

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marciniowskiego w Poznaniu

Wydział Nauk o Zdrowiu

Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej

**Katarzyna Wiśniewska**

**Pierwotna profilaktyka wrodzonych wad rozwojowych  
poprzez suplementację diety kwasem foliowym  
na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania  
w latach 2005-2009**

Rozprawa doktorska

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Wysocki**

**Kierownik Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej**

Poznań 2014

*Składam serdeczne podziękowania:*

*Panu prof. dr. hab. n. med. Jackowi Wysockiemu, mojemu promotorowi, za opiekę naukową, wyrozumiałość i cierpliwość.*

*Pani prof. dr. hab. n. med. Annie Latos-Bieleńskiej, twórczyni i Przewodniczącej Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych za umożliwienie wykonania niniejszej pracy oraz okazaną życzliwość.*

*Pani dr n. med. Annie Maternie-Kiryłuk, Koordynatorowi Organizacyjnemu Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych za inspirację do napisania tej pracy, cenne wskazówki merytoryczne i ogromne wsparcie.*

*Pani dr n. med. Barbarze Więckowskiej za pomoc w opracowaniu statystycznym.*

*Wszystkim osobom współdziałającym w Polskim Rejestrze Wrodzonych Wad Rozwojowych, bez których ta praca nie mogłaby powstać.*

---

---

# SPIS TREŚCI

<b>1. WSTĘP</b>	<b>3</b>
1.1. Foliany i następstwa ich niedoboru w organizmie kobiety ciężarnej	3
1.1.1. Charakterystyka folianów	3
1.1.2. Rola folianów w organizmie	4
1.1.3. Przyczyny niedoboru folianów w organizmie	4
1.1.4. Skutki niedoboru folianów w organizmie	5
1.2. Znaczenie suplementacji diety kwasem foliowym w zapobieganiu wrodzonym wadom rozwojowym	6
1.2.1. Kwas foliowy a wady cewy nerwowej	6
1.2.2. Kwas foliowy a inne wrodzone wady rozwojowe	11
1.3. Zalecane a rzeczywiste spożycie folianów przez kobiety w wieku rozrodczym	19
1.4. Zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej u potomstwa poprzez stosowanie kwasu foliowego	20
<b>2. CEL PRACY</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIAŁ I METODA</b>	<b>24</b>
3.1. Materiał i metoda badania	24
3.2. Analiza statystyczna	27
<b>4. WYNIKI</b>	<b>29</b>
4.1. Charakterystyka grupy badanej	29
4.2. Suplementacja diety kwasem foliowym wśród matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009	35
4.2.1. Częstość przyjmowania kwasu foliowego	35
4.2.2. Zmiany w częstości stosowania kwasu foliowego	36
4.2.3. Czynniki warunkujące przyjmowanie kwasu foliowego	37
4.2.3.1. Czynniki demograficzno-społeczne	37
4.2.3.2. Kolejność ciąży	45
4.2.3.3. Czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym	48
4.2.3.4. Czynniki związane z obciążonym wywiadem rodzinnym	54
4.2.3.4.1. Występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa dziecka	54
4.2.3.4.2. Występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzica(ów) dziecka	58
4.2.3.5. Czynniki związane ze stanem zdrowia matki	62
4.2.3.6. Czynniki związane ze stylem życia matki	66

<b>5. DYSKUSJA</b>	<b>72</b>
5.1. Suplementacja diety kwasem foliowym wśród mieszkank powiatu poznańskiego i miasta Poznania na tle innych badań krajowych oraz zagranicznych	73
5.2. Determinanty przyjmowania kwasu foliowego	88
5.3. Kierunki poprawy pierwotnej profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych poprzez stosowanie kwasu foliowego	92
<b>6. WNIOSKI</b>	<b>94</b>
<b>STRESZCZENIE</b>	<b>95</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>97</b>
<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>99</b>
<b>ZAŁĄCZNIK 1</b>	<b>124</b>
Zalecenia Zespołu Ekspertów Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej (MZiOS) dotyczące zapobiegania wadom cewy nerwowej u potomstwa poprzez stosowanie kwasu foliowego	
<b>ZAŁĄCZNIK 2</b>	<b>126</b>
Formularz zgłoszenia dziecka z wrodzoną wadą rozwojową do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)	
<b>ZAŁĄCZNIK 3</b>	<b>128</b>
Formularz zgłoszenia dziecka zdrowego do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)	

# 1. WSTĘP

## 1.1. Foliiany i następstwa ich niedoboru w organizmie kobiety ciężarnej

Sposób odżywiania kobiety, zarówno w czasie trwania ciąży, jak i przed zapłodnieniem, jest jednym z najistotniejszych czynników środowiskowych warunkujących prawidłowy przebieg ciąży oraz wzrost i rozwój płodu. Witaminą, której spożycie w codziennej diecie kobiety ciężarnej odgrywa bardzo ważną rolę są foliiany.

### 1.1.1. Charakterystyka folianów

Terminem foliiany (folacyna, witamina B<sub>9</sub>) określa się grupę związków o różnym stopniu utlenienia pierścienia pirazynowego, rodzaju jednowęglowych fragmentów (metylowy, metylenowy, metenylowy, formylowy lub formiminowy) oraz liczbie reszt kwasu glutaminowego.<sup>1</sup> Tylko w niewielkich ilościach są one syntetyzowane w organizmie człowieka przez saprofityczne bakterie jelitowe, dlatego też muszą być mu dostarczane wraz z pożywieniem.

Kwas pteroilomonoglutaminowy, czyli kwas foliowy, jest najstabilniejszym chemicznie związkiem w tej klasie witamin. Rzadko występuje w żywności naturalnie, ale dostępny jest w formie syntetycznej we wzbogaconych artykułach spożywczych, suplementach diety oraz preparatach farmaceutycznych.

Foliiany obecne w naturalnych produktach żywnościowych to głównie związki pteroilowieloglutaminowe, bardzo wrażliwe na działanie wysokiej temperatury, światła słonecznego, tlenu, jonów metali (miedzi i żelaza) oraz pH środowiska.<sup>1</sup> Bogatym ich źródłem są ciemnozielone warzywa liściaste, a zwłaszcza szpinak, pietruszka, brukselka, jarmuż, brokuły, kapusta włoska i pekińska oraz sałata. Znaczna zawartość tej witaminy znajduje się również w szparagach, nasionach roślin strączkowych (groch, fasola, soja), pełnych ziarnach zbóż, orzechach, drożdżach, wątrobie i żółtku jaj kurzych.<sup>2</sup>

Rodzaj produktu spożywczego i forma chemiczna w jakiej foliiany w nim występują wpływa na ich biodostępność, czyli stopień w jakim mogą być wchłonięte w przewodzie

pokarmowym, a także wykorzystane przez organizm. Biodostępność folianów ze źródeł naturalnych jest mniejsza niż syntetycznego kwasu foliowego i różni się w zależności od składu artykułu żywnościowego oraz poziomu trawienia jelitowego. Przyjmuje się, że biodostępność kwasu foliowego przyjmowanego na czczo w postaci suplementu diety wynosi około 100%, zawartego we wzbogaconych produktach spożywczych około 85%,<sup>3</sup> a w przypadku folianów naturalnie występujących w żywności około 50%.<sup>4, 5</sup>

### **1.1.2. Rola folianów w organizmie**

Foliany, ze względu na funkcje jakie pełnią w organizmie człowieka, są witaminą o szczególnym znaczeniu dla zdrowia kobiety ciężarnej i jej potomstwa. Tetrahydrofolian (THF), biologicznie aktywna postać folacyny, jest nośnikiem fragmentów jednowęglowych pomiędzy substratami wykorzystywanymi do syntezy oraz metylacji kwasów nukleinowych (DNA i RNA), a także wielu innych związków (np. białek, fosfolipidów, hormonów i neuroprzekazników).<sup>1, 6</sup>

Rola witaminy B<sub>9</sub> w powstawaniu kwasów nukleinowych polega na udziale koenzymów folianowych w biosyntezie nukleotydu pirymidynowego i nukleotydów purynowych, będących podstawowymi elementami strukturalnymi tych związków. Natomiast jej wpływ na ich metylację związany jest z udziałem THF w przemianie homocysteiny w metioninę, będącą prekursorem S-adenozylometioniny (SAM), głównego donora grupy metylowej w tej i innych reakcjach biochemicznych. Synteza i metylacja kwasów nukleinowych to z kolei kluczowe procesy warunkujące podział i różnicowanie komórek. Właściwy przebieg tych folianozależnych szlaków metabolicznych ma istotne znaczenie dla prawidłowego wzrostu i rozwoju płodu, szczególnie w okresie organogenezy.

### **1.1.3. Przyczyny niedoboru folianów w organizmie**

Najważniejszą przyczyną niedoboru folacyny w organizmie są błędy żywieniowe, głównie niedostateczne spożycie w codziennej diecie warzyw i owoców oraz pełnoziarnistych produktów zbożowych będących cennym źródłem tej witaminy.<sup>7-9</sup> Niska zawartość folianów w diecie może być także wynikiem znacznych ich strat podczas przechowywania żywności i jej przetwarzania.<sup>10-12</sup> Ponadto picie dużych ilości kawy<sup>13, 14</sup> lub herbaty,<sup>9, 15, 16</sup> nadużywanie alkoholu,<sup>17-19</sup> jak też palenie tytoniu<sup>13, 20-22</sup> mogą utrudniać przyswajanie, wykorzystanie i magazynowanie folacyny w komórkach ustrojowych.

Niedostateczny poziom folianów w organizmie może być związany również ze stosowaniem leków, które zaburzają ich wchłanianie i metabolizm. Działanie antagonistyczne w stosunku do tej witaminy wykazują między innymi inhibitory reduktazy dihydrofolianowej (np. metotreksat, sulfasalazyna i trimetoprim)<sup>23, 24</sup> oraz leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina i kwas walproinowy).<sup>25</sup>

Kolejnymi czynnikami upośledzającymi biodostępność folacyny mogą być przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, a także deficyt w komórkach ustrojowych niektórych witamin (np. kobalaminy, kwasu askorbinowego) i składników mineralnych (np. cynku, żelaza).<sup>1</sup>

Negatywny wpływ na wykorzystanie folianów przez organizm może mieć również polimorfizm genów kodujących enzymy zaangażowane w szlak ich przemian metabolicznych, np. reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR).<sup>13, 26, 27</sup>

Dodatkowo kobiety w okresie ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia niedoboru folacyny w ustroju z powodu zwiększonego na nią zapotrzebowania, co jest związane z intensywnym wzrostem i rozwojem płodu, łożyska oraz tkanek macicznych.<sup>28</sup>

#### **1.1.4. Skutki niedoboru folianów w organizmie**

W związku z tym, że witamina B<sub>9</sub> jest potrzebna do wzrostu komórek i ich reprodukcji, jej niedobór u kobiety może zaburzać przebieg ciąży, a także wzrost i rozwój płodu.

Niedostateczny poziom folianów w organizmie kobiety we wczesnym okresie ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia u płodu wad rozwojowych, zwłaszcza wad cewy nerwowej.<sup>29-33</sup> Wady cewy nerwowej to jedne z najpoważniejszych wrodzonych wad rozwojowych. Powstają u zarodka pomiędzy 21 a 28 dniem od zapłodnienia w wyniku zaburzenia procesu zamknięcia cewy nerwowej, z której następnie tworzy się ośrodkowy układ nerwowy.<sup>34</sup> Zalicza się do nich: bezmózgowie, przepuklinę mózgową i rozszczep kręgosłupa. Etiologia tych wad nie została dotychczas w pełni poznana, ale w licznych badaniach potwierdzono, że wpływ na ryzyko ich wystąpienia u płodu mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe.<sup>29-33, 35-50</sup> Wśród tych ostatnich oprócz deficytu folianów w diecie matki<sup>29-33</sup> wymienia się też takie czynniki, które mogą zaburzać ich wchłanianie i metabolizm (leki z grupy antagonistów folianów,<sup>41-43</sup> niedostateczne

spożycie cynku<sup>36, 39, 50</sup> i witaminy B<sub>12</sub>,<sup>32, 33, 44</sup> picie dużych ilości kawy,<sup>37, 46</sup> alkohol<sup>37</sup> oraz palenie tytoniu<sup>49</sup>).

Ponadto niedobór folacyny u kobiety w czasie ciąży może być przyczyną wystąpienia niedokrwistości megaloblastycznej,<sup>51</sup> a także takich powikłań, jak: przedwczesne oddzielenie lub zawał łożyska,<sup>51, 52</sup> stan przedrzucawkowy,<sup>20</sup> poród przedwczesny,<sup>20, 53, 54</sup> poronienie samoistne<sup>51, 55, 56</sup> czy wewnątrzmaciczne obumarcie płodu.<sup>57</sup> Obserwowano również niekorzystny wpływ niskiego poziomu folianów w erytrocytach albo surowicy krwi matki na wewnątrzmaciczny wzrost płodu<sup>20, 21, 58</sup> oraz jego związek z małą urodzeniową masą ciała noworodka.<sup>53</sup>

## **1.2. Znaczenie suplementacji diety kwasem foliowym w zapobieganiu wrodzonym wadom rozwojowym**

Wrodzone wady rozwojowe stanowią istotny problem dla zdrowia publicznego ze względu na częstość występowania i ograniczone efekty leczenia wielu z nich. Z tego powodu pierwotna profilaktyka zmniejszająca ryzyko powstania wad rozwojowych u płodu ma szczególnie ważne znaczenie.

Odkąd w latach sześćdziesiątych XX wieku zwrócono uwagę na rolę niedoboru folianów w etiologii wrodzonych wad rozwojowych<sup>51</sup> celem wielu badań naukowych stało się określenie czy suplementacja diet kobiet syntetyczną formą tej witaminy w okresie okołokoncepcyjnym, tj. przed zapłodnieniem oraz w pierwszych tygodniach ciąży, może być efektywną metodą zapobiegania im. W tabelach I-IV przedstawiono wyniki badań, w których stwierdzono statystycznie znaczący wpływ przyjmowania przez matki kwasu foliowego na obniżenie częstości występowania niektórych wrodzonych wad rozwojowych u noworodków.

### **1.2.1. Kwas foliowy a wady cewy nerwowej**

Wady cewy nerwowej należą w Polsce do jednych z najczęściej występujących wrodzonych wad rozwojowych,<sup>59-64</sup> jak również przyczyn zgonów niemowląt.<sup>65-67</sup> Ponadto w większości przypadków związane są ze znacznym i trwałym upośledzeniem sprawności.<sup>68, 69</sup> W latach 2005-2009 częstość występowania wad cewy nerwowej w Wielkopolsce wynosiła 7,51 na 10000 urodzeń żywych. U sześciorga na 10000 dzieci



żywo urodzonych wystąpił rozszczep kręgosłupa, a bezmózgowie i przepuklinę mózgową obserwowano z częstością odpowiednio 0,47 i 1,04 na 10000 urodzeń żywych. W tym samym okresie czasu na obszarze objętym przez zrzeszone w EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) 43 rejestry wrodzonych wad rozwojowych (tzw. Full Members Registries) z 19 krajów europejskich rozpowszechnienie tych wad wynosiło przeciętnie 2,50 na 10000 urodzeń żywych.<sup>64</sup> Niska średnia częstość występowania wad cewy nerwowej u noworodków żywo urodzonych w krajach objętych EUROCAT wynika z tego, że w większości z nich prenatalna wykrywalność tej grupy wad jest wysoka, a rodzice podejmują zwykle decyzję o terminacji ciąży.<sup>59</sup> Częściej niż w Wielkopolsce wady cewy nerwowej u dzieci żywo urodzonych występowały jedynie na Malcie (10,51 na 10000 urodzeń żywych). Natomiast porównywalną częstość ich występowania odnotowano w rejestrach irlandzkich (7,25-8,19 na 10000 urodzeń żywych).<sup>64</sup> W obu tych państwach obowiązuje podobne do polskiego prawodawstwo dotyczące warunków przerywania ciąży i nastawienie społeczne do tej kwestii.<sup>59</sup> Umieralność niemowląt spowodowana wadami cewy nerwowej wynosiła w Polsce w 2009 roku 6,94 na 100000 urodzeń żywych. Zgony z tej przyczyny stanowiły 1,2% ogółu zgonów dzieci przed ukończeniem pierwszego roku życia i 4,0% zgonów niemowląt z powodu wrodzonych wad rozwojowych.<sup>67</sup>

Skuteczność okołokoncepcyjnej suplementacji diet kobiet kwasem foliowym w zapobieganiu wadom cewy nerwowej u potomstwa została potwierdzona w licznych badaniach epidemiologicznych<sup>70-79</sup> oraz ich metaanalizach<sup>80-82</sup> (tabela 1). Wśród nich na szczególną uwagę zasługują opublikowane w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku wyniki międzynarodowego randomizowanego badania kontrolowanego<sup>76</sup> oraz chińskiego badania kohortowego (nierandomizowanego).<sup>70</sup>

Międzynarodowe wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo przeprowadzono w grupie kobiet, które w przeszłości urodziły dziecko z wadą cewy nerwowej. Jego celem było ustalenie czy przyjmowanie w okresie okołokoncepcyjnym kwasu foliowego lub mieszaniny siedmiu innych witamin (A, D, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C i nikotynamidu) może zapobiec następnym przypadkom wad cewy nerwowej w rodzinie. W badaniu tym udowodniono, że uzupełnianie diety kwasem foliowym w dawce 4 mg dziennie przez cztery tygodnie przed zapłodnieniem i pierwsze dwanaście tygodni ciąży ponad trzykrotnie zmniejsza ryzyko powstania tego rodzaju wady u kolejnego dziecka. Podobnej zależności nie zaobserwowano natomiast

u potomstwa kobiet stosujących inne witaminy.<sup>76</sup> Rezultaty tego badania stały się podstawą wprowadzenia w wielu krajach na świecie, także w Polsce, programów pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym.

Celem chińskiego prospektywnego badania kohortowego była ocena efektywności kampanii zdrowotnej realizowanej w latach 1993-1995 na terenach o wysokiej (5-6 na 1000 urodzeń) oraz niskiej (około 1 na 1000 urodzeń) częstości występowania wad cewy nerwowej. W ramach programu kobietom w wieku rozrodczym zalecano codzienne zażywanie preparatu witaminowego zawierającego 0,4 mg kwasu foliowego. Na obu analizowanych obszarach u kobiet, które przyjmowanie folacyny w rekomendowanej dawce rozpoczęły przed ostatnią miesiączką i kontynuowały do końca pierwszego trymestru ciąży, stwierdzono znacznie niższe ryzyko urodzenia dziecka z tymi wadami.<sup>70</sup> Badanie to dowiodło, że powszechna suplementacja diet kobiet kwasem foliowym jest wysoce skuteczną metodą pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej i może przyczynić się do istotnego zmniejszenia częstości ich występowania w populacji.

**Tabela I.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce wad cewy nerwowej – przegląd badań

<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Metoda badania</i>	<i>Rodzaj suplementacji</i>	<i>Okres suplementacji</i>	<i>OR/RR (95% CI)</i>	
Berry i wsp <sup>70</sup> (1999)	Chiny (Hebei, † Jiangu i Zhejiang <sup>‡</sup> )	1993-1995	kohortowe	KF (0,4 mg)	(-1 → +3)	0,21 <sup>†</sup> (0,10-0,43) 0,59 <sup>‡</sup> (0,36-0,97)	
Chen i wsp <sup>71</sup> (2008)	Chiny (Guizhou, Henan, Hunan i Jilin)	2000-2002	kluczniczo-kontrolne	PW (z 0,4 mg KF)	(-3 → +2)	0,20 (0,10-0,40)	
Czeizel <sup>72</sup> (1998)	Węgry	1984-1991	randomizowane	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,06 <sup>#</sup> (0,00-0,63)	
Czeizel i wsp <sup>73</sup> (2004)	Węgry	1993-1996	kohortowe	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,11 <sup>#</sup> (0,01-0,91)	
Czeizel i Bánhid <sup>74</sup> (2011)	Węgry	1984-1991 + 1993-1996	randomizowane + kohortowe	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,08 <sup>#</sup> (0,01-0,47)	
Milunsky i wsp <sup>75</sup> (1989)	Stany Zjednoczone (Massachusetts)	1984-1987	kohortowe	PW (z 0,1-1,0 mg KF)	(+1 → +2)	0,30 (0,15-0,63)	
MRC Vitamin Study Research Group <sup>76</sup> (1991)	Australia, Francja, Izrael, Kanada, Węgry, Wielka Brytania, Związek Radziecki	1983-1991	randomizowane	KF (4 mg)	(-1 → +3)	0,28 <sup>&amp;</sup> (0,12-0,71)	
Mulinare i wsp <sup>77</sup> (1988)	Stany Zjednoczone (Atlanta)	1968-1980	kluczniczo-kontrolne	PW	(-3 → +3)	0,41 (0,26-0,66)	
Shaw i wsp <sup>78</sup> (1995)	Stany Zjednoczone (Kalifornia)	1989-1991	kluczniczo-kontrolne	PW (z KF)	(-3 → 0)   (+1 → +3)	0,65 (0,45-0,94)	0,60 (0,46-0,79)
Werler i wsp <sup>79</sup> (1993)	Stany Zjednoczone (Boston i Filadelfia), Kanada (Toronto)	1988-1991	kluczniczo-kontrolne	PW (z 0,4 mg KF)	(-1 → +2)	0,30 (0,10-0,60)	

**Tabela I.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce wad cewy nerwowej – przegląd badań (c.d.)

<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Metoda badania</i>	<i>Rodzaj suplementacji</i>	<i>Okres suplementacji</i>	<i>OR/RR (95% CI)</i>
Blencowe i wsp <sup>80</sup> (2010)			<u>metaanaliza</u> randomizowane	KF lub PW (z KF)	(-n → +3)	0,30 <sup>&amp;</sup> (0,14-0,65)
			kohortowe i randomizowane kliniczno-kontrolne			0,38 (0,29-0,51) 0,63 (0,48-0,82)
De-Regil i wsp <sup>81</sup> (2010)			<u>metaanaliza</u> randomizowane	KF lub PW (z KF)	(-n → +3)	0,28 (0,15-0,52) 0,32 <sup>&amp;</sup> (0,17-0,60)
Goh i wsp <sup>82</sup> (2006)			<u>metaanaliza</u> kohortowe i randomizowane kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,52 (0,39-0,69) 0,67 (0,58-0,77)

OR (*odds ratio*) – iloraz szans; RR (*relative risk*) – ryzyko względne; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; KF – kwas foliowy; PW – preparat wielowitaminowy; †obszar o wysokiej częstości występowania wad cewy nerwowej (5-6 na 1000 urodzeń); ‡obszar o niskiej częstości występowania wad cewy nerwowej (około 1 na 1000 urodzeń); &dotyczy ryzyka ponownego wystąpienia wady cewy nerwowej w kolejnej ciąży; #wady izolowane

(-3 → +3) – suplementacja w okresie od 3 miesięcy przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży  
 (-3 → +2) – suplementacja w okresie od 3 miesięcy przed zapłodnieniem do końca 2 miesiąca ciąży  
 (-3 → 0) – suplementacja w okresie 3 miesięcy przed zapłodnieniem  
 (-1 → +3) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

(-1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 2 miesiąca ciąży  
 (+1 → +3) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca ciąży do końca 3 miesiąca ciąży  
 (+1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca ciąży do końca 2 miesiąca ciąży  
 (-n → +3) – suplementacja w okresie przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

## 1.2.2. Kwas foliowy a inne wrodzone wady rozwojowe

Chociaż wyniki badań naukowych są niejednoznaczne wiele z nich wskazuje, iż poprzez stosowanie przez kobiety w okresie okołokoncepcyjnym kwasu foliowego lub wielowitaminowych preparatów zawierających go w swoim składzie można znacząco obniżyć ryzyko wystąpienia u płodu również wad układu sercowo-naczyniowego (tabela II), rozszczepów twarzoczaszki (tabela III) oraz innych wad rozwojowych, w tym między innymi: wad układu moczowego, zniekształceń zmniejszających kończyn, przepukliny pępowinowej, zarośnięcia odbytu, przerostowego zwężenia odźwiernika (tabela IV).

Wady serca i układu naczyniowego stanowią w Polsce grupę najczęstszych wrodzonych wad rozwojowych,<sup>59-64</sup> a także jedną z głównych przyczyn zgonów dzieci w okresie niemowlęcym.<sup>65-67</sup> W latach 2005-2009 częstość ich występowania wynosiła w województwie wielkopolskim 118,33 na 10000 urodzeń żywych, zaś na terenie objętym EUROCAT średnio 75,33 na 10000 urodzeń żywych. Podobną jak w Wielkopolsce częstość występowania tych wad stwierdzono na Węgrzech (118,17 na 10000 urodzeń żywych) oraz na Malcie (118,15 na 10000 urodzeń żywych).<sup>64</sup> Umieralność niemowląt spowodowana wadami układu sercowo-naczyniowego wynosiła w Polsce w 2009 roku 64,90 na 100000 urodzeń żywych, stanowiąc 11,6% wszystkich zgonów niemowląt i 37,5% zgonów dzieci w pierwszym roku życia z powodu wrodzonych wad rozwojowych.<sup>67</sup>

W licznych badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że suplementacja diety matki kwasem foliowym przed ciążą i w pierwszych tygodniach jej trwania może być ważnym elementem pierwotnej profilaktyki wrodzonych wad serca i układu naczyniowego u potomstwa.<sup>72-74, 82-86</sup> Analizy dotyczące poszczególnych rodzajów tych wad wykazały, że przyjmowanie preparatów z folacyną istotnie zmniejsza przede wszystkim ryzyko wad przegród serca (głównie ubytku przegrody międzykomorowej),<sup>73, 83, 84, 86</sup> a także wad stożka i pnia naczyniowego (głównie tetralogii Fallota oraz przełożenia wielkich naczyń).<sup>72, 83-85</sup>

**Tabela II.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce wad układu sercowo-naczyniowego – przegląd badań

Autor (Rok publikacji)	Miejsce badania	Lata badania	Metoda badania	Rodzaj suplementacji	Okres suplementacji	OR/RR (95% CI)		
						Ogółem	OTCD	VSD
Botto i wsp <sup>83</sup> (2000)	Stany Zjednoczone (Atlanta)	1968-1980	kliniczno-kontrolne	PW	(-3 → +3)	0,76 (0,60-0,97)	0,46 (0,24-0,86)	0,61 (0,38-0,99)
Czeizel <sup>72</sup> (1998)	Węgry	1984-1991	randomizowane	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,42 <sup>#</sup> (0,19-0,98)	0,29 <sup>#</sup> (0,09-0,97)	-
Czeizel i wsp <sup>73</sup> (2004)	Węgry	1993-1996	kohortowe	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,60 <sup>#</sup> (0,38-0,96)	-	0,26 <sup>#</sup> (0,09-0,72)
Czeizel i Bánhid <sup>74</sup> (2011)	Węgry	1984-1991 + 1993-1996	randomizowane + kohortowe	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,57 <sup>#</sup> (0,39-0,85)	-	-
Li i wsp <sup>84</sup> (2013)	Chiny (Fujian, Guangdong, Hubei i Shanxi)	2010-2011	kliniczno-kontrolne	KF lub PW (z KF)	(-3 → +2)	0,52 <sup>#</sup> (0,34-0,78)	0,55 <sup>#</sup> (0,33-0,89)	0,39 <sup>§#</sup> (0,25-0,61)
Shaw i wsp <sup>85</sup> (1995)	Stany Zjednoczone (Kalifornia)	1987-1988	kliniczno-kontrolne	PW (z KF)	(-1 → +2)	-	0,53 (0,34-0,85)	-
van Beynum i wsp <sup>86</sup> (2010)	Holandia (Holandia Północna)	1996-2005	kliniczno-kontrolne	KF (≥ 0,4 mg) lub PW (z ≥ 0,4 mg KF)	(-1 → +2) lub (+1 → +2)	0,82 (0,68-0,98)	-	0,69 <sup>#</sup> (0,50-0,96)
Goh i wsp <sup>82</sup> (2006)			<i>metaanaliza</i> kohortowe i randomizowane kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,61 (0,40-0,92)  0,78 (0,67-0,92)	-	-

OR (*odds ratio*) – iloraz szans; RR (*relative risk*) – ryzyko względne; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; KF – kwas foliowy; PW – preparat wielowitaminowy; OTCD (*outflow tract cardiac defects*) – wady stożka i pnia naczyniowego serca; VSD (*ventricular septal defect*) – ubytek przegrody międzykomorowej serca; <sup>§</sup>wady przegród serca; <sup>#</sup>wady izolowane  
 (-3 → +3) – suplementacja w okresie od 3 miesięcy przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży      (-1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 2 miesiąca ciąży  
 (-3 → +2) – suplementacja w okresie od 3 miesięcy przed zapłodnieniem do końca 2 miesiąca ciąży      (+1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca ciąży do końca 2 miesiąca ciąży  
 (-1 → +3) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży      (-n → +3) – suplementacja w okresie przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

Rozszczepy twarzoczaszki również zalicza się w Polsce do najczęstszych wrodzonych wad rozwojowych.<sup>59-64</sup> W Wielkopolsce w latach 2005-2009 częstość występowania rozszczepu wargi (z lub bez rozszczepu podniebienia) wynosiła 9,29 na 10000 urodzeń żywych, a rozszczepu podniebienia 5,90 na 10000 urodzeń żywych. W tym samym okresie czasu na terenie objętym przez rejestry EUROCAT rozpowszechnienie tych wad wynosiło odpowiednio 8,00 i 5,63 na 10000 urodzeń żywych.<sup>64</sup>

Wpływ okołokoncepcyjnej suplementacji diet kobiet kwasem foliowym na ryzyko powstania u płodu wad rozszczepowych twarzoczaszki był przedmiotem licznych badań naukowych, jednak przyniosły one sprzeczne wyniki.<sup>72-74, 81, 82, 87-104</sup> W wielu z tych badań (w tym w metaanalizach) wykazano, że przyjmowanie przez matki preparatów z kwasem foliowym, rozpoczęte przed zapłodnieniem i kontynuowane w pierwszym trymestrze ciąży, może zapobiec wystąpieniu u potomstwa rozszczepu wargi (z lub bez rozszczepu podniebienia).<sup>82, 87, 89-94, 96, 97, 99-102, 104</sup> Statystycznie istotne obniżenie częstości występowania tej wady po zastosowaniu suplementacji diet kobiet foliową zaobserwowano zarówno w rodzinach o podwyższonym ryzyku genetycznym,<sup>92, 99, 102</sup> jak i w rodzinach o ryzyku populacyjnym.<sup>82, 87, 89-94, 96, 97, 100, 101, 104</sup> Mniej liczne są prace potwierdzające skuteczność tej metody prewencyjnej w stosunku do rozszczepu podniebienia.<sup>82, 87, 90, 92, 96, 103</sup> Niektórzy autorzy sugerują, że w przypadku wad rozszczepowych twarzoczaszki konieczne jest zażywanie wysokich dawek kwasu foliowego dla uzyskania efektu profilaktycznego.<sup>90, 99</sup> Jednak w opublikowanym w 2013 roku brazylijskim randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wśród kobiet z izolowanym rozszczepem wargi (z lub bez rozszczepu podniebienia) oraz tych, które w przeszłości urodziły dziecko z tego rodzaju wadą wrodzoną, nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania rozszczepu wargi pomiędzy dziećmi kobiet, które w okresie okołokoncepcyjnym przyjmowały 0,4 mg kwasu foliowego dziennie a dziećmi tych, które stosowały go w dawce 4 mg na dobę.<sup>102</sup>

**Tabela III.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce rozszczepów twarzoczaszki – przegląd badań

<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Metoda badania</i>	<i>Rodzaj suplementacji</i>	<i>Okres suplementacji</i>	<i>OR/RR (95% CI)</i>
<i>Rozszczep wargi (z lub bez rozszczepu podniebienia)</i>						
Czeizel i wsp <sup>90</sup> (1999)	Węgry	1980-1996	kliniczno-kontrolne	KF (3-9 mg)	(+1 → +2)	0,72 <sup>#</sup> (0,55-0,92)
Itikala i wsp <sup>91</sup> (2001)	Stany Zjednoczone (Atlanta)	1968-1980	kliniczno-kontrolne	PW	(-3 → +3) lub (+1 → +3)	0,52 (0,34-0,80)
Krapels i wsp <sup>93</sup> (2006)	Holandia	1998-2003	kliniczno-kontrolne	KF (≥ 0,4 mg)	(-1 → +2)	0,60 (0,40-0,90)
Li i wsp <sup>94</sup> (2012)	Chiny (Hebei, Jiangsu i Zhejiang)	1993-1995	kohortowe	KF (0,4 mg)	(-1 → +3)	0,71 (0,55-0,91)
Loffredo i wsp <sup>96</sup> (2001)	Brazylia (Sao Paulo)	1991-1992	kliniczno-kontrolne	PW	(+1 → +4)	0,58 (-)
Shaw i wsp <sup>97</sup> (1995)	Stany Zjednoczone (Kalifornia)	1987-1989	kliniczno-kontrolne	PW (z KF)	(-1 → +2)	0,50 <sup>#</sup> (0,36-0,68)
van Rooij i wsp <sup>100</sup> (2004)	Holandia	1998-2000	kliniczno-kontrolne	KF lub PW (z KF)	(-1 → +2)	0,53 (0,33-0,85)
Wang i wsp <sup>101</sup> (2009)	Chiny (Shenyang)	2000-2007	kliniczno-kontrolne	KF	(-1 → +3)	0,39 (0,19-0,84)
Wilcox i wsp <sup>104</sup> (2007)	Norwegia	1996-2001	kliniczno-kontrolne	KF (≥ 0,4 mg)	(-1 → +2)	0,61 <sup>#</sup> (0,39-0,96)
Badovinac i wsp <sup>87</sup> (2007)			<i>metaanaliza</i> kohortowe i randomizowane kliniczno-kontrolne	KF lub PW (z KF)	(-n → +3)	0,51 (0,26-0,98)  0,72 (0,58-0,87)
Butali i wsp <sup>89</sup> (2013)			<i>metaanaliza</i> kliniczno-kontrolne	KF	(-n → +3)	0,78 (0,65-0,94)



**Tabela III.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce rozszczepów twarzoczaszki – przegląd badań (c.d.)

Autor (Rok publikacji)	Miejsce badania	Lata badania	Metoda badania	Rodzaj suplementacji	Okres suplementacji	OR/RR (95% CI)
<i>Rozszczep wargi (z lub bez rozszczepu podniebienia) (c.d.)</i>						
Goh i wsp <sup>82</sup> (2006)			<u>metaanaliza</u> kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,63 (0,54-0,73)
Johnson i Little <sup>92</sup> (2008)			<u>metaanaliza</u> kohortowe i kliniczno-kontrolne randomizowane	KF lub PW (z KF)	(-n → +3)	0,65 (0,50-0,86) 0,33 <sup>&amp;</sup> (0,15-0,73)
<i>Rozszczep podniebienia</i>						
Czeizel i wsp <sup>90</sup> (1999)	Węgry	1980-1996	kliniczno-kontrolne	KF (3-9 mg)	(+1 → +4)	0,75 <sup>#</sup> (0,58-0,96)
Loffredo i wsp <sup>96</sup> (2001)	Brazylia (Sao Paulo)	1991-1992	kliniczno-kontrolne	PW	(+1 → +4)	0,60 (-)
Werler i wsp <sup>103</sup> (1999)	Stany Zjednoczone (Boston i Filadelfia), Kanada (Toronto)	1993-1996	kliniczno-kontrolne	PW	(-1 → +4)	0,40 (0,20-0,80)
Badovinac i wsp <sup>87</sup> (2007)			<u>metaanaliza</u> kliniczno-kontrolne	KF lub PW (z KF)	(-n → +3)	0,80 (0,69-0,93)
Goh i wsp <sup>82</sup> (2006)			<u>metaanaliza</u> kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,76 (0,62-0,93)
Johnson i Little <sup>92</sup> (2008)			<u>metaanaliza</u> kohortowe i kliniczno-kontrolne	KF lub PW (z KF)	(-n → +3)	0,70 (0,51-0,98)

OR (*odds ratio*) – iloraz szans; RR (*relative risk*) – ryzyko względne; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; KF – kwas foliowy; PW – preparat wielowitaminowy; <sup>&</sup>dotyczy ryzyka ponownego wystąpienia rozszczepu wargi (z lub bez rozszczepu podniebienia) w kolejnej ciąży; <sup>#</sup>wady izolowane

(-3 → +3) – suplementacja w okresie od 3 miesięcy przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

(-1 → +4) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 4 miesiąca ciąży

(-1 → +3) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

(-1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 2 miesiąca ciąży

(+1 → +4) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca ciąży do końca 4 miesiąca ciąży

(+1 → +3) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca ciąży do końca 3 miesiąca ciąży

(+1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca ciąży do końca 2 miesiąca ciąży

(-n → +3) – suplementacja w okresie przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

Niektóre z badań epidemiologicznych sugerują, że okołokoncepcyjna suplementacja diety matki kwasem foliowym może zapobiegać także innym wrodzonym wadom rozwojowym u potomstwa.

