.
- 28 McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatr Respir Rev* 2017;21:27–33.
- 29 Solleti SK, Bhattacharya S, Ahmad A ym. MicroRNA expression profiling defines the impact of electronic cigarettes on human airway epithelial cells. *Sci Rep* 2017;7:1081.
- 30 Rumrich IK, Hänninen O, Viluksela M, Vähäkangas K. Effect of grandmaternal smoking on body size and proportions at birth. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4985.
- 31 Liu J, Yu C, Doherty TM, Akbari O, Allard P, Rehan VK. Perinatal nicotine exposure-induced transgenerational asthma: Effects of reexposure in F1 gestation. *FASEB J* 2020;34:11444–59.
- 32 Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010;116:364–74.
- 33 Sandberg KL, Poole SD, Hamdan A, Minton PA, Sundell HW. Prenatal nicotine exposure transiently alters the lung mechanical response to hypoxia in young lambs. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;156:283–92.
- 34 Muhammad N, Sharif M, Amin J ym. Neurochemical alterations in sudden unexplained perinatal deaths – a review. *Front Pediatr* 2018;6:6.
- 35 Suter MA, Mastrobattista J, Sachs M, Aagaard K. Is there evidence for potential harm of electronic cigarette use in pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103:186–95.
- 36 Claire R, Chamberlain C, Davey MA ym. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD010078.
- 37 Mantella NM, Kent PF, Youngentob SL. Fetal nicotine exposure increases preference for nicotine odor in early postnatal and adolescent, but not adult, rats. *PLoS One* 2013;8:e84989.

raskaudenaikaisen nikotiinialistuksen seurauksena.

In vitro -soluviljelykokeissa sähkösavuke-nesteiden on havaittu aiheuttavan monenlaisissa keuhkosoluissa solujen elävyteen, hapetusstressiin, tulehdukseen ja immuunipuolustukseen liittyviä muutoksia (15,29).

Monilla eläinlajeilla (hiiri, rotta, lammas, apina) on osoitettu rakenteellisia ja toiminnallisia häiriöitä keuhkoissa niillä eläimillä, joita on altistettu kohdussa nikotiinille (28). Nikotiinin solunjakaantumista lisäävän eli proliferatiivisen vaikutuksen seurauksena hiirikokeissa on lisäksi havaittu epänormaalia kasvua pienissä hengitysteissä, mikä johtaa pidempiin ja mutkaisempiin ilmatiehyihin. Tämän seurauksena eläimillä on syntymän jälkeen samanlaisia keuhkojen toiminnallisia häiriöitä, kuin tupakoivien äitien lapsilla.

On viitteitä siitä, että ihmisillä isoäidin raskaudenaikaisen tupakoinnin vaikutukset ulottuvat lapsenlapsiin (30). Rotilla F0-sukupolven raskaudenaikainen nikotiinialistus aiheuttaa yli sukupolven kestävästä astmaherkkyyden, joka korostuu, jos myös F1-sukupolven emoja käsitellään nikotiinilla raskauden aikana (31). Sukupuolirauhasten metylaation muutokset näillä rotilla viittaavat epigeneettiseen etiologiaan.

Koska hengitystä säädellään keskushermostosta, jonka kehitys myös häiriintyy nikotiinin vaikutuksesta, häiriintyvät siis sekä hengityksen säätely aivoissa että keuhkojen toiminta. Samoin kuin aivot, myöskaan keuhkot eivät ole vastasyntyneellä valmiiksi kehittyneet, vaan niiden kehittyminen kestää pitkälle nuoruuteen (4,15). Sikiöaikana mahdollisesti alkanut aivojen ja keuhkojen kehittymisen häiriintyminen voi siis pahentua edelleen, mikäli nikotiinialistus jatkuu syntymän jälkeen.

#### Muita merkittäviä vaikutuksia

Nikotiinin merkittävin vaikutusmekanismi on sitoutuminen nikotiinireseptoreihin, joita on lähes kaikissa elimissä. Ei olekaan yllättävää, että eläinkokeissa nikotiinilla näyttää olevan aivojen ja keuhkojen lisäksi vaikutuksia sikiön kehitykseen ja myöhempään terveyteen myös muissa elinsysteemeissä (18,21) (taulukko 2). Immuunijärjestelmän kehittymistä nikotiini häiritsee monella tasolla.

