

# Rozszczep wargi i podniebienia – czynniki ryzyka, diagnostyka prenatalna i konsekwencje zdrowotne

Cleft lip and palate – risk factors, prenatal diagnosis, and health consequences

Maria Bilińska<sup>1</sup>, Krzysztof Osmola<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika i Katedra Chirurgii Stomatologicznej UM, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej UM, Poznań, Polska

## Streszczenie

*Streszczenie: Rozszczepy wargi i/lub podniebienia stanowią zróżnicowaną i ważną grupę wad rozwojowych części twarzowej czaszki. Na świecie występują się z częstością 1/600-1000 żywych urodzeń. W Polsce pojawiają się średnio z częstością 2-3 przypadków na 1000 żywo urodzonych dzieci.*

*Proces prawidłowego formowania wargi i podniebienia może być zaburzony przez szereg różnych czynników, pośród których interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi (palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, stosowanie niektórych leków i ekspozycja na pewne substancje chemiczne) odgrywają niezwykle ważną rolę.*

*Praca skupia się na środowiskowych czynnikach ryzyka, diagnostyce prenatalnej i konsekwencjach zdrowotnych rozszczępów wargi i podniebienia.*

Słowa kluczowe: **rozzszczep wargi / rozzszczep podniebienia / czynniki ryzyka / diagnostyka prenatalna /**

## Abstract

*Cleft lip and/or palate is a diverse and important group of congenital malformations. The incidence is estimated at 1 in 600-1000 births worldwide. In Poland, there are 2-3 cases noted per 1000 live births.*

*The process of the formation of a correctly developed lip and palate can be impaired by a variety of factors, including the extremely important role of the interaction between genetic and environmental factors (smoking, alcohol consumption, medication use, and exposure to certain chemicals).*

*This study focuses on environmental risk factors, prenatal diagnosis, and health consequences of cleft lip and palate.*

Key words: **cleft lip / cleft palate / risk factors / prenatal diagnosis /**

## Adres do korespondencji:

Maria Bilińska  
Klinika i Katedra Chirurgii Stomatologicznej UM, Poznań  
60-812, Poznań, ul. Bukowska 70, Polska  
e-mail: bilinska@workmail.com

Otrzymano: 30.08.2014  
Zaakceptowano do druku: 30.10.2014

María Bilińska, Krzysztof Osmola. *Rozszczep wargi i podniebienia – czynniki ryzyka, diagnostyka prenatalna i konsekwencje zdrowotne.*

## Wprowadzenie

Rozszczepy wargi i/lub podniebienia stanowią zróżnicowaną i ważną grupę wad rozwojowych części twarzowej czaszki. Na świecie występują z częstością 1/600-1000 żywych urodzeń [1]. W Polsce pojawiają się średnio z częstością 2-3 przypadków na 1000 żywo urodzonych dzieci [2]. Rozszczepy można sklasyfikować opierając się na kryterium rozwojowym powstania wad, jako: rozszczep podniebienia pierwotnego (całkowity/ niecałkowity, jednostronny prawy lub lewy / środkowy / obustronny) rozszczep podniebienia wtórnego (całkowity / częściowy / podśluzówkowy) i rozszczep podniebienia pierwotnego oraz wtórnego (całkowity / częściowy; jednostronny prawy lub lewy / obustronny) [3].

Choć etiologia tych wad nie jest do końca poznana, przeprowadzone dotychczas badania potwierdzają, iż na występowanie rozszczepów wpływ mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Przeprowadzono liczne badania genetyczne celem oznaczenia genów kandydatów biorących udział w etiologii rozszczepów [4]. Stwierdzono częstsze występowanie izolowanego rozszczepu podniebienia oraz rozszczepu wargi i/lub podniebienia u bliźniąt monozygotycznych (36%) w porównaniu z bliźniątami heterozygotycznymi (4,7%) [5]. Badania epidemiologiczne podkreślają ważną rolę interakcji genów i czynników środowiskowych jako czynników odgrywających niezwykle ważną rolę w etiologii rozszczepów [6].

