Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie 2025; 44(1):92-105
South African Journal for Science and Technology 2025; 44(1):92-105
https://doi.org/10.36303/SATNT.2025.44.1.2610
Oop toegang-artikel versprei onder die bepalings van Creative Commons Erkenning-Nie-Kommersiële Werke 4.0 Suid-Afrika-lisensie (CC BY NC)
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0

SATNT / SAJST
ISSN: 2222-4173 EISSN: 0254-3486
© 2025 The Author(s)
OORSPRONKLIKE NAVORSING

Die probleem van nikotien- en alkoholgebruik tydens swangerskap: Opsomming van die bevindings van die Veiligegeboortestudie

HJ Odendaal

Emeritus professor, Departement Verloskunde en Ginekologie, Fakulteit Geneeskunde en Gesondheidswetenskappe, Stellenbosch Universiteit, Suid-Afrika
Korresponderende outeur: *HJ Odendaal* ***E-pos:*** *hjo@sun.ac.za*

Die Veiligegeboortestudie was 'n groot multinasionale prospektiewe studie, in 18 604 swangerskappe, om die verband tussen nikotien- en alkoholgebruik tydens swangerskap met doodgeboortes en wiegiesterftes te ondersoek. Akkurate metodes is gebruik om vroue by soveel as vyf geleenthede tydens swangerskap te ondervra oor hulle drink- en rookgewoontes tydens die voorafgaande maand. Die daaglikse gebruik is bepaal en daarna is vroue in vyf en sewe groepe ingedeel, onderskeidelik, volgens hulle nikotien- en alkoholgebruik, met niegebruikers as die kontrolegroep vir die ontledings.

Die risiko van doodgeboortes was byna twee maal hoër indien vroue nikotien gebruik het, maar byna drie keer hoër indien hulle nikotien en alkohol gebruik het. Die gebruik van alkohol tydens swangerskap het nie die risiko van suigelingsterfte aan 'n bekende oorsaak vergroot nie, in teenstelling met die byna drie keer hoër risiko by nikotiengebruik. Die gebruik van alkohol het die risiko van wiegiesterftes byna vier maal vergroot, maar dié van nikotien meer as sesvoudig, en die gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol byna vyftienvoudig. Ontleding van die pons en medulla van die brein van die fetus of kind, wat tydens outopsie verkry is, het aangetoon dat nikotienreseptorbinding verband hou met die gebruik van nikotien en alkohol, 'n verandering wat met die meganisme van wiegiesterftes verband hou. Hierdie gewoontes het ook 'n nadelige invloed op breinstamoudiometrie van sommige babas ná geboorte gehad.

Verdere ontleding van 5 809 swangerskappe uit Bishop Lavis, Kaapstad, het getoon dat die vloeispoed in die uteriene arterie betekenisvol verminder het indien vroue baie nikotien en alkohol gebruik het. In die umbilikale arterie het selfs matige gebruik vloeispoed betekenisvol verminder. Die voorkoms van voortydige loslating van die plasenta was 0,11% onder die 875 vroue wat nie nikotien en alkohol gebruik het nie, maar 1,25% onder die 2 804 vroue wat min gebruik het. Groei van die fetus, soos gemeet met ultraklank, is ook betekenisvol deur die gebruik van nikotien en alkohol verminder.

Op die ouderdom van vier jaar is die neurokognitiewe ontwikkeling en gedrag van 500 kinders ondersoek. Indien die moeder hoë volumes alkohol gebruik het, het die kinders moeite ondervind om gelyktydige of opeenvolgende take uit te voer, en het hulle laer tellings in taal- en sensomotoriese domeine en meer aandag- en omvattende ontwikkelingsprobleme getoon. By hierdie kinders was die intima- en media-lae van die *A. carotis communis* dikker indien hulle aan nikotien en alkohol blootgestel was. Die lengtes van die niere en pankreasliggaam was betekenisvol minder indien die moeder nikotien gebruik het. Hierdie veranderings is waarskynlik 'n aanduiding van die risiko van die ontwikkeling van hipertensie en diabetes in die latere lewe.

Verdere opvolging met magnetiese resonansbeelding van 313 kinders het getoon dat blootstelling aan nikotien verband hou met kleiner kortikale volumes van die orbitofrontale streek, 'n breinarea wat verband hou met die verwerking van beloning en straf sowel as emosionele en sosiale regulering.

Die nadele van die gebruik van nikotien en alkohol tydens swangerskap vir groei en ontwikkeling van die kind is duidelik uitgewys en aanduidend van wat in die volwasse lewe verwag kan word.

Sleutelwoorde: alkohol, doodgeboortes, drink, gehoortoetse, magnetiese resonansbeelding, nikotien, nikotienreseptorbinding, rook, swangerskap, tabak, umbilikale arterie, uteriene arterie, vloeispoed, wiegiesterftes.

The problem of nicotine and alcohol use during pregnancy: Summary of the findings of the SafeBirth Study: The Safe Passage Study was a large international prospective study, in 18 604 pregnancies, to examine the association of alcohol and nicotine use during pregnancy with stillbirth and cot deaths. By using accurate methods women were questioned at up to five occasions about their use of nicotine and alcohol during the preceding month. The daily consumption of nicotine and alcohol was determined, and women were then classified into five or seven groups, respectively, according to their drinking and smoking habits, with the abstainers as the control group for the analyses.

The risk of stillbirth was almost twice as high when women had used nicotine, but almost three times higher when they had used both substances. Alcohol use by the mother during pregnancy did not increase the risk of an infant death from a known cause, in contrast to nicotine where the risk increased by almost three times. Alcohol use increased the risk of cot deaths almost four times, the use of nicotine more than six times and the concomitant use almost 15 times. Analyses of the pons and medulla of the

brain, which were collected at autopsy, demonstrated that changes in the nicotine receptor binding were associated with the use of nicotine and alcohol by the mother, a finding associated with the mechanism of cot deaths. Nicotine and alcohol also negatively affected some hearing tests in the newborn baby.

Further analyses of 5 806 pregnancies from Bishop Lavis, Cape Town demonstrated that impedance to flow velocity in the uterine artery was significantly higher when women had used much nicotine and alcohol. Impedance in the umbilical artery was significantly higher even in mild users of nicotine and alcohol. The prevalence of early detachment of the placenta was 0,11% in the 875 women who did not use nicotine or alcohol, but 1,25% in the 2 804 women who had made mild use of nicotine and alcohol. Foetal growth, as examined by ultrasound, was significantly reduced by nicotine and alcohol.

At the age of four years, 500 children were examined for neurocognitive development. Use of of high volumes of alcohol by the mother was associated with problems performing simultaneous as well as sequential tasks, lower scores in the language and sensorimotor domains and more attention and pervasive developmental problems. The intima and media layers of the *A. carotis communis* in these children were thicker when they had been exposed to alcohol and nicotine, and the length of their kidneys and the body of the pancreas were significantly lower when the mother had used nicotine.

Further follow-up by magnetic resonance imaging of 313 children demonstrated that exposure to nicotine was associated with lower cortical volumes of the lateral orbitofrontal region, an area associated with processing reward and punishment, as well as emotional and social regulating.

The adverse effects of the use of alcohol and nicotine during pregnancy on the growth and development of the child were clearly demonstrated. These changes are indicative of what to expect in adulthood.

Keywords: alcohol, cot deaths, drinking, flow velocity, hearing tests, magnetic resonance imaging, nicotine, nicotine receptor binding, pregnancy, smoking, stillbirths, tobacco, umbilical artery, uterine artery.

Afkortings

Term	Afkorting
Aangepaste kansverhouding	aKV
Aorta	aIMD
A carotis communis	cIMD
Elektro-enkefalogram	EEG
Elektrokardiogram	EKG
Etielglukuronied	EtG
Fetale alkoholsindroom	FAS
International Classification of Diseases	ICD
Kansverhouding	KV
Klein-vir-datums	KVD
Lae geboortemassa	LGM
Liggaamsmassa-indeks	LMI
Nadelige kinderervarings	NKE
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism	NIAAA
National Institutes of Health	NIH
Nitrietoksiedbiobeskikbaarheid	NO
Ouditiewe Breinstamresponsie	OBR
Safe Passage Study	SPS
Sosio-ekonomiese omstandighede	SEO
Sudden infant death syndrome	SIDS
Transiëntontlokte Otoakoestiese Emissie	TOOAE
Veiligegeboortestudie	VGS
Voortydse kraam	VK
Wêreldgesondheidsorganisasie	WGO

Inleiding

Fetale alkoholsindroom (FAS) is in 1973 beskryf (Jones KL en Smith 1973), maar later het dié outeurs genoem dat 'n Franse studie ook soortgelyke toestande elders ter wêreld beskryf het (Jones en Smith 1975). Kort daarna is FAS ook in Suid-Afrika beskryf (Beyers en Moosa 1978; Palmer 1985; Maritz 1996). Hierna is die enorme probleem van die gebruik van alkohol gedurende swangerskap deur Viljoen onder die vergrootglas geplaas (Viljoen 1999; Croxford en Viljoen 1999). Hy het ook daarin geslaag om internasionale kenners van FAS na Suid-Afrika te nooi om die probleem onder hulle aandag te bring (May et al. 2000), veral die erg nadelige uitwerking op die kognitiewe en motoriese ontwikkeling van die betrokke kinders (Adnams et al. 2001). Internasionale navorsing oor FAS in Suid-Afrika is aangemoedig (Warren et al. 2001), waar May en sy medewerkers die leiding geneem het (May et al. 2000). Aanvanklik het hulle op die Wellington-area gekonsentreer (Viljoen et al. 2005; May et al. 2008), maar later het hulle na die Robertson-area verskuif (May et al. 2023; May et al. 2024).

Hoewel hulle die nadelige gevolge van alkoholgebruik tydens swangerskap duidelik uitgewys het, het hulle minder op die nadele van die gebruik van nikotien gekonsentreer en nie die gesamentlike effekte van nikotien en alkohol ondersoek nie.

Die gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol tydens swangerskap

Sover bekend was Okah et al. (2005) die eerste om die effek van gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol tydens swangerskap op die voorkoms van lae geboortemassa (LGM) onder pasgeborenes te ondersoek. Ná aanpassing van die effekte van kovariate, met geen gebruik van hierdie middels as verwysingspunt, was die kansverhouding (KV) vir nikotien op sy eie 2,3 (95% vertrouensintervalle 2,0-2,5) en vir nikotien en alkohol 4,4 (95% vertrouensintervalle 3,4-5,7). Die gesamentlike gebruik het dus die kansverhouding van LGM meer as vier keer verhoog in teenstelling met die meer as twee keer van nikotien alleen. In 'n Suid-Afrikaanse studie is vir dieselfde gesamentlike effekte gesoek, maar die studie is beperk tot LGM-babas wat by voltyd gebore is (Jackson et al. 2007). Vir nikotien alleen was die aangepaste kansverhouding (aKV) 2,67 (95% vertrouens-

intervalle 1,69-4,20), vir alkohol alleen 1,32 (95% vertrouensintervalle 0,80-2,20), maar 4,24 (95% vertrouensintervalle 1,01-17,76) indien swanger vroue nikotien- sowel as alkoholprodukte gebruik het. Dieselfde gesamentlike effek is waargeneem toe die voorkoms van voortydse kraam (VK) ondersoek is (Dew et al. 2007). In teenstelling met die 9,5%-voorkoms van VK onder vroue wat nie middels gebruik het nie, was dit 13,6% onder rokers ($p < 0{,}01$), 17,3% indien vroue alkohol gebruik het ($p < 0{,}01$) en 18% indien hulle nikotien- en alkoholprodukte gebruik het. Indien hulle ook ander dwelmmiddels gebruik het, het die voorkoms van VK tot 31,4% gestyg. Wanneer hierdie drie voorafgaande artikels se eindpunte van LGM en VK saamgevoeg word en as swak perinatale uitkomste beskou word, kom die gesamentlike effek van nikotien- en alkoholgebruik nog duideliker na vore (Odendaal et al. 2009). Vir nikotien alleen is die KV 1,64 (95% vertrouensintervalle (1,57-1,72), vir alkohol alleen 1,79 (95% vertrouensintervalle 1,61-1,99), maar vir beide saam is dit 2,65 (95% vertrouensintervalle 2,31-3,05).

