

Kamil K. HOZYASZ¹
 Zofia DUDKIEWICZ²
 Barbara OFFERT²
 Włodzimierz PIWOWAR²
 Joanna CZERWIŃSKA¹
 Zbigniew SUROWIEC²

Palenie tytoniu przez matkę przed zajściem w ciążę i występowanie innych czynników ryzyka urodzenia dziecka z rozszczepem twarzoczaszki

Preconceptional cigarette smoking and other risk factors for giving birth to a child with orofacial cleft

¹Klinika Pediatrii, Instytut Matki Dziecka, Warszawa
 Kierownik: Dr med. Barbara Radomska

²Klinika Chirurgii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki Dziecka Warszawa
 Kierownik: Prof. dr med. Zofia Dudkiewicz

Dodatkowe słowa kluczowe:

rozszczep podniebienia
 palenie papierosów
 rozpuszczalniki
 przeziębienie
 stres psychogeny
 witaminy

Additional key words:

cleft palate
 cigarette smoking
 solvents
 common cold
 psychogenic stress
 vitamins

Środowiskowymi czynnikami ryzyka wystąpienia rozszczepu twarzoczaszki u potomstwa są m.in.: ekspozycja matki na dym tytoniowy, infekcje wirusowe oraz narażenie na stres psychogeny. 247 matek dzieci z rozszczepem twarzoczaszki wypełniło ankietę dotyczącą okresu okołokoncepcyjnego. 29,6% uczestniczek badania paliło tytoń przed zajściem w ciążę. Zawodowe narażenie na chemiczne rozpuszczalniki, przeżycie stresujących wydarzeń oraz infekcję przeziębieniową we wczesnej ciąży deklarowało odpowiednio: 6,3%, 5,2% oraz 25,2% kobiet. Pośród matek palącymi i niepalącymi stwierdzono różnice w: prekonceptyjnym przyjmowaniu kwasu foliowego (5,5% vs. 19,9%) oraz preparatów wielowitaminowych (2,8% vs. 6,4%), korzystaniu z porady prekonceptyjnej (15,3% vs. 30,4%), czy późnym udawaniami się na pierwszą wizytę prenatalną (>12 tygodnia ciąży; 6,2% vs. 1,9%). Zachowania prozdrowotne kobiet w wieku prokreacyjnym wymagają zmiany.

Evidence suggests an association between orofacial clefts and maternal smoking, common cold, and stressful life events. 247 mothers of children with an orofacial cleft completed a self-administered survey with questions concerning obstetric history. Of these, 29.6% were smokers in pre-conceptional period. 6.3%, 5.2% and 25.2% of participants reported working exposure to solvents, stressful life events, and common cold in the early pregnancy, respectively. Differences were seen between smokers and non-smokers for preconceptional folic acid supplementation (5.6% vs. 19.9%), multivitamin use (2.8% vs. 6.4%), preconceptional health care utilization (15.3% vs. 30.4%), and late enrollment for prenatal care (>12 weeks of gestation; 6.2% vs. 1.9%). Improved lifestyles of women of childbearing age is required.

Wstęp

Rozszczepy twarzoczaszki, występujące u ok. 1/500-1/1000 żywo urodzonych noworodków i u ok. 12/100 poronionych płodów, są jednymi z najczęstszych wad wrodzonych. Etiologia rozszczepów twarzoczaszki jest złożona [5,7,16]. Odgrywają w niej rolę czynniki genetyczne i środowiskowe [5,10]. Na podstawie badań epidemiologicznych i embriologicznych rozszczepy podniebienia oraz rozszczepy wargi połączone, lub nie, z rozszczepem podniebienia są uważane za oddzielne typy wad wrodzonych twarzoczaszki, jednakże biologiczno-środowiskowe uwarunkowania dla nich często wspólne [16]. Metaanaliza Little'a *et al.* [15], obejmująca 24 badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, wykazała dla palących matek podobne względne ryzyko (RR) urodzenia dziecka z rozszczepem podniebienia oraz z rozszczepem wargi połączonym, lub nie, z rozszczepem podniebienia - odpowiednio 1,22 (95%CI: 1,10-1,35) i 1,34 (95%CI: 1,25-1,34). Poznano niektóre genetyczne uwarunkowania zwiększonej podatności do występowania rozszczepów

twarzoczaszki wskutek ekspozycji na dym tytoniowy [21].

