

Stanovenie markerov konzumácie etylalkoholu v tehotnosti

Determination of markers of ethyl alcohol consumption in pregnancy

M. Bodá¹, A. Chyba², J. Záhumenský¹, P. Pšenková¹

¹ II. Gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

² Chemický ústav Slovenskej akadémie vied, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn: Expozícia plodu alkoholu počas tehotenstva (PAE – prenatal alcohol exposure), s celosvetovou prevalenciou približne 10 %, predstavuje najčastejšiu preventabilnú príčinu fetálnej morbidity, pričom najzávažnejším dôsledkom je fetálny alkoholový syndróm. Zlatým štandardom diagnostiky zostávajú dotazníky so samovýpoveďou o konzumácii alkoholu počas tehotenstva, avšak ich výpovedná hodnota je často obmedzená v dôsledku podhodnocovania spotreby. Preto je nevyhnutné zaviesť objektívnu diagnostickú metódu. Medzi najperspektívnejšie biomarkery patria metabolity etanolu v smolke novorodencov. V tejto pilotnej štúdii sme kvantifikovali prítomnosť etylglukuronidu (EtG) a etylsulfátu (EtS) v smolke a porovnali sme ich výskyt s údajmi o expozícii alkoholu na základe dotazníkov. Do štúdie bolo zaradených 51 tehotných žien. Od každého novorodenca bola odobratá vzorka smolky, ktorá bola následne analyzovaná pomocou kvapalinovej chromatografie s hmotnostnou spektrometriou. Každá účastníčka štúdie dostala dotazník týkajúci sa konzumácie alkoholu počas tehotenstva. EtG bol detegovaný v 41 vzorkách (80,3 %) a EtS v 51 vzorkách (100 %). Tri zo zapojených žien dotazník nevyplnili. Zo zostávajúcich 48 žien šesť (11,7 %) uviedlo konzumáciu alkoholu počas tehotenstva. Medián koncentrácií EtG a EtS bol 49,6 ng/g a 13,9 ng/g. U žien, ktoré uviedli konzumáciu alkoholu, boli mediány oboch biomarkerov vyššie v porovnaní so ženami, ktoré alkohol neudávali. Hodnoty EtG presahujúce 30 ng/g – ktoré podľa niektorých štúdií predstavujú hraničnú hodnotu pre expozíciu alkoholu – boli namerané u 82,35 % žien, ktoré uviedli abstinenciu počas tehotenstva. Naša štúdia potvrdzuje, že EtG a EtS sú spoľahlivé markery expozície etanolu v smolke novorodencov. Nepodarilo sa nám však stanoviť jednoznačné hraničné hodnoty týchto markerov pre diagnostiku PAE. Vysoké hladiny EtG u žien, ktoré popreli konzumáciu alkoholu, môžu byť dôsledkom expozície etanolu z iných zdrojov a/alebo endogénnej produkcie. Zostáva tiež možnosť neúplnej alebo nepresnej výpovede v dotazníkoch.

Kľúčové slová: fetálny alkoholový syndróm – mekonium – biomarkery – expozícia alkoholu počas tehotenstva

Summary: Prenatal alcohol exposure (PAE), with a global prevalence of approximately 10%, is the most common preventable cause of fetal morbidity, with fetal alcohol syndrome representing its most severe manifestation. The current gold standard for diagnosing PAE relies on self-reported questionnaires; however, underreporting remains a significant limitation. Consequently, there is a need for objective diagnostic methods. Among the most promising biomarkers are ethanol metabolites present in the first stool of newborns (meconium). In this preliminary study, we quantified ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulfate (EtS) in meconium samples and compared the results with self-reported PAE data from questionnaires. The study included 51 pregnant women. A meconium sample was collected from each newborn and analyzed using liquid chromatography-mass spectrometry. All participants were asked to complete a questionnaire regarding alcohol consumption during pregnancy. EtG was detected in 41 samples (80.3%) and EtS was present in all 51 samples (100%). Three of the 51 women did not complete the questionnaire. Of the remaining 48, six (11.7%) reported alcohol consumption during pregnancy. The median concentrations of EtG and EtS were 49.6 ng/g and 13.9 ng/g, respectively. Median levels of both biomarkers were higher among women who reported alcohol use compared to those who denied it. Notably, EtG concentrations exceeding 30 ng/g – previously suggested in the literature as a potential cutoff for PAE – were found in 82.35% of women who reported no alcohol use. This study confirms that EtG and EtS are reliable markers of ethanol exposure in meconium. However, we were unable to determine definitive cutoff values for PAE based on these biomarkers. Elevated EtG levels in women who denied alcohol consumption may be attributable to alternative sources of ethanol exposure or endogenous ethanol production. The possibility of underreporting PAE also cannot be ruled out.