Nog 'n groot retrospektiewe ontleding is dieselfde jaar gepubliseer (Aliyu et al. 2009). Hier is aangetoon dat vroue wat tydens swangerskap alkohol gebruik het, 'n 20% groter risiko gehad het vir die geboorte van klein-vir-datums (KVD) babas as moeders wat nie alkohol gebruik het nie (aKV 1,2; 95% vertrouensinterval 1,1-1,3). Die relatiewe risiko het betekenisvol verhoog na gelang die hoeveelheid drankies per week verhoog het. Die relatiewe risiko was konstant hoër onder vroue wat ook nikotien gebruik het, teenoor dié wat slegs nikotien maar nie alkohol nie gebruik het. Die hoogste risiko was onder vroue wat nikotien en vyf of meer drankies per week gebruik het (aKV 4,8; 95% vertrouensinterval 4,2-5,5).

Begin van die veiligegeboortestudie

Omdat die kleutersterftesyfer onder Amerikaanse Indiane hoog was (Kleinman 1990), en omdat wiegiesterftes (*Sudden infant death syndrome* (SIDS)) een van die grootste redes daarvoor was (MacDorman en Atkinson 1999), is 'n prospektiewe studie in die Aberdeen-area van die VSA aangepak om die probleem te ondersoek (Iyasu et al. 2002). Drie-en-dertig wiegiesterftes is met 66 lewende kontrolesuigelinge vergelyk. Moeders van wiegiesterftes het in 72,7% van gevalle gefuifdrink (vier of meer standaarddrankies per geleentheid), in teenstelling met 45,5% moeders uit die kontrolegroep. Logistiese regressie het 'n betekenisvolle verband getoon tussen wiegiesterftes en perikonsepsiegebruik van alkohol deur die moeder (aKV 6,2; 95% vertrouensintervalle 1,6-23,3), en fuifdrinkery van die moeder in die eerste trimester (aKV 8,2; 95% vertrouensintervalle 1,9-35,5).

Om meer inligting te kry oor die verband van alkoholgebruik tydens swangerskap en doodgeboortes en wiegiesterftes, het drie takke van die *National Institutes of Health* (NIH) (die *National Institute of Child Health and Human Development,* die *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* en die *National Institute on Deafness and other Communication Disorders*) die PASS-netwerk (***P****erinatal* ***A****lcohol* ***S****IDS* ***S****tillbirth*-netwerk) saamgestel met ondersoekareas in Noord- en Suid-Dakota in die VSA en in Kaapstad (Dukes et al. 2014). So het die Veiligegeboortestudie (VGS) of die *Safe Passage Study* (SPS) ontstaan, met die doel om die invloed van alkoholgebruik tydens swangerskap op wiegiesterftes en doodgeboortes van babas vas te stel. Hierdie artikel is 'n opsomming van die hoofbevindings van die VGS wat die afgelope 11 jaar in vaktydskrifte gepubliseer is.

'n Gemodifiseerde terugskouende metode is gebruik om die presiese blootstelling aan alkohol by tot vyf geleenthede tydens swangerskap (by werwing vir die VGS, drie studiebesoeke op verskillende swangerskapsduurtes en een maand ná geboorte) vas te stel deur die alkoholgebruik op elke dag tydens die maand voor die onderhoud te bepaal. 'n Kalender met die dag en datum van die studiebesoek is aan die deelnemer gewys sodat sy dag vir dag kon aandui of sy op 'n bepaalde dag in die voorafgaande maand gedrink het. Naweek-, betaal- en verjaarsdae of ander moontlike spesiale geleenthede is uitgewys om haar in haar terugdink te help. Die volume en alkoholkonsentrasie van elke drankie is vasgestel. Omdat die alkoholkonsentrasie van verskillende alkoholprodukte verskil, selfs tussen verskillende wyne en biere, is foto's van elke drankbottel of -blik/-boks aan die vroue gewys om so vas te stel watter spesifieke drank dit was.

In Suid-Afrika is drank waarmee begin is in gelyke porsies verdeel onder die groepie wat bymekaargekom het. Deur vas te stel met hoeveel drank die sessie begin is en hoeveel drinkers daar was, kon bereken word hoeveel elke deelnemer gedrink het. So was dit moontlik om volgens selfrapportering aan die navorsingsverpleegster die alkoholstatus in 99,9% van deelnemers te bepaal (Dukes et al. 2017a). Die algemeenste alkoholproduk wat gebruik is, was bier (50,6%), gevolg deur spiritualieë (13,0%), appelbier (12,6%) en wyn (12,6%), mengeldrankies (6,4%), likeur (3,9%) en klein sopies sterk drank (*shooters/*skopdoppe) (0,6%). Die hoeveelheid alkohol in 'n drankie is soos volg bereken: volume in ml x alkoholkonsentrasie van die drank x 0,79/100, waar 0,79 die relatiewe digtheid van alkohol is. So bevat een bier van 440 ml met 'n alkoholinhoud van 4% 12,64 g absolute alkohol (440 x 4 x 0,79/100 = 12,64). Volgens die *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) bevat 'n standaarddrankie 14 g absolute alkohol. Vir vergelykings en ontledings is alle alkoholinnames na standaarddrankies verwerk (Dukes et al. 2017b).

Volgens hul alkoholgebruik kon deelnemers in vyf verskillende kategorieë ingedeel word: hoog maar hou later op (9,7%), aanhoudend hoog (6,0%), matig en hou vroeg op (25,1%), aanhoudend min (10,9%) en geen (48,4%). Nikotiengebruikers is in sewe kategorieë ingedeel: Baie hoog en aanhoudend (1,9%), hoog maar hou later op (2,3%), aanhoudend hoog (8,3%), aanhoudend matig (16,9%), matig en hou vroeg op (7,5%), aanhoudend min (8,9%) en geen (54,2%). Die alkoholstatus kon bepaal word by 99,9% van die 11 892 vroue (6 896 van SA en 4 883 van Noord- en Suid-Dakota) wat aan die projek deelgeneem het, en by 92% gedurende elke trimester van swangerskap.

Omdat die akkuraatheid van selfrapportering van alkoholgebruik bevraagteken kan word, is die mekonium (eerste stoelgang van die pasgeborene) van 107 pasgeborenes ondersoek vir die vetsuurafbraakproduk van alkohol, etielglukuronied

(EtG). Dertig van die vroue het nie alkoholgebruik rapporteer nie, 16 het teen die 19e week van swangerskap ophou drink en 58 het ná 19 weke nog gedrink. 'n EtG-waarde van ≥ 30 ng/g mekonium is as die goue standaard vir die gebruik van die vasstelling van alkoholgebruik op en ná 19 weke swangerskapsduurte vasgestel. Die sensitiwiteit was 82% en die spesifisiteit 75%. 'n Betekenisvolle dosiskonsentrasieverwantskap tussen die selfrapportering van alkoholgebruik en mekonium EtG ≥ 30 ng/g is ook vasgestel ($p < 0,01$) (Himes et al. 2015).

Doodgeboortes

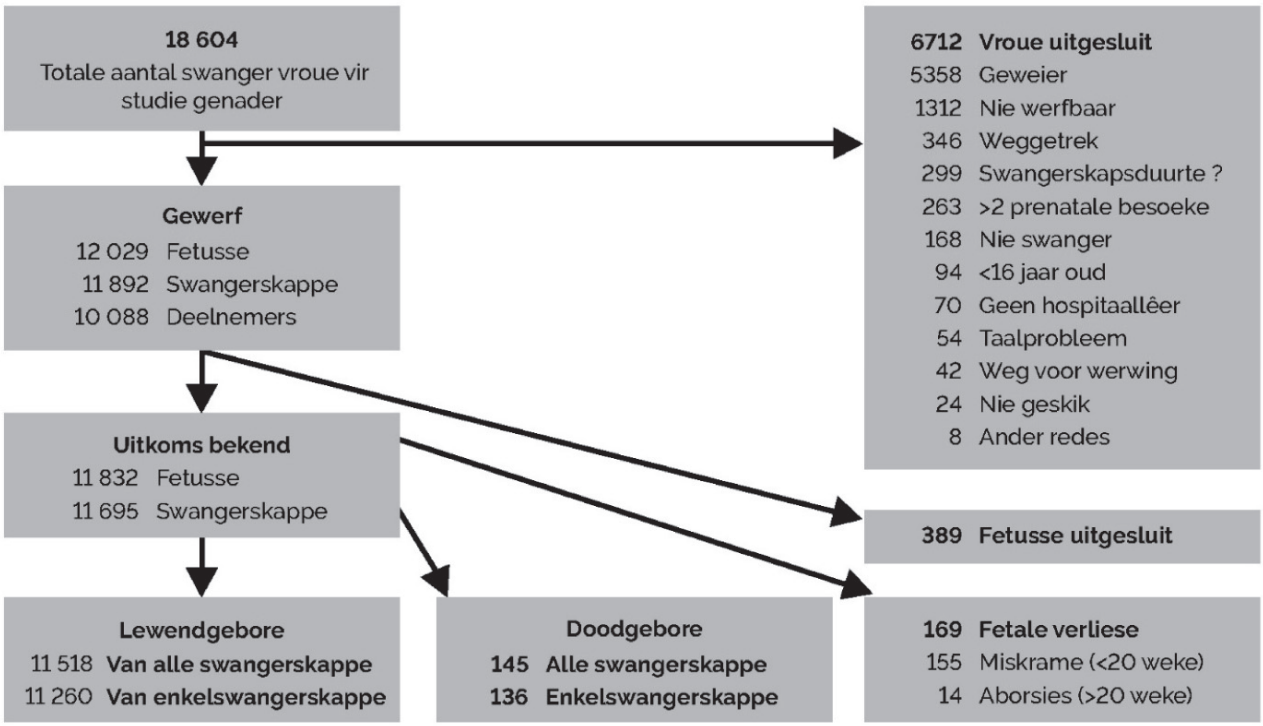
Daar was 145 vroeë doodgeboortes (op of ná 'n swangerskapsduurte van 20 weke) in die studie (Figuur 1), waarvan 30 uit Noord- en Suid-Dakota en 115 uit Kaapstad was. Daar was 82 laat doodgeboortes (op of ná 'n swangerskapsduurte van 28 weke), 15 uit Noord- en Suid-Dakota en 67 uit Kaapstad. 'n Deel van die ingeligte toestemming tot die studie was toestemming tot ondersoek van die plasenta. Daar is dus gepoog om die plasentas van vroue wat aan die studie deelgeneem het en wat tot ondersoek van die plasenta toestemming verleen het, onmiddellik ná geboorte te bewaar (Odendaal et al. 2021).