W badaniach przeprowadzonych w populacjach węgierskiej i amerykańskiej wśród dzieci kobiet przyjmujących preparaty wielowitaminowe z kwasem foliowym przed zajściem w ciążę oraz w pierwszych tygodniach jej trwania stwierdzono znacznie niższą częstość występowania wrodzonych wad układu moczowego,<sup>72, 73, 103, 105</sup> a zwłaszcza wad powodujących zastój moczu.<sup>72, 73, 103</sup>

Rezultaty amerykańskich badań kliniczno-kontrolnych wskazują, że stosowanie przez matki w okresie okołokoncepcyjnym wielowitaminowych preparatów zawierających kwas foliowy może znacząco obniżyć ryzyko powstania u płodu zniekształceń zmniejszających kończyn<sup>85, 103, 106</sup> oraz przepukliny pępowinowej.<sup>107</sup>

W chińskim badaniu kohortowym zaobserwowano istotnie niższą częstość występowania zarośnięcia odbytu u potomstwa kobiet, które przed zapłodnieniem i w pierwszym trymestrze ciąży zażywały 0,4 mg kwasu foliowego dziennie.<sup>108</sup>

Łączna analiza wyników dwóch węgierskich badań interwencyjnych, randomizowanego i kohortowego, wykazała skuteczność przyjmowania przez matki preparatu wielowitaminowego z 0,8 mg kwasu foliowego w pierwotnej profilaktyce wrodzonego przerostowego zwężenia odźwiernika.<sup>74</sup>

**Tabela IV.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce innych wrodzonych wad rozwojowych – przegląd badań

<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Metoda badania</i>	<i>Rodzaj suplementacji</i>	<i>Okres suplementacji</i>	<i>OR/RR (95% CI)</i>
<i>Wady układu moczowego</i>						
Czeizel <sup>72</sup> (1998)	Węgry	1984-1991	randomizowane	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,21 <sup>#</sup> (0,05-0,99) 0,12 <sup>†‡#</sup> (0,02-0,69)
Czeizel i wsp <sup>73</sup> (2004)	Węgry	1993-1996	kohortowe	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,19 <sup>o#</sup> (0,04-0,86)
Li i wsp <sup>105</sup> (1995)	Stany Zjednoczone (Waszyngton)	1990-1991	kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,14 (0,05-0,41)
Werler i wsp <sup>103</sup> (1999)	Stany Zjednoczone (Boston i Filadelfia), Kanada (Toronto)	1993-1996	kliniczno-kontrolne	PW	(-1 → +4)	0,60 (0,40-0,90) 0,50 <sup>†</sup> (0,30-1,00)
Goh i wsp <sup>82</sup> (2006)			<i>metaanaliza</i> kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,48 (0,30-0,76)
<i>Zniekształcenia zmniejszające kończyn</i>						
Shaw i wsp <sup>85</sup> (1995)	Stany Zjednoczone (Kalifornia)	1987-1988	kliniczno-kontrolne	PW (z KF)	(-1 → +2)	0,64 (0,41-1,00)
Werler i wsp <sup>103</sup> (1999)	Stany Zjednoczone (Boston i Filadelfia), Kanada (Toronto)	1993-1996	kliniczno-kontrolne	PW	(-1 → +1)	0,30 (0,10-0,90)
Yang i wsp <sup>106</sup> (1997)	Stany Zjednoczone (Atlanta)	1968-1980	kliniczno-kontrolne	PW	(-3 → +3)	0,47 (0,23-0,97)
Goh i wsp <sup>82</sup> (2006)			<i>metaanaliza</i> kohortowe i randomizowane kliniczno-kontrolne	PW	(-n → +3)	0,57 (0,38-0,85) 0,48 (0,30-0,76)

**Tabela IV.** Skuteczność suplementacji diety kwasem foliowym lub preparatami wielowitaminowymi zawierającymi kwas foliowy w profilaktyce innych wrodzonych wad rozwojowych – przegląd badań (c.d.)

<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Metoda badania</i>	<i>Rodzaj suplementacji</i>	<i>Okres suplementacji</i>	<i>OR/RR (95% CI)</i>
<i>Przepuklina pępowinowa</i>						
Botto i wsp <sup>107</sup> (2002)	Stany Zjednoczone (Atlanta)	1968-1980	kliniczno-kontrolne	PW	(-3 → +3)	0,40 (0,20-1,00)
<i>Zarośnięcie odbytu</i>						
Myers i wsp <sup>108</sup> (2001)	Chiny (Hebei, Jiangsu i Zhejiang)	1993-1995	kohortowe	KF (0,4 mg)	(-1 → +3)	0,50 (0,29-0,88)
<i>Przerostowe zarośnięcie odźwiernika</i>						
Czeizel i Bánhidy <sup>74</sup> (2011)	Węgry	1984-1991 + 1993-1996	randomizowane + kohortowe	PW (z 0,8 mg KF)	(-1 → +3)	0,20 <sup>#</sup> (0,04-0,90)

OR (*odds ratio*) – iloraz szans; RR (*relative risk*) – ryzyko względne; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; KF – kwas foliowy; PW – preparat wielowitaminowy; † wady powodujące zastój moczu; ‡ agenezja nerek; § zarośnięcie lub zwężenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego; ¶ wady izolowane

(-3 → +3) – suplementacja w okresie od 3 miesięcy przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

(-1 → +4) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 4 miesiąca ciąży

(-1 → +3) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

(-1 → +2) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 2 miesiąca ciąży

(-1 → +1) – suplementacja w okresie od 1 miesiąca przed zapłodnieniem do końca 1 miesiąca ciąży

(-n → +3) – suplementacja w okresie przed zapłodnieniem do końca 3 miesiąca ciąży

### 1.3. Zalecane a rzeczywiste spożycie folianów przez kobiety w wieku rozrodczym

Zalecane spożycie (RDA) folianów w diecie dla kobiet w wieku 19 lat i więcej wynosi 400 µg (0,4 mg) dziennie. W okresie ciąży i karmienia piersią, ze względu na zwiększone na nie zapotrzebowanie, kobiety powinny dostarczać organizmowi wraz z pożywieniem odpowiednio 600 µg (0,6 mg) i 500 µg (0,5 mg) folacyny na dobę.<sup>109</sup>

Odpowiednią podaż tej witaminy można zapewnić poprzez spożywanie w codziennej diecie żywności naturalnie bogatej w foliany oraz produktów spożywczych z dodatkiem kwasu foliowego, a w uzasadnionych przypadkach, najlepiej po konsultacji z lekarzem lub dietetykiem, także poprzez przyjmowanie preparatu witaminowego zawierającego ten związek. Stosowanie folianów w formie syntetycznej, w nadmiarze i w sposób niekontrolowany, może mieć skutki niekorzystne dla zdrowia. Duże dawki kwasu foliowego mogą ograniczać skuteczność działania niektórych leków (np. antagonistów folianów),<sup>110, 111</sup> przyczyniać się do przyspieszenia rozwoju i progresji już istniejących zmian nowotworowych<sup>112, 113</sup> oraz maskować objawy hematologiczne współistniejącego niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, który nieleczony prowadzi do nieodwracalnych powikłań neurologicznych.<sup>114, 115</sup> Z tego względu, dla osób dorosłych (19 lat i więcej), górny tolerowany poziom spożycia (UL) kwasu foliowego, łącznie z żywności wzbogaconej i suplementów diety, wynosi 1000 µg (1 mg) na dobę.<sup>116</sup>

W wielu polskich badaniach wykazano, że dieta kobiet w wieku prokreacyjnym (15-49 lat) nie dostarcza folianów w ilościach zalecanych w normach żywienia.<sup>117-122</sup> W badaniu Bronkowskiej i Biernat<sup>118</sup> przeprowadzonym w latach 1998-2006 na terenie Dolnego Śląska optymalną zawartość folacyny (90-110% RDA) stwierdzono zaledwie w około 4% racji pokarmowych kobiet w wieku 19-26 lat i 18,5% racji pokarmowych kobiet w wieku 26-45 lat. Podobne wyniki uzyskały Hamułka i wsp.<sup>119</sup> w badaniu zrealizowanym w 2008 roku wśród kobiet w wieku 21-28 lat z województwa mazowieckiego. Tylko 5% z nich prawidłowo stosowało zalecenia żywieniowe dotyczące folianów (90-110% RDA), natomiast aż 16% spożywało dziennie mniej niż 200 µg tej witaminy (< 50% RDA). W Wieloośrodkowym Badaniu Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ) przeprowadzonym w latach 2003-2005 na reprezentatywnej grupie 2003 kobiet w wieku

20-49 lat ustalono, iż przeciętnie wraz z dietą dostarczały one organizmowi jedynie 199,6  $\mu\text{g}$  folianów na dobę.<sup>121</sup>

W licznych badaniach bardzo niską zawartością folacyny charakteryzowały się również dzienne racje pokarmowe kobiet w okresie ciąży.<sup>123-127</sup> Myszkowska-Ryciak i wsp,<sup>126</sup> w badaniu zrealizowanym w 2009 roku wśród ciężarnych pacjentek dwóch poradni ginekologiczno-położniczych w Warszawie, odnotowały średnią podaż folianów z żywnością na poziomie 180,0  $\mu\text{g}$  na dobę. W badaniu Bojar i wsp,<sup>123</sup> przeprowadzonym w tym samym roku w dziesięciu losowo wybranych poradniach ginekologiczno-położniczych na obszarze całego kraju, spożycie tej witaminy przez kobiety ciężarne było jeszcze niższe i wynosiło średnio 160,3  $\mu\text{g}$  dziennie.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu w przypadku niedoboru folianów w organizmie matki oraz powszechne niedostateczne ich spożycie z żywnością, wszystkim kobietom w wieku rozrodczym zaleca się, oprócz zbilansowanej i bogatej w foliany diety, codzienne przyjmowanie preparatu witaminowego zawierającego 0,4 mg kwasu foliowego.<sup>109, 128</sup>

#### **1.4. Zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej u potomstwa poprzez stosowanie kwasu foliowego**

Istotnym elementem w pierwotnej profilaktyce wrodzonych wad rozwojowych, a szczególnie wad ośrodkowego układu nerwowego, jest uzupełnienie niedoboru witaminy B<sub>9</sub> w organizmie kobiety przed zajściem w ciążę. Do ich powstania u zarodka dochodzi bowiem już w pierwszych kilku tygodniach po zapłodnieniu, kiedy kobieta może nie być jeszcze świadoma ciąży. Z tego powodu, aby zmniejszyć częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji w wielu krajach na świecie wprowadzono programy zdrowotne mające na celu zwiększenie spożycia folacyny przez wszystkie kobiety w wieku rozrodczym. Obejmują one następujące strategie postępowania prewencyjnego: propagowanie wśród kobiet diety naturalnie bogatej w foliany i (lub) uzupełniania jej poprzez codzienne zażywanie preparatu zawierającego kwas foliowy, i (lub) wzbogacanie w ten składnik odżywczy wybranych produktów spożywczych (głównie mąki).

W Polsce upowszechnienie stosowania kwasu foliowego przez kobiety w wieku rozrodczym uwzględniono w Narodowym Programie Zdrowia na lata 1996-2005 jako

jedno z zadań w ramach drugiego celu operacyjnego dotyczącego poprawy sposobu żywienia ludności i jakości zdrowotnej żywności.<sup>129</sup> W 1997 roku Zespół Ekspertów powołanych przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej (MZiOS) wydał rekomendacje w tym zakresie.<sup>128</sup> Przedstawiono je w załączniku 1.

Zgodnie z zaleceniami Zespołu Ekspertów MZiOS wszystkie kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny przyjmować codziennie 0,4 mg kwasu foliowego. Natomiast kobiety, które urodziły dziecko z wadą cewy nerwowej, z uwagi na wyższe od populacyjnego ryzyko wystąpienia tej wady u kolejnego dziecka, przed następną ciążą powinny zostać objęte poradnictwem genetycznym oraz stosować w okresie okołokoncepcyjnym kwas foliowy w dawce 4 mg dziennie. Jednocześnie Zespół Ekspertów MZiOS zarekomendował podjęcie niezwłocznych działań mających zachęcić kobiety do realizacji powyższych zaleceń, a także przygotowanie programu obowiązkowej fortyfikacji w kwas foliowy niektórych artykułów żywnościowych.<sup>128</sup>

Na polskim rynku istnieje aktualnie szeroki asortyment produktów spożywczych z dodatkiem folacyny, głównie płatków śniadaniowych oraz soków, nektarów i napojów owocowych,<sup>130</sup> ale wzbogacanie żywności w tę witaminę nie jest obowiązkowe.<sup>131-133</sup>

Na podstawie zaleceń Zespołu Ekspertów MZiOS w 1997 roku wdrożono Program Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej. Jego celem było podniesienie wśród ogółu społeczeństwa poziomu wiedzy na temat roli folianów w zapobieganiu wadom cewy nerwowej oraz popularyzacja codziennej suplementacji diety kwasem foliowym w grupie kobiet w wieku prokreacyjnym. Program miał charakter kampanii edukacyjnej i informacyjnej skierowanej do młodzieży, kobiet w okresie rozrodczym oraz pracowników medycznych. W latach 1999-2007 funkcjonował jako sieć programów regionalnych koordynowanych przez Instytut Matki i Dziecka oraz Państwową Inspekcję Sanitarną. Działalność oświatową dotyczącą prewencji wad cewy nerwowej prowadzono w szkołach ponadpodstawowych, poradniach i oddziałach ginekologiczno-położniczych, szkołach rodzenia, parafialnych poradniach przedmałżeńskich oraz zakładach pracy. W trakcie zajęć wykorzystywano program dydaktyczny dla młodzieży w wieku 16-24 lat pt. „Już teraz mogę zadbać o zdrowie swego przyszłego dziecka”, filmy edukacyjne pt. „Szansa na życie” i „Wystarczy chcieć”, a także broszury, plakaty oraz ulotki. Założenia Programu popularyzowano również w środkach masowego przekazu (prasa, radio, telewizja, Internet), jak też podczas imprez masowych.<sup>134-138</sup>

Ocena częstości przyjmowania przez kobiety, zwłaszcza w okresie okołokoncepcyjnym, kwasu foliowego w zalecanej dawce (co najmniej 0,4 mg dziennie) oraz analiza czynników je determinujących stanowią podstawowe kryteria ewaluacji programów pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. Określenie efektywności kampanii promujących suplementację diety folacyną wśród kobiet w wieku rozrodczym na szczeblu lokalnym jest bardzo ważne dla planowania działań w obszarze zdrowia publicznego. Dotychczas na terenie Wielkopolski przeprowadzono nieliczne badania mające na celu ocenę realizacji rekomendacji dotyczących prewencji wad cewy nerwowej kwasem foliowym oraz jej uwarunkowań.<sup>139-143</sup> Biuro Centralne Programu Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej prowadziło jego ewaluację w losowo wybranych województwach, w tym w województwie wielkopolskim. Jednak opublikowane wyniki tych badań nie dostarczają informacji o odsetku kobiet stosujących folacynę w okresie przedkoncepcyjnym w każdym z województw.<sup>141-143</sup> Czech-Szczapa<sup>140</sup> w pracy doktorskiej analizującej zachowania zdrowotne kobiet w czasie ciąży w grupie 715 matek noworodków hospitalizowanych w latach 2009-2011 w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu uwzględniła tylko wpływ czynników demograficzno-społecznych na zażywanie kwasu foliowego. Z kolei Chmurzyńska i wsp<sup>139</sup> w badaniu obejmującym 154 mieszkanki województwa wielkopolskiego (w tym 74 kobiety ciężarne i 80 kobiet, które urodziły dziecko w ciągu ostatnich dwunastu miesięcy) analizowały częstość przyjmowania tej witaminy przed zapłodnieniem dzieląc grupę badaną w zależności od kolejności ciąży.



## 2. CEL PRACY

Głównym celem pracy była ocena realizacji zaleceń dotyczących pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym przez kobiety w wieku rozrodczym na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 oraz jej uwarunkowań.

Sformułowano następujące cele szczegółowe:

1. Ocena częstości stosowania przez kobiety ciężarne suplementacji diety kwasem foliowym, z uwzględnieniem rekomendowanej dawki i czasu jej rozpoczęcia.
2. Analiza czynników warunkujących przyjmowanie kwasu foliowego przez kobiety ciężarne.
3. Wskazanie możliwych kierunków poprawy pierwotnej profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych poprzez zażywanie kwasu foliowego na podstawie wyników uzyskanych w pracy.

## 3. MATERIAŁ I METODA

### 3.1. Materiał i metoda badania

W pracy wykorzystano dane z formularzy zgłoszeń do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi, a także noworodków stanowiących grupę kontrolną do badań epidemiologicznych.

Formularze zgłoszeń dzieci do PRWWR zostały wypełnione przez lekarzy na podstawie wywiadu zebranego od matek. Wzór formularza zgłoszenia do PRWWR dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi przedstawia załącznik 2, natomiast wzór formularza zgłoszenia do PRWWR dzieci z grupy kontrolnej – załącznik 3. Formularze zgłoszeń dzieci przesłano bezpośrednio do Zespołu Centralnego PRWWR w Katedrze i Zakładzie Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, którego pracownicy wprowadzili zawarte w nich informacje do Bazy Danych PRWWR.

Raporty z Bazy Danych PRWWR, przechowywanej na serwerze baz danych Oracle 8.0, utworzono za pomocą aplikacji napisanej w języku programowania Visual Basic for Applications. Uzyskane w ten sposób dane zostały umieszczone bezpośrednio w arkuszach kalkulacyjnych MS Excel.<sup>60-63</sup>

Analizą objęto 4787 kobiet, w tym 4469 (93,4%) matek dzieci zdrowych oraz 318 (6,6%) matek dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi.

Kryteriami włączenia do badania były:

- a) data urodzenia dziecka: od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2009 roku;
- b) powiat stałego zamieszkania matki: miasto Poznań lub powiat poznański;
- c) urodzenie żywe;
- d) znana dawka i okres przyjmowania kwasu foliowego przez matkę dziecka.

W analizie uwzględniono suplementy diety oraz preparaty farmaceutyczne, których składnikiem był wyłącznie kwas foliowy, jak również takie, które zawierały dodatkowo inne witaminy i (lub) składniki mineralne.

W celu oceny realizacji zaleceń dotyczących pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej oraz jej uwarunkowań jako kryterium podziału grupy badanej przyjęto czas rozpoczęcia suplementacji diety kwasem foliowym w dawce co najmniej 0,4 mg dziennie (tabela V).

**Tabela V.** Podział grupy objętej badaniem ze względu na czas rozpoczęcia suplementacji diety kwasem foliowym (KF) w dawce co najmniej 0,4 mg dziennie

Grupa	Podgrupa	Suplementacja diety KF ( $\geq 0,4$ mg dziennie)			
		Przed ciążą	Pierwszy trymestr ciąży	Drugi trymestr ciąży	Trzeci trymestr ciąży
I	–	+	+	+/-	+/-
II	A	–	+	+/-	+/-
	B	–	–	+/-	+/-

Grupę I stanowiły matki, które zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej, stosowały kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym, tzn. rozpoczęły suplementację diety przed zapłodnieniem i kontynuowały ją w pierwszym trymestrze ciąży. Natomiast do grupy II zaliczono matki, które zaczęły przyjmować kwas foliowy dopiero w czasie trwania ciąży albo w ogóle go nie zażywały.

W grupie II wyróżniono dwie podgrupy:

- a) matki, które rozpoczęły suplementację diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA);
- b) matki, które zaczęły stosować kwas foliowy po pierwszym trymestrze ciąży lub nie przyjmowały go wcale (podgrupa IIB).

Spośród informacji zgromadzonych w Bazie Danych PRWWR wytypowano potencjalne czynniki determinujące zażywanie kwasu foliowego przez kobiety w wieku rozrodczym, a następnie pogrupowano je w poniższe kategorie:

1. czynniki demograficzno-społeczne:
  - a) wiek matki przy urodzeniu dziecka (w latach ukończonych): 19 i mniej, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40 i więcej,
  - b) wykształcenie matki (ukończone): niepełne podstawowe, podstawowe i gimnazjalne, zasadnicze zawodowe, średnie i policealne, wyższe,

- c) miejsce (stałego) zamieszkania matki: miasto Poznań, małe miasto, wieś (powiat poznański);
2. kolejność ciąży: 1, 2, 3, 4 i dalsza;
3. czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym:
  - a) występowanie wcześniejszych poronień samoistnych,
  - b) występowanie wcześniejszych porodów martwych;
4. czynniki związane z obciążonym wywiadem rodzinnym:
  - a) występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa dziecka,
  - b) występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzica(ów) dziecka,– z wyodrębnieniem na podstawie przeglądu piśmiennictwa<sup>70-87, 89-94, 96, 97, 99-104</sup> wad folianowrażliwych (wady cewy nerwowej, wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia);
5. czynniki związane ze stanem zdrowia matki (choroby przewlekłe), z wyróżnieniem trzech najczęściej występujących w badanej grupie jednostek chorobowych:
  - a) astma oskrzelowa,
  - b) choroby tarczycy,
  - c) padaczka,
  - d) inne;
6. czynniki związane ze stylem życia matki (używki w ciąży):
  - a) palenie papierosów,
  - b) spożywanie alkoholu.

W przeprowadzonej analizie wykorzystano podział chorób i wrodzonych wad rozwojowych według Rewizji Dziesiątej Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych.<sup>144</sup>

Informacje dotyczące struktury demograficzno-społecznej populacji matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w okresie objętym badaniem uzyskano z danych Głównego Urzędu Statystycznego.<sup>145</sup>

### 3.2. Analiza statystyczna

Wyniki badania poddano opracowaniu statystycznemu przy użyciu programu komputerowego Cytel Studio Version 9.0.0 (StatXact and LogXact). Przy wnioskowaniu statystycznym przyjęto poziom istotności testów  $\alpha=0,05$ . W przypadku porównań wielokrotnych poziom istotności statystycznej skorygowano zgodnie z metodą Bonferroniego. Zgodność rozkładu analizowanych zmiennych z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka.

W celu oceny reprezentatywności badania, za pomocą testu Chi-kwadrat ( $\chi^2$ ) zgodności, porównano rozkład procentowy grupy badanej i populacji matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 według wieku, wykształcenia oraz miejsca zamieszkania.

Dynamikę zmian w stosowaniu suplementacji diety kwasem foliowym w badanym okresie, z uwzględnieniem zalecanej dawki i czasu jej rozpoczęcia określono przy użyciu testu  $\chi^2$  dla trendu (Cochran-Armitage).

Jedno- i wielowymiarową analizę statystyczną wpływu wybranych czynników na przyjmowanie przez kobiety kwasu foliowego przeprowadzono w dwóch etapach, najpierw dla grup I i II, a następnie grupy I oraz wydzielonych w grupie II podgrup (IIA i IIB).

W celu zidentyfikowania cech różniących matki należące do poszczególnych grup porównano je między sobą przy wykorzystaniu odpowiednich jednowymiarowych metod statystycznych: testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa, testu U Manna-Whitneya oraz testu niezależności  $\chi^2$  lub w przypadku małych liczebności badanych grup i podgrup w poszczególnych kategoriach testu niezależności  $\chi^2$  z poprawką Yatesa albo testu dokładnego Fishera.

Modele wielowymiarowej regresji logistycznej zastosowano w celu określenia, które z analizowanych czynników niezależnie od siebie wpływały na realizację zaleceń Zespołu Ekspertów MZiOS. Zmiennymi zależnymi były wyróżnione w badanej populacji grupy i podgrupy matek, natomiast zmiennymi niezależnymi czynniki potencjalnie warunkujące przyjmowanie kwasu foliowego. Jako czynniki zakłócające uwzględniono

te cechy, które w wyżej wymienionych testach jednowymiarowych istotnie różniły kobiety z grupy I od tych z grupy II. Grupę I przyjęto jako referencyjną.

Wyniki wszystkich przeprowadzonych obliczeń statystycznych przedstawiono jako prawdopodobieństwo testowe (P), a w przypadku analiz metodą regresji logistycznej także jako iloraz szans (OR – odds ratio) z 95% przedziałem ufności (CI – confidence interval).

## 4. WYNIKI

### 4.1. Charakterystyka grupy badanej

Szczegółową charakterystykę analizowanej grupy przedstawiono w tabeli VI. Łącznie badaniem objęto 4787 kobiet. Ich liczba w poszczególnych latach analizowanego okresu wynosiła: 1304 w 2005 roku, 804 w 2006 roku, 746 w 2007 roku, 942 w 2008 roku i 991 w 2009 roku.

Wśród ogółu badanych większość (70,7%) stanowiły matki w przedziałach wieku 25-29 lat i 30-34 lata. Do najmłodszych (19 lat i mniej oraz 20-24 lata) i najstarszych (35-39 lat oraz 40 lat i więcej) grup wieku należało odpowiednio 19,0% i 10,4% kobiet. Prawie połowa (48,0%) matek posiadała wykształcenie wyższe, 32,3% – średnie lub policealne, 13,4% – zasadnicze zawodowe, a 6,2% – niepełne podstawowe, podstawowe lub gimnazjalne. Mieszkanki Poznania stanowiły 66,0% objętych analizą kobiet, natomiast 14,3% z nich zamieszkiwało na terenach miejskich, a 19,7% na terenach wiejskich powiatu poznańskiego.

Matki noworodków z ciąży pojedynczej stanowiły 99,0% badanych. 2468 kobiet (51,6%) urodziło potomstwo z pierwszej ciąży, 1552 (32,4%) – z drugiej, 500 (10,4%) – z trzeciej, a 267 (5,6%) – z czwartej lub kolejnej. Spośród 2319 matek dzieci z ciąży drugiej i dalszej u 519 (22,4%) wystąpiło uprzednio co najmniej jedno poronienie samoistne, a u 27 (1,2%) – minimum jeden poród martwy.

Dziecko z wrodzoną wadą rozwojową urodziło w przeszłości 38 matek (1,6% kobiet w ciąży drugiej i dalszej). U potomstwa 15 z nich wystąpiła wada folianowrażliwa (1 – wada cewy nerwowej, 11 – wada układu krążenia, 3 – rozszczep wargi i (lub) podniebienia). W 35 przypadkach (0,7% wszystkich badanych) wrodzone wady rozwojowe występowały u matki bądź ojca dziecka, w tym w 18 były to wady folianowrażliwe (16 – wada układu krążenia, 2 – rozszczep wargi i (lub) podniebienia).

U 122 kobiet (2,5%) występowała choroba przewlekła (jedna lub więcej). Najczęściej zgłaszanymi były: choroby tarczycy (45 matek, tj. 0,9% ogółu badanych), padaczka (34 matki, tj. 0,7%) oraz astma oskrzelowa (26 matek, tj. 0,5%). U 19 kobiet (0,4%) występowały inne choroby przewlekłe.

Palenie tytoniu w czasie ciąży podały w wywiadzie 123 matki (2,6%), a spożywanie alkoholu w tym okresie – 14 (0,3%) z nich.

**Tabela VI.** Charakterystyka grupy badanej

<i>Cecha</i>	<i>Grupa badana (N=4787)</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Rok urodzenia dziecka</i>		
2005	1304	27,2
2006	804	16,8
2007	746	15,6
2008	942	19,7
2009	991	20,7
<i>Wiek matki</i>		
19 lat i mniej	152	3,2
20-24 lata	754	15,8
25-29 lat	1875	39,2
30-34 lata	1507	31,5
35-39 lat	413	8,6
40 lat i więcej	85	1,8
Nieznany	1	0,0
<i>Wykształcenie matki</i>		
Niepełne podstawowe, podstawowe i gimnazjalne	299	6,2
Zasadnicze zawodowe	640	13,4
Średnie i policealne	1547	32,3
Wyższe	2299	48,0
Nieznane	2	0,0
<i>Miejsce zamieszkania matki</i>		
Miasto Poznań	3160	66,0
Małe miasto (powiat poznański)	683	14,3
Wieś (powiat poznański)	944	19,7
<i>Rodzaj ciąży</i>		
Pojedyncza	4739	99,0
Bliźniacza	48	1,0
<i>Kolejność ciąży</i>		
1	2468	51,6
2	1552	32,4
3	500	10,4
4 i dalsza	267	5,6



Tabela VI. Charakterystyka grupy badanej (c.d.)

Cecha	Grupa badana (N=4787)	
	N	%
<i>Występowanie wcześniejszych poronień samoistnych*</i>		
Tak	519	22,4
Nie	1800	77,6
<i>Występowanie wcześniejszych porodów martwych*</i>		
Tak	27	1,2
Nie	2292	98,8
<i>Występowanie WWR u rodzeństwa dziecka*</i>		
Tak	38	1,6
– Q00-Q07 WWR układu nerwowego	2	0,1
→ Wady Cewy Nerwowej <sup>&amp;</sup> :		
× Q00 Bezmózgowie	0	0,0
× Q01 Przepuklina mózgowa	0	0,0
× Q05 Rozszczep kręgosłupa	1	0,0
– Q20-Q28 WWR układu krążenia <sup>&amp;</sup>	11	0,5
– Q35-Q37 Rozszczep wargi i (lub) rozszczep podniebienia <sup>&amp;</sup>	3	0,1
– Q38-Q45 WWR układu pokarmowego	1	0,0
– Q50-Q56 WWR narządów płciowych	5	0,2
– Q60-Q64 WWR układu moczowego	1	0,0
– Q65-Q79 WWR układu mięśniowo-szkieletowego	6	0,3
– Q80-Q89 Inne WWR	2	0,1
– Q90-Q99 Aberracje chromosomowe, niesklasyfikowane gdzie indziej	6	0,3
– Poza Q ICD 10	1	0,0
Nie	2258	97,4
Nie wiadomo	23	1,0
<i>Występowanie WWR u rodzica(ów) dziecka</i>		
Tak	35	0,7
– Q10-Q18 WWR oka, ucha, twarzy i szyi	1	0,0
– Q20-Q28 WWR układu krążenia <sup>&amp;</sup>	16	0,3
– Q35-Q37 Rozszczep wargi i (lub) rozszczep podniebienia <sup>&amp;</sup>	2	0,0
– Q50-Q56 WWR narządów płciowych	6	0,1
– Q60-Q64 WWR układu moczowego	4	0,1
– Q65-Q79 WWR układu mięśniowo-szkieletowego	8	0,2
– Poza Q ICD 10	1	0,0
Nie	4693	98,0
Nie wiadomo	59	1,2

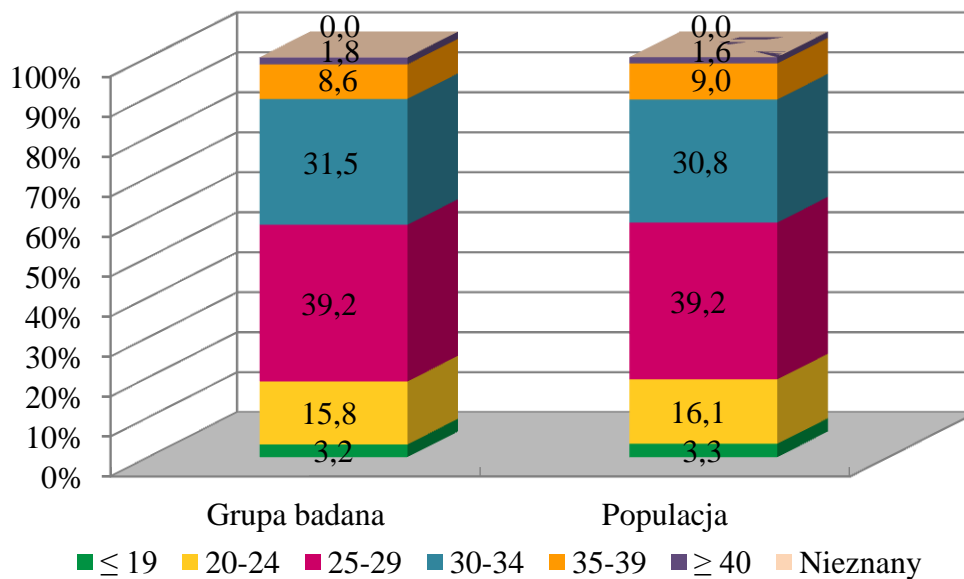
**Tabela VI.** Charakterystyka grupy badanej (c.d.)