Key words: fetal alcohol syndrome – meconium – biomarkers – prenatal alcohol exposure

Úvod

Expozícia plodu alkoholu počas tehotenstva predstavuje najčastejšiu preventabilnú príčinu materskej, a predovšetkým fetálnej, morbidity. Jej celosvetová prevalencia sa pohybuje okolo 10 % [1], pričom v niektorých krajinách a rizikových populačných skupinách je ešte vyššia [2]. Rôzne spôsoby a vzorce konzumácie alkoholu počas tehotenstva môžu mať rôznorodý vplyv na vývoj plodu. Doposiaľ nebolo stanovené množstvo ani časový rámec konzumácie alkoholu, ktorý by bol považovaný za bezpečný. Z tohto dôvodu medzinárodné zdravotnícke a odborné organizácie konzumáciu alkoholu počas tehotenstva jednoznačne neodporúčajú [3].

Najzávažnejšou formou dôsledkov prenatalnej expozície alkoholu je fetálny alkoholový syndróm (FAS), ktorý je súčasťou širšieho spektra fetálnych alkoholových porúch (FASD) [4]. Ich prevalencia v bežnej populácii sa odhaduje na približne 0,77 %, pričom v niektorých regiónoch, ako je Severná Amerika a Európa, môže dosahovať až 2–5 % [5]. Podľa štúdií sa predpokladá, že z 13 matiek, ktoré počas tehotenstva preukázateľne konzumovali alkohol, jedna porodí dieťa s FASD [6], pričom FAS sa vyskytne u jednej zo 67 takýchto matiek [4]. Spektrum prejavov FASD môže zahŕňať morfológické abnormality tváre, srdca, centrálného nervového systému, rastovú retardáciu, ako aj rôzne nešpecifické neurobehaviorálne poruchy a odchýlky [7]. Napriek existencii viacerých diagnostických a klasifikačných systémov je v dôsledku ich nejednotnosti náročné zachytiť všetky prípady, najmä v ranom štádiu, a obzvlášť v prípadoch, kde chýbajú morfológické príznaky [8].

Jednou z možností zisťovania expozície alkoholu počas tehotenstva sú dotazníky. Ich výpovedná hodnota je však obmedzená, pretože nie je možné overiť pravdivosť uvedených údajov. Štúdie preukázali, že aj ženy s potvrdenou konzumáciou alkoholu túto skutočnosť často nepriznali [9].

Diagnostické aj terapeutické možnosti pri FASD sú, napriek prebiehajúcej výskumu, stále značne obmedzené. Mnohé prípady zostávajú nediagnostikované alebo sú diagnostikované oneskorene, často až v priebehu života postihnutého jedinca. Liečba si vo väčšine prípadov vyžaduje celoživotné multidisciplinárne úsilie a predstavuje výraznú záťaž pre zdravotnícky, sociálny aj ekonomický systém [2,8–10].

Z uvedených dôvodov boli realizované viaceré štúdie zamerané na hľadanie objektívnych metód na zistenie konzumácie alkoholu počas tehotenstva [3]. Skúmali sa rôzne biomarkery v biologických materiáloch matky aj plodu, ako sú krv, moč, vlasy, nechty či smolka [11]. Smolka novorodenca sa začína tvoriť približne od 20. týždňa tehotenstva, čo z nej robí vhodný biologický materiál na zistenie chronickej expozície alkoholu počas dlhého obdobia gravidity, hoci je dostupná len počas prvých troch dní po pôrode [12]. Podľa viacerých štúdií je práve smolka považovaná za najvhodnejší materiál na detekciu intrauterinnej expozície alkoholu [13].