Sodra die diagnose van 'n intra-uteriene dood gemaak is, voor of by geboorte van die baba, het een van die personeellede van die VGS berading met die moeder gevoer en die maatskaplike werkster van die studie in kennis gestel. Op die mees toepaslike tyd is die moeder, of soms die moeder en vader, vir toestemming tot outopsie van die baba genader (Odendaal et al. 2011).

Ná makro-en mikroskopiese ondersoek van die plasenta en die outopsie van die baba is hierdie bevindings op 'n perinatale mortaliteitsvergadering bespreek om op die oorsaak van dood te besluit. Al die inligting oor ondersoek van die plasenta en die outopsie, wat ook mikroskopiese ondersoek van die fetus se organe insluit, ook die brein, is op gereelde telefoonkonferensies van die patologiekomitee van die PASS-netwerk (die Netwerk) bespreek om op die finale oorsaak van dood te besluit. Hiervoor het die Netwerk sy eie klassifikasie vir doodgeboortes opgestel, gebaseer op meganismes en oorsake (Boyd et al. 2017). Vasstelling van die oorsaak van dood deur die ondersoek van die plasenta is vergelyk met inligting oor die oorsaak van dood volgens die *International Classification of Diseases* (ICD) van die Wêreldgesondheidsorganisasie (WGO). Daar is bevind dat ondersoek van die plasenta voldoende inligting verskaf het om in 85% van doodgeboortes 'n diagnose van die waarskynlike oorsaak van dood te maak (Odendaal et al. 2022).

Daar was 'n totaal van 11 892 swangerskappe by 8 506 vroue, van wie 16% meer as een keer in die studie was (Figuur 1). Die uitkoms van swangerskap is by 98% van die vroue vasgestel, waarvan 59% swangerskappe uit Kaapstad was. Wat hulle selfrapportering van ras betref, was 59% van die vroue bruin, 23% wit, 17% Amerikaanse Indiane en 0,9% van ander rasse. Vier persent vroue het aangedui dat hulle kokaïen of metamfetamien tydens swangerskap gebruik het. Oorsake van die 145 doodgeboortes was vroegtydige loslating van die plasenta (*abruptio placentae* – 26%), plasentale ontoereikendheid (moederlike vaskulêre onderperfusie – 17%), naelstringpatologie (fetale vaskulêre onderperfusie – 16%), onvoldoende inligting om 'n oorsaak vas te stel (soos geen outopsie of ondersoek van die plasenta nie – 12%), onbepaalbaar (10%), opstygende infeksie (10%), hematogene infeksie (4%), intrinsieke fetale probleme (3%) en ander (3%).

Vergeleke met vroue wat nie tydens swangerskap nikotien of alkohol gebruik het nie, was die risiko vir doodgeboorte meer as twee keer hoër indien swanger vroue alkohol of nikotien gebruik het, maar meer as drie keer hoër indien hulle beide



Figuur 1: Profiel van die Veiligegeboortestudie (Figuur uit Engels vertaal; Odendaal et al. 2021).

substanse gebruik het (Tabel I). Ná aanpassing vir verskeie veranderlikes was die assosiasie van doodgeboorte met nikotiengebruik nie meer betekenisvol nie, maar die kombinasie van gebruik het die kanse van doodgeboorte met 30% verhoog. Dit wil dus voorkom of daar 'n sinergisme tussen die effekte van nikotien en alkohol bestaan.

Wiegiesterftes

Wat die wiegiesterfte-deel van die studie betref, was daar 9 818 vroue met 11 518 geboortes waarvan die uitkoms van die geboorte by 97,3% bekend was. Die uitkoms van die kleuters op die ouderdom van een jaar was by 94,2% bekend. Daar was 124 sterftes voor die ouderdom van een jaar, 45 voor ontslag uit die hospitaal ná geboorte, 28 wiegiesterftes, 38 met 'n bekende oorsaak van dood en twee waar toestemming tot die studie teruggetrek is (Elliott et al. 2020).

Daar was 77 kinders waar sterfte ná ontslag uit die hospitaal plaasgevind het. By 57 (74,0%) is toestemming tot outopsie verkry en dit is op 56 kinders uitgevoer. Die diagnose van wiegiesterftes is by 28 kinders gemaak, waar almal 'n outopsie gehad het. By 11 kinders kon die oorsaak van dood nie vasgestel word nie; by net vier van hulle is toestemming vir outopsie verkry en op drie is dit uitgevoer. Die mees algemene oorsake van dood was lugweginfeksies (15), ongelukke (4), wanontwikkeling van die hart (3), gastroënteritis (3), breinvliesontsteking (2) en geboorte-asfiksie (2). Alkoholgebruik van die moeder tydens swangerskap het nie die risiko van sterfte van kinders aan 'n bekende oorsaak vergroot nie, maar nikotiengebruik het die risiko met amper drie keer verhoog, en gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol met net meer as twee keer (Tabel II).

Wat wiegiesterftes betref, het alkoholgebruik tydens swangerskap die risiko met net minder as vier keer vergroot, met nikotiengebruik tydens swangerskap wat die risiko meer as ses keer vergroot het, en met die gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol amper 15 keer (Tabel III). Hierdie studie was die eerste prospektiewe multisentrumstudie wat getoon het dat blootstelling aan nikotien en alkohol ná die eerste trimester van swangerskap gepaard gaan met 'n betekenisvol hoër risiko van wiegiesterftes. Die studie het verder aangetoon dat gesamentlike blootstelling 'n sinergistiese effek op die risiko van wiegiesterftes het.

Tabel I: Viervlakassosiasie van nikotien en alkohol met doodgebore babas (Tabel 2 aangepas en in Afrikaans vertaal; Odendaal et al. 2021)

Geboortes op of ná 'n swangerskapsduurte van 28 weke, uit 11 542 deelnemers				
Gebruik	% van alle swangerskappe	Doodgebore *N* = 82	Relatiewe risiko (95% VI)	*p*
Routelling (neem meer as een deelname aan studie in ag)				
Geen	5 946 (51%)	22 (0,4%)	1 (verwysing)	NT
Slegs alkohol	1 027 (9%)	10 (1%)	2,53 (1,08-5,93)	0,03
Slegs nikotien	2 549 (22%)	20 (0,8%)	2,08 (1,07-4,02)	0,03
Nikotien en alkohol	2 139 (18%)	30 (1%)	3,69 (2,05-6,67)	< 0,001
Aangepas* (neem meer as een deelname aan studie en tweelinggeboortes in ag)				
Geen	5 806 (51%)	21 (0,4%)	1 (verwysing)	NT
Slegs alkohol	1 004 (9%)	10 (1%)	2,22 (0,78-6,18%)	0,06
Slegs nikotien	2 501 (22%)	20 (0,8%)	1,60 (0,64-3,98)	0,22
Nikotien en alkohol	2 092 (18%)	30 (2%)	2,78 (1,12-6,67%)	0,03

**Aangepas vir meer as een deelname, meerlingswangerskappe en geneigdheidstelling gebaseer op die viervlakblootstelling (sluit in plek van werwing, moederlike ouderdom, ras, getroude status, opvoedingsvlak, armomtrek en geskiedenis van diabetes).*
VI = Vertrouensintervalle, NT = Nie toepaslik

Tabel II: Verband van bekende oorsake van dood met nikotien- en alkoholgebruik (aangepas uit Tabel 3 en in Afrikaans vertaal; Elliott et al. 2020)

Gebruik	Swanger vroue	Bekende oorsaak	Relatiewe risiko (95% VI)	*p*
Geen	5 596 (52,2%)	12 (0,21%)	1 (verwysing)	NT
Slegs alkohol	935 8,7(%)	2 (0,21%)	1,00 (0,23-4,40)	> 0,99
Slegs nikotien	2 320 (21,6%)	14 (0,60%)	2,80 (1,30-6,03)	0,009
Nikotien en alkohol	1 875 (17,5%)	10 (0,53%)	2,47 (1,07-5,71)	< 0,03

BI = vertrouensintervalle, NT = Nie toepaslik

Tabel III: Verband van wiegiesterftes met nikotien- en alkoholgebruik (aangepas uit Tabel 3 en in Afrikaans vertaal; Elliott et al. 2020)

	Swanger vroue	Wiegiesterfte *N* = 28	Relatiewe risiko (95% VI)	*p*
Geen	5 596 (52,2%)	3 (0,05%)	1 (verwysing)	NT
Slegs alkohol	935 (8,7%)	2 (0,21%)	3,96 (0,66-23,71)	0,13
Slegs nikotien	2 320 (21,6%)	8 (0,34%)	6,39 (1,70-24,07)	0,006
Nikotien en alkohol	1 875 (17,5%)	15 (0,79%)	14,75 (4,28-50,97)	< 0,001

VI = vertrouensintervalle, NT = Nie toepaslik

Die breinstamserotonienhipotese is tans die mees aanvaarbare denkrigting oor die oorsake van wiegiesterftes. Dit dui op een of ander wanfunksie in die neuronnetwerke van die pons en *medulla oblongata* van die brein, wat beide wek- en kardiovaskulêre reflekse beheer. Onder strestoestande kan die suigeling dus nie uit diep slaap of 'n periodieke asemhalingstilstand gewek word nie (Kinney et al. 2019). Om nader aan die spesifieke oorsaak van wiegiesterftes te kom, was dit dus nodig om hierdie netwerke in die pons en medulla van wiegiesterftesuigelinge te ondersoek en te vergelyk met dié waar sterfte 'n ander oorsaak gehad het. Daarom is monsters van die sentrale senuweestelsel by outopsie ná stilgeboortes of suigelingsterftes met toestemming verwyder, by –80 °C bewaar, en dan op droë ys na die patologielaboratorium van die Kinderhospitaal en Harvard-Universiteit in Boston gevlieg, waar dit verder bewaar is en later vir ondersoek voorberei is.

So is 15 streke in die pons en medulla van die brein by 12 wiegiesterftesuigelinge vergelyk met dieselfde streke van 20 suigelinge waar die oorsaak van dood bekend was. Binding aan die nikotienreseptor is met [^{125}I]-epibatidienreseptoroutoradiografie (Vivekanandarajah et al. 2021) bepaal. Daar is bevind dat binding betekenisvol verminder het in die *nucleus pontis dorsalis*, 'n kritieke komponent van die cholinergiese stygende weksisteem in wiegiesterftes, indien dit met bekende oorsake van dood vergelyk word. Verder is gevind dat nikotiengebruik van die moeder by wiegiesterftes (n = 11), gekombineer met bekende oorsake (n = 8), [^{125}I]-epibatidienbinding in drie spesifieke areas van die medulla met ouderdom verlaag (tussen 20 en net meer as 60 dae ná konsepsie). Gebruik van alkohol het geen effek op [^{125}I]-epibatidienbinding gehad nie. Opsommend kan dus gesê word dat die veranderings in die nikotienreseptorbinding verband hou met die oorsaak van dood van die kind en nikotiengebruik van die moeder.