<i>Cecha</i>	<i>Grupa badana (N=4787)</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Choroby przewlekłe matki</i>		
Tak	122	2,5
– Astma oskrzelowa	26	0,5
– Choroby tarczycy	45	0,9
– Padaczka	34	0,7
– Inne	19	0,4
Nie	4665	97,5
<i>Używki w ciąży</i>		
<i>Papierosy</i>		
Tak	123	2,6
Nie	4658	97,3
Nie wiadomo	6	0,1
<i>Alkohol</i>		
Tak	14	0,3
Nie	4767	99,6
Nie wiadomo	6	0,1

\* Ciąża druga i dalsza (N=2319)

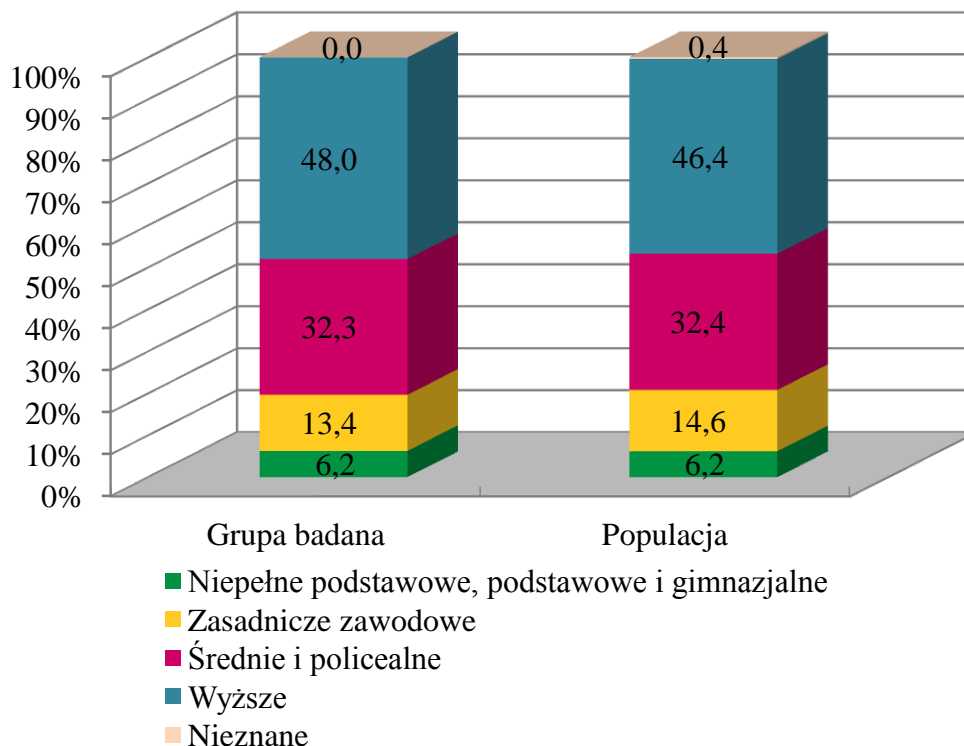
&amp; Wrodzone wady rozwojowe (WWR) folianowrażliwe

Na rycinach 1-3 przedstawiono rozkład procentowy grupy badanej oraz populacji matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 kolejno według: wieku, wykształcenia oraz miejsca zamieszkania.



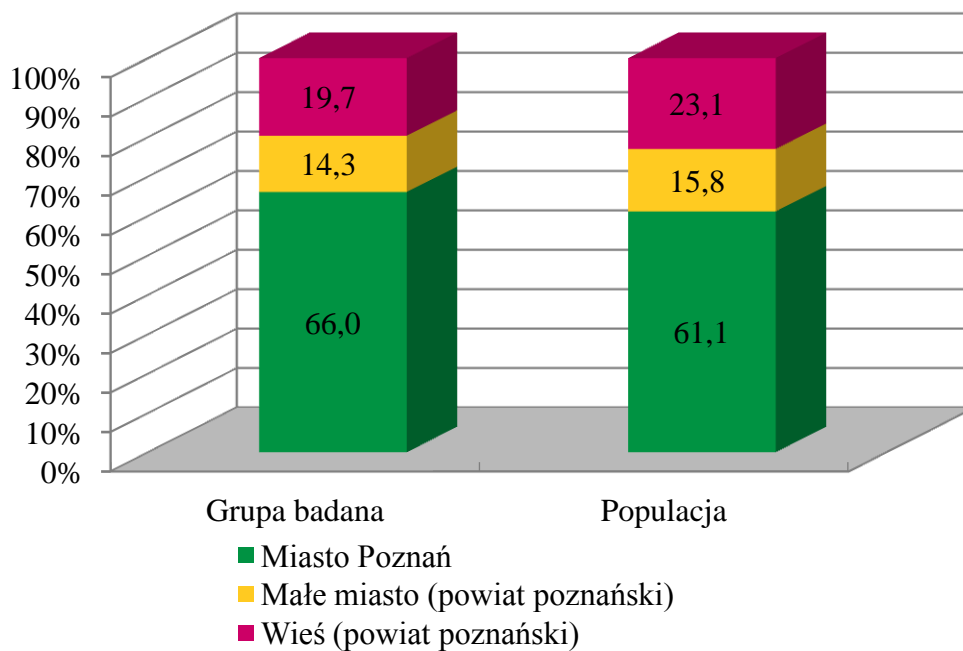
Wynik testu  $\chi^2$  zgodności:  $P=0,61285$

**Rycina 1.** Rozkład procentowy grupy badanej i populacji matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 według wieku



Wynik testu  $\chi^2$  zgodności:  $P=0,05154$

**Rycina 2.** Rozkład procentowy grupy badanej i populacji matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 według wykształcenia



Wynik testu  $\chi^2$  zgodności: **P<0,00001**

**Rycina 3.** Rozkład procentowy grupy badanej i populacji matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 według miejsca zamieszkania

Badana grupa była reprezentatywna w stosunku do populacji matek dzieci żywo urodzonych na analizowanym obszarze pod względem wieku ( $P=0,61285$ ; rycina 1) oraz wykształcenia ( $P=0,05154$ ; rycina 2). Natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy nimi stwierdzono ze względu na typ i wielkość miejsca zamieszkania ( $P<0,00001$ ; rycina 3). W grupie objętej analizą, w porównaniu do populacji, więcej było mieszkanek Poznania (66,0% vs 61,1%), a mniej małych miast (14,3% vs 15,8%) i wsi (19,7% vs 23,1%) powiatu poznańskiego.

## 4.2. Suplementacja diety kwasem foliowym wśród matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009

### 4.2.1. Częstość przyjmowania kwasu foliowego

W tabeli VII przedstawiono częstość uzupełniania diety kwasem foliowym w badanej populacji z uwzględnieniem jej podziału w zależności od czasu rozpoczęcia suplementacji przed zajściem w ciążę oraz w okresie jej trwania.

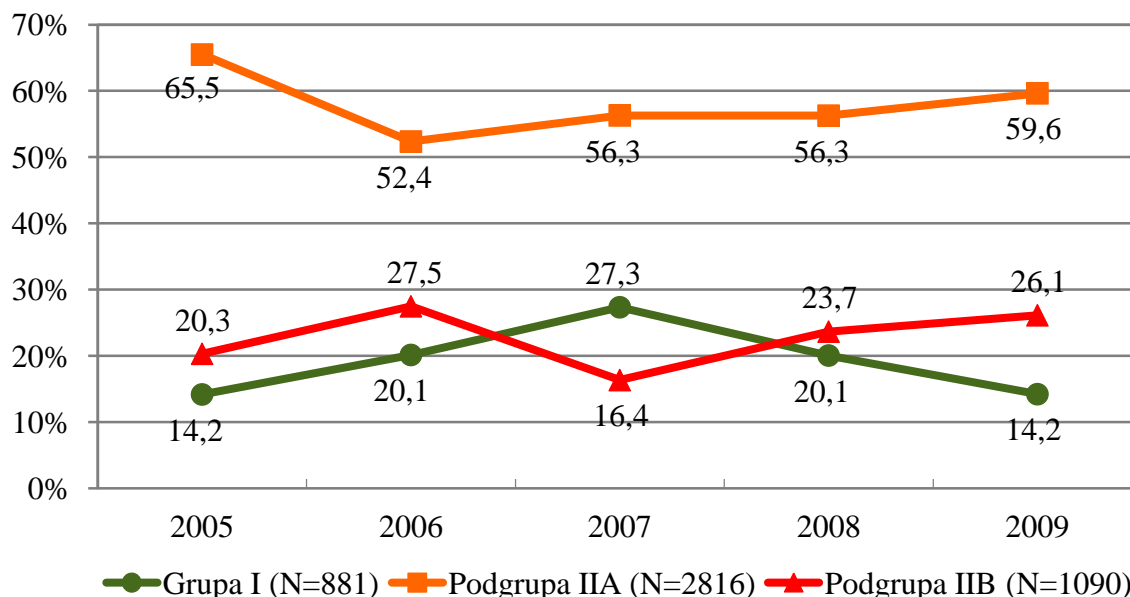
**Tabela VII.** Suplementacja diety kwasem foliowym (KF) w dawce co najmniej 0,4 mg dziennie wśród matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 z uwzględnieniem czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży

<i>Rozpoczęcie suplementacji diety KF (<math>\geq 0,4</math> mg dziennie)</i>	<i>Grupa badana (N=4787)</i>		
	<i>Podział</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Przed ciążą	Grupa I	881	18,4
W ciąży bądź wcale	Grupa II	3906	81,6
– W pierwszym trymestrze ciąży	– Podgrupa IIA	2816	58,8
– W drugim lub trzecim trymestrze ciąży albo wcale	– Podgrupa IIB	1090	22,8

Spośród 4787 kobiet objętych analizą tylko 881 (18,4%) zażywało co najmniej 0,4 mg kwasu foliowego dziennie w okresie okołokoncepcyjnym, tzn. rozpoczęło suplementację diety przed zapłodnieniem i kontynuowało ją w pierwszych dwunastu tygodniach ciąży (grupa I). Natomiast 3906 matek (81,6%) nie realizowało zaleceń dotyczących pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej w sposób prawidłowy (grupa II). Wśród nich 2816 kobiet (58,8% ogółu badanych) zastosowało foliacynę w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA), a 1090 (22,8% wszystkich badanych) zaczęło przyjmować tę witaminę dopiero w późniejszym okresie ciąży lub nie zażywało jej wcale (podgrupa IIB).

#### 4.2.2. Zmiany w częstości stosowania kwasu foliowego

Na rycinie 4 zilustrowano zmiany w częstości przyjmowania kwasu foliowego w badanej populacji podzielonej ze względu na czas jego rozpoczęcia przed ciążą i w trakcie jej trwania.



Wynik testu  $\chi^2$  dla trendu (Cochran-Armitage) – trend kwadratowy:

- Grupa I: **P<0,00001**
- Podgrupa IIA: **P<0,00001**
- Podgrupa IIB: **P=0,01969**

**Rycina 4.** Zmiany w częstości suplementacji diety kwasem foliowym w dawce co najmniej 0,4 mg dziennie wśród matek dzieci żywo urodzonych na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży

W latach 2005-2009 odsetek kobiet, które zażywały kwas foliowy już przed zajściem w ciążę (grupa I) początkowo wzrastał. Najwyższą jego wartość (27,3%) zaobserwowano w 2007 roku. Następnie obniżył się do poziomu zbliżonego do tego, jaki odnotowano na początku badanego okresu (14,2%). Odsetek matek stosujących tę witaminę od pierwszego trymestru ciąży (podgrupa IIA) zmniejszył się z 65,5% w 2005 roku do 59,6% w 2009 roku, przy czym najniższą wartość (52,4%) osiągnął w 2006 roku. Z kolei odsetek kobiet, które rozpoczęły suplementację diety po pierwszym trymestrze ciąży lub w ogóle nie przyjmowały kwasu foliowego (podgrupa IIB) w 2005 roku wyniósł 20,3%. W kolejnych latach wahał się w granicach od 27,5% w 2006 roku do 16,4%

---

w 2007 roku, osiągając na końcu analizowanego okresu poziom 26,1%. W teście  $\chi^2$  dla trendu (Cochran-Armitage) wszystkie powyższe zmiany w częstości uzupełniania diety folocyną przed ciążą i w poszczególnych okresach jej trwania były zgodne z istotnym statystycznie trendem kwadratowym.

### **4.2.3. Czynniki warunkujące przyjmowanie kwasu foliowego**

Jedno- i wielowymiarową analizę statystyczną wpływu wybranych czynników na stosowanie przez kobiety kwasu foliowego przeprowadzono w dwóch etapach, najpierw dla grup I i II, a następnie grupy I oraz wydzielonych w grupie II podgrup (IIA i IIB).

#### **4.2.3.1. Czynniki demograficzno-społeczne**

Pierwszą uwzględnioną w badaniu kategorią czynników mogących mieć wpływ na przyjmowanie kwasu foliowego przez kobiety w wieku rozrodczym były ich cechy demograficzno-społeczne, takie jak: wiek, wykształcenie oraz miejsce zamieszkania.

Rozkład liczbowy i procentowy tych trzech czynników w grupie matek uzupełniających dietę kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które suplementacji w tym czasie nie stosowały (grupa II) wraz z rezultatami jednowymiarowych testów statystycznych przedstawiono w tabeli VIII. Wyniki porównania obu grup za pomocą wielowymiarowej regresji logistycznej, w której grupa I była referencyjną, zaprezentowano w tabeli IX.

**Tabela VIII.** Czynniki demograficzno-społeczne a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

Czynniki demograficzno-społeczne	Grupa I (N=881)		Grupa II (N=3906)		P
	N	%	N	%	
<i>Wiek matki</i>					
19 lat i mniej	0	0,0	152	3,9	<b>&lt;0,00001<sup>†</sup></b>
20-24 lata	57	6,5	697	17,8	
25-29 lat	415	47,1	1460	37,4	
30-34 lata	334	37,9	1173	30,0	
35-39 lat	66	7,5	347	8,9	
40 lat i więcej	9	1,0	76	1,9	
Nieznany	0	0,0	1	0,0	
<i>Wykształcenie matki</i>					
Niepełne podstawowe, podstawowe i gimnazjalne	2	0,2	297	7,6	<b>&lt;0,00001<sup>†</sup></b>
Zasadnicze zawodowe	37	4,2	603	15,4	
Średnie i policealne	218	24,7	1329	34,0	
Wyższe	624	70,8	1675	42,9	
Nieznane	0	0,0	2	0,1	
<i>Miejsce zamieszkania matki</i>					
Miasto Poznań	591	67,1	2569	65,8	<b>0,26152<sup>‡</sup></b>
Małe miasto (powiat poznański)	133	15,1	550	14,1	
Wieś (powiat poznański)	157	17,8	787	20,1	

<sup>†</sup> Wynik testu U Manna-Whitneya

<sup>‡</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC)

Różnice w strukturze wieku i wykształcenia pomiędzy badanymi grupami matek oceniono na podstawie testu U Manna-Whitneya, a w zakresie miejsca zamieszkania w oparciu o test niezależności  $\chi^2$ . Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą I a II pod względem wieku. Były one szczególnie widoczne w przypadku dwóch najmłodszych przedziałów wieku (19 lat i mniej oraz 20-24 lata). W grupie I nie było matek poniżej 20 roku życia, a odsetek kobiet w wieku 20-24 lat wynosił jedynie 6,5%. Z kolei w grupie II matki w tych kategoriach wieku stanowiły odpowiednio 3,9% i 17,8%. Znamienym statystycznie czynnikiem różniącym obie grupy matek było także ich wykształcenie. Kobiety z grupy I charakteryzowały się wyższym poziomem wykształcenia w porównaniu do tych z grupy II. Wykształcenie wyższe posiadało 70,8% matek w grupie I i tylko 42,9% w grupie II. Kobiety z wykształceniem średnim lub policealnym stanowiły



w nich odpowiednio 24,7% i 34,0%, a zasadniczym zawodowym – 4,2% i 15,4%. Natomiast udział kobiet z wykształceniem niepełnym podstawowym, podstawowym albo gimnazjalnym wyniósł w grupie I 0,2%, podczas gdy w grupie II – 7,6%. Porównanie obu grup ze względu na miejsce zamieszkania wykazało jedynie nieznaczne różnice między nimi. Z Poznania pochodziło 67,1% kobiet w grupie I oraz 65,8% kobiet w grupie II, zaś z małych miast powiatu poznańskiego odpowiednio 15,1% i 14,1% z nich. Z kolei na wsiach mieszkało 17,8% matek z grupy I oraz 20,1% z grupy II.

**Tabela IX.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu czynników demograficzno-społecznych na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II)

Czynniki demograficzno-społeczne	Grupa II		
	OR	95% CI	P
<i>Wiek matki<sup>a</sup></i>			
24 lata i mniej	2,50	1,83-3,40	<0,00001
25-29 lat	1,00		
30-34 lata	0,92	0,78-1,10	0,38140
35-39 lat	1,13	0,83-1,54	0,45280
40 lat i więcej	1,02	0,49-2,15	0,95410
<i>Wykształcenie matki<sup>b</sup></i>			
Niepełne podstawowe, podstawowe i gimnazjalne	38,84	9,54-158,10	<0,00001
Zasadnicze zawodowe	4,94	3,46-7,05	<0,00001
Średnie i policealne	2,11	1,77-2,52	<0,00001
Wyższe	1,00		
<i>Miejsce zamieszkania matki<sup>c</sup></i>			
Miasto Poznań	1,00		
Małe miasto (powiat poznański)	0,89	0,72-1,11	0,29530
Wieś (powiat poznański)	1,05	0,86-1,28	0,66020

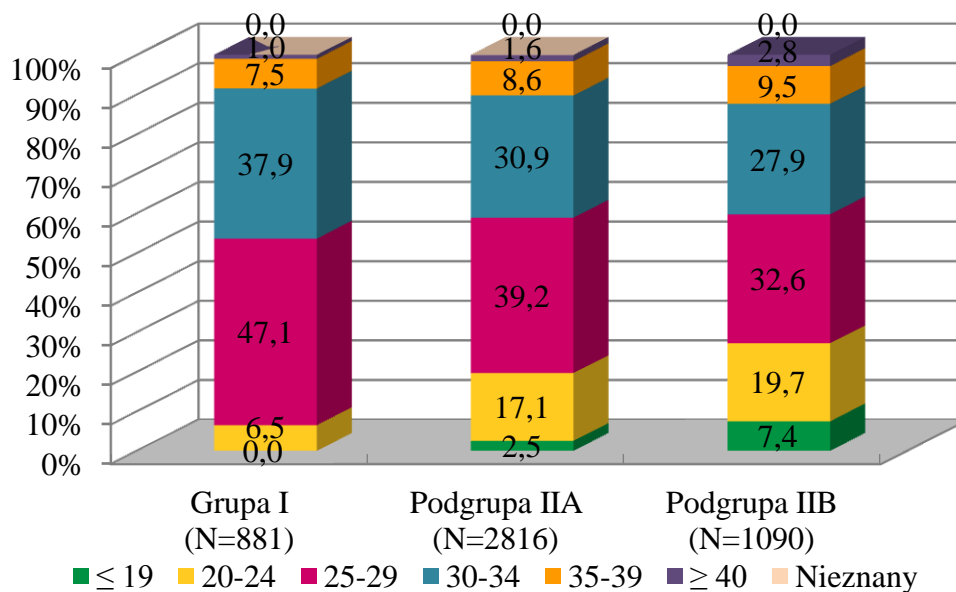
<sup>a</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>b</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>c</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

W wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono, że spośród trzech analizowanych czynników demograficzno-społecznych niezależnymi predyktorami przestrzegania przez kobiety zaleceń Zespołu Ekspertów MZiOS były ich wiek i wykształcenie. Podobnej zależności nie wykazano w odniesieniu do miejsca zamieszkania. Młody wiek matek (24 lata i mniej) był istotnym statystycznie czynnikiem związanym z niestosowaniem przez nie kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym. Prawdopodobieństwo, że kobiety w tym przedziale wieku nie zażywały folacyny zgodnie z rekomendacjami było ponad dwukrotnie większe niż w przypadku kobiet w wieku 25-29 lat. Wykształcenie matek było również determinantą statystycznie znamiennej, a prawdopodobieństwo nieprzyjmowania kwasu foliowego przez kobiety w okresie okołokoncepcyjnym wzrastało odwrotnie proporcjonalnie do poziomu ich wykształcenia. W stosunku do matek z wykształceniem wyższym było ono: dwukrotnie większe wśród kobiet z wykształceniem średnim albo policealnym, pięciokrotnie większe dla matek z wykształceniem zasadniczym zawodowym, a u kobiet z wykształceniem niepełnym podstawowym, podstawowym lub gimnazjalnym prawie czterdziestokrotnie większe.

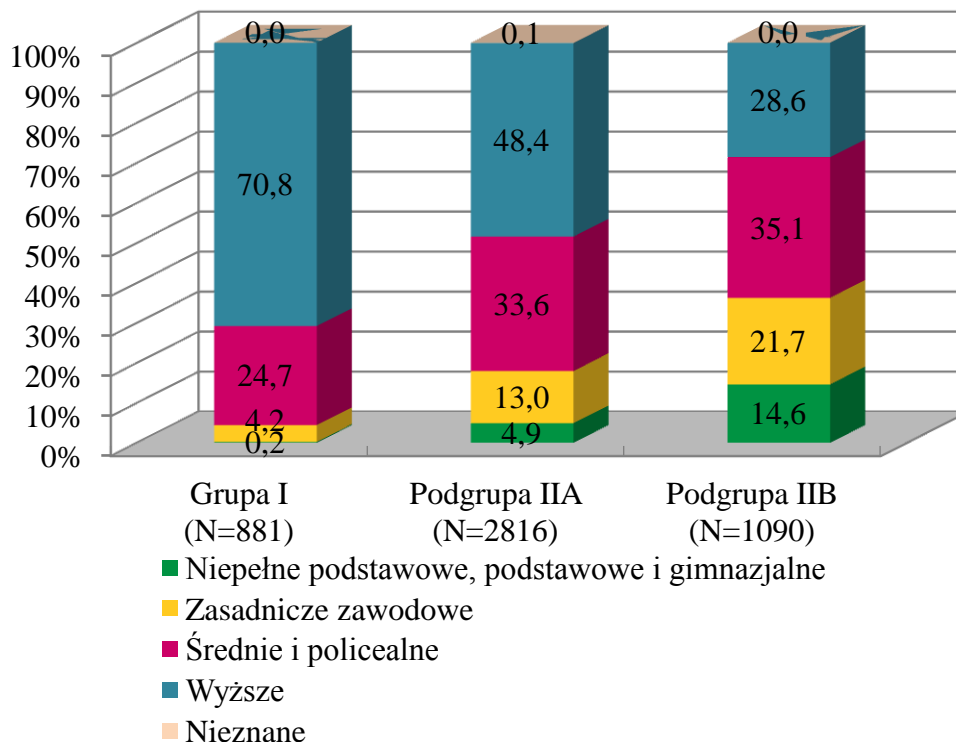
Na poniższych rycinach zaprezentowano strukturę procentową wieku (rycina 5), wykształcenia (rycina 6) i miejsca zamieszkania (rycina 7) matek, które rozpoczęły przyjmowanie kwasu foliowego przed zapłodnieniem (grupa I), matek stosujących go od pierwszego trymestru ciąży (podgrupa IIA) oraz tych, które zażywały go wyłącznie w późniejszym jej okresie lub nie przyjmowały wcale (podgrupa IIB). Wyniki analizy tych czynników metodą regresji logistycznej, w której grupę I przyjęto jako referencyjną, zebrano w tabeli X.



Wynik testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $P < 0,00001$

**Rycina 5.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz wieku matki (w latach)

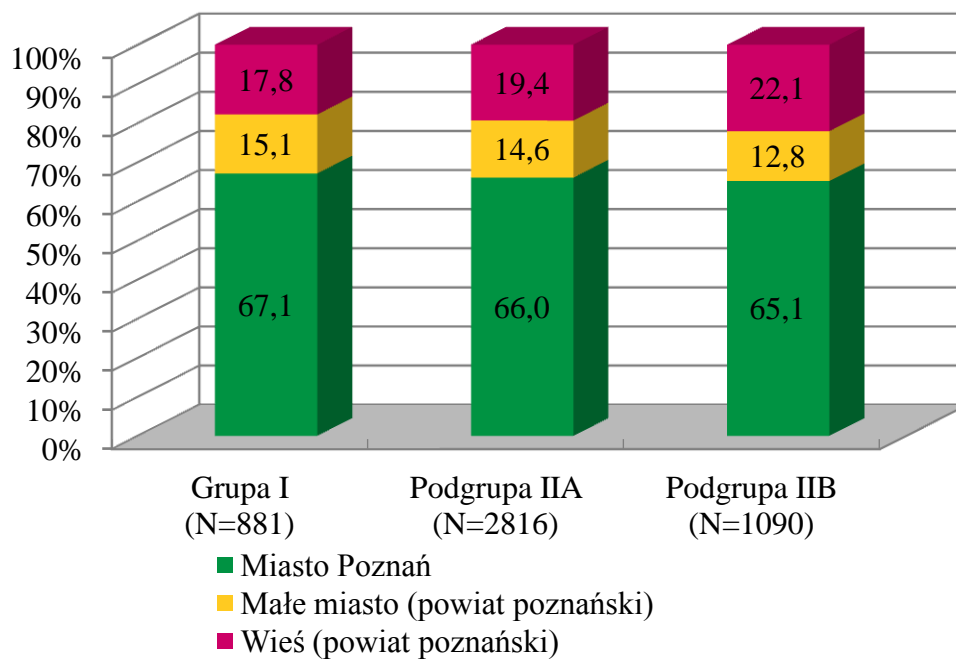
W teście ANOVA rang Kruskala-Wallisa wykazano statystycznie znaczące różnice pomiędzy grupą I oraz wydzielonymi w grupie II podgrupami ze względu na rozkład wieku. Najbardziej widoczne rozbieżności między nimi dotyczyły najmłodszych przedziałów wieku. Matki poniżej 25 roku życia w grupie I stanowiły 6,5%, tymczasem w podgrupie IIA i IIB odpowiednio 19,6% i 27,1%.



Wynik testu ANOVA rang Kruskala-Wallis:  $P < 0,00001$

**Rycina 6.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz wykształcenia matki

Po przeprowadzeniu analizy przy użyciu testu ANOVA rang Kruskala-Wallis stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą I oraz podgrupami IIA i IIB w zakresie struktury wykształcenia. Największe zróżnicowanie między nimi dotyczyło najwyższego, a także dwóch najniższych poziomów wykształcenia. Wyższe wykształcenie posiadało 70,8% matek w grupie I, 48,4% matek w podgrupie IIA i tylko 28,6% matek w podgrupie IIB, podczas gdy matki z wykształceniem zasadniczym zawodowym bądź niższym stanowiły w nich odpowiednio: 4,4%, 17,9% i 36,3%.



Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC): P=0,10760

**Rycina 7.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz miejsca zamieszkania matki

Za pomocą testu niezależności  $\chi^2$  ustalono, że grupa I oraz podgrupy IIA i IIB nie różniły się istotnie od siebie pod względem typu i wielkości miejsca zamieszkania.

**Tabela X.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu wieku, wykształcenia i miejsca zamieszkania matki na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB)

Czynniki demograficzno-społeczne	Podgrupa IIA			Podgrupa IIB		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<i>Wiek matki<sup>a</sup></i>						
24 lata i mniej	2,40	1,75-3,28	<0,00001	2,91	2,06-4,11	<0,00001
25-29 lat	1,00			1,00		
30-34 lata	0,93	0,77-1,11	0,40870	0,93	0,74-1,17	0,51830
35-39 lat	1,15	0,83-1,57	0,40240	1,08	0,73-1,58	0,70420
40 lat i więcej	1,01	0,47-2,16	0,98320	1,00	0,43-2,32	0,99720
<i>Wykształcenie matki<sup>b</sup></i>						
Niepełne podstawowe, podstawowe i gimnazjalne	23,20	5,67-94,96	<0,00001	111,30	27,00-459,00	<0,00001
Zasadnicze zawodowe	3,84	2,67-5,51	<0,00001	10,07	6,81-14,87	<0,00001
Średnie i policealne	1,85	1,54-2,22	<0,00001	3,35	2,67-4,20	<0,00001
Wyższe	1,00			1,00		
<i>Miejsce zamieszkania matki<sup>c</sup></i>						
Miasto Poznań	1,00			1,00		
Małe miasto (powiat poznański)	0,92	0,74-1,15	0,45860	0,79	0,60-1,05	0,10580
Wieś (powiat poznański)	1,03	0,84-1,26	0,78750	1,11	0,87-1,42	0,39700

<sup>a</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>b</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>c</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

W modelach wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono, że wiek i wykształcenie kobiet były cechami, które w stopniu statystycznie znaczącym wpłynęły na czas rozpoczęcia uzupełniania diety kwasem foliowym w ciąży. W przypadku miejsca zamieszkania takiego związku nie wykazano. Młody wiek matki (24 lata i mniej) był determinantą, która zwiększała prawdopodobieństwo przyjmowania folacyny nie przed zapłodnieniem, a dopiero po zajściu w ciążę. Ryzyko, że kobiety w tej grupie wieku

zaczną suplementację diety w pierwszym trymestrze ciąży było ponad dwukrotnie większe, a zupełnego jej braku albo stosowania jedynie w późniejszym okresie ciąży blisko trzykrotnie większe niż u kobiet w wieku 25-29 lat. Ponadto im wyższe wykształcenie matki było, tym większe było prawdopodobieństwo zażywania kwasu foliowego już po zajściu w ciążę, a szczególnie jego rozpoczęcia w dalszym etapie jej trwania. I tak np. dla kobiet o najniższym poziomie wykształcenia (niepełne podstawowe, podstawowe i gimnazjalne) ryzyko przyjmowania tej witaminy od pierwszego trymestru ciąży było ponad dwudziestokrotnie większe, a zastosowania dopiero w kolejnych trymestrach ciąży bądź niezazywania w ogóle ponad stukrotnie większe w porównaniu do kobiet z wykształceniem wyższym.

#### 4.2.3.2. Kolejność ciąży

Następnym rozważanym zagadnieniem był wpływ kolejności ciąży na przestrzeganie przez kobiety rekomendacji dotyczących przyjmowania kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym.

W tabeli XI zaprezentowano rozkład liczbowy i procentowy tej cechy w grupie matek stosujących kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które go w tym czasie nie przyjmowały (grupa II) wraz z wynikiem testu U Manna-Whitneya. W tabeli XII przedstawiono rezultaty analizy z wykorzystaniem wielowymiarowej regresji logistycznej przy przyjęciu grupy I jako referencyjnej.

**Tabela XI.** Kolejność ciąży a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

<i>Kolejność ciąży</i>	<i>Grupa I (N=881)</i>		<i>Grupa II (N=3906)</i>		<i>P</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
1	501	56,9	1967	50,4	<b>0,00001</b>
2	282	32,0	1270	32,5	
3	77	8,7	423	10,8	
4 i dalsza	21	2,4	246	6,3	

Wynik testu U Manna-Whitneya

Za pomocą testu U Manna-Whitneya wykazano, że kolejność ciąży była istotnym statystycznie czynnikiem różniącym obie grupy matek. W grupie I mniejszy niż w grupie II był udział kobiet będących w ciąży po raz kolejny. W grupie I matki w ciąży drugiej stanowiły 32,0%, w ciąży trzeciej – 8,7%, a w ciąży czwartej lub dalszej – 2,4%, natomiast w grupie II odpowiednio: 32,5%, 10,8% i 6,3%.