Doterajšie výskumy sa zameriavali na detekciu rôznych metabolitov etanolu v smolke novorodenca. Medzi najperspektívnejšie biomarkery patrili etylestery mastných kyselín, etylglukuronid (EtG) a etylsulfát (EtS), ktoré preukázali najvyššiu zhodu s údajmi získanými z dotazníkov. Napriek tomu výsledky doterajších štúdií zatiaľ neumožňujú stanoviť jednoznačné hraničné (cut-off) hodnoty týchto markerov pre všeobecné použitie v populácii [12–15].

Cieľom tejto pilotnej štúdie bolo stanoviť prítomnosť biomarkerov etylalkoholu (EtG a EtS) v populácii tehotných žien na Slovensku a porovnať ich koncentrácie s údajmi získanými z dotazníkov o konzumácii alkoholu počas tehotenstva.

Štúdia bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice Bratislava dňa 12. 10. 2022 (EK/153/2022).

Metódy

Metodický postup rekrutácie probandiek a dotazníkové šetrenie

Pacientky do štúdie boli rekrutované v prenatalnej poradni II. Gynekologicko-pôrodníckej kliniky v 36. týždni tehotnosti. Po pôrode bola odobraná vzorka smolky každému novorodencovi a odoslaná na analýzu. Každý rodič bol po pôrode vydaný skriningový dotazník ohľadne konzumácie alkoholu. Najlepšie skúsenosti v populácii tehotných sú s T-ACE skriningovým dotazníkom a s WHO hodnotením pomocou dotazníku AUDIT.

Metodický postup chemickej analýzy vzorky smolky

Vzorka sa odoberala do plastových uzatvárateľných kontajnerov, zmrazila sa na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a následne sa transportovala na Chemický ústav Slovenskej akadémie vied (CHÚ SAV). Po rozmrazení sa vzorka extrahovala pomocou vortexu a ultrazvuku do dvojfázového systému voda – hexán, pričom polárne metabolity etylglukuronid a etylsulfát ostali v polárnom rozpúšťadle a nepolárne metabolity ako sú etylestery mastných kyselín a fosfatidyletanolu prešli do nepolárneho rozpúšťadla. Následne sa centrifugáciou oddelili pevné zvyšky materiálu a odobrali sa alikvotné vzorky. Polárna fáza sa po filtrácii analyzovala pomocou kvapalinovej chromatografie (LC-MS). Chromatograf je vybavený s hmotnostnými detektormi s trojitým kvadrupólom umožňujúcim meranie MS2. Detekcia sa uskutočnila metódou selekcie iónov o zvolenej hmotnosti na prvom kvadrupóle, následne štiepenie týchto iónov na druhom kvadrupóle a nakoniec znova selekcia vybraného fragmentu o zvolenej hmotnosti a jeho detekcia na poslednom kvadrupóle. Táto metóda má vysokú špecifitu a citlivosť dosahujúcu detekčné limity ppt. Kvantifikácia sa robila pomocou štandardov.

Štatistické spracovanie

Získané údaje z dotazníkov a z analýz boli vložené do Microsoft Excel a štatisticky

spracované pomocou software OpenEpi. Za štatisticky významnú bola považovaná hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Do pilotnej štúdie bolo zaradených 51 žien, ktoré porodili na II. Gynekologicko-pôrodníckej klinike v Bratislave. Od troch účastníčok sa nepodarilo získať údaje z dotazníkov. Zo zostávajúcich 48 žien len šesť (11,76 %) uviedlo konzumáciu alkoholu počas tehotenstva. Vo všetkých prípadoch išlo o malé množstvo (1–3 alkoholické nápoje za mesiac) (tab. 1).