Ander effekte van nikotien en alkohol

Min is bekend oor die meganismes waardeur gelyktydige blootstelling aan nikotien en alkohol abnormale ontwikkeling van kinders veroorsaak. 'n Moontlike meganisme is verandering van die ontwikkeling van die fetale outonome senuweestelsel, soos weerspieël deur beheer van die fetale harttempo en tempoveranderlikheid (die opeenvolgende veranderings in die R-tot-R-intervalle van die fetale elektrokardiogram [EKG]). Om hierdie moontlikheid verder te ondersoek is die fetale EKG's, wat gedurende 34-38 weke swangerskapsduurte opgeneem is, verwerk en ontleed (Chowdhury et al. 2022; Hofmeyr et al. 2014). Data van 4 025 fetusse uit Kaapstad en 2 466 uit Noord- en Suid-Dakota is gebruik. Indien die moeders ná die eerste trimester aanhou nikotien gebruik het, is blootstelling hieraan geassosieer met 'n dosisafhanklike vermindering in die gemiddelde fetale harttempo tydens aktiewe fetale slaap. By strawwe gebruikers van nikotien was daar ook 'n betekenisvolle vermindering in fetale bewegings. Data uit SA het 'n betekenisvolle styging in die gemiddelde harttempo tydens stil fetale slaap getoon indien die moeders baie alkohol gebruik het en vroeg opgehou het, maar ook erg aanhoudend alkohol gebruik het (Lucchini et al. 2021).

'n Paar dae asook een maand ná geboorte is die gehoor van 2 613 kinders ondersoek deur gebruik te maak van die Transiëntontlokte Otoakoestiese Emissie (TOOAE) en Ouditiewe Breinstamresponsie (OBR). Betekenisvolle hoofeffekte van nikotien was verminderde OBR-latensie in die pasgeborene. Op die ouderdom van een maand is nikotiengebruik geassosieer met 'n betekenisvolle vermindering in die piekamplitude van die OBR. Op die ouderdom van een maand is blootstelling aan alkohol geassosieer met 'n vermindering van die TOOAE-amplitude, maar slegs in die linkeroor. Die resultate toon dus aan dat blootstelling aan nikotien en alkohol vroeë ontwrigting van perifere, breinstam- en kortikale ontwikkeling kan veroorsaak (Sininger et al. 2021).

In 'n verdere substudie is die elektro-enkefalogramme (EEG's) van 1 739 pasgebore babas ontleed om die effekte van blootstelling aan nikotien en alkohol op breinaktiwiteit vas te stel. Uitsluitings van hierdie studie was geboortes voor 37 of ná 41 weke swangerskapsduurte, veelvuldige geboortes en die gebruik van psigiatriese medikasie deur die moeder (Shuffrey et al. 2020). Ontleding van die EEG's het getoon dat blootstelling aan alkohol of nikotien geassosieer is met veranderde breinaktiwiteitpatrone gedurende aktiewe slaap. Blootstelling aan alkohol is op 'n dosisafhanklike wyse met verhoogde teta- en alfa-aktiwiteit geassosieer, waar matige of hoë aanhoudende blootstelling die grootste verhoging gegee het, vergeleke met kinders waar daar geen blootstelling was nie. Hoewel geen statistiese interaksie tussen blootstelling aan nikotien en alkohol op EEG-aktiwiteit aangetoon kon word nie, dui die onafhanklike assosiasies daarvan op abnormale ontwikkeling van kortikale netwerke. Selfs lae vlakke van nikotien- en alkoholblootstelling tydens swangerskap het gepaardgegaan met veranderde breinaktiwiteit in die kind.

Kaapstadbevindings

Omdat groot verskille in die drie populasies van die studie die verwerking van resultate, en veral van gevolgtrekkings, bemoeilik het, en veral omdat die ultraklankondersoeke in Kaapstad meer akkuraat was vanweë goeie riglyne en kwaliteitskontrole, asook omdat die ondersoeke deur enkele persone gedoen is, is die verdere ontledings tot die Kaapstaddeel van die VGS beperk.

Omdat loslating van die plasenta die mees algemene oorsaak van dood in hierdie studie was, en aangesien loslating van die plasenta en plasentale ontoereikendheid die belangrikste oorsake van perinatale verliese by Tygerberg-hospitaal is, van waar die VGS gekoördineer is, (Pattinson et al. 1989), is daar spesifiek na die verwantskap van hierdie toestande met nikotien- en alkoholgebruik tydens swangerskap (Odendaal et al. 2020a) gekyk.

Daar was 5 806 swangerskappe in hierdie deel van die studie. Die hoogste maandelikse inkomste was onder deelnemers wat nie nikotien of alkohol gebruik het nie, en die laagste onder die twee groepe waar elke deelnemer min of baie nikotien en alkohol gebruik het (Figuur 2).

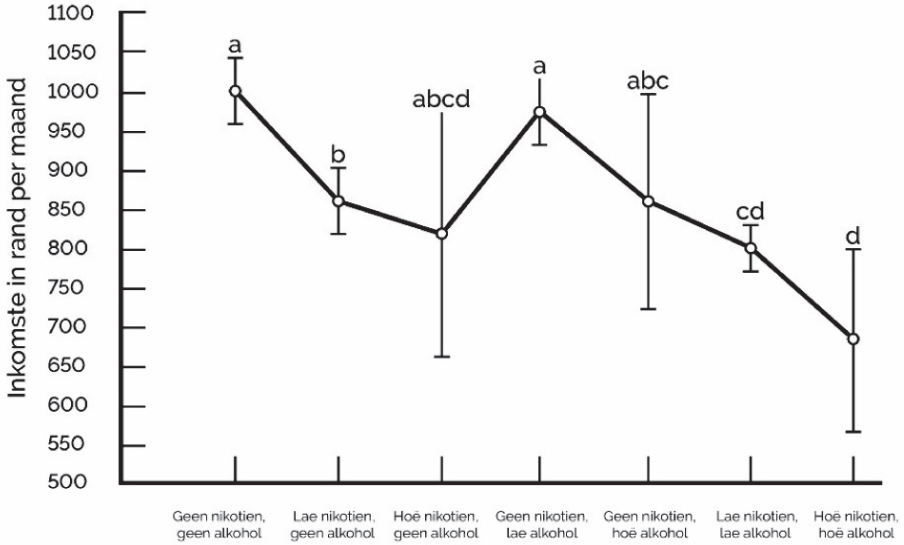
Omdat vloeispoed, soos bepaal met Doppler-ultraklank, in die uteriene en umbilikale arterieë goeie aanduidings gee van

plasentale funksie en fetale groei, is die invloed van nikotien- en alkoholgebruik op vloeiweerstand in hierdie slagare ondersoek. In die uteriene arterie (Figuur 3) was die weerstand teen vloei (soos aangedui deur 'n verhoogde pulsatiliteitsindeks) betekenisvol hoër indien vroue se nikotien- en drankgebruik hoog was, in teenstelling met die ander kombinasies van blootstelling.

In die umbilikale arterie was die vloeiweerstand betekenisvol hoër by vroue wat min en baie nikotien en alkohol gebruik het (Figuur 4), vergeleke met vroue wat niks van hierdie produkte gebruik het nie. Groter weerstand teen bloedvloei kan vertolk word as 'n aanduiding van swakker perfusie van die orgaan.

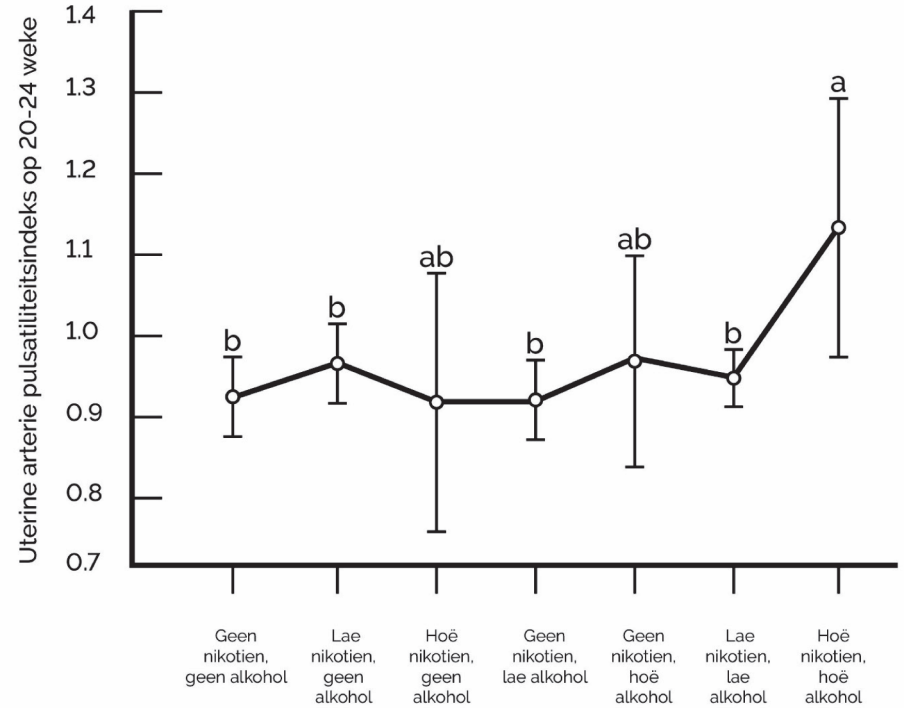
Indien vroue wat nie nikotien gebruik het nie vergelyk is met dié wat slegs nikotien gebruik het, was die voorkoms van plasentale loslating betekenisvol hoër (p = 0,009) onder die nikotiengebruikers. By die vroue wat uitsluitlik alkohol gebruik het, was daar nie 'n groter kans van loslating nie. Die voorkoms van loslating was 0,11% by die 875 vroue wat nie nikotien of alkohol gebruik het nie (die kontrolegroep) en 1,25% by die 2 804 vroue wat min nikotien en alkohol gebruik het (p = 0,003).

Figuur 2: Maandelikse inkomste volgens nikotien- en alkoholgebruik (Figuur 3b in Afrikaans vertaal; Odendaal et al. 2020a)



Verskille tussen die veranderlikes is betekenisvol indien daar geen oorvleueling van die letters bo die vertikale lyne is nie.

Figuur 3: Invloede van kombinasies van nikotien en alkohol op die vloeispoed in die uteriene arterie (Figuur 4a in Afrikaans vertaal; Odendaal et al. 2020a)



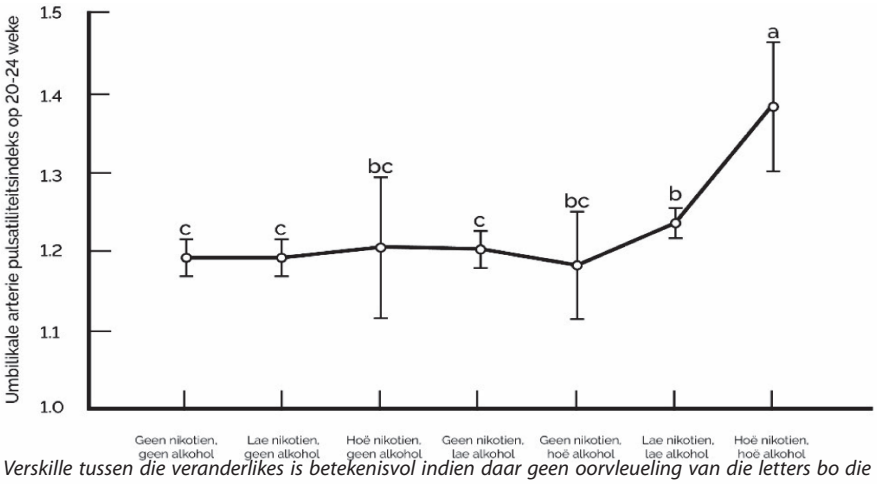
Verskille tussen die veranderlikes is betekenisvol indien daar geen oorvleueling van die letters bo die vertikale lyne is nie.