**Tabela XII.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu kolejności ciąży na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II)

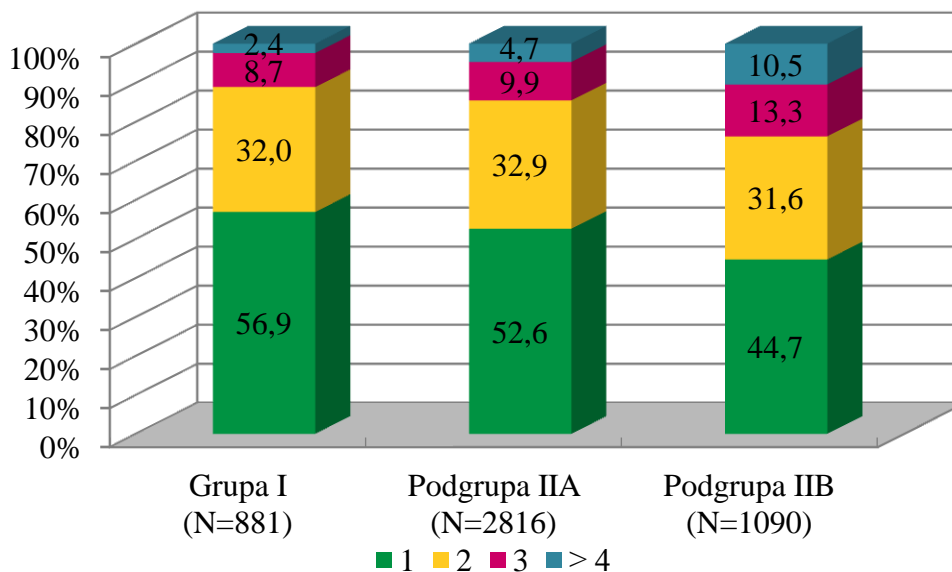
<i>Kolejność ciąży</i>	<i>Grupa II</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
1	1,00		
2	1,46	1,21-1,75	<b>0,00005</b>
3	2,47	1,78-3,44	<b>&lt;0,00001</b>
4 i dalsza	9,17	4,77-17,63	<b>&lt;0,00001</b>

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

W wielowymiarowej regresji logistycznej stwierdzono, że kolejność ciąży była znamiennej statystycznie i niezależną determinantą realizowania przez kobiety zaleceń z zakresu pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. Prawdopodobieństwo braku suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym wzrastało wraz z kolejnością ciąży. W porównaniu do kobiet, które urodziły dziecko z ciąży pierwszej było ono: niemal o połowę większe u matek dzieci z ciąży drugiej, ponad dwukrotnie większe dla kobiet będących w ciąży trzeciej, a w przypadku kobiet w ciąży czwartej lub dalszej już dziewięciokrotnie większe.

Na rycinie 8 zilustrowano rozkład procentowy kolejności ciąży wśród matek, które rozpoczęły zażywanie kwasu foliowego przed zapłodnieniem (grupa I), matek przyjmujących go od pierwszego trymestru ciąży (podgrupa IIA) oraz tych, które stosowały go jedynie w późniejszym jej okresie bądź nie zażywały wcale (podgrupa IIB). W tabeli XIII zebrano wyniki analizy metodą regresji logistycznej z uwzględnieniem grupy I jako referencyjnej.





Wynik testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $P < 0,00001$

**Rycina 8.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz kolejności ciąży

W teście ANOVA rang Kruskala-Wallisa wykazano statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupą I oraz podgrupami IIA i IIB pod względem kolejności ciąży. Największe rozbieżności między nimi dotyczyły ciąż pierwszych, a także czwartych i dalszych. Odsetek kobiet w pierwszej ciąży był najwyższy w grupie I, stanowiąc w niej 56,9%, podczas gdy w podgrupach IIA oraz IIB wyniósł odpowiednio 52,6% i 44,7%. Z kolei matek będących w ciąży po raz czwarty lub kolejny najwięcej było w podgrupie IIB (10,5%), znacznie mniej zaś w podgrupie IIA (4,7%) i w grupie I (2,4%).

**Tabela XIII.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu kolejności ciąży na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB)

Kolejność ciąży	Podgrupa IIA			Podgrupa IIB		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
1	1,00			1,00		
2	1,39	1,15-1,67	<b>0,00055</b>	1,72	1,37-2,17	<b>&lt;0,00001</b>
3	2,13	1,52-3,00	<b>0,00001</b>	3,91	2,65-5,78	<b>&lt;0,00001</b>
4 i dalsza	6,79	3,46-13,23	<b>&lt;0,00001</b>	20,96	10,28-42,74	<b>&lt;0,00001</b>

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

W wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono, że kolejność ciąży była istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym na czas, w którym kobiety zaczęły przyjmować kwas foliowy. Im była ona wyższa, tym większe było ryzyko zażywania tej witaminy nie przed zapłodnieniem, a dopiero po zajściu w ciążę i to w dalszym jej okresie. I tak np. dla kobiet w ciąży czwartej lub następnej prawdopodobieństwo rozpoczęcia suplementacji diety folacyną w pierwszym trymestrze ciąży było ponad sześciokrotnie większe, a zastosowania jej w jeszcze późniejszym okresie ciąży bądź nieprzyjmowania w ogóle już dwudziestokrotnie większe w porównaniu do kobiet w ciąży pierwszej.

#### 4.2.3.3. Czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym

Do analizy czynników związanych z obciążonym wywiadem położniczym, pod kątem ich potencjalnego znaczenia dla realizacji zaleceń Zespołu Ekspertów MZiOS, włączono występowanie u kobiet poronień samoistnych i porodów martwych w poprzednich ciążach.

Rozkład liczbowy i procentowy tych czynników w grupie matek zażywających kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które go w tym czasie nie stosowały (grupa II) wraz z rezultatami testu niezależności  $\chi^2$  przedstawiono w tabeli XIV. Wyniki porównania obu grup przy użyciu wielowymiarowej regresji logistycznej, w której grupę I przyjęto jako referencyjną, zaprezentowano w tabeli XV.

**Tabela XIV.** Czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

Czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym	Grupa I* (N=380)		Grupa II* (N=1939)		P
	N	%	N	%	
<i>Występowanie wcześniejszych poronień samoistnych</i>					
Tak	123	32,4	396	20,4	<b>&lt;0,00001</b>
Nie	257	67,6	1543	79,6	
<i>Występowanie wcześniejszych porodów martwych</i>					
Tak	7	1,8	20	1,0	0,17798
Nie	373	98,2	1919	99,0	

Wyniki testu niezależności  $\chi^2$  (2x2)

\*Cięża druga i dalsza

Kobiety z grupy I częściej w porównaniu do tych z grupy II zgłaszały w wywiadzie przebycie co najmniej jednego poronienia samoistnego (32,4% vs 20,4%), jak również porodu martwego (1,8% vs 1,0%) we wcześniejszych ciążach. Stosując test niezależności  $\chi^2$  stwierdzono, że znamiennej statystycznie różnica między obiema grupami matek dotyczyła tylko poronień samoistnych.

**Tabela XV.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu czynników związanych z obciążonym wywiadem położniczym na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II\*)

Czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym	Grupa II*		
	OR	95% CI	P
<i>Występowanie wcześniejszych poronień samoistnych<sup>a</sup></i>			
Tak	0,36	0,27-0,48	<b>&lt;0,00001</b>
Nie	1,00		
<i>Występowanie wcześniejszych porodów martwych<sup>b</sup></i>			
Tak	0,39	0,15-0,99	<b>0,04756</b>
Nie	1,00		

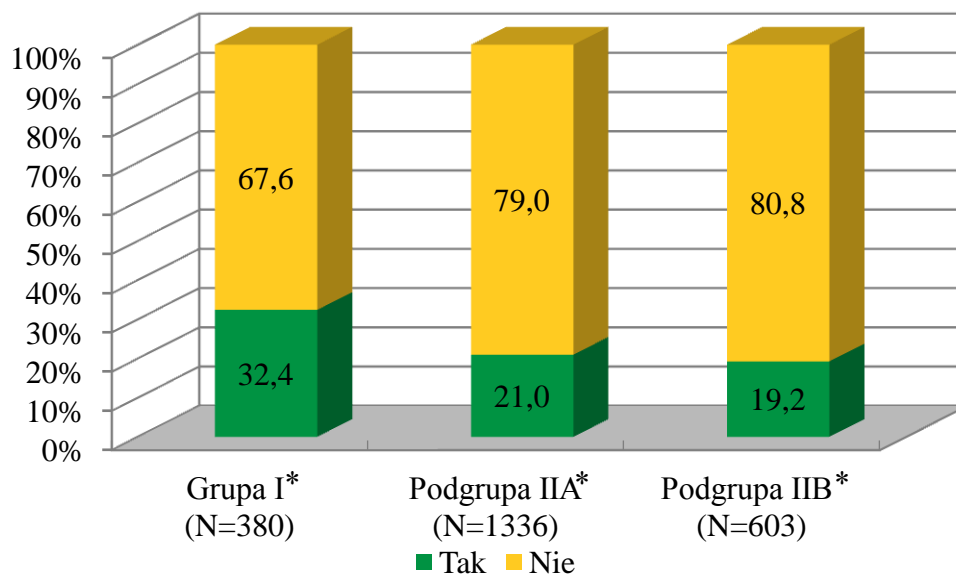
<sup>a</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży i palenie papierosów w ciąży; Grupa I\* jako grupa referencyjna

<sup>b</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I\* jako grupa referencyjna

\*Cięża druga i dalsza

W modelach wielowymiarowej regresji logistycznej ustalono z kolei, że istotnym statystycznie i niezależnym czynnikiem wpływającym na przestrzeganie przez kobiety rekomendacji dotyczących przyjmowania kwasu foliowego było zarówno wystąpienie w przeszłości poronienia samoistnego, jak i porodu martwego. Obie te determinanty prawie trzykrotnie zmniejszały prawdopodobieństwo niestosowania folacyny przed zajściem w następną ciążę.

Na rycinach przedstawionych poniżej zilustrowano udział procentowy matek, u których uprzednio wystąpiło co najmniej jedno poronienie samoistne (rycina 9) oraz tych, które przeżyły przynajmniej jeden martwy poród (rycina 10) w grupie I (matki, które rozpoczęły stosowanie kwasu foliowego przed zapłodnieniem), podgrupie IIA (matki zażywające folacynę od pierwszego trymestru ciąży), a także podgrupie IIB (matki, które przyjmowały kwas foliowy wyłącznie w późniejszym okresie ciąży lub nie stosowały go wcale). Wyniki analizy obu czynników metodą regresji logistycznej, przy przyjęciu grupy I jako referencyjnej, zebrano w tabeli XVI.

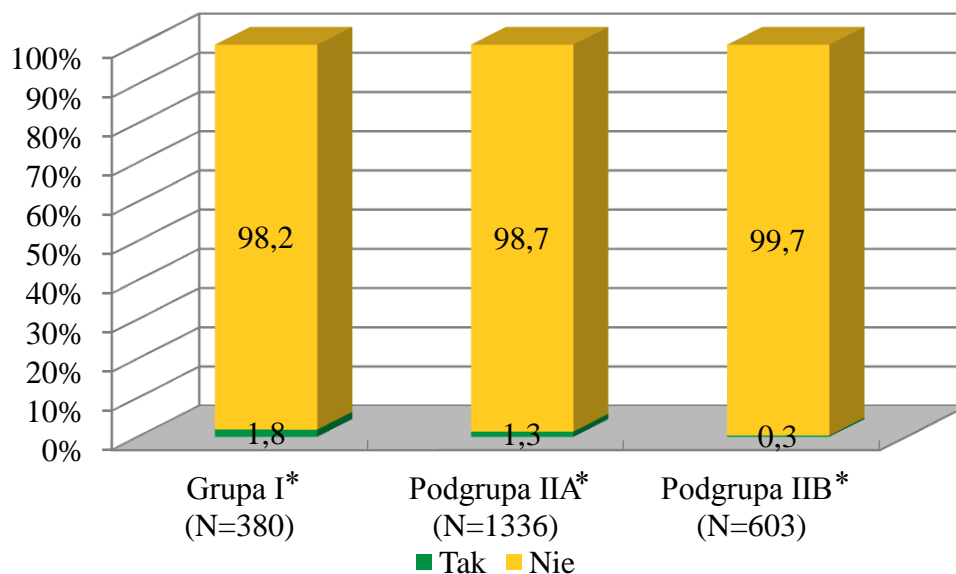


Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC): **P<0,00001**

\*Ciąża druga i dalsza

**Rycina 9.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania wcześniejszych poronień samoistnych

Na podstawie testu niezależności  $\chi^2$  stwierdzono znaczące statystycznie różnice między grupą I oraz wydzielonymi w grupie II podgrupami w zakresie występowania poronień samoistnych. Kobiety, u których wystąpiło wcześniej przynajmniej jedno poronienie samoistne w grupie I stanowiły 32,4%, natomiast w podgrupach IIA oraz IIB odpowiednio 21,0% i 19,2%.



Wynik testu dokładnego Fishera (RxC): **P=0,04229**

\*Ciąża druga i dalsza

**Rycina 10.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania wcześniejszych porodów martwych

W teście dokładnym Fishera wykazano statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupą I oraz podgrupami IIA i IIB pod względem częstości występowania porodów martwych. Przebycie co najmniej jednego porodu martwego podało w wywiadzie 1,8% matek w grupie I, 1,3% matek w podgrupie IIA i tylko 0,3% matek w podgrupie IIB.

**Tabela XVI.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu występowania wcześniejszych poronień samoistnych i porodów martwych na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA\*) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB\*)

Czynniki związane z obciążonym wywiadem położniczym	Podgrupa IIA*			Podgrupa IIB*		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<i>Występowanie wcześniejszych poronień samoistnych<sup>a</sup></i>						
Tak	0,40	0,30-0,54	<0,00001	0,25	0,17-0,36	<0,00001
Nie	1,00			1,00		
<i>Występowanie wcześniejszych porodów martwych<sup>b</sup></i>						
Tak	0,51	0,20-1,30	0,16060	0,09	0,02-0,46	0,00406
Nie	1,00			1,00		

<sup>a</sup>Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży i palenie papierosów w ciąży; Grupa I\* jako grupa referencyjna

<sup>b</sup>Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I\* jako grupa referencyjna

\*Cięża druga i dalsza

W wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono, że obciążenie wywiadu położniczego występowaniem poronień samoistnych w poprzednich ciążach było istotną statystycznie determinantą wpływającą na czas rozpoczęcia przyjmowania kwasu foliowego przez kobiety w kolejnej ciąży. Obniżało ono ponad dwukrotnie prawdopodobieństwo stosowania tej witaminy dopiero od pierwszego trymestru ciąży i czterokrotnie ryzyko zażywania jej wyłącznie w późniejszym okresie ciąży lub nieprzyjmowania w ogóle. Ustalono ponadto, że wystąpienie w przeszłości porodu martwego było znamienym statystycznie czynnikiem związanym z mniejszym prawdopodobieństwem zupełnego braku suplementacji diety folacyną bądź zastosowania jej już po pierwszym trymestrze ciąży.

#### 4.2.3.4. Czynniki związane z obciążonym wywiadem rodzinnym

W kolejnym etapie badania przeanalizowano czynniki związane z obciążonym wywiadem rodzinnym i ich wpływ na stosowanie przez matki zaleceń z zakresu pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym. Jako obciążenie wywiadu rodzinnego uznano występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa oraz rodziców dzieci zgłoszonych do PRWWR.

##### 4.2.3.4.1. Występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa dziecka

W tabeli XVII zaprezentowano rozkład liczbowy i procentowy występowania wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa dziecka, w tym wad folianowrażliwych, w grupie matek uzupełniających dietę kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które suplementacji w tym czasie nie stosowały (grupa II) wraz z wynikami jednowymiarowych testów statystycznych. W tabeli XVIII przedstawiono rezultaty analizy tych czynników za pomocą wielowymiarowej regresji logistycznej, w której grupa I była referencyjną.

**Tabela XVII.** Występowanie wrodzonych wad rozwojowych (WWR) u rodzeństwa dziecka a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

Występowanie WWR u rodzeństwa dziecka	Grupa I* (N=380)		Grupa II* (N=1939)		P
	N	%	N	%	
Tak	9	2,4	29	1,5	0,22946 <sup>†</sup>
– WWR folianowrażliwe <sup>&amp;</sup>	3	0,8	12	0,6	0,97852 <sup>‡§</sup>
Nie	370	97,4	1888	97,4	
Nie wiadomo	1	0,3	22	1,1	

<sup>†</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (2\*2)

<sup>‡</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (2\*2) z poprawką Yatesa

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup> WWR folianowrażliwe: wady cewy nerwowej, wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

\* Ciąża druga i dalsza

Kobiety w grupie I częściej niż te w grupie II zgłaszały wrodzone wady rozwojowe u potomstwa z poprzednich ciąż (2,4% vs 1,5%). Jednak u niewiele większego odsetka dzieci, matki z grupy I w porównaniu do tych z grupy II, potwierdzały wystąpienie wady



folianowrażliwej (0,8% vs 0,6%). Na podstawie wyników testów jednowymiarowych ustalono, że żadna z tych różnic pomiędzy obiema grupami matek nie była istotna statystycznie.

**Tabela XVIII.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu występowania wrodzonych wad rozwojowych (WWR) u rodzeństwa dziecka na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II\*)

Występowanie WWR u rodzeństwa dziecka	Grupa II*		
	OR	95% CI	P
Tak	0,39	0,17-0,89	<b>0,02515</b>
– WWR folianowrażliwe <sup>&amp;</sup>	0,58	0,15-2,27	0,43750 <sup>§</sup>
Nie	1,00		

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I\* jako grupa referencyjna

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

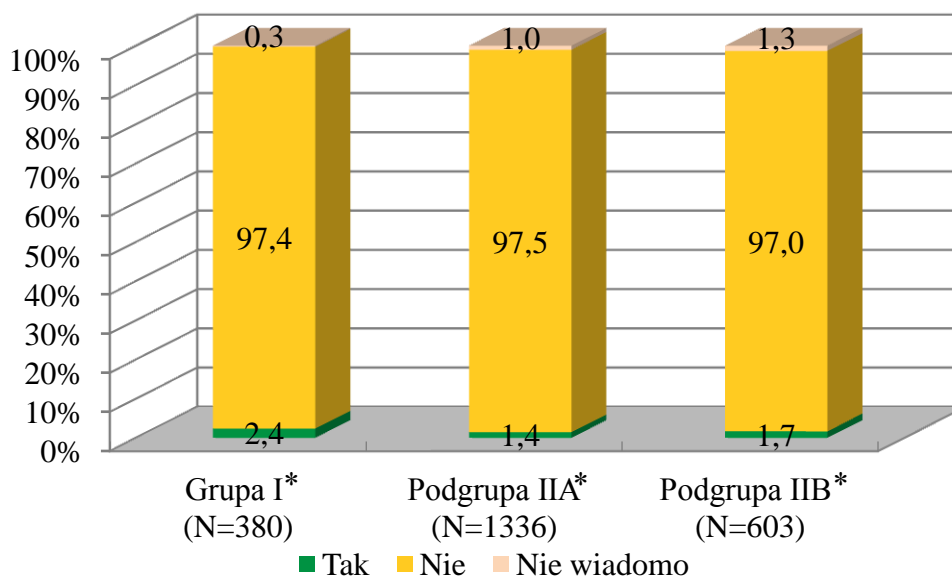
<sup>&</sup> WWR folianowrażliwe: wady cewy nerwowej, wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

\* Ciąża druga i dalsza

Z kolei w wielowymiarowej regresji logistycznej obciążenie wywiadu rodzinnego urodzeniem dziecka z wrodzoną wadą rozwojową okazało się znamienne statystycznie i niezależnym predyktorem stosowania kwasu foliowego przez kobiety przed zajściem w następną ciążę. Był to czynnik związany z prawie trzykrotnie mniejszym prawdopodobieństwem nieprzyjmowania tej witaminy w okresie okołokoncepcyjnym. Podobnej zależności nie stwierdzono jednak w przypadku występowania u potomstwa z wcześniejszych ciąż folianowrażliwych wad wrodzonych.

Poniżej zaprezentowano udział procentowy matek, które urodziły w przeszłości dziecko z wrodzoną wadą rozwojową (rycina 11) oraz tych, u potomstwa których wystąpiła wada folianowrażliwa (rycina 12) w grupie I (matki, które rozpoczęły przyjmowanie folacyny przed zapłodnieniem), podgrupie IIA (matki zażywające kwas foliowy od pierwszego trymestru ciąży), a także podgrupie IIB (matki, które stosowały folacynę wyłącznie w późniejszym okresie ciąży albo nie przyjmowały jej wcale). W tabeli XIX zebrano

wyniki analizy tych czynników przy użyciu regresji logistycznej, w której grupę I przyjęto jako referencyjną.

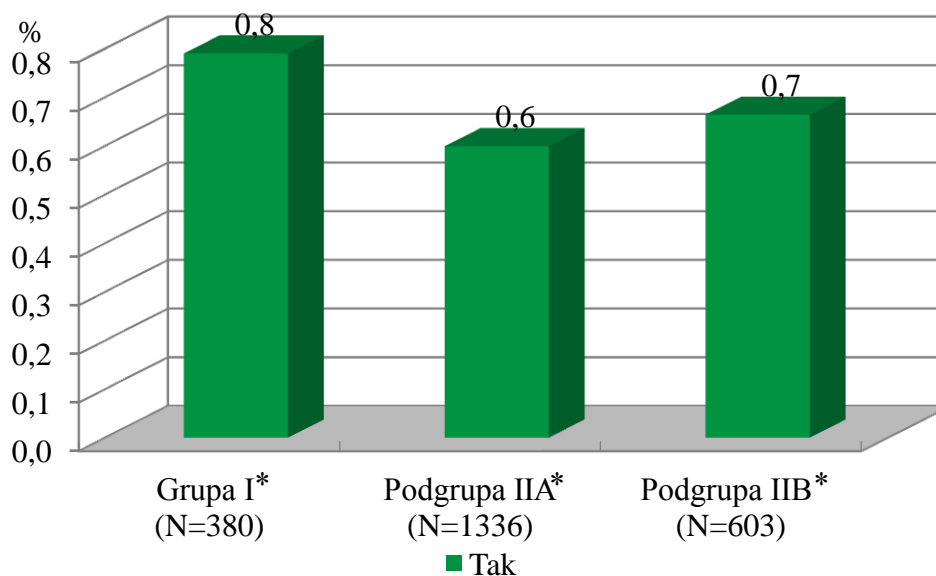


Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC): P=0,45076

\*Ciąża druga i dalsza

**Rycina 11.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa dziecka

W teście niezależności  $\chi^2$  wykazano brak znaczących statystycznie różnic między kobietami z grupy I oraz wydzielonych w grupie II podgrup w odniesieniu do częstości występowania wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa z poprzednich ciąży.



Wynik testu dokładnego Fishera ( $R \times C$ )<sup>§</sup>:  $P=0,87767$

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroni  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup>WWR folianowrażliwe: wady cewy nerwowej, wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

\* Ciąża druga i dalsza

**Rycina 12.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania wrodzonych wad rozwojowych (WWR) folianowrażliwych<sup>&</sup> u rodzeństwa dziecka

Na podstawie testu dokładnego Fishera stwierdzono również, że matki należące do grupy I oraz podgrup IIA i IIB nie różniły się istotnie pomiędzy sobą ze względu na występowanie u dzieci z wcześniejszych ciąż folianowrażliwych wad wrodzonych.

**Tabela XIX.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu występowania wrodzonych wad rozwojowych (WWR) u rodzeństwa dziecka na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA\*) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB\*)

Występowanie WWR u rodzeństwa dziecka	Podgrupa IIA*			Podgrupa IIB*		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Tak	0,43	0,18-1,00	<b>0,04886</b>	0,29	0,10-0,83	<b>0,02148</b>
– WWR folianowrażliwe <sup>&amp;</sup>	0,54	0,13-2,20	0,39110 <sup>§</sup>	0,36	0,07-2,00	0,24360 <sup>§</sup>
Nie	1,00			1,00		

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I\* jako grupa referencyjna

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup>WWR folianowrażliwe: wady cewy nerwowej, wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

\* Ciąża druga i dalsza

W analizie metodą wielowymiarowej regresji logistycznej ustalono natomiast, że urodzenie w przeszłości dziecka z wrodzoną wadą rozwojową było znamienym statystycznie czynnikiem wpływającym na czas, w którym matki zastosowały kwas foliowy w następnej ciąży. Zmniejszyła ono prawdopodobieństwo rozpoczęcia suplementacji diety tą witaminą dopiero w pierwszym trymestrze ciąży ponad dwukrotnie, a ryzyko zażywania jej wyłącznie w późniejszym okresie ciąży lub niestosowania w ogóle ponad trzykrotnie. Potwierdzono jednakże brak istotnego statystycznie związku pomiędzy występowaniem folianowrażliwych wad wrodzonych u potomstwa z poprzednich ciąż a czasem rozpoczęcia przyjmowania folacyny przez kobiety w kolejnej ciąży.

#### 4.2.3.4.2. Występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzica(ów) dziecka

Rozkład liczbowy i procentowy występowania wrodzonych wad rozwojowych u jednego lub obojga rodziców dziecka, w tym wad folianowrażliwych, w grupie matek stosujących kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które go w tym czasie nie zażywały (grupa II) wraz z rezultatami jednowymiarowych testów statystycznych przedstawiono w tabeli XX. Wyniki analizy tych czynników z wykorzystaniem wielowymiarowej regresji logistycznej, przy przyjęciu grupy I jako referencyjnej, zaprezentowano w tabeli XXI.

**Tabela XX.** Występowanie wrodzonych wad rozwojowych (WWR) u rodzica(ów) dziecka a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

Występowanie WWR u rodzica(ów) dziecka	Grupa I (N=881)		Grupa II (N=3906)		P
	N	%	N	%	
Tak	8	0,9	27	0,7	0,50593 <sup>†</sup>
– WWR folianowrażliwe <sup>&amp;</sup>	5	0,6	13	0,3	0,47749 <sup>‡§</sup>
Nie	867	98,4	3826	98,0	
Nie wiadomo	6	0,7	53	1,4	

<sup>†</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (2×2)

<sup>‡</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (2×2) z poprawką Yatesa

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup> WWR folianowrażliwe: wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

Kobiety z grupy I tylko nieco częściej, w porównaniu do tych z grupy II, potwierdzały w wywiadzie wystąpienie wrodzonej wady rozwojowej u siebie albo ojca dziecka (0,9% vs 0,7%). Większy odsetek w grupie I niż II stanowili rodzice z wadami folianowrażliwymi (0,6% vs 0,3%). W żadnym z wykonanych testów jednowymiarowych nie były to jednak różnice statystycznie istotne.

**Tabela XXI.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu występowania wrodzonych wad rozwojowych (WWR) u rodzica(ów) dziecka na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II)

Występowanie WWR u rodzica(ów) dziecka	Grupa II		
	OR	95% CI	P
Tak	0,67	0,29-1,56	0,35460
– WWR folianowrażliwe <sup>&amp;</sup>	0,53	0,17-1,60	0,25730 <sup>§</sup>
Nie	1,00		

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

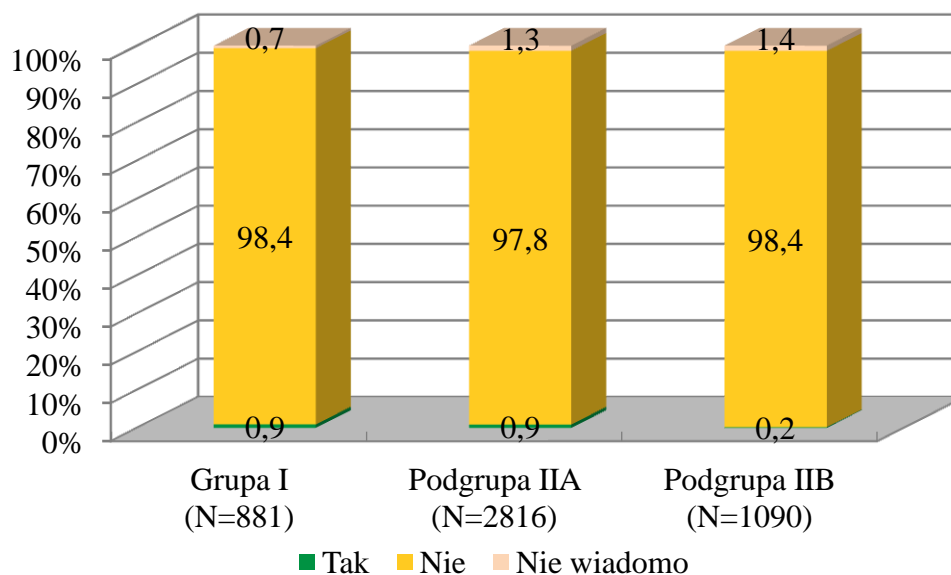
<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup> WWR folianowrażliwe: wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

W modelach wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono, że obciążenie wywiadu rodzinnego występowaniem u matki bądź ojca dziecka wrodzonej wady

rozwojowej, jak również wady folianowrażliwej, nie było czynnikiem warunkującym przyjmowanie przez nią kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym.

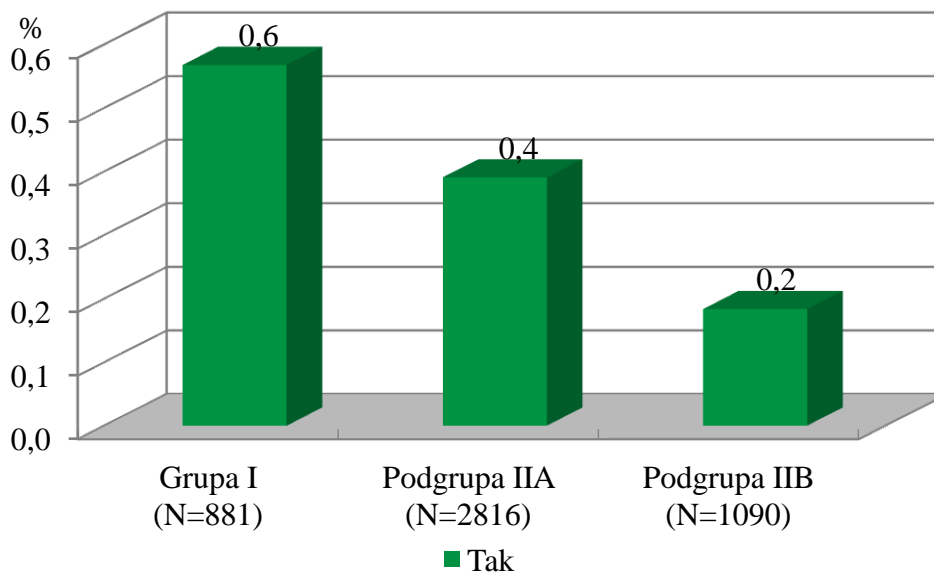
Na poniższych rycinach przedstawiono rozkład procentowy występowania u jednego lub obojga rodziców dziecka wrodzonych wad rozwojowych (rycina 13) oraz wad folianowrażliwych (rycina 14) wśród matek, które rozpoczęły zażywanie kwasu foliowego przed zapłodnieniem (grupa I), matek stosujących go od pierwszego trymestru ciąży (podgrupa IIA), a także tych, które przyjmowały go jedynie w późniejszym jej okresie bądź nie zażywały wcale (podgrupa IIB). Wyniki analizy tych czynników metodą regresji logistycznej, z uwzględnieniem grupy I jako referencyjnej, zebrano w tabeli XXII.



Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC): **P=0,03461**

**Rycina 13.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania wrodzonych wad rozwojowych u rodzica(ów) dziecka

W teście niezależności  $\chi^2$  wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą I i wydzielonymi w grupie II podgrupami w zakresie występowania wrodzonych wad rozwojowych u rodziców dziecka. Odsetek kobiet zgłaszających w wywiadzie wadę wrodzoną u siebie albo ojca dziecka w grupie I oraz podgrupie IIA był podobny i wynosił 0,9%. Z kolei w podgrupie IIB wskaźnik ten był znacznie niższy i stanowił 0,2%.



Wynik testu dokładnego Fishera ( $R \times C$ )<sup>§</sup>:  $P=0,43126$

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup>WWR folianowrażliwe: wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

**Rycina 14.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania wrodzonych wad rozwojowych (WWR) folianowrażliwych<sup>&</sup> u rodzica(ów) dziecka

Na podstawie testu dokładnego Fishera stwierdzono, że matki należące do grupy I oraz podgrup IIA i IIB nie różniły się znacząco między sobą pod względem częstości występowania folianowrażliwych wad wrodzonych u siebie bądź ojca dziecka.

**Tabela XXII.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu występowania wrodzonych wad rozwojowych (WWR) u rodzica(ów) dziecka na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB)

Występowanie WWR u rodzica(ów) dziecka	Podgrupa IIA			Podgrupa IIB		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Tak	0,83	0,36-1,90	0,65240	0,17	0,03-0,85	<b>0,03091</b>
– WWR folianowrażliwe <sup>&amp;</sup>	0,59	0,19-1,82	0,36320 <sup>§</sup>	0,28	0,05-1,63	0,15770 <sup>§</sup>
Nie	1,00			1,00		

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,025$

<sup>&</sup>WWR folianowrażliwe: wady układu krążenia, rozszczep wargi i (lub) podniebienia

W wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono, że wystąpienie wrodzonych wad rozwojowych u matki lub ojca dziecka było istotnym statystycznie czynnikiem związanym jedynie z prawie sześciokrotnie mniejszym prawdopodobieństwem zupełnego braku suplementacji diety kwasem foliowym w czasie ciąży albo zastosowania go już po pierwszym jej trymestrze. Nie wykazano ponadto żadnej znamiennej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem u rodziców dziecka folianowrażliwych wad wrodzonych a czasem rozpoczęcia zażywania tej witaminy przez kobiety w okresie ciąży.

#### 4.2.3.5. Czynniki związane ze stanem zdrowia matki

Następnym analizowanym problemem badawczym był wpływ występowania chorób przewlekłych u kobiet na przyjmowanie kwasu foliowego przez nie przed ciążą i w czasie jej trwania.

W tabeli XXIII zaprezentowano rozkład liczbowy i procentowy tych czynników w grupie matek przyjmujących kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które go w tym czasie nie stosowały (grupa II) wraz z wynikami jednowymiarowych testów statystycznych. W tabeli XXIV przedstawiono rezultaty porównania obu grup przy użyciu wielowymiarowej regresji logistycznej, w której grupa I była referencyjną.