Etylglukuronid (EtG) bol detegovaný v 41 vzorkách smolky s mediánom 49,6 ng/g (rozsah: 11,8–288 030,7 ng/g). V deviatich vzorkách EtG detegovaný nebol. Zo žien, ktorých vzorky nevykazovali prítomnosť EtG, sedem uviedlo abstinenciu a dve uviedli konzumáciu alkoholu počas tehotenstva. V skupine žien, ktoré neudávali konzumáciu alkoholu, bol medián EtG nižší (43 ng/g) v porovnaní so skupinou žien, ktoré alkohol konzumovali (61,8 ng/g). Nepotvrdili sme však štatisticky významný vzťah medzi udanou konzumáciou alkoholu a nameranými hodnotami EtG v smolke (graf 1).

Všetky hodnoty EtG boli nad hranicou kvantifikácie podľa štúdie Himes et al., teda nad 5 ng/g. V 35 prípadoch hodnoty presiahli 30 ng/g, čo je podľa Himes et al. hranica spojená s preukázanou konzumáciou alkoholu počas tehotenstva na základe dotazníkových údajov. Všetky ženy, ktoré uviedli konzumáciu alkoholu, mali hodnotu EtG vyššiu ako 30 ng/g. Zo 34 žien, ktoré podľa dotazníkov alkohol nekonzumovali, malo až 28 hodnoty EtG nad touto hranicou.

Jedna vzorka vykazovala extrémne vysokú hodnotu EtG (288 030,7 ng/g). Pre túto pacientku však nemáme k dispozícii údaje z dotazníka o konzumácii alkoholu.

Etylsulfát (EtS) bol detegovaný vo všetkých 51 vzorkách smolky s mediánom 13,9 ng/g (rozsah: 2,9–204,2 ng/g).

Tab. 1. Koncentrácie EtG a EtS v smolke (ng/g). PAE áno = ženy, ktoré udali konzumáciu alkoholu v tehotnosti. PAE nie = ženy ktoré udali abstinenciu od alkoholu v tehotnosti. PAE neznáme = ženy ktoré nevyplnili dotazník. ND = nepodarilo sa stanoviť hodnotu markeru v smolke (not detected).

Tab. 1. Concentrations EtG and EtS in fly ash (ng/g). PAE yes = women who reported alcohol consumption during pregnancy. PAE no = women who reported abstinence from alcohol during pregnancy. PAE unknown = women who did not fill out the questionnaire. ND = it was not possible to determine the value of the marker in the smolt (not detected).

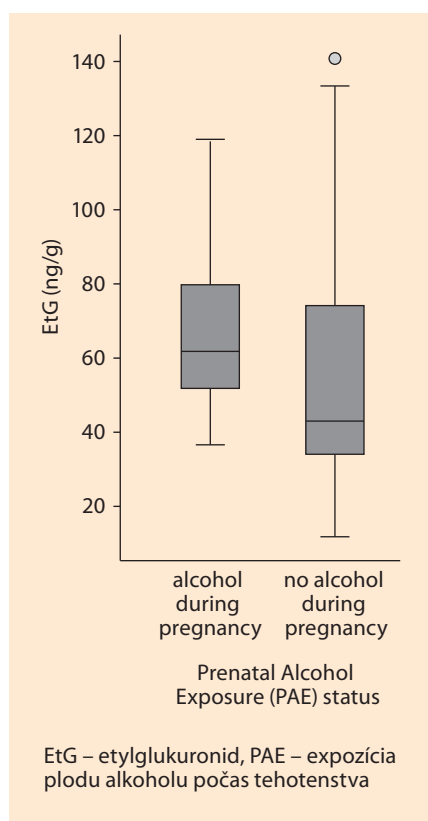
Vzorka	Etylglukuronid prepočet na navážku smolky (ng/g)	Etylsulfát prepočet na navážku smolky (ng/g)	Vzorka	Etylglukuronid prepočet na navážku smolky (ng/g)	Etylsulfát prepočet na navážku smolky (ng/g)
1	43,0	8,2	27	35,5	7,6
2	11,8	6,5	28	35,7	2,9
3	31,8	16,4	29	71,1	10,5
4	ND	7,8	30	16,0	24,4
5	74,4	15,3	31	ND	19,7
6	33,6	6,5	32	42,6	9,8
7	39,1	10,8	33	119,0	15,2
8	95,2	16,8	34	ND	11,6
9	ND	6,6	35	75,9	9,4
10	65,8	20,9	36	44,6	10,5
11	50,4	3,9	37	26,5	11,1
12	35,2	11,4	38	92,6	83,3
13	73,9	17,2	39	166,5	75,3
14	36,6	8,6	40	ND	54,7
15	38,0	27,5	41	108,6	13,3
16	22,6	31,5	42	140,8	15,4
17	56,9	27,3	43	193,9	23,4
18	35,1	24,0	44	ND	96,5
19	71,5	17,6	45	288 030,7	204,2
20	ND	15,7	46	66,7	3,7
21	84,4	8,4	47	55,1	5,4
22	ND	27,5	48	26,3	13,9
23	34,5	4,6	49	89,3	35,9
24	133,4	26,6	50	ND	10,8
25	22,2	12,4	51	48,8	20,4
26	25,9	3,2			