Jyrsijöillä on todettu nikotiinin aiheuttavan haittoja sukusolujen kehittämisessä sekä urok-

silla että naarailla (17). Kivesten paino on pienempi ja sukusolujen kehittyminen häiriintyy. Sekä sukusolujen että tukisolujen määrä on tavallista pienempi, ja hormonituotanto häiriintyy. Gonadotropiinitasot ja testosteronitasot veressä ja kiveksissä ovat normaalia matalammat.

Naaraiden sukupuolirauhasissa on vastaavia muutoksia: Munasarjojen paino on normaalia pienempi ja kehittyvien munasolujen määrä vähentynyt lisääntyneen apoptoosin vaikutuksesta.

Nikotiini eläimillä ja tupakka-altistus ihmisillä heikentävät myös vastasyntyneen autonomisen hermoston toimintaa stressitilanteissa ja sydämen vastetta adrenergiseen ärsykkeeseen, esimerkiksi synnytyksessä kehittyvän hapenpuutteen aikana (4,20). Yhdessä tutkimuksessa raskaudenaikaisen nuuskan käytön on kuvattu vaikuttavan ihmisillä tupakointia vastaavalla tavalla vastasyntyneen sydämen rytmiin (7).

Eläimillä raskaudenaikainen nikotiini aiheuttaa sekä rakenteellisia että toiminnallisia muutoksia sydämessä (32) ja huonontaa myös keuhkojen reaktiota hapenpuutteeseen (30). Ihmisillä raskaudenaikainen tupakointi on yhdistetty lisääntyneeseen perinataali- ja kätkytkuoleman riskiin (3). Myös nuuska (7) ja purutupakka (8) lisäävät perinataalikuolleisuutta. Edellä mainittujen tutkimusten perusteella onkin syytä epäillä nikotiinin tärkeää roolia näissä kuolemissa. Hengityksen säätely, keuhkojen toiminta ja sydämen ja lisämunaisten vasteet stressireaktioon ovat eläimillä kaikki normaalia huonompia raskaudenaikaisen nikotiinialistuksen jälkeen (4,15,28,34).

#### Lopuksi

Nikotiini on eläintutkimuksissa paljastunut erittäin haitalliseksi sikiön kehitykselle. Vaikka epidemiologista näyttöä pelkän nikotiinin vaikutuksista raskauteen ja sikiön kehitykseen ihmisillä on toistaiseksi riittämättömästi lopullisiin johtopäätöksiin, näyttää nikotiinin osuus tupakan raskauteen ja sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten tärkeänä aiheuttajana lisääntyvän uusien tutkimusten myötä. Itse asiassa monet äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin aiheuttamat haitat ihmiskielessä on voitu eläinkokeissa toistaa pelkällä nikotiinilla (taulukko 2, liitetäulukko 1).

Jotta voitaisiin saada tutkimustietoa nikotiinin käytön vaikutuksista ihmiskielessä, pitäisi

- 38 Ton AT, Biet M, Delabre JF, Morin N, Dumaine R. In-utero exposure to nicotine alters the development of the rabbit cardiac conduction system and provides a potential mechanism for sudden infant death syndrome. Arch Toxicol 2017;91:3947-60.
- 39 Ma N, Nicholson CJ, Wong M, Holloway AC, Hardy DB. Fetal and neonatal exposure to nicotine leads to augmented hepatic and circulating triglycerides in adult male offspring due to increased expression of fatty acid synthase. Toxicol Appl Pharmacol 2014;275:1-11.
- 40 Laiosa MD, Tate ER. Fetal hematopoietic stem cells are the canaries in the coal mine that portend later life immune deficiency. Endocrinology 2015;156:3458-65.
- 41 Qu W, Zhao WH, Wen X ym. Prenatal nicotine exposure induces thymic hypoplasia in mice offspring from neonatal to adulthood. Toxicol Lett 2019;304:30-8.

nikotiinikorvaustuotteiden, sähkösavukkeiden, nikotiinipussien ja muiden nikotiinia sisältävien tuotteiden raskaudenaikainen käyttö dokumentoida tupakoinnin lisäksi esimerkiksi syntymärekesteriin.

Olisi kuitenkin kyseenalaista jäädä odottamaan epidemiologisten tutkimusten tuloksia. Vahvan kokeellisen ja eläintutkimuksista saadun tutkimustiedon ja jo olemassa olevien ihmistutkimusten perusteella voidaan päätellä, että nikotiini vastaa monista tupakoinnin aiheuttamista sikiöhaitoista. Useissa katsauksissa pidetäänkin nikotiinin haitallisia sikiövaikutuksia osoitettuina (4,8,32,35).