Infekcje przeziębieniowe oraz silny stres psychogeny w okresie palatogenezy stanowią również wspólny czynnik ryzyka dla rozszczepów podniebienia pierwotnego i wtórnego [1,3,6,17]. W 2008 r. Johnson i Little [12] przeprowadzili metaanalizę badań obserwacyjnych dotyczących wpływu stosowania przez matkę preparatów wielowitaminowych oraz kwasu foliowego na ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem twarzoczaszki. Sam kwas foliowy wykazuje ograniczone działanie ochronne, natomiast preparaty wielowitaminowe istotnie zmniejszają ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi z, lub bez, rozszczepu podniebienia (OR 0,75; 95%CI 0,65-0,88; analizowano 22 badania) oraz z rozszczepem podniebienia (OR 0,88; 95%CI 0,76-1,01; analizowano 21 badań).

Celem pracy była analiza częstości występowania palenia papierosów oraz innych środowiskowych czynników ryzyka zaburzeń palatogenezy u matek polskich dzieci z rozszczepem twarzoczaszki.

Adres do korespondencji:
 Dr med. Kamil K. Hozyasz
 Klinika Pediatrii
 Instytut Matki i Dziecka
 01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a
 e-mail: kamil.hozyasz@imid.med.pl

Materiał i metody

Przedmiot badań stanowiła ankieta, rutynowo wypełniana przez matkę, część historii choroby pacjenta z rozszczepem twarzoczaszki hospitalizowanego w Klinice Chirurgii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka. Do badań włączono 247 historii choroby dzieci z rozszczepem urodzonych w latach 2005-2008, w których odpowiedziano co najmniej na połowę pytań. Analizowano informacje dotyczące: 1. palenia tytoniu przez kobietę w okresie okołokoncepcyjnym, 2. przedciążowego masy ciała i wysokości (obliczono wskaźnik masy ciała BMI, będący ilorazem masy ciała /kg/ i kwadratu wysokości ciała /m²/), 3. przyjmowania kwasu foliowego i/lub preparatów wielowitaminowych przed zajściem w ciążę, 4. zasięgnięcia porady lekarskiej przed zajściem w ciążę, 5. wieku ciąży w chwili pierwszej wizyty u ginekologa/położnika oraz zaleconych wówczas preparatów witaminowych, 6. występowania nasilonych infekcji przeziębieniowych na początku ciąży, 7. narażenia na ekstremalny stres na początku ciąży (zgon bliskiej osoby, udział w wypadku komunikacyjnym, etc.), 8. zawodowego kontaktu matki w okresie okołokoncepcyjnym z substancjami szkodliwymi dla zarodka (farby, rozpuszczalniki, kleje, środki do galwanizacji i lutowania, fryzjerskie środki do „trwałej” [4,13]).

Wyniki

Papierosy w okresie prenatalnym paliło 29,6% matek dzieci z rozszczepem twarzoczaszki. Przedciążowe BMI mniejsze od zalecanego (<19,8 kg/m²) i większe od zalecanego (>26 kg/m²) stwierdzono odpowiednio u 34,7% i 6,1% kobiet palących oraz 32,4% i 14% niepalących (tabela I).

Tylko u 4,4% kobiet niepalących BMI było większe od 30 kg/m². 11 spośród 175 uczestniczek badania (6,3%), które udzieliły odpowiedzi na pytanie dotyczące miejsca pracy w okresie okołokoncepcyjnym, było narażone na szkodliwość takie jak farby, rozpuszczalniki i kleje (n=10) oraz środki do galwanizacji i lutowania (n=1). W pierwszym trymestrze ciąży 5,2% (12/232) kobiet doświadczyło silnego stresu, np. związanego ze zgonem męża lub udziałem w wypadku komunikacyjnym. Nasiloną infekcję przeziębieniową przeżyła co czwarta matka, przy czym nieznacznie częściej chorowały osoby niepalące niż palące (26,5% vs. 22%). Kobiety palące rzadziej zasięgały porady prekonceptyjnej oraz trzykrotnie częściej udawały się na pierwszą wizytę do położnika w zaawansowanej ciąży (tab.I). Osoby palące rzadziej od niepalących suplementowały się witaminami (tab. I). Tylko 79,3% (180/227) ciężarnych podczas pierwszej porady ginekologiczno-położniczej otrzymało zalecenie kontynuacji/rozpoczęcia przyjmowania kwasu foliowego.