Mając to na uwadze, niebanalną rolę dla przyszłych matek ma odpowiednio wcześniej wprowadzona prewencja: informowanie o istniejących czynnikach ryzyka, zmiana szkodliwych nawyków (powstrzymanie się od palenia tytoniu i spożywania alkoholu, wprowadzenie odpowiedniej suplementacji, unikanie ekspozycji na pewne związki chemiczne itp.), umożliwienie przeprowadzenia badań prenatalnych oraz opieka poradni genetycznej nad pacjentkami wysokiego ryzyka. Większość potencjalnych czynników ryzyka może zostać rozpoznana wcześniej, podczas planowania poczęcia lub podczas konsultacji prenatalnych. Matki, które zostaną poinformowane przez lekarza prowadzącego o ryzyku wystąpienia rozszczepu wargi lub podniebienia u swojego potomstwa mają szansę zdobycia dodatkowych informacji dotyczących wady, zasięgnięcia konsultacji psychologicznej i możliwości zaplanowania leczenia dziecka jeszcze przed jego urodzeniem [7].

## Epidemiologia

Na całym świecie na 600-1000 żywo urodzonych dzieci jedno rodzi się z rozszczepem w obrębie twarzoczaszki [8]. W tę statystykę wliczają się wszystkie rodzaje rozszczepu: wargi (CL), podniebienia (CP) oraz jednoczesny rozszczep wargi i podniebienia (CLP) – występujące jako wada izolowana lub z zespołem wad. Najwyższy odsetek rozszczepów rozpoznaje się w populacji Azjatów i Indian (na poziomie 1 / 500 urodzeń). Najrzadziej występuje ona w populacji afrykańskiej (1:2500 żywych urodzeń). [9] Europejska populacja odznacza się średnim występowaniem wady z częstotliwością 1/1000 [10].

W około 70% przypadków rozszczep stanowi wrodzoną wadę izolowaną o skomplikowanej etiologii, prawdopodobnie opierającą się na progowym modelu dziedziczenia wieloczynnikowego, z uwzględnieniem genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka. Pozostałe 30% przypadków jest powiązane z wadami serca, kończyn, narządu wzroku i innymi wadami –

ich obecność sugeruje, iż czynnik etiologiczny – genetyczny lub teratogeny wywołał jednocześnie cały zestaw anomalii. Rozpoznano około 600 zespołów, w których skład wchodzi rozszczep wargi/podniebienia [11] np. zespół Van der Woude, Cri-du-chat, Treacher-Collins'a, Shprintzen'a-Golderga, czy sekwencja Pierre'a Robina.

Czynniki teratogenne stanowią ważną i stosunkowo łatwą do uniknięcia grupę czynników ryzyka dla wielu wad wrodzonych, w tym również rozszczepów w obrębie twarzoczaszki. Jednakże pomimo tej wiedzy oraz dostępu do nowoczesnych technologii ok 50% pacjentów z rozszczepami towarzyszącymi innym wadom, wykazuje mnogie wady wrodzone bez wyraźnej etiologii [12].

Występowanie rozszczepów twarzy powiązано również ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów, w tym piersi, mózgu i jelita grubego – zarówno u osób dotkniętych rozszczepem jak i ich rodzin [13, 14]. U dzieci z rozszczepami w obrębie twarzoczaszki często współistnieje zapalenie ucha, płuc, zaburzenia otologiczne oraz zaburzenia słuchu. Szczególnie duże znaczenie ma występowanie rozszczepów u osób mieszkających w krajach rozwijających się, gdzie dostęp do służby zdrowia może się okazać ograniczony [15].

Koszt leczenia jednego przypadku rozszczepu twarzoczaszki szacuje się na ok 200 000 dolarów [16].

Leczenie wymaga nierzadko wielu operacji chirurgicznych oraz opieki logopedy i laryngologa. Pomimo leczenia pacjent może doświadczać długotrwałych efektów psychologicznych – dowiedziono, iż pacjenci urodzeni z rozszczepem w obrębie twarzoczaszki wykazują większą tendencję do rozwoju problemów psychicznych i wyższą śmiertelność we wszystkich stadiach swojego życia [17].

Jest to wada obciążona olbrzymim brzemieniem socjalnym i ekonomicznym – problemy z integracją w społeczeństwie, z prawidłową mową, słyszeniem, czy połykaniem to tylko niektóre z możliwych komplikacji wynikających z rozszczepu w obrębie twarzoczaszki. Każdy z tych problemów może zostać rozwiązany z pomocą chirurgii, leczenia stomatologicznego, terapii logopedycznej i pomocy psychologa.