■ PAE áno ■ PAE neznáme □ PAE nie ND = not detected

EtG – etylglukuronid, EtS – etylsulfát, PAE – expozícia plodu alkoholu počas tehotenstva

Medián EtS bol nižší u žien, ktoré neudávali konzumáciu alkoholu (12 ng/g; rozsah: 2,9–83 ng/g), v porovnaní so ženami, ktoré alkohol konzumovali (15,4 ng/g; rozsah: 3,7–96,5 ng/g). Všetky hodnoty

EtS presiahli hranicu kvantifikácie podľa Himes et al., ktorá je 2,5 ng/g. Nepotvrdili sme však štatisticky významný vzťah medzi hladinami EtS a konzumáciou alkoholu počas tehotenstva (grafy 2, 3).



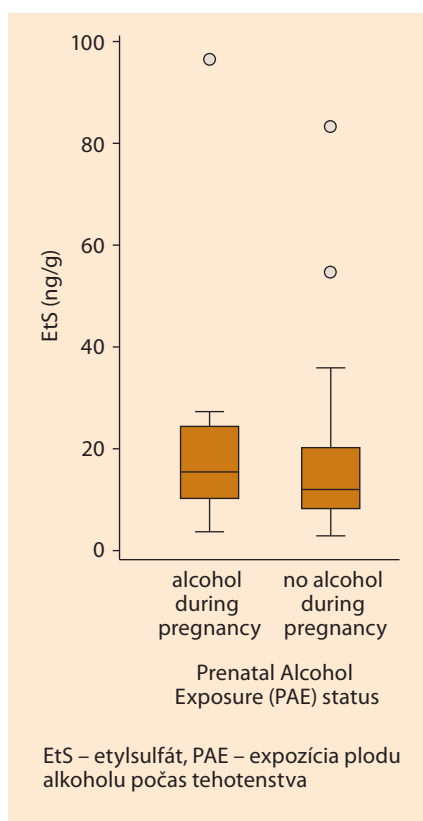
Graf 1. Porovnanie hodnôt etylglukuronidu zo smolky medzi skupinou žien, ktoré konzumovali alkohol počas tehotenstva oproti ženám, ktoré nekonzumovali alkohol počas tehotenstva.

Graph 1. Comparison of ethyl glucuronide levels in meconium between the group of women who consumed alcohol during pregnancy and women who did not consume alcohol during pregnancy.

Najvyššia hodnota EtS (204,2 ng/g) bola nameraná v rovnakej vzorke, v ktorej sa zistila aj najvyššia hodnota EtG.