Vergeleke met die kontrolegroep was die bipariëtale afmeting van die fetale skedel op 'n swangerskapsduurte van 20 weke, soos gemeet met ultraklank, betekenisvol kleiner by deelnemers wat baie nikotien en alkohol gebruik het ($p = 0{,}02$). Gemeet op 'n swangerskapsduurte van 34-38 weke was die skedelomtrek van die fetus laer by deelnemers wat baie nikotien en alkohol gebruik het ($p = 0{,}05$). Wat die femurlengte van die fetus betref, was dit op 34-38 weke betekenisvol laer ($p = 0{,}02$) by deelnemers wat baie nikotien en alkohol gebruik het. Die plasentale massa was betekenisvol laer by deelnemers wat baie nikotien gebruik het (maar nie alkohol gebruik het nie), en baie nikotien en alkohol gebruik het ($p = 0{,}01$). Die fetale massa was betekenisvol laer by deelnemers wat min nikotien gebruik het (maar nie alkohol gebruik het nie), min en baie alkohol gebruik het (maar nie nikotien gebruik het nie) en by dié wat beide min en baie nikotien en alkohol gebruik het ($p < 0{,}01$).

Metamfetamien is slegs gebruik deur twee deelnemers wat nie nikotien en alkohol gebruik het nie (0,2%), in teenstelling met die 8,2% en 13,0% deelnemers wat onderskeidelik min en baie nikotien en alkohol gebruik het ($p < 0{,}0001$). Die gebruik van nikotien en alkohol het 'n betekenisvolle verband met loslating van die plasenta gehad ($p = 0{,}0017$).

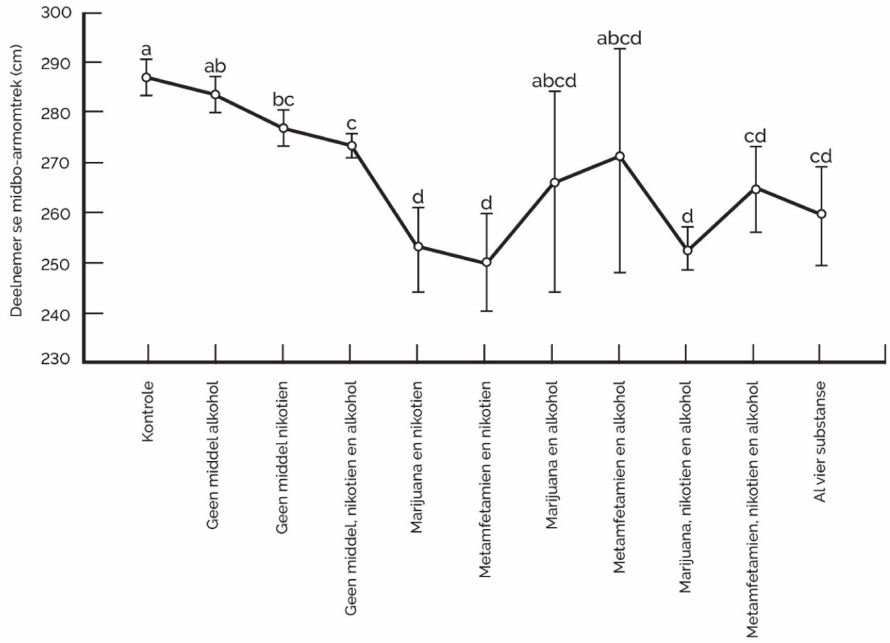
In 4 926 deelnemers is die verband van verskillende middel-kombinasies met moederlike biometriese en sosio-ekonomiese omstandighede (SEO) ondersoek, en die effekte daarvan op swangerskapsuitkomste (Brink et al. 2022). Vergeleke met die kontrolegroep van deelnemers wat geen middels gebruik het nie, was gebruikers jonger en het hulle later vir voorgeboortesorg bespreek. Hul liggaamsmassa-indeks (LMI) was laer, en so ook hul midboarmomtrek, wat 'n goeie aanduiding van swakker voedingstatus (Figuur 5) is.

Figuur 4: Invloede van kombinasies van nikotien en alkohol op die vloeispoed in die umbilikale arterie (Figuur 4b in Afrikaans vertaal; Odendaal et al. 2020a)



Verskille tussen die veranderlikes is betekenisvol indien daar geen oorvleueling van die letters bo die vertikale lyne is nie.

Figuur 5: Verband tussen midboarmomtrek en middelgebruik (Figuur 3 in Afrikaans vertaal; Brink et al. 2022)



Verskille tussen die veranderlikes is betekenisvol indien daar geen oorvleueling van die letters bo die vertikale lyne is nie.

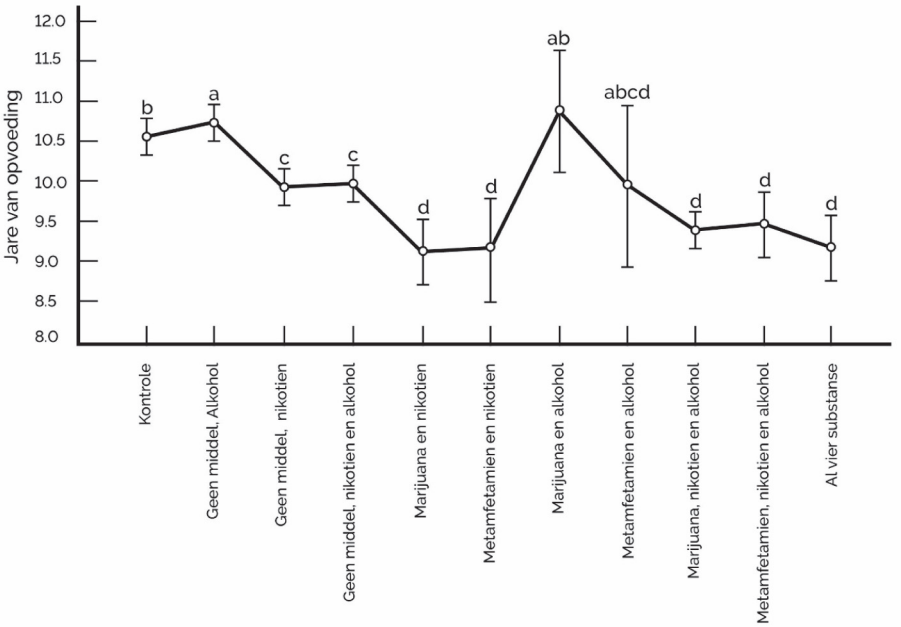
Deelnemers wat die meeste middels gebruik het, het ook die kortste opvoedingstyd gehad (Figuur 6).

Die kortste gemiddelde swangerskapsduurte (255 dae) is gevind onder die 11 deelnemers wat alkohol en metamfetamien gebruik het, in teenstelling met die gemiddelde duurte van 273 dae van die kontrolegroep. By hierdie groep van 11 deelnemers was daar ook die laagste gemiddelde geboortemassa, betekenisvol laer as by die kontrolegroep (Figuur 7).

Op die ouderdom van een jaar was die massas, lengtes en kopomtrekke van kinders wat aan verskeie middelkombinasies blootgestel is, van die laagstes.

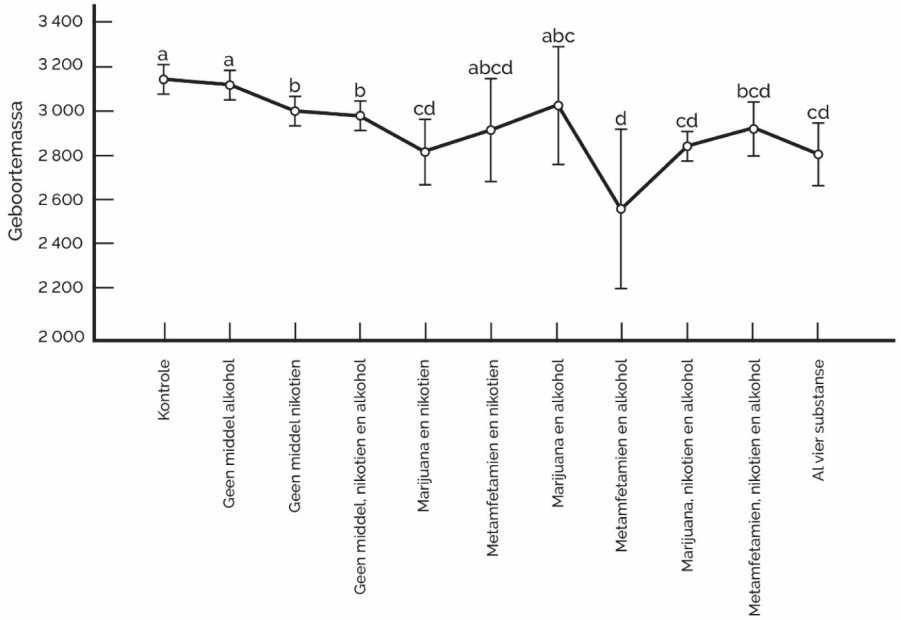
Verskillende nikotien- en alkoholgebruik het ook 'n invloed gehad op die geboortemassas van babas wat prematuur gebore is (Brink et al. 2021). Vir hierdie studie is die data gebruik van 407 vroue wat spontane voortydse geboortes gehad het. Vergeleke met die kontrolegroep van 48 (12%) wat nie nikotien of alkohol

Figuur 6: Verband tussen opvoeding en middelgebruik (Figuur 4 in Afrikaans vertaal; Brink et al. 2022)



Verskille tussen die veranderlikes is betekenisvol indien daar geen oorvleueling van die letters bo die vertikale lyne is nie.

Figuur 7: Verband tussen geboortemassa en middelgebruik (Figuur 6 in Afrikaans vertaal; Brink et al. 2022)



Verskille tussen die veranderlikes is betekenisvol indien daar geen oorvleueling van die letters bo die vertikale lyne is nie.

gebruik het nie, was die geboortemassa betekenisvol laer by die 24 (6%) vroue wat min nikotien en baie alkohol gebruik het. Van alle groepe was die geboortemassa die laagste by hierdie groep, laer as die massas van pasgeborenes van moeders wat slegs nikotien of alkohol gebruik het. Weereens word die sinergistiese uitwerking van nikotien en alkohol op geboortemassa bevestig.

Bevindings van ander navorsers op dieselfde data

Aangesien navorsers buite die VGS betrokke is by verdere opvolg en ontledings, is toepaslike dele van die databasis ook met hulle gedeel (Jonker et al. 2023). Aan die Universiteit van Kaapstad was die hoofbevindings dat blootstelling aan nikotien gepaard gegaan het met verlaagde vloeispoed in die umbilikale arterie gedurende die tweede en derde trimesters van swangerskap, vergeleke met die kontrolegroep ($p < 0{,}001$). Die totale getal sigarette gerook tydens swangerskap het ook met hierdie verlaagde vloeispoed ($p < 0{,}01$) gekorreleer. Statistiese modelle het getoon dat blootstelling aan alkohol in die tweede trimester, aan nikotien in die eerste trimester en abnormale vloeispoed in die umbilikale arterie tydens 20-24 en 34-38 weke swangerskapsduurte, betekenisvolle voorspellers is van geboortegewig.