## Czynniki genetyczne

Na wystąpienie rozszczepu wargi/podniebienia wpływ mają działania i modyfikacje genów. Czynniki środowiskowe mogą być odpowiedzialne za wystąpienie zmian w genach lub mogą wchodzić w reakcje z wrodzonymi genetycznymi alteracjami skutkując powstawaniem rozszczepów. Wystąpienie wady zostało powiązane z defektami w obrębie czynników wzrostu i ich receptorów [18] w tym genów kodujących fibroblastyczny czynnik wzrostu 8 (FGF8) oraz jego receptor FGFR1. Gen kodujący transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-beta) jest kolejnym genem wpływającym na występowanie rozszczepów - TGF-beta3, wraz z jednoczesną inaktywacją jego receptora TGF3-betaR2 [19] oraz inaktywacją genu kodującego białko morfogenetyczne kości 7 (BMP7) [20]. Część autorów wykazała wpływ czynników transkrypcyjnych na wystąpienie rozszczepów, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w obrębie genów kodujących czynniki transkrypcyjne MSX1, [21] TBX22 [22] oraz IRF6 [23]. Część badań dowiodła, iż występowanie mutacji genu TGFA przy jednoczesnym paleniu wyrobów tytoniowych przez kobiety ciężarne znacząco nasila ryzyko wystąpienia rozszczepów [24].

Maria Bilińska, Krzysztof Osmola. Rozszczep wargi i podniebienia – czynniki ryzyka, diagnostyka prenatalna i konsekwencje zdrowotne.

Inne badania wykazały, iż noworodki z genotypem TGFA, których matki nie zażywały preparatów zawierających kwas foliowy częściej cierpiały na rozszczepy w obrębie twarzoczaszki [25]. Mutacja genu MTHFR wywołująca jego termolabilność uznawana jest za istotny czynnik ryzyka występowania wad rozwojowych cewy nerwowej, poprzez zmniejszenie stężenia kwasu foliowego w surowicy [26]. Szczególnie narażone na zaburzenia metabolizmu folianów są nosicielki genotypów 677TT oraz 677CT MTHFR [27]. Dla tych kobiet alternatywą suplementacji kwasem foliowym jest metafolina, omijająca szlaki metaboliczne charakterystyczne dla kwasu foliowego [28]. Witamina A pełni ważną rolę podczas rozwoju płodu – jej prawidłowe przyjmowanie zmniejsza ryzyko powstawania rozszczepu podniebienia, jednak jej nadmierne stosowanie może prowadzić do wystąpienia rozszczepów w obrębie twarzoczaszki. Najnowsze badania nie stwierdziły zwiększonego ryzyka przy suplementacji witaminy A poniżej 3000 µg na dobę – spożywanie produktów bogatych w witaminę A (mięso, wątroba, ser) jest kluczowe dla prawidłowego rozwoju płodu i nie powinno być potępiane [29].

## Czynniki środowiskowe

### *Wiek rodziców i występowanie rodzinne*

Metaanaliza wieku rodziców dzieci, rodzących się z rozszczepem podniebienia i/lub wargi wykazała, iż ojcowie w wieku powyżej 40 lat wykazują 58% wyższe ryzyko urodzenia potomka z rozszczepem podniebienia, zaś u matek starszych niż 40 lat, ryzyko wystąpienia rozszczepu podniebienia u dziecka zwiększa się o 28%, a ryzyko wystąpienia jednoczesnego rozszczepu wargi i podniebienia jest 56% wyższe [30]. Opieka poradni genetycznej jest wskazana u wszystkich pacjentów z rodzinnym występowaniem rozszczepów twarzoczaszki ze względu na ich heterogenną etiologię i istotną korelację z innymi wadami [31].

### *Nawyki, choroby matki, żywienie i czynniki środowiskowe*

Palenie tytoniu w okresie okołopoczęciowym może w poważny sposób zmodyfikować pewne geny, wpływając istotnie na ścieżki metaboliczne płodu i w konsekwencji rozwój rozszczepów twarzoczaszki [32]. W badaniu na populacji duńskiej potwierdzono negatywny wpływ palenia przy jednoczesnej obecności alleli TGF-A, nieznacznie zwiększający ryzyko wystąpienia rozszczepu wargi i podniebienia (ale nie izolowanego rozszczepu podniebienia) [33].