Tupakan lisäksi myös muiden nikotiinituotteiden käytön lopettamiseen kohdistuvat ehkä-

sevät toimenpiteet nuorilla naisilla jo ennen raskautta ovat ensiarvoisen tärkeitä lasten terveen kehityksen turvaamiseksi. ●

#### Kiitokset

*Kirjoittajat kiittävät professoreita Hannu Raunio ja Matti Viluksela rakentavista kommentista käsikirjoitukseen.*

#### SIDONNAISUDET

Kirsi Vähäkangas: Tutkimuksen rahoitus 2018-2021 (Itä-Suomen yliopisto, Suomen Akatemia, Gilead Sciences, EU-projekti AURORA, tutkimusryhmän jäsenille lisäksi pienempiä apurahoja useista säätiöistä) Savuton Suomi 2030- ja Lääkärit tupakkaa vastaan (DAT) -verkoston jäsen. Mikael Ekblad: Savuton Suomi 2030 -verkoston tieteellisen neuvottelukunnan puheenjohtaja. Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer), postdoc-tutkimuksen rahoitus 2018-2019 (Lastentautien tutkimussäätiö, Orionin Tutkimussäätiö, Emil Aaltosen säätiö, Paulon säätiö, Maud Kuistilan muistosäätiö, Tyks-säätiö).

ENGLISH SUMMARY | [www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)  
The effect of nicotine on fetal growth and development