Dyskusja

Ok. 30% matek dzieci z rozszczepem twarzoczaszki, urodzonych w latach 2005-2008, paliło tytoń w okresie około koncepcyjnym. W Polsce, pomimo aktywnej kampanii antynikotynowej, odsetek palących ciężarnych jest nadal wysoki (22-28%) [2,11]. W poprzednim naszym badaniu

Tabela I

Korzystanie z poradnictwa oraz przedciążowa suplementacja witaminowa.

Periconceptional health care utilization and use of vitamin supplements.

Parametr	Matki ogółem		Matki niepalące		Matki palące	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
1. Porada przedciążowa	63/243	25,9	52/171	30,4	11/72	15,3
2. Pierwsza wizyta u ginekologa po12 Hbd	7/227	3,1	3/162	1,9	4/65	6,2
3. Prawidłowe przedciążowe BMI	102/185	55,1	73/136	53,7	29/49	59,2
4. Prekonceptyjne stosowanie kwasu foliowego	38/243	15,6	34/171	19,9	4/72	5,6
5. Prekonceptyjne stosowanie preparatów wielowitaminowych	13/242	5,4	11/171	6,4	2/71	2,8

30,4% z 92 matek dzieci z rozszczepem twarzoczaszki urodzonych w latach 2000-2003 paliło tytoń [8], co sugeruje utrzymywanie się nałogu na niezmiennie wysokim poziomie w tej populacji kobiet. Związek palenia tytoniu z ryzykiem występowania niektórych wad wrodzonych, jak np. rozszczepów twarzoczaszki, craniosynostosis i wrodzonych wad kończyn, jest dobrze udokumentowany wynikami prac, wykorzystujących badania ankietowe [21]. Przedmiotem analizy *Shawa et al.* z 2009r. [20] były archiwalne próbki surowic pobranych w drugim trymestrze ciąży. Badanie na obecność kotyniny ponad 180 tys. próbek, spośród których 89 pochodziło od matek dzieci z rozszczepem twarzoczaszki, potwierdziło, że ekspozycja na nikotynę związana jest z ponad dwukrotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia tej wady (2,1; 95%CI:1,0-4,4). Stwierdziliśmy występowanie różnic pomiędzy palącymi i niepalącymi matkami w zakresie korzystania z porad lekarskich oraz stosowania suplementacji witaminowej, które przypuszczalnie dodatkowo zwiększają ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem twarzoczaszki. Niepokojąca jest obserwacja, że 1/5 ankietowanych deklarowała nieuzyskanie informacji na temat konieczności przyjmowania kwasu foliowego podczas pierwszej prenatalnej wizyty u lekarza.

Stosunkowo wysoki odsetek kobiet był eksponowany w miejscu pracy na toksyny związane z zaburzeniami palatogenezy. Poprawa sytuacji w tym zakresie nie będzie łatwa z powodu wysokiego udziału ciąż nieplanowanych u Polek oraz trudnej sytuacji na rodzimym rynku pracy. Przeziębienie i hipertermia, także pozainfekcyjna związana z korzystaniem z solarium i sauny, są od dawna znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń embriogenezy [10]. Wysoki odsetek kobiet, relacjonujących infekcję wirusową w pierwszym trymestrze ciąży (25,2%), nie odbiegał od danych przedstawionych przez innych badaczy (24-33%) [1,18].

Blisko połowa badanych kobiet nie miała optymalnego przedciążowego BMI (19,8-26 kg/m² [8,23]). Wyniki wielu badań sugerują związek pomiędzy otyłością matki a zwiększonym ryzykiem rozszczepu twarzoczaszki [22]. Tylko 3,2% matek objętych naszą analizą było otyłych. W poprzedniej pracy, dotyczącej związku wskaźnika masy ciała matki z rozszczepami twarzoczaszki, nie stwierdziliśmy powiązań między wysokim prekonceptyjnym BMI a ryzykiem urodzenia dziecka z rozszczepem twarzoczaszki w populacji polskiej, natomiast obserwo-

waliśmy częste występowanie niskiego przedciążowego BMI u matek dzieci z izolowanym rozszczepem wargi [8]. W prezentowanym obecnie badaniu co 20-ta ciężarna doświadczyła ekstremalnego stresu w okresie organogenezy. Retrospektywne badania epidemiologiczne, jak i doświadczalne, wykazały szkodliwe oddziaływanie stresu psychogenego na palatogenezę [3,10,14,19].

Wnioski

Wiedza o konieczności szczególnej dbałości o zdrowie w ciąży nadal wymaga popularyzacji. Niezbędna jest również edukacja kobiet o konieczności przygotowania się do ciąży, w tym zaprzestania palenia tytoniu.