**Tabela XXIII.** Czynniki związane ze stanem zdrowia matki (choroby przewlekłe matki) a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

<i>Choroby przewlekłe matki</i>	<i>Grupa I (N=881)</i>		<i>Grupa II (N=3906)</i>		<i>P</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
Tak	29	3,3	93	2,4	0,12127 <sup>†</sup>
– Astma oskrzelowa	7	0,8	19	0,5	0,37657 <sup>‡§</sup>
– Choroby tarczycy	12	1,4	33	0,8	0,14720 <sup>†§</sup>
– Padaczka	3	0,3	31	0,8	0,15515 <sup>†§</sup>
– Inne	7	0,8	12	0,3	0,07324 <sup>‡§</sup>
Nie	852	96,7	3813	97,6	

<sup>†</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (2\*2)

<sup>‡</sup> Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (2\*2) z poprawką Yatesa

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,0125$



Matki z grupy I częściej niż te z grupy II zgłaszały występowanie u siebie co najmniej jednej choroby przewlekłej (3,3% vs 2,4%). Podczas gdy podobne tendencje odnotowano w odniesieniu do chorób tarczycy (1,4% vs 0,8%), astmy oskrzelowej (0,8% vs 0,5%) i innych chorób przewlekłych (0,8% vs 0,3%) kobiety z padaczką stanowiły wśród matek w grupie I odsetek mniejszy niż w grupie II (0,3% vs 0,8%). Jednak zaobserwowane różnice nie były znamienne w żadnym z wykonanych jednowymiarowych testów statystycznych.

**Tabela XXIV.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu czynników związanych ze stanem zdrowia matki (choroby przewlekłe matki) na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II)

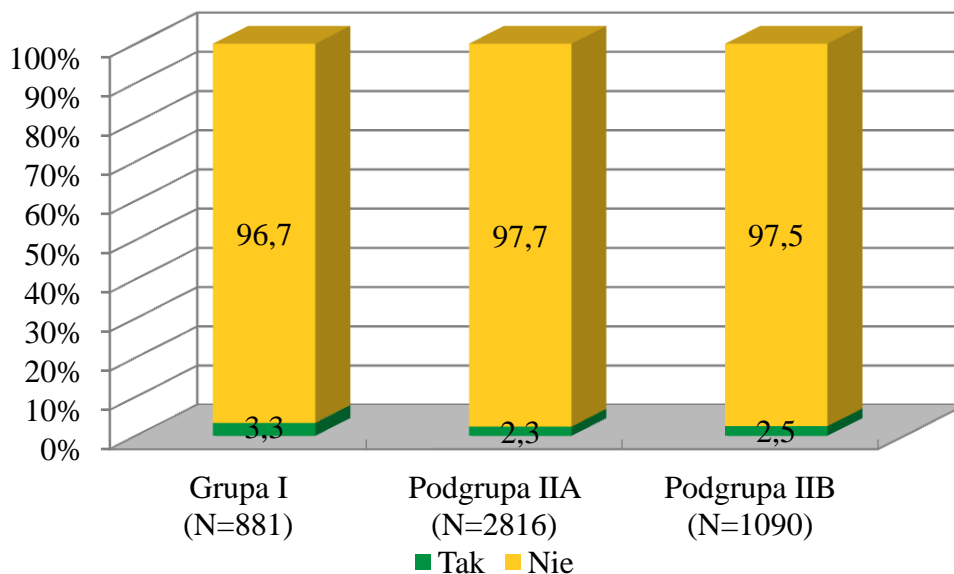
<i>Choroby przewlekłe matki</i>	<i>Grupa II</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Tak	0,70	0,45-1,09	0,11360
– Astma oskrzelowa	0,47	0,19-1,17	0,10540 <sup>\$</sup>
– Choroby tarczycy	0,71	0,36-1,40	0,31730 <sup>\$</sup>
– Padaczka	1,70	0,50-5,80	0,39710 <sup>\$</sup>
– Inne	0,53	0,20-1,44	0,21570 <sup>\$</sup>
Nie	1,00		

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna  
<sup>\$</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,0125$

W analizie przeprowadzonej za pomocą wielowymiarowej regresji logistycznej potwierdzono brak istotnego statystycznie związku pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych u kobiet a przyjmowaniem przez nie kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym.

Na poniższych rycinach zilustrowano udział procentowy matek przewlekłe chorych (rycina 15) oraz matek z astmą oskrzelową, chorobami tarczycy, padaczką i innymi przewlekłymi jednostkami chorobowymi (rycina 16) w grupie I (matki, które rozpoczęły stosowanie kwasu foliowego przed zapłodnieniem), podgrupie IIA (matki przyjmujące folocynę od pierwszego trymestru ciąży), a także podgrupie IIB (matki, które zażywały kwas foliowy wyłącznie w późniejszym okresie ciąży bądź nie stosowały go w ogóle).

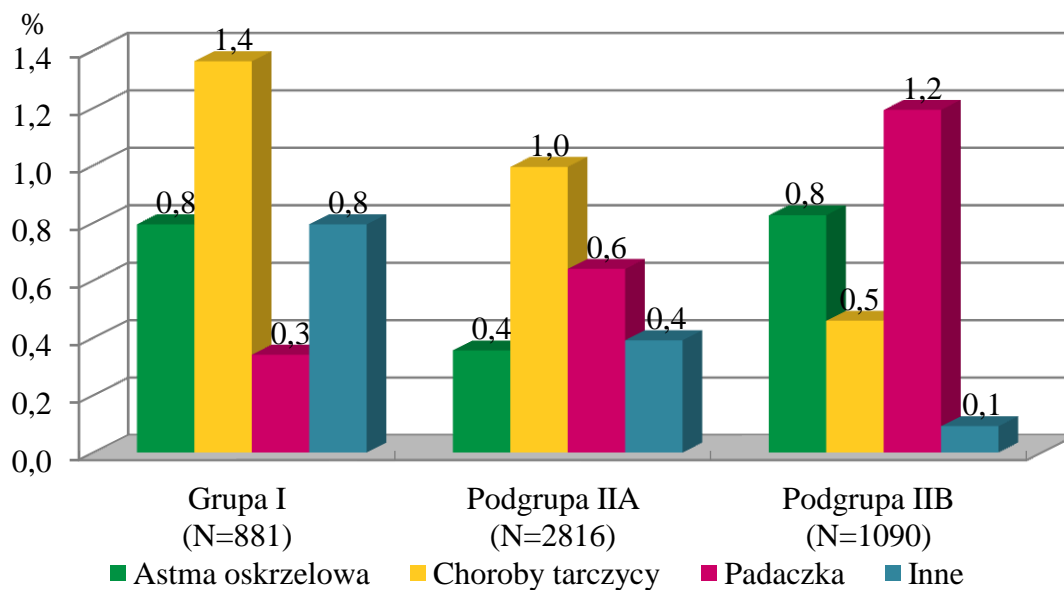
W tabeli XXV zebrano wyniki analizy tych czynników metodą regresji logistycznej przy przyjęciu grupy I jako referencyjnej.



Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC): P=0,29272

**Rycina 15.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz występowania chorób przewlekłych u matki

W teście niezależności  $\chi^2$  wykazano, że grupa I oraz wydzielone w grupie II podgrupy nie różniły się istotnie od siebie ze względu na częstość występowania chorób przewlekłych.



Wyniki testu dokładnego Fishera (R<sup>2</sup>C)<sup>§</sup>:

- Astma oskrzelowa: P=0,09305
- Choroby tarczycy: P=0,08692
- Padaczka: P=0,07813
- Inne: P=0,05345

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,0125$

**Rycina 16.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia przed i w okresie ciąży oraz najczęściej występujących chorób przewlekłych u matki

Na podstawie testu dokładnego Fishera stwierdzono brak znaczących statystycznie różnic między matkami należącymi do grupy I oraz podgrup IIA i IIB pod względem częstości występowania u nich chorób tarczycy, astmy oskrzelowej, padaczki, a także innych chorób przewlekłych. Należy jednak zwrócić uwagę, że odsetek kobiet z padaczką był najwyższy wśród matek w podgrupie IIB, w której stanowił 1,2%, podczas gdy wśród matek z podgrup IIA oraz z grupy I wyniósł odpowiednio 0,6% i 0,3%.

**Tabela XXV.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu występowania chorób przewlekłych u matki na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB)

<i>Choroby przewlekłe matki</i>	<i>Podgrupa IIA</i>			<i>Podgrupa IIB</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Tak	0,69	0,44-1,10	0,11760	0,72	0,40-1,27	0,25210
– Astma oskrzelowa	0,37	0,14-1,01	0,05242 <sup>§</sup>	0,77	0,26-2,30	0,64310 <sup>§</sup>
– Choroby tarczycy	0,74	0,37-1,44	0,37210 <sup>§</sup>	0,40	0,14-1,16	0,09249 <sup>§</sup>
– Padaczka	1,52	0,43-5,32	0,51190 <sup>§</sup>	2,26	0,59-8,59	0,23110 <sup>§</sup>
– Inne	0,62	0,23-1,67	0,34010 <sup>§</sup>	0,17	0,02-1,49	0,10960 <sup>§</sup>
Nie	1,00			1,00		

Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>§</sup> Poziom istotności statystycznej z poprawką Bonferroniego  $\alpha=0,0125$

W modelach wielowymiarowej regresji logistycznej również nie wykazano znamiennej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych u matki a czasem rozpoczęcia stosowania przez nią kwasu foliowego w okresie ciąży.

#### 4.2.3.6. Czynniki związane ze stylem życia matki

Ostatnia analizowana kategoria potencjalnych predyktorów przyjmowania kwasu foliowego przez kobiety w wieku rozrodczym obejmowała czynniki związane ze stylem ich życia. Uwzględniono w niej stosowanie przez matki używek, papierosów i alkoholu, w okresie ciąży.

Rozkład liczbowy i procentowy tych czynników w grupie matek uzupełniających dietę kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa I) oraz w grupie matek, które suplementacji w tym czasie nie stosowały (grupa II) wraz z rezultatami testu niezależności  $\chi^2$  przedstawiono w tabeli XXVI. Wyniki porównania obu grup za pomocą wielowymiarowej regresji logistycznej, z uwzględnieniem grupy I jako referencyjnej, zaprezentowano w tabeli XXVII.

**Tabela XXVI.** Czynniki związane ze stylem życia matki (używki w ciąży) a suplementacja diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym

Używki w ciąży	Grupa I (N=881)		Grupa II (N=3906)		P
	N	%	N	%	
<i>Papierosy</i>					
Tak	11	1,2	112	2,9	<b>0,00608</b>
Nie	869	98,6	3789	97,0	
Nie wiadomo	1	0,1	5	0,1	
<i>Alkohol</i>					
Tak	3	0,3	11	0,3	0,77010
Nie	877	99,5	3890	99,6	
Nie wiadomo	1	0,1	5	0,1	

Wyniki testu niezależności  $\chi^2$  (2\*2)

W teście niezależności  $\chi^2$  istotną statystycznie różnicę między grupami I i II stwierdzono tylko w odniesieniu do palenia tytoniu. Matki z grupy II częściej paliły papierosy w czasie trwania ciąży w porównaniu z tymi, które należały do grupy I (2,9% vs 1,2%). Z kolei odsetek kobiet deklarujących spożywanie alkoholu w tym okresie był w obu grupach podobny i wynosił 0,3%.

**Tabela XXVII.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu czynników związanych ze stylem życia matki (używkami w ciąży) na brak suplementacji diety kwasem foliowym w okresie okołokoncepcyjnym (grupa II)

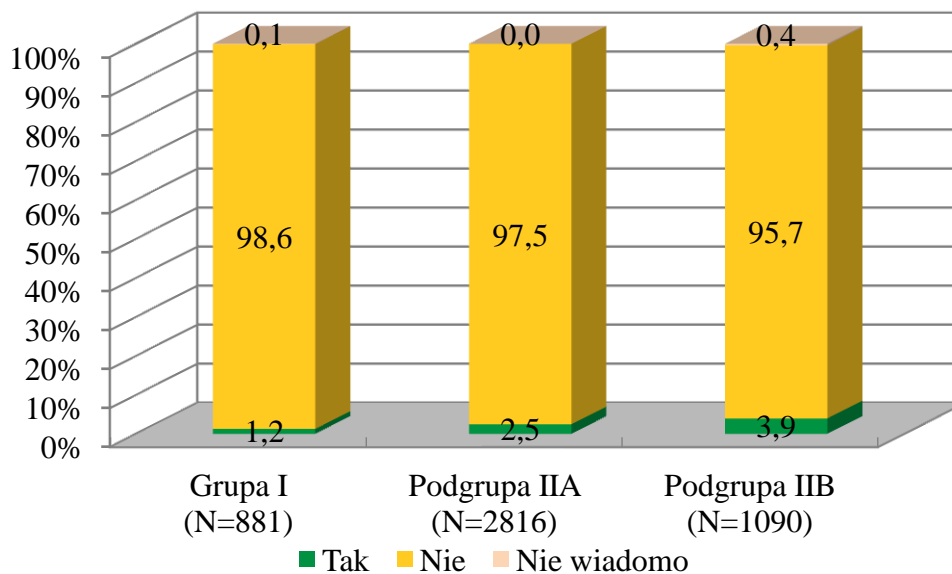
<i>Używkami w ciąży</i>	<i>Grupa II</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
<i>Papierosy<sup>a</sup></i>			
Tak	1,16	0,60-2,23	0,66040
Nie	1,00		
<i>Alkohol<sup>b</sup></i>			
Tak	0,88	0,23-3,36	0,85590
Nie	1,00		

<sup>a</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>b</sup> Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

W wielowymiarowej regresji logistycznej nie wykazano znamiennej statystycznie zależności ani pomiędzy paleniem tytoniu, ani pomiędzy spożywaniem alkoholu przez matki w czasie ciąży a stosowaniem przez nie kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym.

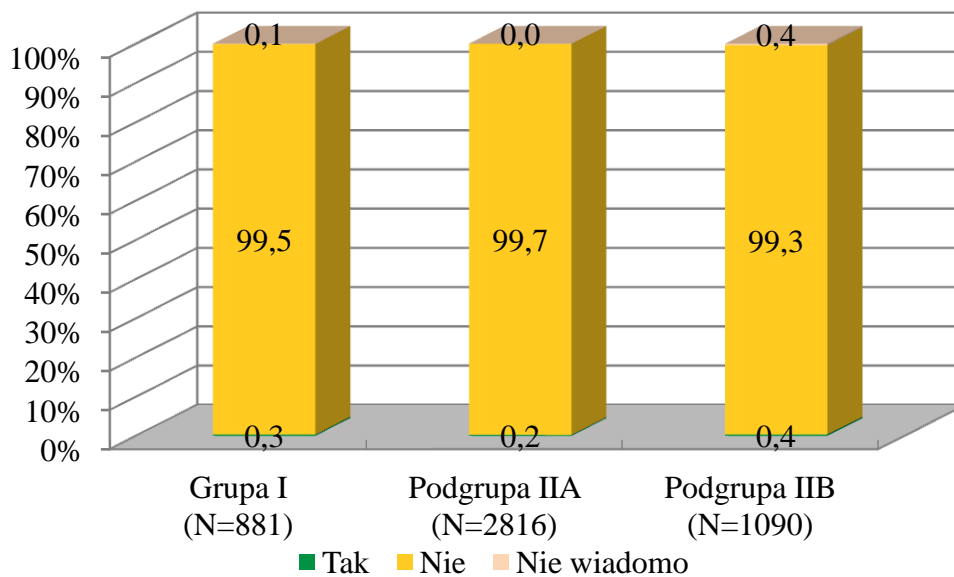
Poniżej przedstawiono udział procentowy matek palących tytoń (rycina 17) i spożywających alkohol (rycina 18) podczas ciąży wśród matek, które rozpoczęły przyjmowanie kwasu foliowego przed zapłodnieniem (grupa I), matek stosujących go od pierwszego trymestru ciąży (podgrupa IIA) oraz tych, które zażywały go jedynie w późniejszym jej okresie albo nie przyjmowały wcale (podgrupa IIB). Wyniki analizy obu czynników z wykorzystaniem regresji logistycznej, w której grupę I przyjęto jako referencyjną, zebrano w tabeli XXVIII.



Wynik testu niezależności  $\chi^2$  (RxC): **P=0,00066**

**Rycina 17.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia oraz palenia papierosów przed i w okresie ciąży

Po przeprowadzeniu analizy przy użyciu testu niezależności  $\chi^2$  stwierdzono statystycznie znaczące różnice ze względu na częstość palenia tytoniu pomiędzy grupą I i wydzielonymi w grupie II podgrupami. Palenie papierosów podczas ciąży najczęściej deklarowały matki należące do podgrupy IIB (3,9%). Odsetek kobiet palących w czasie ciąży w podgrupie IIA oraz w grupie I wynosił zaś odpowiednio 2,5% i 1,2%.



Wynik testu dokładnego Fishera (RxC):  $P=0,70233$

**Rycina 18.** Suplementacja diety kwasem foliowym w zależności od czasu jej rozpoczęcia oraz spożywania alkoholu przed i w okresie ciąży

Na podstawie testu dokładnego Fishera ustalono, że grupa I oraz podgrupy IIA i IIB nie różniły się istotnie od siebie pod względem częstości spożywania alkoholu w czasie trwania ciąży.



**Tabela XXVIII.** Wyniki analizy metodą regresji logistycznej wpływu palenia papierosów i spożywania alkoholu w ciąży na rozpoczęcie suplementacji diety kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży (podgrupa IIA) oraz jej brak lub stosowanie wyłącznie w późniejszym okresie ciąży (podgrupa IIB)

Używki w ciąży	Podgrupa IIA			Podgrupa IIB		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<i>Papierosy<sup>a</sup></i>						
Tak	1,16	0,59-2,24	0,67070	1,15	0,56-2,37	0,70060
Nie	1,00			1,00		
<i>Alkohol<sup>b</sup></i>						
Tak	0,76	0,16-3,53	0,72790	1,16	0,20-6,76	0,87310
Nie	1,00			1,00		

<sup>a</sup>Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych; Grupa I jako grupa referencyjna

<sup>b</sup>Model skorygowany ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek matki, wykształcenie matki, kolejność ciąży, występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i palenie papierosów w ciąży; Grupa I jako grupa referencyjna

W analizie metodą wielowymiarowej regresji logistycznej nie wykazano statystycznie znamiennej zależności pomiędzy paleniem tytoniu bądź spożywaniem alkoholu przez matkę w okresie ciąży a czasem rozpoczęcia suplementacji diety kwasem foliowym.

## 5. DYSKUSJA

Wady cewy nerwowej należą do najpoważniejszych wrodzonych wad rozwojowych i stanowią w Polsce istotny problem dla zdrowia publicznego ze względu na znaczną częstość występowania.<sup>59-64</sup> Około-koncepcyjna suplementacja diety matki kwasem foliowym jest wysoce skuteczną metodą pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej u potomstwa.<sup>70-82</sup> Jej powszechne stosowanie przez kobiety w okresie rozrodczym umożliwia obniżenie częstości ich występowania w populacji.<sup>70</sup> Ocena efektów działań podjętych na szczeblu lokalnym w celu upowszechnienia przyjmowania kwasu foliowego przez wszystkie kobiety w wieku prokreacyjnym jest bardzo ważna dla podejmowania dalszych działań w tym zakresie.

W niniejszej pracy analizą objęto grupę 4787 kobiet, która stanowi około 10% populacji matek dzieci żywo urodzonych w latach 2005-2009 na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania. Do chwili obecnej w polskim piśmiennictwie nie ma opracowania na temat zażywania kwasu foliowego w okresie około-koncepcyjnym oraz jego determinant obejmującego tak dużą grupę kobiet.<sup>124, 139-143, 146-154</sup> Ponadto tylko nieliczne z badań zagranicznych dotyczących tego zagadnienia przeprowadzono na większej grupie kobiet.<sup>155-162</sup> Grupa badana była reprezentatywna pod względem wieku i wykształcenia, ale mieszkanek Poznania było więcej w grupie badanej (66,0%) niż w populacji (61,1%).

W przedstawionym badaniu przeanalizowano wpływ wielu potencjalnych czynników na przyjmowanie przez kobiety w wieku rozrodczym preparatów zawierających kwas foliowy, w tym: wiek, wykształcenie i miejsce zamieszkania matki, kolejność ciąży, występowanie poronień samoistnych i porodów martwych w poprzednich ciążach, występowanie wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa z wcześniejszych ciąż oraz u matki i (lub) ojca dziecka, choroby przewlekłe matki, a także palenie papierosów i spożywanie alkoholu przez nią w czasie ciąży. Niemniej jednak z powodu braku informacji w Bazie Danych PRWWR nie uwzględniono jednego z ważnych predyktorów około-koncepcyjnej suplementacji diet kobiet kwasem foliowym jakim jest planowanie ciąży.<sup>155, 157, 160, 162-185</sup>

Niniejsza praca ma charakter retrospektywny i oparta jest na danych typu self-report (samo-przyznania się). Z tego względu nie można wykluczyć, że czas jaki upłynął od

okresu okołokoncepcyjnego do momentu zebrania wywiadu (po urodzeniu dziecka) mógł sprawić kobietom trudność w przypomnieniu sobie dokładnego czasu rozpoczęcia suplementacji diety lub stosowanej wówczas dawki kwasu foliowego. Ponadto istnieje możliwość, iż część kobiet udzieliła w wywiadzie niezgodnych z prawdą odpowiedzi na pytania dotyczące nieakceptowanych społecznie zachowań zdrowotnych w czasie ciąży, takich jak palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Jednak w większości badań na temat okołokoncepcyjnego uzupełniania diet kobiet folacyną i jego uwarunkowań wykorzystano podobną metodę zbierania danych.

### **5.1. Suplementacja diety kwasem foliowym wśród mieszkanek powiatu poznańskiego i miasta Poznania na tle innych badań krajowych oraz zagranicznych**

W niniejszej pracy wykazano, że pomimo prowadzonych w naszym kraju od wielu lat działań edukacyjnych w zakresie pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym, niewiele mieszkanek Poznania i powiatu poznańskiego stosuje tę metodę zapobiegania ich wystąpieniu u potomstwa. W populacji objętej badaniem zaledwie 18,4% kobiet rozpoczęło suplementację diety tą witaminą w dawce co najmniej 0,4 mg dziennie przed zapłodnieniem i kontynuowało ją w pierwszych dwunastu tygodniach ciąży. Natomiast większość (58,8%) kobiet zastosowała kwas foliowy w pierwszym trymestrze ciąży, a co piąta (22,8%) z nich zaczęła przyjmować go w późniejszym jej okresie lub nie zażywała wcale. To sugeruje, iż kobiety z tych dwóch grup przed zajściem w ciążę nie znały rekomendacji dotyczących uzupełniania diety kwasem foliowym lub nie planowały potomstwa i podjęły suplementację dopiero po stwierdzeniu ciąży. Należy podkreślić, że w pierwotnej prewencji wrodzonych wad rozwojowych, a zwłaszcza wad cewy nerwowej, istotne znaczenie ma rozpoczęcie przyjmowania folacyny jeszcze przed zapłodnieniem, po to aby zapewnić optymalne wysycenie nią organizmu matki w kluczowych w procesie organogenezy pierwszych tygodniach ciąży. Zastosowanie tej witaminy po czwartym tygodniu od zapłodnienia nie wpływa w sposób statystycznie znaczący na obniżenie ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu.<sup>75, 77, 79</sup>

Oprócz bardzo niskiego wskaźnika przestrzegania przez mieszkanki Poznania i powiatu poznańskiego zaleceń dotyczących stosowania kwasu foliowego, niepokojącym zjawiskiem stwierdzonym w badanym okresie było statystycznie istotne obniżenie po 2007 roku

odsetka kobiet przyjmujących tę witaminę przed zajściem w ciążę. Nie można wykluczyć, że ten negatywny trend związany był z zakończeniem w 2007 roku realizacji ogólnopolskiego Programu Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej i brakiem w kolejnych latach zorganizowanych w tym zakresie działań na szczeblu lokalnym.

Wyniki opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu (2003-2012) krajowych badań na temat stosowania przez kobiety kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym przedstawiono w tabeli XXIX. Ich analiza wskazuje na systematyczny wzrost odsetka kobiet zażywających tę witaminę przed zajściem w ciążę, lecz jego wartość w żadnym z badań nie przekroczyła 36%.<sup>124, 141-143, 146-154</sup>

W badaniu przeprowadzonym przez Bagłaja i Wojtyłko<sup>146</sup> wśród matek noworodków hospitalizowanych w latach 2001-2010 w Klinice Chirurgii i Urologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu zaobserwowano zbliżony do stwierdzonego w niniejszym badaniu ogólny wskaźnik przestrzegania przez kobiety rekomendacji z zakresu prewencji pierwotnej wad cewy nerwowej (17,8%). Jednak odsetek matek przyjmujących kwas foliowy przed zapłodnieniem charakteryzował się stałym trendem rosnącym. W analizowanym okresie wzrósł z 7,1% w 2001 roku do 24,2% w 2007 roku i 35,8% w 2010 roku. Podobny odsetek kobiet stosujących folacynę przed zajściem w ciążę wykazali również Mędręła-Kuder<sup>153</sup> w badaniu przeprowadzonym na przełomie 2005 i 2006 roku w Dębicy (19%) oraz Godała i wsp<sup>151</sup> w 2009 roku w Łodzi (20,7%). Niższy, wynoszący około 14%, odsetek kobiet zażywających tę witaminę przed poczęciem dziecka odnotowały natomiast Ehmke vel Emczyńska i Kunachowicz<sup>149</sup> w 2009 roku wśród mieszkanek Warszawy i okolic. Z kolei inni autorzy uzyskali wyższe wartości tego wskaźnika. W badaniach przeprowadzonych w 2007 roku przez Biuro Centralne Programu Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej na terenie pięciu województw (w tym w województwie wielkopolskim) kwas foliowy w okresie przedkoncepcyjnym przyjmowało 28,7% kobiet w wieku 18-35 lat<sup>141</sup> i 34,9% kobiet w wieku 20-34 lat.<sup>142</sup> Wyższą częstość suplementacji diety folacyną przed ciążą zaobserwowali także Gacek<sup>150</sup> w badaniu przeprowadzonym na przełomie 2005 i 2006 roku wśród położnic dwóch szpitali w Krakowie (27,5%) oraz Jarosz i Wierzejska<sup>152</sup> w grupie kobiet hospitalizowanych w latach 2005-2007 na oddziale położniczym w jednym z warszawskich szpitali (30,5%). Ponadto Suliga<sup>154</sup> w 2009 roku w województwie świętokrzyskim, jak też Bojar i wsp<sup>148</sup> w 2007 roku w Lublinie i jego okolicach, gdzie odsetek kobiet stosujących tę witaminę przed zapłodnieniem wyniósł odpowiednio 33,0% i 33,6%. Z kolei w badaniu Baumert i wsp<sup>147</sup> przeprowadzonym

w 2012 roku wśród położnic w szpitalach w Jaworznie, Katowicach i Sosnowcu odsetek kobiet, które rozpoczęły zażywanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę wyniósł 35,5%.

**Tabela XXIX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przedkoncepcyjnym – przegląd badań krajowych opublikowanych w latach 2003-2012

<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Województwo/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF przed ciążą</i>
Bagłaj i Wojtyłko <sup>146</sup> (2011)	Wrocław	2001-2010	894	17,8
Baumert i wsp <sup>147</sup> (2012)	Jaworzno, Katowice, Sosnowiec	2012	330	35,5
Bojar i wsp <sup>148</sup> (2007)	Lublin i okolice	2007	131	33,6
Ehmke vel Emczyńska i Kunachowicz <sup>149</sup> (2010)	Warszawa	2009	133	14
Gacek <sup>150</sup> (2010)	Kraków	2005/2006	173	27,5
Godala i wsp <sup>151</sup> (2012)	Łódź	2009	111	20,7
Hamułka i wsp <sup>124</sup> (2003)	mazowieckie	2002/2003	90	24
Jarosz i Wierzejska <sup>152</sup> (2007)	Warszawa	2005-2007	547	31 <sup>#</sup>
Mędreła-Kuder <sup>153</sup> (2007)	Dębica	2005/2006	100	19
Mierzejewska <sup>141</sup> (2008)	małopolskie, opolskie, warmińsko-mazurskie, wielkopolskie, zachodniopomorskie	2007	272	28,7
Mierzejewska i Szamotulska <sup>142</sup> (2008)	małopolskie, opolskie, warmińsko-mazurskie, wielkopolskie, zachodniopomorskie	2001	115	14,0
Szamotulska i wsp <sup>143</sup> (2004)	małopolskie, opolskie, warmińsko-mazurskie, wielkopolskie, zachodniopomorskie	2003	93	17,4
		2007	83	34,9
Suliga <sup>154</sup> (2011)	świętokrzyskie	2009	200	33,0

<sup>#</sup> ≥ 0,4 mg KF/dzień

Analiza zebranych w tabeli XXX wyników badań opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu (2003-2012) na świecie wskazuje na znaczne regionalne zróżnicowanie pod względem przestrzegania zaleceń dotyczących pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. Odsetek kobiet przyjmujących kwas foliowy w okresie przedkoncepcyjnym wahał się od 0% w regionie afrykańskim (Nigeria<sup>186</sup>) do ponad 50% w regionie europejskim (Dania,<sup>187</sup> Holandia,<sup>167, 185</sup> Irlandia<sup>158</sup>) i amerykańskim (Kanada,<sup>159, 174</sup> Stany Zjednoczone<sup>188</sup>), przy czym w większości krajów mniej niż 30% kobiet w wieku rozrodczym stosowało w sposób właściwy tę strategię zapobiegania wrodzonym wadom rozwojowym u potomstwa.<sup>160, 161, 166, 171, 173, 175, 178, 184, 186, 189-208</sup>

Stwierdzony w niniejszym badaniu odsetek kobiet zażywających kwas foliowy przed zajściem w ciążę i w pierwszych tygodniach jej trwania był porównywalny z danymi z kilku państw regionu europejskiego. W Portugalii, w badaniu przeprowadzonym przez Pinto i wsp<sup>203</sup> w latach 2004-2005 w Porto, 18,6% kobiet uzupełniało dietę folacyną już trzy miesiące przed zapłodnieniem. W Hiszpanii, w badaniu Navarrete-Muñoz i wsp<sup>178</sup> przeprowadzonym w latach 2003-2005 wśród mieszkanek Walencji, preparaty zawierające tę witaminę stosowało przed ciążą 19,2% z nich. Zbliżone wskaźniki przyjmowania przez kobiety kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym odnotowano również w dwóch badaniach brytyjskich<sup>163, 209</sup> oraz w badaniu norweskim.<sup>192</sup> McNulty i wsp<sup>209</sup> ustalili, że w latach 2005-2006 w Coleraine (Irlandia Północna) 19,3% kobiet w wieku 18-35 lat rozpoczęło suplementację diety folacyną w dawce 0,4 mg dziennie przed zapłodnieniem i kontynuowało ją do końca pierwszego trymestru ciąży. Blake i Hinshaw<sup>163</sup> w badaniu z 2009 roku wykazali, iż przed ciążą zażywało tę witaminę 19,6% mieszkanek Sunderland (Anglia). Z kolei w badaniu Braekke i Staff<sup>192</sup> przeprowadzonym w Oslo (Norwegia) w 2001 roku odsetek kobiet, które zaczęły stosować kwas foliowy przed pierwszym dniem ostatniej miesiączki i przyjmowały go przez pierwsze dwa lub trzy miesiące ciąży wyniósł 16,7%. Podobne wyniki uzyskano także w dwóch badaniach pozaeuropejskich. W Iranie na obszarze miejskim prowincji Golestan w 2008 roku folacynę w okresie okołokoncepcyjnym zażywało 20,1% kobiet rodzących pierwsze dziecko.<sup>200</sup> Natomiast w Chinach w latach 2008-2009 w miastach Hefei i Maanshan (prowincja Anhui) kwas foliowy regularnie przez co najmniej cztery tygodnie przed i cztery tygodnie po zapłodnieniu stosowało 16,1% kobiet.<sup>184</sup> Chociaż w innych prowincjach tego kraju (Shanxi i Tajwan) odnotowano już znacznie niższe odsetki kobiet, które przyjmowały tę witaminę przed zajściem w ciążę (3,3%-15,6%).<sup>175, 195, 204</sup>

Niższy niż w badaniu własnym wskaźnik realizacji rekomendacji dotyczących okołokoncepcyjnej suplementacji diet kobiet folacyną stwierdzono w takich państwach regionu europejskiego, jak: Chorwacja (14,4%),<sup>171</sup> Serbia (3,9%)<sup>201</sup> oraz Turcja (2,9%),<sup>205</sup> a także w wielu krajach poza nim, takich jak: Liban (14,0%),<sup>161</sup> Katar (2,0%-12,0%),<sup>191, 194</sup> Oman (11,3%),<sup>194</sup> Zjednoczone Emiraty Arabskie (5,4%-8,3%),<sup>189, 190</sup> Korea Południowa (10,3%),<sup>173</sup> Tajlandia (0,3%-9,7%),<sup>199, 206</sup> Honduras (0,1%-11,2%),<sup>198, 207</sup> Brazylia (4,3%),<sup>197</sup> Chile (2,9%),<sup>202</sup> Meksyk (1,5%),<sup>193</sup> i Nigeria (0,0%).<sup>186</sup>

Wśród państw europejskich wyższe wskaźniki przestrzegania zaleceń z zakresu pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej zaobserwowano w Irlandii (27,7%-63,7%)<sup>157, 158, 168, 177, 182</sup> oraz Holandii (37,3%-51,6%).<sup>162, 167, 185, 210, 211</sup> W Irlandii, w badaniu przeprowadzonym w latach 2000-2007 w Dublinie, odsetek kobiet stosujących codziennie 0,4 mg kwasu foliowego przed zapłodnieniem i przez cały pierwszy trymestr ciąży wyniósł 27,7%.<sup>157</sup> Z kolei w badaniu obejmującym w latach 2008-2009 teren całego kraju przyjmowanie tej witaminy przed ciążą zadeklarowało 63,7% kobiet.<sup>158</sup> W badaniach holenderskich wykazano, że w latach 2002-2006 kwas foliowy w dawce 0,4-0,5 mg na dobę zażywało w okresie przedkoncepcyjnym 37,3% mieszkank Rotterdamu.<sup>162</sup> W Holandii Północnej w badaniach przeprowadzonych w 2005 i 2009 roku ponad 50% kobiet uzupełniało nim dietę przez cztery tygodnie przed i osiem tygodni po zapłodnieniu.<sup>167, 185</sup> Częściej przed zajściem w ciążę folacynę stosowały również kobiety w Danii (51,2%),<sup>187</sup> Izraelu (30,5%-34,0%)<sup>212, 213</sup> oraz na Węgrzech (31,5%).<sup>179</sup> Poza regionem europejskim wyższe wskaźniki przyjmowania przez kobiety kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym odnotowano w Kanadzie (26,9%-64,1%)<sup>155, 159, 174, 180</sup> i Stanach Zjednoczonych (33,2%-52,6%).<sup>155, 172, 181, 188, 214</sup> W Kanadzie w 2006 roku w badaniu obejmującym cały kraj codzienną suplementację diety tą witaminą już trzy miesiące przed ciążą stosowało 57,7% kobiet.<sup>159</sup> W Halifax (prowincja Nowa Szkocja) w latach 2006-2007, przynajmniej cztery tygodnie przed ostatnią miesiączką i w pierwszym trymestrze ciąży, kwas foliowy zażywało 64,1% mieszkank.<sup>174</sup> Natomiast w 2010 roku w Montrealu (prowincja Quebec) 26,9% kobiet przyjmowało go w rekomendowanych dawkach przez co najmniej dwa lub trzy miesiące przed zapłodnieniem oraz pierwsze dwanaście tygodni ciąży.<sup>180</sup> W Stanach Zjednoczonych, w badaniu przeprowadzonym w latach 1997-2000 w stanach: Arkansas, Georgia, Iowa, Kalifornia, Massachusetts, New Jersey, Nowy Jork i Teksas, 52,6% kobiet rozpoczęło uzupełnianie diety folacyną w okresie okołokoncepcyjnym (31,3% – w czasie co najmniej trzech miesięcy przed



zajściem w ciążę, 21,3% – w pierwszym miesiącu jej trwania).<sup>214</sup> W latach 1998-2002 przez dwa miesiące przed zapłodnieniem i pierwszy trymestr ciąży kwas foliowy stosowało codziennie 40,1% mieszkank Bostonu (Massachusetts) i Filadelfii (Pensylwania).<sup>155</sup> Z kolei w latach 2005-2008 w Durham (Karolina Północna) przed poczęciem dziecka witaminę tę przyjmowało 50,6% kobiet.<sup>188</sup> Częściej kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym zażywały także kobiety w Argentynie (27,8%),<sup>208</sup> Australii (28,5%-46,4%)<sup>164, 183, 215, 216</sup> i Nowej Zelandii (33,2%-38,5%).<sup>169, 176</sup>

**Tabela XXX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym – przegląd badań zagranicznych opublikowanych w latach 2003-2012

<i>Kraj</i>	<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Region/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym</i>	<i>Uwagi</i>
<i>Region afrykański #</i>						
Nigeria	Rabiu i wsp <sup>186</sup> (2012)	Ido-Ekiti	2011	220	0,0 2,7	przed zapłodnieniem (rozpoczęcie) pierwsze 4 tygodnie ciąży (rozpoczęcie)
<i>Region amerykański #</i>						
Argentyna	Zabala i wsp <sup>208</sup> (2008)	Centro Cuyo	2006-2007	327	27,8	1 miesiąc przed zapłodnieniem do 8 tygodnia ciąży ( $\geq 0,4$ mg KF/dzień)
Brazylia	Mezzomo i wsp <sup>197</sup> (2007)	Pelotas	2006	1450	4,3	okres okołokoncepcyjny, bliżej nieokreślony
Chile	Pardo i wsp <sup>202</sup> (2007)	Santiago de Chile	2004	342	2,9	przed ciążą
Honduras	Milla i wsp <sup>198</sup> (2007)	cały kraj	2001	2619	0,1	przed ciążą
	Wu i wsp <sup>207</sup> (2007)	San Pedro Sula	2004	439	11,2	$\geq 1$ miesiąc przed i 3 miesiące po zapłodnieniu
Kanada	de Jong-van den Berg i wsp <sup>155</sup> (2005)	Toronto	1998-2002	2029	39,3	2 miesiące przed zapłodnieniem i pierwszy trymestr ciąży (codziennie)
	Lantz i wsp <sup>174</sup> (2010)	Halifax	2006-2007	454	64,1	$\geq 4$ tygodnie przed ostatnią miesiączką i pierwszy trymestr ciąży
	Miller i wsp <sup>159</sup> (2011)	cały kraj	2006	6421	57,7	3 miesiące przed ciążą (codziennie)
	Richard-Tremblay i wsp <sup>180</sup> (2012)	Montreal	2010	361	26,9	$\geq 2-3$ miesiące przed zapłodnieniem i pierwszy trymestr ciąży (0,4-1,0 mg KF/dzień <sup>†</sup> , 5 mg KF/dzień <sup>‡</sup> )
Meksyk	Canún-Serrano i wsp <sup>193</sup> (2009)	Meksyk (dzielnica Tlalpan)	2007	200	1,5	3 miesiące przed zapłodnieniem i pierwsze 3 miesiące ciąży (0,4 mg KF/dzień)

**Tabela XXX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym – przegląd badań zagranicznych opublikowanych w latach 2003-2012 (c.d.)