**10/2021 Jardiance, empagliflotsiini 10 mg tai 25 mg, kalvopäällysteinen tabletti. Käyttöaihe:** Tyypin 2 diabeteksen hoitoon liikunnan ja ruokavalioiden ohella aikuispotilaille, joilla sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa. Monoterapiana, kun metformiinia ei sietokyvyyttömyyden takia pidetä sopivana vaihtoehtona tai muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden lisänä. Oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuispotilaille, joilla vajaatoimintaan liittyy myös alentunut ejektiofraktio. **Kliininen teho:** Tyypin 2 diabetes: Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairauksien ja -kuolemien vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa. Empagliflotsiiniin on todettu parantavan sokeritasapainoa sekä pienentävän sydän- ja verisuonikuoleman riskiä potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairaus. Sydämen vajaatoiminta: Empagliflotsiiniin on todettu pienentävän sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman ja/tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiä ja hidastavan eGFR-arvon laskua potilailla, joilla vajaatoimintaan liittyy myös alentunut ejektiofraktio. **Annostus ja antotapa:** Tyypin 2 diabetes: Suositeltu aloitusannos on 10 mg / vrk sekä monoterapiana että yhdistelmähoitossa. Annos voidaan nostaa 25 mg:aan/vrk potilaille, jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa ja joiden eGFR on  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Enimmäisannos on 25 mg/vrk. Sydämen vajaatoiminta (tyypin 2 diabeteksen kanssa tai ilman): Suositeltu annos empagliflotsiinia on 10 mg kerran vuorokaudessa (eGFR vähintään 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl on vähintään 20 ml/min). Ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon. Kun empagliflotsiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan harkita sulfonyyliurean tai insuliinin annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Häiriöt:** Ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta tai ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon. Ketoasidoosi: Harvinaisia, toisinaan henkeä uhanneita tai kuolemaan johtaneita ketoasidoositapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Potilaan ketoasidoosille altistavat aiemmat sairaudet pitää ottaa huomioon ennen kuin hoito aloitetaan. Jos ketoasidoosin oireita ilmenee, pitää empagliflotsiinihoito lopettaa. Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Hoito Jardiance-valmisteella voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa. Munuaisten vajaatoiminta: tyypin 2 diabetespotilaille empagliflotsiinia ei suositella, jos eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai CrCl alle 30 ml/min. Sydämen vajaatoimintapotilaille (tyypin 2 diabeteksen kanssa tai ilman) empagliflotsiinia ei suositella, jos eGFR on < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Munuaisten toimintaa suositellaan seurattavaksi ennen hoidon aloittamista, vuosittain sekä ennen samanaikaisesti käytettävää, munuaisten toimintaan haitallisesti vaikuttavaa, lääkkeen aloitusta. Ei saa antaa dialyysihoitoa saavalle tai loppuvaiheen munuaistautila sairastavalle potilaalle. Nestehukan riski on lisääntynyt 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla sekä potilailla, joilla on sairaus, joka voi johtaa nesteen menetykseen. Näille ryhmille suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla empagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi muodostaa riskin. Hoitokokemuksia 85-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on vain vähän, eikä hoidon aloittamista suositella tässä potilasryhmässä. Hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla on komplisoituneita virtsatieinfektioita. SGLT2:n estäjien käyttäjillä on ilmoitettu väliä hien nekrotisoivan faskiitin (Fournier'n gangreeni) tapauksista. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoidoa. Jardiance-valmisteen käyttö on keskeytettävä. Nekrotisoiva faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabessi. Jardiancen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen. **Glukoositasapainon seuranta:** 1,5-anhydroglusitolin määritystä ei suositella, sillä SGLT2:n estäjä käyttävillä potilailla se on epäluotettava. Seurannassa on käytettävä vaihtoehtoisia menetelmiä. **Yhteisvaikutukset:** Saattaa lisätä tiatsidien ja loopidiureettien diureettista vaikutusta ja näin elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä. Insuliiniin ja insuliiniin erityistä lisäävien lääkeaineiden pienempi annos saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi. Samanaikaisista hoitoa lääkeaineilla, joiden tiedetään edistävän insuliinisen erityksen UGT-entsyymejä, ei suositella mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi. Glukoositasapainoa pitää seurata, jos valmisteita joudutaan antamaan samanaikaisesti. **Raskaus ja imetys:** Varovaisuussyistä käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn:** Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on vähäinen. Potilaita on neuvottava noudattamaan varovaisuutta hypoglykemian välttämiseksi ajamisen ja koneiden käytön aikana, erityisesti kun käytetään sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: hypoglykemia (käytettäessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa), nestehukka. Yleiset: vaginan kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu genitaalinfektio, virtsatieinfektio, jano, ummetus, kutina, ihottuma, lisääntynyt virtsaaminen sekä kohonneet seerumin lipidiarvot. **Lisätiedot:** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä, [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi). **Pakkaukset ja hinnat:** 01.12.2018 (VMH + ALV) 10 mg ja 25 mg: 30 tabl. 57,15 € (hoitopäiväkustannus 0,69 €); 90 tabl. 147,09 € (hoitopäiväkustannus 0,58 €). Reseptilääke. **Korvattavuus:** 01.01.2017 Alempi erityiskorvausryhmä (65 %). Diabetes, muu kuin insuliinihoito (215). Valmistelle haettu korvattavuutta käyttöaiheeseen sydämen vajaatoiminta. **Markkinoijat:** Boehringer Ingelheim Finland Ky. Ks. tarkemmat tiedot Jardiance-valmisteen valmisteyhteenvedosta.



**KIRSI VÄHÄKANGAS**  
M.D., Ph.D., Professor of  
Toxicology (Emer.)  
University of Eastern Finland,  
Faculty of Health Sciences, School  
of Pharmacy/Toxicology

**MIKAEL EKBLAD**

# The effect of nicotine on fetal growth and development

Nicotine is a toxic compound and according to animal studies very harmful to a developing fetus. The human fetus is exposed to nicotine most commonly through maternal smoking but also through maternal use of other nicotine containing products, such as snuff, nicotine-containing electronic cigarettes and nicotine replacement therapy. Although nicotine is only one of the numerous compounds in cigarette smoke, based on animal studies and recent human studies it is feasible to look at its fetotoxicity separately. In experimental animals, prenatal exposure to nicotine significantly disturbs the development of many important organs, especially the central nervous system and lungs. During fetal development nicotine exposure appears to alter epigenetic programming, with effects which may be passed on to subsequent generations.

## KIRJALLISUUTTA

Ekblad M, Gissler M, Korkeila J, Lehtonen L. Sikiön tupakka-altistuksen vaikutukset lapsen terveyteen. *Suom Lääkäril* 2015;70:629–34.

England LJ, Aagaard K, Bloch M ym. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:176–89.

Holbrook BD. The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016;108:181–92.

Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev* 2007;83:699–706.

Perret JL, Walters H, Johns D ym. Mother's smoking and complex lung function of offspring in middle age: A cohort study from childhood. *Respirology* 2016;21:911–9.