Aan die Erasmus-Universiteit in Rotterdam is die data van 1 698 vroue ontleed, en is daar bevind dat blootstelling aan alkohol gepaard gaan met korter femurlengtes, kleiner buikomtrekke en laer berekende massas van fetusse (Pielage et al. 2023).

In 'n ander studie is die data van 739 babas uit normale, ongekompliseerde swangerskappe waar die moeder nie enige nadelige middels gebruik het nie, gebruik om te bepaal hoe die geboortemassas van babas van die plaaslike bruin bevolking met internasionale standaarde vergelyk. Meer as 80% swangerskappe is uitgesluit omdat die moeder een of ander risikofaktor gehad het en die swangerskap dus nie as normaal beskou kon word nie (Geerts et al. 2024). Die geboortemassas van die babas uit die normale swangerskappe het die beste vergelyk met die standaarde van INTERGROWTH-21st (Stirnemann et al. 2017). Die geboortemassa is betekenisvol deur die pariteit, massa en LMI van die moeder en swangerskapsduurte beïnvloed. Die oënskynlik lae geboortemassas van bruin babas is dus waarskynlik meer die gevolg van lewenswyse van die moeder as van die invloed van genetiese faktore.

Opvolg van ouer kinders

Sedert die VGS voltooi is, is verskeie verdere studies gedoen om die kinders se ontwikkeling te volg, omdat gebeure tydens swangerskap akkuraat in besonderhede vasgelê is. Dit skep dus ideale geleenthede om die effek van gebeure tydens swangerskap op ontwikkeling van die kind, en later ook die volwassene, verder te ondersoek.

Op die ouderdom van vier jaar is die neurokognitiewe ontwikkeling en gedrag van 500 kinders ondersoek. Volgens alkoholgebruik is die vroue in vier groepe verdeel: Kontrolegroep (geen blootstelling aan alkohol, $n = 200$, 40%), ligte tot matige blootstelling ($n = 117$, 23,4%), erge blootstelling ($n = 113$, 22,6%) en baie erge blootstelling ($n = 70$, 14%). Die kinders se ouderdomme tydens toetsing was onderskeidelik gemiddeld 1 549, 1 542, 1 538 en 1 538 dae. Uit hierdie groepe het 52,8%, 61,5%, 78,8% en 85,7% onderskeidelik nikotien gebruik, 7,1%, 8,8%, 11,5% en 15,7% marijuana gerook, en 3%, 5,2%, 1% en 11,4% metamfetamien gebruik. Matige en lae alkoholgebruik het geen effek op die kind se kognitiewe vermoë of gedrag gehad nie. Waar die moeder baie alkohol gebruik het, het die kinders moeite ondervind om gelyktydige of opeenvolgende take uit te voer, het hulle laer tellings op taal- en sensomotoriese domeine gehad, en het hulle meer aandag- en omvattende ontwikkelingsprobleme gehad (Cluver et al. 2019).

Op die ouderdom van vyf jaar is 500 kinders verder ondersoek vir antropometriese ontwikkeling, bloeddruk, harttempo en ultraklankmeting van die dikte van die intimalaag en medialaag van die aorta (aIMD) en *A. carotis communis* (cIMD) (De Smidt et al. 2021a). Die studie is gedoen omdat vergrote cIMD aanduidend van vroeë vaskulêre skade by kinders is (Lamotte et al. 2011). Daar is gevind dat die cIMD betekenisvol hoër was by kinders wat aan beide nikotien en alkohol blootgestel is, vergeleke met geen blootstelling nie ($p = 0{,}008$). Blootstelling aan nikotien of alkohol alleen het nie betekenisvol van die kontrolegroep verskil nie. Aanduidings van vetsug in die moeder, soos die midboarmomtrek en LMI, het betekenisvol met die regter-cIMD van die kind gekorreleer.

Die span navorsers het ook die groottes van kinders se niere en pankreas ondersoek, soos met ultraklank op dieselfde ouderdom van vyf jaar gemeet (De Smidt et al. 2021b). Lengtes van die linker- en regterniere was betekenisvol kleiner indien die moeder nikotien gebruik het, vergeleke met die kontrolegroep ($p = 0{,}4$, $p = 0{,}3$ onderskeidelik). Mate van die pankreasliggaam was ook betekenisvol kleiner indien die moeder nikotien gebruik het ($p = 0{,}04$) (De Smidt et al. 2021b).

Verdere opvolging van die kinders is met magnetiese resonansbeelding gedoen in 'n gesamentlike studie van die Universiteit van Kaapstad en die Universiteit van Kalifornië (in Los Angeles). Daar is eers 'n loodsstudie op sesjarige kinders gedoen om die hoofeffekte van blootstelling van die fetale brein aan nikotien en alkohol, en hulle sinergistiese effekte, vas te stel (Uban et al. 2024). Daar was duidelike assosiasies van nikotien- en alkoholblootstelling op hul eie, en ook interaktief, met breinstruktuurmetings, wat op kortikale en subkortikale veranderings gedui het.

Ná die suksesvolle loodsstudie is 'n groter opvolgstudie op 313 kinders van 8 tot 12 jaar oud gedoen (Marshall et al. 2022; Xia et al. 2023). Blootstelling aan alkohol is geassosieer met dunner parahippokampale kortekse, en blootstelling aan nikotien met kleiner kortikale oppervlaktes in verskeie areas. Daar was geen interaksie tussen nikotien en alkohol nie. Opsommend kan gesê word dat blootstelling aan alkohol geassosieer is met 'n verkleinde struktuur van die mediale temporale lob, 'n breinarea wat krities vir leer en geheue is. Blootstelling aan nikotien het sterker en wyer verbande gehad, wat insluit die streke wat geassosieer word met uitvoerende funksies, beloningverwerking en emosionele beheer.

Sinergisme tussen nikotien en alkohol

Die VGS bevind dat die gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol die voorkoms van verskeie komplikasies verhoog, meer as by die gebruik van slegs nikotien of slegs alkohol. Komplikasies sluit in doodgeboortes (Odendaal et al. 2021), wiegiesterftes (Elliott et al. 2020), *abruptio placentae* en fetale groeirestriksie (Odendaal et al. 2020a). Bevindings van die VGS oor die effekte van gesamentlike gebruik is ook deur ander studies bevestig. So is bevind dat die voorkoms van lae geboortemassa en voortydse kraam hoër was onder vroue wat nikotien en alkohol gebruik het, vergeleke met dié van vroue wat slegs nikotien of slegs alkohol gebruik het (Hamułka et al. 2018). Hulle bevindings oor voortydse kraam verskil egter van dié van die VGS, want die voorkoms was 8,2% onder alkoholgebruikers en 15% onder nikotiengebruikers, maar 12,4% indien beide substanse gebruik is (Brink et al. 2022).

In 'n *in vitro*-studie op menslike plasentale weefsel, is getoon dat gesamentlike blootstelling aan nikotien en alkohol amino-suurvervoer verminder, op 'n toevoegende eerder as 'n sinergistiese manier. Die gevolgtrekking was dat die gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol gevaarliker kan wees vir die swanger vrou as wanneer slegs een daarvan afsonderlik gebruik word (Fisher et al. 1984).

Die gesamentlike gebruik van nikotien en alkohol het ook 'n groter effek op die voorkoms van maligniteite (Seitz en Cho 2009). So is die voorkoms van plaveiselkarsinoom van die mond 35 keer hoër onder gebruikers van nikotien én alkohol (Lopes et al. 2012). Die voorkoms van slukdermkanker is 12 tot 19 keer hoër onder mans en vroue onderskeidelik wat nikotien en alkohol gebruik het, selfs by matige gebruik (Castelletto et al. 1999). Die moontlike rede vir hierdie gesamentlike effek is dat beide nikotien en alkohol die vlakke van asetaldehied, 'n bekende karsinogeen en hoofafbraakproduk van alkohol, in die speeksel verhoog (Salaspuro en Salaspuro 2004).

Nikotien en alkohol het ook negatiewe effekte op manlike vrugbaarheid (Sansone et al. 2018). Indien dit gesamentlik gebruik word, is die negatiewe effekte groter as dié wanneer slegs nikotien of slegs alkohol gebruik word (Boeri et al. 2019).

Sinergistiese effekte tussen nikotien en alkohol is ook beskryf, soos die verlies van die herstelrefleks in muise (Slater et al. 2016), meganismes tot apoptose in neuroblastoom-selkulture (Ramlochansingh et al. 2011), verslegting van periodontitis (Pereira Vasconcelos et al. 2013), veranderde geenuitdrukking in die mesolimbiese dopamiensisteem (Truitt et al. 2015), swakker glukosaminoglukaan-metabolisme in rotte (Ashakumary en Vijayammal 1995) en kardiovaskulêre reaksies by honde (Mehta et al. 1998). In selkulture speel nikotien en alkohol 'n rol in die aktivering van proteïenkinase A, wat betrokke is by verskeie selaktiwiteite en fisiologiese funksies (Inoue et al. 2007).

By die mens is daar 'n sterk verband tussen die gebruik van nikotien en alkohol. Alkoholgebruikers se nikotienblootstelling is twee keer soveel as wanneer alkohol nie gebruik word nie. Hierdie komorbiditeit kan toegeskryf word aan verskeie genetiese en epigenetiese faktore, asook farmakologiese interaksies (Hurley et al. 2012; Bien en Burge 1990; Johnson en Jennison 1992). Dit is egter nodig om in gedagte te hou dat die twee substanse se effekte op die gedragspatroon wissel, en hoewel hulle sekere eienskappe kan deel, het hulle nie dieselfde teikens nie (Little 2000). So is daar 'n sinergistiese effek in die versteuring van die mesokortikolimbiese sisteem en ventrale tegmentale area van die brein (Morel et al. 2019; Engle et al. 2015). Andersyds is daar weer aanduidings dat nikotien nie alkoholverwante breinskade vererger nie (McCorkindale et al. 2016).

Hartel et al. het 'n literatuuroorsig gedoen oor moontlike interaksies tussen nikotien en alkohol op die vaskulêre sisteem (Hartel et al. 2022). Hoewel alkohol endoteliale dilatasie veroorsaak, is daar min studies, in mens of dier, waar die gesamentlike effek van nikotien en alkohol ondersoek is. Hul bevindings dui daarop dat daar moontlik 'n vermindering in nitrietoksied-biobeskikbaarheid en veranderings in die epigenoom van suigelinge deur die opregulering van pro-oksidatiewe en pro-inflammatoriese gene is.

Sosio-ekonomiese tragedie

In die verdere opvolg van 313 kinders tussen die ouderdomme van 8 en 11 jaar wie se moeders in die VGS was, is belangrike vorige bevindings weer bevestig. Beter SEO, soos moeder-opvoeding en toegang tot 'n telefoon, het verband gehou met minder nadelige kinderervarings (NKE). Blootstelling aan nikotien tydens die swangerskap het die verband van swak SEO met NKE gedeeltelik bemiddel, waar beter SEO die moontlikheid van NKE verminder het. Swak SEO het verband gehou met verskeie veranderings in magnetiese resonansbeelding van verskillende dele van die brein (Xia et al. 2023). Hierdie studie het verder getoon dat blootstelling aan nikotien verband hou met kleiner kortikale volumes van die orbitofrontale streek, 'n breinarea wat verband hou met die verwerking van beloning en straf sowel as emosionele en sosiale regulering.