Diskusia

Prevalencia konzumácie alkoholu počas tehotenstva v našej študijnej skupine bola 11,76 %, čo približne zodpovedá celosvetovej prevalencii udávanej na úrovni 10 % [1]. Naše výsledky podporujú vhodnosť použitia smolky ako biologického materiálu na detekciu biomarkerov expozície alkoholu počas tehotenstva. EtG bol detegovaný v 80,3 % vzoriek a EtS vo všetkých

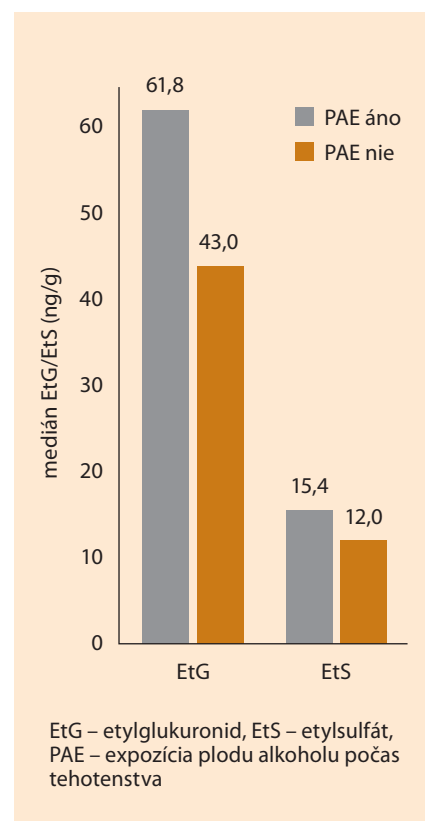


Graf 2. Porovnanie hodnôt etylsulfátu zo smolky medzi skupinou žien, ktoré konzumovali alkohol počas tehotenstva oproti ženám, ktoré nekonzumovali alkohol počas tehotenstva.

Graph 2. Comparison of ethyl sulphate levels in meconium between the group of women who consumed alcohol during pregnancy and women who did not consume alcohol during pregnancy.

(100 %) vzorkách nad hranicou detekcie. Tento nález môže potvrdzovať aj vyššiu stabilitu EtS v porovnaní s EtG pri vystavení externým faktorom, ako sú produkty obsahujúce alkohol, alebo pri niektorých ochoreniach ovplyvňujúcich metabolizmus alkoholu [15–17].

Zaujímavým zistením bolo, že v skupine žien, ktoré v dotazníkoch neuviedli konzumáciu alkoholu počas tehotenstva, až 82,35 % vykazovalo hodnoty EtG nad 30 ng/g. Táto hodnota je podľa Himes et al. v súčasnosti považovaná za najrelevantnejší dostupný objektívny ukazovateľ prenatálnej expozície



Graf 3. Porovnanie mediánu EtG a EtS (ng/g) medzi ženami, ktoré udávali konzumáciu alkoholu v tehotnosti a ženami, ktoré abstinovali v tehotnosti. PAE áno = ženy, ktoré udávali konzumáciu alkoholu v tehotnosti. PAE nie = ženy, ktoré udávali abstinenciu od alkoholu v tehotnosti.

Graph 3. Comparison of median EtG and EtS (ng/g) between women who reported alcohol consumption during pregnancy and women who abstained during pregnancy. PAE yes = women who reported alcohol consumption during pregnancy. PAE no = women who reported abstinence from alcohol during pregnancy.

alkoholu. Možným vysvetlením tohto nesúladu je nepresné alebo neúplné vyplnenie dotazníkov. Alternatívne môže ísť o exogénny prísun etylalkoholu, napríklad prostredníctvom ústnych vôd, dezinfekčných prostriedkov na ruky, alebo konzumáciou nealkoholických nápojov (najčastejšie piva), prípadne o endogénnu produkciu alebo znížené odbúravanie EtG. Tieto faktory však neboli

súčasťou aktuálneho dotazníka a ich zahrnutie by mohlo významne prispieť k presnosti budúcich štúdií [14–18].