Spożywanie przez ciężarną alkoholu w wysokich dawkach w krótkim czasie może znacząco zwiększyć ryzyko wystąpienia rozszczepów twarzoczaszki [34]. Obecność wariantu ADH1C genu kodującego dehydrogenazę alkoholową dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia rozszczepu na skutek spożywania alkoholu przez ciężarną [35]. Również warianty trzech innych genów: TGF-A, TGF-B3 oraz MSX1 i ich interakcje z dwoma czynnikami środowiskowymi (spożywanie alkoholu i palenie tytoniu) figurują jako udowodniony dodatkowy czynnik ryzyka [36].

Leki i środki chemiczne z którymi ma kontakt ciężarna również mogą mieć wpływ na rozwój płodu. Do powstania rozszczepu w obrębie twarzoczaszki płodu może doprowadzić spożywanie przez ciężarną azotanów i azotynów [37], przewlekły kontakt z rozpuszczalnikami (benzen, toluen) [38] lub pestycydami [39]. Stosowanie niektórych leków takich jak allopuryinol [40] meto-

treksat [41] kortykosteroidy w maściach [42], laninamivir [43], difenylhydantoina [44], leków przeciwdrgawkowych takich jak kwas walproinowy i fenytoina może powodować występowanie rozszczepów [45]. Również kwestia nieprawidłowego żywienia, na przykład niedostatecznej suplementacji kwasu foliowego może doprowadzić do wystąpienia rozszczepów [46]. Prawidłowa suplementacja kwasu foliowego może zmniejszyć ryzyko wystąpienia rozszczepu [47], jednak mutacja w genie kodującym reduktazę MTHFR powoduje produkowanie jej termolabilnej postaci i zaburzenie aktywności, prowadzące do obniżenia stężenia kwasu foliowego w surowicy i zwiększenie ryzyka wystąpienia rozszczepu u potomstwa pomimo odpowiedniej suplementacji [48]. Inne czynniki środowiskowe wpływające na zwiększenie ryzyka wystąpienia rozszczepu to: infekcje, napromieniowanie, stres, nadwaga i hipertermia [49] a także narażenie na promieniowanie rentgenowskie.

## Diagnostyka

Diagnoza rozszczepu twarzoczaszki może zostać postawiona w okresie prenatalnym lub okołoporodowym. Prawdopodobieństwo wykrycia wady za pomocą badania ultrasonograficznego zależy od wieku płodu, stopnia wyszkolenia ultrasonografisty oraz użytej aparatury [50]. Nieprawidłowości w obrębie twarzoczaszki mogą być rozpoznane przy pomocy USG w 18-24 tygodniu, 13-14 tygodniu w przypadku usg przezbrzusznego a przy pomocy głowicy dopochwowej nawet wcześniej [51]. Rozszczep powinien być wykryty najpóźniej podczas obowiązkowego badania ultrasonograficznego w 20-22 tygodniu ciąży. Najnowsze techniki obrazowania 3D lub 4D umożliwiają dokładniejszą analizę obrazu i wykrycie nawet niewielkich rozszczepów, szczególnie przy zastosowaniu metody obrazowania 'flipped face' [52] i 'reverse face' [53]. Zwolenników zdobywa również wykonywanie rezonansu magnetycznego w 30 tygodniu ciąży do szczegółowej oceny nasilenia wad rozszczepowych [54, 55].

Wcześniejsze postawienie diagnozy umożliwia lepsze przygotowanie do przyjęcia na świat dziecka z rozszczepem w obrębie twarzoczaszki i przygotowanie się na możliwe komplikacje okołoporodowe. Należy pamiętać, że wada w obrębie twarzoczaszki może łączyć się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedwczesnego odklejenia łożyska a także eklampsji, czy koniecznością wykonania cesarskiego cięcia ze względu na wady towarzyszące. Noworodki ze stwierdzonymi rozszczepami w obrębie twarzoczaszki częściej wymagają wentylacji sztucznej po urodzeniu a ryzyko wystąpienia zespołu błon szklistych jest u nich dwukrotnie wyższe [56]. Możliwe jest również współistnienie wad serca, atrezji bądź stenozy jelita cienkiego, mikrognacji, anomalii ucha, wrodzonych wad układu krwionośnego i niektórych wrodzonych deformacji mięśniowo-szkieletowych kręgosłupa [57].