'n Vorige ontleding van die data by 4 926 swanger vroue uit die VGS het getoon dat slegs 17,8% geen middels gebruik het nie, 16,7% slegs alkohol, 17,5% slegs nikotien, 36,6% beide alkohol en nikotien, 1,3% marijuana en nikotien, 0,5% metamfetamien en nikotien, 0,4% marijuana en alkohol, 0,2% metamfetamien en alkohol, 5,6% marijuana, nikotien en alkohol, 1,8% metamfetamien, nikotien en alkohol, en 1,6% al vier substanse (Brink et al. 2022). Daar was duidelike verbande tussen die moeder se gewoontes en haar midboarmomtrek (Figuur 5), opvoedingsvlak (Figuur 6) en die geboortemassa van die baba (Figuur 7).

Omdat werwing vir die studie oor 'n tydperk van sewe en 'n half jaar geskied het en tot 'n klein woonbuurt beperk was, het sommige vroue ook tydens hulle volgende swangerskap, of die swangerskap daarna, aan die studie deelgeneem. So was daar 5 046 vroue wat een keer deelgeneem het en 1 854 wat twee tot vier keer deelgeneem het. Hiervan was 889 vir 'n eerste keer, 888 vir 'n tweede keer en 77 ook vir 'n derde keer in die studie.

Deelnemers se gebruike in opvolgende swangerskappe is vergelyk om vas te stel hoe gewoontes verander het. Vanaf die eerste tot die derde keer in die studie het nikotien- en alkoholgebruike nie verbeter nie, ten spyte van herhaalde beklemtoning van die gevare van die gebruik daarvan tydens swangerskap (Odendaal et al. 2020b).

Gevolgtrekking

Die gebruik van nikotien, alkohol en middels gedurende swangerskap, veral die gesamentlike gebruik daarvan, veroorsaak enorme skade aan die fetus en die kind. Die nadelige gewoontes is ten nouste gekoppel aan swak SEO en opvoeding. Dit is dus noodsaaklik om sosio-ekonomiese omstandighede en opvoeding te verbeter. Inligting as sodanig is nie voldoende om die gedrag van swanger vroue te verander nie, maar spesifieke programme lyk belowend (Everett-Murphy et al. 2010).

Die nadele van die gebruik van nikotien en alkohol tydens swangerskap op groei en ontwikkeling van die kind is duidelik uitgewys. Hierdie veranderings is aanduidend van probleme soos swak vordering op skool, hipertensie en diabetes, en van dit wat in die volwasse lewe verwag kan word.

Erkennings

Met groot dank aan die drie takke van die *National Institutes of Health* wat die Veiligegeboortestudie befonds het:
U01 HD055154 (NICHD, NIAAA): Kimberly Dukes, DM-STAT
U01 HD045935 (NICHD): Amy J. Elliott, Sanford Research
U01 HD055155 (NICHD): William P. Fifer, Columbia University
U01 HD045991 (NICHD): Hannah C. Kinney, Boston Children's Hospital
U01 AA016501 (NIAAA, NIDCD): Hein J. Odendaal, Stellenbosch University
Verskeie navorsers en helpers van verskillende lande en universiteite het hard en presies gewerk om befondsing te bekom en om die data in te samel en te verwerk. Elkeen word hartlik daarvoor bedank. My dank ook aan elke deelnemer wat hulle beste samewerking gegee het om eerlike inligting te bied. Ek bedank ook vir Charléne de Kock vir haar sorgvuldige taalversorging.

ORCID

H Odendaal https://orcid.org/0000-0001-5672-2000

Verwysings

Adnams, C.M., Kodituwakku, P.W., Hay, A., et al., 2001, Patterns of cognitive-motor development in children with fetal alcohol syndrome from a community in South Africa. Alcohol, *Clinical and Experimental Research* 25(4), 557-62. Erratum in: Alcohol Clin Exp Res 25(8), 1187. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02250.x.

Aliyu, M.H., Wilson, R.E., Zoorob, R., et al., 2009, Prenatal alcohol consumption and fetal growth restriction: potentiation effect by concomitant smoking, *Nicotine Tobacco Research* 11(1), 36-43. https://doi.org/10.1093/ntr/ntn014.

Ashakumary, L., Vijayammal, P.L., 1995, Synergistic effect of alcohol and nicotine on glycosaminoglycan metabolism in rats, *Indian Journal of Experimental Biology* 33(12), 940-2.

Beyers, N., Moosa, A.,1978, The fetal alcohol syndrome, *South African Medical Journal* 54(14), 575-8.

Bien, T.H., Burge, R., 1990, Smoking and drinking: a review of the literature, *International Journal of the Addictions* 25(12), 1429-54. https://doi.org/10.3109/10826089009056229.

Boeri, L., Capogrosso, P., Ventimiglia, E., et al., 2019, Heavy cigarette smoking and alcohol consumption are associated with impaired sperm parameters in primary infertile men, *Asian Journal of Andrology* 21(5), 478-485. https://doi.org/10.4103/aja.aja_110_18.

Boyd, T.K., Wright, C.A., Odendaal, H.J., et al; PASS Network., 2017, The Stillbirth Classification System for the Safe Passage Study, *Pediatric and Developmental Pathology* 20(2), 120-132. https://doi.org/10.1177/1093526616686251.

Brink, L.T., Nel, D.G., Hall, D.R., et al., 2021, The intricate interactions between maternal smoking and drinking during pregnancy and birthweight Z-scores of preterm births, *Journal of Women's Health Care and Management* 2(2), 10.47275/2692-0948-121. https://doi.org/10.47275/2692-0948-121.

Brink, L.T., Springer, P.E., Nel, D.G., et al., 2022, The tragedy of smoking, alcohol, and multiple substance use during pregnancy, *South African Medical Journal* 112(8), 526-538. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2022.v112i8.16480.

Castelletto, R., Rolón, P.A., Quintana, M.J., 1999, Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women, *International Journal of Cancer* 82(5), 657-64. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990827)82:5<657::AID-IJC7>3.0.CO;2-C.

Chowdhury, S., Frasch, M.G., Lucchini, M., et al., 2022, A novel method for the extraction of fetal ECG signals from wearable devices, *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 1319-1322. https://doi.org/10.1109/EMBC48229.2022.9870899.

Cluver, C.A., Charles, W., Van der Merwe, C., et al., 2019, The association of prenatal alcohol exposure on the cognitive abilities and behaviour profiles of 4-year-old children: a prospective cohort study, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 126(13), 1588-1597. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15947.

Croxford, J., Viljoen, D., 1999, Alcohol consumption by pregnant women in the Western Cape, *South African Medical Journal* 89(9), 962-5.

De Smidt, J.J.A., Odendaal, H.J., Nel, D.G., et al., 2021a, In utero teratogen exposure and cardiometabolic risk in 5-year-old children: a prospective pediatric study, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 34(22), 3740-3749. https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1692337.

De Smidt, J.J.A., Odendaal, H.J., Nel, D.G., et al., 2021b, The effects of in utero exposure to teratogens on organ size: a prospective paediatric study, *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 12(5), 748-757. https://doi.org/10.1017/S2040174420001002.

Dew, P.C., Guillory, V.J., Okah, F.A., et al., 2007, The effect of health compromising behaviors on preterm births, *Maternal and Child Health Journal* 11(3), 227-33. https://doi.org/10.1007/s10995-006-0164-1.

Dukes, K.A., Burd, L., Elliott, A.J., et al.; PASS Research Network., 2014, The safe passage study: design, methods, recruitment, and follow-up approach, *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 28(5), 455-65. https://doi.org/10.1111/ppe.12136.

Dukes, K., Tripp, T., Petersen, J., et al.; PASS Network., 2017a, A modified Timeline Followback assessment to capture alcohol exposure in pregnant women: Application in the Safe Passage Study, *Alcohol* 62, 17-27. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.02.174.

Dukes, K., Tripp, T., Willinger, M., et al.; PASS Network., 2017b, Drinking and smoking patterns during pregnancy: Development of group-based trajectories in the Safe Passage Study, *Alcohol* 62, 49-60. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.03.001.

Elliott, A.J., Kinney, H.C., Haynes, R.L., et al., 2020, Concurrent prenatal drinking and smoking increases risk for SIDS: Safe Passage Study report, *EClinicalMedicine* 19, 100247. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.100247.

Engle, S.E., McIntosh, J.M., Drenan, R.M., 2015, Nicotine and ethanol cooperate to enhance ventral tegmental area AMPA receptor function via α6-containing nicotinic receptors, *Neuropharmacology* 91, 13-22. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.014.

Everett-Murphy, K., Steyn, K., Mathews, C., et al., 2010, The effectiveness of adapted, best practice guidelines for smoking cessation counselling with disadvantaged, pregnant smokers attending public sector antenatal clinics in Cape Town, South Africa, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 89(4), 478-489. https://doi.org/10.3109/00016341003605701.

Fisher, S.E., Atkinson, M., Van Thiel, D.H., 1984, Selective fetal malnutrition: the effect of nicotine, ethanol, and acetaldehyde upon in vitro uptake of alpha-aminoisobutyric acid by human term placental villous slices, *Developmental Pharmacology Therapeutics* 7(4), 229-38. https://doi.org/10.1159/000457169.

Geerts, L., Brink, L.T., Odendaal, H.J., 2024, Selecting a birth weight standard for an indigenous population in a LMIC: A prospective comparative study, *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 166(3),1161-1169. https://doi.org/10.1002/ijgo.15519.

Hamułka, J., Zielińska, M.A., Chądzyńska, K., 2018, The combined effects of alcohol and tobacco use during pregnancy on birth outcomes, *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* 69(1), 45-54.

Hartel, T.C., Turawa, E.B., Oelofse, A., et al., 2022, Effect of maternal cigarette smoking and alcohol consumption during pregnancy on birth weight and cardiometabolic risk factors in infants, children and adolescents: a systematic review protocol, *British Medical Journal Open* 12(7), e061811. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061811.

Himes, S.K., Dukes, K.A., Tripp, T, et al; Prenatal Alcohol in SIDS and Stillbirth (PASS) Network, 2015, Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy, *Clinical Chemistry* 61(3), 523-32. https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.233718.

Hofmeyr, F., Groenewald, C.A., Nel, D.G., et al.; PASS Network., 2014, Fetal heart rate patterns at 20 to 24 weeks gestation as recorded by fetal electrocardiography, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 27(7), 714-8. https://doi.org/10.3109/14767058.2013.836485.

Hurley, L.L., Taylor, R.E., Tizabi, Y., 2012, Positive and negative effects of alcohol and nicotine and their interactions: a mechanistic review, *Neurotoxocity Research* 21(1), 57-69. https://doi.org/10.1007/s12640-011-9275-6.

Inoue, Y., Yao, L., Hopf, F.W., et al., 2007, Nicotine and ethanol activate protein kinase A synergistically via G(i) betagamma subunits in nucleus accumbens/ventral tegmental cocultures: the role of dopamine D(1)/D(2) and adenosine A(2A) receptors, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 322(1), 23-9. https://doi.org/10.1124/jpet.107.120675.