Vzhľadom na obmedzenú veľkosť skúmanej vzorky a nízky počet žien, ktoré v dotazníkoch uviedli konzumáciu alkoholu počas tehotenstva, nebolo možné stanoviť spoľahlivé cutoff hodnoty pre EtG a EtS, ktoré by v našej populácii jednoznačne indikovali prenatálnu expozíciu etylalkoholu. Pre určenie takýchto hraničných hodnôt by bolo nevyhnutné pracovať so širšou a reprezentatívnejšou skupinou žien, v ktorej by bol vyšší podiel účastníčok, ktoré vierohodne priznávajú konzumáciu alkoholu počas gravidity. Presnosť týchto údajov je však v praxi často limitovaná vplyvom stigmatizácie a obáv z odsúdenia zo strany zdravotníkov či spoločnosti [2]. To môže viesť k podhodnoteniu výskytu expozície alkoholu, a tým aj k skresleniu výsledkov korelácie medzi biomarkermi a dotazníkovými údajmi. Navyše, aj pri vyššom počte priznanej konzumácie alkoholu je často ťažké získať presné údaje o množstve, frekvencii a čase požitia alkoholu, čo sú všetko faktory ovplyvňujúce koncentráciu biomarkerov v smolke [3,9].

Z metodologického hľadiska by bolo vhodné, aby budúce výskumy cielene zahrnuli rizikovejšie skupiny žien – napríklad ženy s anamnézou závislosti, ženy v sociálne znevýhodnených podmienkach, alebo pacientky so známami psychickej alebo psychiatrickej komorbidity, kde je vyššia pravdepodobnosť prenatálnej expozície alkoholu [1]. Paralelne s touto skupinou by mala byť zahrnutá aj dostatočne veľká kontrolná skupina žien, ktoré alkohol počas tehotenstva jednoznačne nekonzumovali, čo by umožnilo dôveryhodnejšie porovnanie medzi skupinami a presnejšie určenie diagnostických hraníc biomarkerov. Dôležitým predpokladom pre takýto výskum by bolo doplnenie štandardizovaného dotazníka o ďalšie faktory, ktoré môžu ovplyvniť hladiny EtG a EtS – ako sú používanie produktov s obsahom alkoholu (ústne vody, dezinfekčné prostriedky),

typ stravovania, prítomnosť infekcií alebo porúch metabolizmu, ako aj celkový zdravotný stav matky. Zaradenie týchto premenných by mohlo pomôcť rozlíšiť skutočnú expozíciu alkoholu od iných zdrojov zvýšenej hladiny biomarkerov a zároveň zvýšiť špecifitu a senzitivitu laboratórneho testovania [13].

Získanie takýchto podrobnejších údajov a ich následné využitie v širších, metodologicky robustných štúdiách predstavuje logický a nevyhnutný krok v úsilí o zavedenie objektívnej a spoľahlivej diagnostiky prenatálnej expozície alkoholu. Práve touto cestou sa plánujeme uberať v pokračovaní nášho výskumu.

Záver

Expozícia alkoholu počas tehotenstva a FAS patria medzi najčastejšie preventabilné príčiny fetálnej morbidity, pričom majú významný dopad na zdravotnícky, ekonomický aj sociálny systém [1,4,10]. Diagnostika sa v súčasnosti opiera najmä o sebahodnotenie spotreby alkoholu prostredníctvom dotazníkov, ktoré však nie sú dostatočne spoľahlivé. Z tohto dôvodu je nevyhnutné zlepšiť objektívne metódy diagnostiky expozície alkoholu počas tehotenstva, čo však predstavuje nemalú výzvu [3,12].

Za najvýznamnejšie biomarkery konzumácie alkoholu v tehotenstve sa v súčasnosti považujú etylglukuronid a etylsulfát zo smolky novorodenca. Viaceré štúdie, vrátane našich vlastných výsledkov potvrdili, že tieto biomarkery predstavujú vhodný a spoľahlivý spôsob objektívneho stanovenia prítomnosti metabolitov alkoholu v smolke. Navyše, na základe štúdie Himes et al. možno hodnoty EtG nad 30 ng/g považovať za objektívny dôkaz expozície plodu alkoholu v tehotenstve [13,15].

Jednoznačná interpretácia výsledkov s univerzálne platnými hraničnými hodnotami však zatiaľ chýba. Na dosiahnutie spoľahlivej a objektívnej diagnostiky FASD, ktorá by umožnila včasnú intervenciu, bude potrebný ďalší rozsiahly výskum [15].