Rumrich IK, Viluksela M, Vähäkangas K, Gissler M, Surcel HM, Hänninen O. Maternal smoking and the risk of cancer in early life – a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0165040.

Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2985–90.

Shobeiri F, Masoumi SZ, Jenabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1963–7.

## LIITETAULUKKO 1.

### Raskaudenaikaiseen tupakointiin liittyviä haittoja ihmisillä

<b>Sikiön tai vastasyntyneen menetys</b>	Lisääntyneet spontaanit keskenmenot Lisääntynyt perinataalikuolleisuus Lisääntyneet kätkykuolemat
<b>Muut haitat sikiökaudella</b>	
Istukan toiminnan heikkous	Istukka pienempi Lisääntynyt sidekudostuminen ja vähentynyt verenvirtaus, heikentynyt aminohappojen kuljetus Etinen istukka ja istukan ennenaikainen irtoaminen tavallisempia
Kohdunulkoinen raskaus	Tavallisempi
Kasvun hidastuminen	Hitaampi reisuiluun, vatsanpöyryksen ja pään kasvu 20–25 raskausviikolta lähtien
Ennenaikainen syntymä	Äidin tupakointi selittää jopa 15 % ennenaikaisista syntymistä
<b>Muut haitat vastasyntyneillä ja vauvaiässä</b>	
Epämuodostumat	Suu- ja kitalakihalkiot tavallisempia Viitteitä muidenkin epämuodostumien suuremmasta määrästä
Sikiön kasvu	Syntymäpaino on keskimäärin 150 g pienempi Vastasyntyneillä keskimäärin 0,5 cm pienempi päänympäryys 60 % suurempi riski alle 32 cm:n päänympärykselle
Muutokset aivojen rakenteessa	Keskosilla on todettu pienemmät etuavolohko- ja pikkuaivotilavuudet lasketussa ajassa. Aivojen kuorikerroksen (cortex) oheneminen Epänormaali soluarkkitehtuuri (plexus chorioideus eli neljännen aivokammion suonipunos)
Muuttunut aivojen toiminta	Ääniärsykkeiden prosessointi huonontunut Tyvitumakkeiden toiminta häiriintynyt
Vähentynyt stressin ja hapenpuutteen sietokyky	Lisämunuaisen kuorikerroksen puutteellinen toiminta
Vieroitusoireet	Vastasyntyneillä enemmän ärtyneisyyttä, itkuisuutta ja lisääntynyttä lihasjänteyttä
Keuhkojen toiminta	Kaksi kertaa useammin toistuvia uloshengitysvaikeuksia ensimmäisen kahden ikävuoden aikana Keuhkoinfektio tavallisempia
Suolistohaitat	Kaksinkertainen imeväisiän koliikin riski Nekrotisoiva suolitulehdus tavallisempi
<b>Pitkäaikaiset haitat lapsella</b>	
Aineenvaihdunnan häiriöt	Ylipaino lapsuusiästä aikuisikään tavallisempi Tyypin 2 diabeteksen riski aikuisiässä kasvanut
Vaikutukset vaskulaarisysteemiin	Lisääntynyt taipumus kohonneeseen verenpaineeseen
Lisääntymisterveys	Sperman laatu huonompi Kivesten koko keskimääräistä pienempi
Vaikutukset keskushermostoon	Aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia ainakin nuoreen aikuisuuteen saakka Koko aivojen tilavuus pienempi, harmaan aineen tilavuus pienempi, ohuempi aivojen kuorikerros Suurempi riski nikotiini- ja muiden riippuvuuskien kehittymiselle
Psyykinen oireilu ja oppiminen	Lapsilla lisääntynyttä psyykkistä oireilua (muun muassa käytös ja tarkkaavaisuus) sekä 1,5–1,9-kertainen psykiatrisen sairastuvuuden riski Oppimishäiriöiden lisääntyminen
Keuhkojen toiminta	Keuhkofunktio heikentyneet 1,5-kertainen riski sairastua astmaan Isoäidin tupakointi lisää lapsenlapsen riskiä sairastua astmaan riippumatta äidin tupakoinnista
Kohonnut syöpäriski	Lapsuusajan keskushermostokasvainten ja lymfooman riski suurentunut
Hematopoeesin ja immuunijärjestelmän häiriö	Napaveren ja istukan geeniekspression muutokset viittaavat vaikutuksiin hematopoeettisten solujen erilaistumisessa