<i>Kraj</i>	<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Region/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym</i>	<i>Uwagi</i>
<i>Region amerykański # (c.d.)</i>						
Stany Zjednoczone	Carmichael i wsp <sup>214</sup> (2006)	Arkansas, Georgia, Iowa, Kalifornia, Massachusetts, New Jersey, Nowy Jork, Teksas	1997-2000	2518	52,6	≥ 3 miesiące przed zapłodnieniem (rozpoczęcie) – 31,3% 1 miesiąc po zapłodnieniu (rozpoczęcie) – 21,3%
	de Jong-van den Berg i wsp <sup>155</sup> (2005)	Boston, Filadelfia	1998-2002	5526	40,1	2 miesiące przed zapłodnieniem i pierwszy trymestr ciąży (codziennie)
	Goldberg i wsp <sup>172</sup> (2006)	Kalifornia	2003-2004	327	44,0	przed zapłodnieniem (kontynuacja do czasu wywiadu – zwykle koniec pierwszego trymestru ciąży)
	Hoyo i wsp <sup>188</sup> (2011)	Durham	2005-2008	539	50,6	przed ciążą (≥ 0,1 KF/dzień)
	Rosenberg i wsp <sup>181</sup> (2003)	Oregon	1998-1999	1629	33,2	1 miesiąc przed ciążą (większość dni)
<i>Region europejski #</i>						
Chorwacja	Gjergja i wsp <sup>171</sup> (2006)	Zagrzeb	2003	569	14,4	4 tygodnie przed zapłodnieniem i pierwsze 12 tygodni ciąży
Dania	Knudsen i wsp <sup>156</sup> (2004)	cały kraj	2000-2002	22000	13,5	4 tygodnie przed ostatnią miesiączką do 6 tygodnia ciąży (≥ 0,32 mg KF/dzień, cały okres)
	Rasmussen i Clemmensen <sup>187</sup> (2010)	Aarhus	2008	84	51,2	od momentu planowania ciąży
Hiszpania	Coll i wsp <sup>166</sup> (2004)	Barcelona	2000	1000	6,3	4 tygodnie przed do 4 tygodnia po zapłodnieniu (cały okres)
	Navarrete-Muñoz i wsp <sup>178</sup> (2010)	Walencja	2003-2005	782	19,2	przed zapłodnieniem 98% → ≥ 0,4 mg KF/dzień

**Tabela XXX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym – przegląd badań zagranicznych opublikowanych w latach 2003-2012 (c.d.)

<i>Kraj</i>	<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Region/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym</i>	<i>Uwagi</i>
<i>Region europejski # (c.d.)</i>						
Holandia	de Walle i de Jong-van den Berg <sup>210</sup> (2007)	Holandia Północna	2003	544	42,8	4 tygodnie przed do 8 tygodnia po zapłodnieniu (cały okres)
	de Walle i de Jong-van den Berg <sup>167</sup> (2008)	Holandia Północna	2005	435	51,0	4 tygodnie przed do 8 tygodnia po zapłodnieniu (cały okres)
	Sikkens i wsp <sup>211</sup> (2011)	Amsterdam	2003-2004	4234	39,9	przed zapłodnieniem lub przynajmniej zanim kobiety dowiedziały się o ciąży
	Timmermans i wsp <sup>162</sup> (2008)	Rotterdam	2002-2006	6940	37,3	przed zapłodnieniem (rozpoczęcie, 0,4-0,5 mg KF/dzień)
	Zetstra-van der Woude i wsp <sup>185</sup> (2012)	Holandia Północna	2009	486	51,6	4 tygodnie przed do 8 tygodnia po zapłodnieniu (cały okres)
Irlandia	Delany i wsp <sup>168</sup> (2011)	Dublin	2009	297	36,0	okres okołokoncepcyjny, bliżej nieokreślony
	McGuire i wsp <sup>157</sup> (2010)	Dublin	2000-2007	61056	27,7	przed zapłodnieniem do końca pierwszego trymestru ciąży (0,4 mg KF/dzień, codziennie)
	McNally i Bourke <sup>158</sup> (2012)	cały kraj	2008-2009	10891	63,7	przed zapłodnieniem
	Murrin i wsp <sup>177</sup> (2007)	Dublin, Galway	2001-2003	860	45,1	3 miesiące przed zapłodnieniem
	Tarrant i wsp <sup>182</sup> (2011)	Dublin	2004-2006	450	44,4	przed zapłodnieniem (rozpoczęcie) – 40,2% 1 miesiąc po zapłodnieniu (rozpoczęcie) – 4,2% (0,35-0,4 mg KF/dzień)
Izrael	Amitai i wsp <sup>212</sup> (2004)	cały kraj	2002	1661	30,5	2 miesiące przed ciążą (regularnie)
	Amitai i wsp <sup>213</sup> (2008)	cały kraj	2005	1860	34,0	1 miesiąc przed ciążą (≥ 4 dni/tydzień)
Niemcy	Klusmann i wsp <sup>196</sup> (2005)	Düsseldorf	2001	193	21,8	pierwsze 4 tygodnie ciąży (0,4 mg KF/dzień)

**Tabela XXX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym – przegląd badań zagranicznych opublikowanych w latach 2003-2012 (c.d.)

<i>Kraj</i>	<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Region/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym</i>	<i>Uwagi</i>
<i>Region europejski # (c.d.)</i>						
Norwegia	Braekke i Staff <sup>192</sup> (2003)	Oslo	2001	1541	16,7	przed pierwszym dniem ostatniej miesiączki i pierwsze 2-3 miesiące ciąży (0,4 mg KF/dzień)
	Nilsen i wsp <sup>160</sup> (2006)	cały kraj	2000-2003	22500	10,2	1 miesiąc przed i pierwsze 3 miesiące ciąży (>1x/tydzień, cały okres)
Portugalia	Pinto i wsp <sup>203</sup> (2009)	Porto	2004-2005	247	18,6	3 miesiące przed zapłodnieniem
Serbia	Odalovic i wsp <sup>201</sup> (2012)	region centralny, północny, zachodni	2009-2010	311	3,9	przed ciążą
Turcja	Unusan <sup>205</sup> (2004)	Konya	2002	818	2,9	1-3 miesiące przed ciążą
Węgry	Paulik i wsp <sup>179</sup> (2009)	Szeged	2006	349	31,5	przed ciążą (regularnie)
Wielka Brytania	Blake i Hinshaw <sup>163</sup> (2009)	Sunderland	2009	190	19,6	przed zapłodnieniem
	Brough i wsp <sup>217</sup> (2009)	Londyn	2002-2004	402	11,9	przed zapłodnieniem
	Lane <sup>218</sup> (2011)	Południowa Walia	2010	386	30,8	przed zapłodnieniem
	McNulty i wsp <sup>209</sup> (2011)	Coleraine	2005-2006	296	19,3	przed zapłodnieniem do końca pierwszego trymestru ciąży (0,4 mg KF/dzień)
	Relton i wsp <sup>219</sup> (2005)	Carlisle	2002	450	48,4	przed 4 tygodniem ciąży
<i>Region południowo-wschodniej Azji #</i>						
Tajlandia	Nawapun i Phupong <sup>199</sup> (2007)	Bangkok	2005	401	9,7	1 miesiąc przed do 3 miesiąca po zapłodnieniu (cały okres)
	Vilaiphan i wsp <sup>206</sup> (2007)	Bangkok	2003	383	0,3	przed ciążą

**Tabela XXX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym – przegląd badań zagranicznych opublikowanych w latach 2003-2012 (c.d.)

<i>Kraj</i>	<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Region/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym</i>	<i>Uwagi</i>
<i>Region wschodnio-śródziemnomorski #</i>						
Iran	Nosrat i wsp <sup>200</sup> (2012)	Golestan	2008	676	20,1	okres okołokoncepcyjny, bliżej nieokreślony
Katar	Bener i wsp <sup>191</sup> (2006)	cały kraj	2004	1480	2,0	okres okołokoncepcyjny, bliżej nieokreślony
	Hassan i Al-Kharusi <sup>194</sup> (2008)	–	2005	150	12,0	przed ciążą
Liban	Tamim i wsp <sup>161</sup> (2009)	cały kraj	2003-2005	5280	14,0	przed zapłodnieniem (regularnie)
Oman	Hassan i Al-Kharusi <sup>194</sup> (2008)	–	2005	150	11,3	przed ciążą
Zjednoczone Emiraty Arabskie	Abdulrazzaq i wsp <sup>189</sup> (2003)	Al Ain	1999	336	8,3	przed zapłodnieniem
	Al-Hossani i wsp <sup>190</sup> (2010)	Abu Dhabi	–	277	5,4	przed ciążą
<i>Region zachodniego Pacyfiku #</i>						
Australia	Bower i wsp <sup>164</sup> (2005)	Australia Zachodnia	1997-2000	578	28,5	1 miesiąc przed i pierwsze 3 miesiące ciąży ( $\geq 0,2$ mg KF/dzień)
	Conlin i wsp <sup>215</sup> (2006)	Adelaide	2005	299	29,8	1 miesiąc przed i pierwsze 3 miesiące ciąży (0,4 mg KF/dzień, codziennie)
	Forster i wsp <sup>216</sup> (2009)	Melbourne	2003-2004	588	28,6	przed ciążą
	Watson i wsp <sup>183</sup> (2006)	Wiktoria Nowa Południowa Walia	2000 2001	1593 647	36,0 46,4	$\geq 1$ miesiąc przed i pierwsze 3 miesiące ciąży

**Tabela XXX.** Przyjmowanie kwasu foliowego (KF) przez kobiety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym – przegląd badań zagranicznych opublikowanych w latach 2003-2012 (c.d.)

<i>Kraj</i>	<i>Autor (Rok publikacji)</i>	<i>Miejsce badania (Region/Miasto)</i>	<i>Lata badania</i>	<i>Liczebność grupy badanej</i>	<i>Odsetek kobiet przyjmujących KF w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym</i>	<i>Uwagi</i>
<i>Region zachodniego Pacyfiku # (c.d.)</i>						
Chiny	Jou i wsp <sup>195</sup> (2010)	Tajpej	2008	275	15,6	przed ciążą
	Li i wsp <sup>175</sup> (2007)	Pingding, Taigu, Xiyang, Zezhou	2003-2005	480	3,3	2 miesiące przed i 1 miesiąc po ostatniej miesiączce (rozpoczęcie), przez $\geq 1$ miesiąc
	Ren i wsp <sup>204</sup> (2006)	Pingding, Taiyuan	2002-2004	693	4,9	przed ostatnią miesiączką
	Xing i wsp <sup>184</sup> (2012)	Hefei, Maanshan	2008-2009	4290	16,1	$\geq 4$ tygodnie przed do $\geq 4$ tygodnia po zapłodnieniu (regularnie)
Korea Południowa	Kim i wsp <sup>173</sup> (2009)	Seul	2005-2006	1277	10,3	3 miesiące przed do 4 tygodnia po zapłodnieniu 25,2% $\rightarrow \geq 0,4$ mg KF/dzień 74,8% $\rightarrow$ dawka KF nieznana
Nowa Zelandia	Dobson i wsp <sup>169</sup> (2006)	Dunedin	2004	104	38,5	przed zapłodnieniem
	Mallard i wsp <sup>176</sup> (2012)	cały kraj	2011	707	33,2	1 miesiąc przed do końca 3 miesiąca po zapłodnieniu ( $\geq 0,4$ mg KF/dzień)

# według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization)<sup>220</sup>

† kobiety o ryzyku populacyjnym

‡ kobiety z grup podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej (obciążony wywiad rodzinny, padaczka, otyłość, cukrzyca, grupy etniczne (Sikhowie, Celtowie i kobiety z północnych Chin), alkohol, papierosy, narkotyki)

Zróźnicowanie pod względem przestrzegania rekomendacji dotyczących prewencji pierwotnej wad cewy nerwowej może wynikać z różnego zakresu i intensywności działań podejmowanych na szczeblu narodowym i lokalnym w celu propagowania wśród kobiet w wieku rozrodczym codziennej suplementacji diety kwasem foliowym. Stosunkowo wysoka częstość jego przyjmowania przez kobiety w okresie okołokoncepcyjnym, np. w Holandii, Irlandii, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych, jest efektem prowadzonych od wielu lat kampanii promujących tę metodę zapobiegania wrodzonym wadom rozwojowym. Natomiast w państwach, takich jak np. Serbia, Turcja, Chile i Nigeria, w których nie realizowano narodowych bądź regionalnych programów edukacyjnych wartości tego wskaźnika są bardzo niskie.

Jednak różnice w stopniu w jakim kobiety przestrzegały zaleceń dotyczących pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej mogą być również związane z metodologią zastosowaną w powyższych badaniach, a przede wszystkim z odmiennymi kryteriami zgodności z wytycznymi co do czasu rozpoczęcia i zakończenia suplementacji diety kwasem foliowym oraz jego dawki. Sformułowane w poszczególnych krajach rekomendacje w zakresie zapobiegania wadom cewy nerwowej nieznacznie się różnią. W niektórych państwach, podobnie jak w Polsce, zaleca się przyjmowanie folacyny wszystkim kobietom w wieku rozrodczym, w innych tylko kobietom planującym ciążę. Najczęściej rekomendowane jest rozpoczęcie suplementacji diety tą witaminą co najmniej cztery tygodnie przed planowanym poczęciem dziecka i kontynuowanie jej do końca pierwszego trymestru ciąży. Kobietom bez obciążonego wadami cewy nerwowej wywiadu rodzinnego zaleca się codzienne zażywanie 0,4 lub 0,5 mg kwasu foliowego. Wyższe jego dawki, 4 albo 5 mg na dobę, rekomenduje się kobietom z grupy podwyższonego ryzyka genetycznego wystąpienia wad cewy nerwowej u potomstwa, a w niektórych krajach także kobietom, u których ryzyko urodzenia dziecka z tymi wadami jest zwiększone z powodu choroby (np. cukrzyca insulinozależna, otyłość) bądź leczenia (np. leki przeciwpadaczkowe).<sup>221-223</sup> Z tego też względu kryteria zgodności z zaleceniami przyjęte przez autorów badań mogły się od siebie różnić. W wielu z nich oceniano jedynie obecność albo brak suplementacji diety w okresie przed- lub okołokoncepcyjnym nie podając informacji ani o czasie jej trwania, ani o dziennej dawce kwasu foliowego.<sup>124, 141-143, 146-151, 153, 154, 158, 159, 161, 163, 168, 169, 177, 179, 181, 186, 187, 189, 191, 194, 195, 198, 200, 201, 203-206, 211-213, 217-219</sup> Niektórzy autorzy analizowali przyjmowanie tej witaminy w pierwszych czterech tygodniach ciąży bez uwzględnienia momentu rozpoczęcia,<sup>196, 219</sup> inni – przed ciążą albo w pierwszych czterech



tygodniach jej trwania.<sup>182, 214</sup> Tylko w niewielu badaniach przyjęto, podobnie jak w niniejszej pracy, jako kryterium zgodności z zaleceniami stosowanie folacyny w dawce 0,4 mg na dobę bądź wyższej,<sup>152, 157, 162, 176, 180, 192, 193, 196, 208, 209, 215</sup> a jedynie w dwóch oceniano równocześnie taki sam okres suplementacji (przed zapłodnieniem i cały pierwszy trymestr ciąży). Były to badania przeprowadzone przez McGuire i wsp<sup>157</sup> oraz McNulty i wsp<sup>209</sup> odpowiednio w Irlandii i Wielkiej Brytanii. W przypadku nieuwzględnienia jednego albo obu tych kryteriów wskaźnik realizacji zaleceń może być wyższy, ponieważ kobiety zażywające kwas foliowy tylko w jakimś momencie przed zajściem w ciążę i (lub) w dawce niższej niż 0,4 mg na dobę mogły zostać zakwalifikowane jako przyjmujące go zgodnie z rekomendacjami. I tak na przykład, Xing i wsp<sup>184</sup> w populacji chińskiej zauważyli, że 32,8% objętych badaniem kobiet rozpoczęło suplementację diety folacyną przed ciążą, jednak zaledwie 16,1% z nich stosowało ją przez przynajmniej cztery tygodnie przed i cztery tygodnie po zapłodnieniu. W badaniu Colla i wsp<sup>166</sup> przeprowadzonym w Hiszpanii odsetki te wynosiły odpowiednio 8,1% i 6,3%. Z kolei Zetstra-van der Woude i wsp<sup>185</sup> w populacji holenderskiej zaobserwowali, iż 65,1% badanych kobiet zaczęło przyjmować kwas foliowy przed zajściem w ciążę, ale tylko 51,6% z nich zażywało go przez cały zalecany okres (cztery tygodnie przed i osiem tygodni po zapłodnieniu). W badaniu przeprowadzonym przez Nilsena i wsp<sup>160</sup> w Norwegii, pomimo że 27,6% kobiet rozpoczęło stosowanie folacyny przed zapłodnieniem, jedynie 10,2% przyjmowało ją częściej niż raz w tygodniu miesiąc przed ciążą i przez pierwsze trzy miesiące jej trwania. Ponadto Conlin i wsp<sup>215</sup> w populacji australijskiej odnotowali, iż miesiąc przed zapłodnieniem i przez pierwsze trzy miesiące ciąży dietę kwasem foliowym uzupełniało 36,1% objętych tym badaniem kobiet, ale tylko 29,8% z nich stosowało go wówczas codziennie w rekomendowanej dawce (0,4 mg na dobę). W badaniu Canún-Serrano i wsp<sup>193</sup> przeprowadzonym w Meksyku odsetek kobiet przyjmujących folacynę w okresie okołokoncepcyjnym wyniósł 5,0%, ale zażywających ją w tym czasie w dawce 0,4 mg dziennie już zaledwie 1,5%. Natomiast Richard-Tremblay i wsp<sup>180</sup> w populacji kanadyjskiej wykazali, że 57,1% badanych kobiet stosowało suplementację diety kwasem foliowym w jakimś momencie przed zapłodnieniem, lecz tylko 26,9% z nich przyjmowało go zgodnie z zaleceniami, tzn. 0,4-1,0 mg na dobę (kobiety o ryzyku populacyjnym) i 5 mg na dobę (kobiety z grup podwyższonego ryzyka) przez co najmniej dwa lub trzy miesiące przed ciążą i pierwszy jej trymestr.

## 5.2. Determinanty przyjmowania kwasu foliowego

Celem niniejszej pracy była również ocena wpływu wybranych czynników na przestrzeganie przez kobiety rekomendacji z zakresu pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym.

W badaniu własnym młody wiek kobiet (24 lata i mniej) okazał się znamiennej statystycznie determinantą związaną z nieprzyjmowaniem przez nie folacyny przed zapłodnieniem. Wynikało to prawdopodobnie z faktu, że kobiety w najmłodszych grupach wieku częściej niż w starszych zachodzą w ciążę, których nie planowały.<sup>140, 165, 170, 181, 184, 224, 225</sup> Przyczyną tego zjawiska mógł być także ogólnie niski poziom wiedzy wśród młodych kobiet na temat tej witaminy i korzyści zdrowotnych wynikających z jej stosowania w okresie rozrodczym.<sup>122, 226</sup> Podobną jak w niniejszej analizie statystycznie istotną zależność pomiędzy młodym wiekiem kobiet a brakiem suplementacji diety kwasem foliowym przed zajściem w ciążę stwierdzono w licznych wcześniejszych badaniach krajowych<sup>140, 147, 150, 152</sup> oraz zagranicznych.<sup>155-162, 164, 166-169, 172, 174, 176, 177, 181-185, 192, 194, 205, 210, 212, 214, 217-219</sup>

W zaprezentowanym badaniu wykształcenie kobiet było bardzo silnym predyktorem przestrzegania przez nie zaleceń dotyczących prewencji pierwotnej wad cewy nerwowej. Zaobserwowano, że kobiety nieposiadające wyższego wykształcenia znacznie rzadziej niż te, które ukończyły uczelnie wyższe przyjmowały kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym. Co więcej, im ich wykształcenie było niższe, tym częściej rozpoczynały suplementację diety tą witaminą dopiero po pierwszym trymestrze ciąży lub nie stosowały jej w ogóle. Mogło to wynikać z dwóch przyczyn. Po pierwsze z niskiego poziomu świadomości zdrowotnej wśród kobiet z najniższym wykształceniem.<sup>155, 164, 167, 186, 187, 189-191, 204, 210, 212, 213</sup> Po drugie z tego, że rzadziej planowały one zajście w ciążę w porównaniu z kobietami z wykształceniem wyższym.<sup>165, 170, 210, 224, 225</sup> W związku z tym nie interesowały się materiałami edukacyjnymi na temat pierwotnej profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych, ani nie korzystały z poradnictwa przedkoncepcyjnego, podczas którego informacje w tym zakresie mogłyby uzyskać. Ponadto później niż kobiety planujące potomstwo dowiadywały się o ciąży,<sup>170, 224</sup> a także podejmowały opiekę prenatalną.<sup>165, 224</sup> Bardzo wielu autorów zarówno polskich,<sup>140, 142, 148, 151, 152, 154</sup> jak i zagranicznych<sup>155, 156, 158-162, 164, 167, 172, 174-178, 181-185, 187, 191, 199, 208, 210, 212-214, 217, 218</sup> potwierdziło w swoich badaniach podobny znamieny

statystycznie wpływ wykształcenia kobiet na zażywanie przez nie kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym.

Wyniki niektórych badań krajowych<sup>140, 148</sup> oraz zagranicznych<sup>183, 184</sup> wskazują na znacznie mniejsze rozpowszechnienie przedkoncepcyjnej suplementacji diety foliową wśród kobiet mieszkających na obszarach wiejskich niż miejskich. W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem typu i wielkości miejsca zamieszkania pomiędzy kobietami, które zaczęły przyjmować kwas foliowy przed zapłodnieniem a tymi, które zastosowały go będąc już w ciąży lub nie zażywały wcale. Jednak na analizowanym terenie kobiety mieszkające w miastach oraz na wsiach mogły mieć podobny dostęp do zaleceń profilaktycznych. Powiat poznański otacza miasto Poznań pierścieniem o szerokości około 25 kilometrów.<sup>227</sup> Brak znamiennej statystycznie związku pomiędzy miejscem zamieszkania a stosowaniem przez kobiety tej metody zapobiegania wrodzonym wadom rozwojowym w okresie okołokoncepcyjnym wykazali również inni autorzy.<sup>141, 152, 164, 178, 204</sup>

W badaniu własnym kolejność ciąży była statystycznie znaczącym predyktorem przestrzegania przez kobiety rekomendacji Zespołu Ekspertów MZiOS. Stwierdzono, że kobiety realizowały je w sposób prawidłowy dużo rzadziej przed zajściem w następną ciążę niż przed ciążą pierwszą. Ponadto, im kolejność ciąży była wyższa, tym częściej rozpoczynały przyjmowanie kwasu foliowego dopiero po pierwszym jej trymestrze bądź nie zażywały go w ogóle. Takie zachowanie kobiet mogło wynikać z tego, iż dalszych ciąż częściej niż ciąży pierwszej nie planowały.<sup>225</sup> Może też świadczyć o tym, że sama znajomość zaleceń z zakresu pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej nie była czynnikiem dostatecznie motywującym je do systematycznego ich stosowania, szczególnie gdy przebieg wcześniejszych ciąż był prawidłowy i zakończyły się one urodzeniem zdrowego potomstwa. Podobny jak w niniejszej pracy wpływ kolejności ciąży na przyjmowanie przez kobiety kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym zaobserwowali McNulty i wsp<sup>209</sup> w populacji brytyjskiej. Z kolei w badaniach przeprowadzonych przez Lantz i wsp<sup>174</sup> w Kanadzie, Xinga i wsp<sup>184</sup> w Chinach oraz Chmurzyńską i wsp<sup>139</sup> w województwie wielkopolskim odnotowano, że kobiety istotnie rzadziej zażywały foliacyne przed zajściem w pierwszą niż w następną ciążę. W pracy Chmurzyńskiej i wsp<sup>139</sup> przed zapłodnieniem witaminę tę przyjmowało 20,6% kobiet, dla których była to ciąża pierwsza i 63,5% kobiet, dla których była to kolejna ciąża. Należy jednak zwrócić uwagę, iż badaniem tym objęto niewiele kobiet (porównywane grupy liczyły odpowiednio 102 i 52 respondentki), z których

większość posiadała wykształcenie średnie (55,2%) bądź wyższe (42,9%). Inni autorzy natomiast nie wykazali znamiennej statystycznie zależności pomiędzy kolejnością ciąży a stosowaniem przez kobiety tej strategii zapobiegania wrodzonym wadom rozwojowym w okresie okołokoncepcyjnym.<sup>147, 152, 161, 163, 164, 168, 173, 187, 189, 191, 207</sup>

Kolejnymi czynnikami, których wpływ na przestrzeganie przez kobiety zaleceń dotyczących przyjmowania kwasu foliowego oceniono w niniejszej pracy było występowanie poronień samoistnych i porodów martwych w poprzednich ciążach. Stwierdzono, że obie te determinanty były związane z istotnie częstszym stosowaniem przez kobiety preparatów zawierających folacynę przed zajściem w późniejszą ciążę. Najprawdopodobniej wynikało to z tego, że kobiety po przebyciu poronienia samoistnego lub porodu martwego częściej niż te, które ich nie doświadczyły planowały kolejną ciążę.<sup>170</sup> Znaczącą statystycznie dodatnią korelację pomiędzy zażywaniem tej witaminy w okresie okołokoncepcyjnym a wywiadem położniczym obciążonym wystąpieniem poronienia samoistnego albo porodu martwego potwierdzili również inni autorzy.<sup>152, 161, 162, 173, 178, 214</sup>

W zaprezentowanym badaniu wystąpienie wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa z wcześniejszych ciąż miało znamienny statystycznie wpływ na częstsze przyjmowanie przez kobiety kwasu foliowego przed zajściem w następną ciążę. Jednak kobiety, które urodziły w przeszłości dziecko z folianowrażliwą wadą wrodzoną nie stosowały tej metody profilaktycznej istotnie częściej w porównaniu z matkami dzieci zdrowych. Także pomiędzy występowaniem u kobiet bądź ich partnerów wrodzonych wad rozwojowych (zarówno ogółem, jak i folianowrażliwych) a częstszym zażywaniem przez nie folacyny w okresie okołokoncepcyjnym związek nie był statystycznie znaczący. Fakt ten może wskazywać, iż kobiety z grupy podwyższonego ryzyka genetycznego wystąpienia folianowrażliwych wad wrodzonych u potomstwa miały niski poziom wiedzy na temat roli i skuteczności kwasu foliowego w zapobieganiu wrodzonym wadom rozwojowym oraz zaleceń wydanych przez Zespół Ekspertów MZiOS. Przyczyną tego niekorzystnego zjawiska mogła być również niedostateczna w tym zakresie wiedza wśród personelu medycznego i (lub) jego zbyt małe zaangażowanie w edukację zdrowotną pacjentek w wieku rozrodczym. Należy jednak zwrócić uwagę na małą liczebność porównywanych grup, co wymaga w przyszłości zweryfikowania uzyskanych wyników. W jednej tylko analizie przeprowadzonej przez Li i wsp.<sup>175</sup> w populacji chińskiej zaobserwowano, że znacznie częściej suplementację diety folacyną stosowały w okresie okołokoncepcyjnym

kobiety, u których w poprzednich ciążach wystąpiły wady rozwojowe u płodu. Natomiast większość autorów nie odnotowała w swoich badaniach istotnie częstszego zażywania tej witaminy przed zapłodnieniem przez kobiety z wywiadem rodzinnym obciążonym wadami cewy nerwowej albo innymi wrodzonymi wadami rozwojowymi.<sup>155, 161, 166, 180, 219</sup>

Wcześniejsze badanie przeprowadzone przez Nilsena i wsp.<sup>160</sup> w populacji norweskiej wykazało, że kobiety przewlekle chore (szczególnie z cukrzycą typu I lub II oraz chorobami serca) znacznie częściej niż zdrowe przyjmowały w okresie okołokoncepcyjnym preparaty zawierające kwas foliowy. W badaniu własnym zaobserwowano podobną tendencję, ale nie osiągnęła ona istotności statystycznej. Kobiety z chorobami tarczycy, astmą oskrzelową i innymi chorobami przewlekłymi tylko nieco częściej w porównaniu ze zdrowymi uzupełniały dietę folacyną już przed zapłodnieniem. Natomiast kobiety z padaczką częściej rozpoczynały suplementację dopiero po zajściu w ciążę (na ogół w drugim albo trzecim trymestrze) bądź nie stosowały jej wcale. Wyniki te mogą świadczyć o niedostatecznym poziomie wiedzy na temat znaczenia kwasu foliowego w pierwotnej profilaktyce wad cewy nerwowej i obowiązujących w tym zakresie rekomendacji Zespołu Ekspertów MZiOS w tej grupie kobiet. Richard-Tremblay i wsp.<sup>180</sup> w badaniu przeprowadzonym w populacji kanadyjskiej ustalili, że kobiety należące do grup podwyższonego ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu, między innymi z powodu chorób takich jak: padaczka, otyłość i cukrzyca, istotnie rzadziej w porównaniu z kobietami o ryzyku populacyjnym zażywały folacynę zgodnie z zaleceniami Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) – 5 mg dziennie przez okres co najmniej trzech miesięcy przed zapłodnieniem i pierwszy trymestr ciąży.

