

46 years who was treated with prednisone, chlortalidone and metoprolol because of proliferative glomerulonephritis. A little over two weeks after 50 mg azathioprine per day had been added to this regimen, the patient developed fever with peaks up to 39.5°C with arthralgias and general malaise. These side effects disappeared promptly after discontinuation of the azathioprine. Recurrence of the syndrome could be provoked twice with a test dose of azathioprine. Such hypersensitivity reactions to azathioprine are rare; 4 similar cases have been reported in the literature.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Farthing MJG, Coxon AJ, Sheaff PC. Polyneuritis associated with azathioprine sensitivity reaction. *Br Med J* 1980; i: 367.
- <sup>2</sup> Goldenberg DL, Stor RA. Azathioprine hypersensitivity mimicking an acute exacerbation of dermatomyositis. *J Rheumatol* 1975; 2: 346-9.
- <sup>3</sup> Hershfield NB. Reaction to azathioprine (Letter). *Can Med Assoc J* 1973; 109: 1082.
- <sup>4</sup> King JO, Laver MC, Fairley KF, Ames GA. Sensitivity of azathioprine. *Med J Aust* 1972; ii: 939-41.

Januari 1985

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

### *Rokende zwangeren en ontwikkelingsuitkomsten; enige feiten betreffende de Nederlandse situatie*

B.F. VAN DER MEULEN EN M. SMRKOVSKY

Over roken als riskante gewoonte bestaat een aanzienlijke literatuur. In Nederland is zelfs een „Wetenschappelijke adviesraad roken en gezondheid”. Ook meer specifieke relaties zijn herhaaldelijk onderwerp van studie. Actueel in dit verband is een artikel van Sexton en Habel (waaraan Kuipers onlangs in dit tijdschrift refereerde) over de relatie tussen roken van de moeder tijdens de zwangerschap en het geboortegewicht van hun kinderen.<sup>1</sup> Door als uitgangspunt te kiezen dat het geboortegewicht een belangrijke indicator is voor morbiditeit en mortaliteit wordt gesuggereerd dat de kettingrelatie van „roken van de moeder tijdens de zwangerschap” en „laag geboortegewicht” naar grotere mortaliteit en morbiditeit van het kind, berust op empirisch onderzoek.

Hierbij plaatsen wij de volgende kanttekeningen. In 1976 hebben wij een landelijk onderzoek uitgevoerd ten behoeve van de normconstructie van de Bayley Ontwikkelingsschalen (BOS 2-30).<sup>2,3</sup> Hiermee kunnen de stand van de mentale en motorische ontwikkeling en bepaalde temperamentale gedragsaspecten (de zogenaamde Gedragsobservatielijst) van zeer jonge kinderen worden geschat. De steekproef bestond uit veertien leeftijdsgroepen van elk circa negentig kinderen, verdeeld over het leeftijdsgebied van twee tot en met dertig maanden (totaal 1283 kinderen).

In dit onderzoek werd ook de waarde van een groot aantal achtergrondvariabelen bepaald, waaronder „roken van de moeder tijdens de zwangerschap”, „geboortegewicht van het kind” en „aantal weken te vroeg geboren”. De laatste variabele had een beperk-

te variatiebreedte: kinderen meer dan eenentwintig dagen te vroeg geboren werden uit de steekproef verwijderd.

De resultaten van dit (deel)onderzoek zijn dat er een statistisch significant verband bestaat tussen respectievelijk geboortegewicht-vroeggeboorte (enige samenhang) en rookgedrag van de moeder-vroeggeboorte (verwaarloosbare samenhang) (fig. 1).