Iyasu, S., Randall, L.L., Welty, T.K., et al., 2002, Risk factors for sudden infant death syndrome among northern plains Indians, *Journal of the American Medical Association* 288(21), 2717–23. https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2717.

Jackson, D.J., Batiste, E., Rendall-Mkosi, K., 2007, Effect of smoking and alcohol use during pregnancy on the occurrence of low birthweight in a farming region in South Africa, *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 21(5), 432-40. https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00847.x.

Johnson, K.A., Jennison, K.M., 1992, The drinking-smoking syndrome and social context, *International Journal of Mental Health and Addiction* 27(7), 749-92. https://doi.org/10.3109/10826089209068767

Jones, K.L., Smith, D.W., 1973, Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy, *Lancet* 302(7836), 999-1001. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)91092-1.

Jones, K.L., Smith, D.W., 1975, The fetal alcohol syndrome, *Teratology* 12(1), 1-10. https://doi.org/10.1002/tera.1420120102.

Jonker, D., Melly, B., Brink, L.T., et al., 2023, Associations between prenatal alcohol and tobacco exposure on Doppler flow velocity waveforms in pregnancy: a South African study, *BMC Pregnancy and Childbirth* 23(1), 601. https://doi.org/10.1186/s12884-023-05881-2.

Kinney, H.C., Haynes, R.L., 2019, The Serotonin Brainstem Hypothesis for the Sudden Infant Death Syndrome, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 78(9), 765-779. https://doi.org/10.1093/jnen/nlz062.

Kleinman, J.C., 1990, Infant mortality among racial/ethnic minority groups, 1983-1984, *MMWR CDC Surveillance Summaries* 39(3), 31-9.

Lamotte, C., Iliescu, C., Libersa, C., et al., 2011, Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies, *European Journal of Pediatrics* 170(6), 719-29. https://doi.org/10.1007/s00431-010-1328-y.

Little, H.J., 2000, Behavioral mechanisms underlying the link between smoking and drinking, *Alcohol Research & Health* 24(4), 215-24.

Lopes, C.F., De Angelis, B.B., Prudente, H.M., et al, R.I., 2012, Concomitant consumption of marijuana, alcohol and tobacco in oral squamous cell carcinoma development and progression: recent advances and challenges, *Archives of Oral Biology* 57(8), 1026-33. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.05.006.

Lucchini, M., Shuffrey, L.C., Nugent, J.D., et al., 2021, Effects of prenatal exposure to alcohol and smoking on fetal heart rate and movement regulation, *Frontiers in Physiology* 12, 594605. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.594605.

MacDorman, M.F., Atkinson, J.O., 1999, Infant mortality statistics from the 1997 period linked birth/infant death data set, *National Vital Statistics Reports* 47(23), 1-23.

Maritz, W., 1996, Fetal alcohol syndrome focus, *South African Medical Journal* 86(10), 1231.

Marshall, A.T., Bodison, S.C., Uban, K.A., et al., 2022, The impact of prenatal alcohol and/or tobacco exposure on brain structure in a large sample of children from a South African birth cohort, *Alcohol, Clinical and Experimental Research* 46(11), 1980-1992. https://doi.org/10.1111/acer.14945.

May, P.A., Brooke, L., Gossage, J.P., et al., 2000, Epidemiology of fetal alcohol syndrome in a South African community in the Western Cape Province, *American Journal of Public Health* 90(12), 1905-12. https://doi.org/10.2105/AJPH.90.12.1905.

May, P.A., Gossage, J.P., Marais, A.S., et al., 2008, Maternal risk factors for fetal alcohol syndrome and partial fetal alcohol syndrome in South Africa: a third study, *Alcohol, Clinical and Experimental Research* 32(5), 738-53. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00634.x.

May, P.A., Hasken, J.M., De Vries, M.M., et al., 2023, Maternal and paternal risk factors for fetal alcohol spectrum disorders: Alcohol and other drug use as proximal influences, *Alcohol, Clinical & Experimental Research (Hoboken)* 47(11), 2090-2109. https://doi.org/10.1111/acer.15193.

May, P.A., Tabachnick, B., Hasken, J.M., et al., 2024, Clinical features of typically developing children with and without prenatal alcohol exposure, *Journal of Pediatrics* 281, 114327. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.114327.

McCorkindale, A.N., Sheedy, D., Kril, J.J., et al., 2016, The effects of chronic smoking on the pathology of alcohol-related brain damage, *Alcohol* 53, 35-44. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.04.002.

Mehta, M.C., Jain, A.C., Billie, M., 1998, Combined effects of alcohol and nicotine on cardiovascular performance in a canine model, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 31(6), 930-6. https://doi.org/10.1097/00005344-199806000-00018.

Morel, C., Montgomery, S., Han, M.H., 2019, Nicotine and alcohol: the role of midbrain dopaminergic neurons in drug reinforcement, *European Journal of Neuroscience* 50(3), 2180-2200. https://doi.org/10.1111/ejn.14160.

Odendaal, H., Dukes, K.A., Elliott, A.J., et al; Prenatal Alcohol in SIDS and Stillbirth (PASS) Network, 2021, Association of prenatal exposure to maternal drinking and smoking with the risk of stillbirth, *JAMA Network Open* 4(8), e2121726. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21726.

Odendaal, H., Pattinson, R., Schubert, P., et al., 2022, The key role of examining the placenta in establishing a probable cause for stillbirth, *Placenta* 129, 77-83. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.10.001.

Odendaal, H., Wright, C., Schubert, P., et al., 2020a, Associations of maternal smoking and drinking with fetal growth and placental abruption, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 253, 95-102. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.018.

Odendaal, H.J., Brink, L.T., Nel, D.G., et al., 2020b, Smoking and drinking habits of women in subsequent pregnancies after specific advice about the dangers of these exposures during pregnancy, *South African Medical Journal* 110(11), 1100-1104. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i11.14667

Odendaal, H.J., Elliott, A., Kinney, H.C., et al.; Prenatal Alcohol and SIDS and Stillbirth (PASS) Network, 2011, Consent for autopsy research for unexpected death in early life, *Obstetrics and Gynecology* 117(1), 167-171. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318200cb17.

Odendaal, H.J., Steyn, D.W., Elliott, A., et al., 2009, Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on perinatal outcome, *Gynecologic and Obstetric Investigation* 67(1), 1-8. https://doi.org/10.1159/000150597.

Okah, F.A., Cai, J., Hoff, G.L., 2005, Term-gestation low birth weight and health-compromising behaviors during pregnancy, *Obstetrics and Gynecology* 105(3), 543-50. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000148267.23099.b7.

Palmer, C., 1985, Fetal alcohol effects - incidence and understanding in the Cape, *South African Medical Journal* 68(11), 779-80.

Pattinson, R.C., De Jong, G., Theron, G.B., 1989, Primary causes of total perinatally related wastage at Tygerberg Hospital, *South African Medical Journal* 75(2), 50-3.

Pereira Vasconcelos, D.F., Dias da Silva, M.A., Rocha Marques, M., et al., 2013, Effects of simultaneous nicotine and alcohol use in periodontitis progression in rats: A histomorphometric study, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 5(2), e95-9. https://doi.org/10.4317/jced.51047.

Pielage, M., El Marroun, H., Odendaal, H.J., et al., 2023, Alcohol exposure before and during pregnancy is associated with reduced fetal growth: the Safe Passage Study, *BMC Medicine* 21(1), 318. https://doi.org/10.1186/s12916-023-03020-4.

Ramlochansingh, C., Taylor, R.E., Tizabi, Y., 2011, Toxic effects of low alcohol and nicotine combinations in SH-SY5Y cells are apoptotically mediated, *Neurotoxicity Research* 20(3), 263-9. https://doi.org/10.1007/s12640-011-9239-x.

Salaspuro, V., Salaspuro, M., 2004, Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva, International Journal of Cancer 111(4), 480-3. https://doi.org/10.1002/ijc.20293.

Sansone, A., Di Dato, C., De Angelis, C., et al., 2018, Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility, *Reproductive Biology and Endocrinology* 16(1), 3. https://doi.org/10.1186/s12958-018-0320-7.

Seitz, H.K., Cho, C.H., 2009, Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development, *Methods in Molecular Biology* 472, 217-41. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0_9.

Shuffrey, L.C., Myers, M.M., Isler, J.R., et al; PASS Network, 2020, Association Between Prenatal Exposure to Alcohol and Tobacco and Neonatal Brain Activity: Results From the Safe Passage Study, *JAMA Network Open* 3(5), e204714. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4714.

Sininger, Y.S., Condon, C.G., Gimenez, L.A., et al., 2021, Prenatal exposure to tobacco and alcohol alters development of the neonatal auditory system, *Developmental Neuroscience* 43(6), 358-375. https://doi.org/10.1159/000518130.

Slater, C.A., Jackson, A., Muldoon, P.P., et al., 2016, Nicotine enhances the hypnotic and hypothermic effects of alcohol in the mouse, *Alcohol, Clinical and Experimental Research* 40(1), 62-72. https://doi.org/10.1111/acer.12918.

Stirnemann, J., Villar, J., Salomon, L.J., et al.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st), 2017 International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017, 49(4), 478-486. https://doi.org/10.1002/uog.17347.

Truitt, W.A., Hauser, S.R., Deehan, G.A. Jr, et al., 2015, Ethanol and nicotine interaction within the posterior ventral tegmental area in male and female alcohol-preferring rats: evidence of synergy and differential gene activation in the nucleus accumbens shell, *Psychopharmacology (Berl)* 232(3), 639-49. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3702-3.

Uban, K.A., Jonker, D., Donald, K.A., et al., 2024, Associations between community-level patterns of prenatal alcohol and tobacco exposure on brain structure in a non-clinical sample of 6-year-old children: a South African pilot study, *Acta Neuropsychiatrica* 36(2), 87-96. https://doi.org/10.1017/neu.2022.34.

Viljoen, D., 1999, Fetal alcohol syndrome, *South African Medical Journal* 89(9), 958-60.

Viljoen, D.L., Gossage, J.P., Brooke, L., et al., 2005, Fetal alcohol syndrome epidemiology in a South African community: a second study of a very high prevalence area, *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 66(5), 593-604. https://doi.org/10.15288/jsa.2005.66.593.

Vivekanandarajah, A., Nelson, M.E., Kinney, H.C., et al.; PASS Network, 2021, Nicotinic receptors in the brainstem ascending arousal system in SIDS with analysis of pre-natal exposures to maternal smoking and alcohol in high-risk populations of the safe passage study, *Frontiers in Neurology* 12, 636668. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.636668.

Warren, K.R., Calhoun, F.J., May, P.A., et al., 2001, Fetal alcohol syndrome: an international perspective, *Alcohol, Clinical and Experimental Research* 25(5F Suppl. ISBRA), 202S-206S. https://doi.org/10.1097/00000374-200105051-00033.

Xia, Y., Rebello, V., Bodison, S.C., et al., 2023, Contextualizing the impact of prenatal alcohol and tobacco exposure on neurodevelopment in a South African birth cohort: an analysis from the socioecological perspective, *Frontiers in Integrative Neuroscience* 17, 104788. https://doi.org/10.3389/fnint.2023.1104788.