Dzięki badaniom prenatalnym możliwe jest wcześniejsze przygotowanie rodziców i lekarzy na przyjście na świat dziecka z rozszczepem w obrębie twarzoczaszki, zaplanowanie porodu w ośrodku specjalistycznym i zapewnienie noworodkowi odpowiedniej opieki pourodzeniowo. Obiecująco zapowiada się także przyszłość chirurgii rozszczepu wargi płodu *in utero* – modele zwierzęce sugerują możliwość operacji nie pozostawiającej zniekształcających blizn, [58] oraz autologicznych przeszczepów kości w życiu płodowym [59].

Maria Bilińska, Krzysztof Osmola. *Rozszczep wargi i podniebienia – czynniki ryzyka, diagnostyka prenatalna i konsekwencje zdrowotne.*

## Wnioski

Rozszczep wargi i/lub podniebienia może zostać wywołany przez szereg różnych czynników, spośród których interakcja pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi odgrywa niezwykle ważną rolę. Wyeliminowanie środowiskowych czynników ryzyka jest kluczowym elementem profilaktyki rozszczępów twarzoczaszki, jednak należy pamiętać, iż kobiety w wieku rozrodczym nie od razu dowiadują się o swojej ciąży, co naraża płód we wczesnej fazie embriogenezy na potencjalną ekspozycję na dym tytoniowy, wyroby alkoholowe oraz leki i substancje chemiczne.

Liczba noworodków dotkniętych rozszczępami wciąż rośnie ze względu na przesuwanie się granicy wieku, w której kobiety planują ciążę, częstsze stosowanie przez kobiety używek takich jak tytoń, alkohol, narkotyki, nadużywanie przez nie leków oraz rosnące zanieczyszczenie środowiska szkodliwymi substancjami chemicznymi.

Odpowiednia suplementacja kwasu foliowego zmniejsza ryzyko wystąpienia rozszczępów wargi i podniebienia. Istnieje konieczność szerzenia świadomości wśród pacjentek planujących ciążę i informowanie ich o istniejących indywidualnych czynnikach ryzyka, możliwej profilaktyce oraz możliwości przeprowadzenia badań prenatalnych.

### Oświadczenie autorów:

1. Maria Bilińska – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Krzysztof Osmola – korekta i aktualizacja literatury, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

### Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

### Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

## Piśmiennictwo

1. Wyszynski DF. Cleft lip and palate: from origin to treatment. New York: Oxford University Press (US). 2002, 518.
2. Piekarczyk B, Młynarska-Zduniak E, Winiaska-Majczynio M. Rozszczep wargi i podniebienia: poradnik dla rodziców. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003. ISBN 83-200-2733-0.
3. Michalak J, Dudkiewicz Z. Klasyfikacja rozszczępów wargi i podniebienia. W: I Konferencja Robocza - dokumentacja. Rozszczep wargi i podniebienia. Red. Dudkiewicz Z. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka Klinika Chirurgii Dzieci i Młodzieży. 1994, 28.
4. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. Oral Dis. 2009, 15 (7), 437-453.
5. Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, [et al.]. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007, 71 (10), 1509-1519.
6. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. Nat Rev Genet. 2011, 12 (3), 167-178.
7. Amstalden-Mendes LG, Xavier AC, Antunes DK, [et al.]. Time of diagnosis of oral clefts: a multicenter study. J Pediatr. 2011, 87 (3), 225-230.
8. Wyszynski DF. Cleft lip and palate: from origin to treatment. New York: Oxford University Press (US). 2002, 518.
9. Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, [et al.]. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. Nat Genet. 2010, 42 (6), 525-529.
10. Christensen K, Mitchell LE. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate—a Danish Registry study. Am J Hum Genet. 1996, 58 (1), 182-190.
11. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. Nat Rev Genet. 2011, 12 (3), 167-178.
12. Rittler M, Cosentino V, Lopez-Camelo JS, [et al.]. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. Am J Med Genet A. 2011, 155A (7), 1588-1596.
13. Dietz A, Pedersen DA, Jacobsen R, [et al.]. Risk of breast cancer in families with cleft lip and palate. Ann Epidemiol. 2012, 22 (1), 37-42.
14. Zhu JL, Basso O, Hasle H, [et al.]. Do parents of children with congenital malformations have a higher cancer risk? A nationwide study in Denmark. Br J Cancer. 2002, 87 (5), 524-528.
15. Wehby GL, Castilla EE, Goco N, [et al.]. Description of the methodology used in an ongoing pediatric care interventional study of children born with cleft lip and palate in South America [NCT00097149]. BMC Pediatr. 2006, 6, 9.
16. Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. Oral Dis. 2010, 16 (1), 3-10.
17. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. BMJ. 2004, 328 (7453), 1405.
18. Riley BM, Murray JC. Sequence evaluation of FGF and FGFR gene conserved non-coding elements in non-syndromic cleft lip and palate cases. Am J Med Genet A. 2007, 143A (24), 3228-3234.
19. Zouvelou V, Luder HU, Mitsiadis TA, Graf D. Deletion of BMP7 affects the development of bones, teeth, and other ectodermal appendages of the orofacial complex. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009, 312B (4), 361-374.
20. Wurdak H, Ittner LM, Lang KS, [et al.]. Inactivation of TGFbeta signaling in neural crest stem cells leads to multiple defects reminiscent of DiGeorge syndrome. Genes Dev. 2005, 19 (5), 530-535.
21. van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. Nat Genet. 2000, 24 (4), 342-343.
22. Braybrook C, Doudney K, Marcano AC, [et al.]. The T-box transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. Nat Genet. 2001, 29 (2), 179-183.
23. Zucchero TM, Cooper ME, Maher BS, [et al.]. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. N Engl J Med. 2004, 351 (8), 769-780.
24. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, [et al.]. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor alpha gene variants. Am J Hum Genet. 1996, 58, 551.
25. Shaw GM, Wasserman CR, Murray JC, Lammer EJ. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use. Cleft Palate Craniofac. 1998, 35, 366-367.
26. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Maternal MTHFR genotype contributes to the risk of nonsyndromic cleft lip and palate. J Med Genet. 2002, 39, 368-369.
27. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women. Ginekol Pol. 2013, 84 (5), 377-384.
28. Seremak-Mrozikiewicz A. Metafolin—alternative for folate deficiency supplementation in pregnant women. Ginekol Pol. 2013, 84 (7), 641-646.
29. Johansen AMW, Lie RT, Wilcox AJ, [et al.]. Maternal Dietary Intake of Vitamin A and Risk of Orofacial Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway Am J Epidemiol. 2008, 167 (10), 1164-1170.
30. Herkrath AP, Herkrath FJ, Rebelo MA, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. J Dent. 2012, 40 (1), 3-14.
31. Mossey PA, Shaw WC, Munger RG, [et al.]. Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. Adv Dent Res. 2011, 23 (2), 247-258.
32. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, [et al.]. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. Am J Hum Genet. 2007, 80 (1), 76-90.
33. Christensen K, Olsen J, Nørgaard-Pedersen B, [et al.]. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. Am J Epidemiol. 1999, 149 (3), 248-255.
34. DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. Am J Epidemiol. 2008, 168 (6), 638-646.
35. Boyles AL, DeRoo LA, Lie RT, [et al.]. Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: a population-based case control study in Norway, 1996-2001. Am J Epidemiol. 2010, 172 (8), 924-931.
36. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, [et al.]. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. Teratology. 1999, 59 (1), 39-50.
37. Huber, [et al.]. Maternal dietary intake of nitrates, nitrites and nitrosamines and selected birth defects in offspring: a case-control study. Nutrition J. 2013, 12, 34.
38. Chevrier C, Dananché B, Bahauu M, [et al.]. Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. Occup Environ Med. 2006, 63, 9, 617-623.