W okresie prekonceptyjnym palące matki dzieci z rozszczepami twarzoczaszki, w porównaniu do niepalących, rzadziej korzystały z porad lekarskich oraz rzadziej przyjmowały preparaty witaminowe.

Piśmiennictwo

1. **Acs N., Bannhid F., Horvath-Puho E., Czeizel A.E.:** Population-based case-control study of the common cold during pregnancy and congenital abnormalities. *Eur. J. Epidemiol.* 2006, 21, 65.
2. **Adamek R., Klejewski A., Urbaniak T. i wsp.:** Społeczno-ekonomiczne uwarunkowania palenia tytoniu w czasie ciąży a urodzeniowa masa ciała noworodków. *Przegl. Lek.* 2007, 64, 622.
3. **Carmichael S.L., Shaw G.M., Yang W. et al.:** Maternal stressful life events and risk of birth defects. *Epidemiology* 2007, 18, 356.
4. **Chevrier C., Dananche B., Bahau M. et al.:** Occupational exposure to organic solvents mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. *Occup. Environ. Med.* 2006, 63, 617.
5. **Dudkiewicz Z.:** Rozszczep wargi i podniebienia w świetle współczesnych poglądów. *Med. Wieku Rozwoj.* 1997, 1, 667.
6. **Fathallah Z.F.:** Effects of socioeconomic factors on the incidence and pattern of oro-facial cleft. *Bas. J. Surg.* 2007, 13, 1.
7. **Hortis-Dzierzbicka M., Dudkiewicz Z.:** Rozszczep wargi i/lub podniebienia - aktualne poglądy na etiopatogenezę i leczenie. *Nowa Pediatr.* 1999, 16, 50.
8. **Hozyasz K. Milanowski A.:** Przedciążowy wskaźnik masy ciała (BMI) oraz przyrost masy ciała w ciąży u matek dzieci z typowymi rozszczepami czaszki twarzowej. *Przegl. Pediatr.* 2005, 35, 117.
9. **Hozyasz K.K.:** Palenie papierosów w ciąży a występowanie wad rozszczepowych twarzoczaszki u potomstwa. [W:] *Choroby odytoniowe (monografia)*, red. E. Florek, W. Piekoszewski, Akademia Medyczna, Poznań 2003, 65.
10. **Hozyasz K.K.:** Rozszczepy wargi i/lub podniebienia a środowiskowe czynniki ryzyka. *Pediatr. Pol.* 2006, 80, 180.
11. **Jagielska I., Kazdepka-Ziemińska A., Racinowski F. i wsp.:** Zjawisko nikotynizmu wśród ciężarnych. Palenie papierosów w ciąży a stan noworodka. *Przegl. Lek.* 2007, 64, 618.

12. **Johnson C.Y., Little J.:** Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int. J. Epidemiol.* 2008, 37, 1041.
13. **Laumon B., Martin J.L., Collet P. et al.:** Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case control study. *Reprod. Toxicol.* 1996, 10, 15.
14. **Lee Y.E., Byun S.K., Shin S. et al.:** Effect of maternal restraint stress on fetal development of ICR mice. *Exp. Anim.* 2008, 57, 19.
15. **Little J., Cardy A., Munger R.G.:** Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull. World Health Organ.* 2004, 82, 213.
16. **Meng L., Bian Z., Torensma R., Von den Hoff J.W.:** Biological mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *J. Dent. Res.* 2009, 88, 22.
17. **Montenegro M.A., Palomino H., Palomino H.M.:** The influence of earthquake-induced stress on human facial clefting and its stimulation in mice. *Arch. Oral Biol.* 1995, 40, 33.
18. **Peterka M., Tyrdek M., Likovsky Z. et al.:** Maternal hyperthermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts. *Acta Chir. Plast.* 1994, 36, 114.
19. **Rosenzweig S.:** Psychological stress in cleft palate etiology. *J. Dent. Res.* 1966, 45, 1585.
20. **Shaw G.M., Carmichael S.L., Vollset S.E. et al.:** Mid-pregnancy cotinine and risk of orofacial clefts and neural tube defects. *J. Pediatr.* 2009, 154, 17.
21. **Shi M., Wehby G.L., Murray J.C.:** Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res. C* 2008, 84, 16.
22. **Stothard K.J., Tennant P.W., Bell R., Rankin J.:** Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A.* 2009, 301, 636.
23. **Vause T., Martz P., Richard P., Gramlich L.:** Nutrition for healthy pregnancy outcomes. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2006, 31, 12.