Voor Nederland blijkt in ons onderzoek geen substantieel verband tussen roken van de moeder tijdens de zwangerschap en geboortegewicht aange- toond te kunnen worden. Dit geldt ook voor de meer directe relatie tussen rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap en het ontwikkelingspsycho- logische functioneren van het kind in ons onderzoek. Nemen wij aan dat het ontstaan van motorische onrust een gevolg is van cotinine-intoxicatie bij pasgebore- nen, dan zou op basis daarvan voorspeld kunnen worden dat er een verband bestaat tussen rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap en dat deel van de Gedragsobservatielijst dat betrekking heeft op motorisch functioneren van het kind (in verband met het vroeg kinderlijke temperament): activiteit, explo- ratie en motorische coördinatie. Elke cluster wordt geïnterpreteerd in termen van ondermatig, doorsnee of bovenmatig. Er wordt zo scherp mogelijk getoetst,

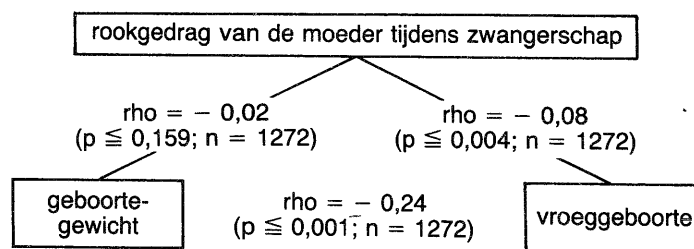


Fig. 1. De samenhang tussen de variabelen „geboortegewicht”, „vroeggeboorte” en „rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap”.

Rijksuniversiteit Groningen, Vakgroep Orthopedagogiek van het in zijn ontwikkeling belemmerde kind, Oude Boteringestraat 1, 9712 GA Groningen.

Dr. B.F. van der Meulen, orthopedagoog, en dr. M. Smrkovsky, ontwikkelingspsycholoog.

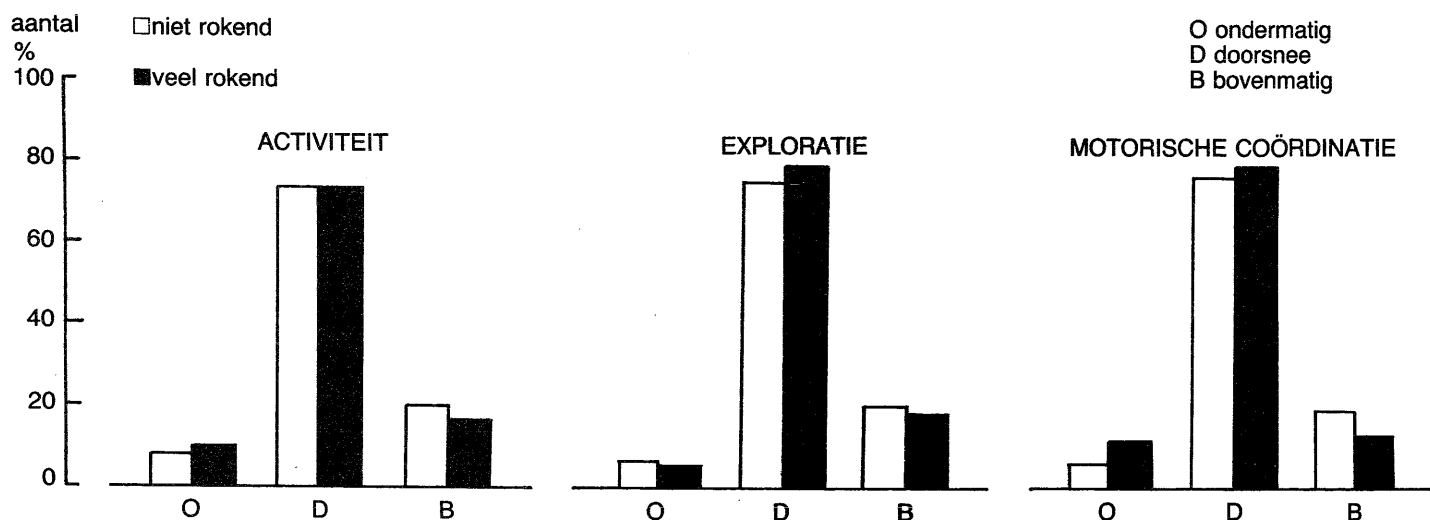


Fig. 2. Het verband tussen rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap en drie gedragsaspecten van het zeer jonge kind (activiteit, exploratie, motorische coördinatie).