Literatúra

1. Popova S, Charness ME, Burd L et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Nat Rev Dis Primer* 2023; 9(1): 11. doi: 10.1038/s41572-023-00420-x.
2. Dejong K, Olyaei A, Lo JO. Alcohol use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019; 62(1): 142–155. doi: 10.1097/GRF.0000000000000414.
3. Hur YM, Choi J, Park S et al. Prenatal maternal alcohol exposure: diagnosis and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol Sci* 2022; 65(5): 385–394. doi: 10.5468/ogs.22123.
4. Popova S, Lange S, Probst C et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(3): e290–e299. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9.
5. Wozniak JR, Riley EP, Charness ME. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorders. *Lancet Neurol* 2019; 18(8): 760–770. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30150-4.
6. Lees B, Mewton L, Jacobus J et al. Association of prenatal alcohol exposure with psychological, behavioral, and neurodevelopmental outcomes in children from the adolescent brain cognitive development study. *Am J Psychiatry* 2020; 177(11): 1060–1072. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010086.
7. Dörrie N, Föcker M, Freunschtl I et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23(10): 863–875. doi: 10.1007/s00787-014-0571-6.
8. Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal alcohol spectrum disorders: a review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2019; 43(6): 1046–1062. doi: 10.1111/acer.14040.
9. Jańczewska I, Wierzbja J, Cichoń-Kotek M et al. Fetal alcohol spectrum disorders – diagnostic difficulties in the neonatal period and new diagnostic approaches. *Dev Period Med* 2019; 23(1): 60–61. doi: 10.34763/devperiodmed.20192301.6066.
10. Jonsson E. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD): a policy perspective. *Can J Psychiatry* 2019; 64(3): 161–163. doi: 10.1177/0706743718773706.
11. Jones AW. Brief history of the alcohol biomarkers CDT, EtG, EtS, 5-HTOL, and PEth. *Drug Test Anal* 2024; 16(6): 570–587. doi: 10.1002/dta.3584.
12. Bager H, Christensen LP, Husby S et al. Biomarkers for the detection of prenatal alcohol exposure: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41(2): 251–261. doi: 10.1111/acer.13309.
13. Morini L, Marchei E, Vagnarelli F et al. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine exposure to ethanol. *Forensic Sci Int* 2010; 196(1–3): 74–77. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.12.035.
14. Walsham NE, Sherwood RA. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate. *Adv Clin Chem* 2014; 67: 47–71. doi: 10.1016/bs.acc.2014.09.006.
15. Himes SK, Dukes KA, Tripp T et al. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty

acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. Clin Chem 2015; 61(3): 523–532. doi: 10.1373/clinchem.2014.233718.

16. Helander A, Olsson I, Dahl H. Postcollection synthesis of ethyl glucuronide by bacteria in urine may cause false identification of alcohol consumption. Clin Chem 2007; 53(10): 1855–1857. doi: 10.1373/clinchem.2007.089482.

17. Costantino A, Digregorio EJ, Korn W et al. The effect of the use of mouthwash on ethylglucuronide concentrations in urine. J Anal Toxicol 2006; 30(9): 659–662. doi: 10.1093/jat/30.9.659.

18. Thierauf A. Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulphate after the consumption of “non-alcoholic” beer. Forensic Sci Int. 2010 [online]. Available from: https://www.academia.edu/73715232/Urine_tested_positive_for_ethyl_glucuronide_and_ethyl_sulphate_after_the_consumption_of_non_alcoholic_beer.

ORCID autorov

A. Chyba 0009-0008-3155-3739

J. Záhumenský 0000-0003-0475-6035

P. Pšenková 0000-0002-5706-9936

Doručené/Submitted: 27. 4. 2025

Prijaté/Accepted: 5. 8. 2025

MUDr. Maroš Bodá

II. Gynekologicko-pôrodná klinika

LF UK a UN Bratislava

Ružinovská 6

826 06 Bratislava

Slovenská republika

marosboda@gmail.com

Publikačné etika: Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritériá pre publikácie zasielané do bio medicínskych časopisov.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt záujmov: Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie/práce nemajú žiadny konflikt záujmov.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.