Maria Bilińska, Krzysztof Osmola. *Rozszczep wargi i podniebienia – czynniki ryzyka, diagnostyka prenatalna i konsekwencje zdrowotne.*

39. Romitti, Paul A, [et al.]. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. The Cleft palate-craniofacial J. 2007, 44, 4, 358-365.
40. Kozenko M, Gynspan D, Oluyomi-Obi T, [et al.]. Potential teratogenic effects of allopurinol: A case report. Am J Med Genet. 2011, 155, Part A, 2247-2252.
41. Buckley, Lenore M, [et al.]. Multiple congenital anomalies associated with weekly low dose methotrexate treatment of the mother. Arthritis & Rheumatism. 1997, 40, 5, 971-973.
42. Hvid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. CMAJ. 2011, 183 (7), 796-804.
43. Saito, Shigeru, [et al.]. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. Am J Obstet Gynecol. 2013, 209, 130-e1.
44. Bosi G, Evangelisti R, Valeno V, [et al.]. Diphenylhydantoin affects glycosaminoglycans and collagen production by human fibroblasts from cleft palate patients. J Dent Res. 1998, 77 (8), 1613-1621.
45. Jentink J, Loane MA, Dolk H, [et al.]. Antiepileptic Study Working. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010, 362 (23), 2185-2193.
46. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. Oral Dis. 2010, 16 (1), 11-19.
47. Werler MM, Hayes C, Louik C, [et al.]. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. Am J Epidemiol. 1999, 150 (7), 675-682.
48. Frosst P, Blom HJ, Milos R, [et al.]. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet. 1995, 10 (1), 111-113.
49. Shahrukh Hashmi S, Gallaway MS, Waller DK, [et al.]. Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010, 88 (3), 186-194.
50. Geipel A, Gembruch U. Prenatal diagnosis: anatomical foetal defects. Ann Nestle. 2001, 59, 11-23.
51. Ghi T, [et al.]. Prenatal imaging of facial clefts by magnetic resonance imaging with emphasis on the posterior palate. Prenat Diagn. 2003, 23, 970-975.
52. Platt, Lawrence D, Gregory R, [et al.]. Improving Cleft Palate/Cleft Lip Antenatal Diagnosis by 3-Dimensional Sonography The "Flipped Face" View. J Ultrasound Med. 2006, 25, 11, 1423-1430.
53. Campbell, S, [et al.]. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D 'reverse face' view. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005, 25, 1, 12-18.
54. Bekiesińska-Figatowska M, Brągoszewska H, Romaniuk-Doroszewska A, [et al.]. The role of magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of cleft lip and palate. TM. Dev Period Med. 2014, 18 (1), 27-32.
55. Bekiesińska-Figatowska M, Herman-Sucharska I, Duczkowska A, [et al.]. Prenatal MRI as a method of controlling fetal pathology. Ginekol Pol. 2013, 84 (6), 436-443.
56. Wyszynski DF, Wu T. Prenatal and perinatal factors associated with isolated oral clefting. Cleft Palate Craniofac J. 2002, 39, 370-375.
57. Matulevičienė A, Preikšaitienė E, Linkevičienė L, [et al.]. Heterogeneity of oral clefts in relation to associated congenital anomalies. V Medicina (Kaunas). 2013, 49 (2), 61-66.
58. Lorenz HP, Longaker MT. In utero surgery for cleft lip/palate: minimizing the "Ripple Effect" of scarring. J Craniofac Surg. 2003, 14 (4), 504-511.
59. Papadopoulos NA, [et al.]. Tierexperimentelle endoskopische intrauterine Chirurgie bei kraniofazialen Fehlbildungen am Beispiel der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Mund Kiefer Gesichtschir. 2003, 7, 70-75.

Polish Gynaecology

# Ginekologia Polska

## Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali „Ginekologię Polską” po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2015 rok wynosi: 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przesyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”  
Małgorzata Skowrońska  
60-535 Poznań, ul. Polna 33  
tel. : +61 84-19-265  
fax.: +61 84-19-690

pon.-pt. 16.00–18.00  
tel.: 571 28 79 79

e-mail:  
redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl  
ginpol@onet.eu  
[www.ginekologiapolska.pl](http://www.ginekologiapolska.pl)

Wpłaty należy dokonywać na konto:  
ING Bank Śląski  
**14 1050 1953 1000 0023 1354 3718**

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim  
znajduje się na stronie:

[www.ginekologiapolska.pl](http://www.ginekologiapolska.pl)

Redakcja