Z uwagi na to, że palenie tytoniu<sup>13, 20-22</sup> i spożywanie alkoholu<sup>17-19</sup> są czynnikami upośledzającymi biodostępność folianów, uwzględniono je w niniejszej analizie jako potencjalne predyktory przestrzegania przez kobiety rekomendacji dotyczących pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej tą witaminą. Ponadto w licznych badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że kobiety niestosujące kwasu foliowego przed zajściem w ciążę znacznie częściej paliły papierosy<sup>141, 156, 157, 160-162, 178, 182, 185, 214, 218</sup> oraz spożywały alkohol<sup>162, 164, 214</sup> w czasie jej trwania w porównaniu z tymi, które przyjmowały go w okresie okołokoncepcyjnym. W populacji objętej tym badaniem podobną zależność zaobserwowano tylko w przypadku palenia tytoniu, lecz po skorygowaniu wyników ze względu na rok urodzenia dziecka, wiek i wykształcenie matki, kolejność ciąży oraz występowanie wcześniejszych poronień samoistnych, okazała się ona statystycznie nieistotna. Palenie tytoniu jako element stylu

życia mogło być, tak jak zażywanie kwasu foliowego, związane z młodym wiekiem kobiet oraz niskim poziomem ich wykształcenia,<sup>150, 182, 228</sup> co tłumaczyłoby brak korelacji pomiędzy analizowanymi zmiennymi. Niemniej jednak nie można jednoznacznie wykluczyć istnienia zależności pomiędzy stosowaniem przez kobiety tej witaminy a paleniem tytoniu i spożywaniem alkoholu z powodu prawdopodobnie niepełnej zgłaszalności obu ryzykownych zachowań zdrowotnych w czasie ciąży w badanej populacji.

### **5.3. Kierunki poprawy pierwotnej profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych poprzez stosowanie kwasu foliowego**

Wyniki niniejszego badania świadczą o ograniczonej efektywności prowadzonych dotychczas w naszym kraju kampanii edukacyjno-informacyjnych w zakresie pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. Wskazują jednocześnie na potrzebę podjęcia bardziej aktywnych działań zachęcających kobiety w wieku rozrodczym do codziennej suplementacji diety kwasem foliowym, która jest wysoce skuteczną metodą zapobiegania nie tylko tym wadom ośrodkowego układu nerwowego, ale także innym poważnym wrodzonym wadom rozwojowym.<sup>70-87, 89-94, 96, 97, 99-108</sup>

Bardzo niski wskaźnik realizacji zaleceń dotyczących prewencji pierwotnej wad cewy nerwowej wśród kobiet poniżej 25 roku życia oraz nieposiadających wyższego wykształcenia może świadczyć o braku lub niewielkiej skuteczności działań podejmowanych w tym zakresie w czasie edukacji szkolnej. Z tego względu celowe wydaje się wprowadzenie do programów nauczania w szkołach ponadpodstawowych informacji o kwasie foliowym, jego roli w organizmie człowieka oraz szczególnym znaczeniu dla zdrowia kobiet i ich potomstwa.

Obniżający się wskaźnik przyjmowania przez kobiety preparatów zawierających folacynę przed zajściem w kolejne ciążę sugeruje, iż nie należy zakładać, że kobiety będące już matkami posiadają właściwą wiedzę na temat pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej i że stosują ją w praktyce. Nie tylko lekarze ginekolodzy i położnicy, ale także lekarze rodzinni oraz pediatrzy mogą odgrywać ważną rolę w edukacji zdrowotnej kobiet i motywowaniu ich do systematycznej suplementacji diety kwasem foliowym w okresie rozrodczym. Rutynowe wizyty w gabinetach lekarskich, np. w związku ze szczepieniem ochronnym dziecka czy bilansem jego zdrowia stwarzają do tego doskonałą możliwość.

Ze względu na niezadowalający stopień przestrzegania rekomendacji dotyczących uzupełniania diety folacyną przed zapłodnieniem przez kobiety, u których w wywiadzie rodzinnym występowały folianowrażliwe wady wrodzone szczególną uwagę należy zwrócić również na ich edukację zdrowotną. Optymalnym rozwiązaniem byłoby objęcie tych kobiet opieką poradni genetycznej, co umożliwi im uzyskanie informacji o ryzyku powtórzenia się wady u kolejnego dziecka oraz możliwościach jej zapobiegania.

W niewielkim stopniu przed poczęciem dziecka suplementację diety kwasem foliowym stosowały kobiety chore na padaczkę, u których występuje podwyższone ryzyko powstania wad rozwojowych u płodu związane z zażywaniem leków przeciwdrgawkowych.<sup>41-43, 229-231</sup> Z tego powodu także w tej grupie kobiet znacznie większy nacisk należy położyć na poradnictwo przedkoncepcyjne, a także rozpowszechnianie w poradniach neurologicznych informacji o folacynie i jej znaczeniu w prewencji wrodzonych wad rozwojowych oraz zaleceniach wydanych przez Zespół Ekspertów MZiOS.

W celu poprawy stanu pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym należy kontynuować program zdrowotny skierowany do wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, a zwłaszcza tych ich grup, w których wskaźnik realizacji zaleceń Zespołu Ekspertów MZiOS był najniższy. Poprzez dobór odpowiednich metod i środków należy aktywnie zachęcać kobiety do codziennej suplementacji diety tą witaminą. Można, podobnie jak w Izraelu, ustanowić tydzień, w którym co roku na terenie całego kraju organizowane byłyby wydarzenia popularyzujące tę strategię prewencyjną.<sup>213</sup> Ambasadorami kampanii promującej program mogłyby być osoby znane i cenione w naszym kraju. Można rozważyć umieszczanie, tak jak w Holandii, rekomendacji dotyczących zażywania kwasu foliowego w formie naklejek na opakowaniach doustnych środków antykoncepcyjnych,<sup>232</sup> czy też wprowadzenie, tak jak w Stanach Zjednoczonych, preparatu antykoncepcyjnego z dodatkiem profilaktycznej dawki tej witaminy (0,4 mg).<sup>233</sup> Strategią pozwalającą zwiększyć spożycie kwasu foliowego przez wszystkie kobiety w wieku rozrodczym może być obowiązkowe wzbogacanie w ten związek wybranych produktów spożywczych, np. mąki. W państwach, w których taki program profilaktyczny jest realizowany zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania wad cewy nerwowej w populacji.<sup>234-239</sup> Jego wdrożenie jednak nie powinno skłaniać do rezygnacji z równoczesnego promowania wśród kobiet codziennej suplementacji diety tą witaminą w okresie okołokoncepcyjnym.

## 6. WNIOSKI

1. W latach 2005-2009 mniej niż jedna piąta mieszkank powiatu poznańskiego i miasta Poznania realizowała w sposób właściwy zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej kwasem foliowym.
2. Niezależnymi czynnikami wpływającymi na czas rozpoczęcia suplementacji diety kwasem foliowym przed i w okresie ciąży były: wiek, wykształcenie, kolejność ciąży oraz wystąpienie w przeszłości poronienia samoistnego, porodu martwego lub wrodzonej wady rozwojowej u potomstwa.
3. Młody wiek (24 lata i mniej), brak wyższego wykształcenia oraz kolejność ciąży (druga i dalsza) związane były z przyjmowaniem przez kobiety kwasu foliowego dopiero po zajściu w ciążę bądź niezżywaniem go w ogóle.
4. W niedostatecznym stopniu suplementację diety kwasem foliowym stosowały w okresie okołokoncepcyjnym kobiety z grupy podwyższonego ryzyka genetycznego urodzenia dziecka z folianowrażliwymi wadami wrodzonymi oraz kobiety chore na padaczkę.
5. Konieczna jest kontynuacja programu zdrowotnego, który pozwoli poprawić stan pierwotnej profilaktyki folianowrażliwych wad wrodzonych na analizowanym terenie. Bardziej aktywne działania należy podjąć zwłaszcza wśród kobiet poniżej 25 roku życia, nieposiadających wyższego wykształcenia oraz będących w ciąży po raz kolejny, a także kobiet z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia tych wad u potomstwa (obciążony wywiad rodzinny, padaczka).



## **STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Wady cewy nerwowej należą do najpoważniejszych wrodzonych wad rozwojowych i stanowią w Polsce istotny problem dla zdrowia publicznego ze względu na znaczną częstość występowania. Około-koncepcyjna suplementacja diety matki kwasem foliowym jest wysoce skuteczną metodą pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej u potomstwa. Jej stosowanie umożliwia także obniżenie ryzyka powstania u płodu innych wad rozwojowych, w tym między innymi wad układu sercowo-naczyniowego oraz rozszczepów twarzoczaszki. W 1997 roku Zespół Ekspertów powołanych przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej (MZiOS) zalecił wszystkim kobietom w wieku rozrodczym codzienne przyjmowanie 0,4 mg kwasu foliowego. Rekomendacje te popularyzowano w ramach Programu Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej.

**Cel:** Celem pracy była ocena realizacji zaleceń dotyczących prewencji pierwotnej wad cewy nerwowej kwasem foliowym przez kobiety w wieku rozrodczym na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznania w latach 2005-2009 oraz jej uwarunkowań.

**Materiał i metoda:** W pracy wykorzystano dane z formularzy zgłoszeń do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) dzieci z wadami wrodzonymi oraz noworodków stanowiących grupę kontrolną do badań epidemiologicznych. Formularze zgłoszeń dzieci do PRWWR zostały wypełnione przez lekarzy na podstawie wywiadu zebranego od matek. Analizą objęto 4787 kobiet, w tym 4469 matek dzieci zdrowych oraz 318 matek dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi. Kryteriami włączenia do badania były: (1) data urodzenia dziecka: od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2009 roku, (2) powiat stałego zamieszkania matki: miasto Poznań lub powiat poznański; (3) urodzenie żywe, (4) znana dawka i okres przyjmowania kwasu foliowego przez matkę dziecka. W pracy określono częstość suplementacji diet matek kwasem foliowym w dawce co najmniej 0,4 mg dziennie w zależności od czasu jej rozpoczęcia. Przeanalizowano także wpływ wybranych czynników na stosowanie tej witaminy zgodnie z zaleceniami Zespołu Ekspertów MZiOS, w tym: (1) czynników demograficzno-społecznych: wiek, wykształcenie i miejsce zamieszkania matki, (2) kolejności ciąży, (3) czynników związanych z obciążonym wywiadem położniczym: występowanie wcześniejszych poronień samoistnych i porodów martwych, (4) czynników związanych z obciążonym wywiadem rodzinnym: występowanie wrodzonych wad rozwojowych u rodzeństwa i rodzica(ów) dziecka,

(5) czynników związanych ze stanem zdrowia matki: choroby przewlekłe matki, (6) czynników związanych ze stylem życia matki: palenie papierosów i spożywanie alkoholu w ciąży.

**Wyniki:** W grupie objętej badaniem tylko 18,4% kobiet rozpoczęło suplementację diety kwasem foliowym przed zapłodnieniem i kontynuowało ją w pierwszych dwunastu tygodniach ciąży. Natomiast 58,8% kobiet zastosowało kwas foliowy w pierwszym trymestrze ciąży, a 22,8% z nich zaczęło przyjmować go w późniejszym jej etapie lub nie zażywało wcale. W badanym okresie odsetek kobiet przyjmujących kwas foliowy przed zajściem w ciążę obniżył się znacznie po 2007 roku. W jednowymiarowych testach statystycznych czynnikami istotnie różniącymi matki realizujące zalecenia Zespołu Ekspertów MZiOS w sposób prawidłowy od tych, które się do nich nie stosowały były: wiek i wykształcenie, kolejność ciąży, przebycie co najmniej jednego poronienia samoistnego we wcześniejszych ciążach oraz palenie tytoniu w czasie trwania ciąży. W analizie metodą wielowymiarowej regresji logistycznej czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo niezażywania przez kobiety kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym były: młody wiek (24 lata i mniej), brak wyższego wykształcenia oraz kolejność ciąży (druga i dalsza). Natomiast wystąpienie w przeszłości poronienia samoistnego, porodu martwego lub wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa były czynnikami, które zmniejszały prawdopodobieństwo nieprzyjmowania przez kobiety kwasu foliowego przed zajściem w następną ciążę.

**Wnioski:** W latach 2005-2009 mniej niż jedna piąta mieszkanek powiatu poznańskiego i miasta Poznania realizowała w sposób właściwy zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. Konieczna jest kontynuacja programu zdrowotnego, który pozwoli poprawić stan pierwotnej profilaktyki folianowrażliwych wad wrodzonych na analizowanym terenie. Bardziej aktywne działania należy podjąć szczególnie wśród kobiet poniżej 25 roku życia, nieposiadających wyższego wykształcenia oraz będących w ciąży po raz kolejny, a także kobiet z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia tych wad u potomstwa (obciążony wywiad rodzinny, padaczka).

**Słowa kluczowe:** kwas foliowy, suplementacja diety, ciąża, wady wrodzone, profilaktyka

## ABSTRACT

**Introduction:** Neural tube defects are one of the most serious congenital malformations and represent an important public health problem due to their high prevalence in Poland. Periconceptional supplementation of maternal diet with folic acid is a highly effective method for primary prevention of neural tube defects. Its use may also decrease the risk of other congenital malformations, including cardiovascular defects and orofacial clefts. In 1997, the Group of Experts appointed by the Ministry of Health and Social Care (MHSC) recommended that all women of childbearing age should take 0.4 mg of folic acid daily. These recommendations were advertised by the National Primary Prevention Program of Neural Tube Defects.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the compliance with the recommendations for primary prevention of neural tube defects with folic acid in women of childbearing age residing in Poznan city or county between years 2005 and 2009. The study also assessed potential causes of poor compliance.

**Material and method:** The study utilized data from the Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM) on children with congenital malformations and healthy population controls. The registration forms were filled in by physicians based on maternal interviews. In total, 4787 women were included in the analysis, including 4469 mothers of healthy children and 318 mothers of children with congenital malformations. The inclusion criteria for the study were: (1) the child delivery took place between January, 1st 2005 and December, 31st 2009, (2) the county of mother's permanent residence: Poznan city or county, (3) live birth, (4) the known dose and duration of the folic acid use by the mother. The study determined the frequency of supplementation of maternal diet with folic acid at a dose of at least 0.4 mg daily. Moreover, the association of the following factors with the folic acid use were analysed: (1) socio-demographic factors: maternal age, education and place of residence, (2) gravidity, (3) factors related to obstetric history: previous spontaneous miscarriage and stillbirths, (4) factors related to family history of congenital malformations: congenital malformations in siblings and parent(s) of the child, (5) factors related to maternal health, such as pre-existing chronic disease, (6) factors related to maternal life style: smoking history and alcohol consumption during pregnancy.

**Results:** Only 18.4% of women who participated in the study started folic acid supplementation before conception and continued it throughout the first trimester. Of the remaining subjects, 58.8% started supplementation in the first trimester of pregnancy, and 22.8% started after the first trimester, or not at all. The percentage of women who followed folic acid supplementation before conception decreased sharply after 2007. Based on univariate analysis, the compliance with folic acid supplementation was associated with age, education, gravidity, at least one previous spontaneous miscarriage, and smoking during pregnancy. In multivariate models, younger maternal age (under 24 years old), lack of higher education, and higher gravidity (second pregnancy and subsequent) were all independently associated with supplementation non-compliance during the periconceptional period. On the other hand, previous spontaneous miscarriage, stillbirth, or congenital malformations in the offspring were all associated with improved compliance before subsequent pregnancy.

**Conclusions:** In 2005-2009, less than one-fifth of women residing in the city and county of Poznan were compliant with the recommendations on primary prevention of neural tube defects. These data suggest that ongoing public health efforts aiming at primary prevention of folate-sensitive birth defects are needed in this location. In addition to women who are in a high-risk group for delivering child with congenital malformations (e.g. with family history of folate-sensitive birth defects or epilepsy), more aggressive measures are needed among women younger than 25 years old and those with no higher education.

**Key words:** folic acid, dietary supplementation, pregnancy, birth defects, prevention

---

---

## PIŚMIENNICTWO

1. Ziemiański Ś, Wartanowicz M. Rola folianów w żywieniu kobiet i dzieci. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziec* 2001;3(2):119-125.
2. Kunachowicz H, Nadolna I, Iwanow K, Przygoda B. Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw. Wyd VI. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2013.
3. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF III. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 1997;66(6):1388-1397.
4. Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, Johnson HL, Taylor PC. Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1987;46(6):1016-1028.
5. Hannon-Fletcher MP, Armstrong NC, Scott JM, Pentieva K, Bradbury I, Ward M, Strain JJ, Dunn AA, Molloy AM, Kerr MA, McNulty H. Determining bioavailability of food folates in a controlled intervention study. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):911-918.
6. Shane B. Folate and vitamin B<sub>12</sub> metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B<sub>6</sub>, and polymorphisms. *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl 2):S5-S16.
7. Cieślak E, Kościej A, Gębusia A. Ocena wiedzy i pobrania kwasu foliowego przez kobiety w wieku rozrodczym. *Probl Hig Epidemiol* 2013;94(3):594-599.
8. Dybkowska E, Świdorski F, Waszkiewicz-Robak B. Zawartość witamin w diecie dorosłych mieszkańców Warszawy. *Rocz Państw Zakł Hig* 2007;58(1):211-215.
9. Matsuzaki M, Haruna M, Ota E, Sasaki S, Nagai Y, Murashima S. Dietary folate intake, use of folate supplements, lifestyle factors, and serum folate levels among pregnant women in Tokyo, Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(6):971-979.
10. Czarnowska M, Gujska E. Effect of freezing technology and storage conditions on folate content in selected vegetables. *Plant Foods Hum Nutr* 2012;67(4):401-406.
11. McKillop DJ, Pentieva K, Daly D, McPartlin JM, Hughes J, Strain JJ, Scott JM, McNulty H. The effect of different cooking methods on folate retention in various

- foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br J Nutr* 2002;88(6):681-688.
12. Stea TH, Johansson M, Jägerstad M, Frølich W. Retention of folates in cooked, stored and reheated peas, broccoli and potatoes for use in modern large-scale service systems. *Food Chem* 2007;101(3):1095-1107.
  13. Thuesen BH, Husemoen LL, Ovesen L, Jørgensen T, Fenger M, Linneberg A. Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B<sub>12</sub> levels in a general adult population. *Br J Nutr* 2010;103(8):1195-1204.
  14. Ulvik A, Vollset SE, Hoff G, Ueland PM. Coffee consumption and circulating B-vitamins in healthy middle-aged men and women. *Clin Chem* 2008;54(9):1489-1496.
  15. Alemdaroglu NC, Dietz U, Wolfram S, Spahn-Langguth H, Langguth P. Influence of green and black tea on folic acid pharmacokinetics in healthy volunteers: potential risk of diminished folic acid bioavailability. *Biopharm Drug Dispos* 2008;29(6):335-348.
  16. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Murayama R, Murashima S. Association between the serum folate levels and tea consumption during pregnancy. *Biosci Trends* 2010;4(5):225-230.
  17. Bleich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HJ, Degner D, Sperling W, Rütter E, Kornhuber J. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the "French Paradox"? *Alcohol Alcohol* 2001;36(3):189-192.
  18. Gibson A, Woodside JV, Young IS, Sharpe PC, Mercer C, Patterson CC, McKinley MC, Kluijtmans LA, Whitehead AS, Evans A. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study. *Q J Med* 2008;101(11):881-887.
  19. van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet* 2000;355(9214):1522.
  20. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Homocysteine and folate concentrations

- in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG* 2012;119(6):739-751.
21. Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W. Folate, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub> and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr* 2013;9(2):155-166.
  22. Mannino DM, Mulinare J, Ford ES, Schwartz J. Tobacco smoke exposure and decreased serum and red blood cell folate levels: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nicotine Tob Res* 2003;5(3):357-362.
  23. Smulders YM, de Man AM, Stehouwer CD, Slaats EH. Trimethoprim and fasting plasma homocysteine. *Lancet* 1998;352(9143):1827-1828.
  24. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, De Boo TM, van de Putte LB. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002;41(6):658-665.
  25. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, Stoffel-Wagner B, Weller M, Elger CE. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B<sub>12</sub> serum levels. *Ann Neurol* 2011;69(2):352-359.
  26. Nishio K, Goto Y, Kondo T, Ito S, Ishida Y, Kawai S, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake. *J Epidemiol* 2008;18(3):125-131.
  27. Yang QH, Botto LD, Gallagher M, Friedman JM, Sanders CL, Koontz D, Nikolova S, Erickson JD, Steinberg K. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):232-246.
  28. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):598S-603S.
  29. Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, Journal H, Oury JF, Roux F, Saura R, Vernhet I, Gaucherand P, Muller F, Guidicelli B, Heckenroth H, Poulain P, Blayau M, Francannet C, Roszyk L, Brustié C, Staccini P, Gérard P, Fillion-Emery N, Guéant-Rodriguez RM, Van Obberghen E, Guéant JL. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms

- in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(9):1128-1133.
30. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, Gilfix BM, Rosenblatt DS, Gravel RA, Forbes P, Rozen R. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999;84(2):151-157.
  31. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. *JAMA* 1995;274(21):1698-1702.
  32. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B<sub>12</sub> are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993;86(11):703-708.
  33. Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F, Pei L, Lin L, Chen G, Wu J, Zheng X. Maternal serum vitamin B<sub>12</sub>, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr* 2009;12(5): 680-686.
  34. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom* 2008;48(3):103-109.
  35. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 2010;20(1): 16-22.
  36. Carrillo-Ponce ML, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Hernández-García A, Hernández-Serrano MC, Sanmiguel F. Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico. *Reprod Toxicol* 2004;19(2):149-154.
  37. De Marco P, Merello E, Calevo MG, Mascelli S, Pastorino D, Crocetti L, De Biasio P, Piatelli G, Cama A, Capra V. Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study. *Childs Nerv Syst* 2011;27(7):1073-1081.
  38. Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, Macones GA, Odibo AO. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with



- common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):285.e1-285.e6.
39. Groenen PM, Peer PG, Wevers RA, Swinkels DW, Franke B, Mariman EC, Steegers-Theunissen RP. Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1713-1719.
40. Gustavsson P, Schoumans J, Staaf J, Borg A, Nordenskjöld M, Annerén G. Duplication 16q12.1-q22.1 characterized by array CGH in a girl with spina bifida. *Eur J Med Genet* 2007;50(3):237-241.
41. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153(10):961-968.
42. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23):2185-2193.
43. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115(1):98-103.
44. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Maternal vitamin B<sub>12</sub> status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009;123(3):917-923.
45. Rampersaud E, Bassuk AG, Enterline DS, George TM, Siegel DG, Melvin EC, Aben J, Allen J, Aylsworth A, Brei T, Bodurtha J, Buran C, Floyd LE, Hammock P, Iskandar B, Ito J, Kessler JA, Lasarsky N, Mack P, Mackey J, McLone D, Meeropol E, Mehlretter L, Mitchell LE, Oakes WJ, Nye JS, Powell C, Sawin K, Stevenson R, Walker M, West SG, Worley G, Gilbert JR, Speer MC. Whole genomewide linkage screen for neural tube defects reveals regions of interest on chromosomes 7 and 10. *J Med Genet* 2005;42(12):940-946.
46. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(11):879-889.

47. Stamm DS, Siegel DG, Mehltritt L, Connelly JJ, Trott A, Ellis N, Zismann V, Stephan DA, George TM, Vekemans M, Ashley-Koch A, Gilbert JR, Gregory SG, Speer MC; NTD Collaborative Group. Refinement of 2q and 7p loci in a large multiplex NTD family. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(6):441-452.
48. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(10):815-819.
49. Suarez L, Felkner M, Brender JD, Canfield M, Hendricks K. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J* 2008;12(3):394-401.
50. Zeyrek D, Soran M, Cakmak A, Kocyigit A, Iscan A. Serum copper and zinc levels in mothers and cord blood of their newborn infants with neural tube defects: a case-control study. *Indian Pediatr* 2009;46(8):675-680.
51. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964;71:529-542.
52. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, Blom HJ, Boers GH, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;66(1):23-29.
53. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996;63(4):520-525.
54. Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, Thorp JM, Herring A. Second trimester folate status and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):1851-1857.
55. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingius S. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA* 2002;288(15):1867-1873.
56. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):519-524.

57. Yatich NJ, Funkhouser E, Ehiri JE, Agbenyega T, Stiles JK, Rayner JC, Turpin A, Ellis WO, Jiang Y, Williams JH, Afriyie-Gwayu E, Phillips T, Jolly PE. Malaria, intestinal helminths and other risk factors for stillbirth in Ghana. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010:350763.
58. Lindblad B, Zaman S, Malik A, Martin H, Ekström AM, Amu S, Holmgren A, Norman M. Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(11):1055-1061.
59. Mazurczak T, Latos-Bieleńska A. Wady wrodzone. Rozdz w: Raport: Zdrowie kobiet w wieku prokreacyjnym 15-49 lat: Polska 2006. Red: Niemiec T. Program Narodów Zjednoczonych ds. Rozwoju Warszawa 2007:93-96,148-151.
60. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk A (red). Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 1998-1999: dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Ośrodek Wydawnictw Naukowych Poznań 2002.
61. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk A (red). Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2000-2002: dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Ośrodek Wydawnictw Naukowych Poznań 2006.
62. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk A (red). Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2003-2004: dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Wyd 2 popr. Ośrodek Wydawnictw Naukowych Poznań 2010.
63. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk A (red). Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2005-2006: dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego Poznań 2010.
64. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Prevalence Tables. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> Data wejścia 16.04.2013.
65. Wojtyniak B, Stokwiszewski J, Goryński P, Poznańska A. Długość życia i umieralność ludności Polski. Rozdz w: Sytuacja zdrowotna ludności Polski. Red: Wojtyniak B, Goryński P. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Warszawa 2008:31-86.

66. Wojtyniak B, Stokwiszewski J, Goryński P, Poznańska A. Długość życia i umieralność ludności Polski. Rozdz w: Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Red: Wojtyniak B, Goryński P, Moskalewicz B. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Warszawa 2012:38-127.
67. Główny Urząd Statystyczny (GUS). Zgony niemowląt według wieku i płci zmarłych i przyczyn zgonów. Polska 2009.
68. Matuszczak E, Szermińska E, Dębek W, Oksiuta M, Dzieńis-Koronkiewicz E, Hermanowicz A. Ocena rozwoju motorycznego dzieci urodzonych z przepukliną oponowo-rdzeniową. *Pediatr Pol* 2011;86(6):630-633.
69. Okurowska-Zawada B, Sobaniec W, Kułak W, Sendrowski K, Otapowicz D. Analiza rozwoju motorycznego dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową i stosowane metody rehabilitacji. *Neurol Dziec* 2008;17(33):31-38.
70. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485-1490.
71. Chen G, Song X, Ji Y, Zhang L, Pei L, Chen J, Liu J, Li C, Zheng X. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(8):592-596.
72. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78(2):151-161.
73. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(11):853-861.
74. Czeizel AE, Bánhidy F. Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(3):291-296.
75. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262(20):2847-2852.
76. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338(8760):131-137.

77. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptual use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260(21):3141-3145.
78. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptual vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995;6(3):219-226.
79. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptual folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269(10):1257-1261.
80. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39(Suppl 1):i110-i121.
81. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptual folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(10):CD007950.
82. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(8):680-689.
83. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):878-884.
84. Li X, Li S, Mu D, Liu Z, Li Y, Lin Y, Chen X, You F, Li N, Deng K, Deng Y, Wang Y, Zhu J. The association between periconceptual folic acid supplementation and congenital heart defects: a case-control study in China. *Prev Med* 2013;56(6):385-389.
85. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptual use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995;59(4):536-545.
86. van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, den Heijer M, Blom HJ, de Walle HE. Protective effect of periconceptual folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J* 2010;31(4):464-471.

87. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(1):8-15.
88. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, Murray JC, Andersen AM, Christensen K. Oral clefts and life style factors – a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* 2007;22(3):173-181.
89. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, Oladugba B, Mossey PA. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: an individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(8):509-514.
90. Czeizel AE, Tímár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999;104(6):e66.
91. Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001;63(2):79-86.
92. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol* 2008;37(5):1041-1058.
93. Krapels IP, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-van den Berg LT, Kuijpers-Jagtman AM, van der Molen AB, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(8):613-620.
94. Li S, Chao A, Li Z, Moore CA, Liu Y, Zhu J, Erickson JD, Hao L, Berry RJ. Folic acid use and nonsyndromic orofacial clefts in China: a prospective cohort study. *Epidemiology* 2012;23(3):423-432.
95. Little J, Gilmour M, Mossey PA, FitzPatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Fryer AE. Folate and clefts of the lip and palate – a U.K.-based case-control study: Part I: Dietary and supplemental folate. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45(4):420-427.
96. Loffredo LC, Souza JM, Freitas JA, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J* 2001;38(1):76-83.
97. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995;346(8972):393-396.

98. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006;17(3):285-291.
99. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995;51(2):71-78.
100. van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004;39(4):689-694.
101. Wang W, Guan P, Xu W, Zhou B. Risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Shenyang, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23(4):310-320.
102. Wehby GL, Félix TM, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, Pereira R, Padovani C, Moretti-Ferreira D, Murray JC. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(2):590-605.
103. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 1999;150(7):675-682.
104. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Åbyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007;334(7591):464.
105. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995;6(3):212-218.
106. Yang Q, Khoury MJ, Olney RS, Mulinare J. Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? *Epidemiology* 1997;8(2):157-161.
107. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of omphalocele in relation to maternal multivitamin use: a population-based study. *Pediatrics* 2002;109(5):904-908.

108. Myers MF, Li S, Correa-Villaseñor A, Li Z, Moore CA, Hong SX, Berry RJ. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001;154(11):1051-1056.
109. Bułhak-Jachymczyk B. Witaminy. Rozdz w: Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Red: Jarosz M, Bułhak-Jachymczyk B. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2008:172-232.
110. Khanna D, Park GS, Paulus HE, Simpson KM, Elashoff D, Cohen SB, Emery P, Dorrier C, Furst DE. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3030-3038.
111. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1169-1174.
112. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Robertson DJ, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Mandel JS, Mott LA, Pearson LH, Barry EL, Rees JR, Marcon N, Saibil F, Ueland PM, Greenberg ER. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297(21):2351-2359.
113. Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(3):267-292.
114. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1733-1744.
115. Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B-12 concentrations without macrocytosis is higher in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1187-1192.
116. Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final Report. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. Brussels 2000. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf) Data wejścia 03.10.2012.



117. Bieżanowska-Kopeć R, Leszczyńska T, Pisulewski PM. Oszacowanie zawartości folianów i innych witamin z grupy B w dietach młodych kobiet (20-25 lat) z województwa małopolskiego. *ŻNTJ* 2007;6(55):352-358.
118. Bronkowska M, Biernat J. Podaż kwasu foliowego i cyjanokobalaminy w całodziennych racjach pokarmowych kobiet z terenu Dolnego Śląska. *Rocz Państw Zakł Hig* 2008;59(2):203-209.
119. Hamułka J, Wawrzyniak A, Piątkowska D, Górnicka M. Ocena spożycia żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i folianów w grupie kobiet w wieku prokreacyjnym. *Rocz Państw Zakł Hig* 2011;62(3):263-270.
120. Stefańska E, Ostrowska L, Czapska D, Karczewski J. Ocena zawartości witamin w całodziennych racjach pokarmowych kobiet o prawidłowej masie ciała oraz z nadwagą i otyłością. *ŻNTJ* 2009;4(65):286-294.
121. Waśkiewicz A, Sygnowska E. Wartość odżywcza diety kobiet w wieku rozrodczym zamieszkałych na terenie Polski. *Bromat Chem Toksykol* 2011;44(3):252-256.
122. Wyka J, Mikołajczak J. Podaż kwasu foliowego w racjach pokarmowych Wrocławianek w wieku 20-25 lat oraz ocena wiedzy o jego znaczeniu dla zdrowia. *Rocz Państw Zakł Hig* 2007;58(4):633-640.
123. Bojar I, Owoc A, Humeniuk E, Wierzba W, Fronczak A. Inappropriate consumption of vitamins and minerals by pregnant women in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2012;19(2):263-266.
124. Hamułka J, Wawrzyniak A, Zielińska U. Ocena spożycia folianów, witaminy B<sub>12</sub> i żelaza u kobiet w ciąży. *Żyw Człow Metab* 2003;30(1/2):476-481.
125. Hamułka J, Wawrzyniak A. Ocena spożycia wybranych witamin i składników mineralnych u kobiet w ciąży. *Rocz Państw Zakł Hig* 2005;56(3):245-251.
126. Myszkowska-Ryciak J, Gurtatowska A, Harton A, Gajewska D. Poziom wiedzy żywieniowej a wybrane aspekty sposobu żywienia kobiet w okresie ciąży. *Probl Hig Epidemiol* 2013;94(3):600-604.
127. Weker H, Strucińska M, Więch M, Leibschang J. Ocena sposobu żywienia kobiet w okresie ciąży – suplementacja preparatami witaminowo-mineralnymi uzasadniona czy nie? *Przegl Lek* 2004;61(7):769-775.