namelijk de groep (n=738) zwangeren die volstrekt niet gerookt hebben tegenover de groep zwangeren (n=250) die veel gerookt hebben (meer dan veertig sigaretten per week). In figuur 2 staan de resultaten vermeld. Wat de gedragsfuncties van hun kinderen betreft kan geen onderscheid worden aangetoond tussen de beide groepen moeders. Mocht de intoxicatie als enkelvoudige variabele ver strekkende gevolgen hebben, dan zouden deze zich ook moeten manifesteren in het mentale en motorische functioneren van pasgeborenen en zeer jonge kinderen. Onze onderzoeksresultaten wijzen ook in dit verband in een andere richting, namelijk dat er geen verband kan worden aangetoond tussen rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap en de stand van de mentale en motorische ontwikkeling van de kinderen, geschat met behulp van de BOS 2-30. Hoewel het dus plausibel is te veronderstellen dat roken tijdens de zwangerschap schadelijk is voor pasgeborenen en zeer jonge kinderen in ontwikkelingspsychologische zin, kan dat met ons materiaal niet worden aangetoond.

Een verklaring van deze toch wel zeer grote verschillen in onderzoeksuitkomsten is niet gemakkelijk te geven. Het kan zijn dat de onderzochte groep van Sexton en Habel (935 Amerikaanse zwangeren) onvoldoende overeenkomt met onze steekproef die op grond van criteria vooraf en achteraf uitsluitend „normale” kinderen bevatte.<sup>1</sup> Het kan zijn dat de beide analysemethoden het onderzoeksprobleem te simpel hebben aangepakt en dat vormen van multivariate analyse meer gelijklopende resultaten te zien zouden geven. Meer aannemelijk is echter dat de veronderstelling dat er geen enkelvoudige relatie bestaat tussen het roken van zwangeren en geboortegewicht van kinderen juist is. Behalve onze empirische argumenten zijn daarvoor ook nog theoretische en empirische argumenten uit andere bronnen afkom-

stig. De onderzoekers Sameroff en Chandler kwamen tot de conclusie dat het de roker als persoon zelf is en niet het roken op zich, waardoor lagere geboortegewichten ontstaan.<sup>4-6</sup> Met andere woorden, ook bij duidelijk fysiologische verschijnselen speelt een sterke individuele psychologische component een rol.

Samen met Waddington, die stelt dat menselijke organismen zich kenmerken door een zelfregulerend vermogen dat ervoor zorgt dat zelfs onder de meest extreme druk een normale ontwikkelingskoers gevolgd wordt,<sup>7</sup> zijn wij geneigd de interpretatie dat er geen direct verband is tussen het rookgedrag van zwangere vrouwen en ontwikkelingsuitkomsten van hun kinderen als de meest aanvaardbare te beschouwen.

Tenslotte wijzen wij erop dat ons standpunt niet gezien kan worden als een pleidooi voor het in stand houden van riskante rookgewoonten. Aan de orde is slechts het inzicht dat beperking van de rookgewoonte als geïsoleerd verschijnsel onvoldoende is om een meer adequate ontwikkelingsuitkomst te verwachten.

#### LITERATUUR

- Sexton M, Habel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 1984; 251: 911-5.
- Meulen BF van der, Smrkovsky M. Bayley ontwikkelingsschalen. Handleiding. Lisse: Swets en Zeitlinger, 1982.
- Meulen BF van der, Smrkovsky M. Bayley ontwikkelingsschalen. Groningen: Stichting Kinderstudies, 1984.
- Sameroff AJ, Chandler MJ. Reproductive risk and the continuum of caretaking casualty. In: Horowitz FD, ed. Review of child development research, vol 4. Chicago: University of Chicago Press, 1975.
- Yerushalmy J. The relationship of parents' smoking to outcome of pregnancy implications as to the problem of inferring causation from observed effects. *Epidemiol* 1971; 93: 443-56.
- Yerushalmy J. Infants with low birth weight before their mothers started to smoke cigarettes. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 277-84.
- Waddington CH. The evolution of an evolutionist. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1975.

Maart 1985