128. Stanowisko Zespołu Ekspertów Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej w sprawie zapobiegania wadom wrodzonym cewy nerwowej u potomstwa poprzez stosowanie kwasu foliowego. *Żyw Człow Metab* 1997;24(1):91-95.
129. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej. Międzyresortowy Zespół Koordynacyjny Narodowego Programu Zdrowia. *Narodowy Program Zdrowia 1996-2005*. Warszawa 1996.
130. Sicińska E, Pelc A. Produkty wzbogacone jako potencjalne źródło kwasu foliowego w żywieniu człowieka. *Rocz Państw Zakł Hig* 2011;62(2):209-214.
131. Rozporządzenie (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie dodawania do żywności witamin i składników mineralnych oraz niektórych innych substancji (Dz. Urz. UE L 404 z 30.12.2006, str. 26, z późn. zm.).
132. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006, nr 171, poz. 1225, z późn. zm.).
133. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie substancji wzbogacających dodawanych do żywności (Dz.U. 2010, nr 174, poz. 1184).
134. Instytut Matki i Dziecka. Program Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej. Sprawozdanie z realizacji Programu Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej w latach 1997-2001. Warszawa 2002.
135. Sprawozdanie Rady Ministrów z wykonywania w roku 2004 Ustawy z dnia 7 stycznia 1993 roku o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży oraz o skutkach jej stosowania. Warszawa 2005. [http://orka.sejm.gov.pl/Druki5ka.nsf/0/43CC746D4BFD61ABC125715B0047E635/\\$file/505.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/Druki5ka.nsf/0/43CC746D4BFD61ABC125715B0047E635/$file/505.pdf) Data wejścia 05.10.2012.
136. Sprawozdanie Rady Ministrów z wykonywania w roku 2005 ustawy z dnia 7 stycznia 1993 roku o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży oraz skutkach jej stosowania. Warszawa 2006. [http://orka.sejm.gov.pl/Druki5ka.nsf/wgdruku/1174/\\$file/1174.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/Druki5ka.nsf/wgdruku/1174/$file/1174.pdf) Data wejścia 05.10.2012.
137. Sprawozdanie Rady Ministrów z wykonywania w roku 2006 ustawy z dnia 7 stycznia 1993 roku o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach

- dopuszczalności przerywania ciąży oraz skutkach jej stosowania. Warszawa 2007.  
[http://orka.sejm.gov.pl/Druki6ka.nsf/wgdruku/25/\\$file/25.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/Druki6ka.nsf/wgdruku/25/$file/25.pdf) Data wejścia 05.10.2012.
138. Sprawozdanie Rady Ministrów z wykonywania w roku 2007 Ustawy z dnia 7 stycznia 1993 roku o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży oraz o skutkach jej stosowania. Warszawa 2008.  
[http://orka.sejm.gov.pl/Druki6ka.nsf/0/FC9137FDE200A625C125754500514154/\\$file/1606.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/Druki6ka.nsf/0/FC9137FDE200A625C125754500514154/$file/1606.pdf) Data wejścia 05.10.2012.
139. Chmurzyńska A, Malinowska A, Idaszak K. Schematy suplementacji diety kwasem foliowym u kobiet w wieku reprodukcyjnym. *Żyw Człow Metab* 2009;36(1): 66-70.
140. Czech-Szczapa B. Zachowania zdrowotne i przewlekłe zaburzenia odżywiania jako czynniki modyfikujące przebieg ciąży i stan zdrowia dziecka. Rozprawa doktorska. Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Wysocki. Poznań 2012.
141. Mierzejewska E. Socio-demographic determinants of folic acid supplementation in preconceptional period. The 1st Central and Eastern European Summit on Preconception Health and Prevention of Birth Defects. Budapest, August 27-30, 2008.  
<http://www.ibis-birthdefects.org/start/pdf/budapest/Breakout/1/Mierzejewska.pdf>  
Data wejścia 08.08.2012.
142. Mierzejewska E, Szamotulska K, Brzeziński ZJ. Impact of the National Primary Prevention Program of Neural Tube Defects in Poland on women's knowledge and behaviours concerning folic acid. The 1st Central and Eastern European Summit on Preconception Health and Prevention of Birth Defects. Budapest, August 27-30, 2008:144(P-I/12).
143. Szamotulska K, Mierzejewska E, Mazur J, Brzeziński Z. Zmiany wiedzy, postaw i zachowań prozdrowotnych dotyczących kwasu foliowego wśród kobiet w wieku rozrodczym. Konferencja Programu Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej. Jadwisin, 12-14 maja 2004. [www.imid.med.pl/klient1/.../Konferencja-programu-Jadwisin-2004.html](http://www.imid.med.pl/klient1/.../Konferencja-programu-Jadwisin-2004.html) Data wejścia 08.08.2012.
144. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja Dziesiąta. Tom I. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne "VESALIUS" Kraków 1994.

145. Główny Urząd Statystyczny (GUS). Baza Demografia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> Data wejścia 08.11.2011.
146. Bagłaj M, Wojtyłko A. Profilaktyka wad cewy nerwowej kwasem foliowym na terenie Dolnego Śląska: fakt czy fikcja? *Med Wieku Rozw* 2011;15(4):501-506.
147. Baumert M, Surmiak P, Walencka Z, Fiala M. Ocena wiedzy kobiet na temat konieczności suplementacji diety kwasem foliowym w okresie prenatalnym i w ciąży. *Stand Med, Pediatr* 2012;9(4):534-539.
148. Bojar I, Wdowiak L, Steć A, Włoch K, Warchoń-Sławińska E, Krakowiak J. Suplementacja witaminowo-mineralna diety kobiet ciężarnych w województwie lubelskim. *Med Ogólna* 2007;13(4):272-285.
149. Ehmke vel Emczyńska E, Kunachowicz H. Ocena wiedzy kobiet w wieku rozrodczym dotyczącej kwasu foliowego. *Żyw Człow Metab* 2010;37(1):27-35.
150. Gacek M. Niektóre zachowania zdrowotne oraz wybrane wskaźniki stanu zdrowia grupy kobiet ciężarnych. *Probl Hig Epidemiol* 2010;91(1):48-53.
151. Godala M, Pietrzak K, Łaszek M, Gawron-Skarbek A, Szatko F. Zachowania zdrowotne łódzkich kobiet w ciąży. Cz. I. Sposób żywienia i suplementacja witaminowo-mineralna. *Probl Hig Epidemiol* 2012;93(1):38-42.
152. Jarosz M, Wierzejska R. Suplementacja kwasem foliowym diet kobiet ciężarnych. *Żyw Człow Metab* 2007;34(5):1499-1508.
153. Mędreła-Kuder E. Porównanie odżywiania kobiet w okresach przed i w czasie ciąży. *Żyw Człow Metab* 2007;34(1/2):701-705.
154. Suliga E. Zachowania żywieniowe kobiet w ciąży. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2011;17(2):76-81.
155. de Jong-van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):121-128.
156. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB, Mikkelsen TB, Michaelsen KF, Olsen SF. Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification? *Public Health Nutr* 2004;7(7):843-850.

157. McGuire M, Cleary B, Sahm L, Murphy DJ. Prevalence and predictors of periconceptional folic acid uptake – prospective cohort study in an Irish urban obstetric population. *Hum Reprod* 2010;25(2):535-543.
158. McNally S, Bourke A. Periconceptional folic acid supplementation in a nationally representative sample of mothers. *Ir Med J* 2012;105(7):236-238.
159. Miller EC, Liu N, Wen SW, Walker M. Why do Canadian women fail to achieve optimal pre-conceptional folic acid supplementation? An observational study. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(11):1116-1123.
160. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, Ueland PM. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1134-1141.
161. Tamim H, Harrison G, Atoui M, Mumtaz G, El-Kak F, Seoud M, Yunis K. Preconceptional folic acid supplement use in Lebanon. *Public Health Nutr* 2009;12(5):687-692.
162. Timmermans S, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Determinants of folic acid use in early pregnancy in a multi-ethnic urban population in the Netherlands: the Generation R study. *Prev Med* 2008;47(4):427-432.
163. Blake DA, Hinshaw K. Folic acid supplementation in pregnancy – the harsh reality. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(Suppl 1):Fa30(PP.19).
164. Bower C, Miller M, Payne J, Serna P. Promotion of folate for the prevention of neural tube defects: who benefits? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19(6):435-444.
165. Cheng D, Schwarz EB, Douglas E, Horon I. Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception* 2009;79(3):194-198.
166. Coll O, Pisa S, Palacio M, Quintó L, Cararach V. Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(2):173-177.

167. de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(5): 539-543.
168. Delany C, McDonnell R, Robson M, Corcoran S, Fitzpatrick C, De La Harpe D. Folic acid supplement use in the prevention of neural tube defects in 2009. *Ir Med J* 2011;104(1):12-15.
169. Dobson I, Devenish C, Skeaff CM, Green TJ. Periconceptional folic acid use among women giving birth at Queen Mary Maternity Hospital in Dunedin. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(6):534-537.
170. Dott M, Rasmussen SA, Hogue CJ, Reefhuis J. Association between pregnancy intention and reproductive-health related behaviors before and after pregnancy recognition, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Matern Child Health J* 2010;14(3):373-381.
171. Gjergja R, Stipoljev F, Hafner T, Tezak N, Luzar-Stiffler V. Knowledge and use of folic acid in Croatian pregnant women – a need for health care education initiative. *Reprod Toxicol* 2006;21(1):16-20.
172. Goldberg BB, Alvarado S, Chavez C, Chen BH, Dick LM, Felix RJ, Kao KK, Chambers CD. Prevalence of periconceptional folic acid use and perceived barriers to the postgestation continuance of supplemental folic acid: survey results from a Teratogen Information Service. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(3): 193-199.
173. Kim MH, Han JY, Cho YJ, Ahn HK, Kim JO, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Nava-Ocampo AA. Factors associated with a positive intake of folic acid in the periconceptional period among Korean women. *Public Health Nutr* 2009;12(4): 468-471.
174. Lantz AG, Edmundson JG, Kisely SR, MacLellan DL. Sources of information for the use of periconceptual folic acid. *Public Health* 2010;124(4):238-240.
175. Li Z, Ren A, Zhang L, Liu J, Li Z. Periconceptional use of folic acid in Shanxi Province of northern China. *Public Health Nutr* 2007;10(5):471-476.

176. Mallard SR, Gray AR, Houghton LA. Delaying mandatory folic acid fortification policy perpetuates health inequalities: results from a retrospective study of postpartum New Zealand women. *Hum Reprod* 2012;27(1):273-282.
177. Murrin C, Fallon UB, Hannon F, Nolan G, O'Mahony D, Crowley D, Bury G, Daly S, Morrison JJ, Murphy AW, Kelleher CC. Dietary habits of pregnant women in Ireland. *Ir Med J* 2007;100(8):12-15.
178. Navarrete-Muñoz EM, Giménez Monzó D, García de La Hera M, Climent MD, Rebagliato M, Murcia M, Iñiguez C, Ballester F, Ramón R, Vioque J. [Folic acid intake from diet and supplements in a population of pregnant women in Valencia, Spain]. *Med Clin* 2010;135(14):637-643.
179. Paulik E, Császár J, Kozinszky Z, Nagymajtényi L. Preconceptional and prenatal predictors of folic acid intake in Hungarian pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145(1):49-52.
180. Richard-Tremblay AA, Sheehy O, Audibert F, Ferreira E, Bérard A. Concordance between periconceptional folic acid supplementation and Canadian Clinical Guidelines. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19(2):e150-e159.
181. Rosenberg KD, Gelow JM, Sandoval AP. Pregnancy intendedness and the use of periconceptional folic acid. *Pediatrics* 2003;111(5):1142-1145.
182. Tarrant RC, Younger KM, Sheridan-Pereira M, Kearney JM. Maternal health behaviours during pregnancy in an Irish obstetric population and their associations with socio-demographic and infant characteristics. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(4):470-479.
183. Watson LF, Brown SJ, Davey MA. Use of periconceptional folic acid supplements in Victoria and New South Wales, Australia. *Aust N Z J Public Health* 2006;30(1):42-49.
184. Xing XY, Tao FB, Hao JH, Huang K, Huang ZH, Zhu XM, Xiao LM, Cheng DJ, Su PY, Zhu P, Xu YY, Sun Y. Periconceptional folic acid supplementation among women attending antenatal clinic in Anhui, China: data from a population-based cohort study. *Midwifery* 2012;28(3):291-297.

185. Zetstra-van der Woude PA, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Periconceptional folic acid use: still room to improve. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(2):96-101.
186. Rabiou TB, Tihamiyu LO, Awoyinka BS. Awareness of spina bifida and periconceptional use of folic acid among pregnant women in a developing economy. *Childs Nerv Syst* 2012;28(12):2115-2119.
187. Rasmussen MM, Clemmensen D. Folic acid supplementation in pregnant women. *Dan Med Bull* 2010;57(1):A4134.
188. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, Forman MR, Calingaert B, Demark-Wahnefried W, Kurtzberg J, Jirtle RL, Murphy SK. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health* 2011;11(1):46.
189. Abdulrazzaq YM, Al-Gazali LI, Bener A, Hossein M, Verghese M, Dawodu A, Padmanabhan R. Folic acid awareness and intake survey in the United Arab Emirates. *Reprod Toxicol* 2003;17(2):171-176.
190. Al-Hossani H, Abouzeid H, Salah MM, Farag HM, Fawzy E. Knowledge and practices of pregnant women about folic acid in pregnancy in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *East Mediterr Health J* 2010;16(4):402-407.
191. Bener A, Al Maadid MG, Al-Bast DA, Al-Marri S. Maternal knowledge, attitude and practice on folic acid intake among Arabian Qatari women. *Reprod Toxicol* 2006;21(1):21-25.
192. Braekke K, Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(7):620-627.
193. Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Sánchez-Sánchez M, Jaime-Gómez L, Centeno-Morones FJ, Falcón-Bernal I, Legorreta-García MC, Valdés-Hernández J. [Periconceptional use of folic acid in health centers from the territorial sanitary jurisdiction of Tlalpan, Mexico City]. *Gac Méd Méx* 2009;146(2):115-120.
194. Hassan AS, Al-Kharusi BM. Knowledge and use of folic acid among pregnant Arabian women residing in Qatar and Oman. *Int J Food Sci Nutr* 2008;59(1):70-79.



195. Jou HJ, Hsu IP, Liu CY, Chung SH, Chen SM, Gau ML. Awareness and use of folic acid among pregnant women in Taipei. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49(3): 306-310.
196. Klusmann A, Heinrich B, Stöpler H, Gärtner J, Mayatepek E, Von Kries R. A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptual folic acid supplementation. *Acta Paediatr* 2005;94(11):1538-1542.
197. Mezzomo CL, Garcias GL, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, Unfried RI. [Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica* 2007;23(11):2716-2726.
198. Milla GR, Flores AL, Umaña E, Mayes I, Rosenthal J. Postpartum women in the Honduran health system: folic acid knowledge, attitudes, and practices. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(5):340-347.
199. Nawapun K, Phupong V. Awareness of the benefits of folic acid and prevalence of the use of folic acid supplements to prevent neural tube defects among Thai women. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(1):53-57.
200. Nosrat SB, Sedehi M, Gholipour MJ. Knowledge and practice of urban Iranian pregnant women towards folic acid intake for neural tube defect prevention. *J Pak Med Assoc* 2012;62(8):785-789.
201. Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Ilic K, Sabo A, Tasic L. Drug use before and during pregnancy in Serbia. *Int J Clin Pharm* 2012;34(5):719-727.
202. Pardo V RA, Lay-Son R G, Aranda Ch W, Dib M M, Espina M P, Muñoz K MJ, Muñoz B P, Navarrete C MF, Ojeda M NV, Parra J, Rebolledo D CA, Recabal G P, Tenhamm T T. [Awareness and knowledge of the use of folic acid in the prevention of neural tube defects: a survey of women living in Santiago, Chile]. *Rev Méd Chile* 2007;135(12):1551-1557.
203. Pinto E, Barros H, dos Santos Silva I. Dietary intake and nutritional adequacy prior to conception and during pregnancy: a follow-up study in the north of Portugal. *Public Health Nutr* 2009;12(7):922-931.

204. Ren A, Zhang L, Li Z, Hao L, Tian Y, Li Z. Awareness and use of folic acid, and blood folate concentrations among pregnant women in northern China – an area with a high prevalence of neural tube defects. *Reprod Toxicol* 2006;22(3):431-436.
205. Unusan N. Assessment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. *Public Health Nutr* 2004;7(7):851-855.
206. Vilaiphan P, Suphapeetiporn K, Phupong V, Shotelersuk V. An exceptionally low percentage of Thai expectant mothers and medical personnel with folic acid knowledge and peri-conceptional consumption urges an urgent education program and/or food fortification. *Int J Food Sci Nutr* 2007;58(4):297-303.
207. Wu DY, Brat G, Milla G, Kim J. Knowledge and use of folic acid for prevention of birth defects amongst Honduran women. *Reprod Toxicol* 2007;23(4):600-606.
208. Zabala R, Waisman I, Corelli M, Tobler B. [Folic acid for neural tube defects prevention: consumption and information in fertil-age women in Centro Cuyo Region]. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):295-301.
209. McNulty B, Pentieva K, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, McNulty H. Women's compliance with current folic acid recommendations and achievement of optimal vitamin status for preventing neural tube defects. *Hum Reprod* 2011;26(6):1530-1536.
210. de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. *Community Genet* 2007;10(2):93-96.
211. Sikkens JJ, van Eijsden M, Bonsel GJ, Cornel MC. Validation of self-reported folic acid use in a multiethnic population: results of the Amsterdam Born Children and their Development study. *Public Health Nutr* 2011;14(11):2022-2028.
212. Amitai Y, Fisher N, Haringman M, Meiraz H, Baram N, Leventhal A. Increased awareness, knowledge and utilization of preconceptional folic acid in Israel following a national campaign. *Prev Med* 2004;39(4):731-737.
213. Amitai Y, Fisher N, Meiraz H, Baram N, Tounis M, Leventhal A. Preconceptional folic acid utilization in Israel: five years after the guidelines. *Prev Med* 2008;46(2):166-169.

214. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Laurent C, Herring A, Royle MH, Canfield M. Correlates of intake of folic acid-containing supplements among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):203-210.
215. Conlin ML, MacLennan AH, Broadbent JL. Inadequate compliance with periconceptional folic acid supplementation in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(6):528-533.
216. Forster DA, Wills G, Denning A, Bolger M. The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia. *Midwifery* 2009;25(2):134-146.
217. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Dorman EK. Social and ethnic differences in folic acid use during preconception and early pregnancy in the UK: effect on maternal folate status. *J Hum Nutr Diet* 2009;22(2):100-107.
218. Lane IR. Preventing neural tube defects with folic acid: nearly 20 years on, the majority of women remain unprotected. *J Obstet Gynaecol* 2011;31(7):581-585.
219. Relton CL, Hammal DM, Rankin J, Parker L. Folic acid supplementation and social deprivation. *Public Health Nutr* 2005;8(3):338-340.
220. World Health Organization (WHO). WHO regional offices. <http://www.who.int/about/regions/en/> Data wejścia 9.12.2012.
221. EUROCAT Folic Acid Working Group. Special report: Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. University of Ulster: EUROCAT Central Registry 2009. <http://www.eurocat-network.eu/preventionandriskfactors/folicacid/folicacidspecialreports> Data wejścia 13.02.2012.
222. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(9):626-631,I-650.
223. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Désilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation

- 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(12):1003-1013.
224. Naimi TS, Lipscomb LE, Brewer RD, Gilbert BC. Binge drinking in the preconception period and the risk of unintended pregnancy: implications for women and their children. *Pediatrics* 2003;111(5):1136-1141.
225. Than LC, Honein MA, Watkins ML, Yoon PW, Daniel KL, Correa A. Intent to become pregnant as a predictor of exposures during pregnancy: is there a relation? *J Reprod Med* 2005;50(6):389-396.
226. Twarduś K, Perek M, Krzeczowska B. Wiedza, postawy i zachowania studentek w zakresie profilaktyki wad cewy nerwowej. *Ann UMCS Sect D* 2003;58(Suppl 13): 368-372.
227. Powiat Poznański. Charakterystyka. <http://powiat.poznan.pl/historia/> Data wejścia 17.12.2012.
228. Jędrzejczyk T, Zarzeczna-Baran M, Balwicki Ł. Palenie wśród kobiet ciężarnych w Gdańsku – społeczne uwarunkowania zjawiska. *Probl Hig Epidemiol* 2006;87(4): 265-269.
229. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27(3):197-202.
230. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343(22): 1608-1614.
231. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68(10):1275-1281.
232. Meijer WM, de Smit DJ, Jurgens RA, de Jong-van den Berg LT. Improved periconceptional use of folic acid after patient education in pharmacies: promising results of a pilot study in the Netherlands. *Int J Pharm Pract* 2005;13(1):47-51.
233. Taylor TN, Farkouh RA, Graham JB, Colligs A, Lindemann M, Lynen R, Candrilli SD. Potential reduction in neural tube defects associated with use of Metafolin-

- fortified oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):460.e1-460.e8.
234. Amarin ZO, Obeidat AZ. Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24(4):349-351.
235. Barboza Argüello MP, Umaña Solís LM. [Impact of the fortification of food with folic acid on neural tube defects in Costa Rica]. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30(1):1-6.
236. Collins JS, Atkinson KK, Dean JH, Best RG, Stevenson RE. Long term maintenance of neural tube defects prevention in a high prevalence state. *J Pediatr* 2011;159(1):143-149.
237. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357(2):135-142.
238. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A* 2010;152A(10):2444-2458.
239. Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(4):211-216.

# ZAŁĄCZNIK 1

## **Zalecenia Zespołu Ekspertów Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej (MZiOS) dotyczące zapobiegania wadom cewy nerwowej u potomstwa poprzez stosowanie kwasu foliowego<sup>128</sup>**

W celu upowszechnienia podawania kwasu foliowego kobietom w wieku rozrodczym Zespół Ekspertów powołanych przez MZiOS zaleca, aby:

1. **Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym w Polsce, które mogą zajść w ciążę powinny spożywać 0,4 mg kwasu foliowego dziennie w celu zapobieżenia wystąpieniu u ich potomstwa wad cewy nerwowej, w tym zwłaszcza rozszczepu kręgosłupa i bezmózgowia.** Ponieważ spożycie wysokich dawek kwasu foliowego może mieć niepożądane skutki, np. w postaci utrudnienia rozpoznania niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, należy przestrzegać, aby całkowite spożycie kwasu foliowego nie przekraczało 1 mg dziennie, chyba że lekarz zaleci inaczej.

**Kobiety, które uprzednio urodziły dzieci dotknięte wadą cewy nerwowej są obciążone zwiększonym ryzykiem urodzenia kolejnego dziecka z taką wadą. Powinny mieć one zapewnioną możliwość porady genetycznej przed kolejną ciążą. W celu zapobieżenia urodzenia się następnego dziecka z wadą cewy nerwowej należy w tym przypadku stosować znacznie wyższe dawki kwasu foliowego (4 mg).**

2. Bezzwłocznie rozpocząć możliwie najszerszą kampanię, we wszystkich dostępnych rodzajach masowego przekazu, mającą na celu zachęcenie wszystkich kobiet w wieku rozrodczym do przyjmowania preparatów witaminowych, zawierających w jednej codziennej dawce 0,4 mg kwasu foliowego. Ponadto należy wprowadzić do wszystkich programów edukacyjnych o zdrowiu informacje o roli kwasu foliowego w powstawaniu wad wrodzonych cewy nerwowej oraz o możliwości zapobiegania im przez jego podawanie w odpowiednich dawkach (0,4 mg dziennie).
3. Wszystkim lekarzom dostarczyć obszerną informację o możliwości profilaktyki pierwotnej wad cewy nerwowej wraz z zaleceniem stosowania jej wśród wszystkich kobiet w wieku rozrodczym.

4. Przystąpić do przygotowania ogólnokrajowego programu profilaktyki pierwotnej wad cewy nerwowej, poprzez odpowiednie wzbogacenie kwasem foliowym niektórych produktów żywnościowych.

**Zespół Ekspertów:**

1. Prof. dr hab. Zbigniew J. Brzeziński – Instytut Matki i Dziecka
2. Prof. dr hab. Jagna Czochońska – Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
3. Prof. dr hab. Wiesław Jędrzejczak – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
4. Prof. dr hab. Kazimierz Karłowski – Państwowy Zakład Higieny
5. Dr med. Medard Lech – Instytut Matki i Dziecka
6. Prof. dr hab. Tomasz Lenkiewicz – Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych
7. Prof. dr hab. Longin Marianowski – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
8. Prof. dr hab. Tadeusz Mazurczak – Polskie Towarzystwo Pediatryczne
9. Prof. dr hab. Maria Popczyńska-Markowa – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
10. Prof. dr hab. Wanda Szotowa – Polskie Towarzystwo Nauk Żywnościowych
11. Prof. dr hab. Jacek Zaremba – Polskie Towarzystwo Neurologiczne
12. Prof. dr hab. Światosław Ziemiański – Instytut Żywności i Żywienia

# ZAŁĄCZNIK 2

## Formularz zgłoszenia dziecka z wrodzoną wadą rozwojową do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)

### ZGŁOSZENIE WADY U DZIECKA W WIEKU 0-2 LAT DO POLSKIEGO REJESTRU WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH

#### UWAGA!!!

Rejestr dotyczy wad u dzieci żywo i martwo urodzonych oraz wad wykrytych prenatalnie. Fakt zgłoszenia dziecka do Rejestru należy natychmiast odnotować na 7 stronie Książeczki Zdrowia Dziecka w punkcie "Testy przesiewowe", w rubryce "inne". Jeśli zgłoszenia dokonuje lekarz pediatra lub neonatolog, fakt ten należy także odnotować w Historii Rozwoju Noworodka na stronie 2 w rubryce "Kontrola, badania".

Zgłoszenie proszę przesłać bezpośrednio na adres:

POLSKI REJESTR WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM

ul. Gronwaldzka 55 paw. 15, 60-352 POZNAŃ

tel.: (0-61) 854 73 45, 854 73 49; fax: (0-61) 854 73 48, strona internetowa: [www.rejestrwad.pl](http://www.rejestrwad.pl)

Przewodnicząca Zespołu ds. PRWWR: *Prof. dr hab. med. Anna Łańcis-Bieleńska*

Koordynator Organizacyjny: *Dr med. Anna Małczyna-Kiryluk*

W sprawach dotyczących Rejestru można także kontaktować się z Wojewódzkim Zespołem ds. PRWWR dla woj. wielkopolskiego i południowej części lubuskiego:

Przewodniczący Wojewódzkiego Zespołu: *Prof. dr hab. med. Marian Krawczyński*

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych UM, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 POZNAŃ

**WAŻNE:** przy wypełnianiu formularza zwrócić uwagę, czy jeden punkt nie został pominięty

(\*) wnieść pokreślić

ID pacjenta

1. Nazwisko i imię dziecka: \_\_\_\_\_ ;
2. Data urodzenia dziecka: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ ;      3. Płeć dziecka: męska/żeńska/nieokreślona/nieznaną(\*) ;
4. Imiona rodziców: \_\_\_\_\_
5. Dokładne miejsce zamieszkania (matki): \_\_\_\_\_  
powiat \_\_\_\_\_ województwo: \_\_\_\_\_
6. Dziecko z ciąży: pojedynczej – bliźniaczej – trojacznej – innej ..... (\*)  
W przypadku ciąży mnogiej, którym kolejnym dzieckiem jest dziecko zgłaszane: I – II – III – .....  
Zapłodnienie drogą in vitro? NIE - TAK: \_\_\_\_\_
7. Dziecko z kolejnej ciąży: \_\_\_\_ porodu: \_\_\_\_      8. Wiek płodowy przy urodzeniu: \_\_\_\_ t.c;
9. Masa ciała urodzeniowa: \_\_\_\_ g      10. Noworodek urodzony: żywo – martwo – nie wiadomo
11. Wiek dziecka (lub wiek ciążowy) w dniu rozpoznania wady: \_\_\_\_\_  
ewent. data rozpoznania \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ ;
12. Czy wada została rozpoznana prenatalnie? NIE – TAK: w \_\_\_\_ tygodniu ciąży;
13. Metoda diagnostyki prenatalnej: USG płodu – w których tygodniach ciąży \_\_\_\_\_  
– amniocenteza – inne techniki – jakie? \_\_\_\_\_
14. Badanie kariotypu dziecka/płodu: wykonano i wynik znany – wykonano i wynik nieznan – nie wykonywano – badanie nieudane – nie wiadomo;  
wynik badania kariotypu: \_\_\_\_\_
15. Poprzednie ciąży (poza dzieckiem zgłaszanym): liczba dzieci żyjących \_\_\_\_; liczba dzieci zmarłych \_\_\_\_;  
liczba poronień samoistnych \_\_\_\_; liczba poronień sztucznych \_\_\_\_; liczba porodów martwych \_\_\_\_
16. Przebieg ciąży: prawidłowy – nieprawidłowy – nie wiadomo (\*)  
krwawienie z dróg rodnych (tydz. ciąży?): \_\_\_\_\_  
infekcje w czasie ciąży (jakie i tydz. ciąży?): \_\_\_\_\_  
cukrzyca, padaczka, inne choroby matki (jakie?): \_\_\_\_\_  
małowodzie, wielowodzie, inna patologia ciąży (jaka?): \_\_\_\_\_  
leki (tydz. ciąży, jakie): \_\_\_\_\_  
alkohol, używki (tydz. ciąży, jakie, dawka?): \_\_\_\_\_  
badania rtg w ciąży (jakie, tydz. ciąży): \_\_\_\_\_  
kwas foliowy – dawka i okres przyjmowania: \_\_\_\_\_  
toksoplazmoza (czy wykonano badanie, w którym tyg. ciąży?): \_\_\_\_\_



17. Wada/y: rodzaj stwierdzonej wady rozwojowej (wad) – dokładny opis. Jeśli wykonano badania diagnostyczne potwierdzające wadę, podać jakie.	Kod ICD 10(#)

18. Czy nastąpił zgon dziecka ze zgłaszaną wadą rozwojową: TAK – NIE. Jeśli tak podać wiek, w jakim wystąpił zgon ..... i ewentualnie datę zgonu   -  -  /  -  -  

19. Czy wykonano badanie anatomopatologiczne: tak i wynik znany – tak i wynik nieznan – nie wykonano – płód zmacerowany – nie wiadomo (\*). Opis badania anatomopatologicznego  
.....  
.....  
.....

20. Wiek matki przy urodzeniu dziecka    lat (ewent. także data urodzenia:   -  -  /  -  -  );

21. Wykształcenie matki: niepełne podstawowe – podstawowe – zasadnicze zawodowe – średnie zawodowe – średnie ogólnokształcące – pomaturalne – wyższe (\*)

22. Zawód wykonywany matki: ..... 23. Ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe (w miejscu pracy i inne) stale ..... w I trymestrze ciąży.....

Czy u matki wykonano przypominające szczepienie przeciw różyczce po 20 roku życia: TAK – NIE – NIE WIADOMO

24. Wiek ojca przy urodzeniu dziecka    lat (ewent. także data urodzenia:   -  -  /  -  -  );

25. Wykształcenie ojca: niepełne podstawowe – podstawowe – zasadnicze zawodowe – średnie zawodowe – średnie ogólnokształcące – pomaturalne – wyższe (\*)

26. Zawód wykonywany ojca ..... 27. Ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe (w miejscu pracy i inne, np. alkohol); jakie:.....  
.....

28. Czy rodzice są spokrewnieni: TAK – NIE – NIE WIADOMO (RODZAJ POKREWIEŃSTWA:.....)

29. Czy w rodzinie występowały przypadki takiej samej wady lub zespołu wad: TAK – NIE .

Jeśli tak, to u kogo: RODZICE – RODZENIŃSTWO – INNI KREWNI – jacy? .....

30. Czy w rodzinie występowały inne wady rozwojowe lub choroby uwarunkowane genetycznie – u kogo i jakie?:  
.....

ID zgłoszenia .....

Data zgłoszenia wady:

pieczęćka jednostki zgłaszającej

pieczęćka lekarza zgłaszającego

Zgadzam się na zgłoszenie wady u dziecka do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Administratorem danych jest Katedra i Zakład Genetyki Medycznej AM w Poznaniu (adres w nagłówku karty). Mają Państwo prawo do wglądu, poprawiania i uzupełniania danych osobowych. (Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych) UWAGA: w/w dane służą do badań nad epidemiologią i etiologią wad rozwojowych na terenie Polski i są objęte tajemnicą lekarską.

.....  
Data

.....  
Podpis rodzica



## 12. Użytki:

TAK     NIE

Papierosy t.c. od \_\_\_\_ do \_\_\_\_

Alkohol t.c. od \_\_\_\_ do \_\_\_\_

Inne ..... t.c. od \_\_\_\_ do \_\_\_\_  
 ..... t.c. od \_\_\_\_ do \_\_\_\_

## 13. Kwas foliowy

TAK     NIE

NAZWA PREPARATU	OKRES PRZYJMOWANIA	
	PRZED CIĄŻĄ	W CIĄŻY
		OD T.C.

14. Wiek matki przy urodzeniu dziecka \_\_\_\_ lat (ewent. także data urodzenia: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_);

15. Wykształcenie matki: niepełne podstawowe – podstawowe – zasadnicze zawodowe – średnie zawodowe – średnie ogólnokształcące – pomaturalne – wyższe (\*)

16. Zawód wykonywany matki: .....

17. Ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe (w miejscu pracy i inne) stale.....  
 w pierwszych 3 miesiącach ciąży.....

18. Wiek ojca przy urodzeniu dziecka \_\_\_\_ lat (ewent. także data urodzenia: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_);

19. Wykształcenie ojca: niepełne podstawowe – podstawowe – zasadnicze zawodowe – średnie zawodowe – średnie ogólnokształcące – pomaturalne – wyższe (\*)

20. Zawód wykonywany ojca: .....

21. Ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe (w miejscu pracy i inne, np. alkohol): jakie:.....  
 .....

22. Czy rodzice są spokrewnieni: TAK – NIE – NIE WIADOMO (RODZAJ POKREWIEŃSTWA:.....)

ID zgłoszenia .....

Data zgłoszenia:

Adres szpitala, w którym odbył się poród

Zgadzam się na zgłoszenie dziecka zdrowego jako grupy kontrolnej PRWWR.

Administratorem danych jest Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM w Poznaniu (adres w nagłówku karty). Mają Państwo prawo do wglądu, poprawiania i uzupełniania danych osobowych. (Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych)  
 UWAGA: w/w dane służą do badań nad epidemiologią i etiologią wad rozwojowych na terenie Polski i są objęte tajemnicą lekarską.

.....  
 Data

.....  
 Podpis rodzica