



Faktor Resiko Ibu terhadap Kelahiran Anak dengan *Labiopalatognatoschizis* (Cacat Sumbing): Literature Review

Muhammad Ali Adriyansyah^{1*}, Nurhidayati²

Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia

Email: m.aliadriyansyah@gmail.com

ABSTRAK

Kata Kunci:

Labiopalatognatoschizis;
Cleft; *Maternal Risk*

Labiopalatognatoschizis atau cacat sumbing merupakan kelainan bawaan yang paling umum terjadi di area orofasial. Berbagai faktor risiko dapat menjadi pemicu terjadinya cacat sumbing khususnya genetik dan lingkungan yang berkaitan dengan ibu hamil. Artikel ini bertujuan untuk meninjau kembali faktor risiko yang dapat mempengaruhi kondisi sumbing pada janin terutama dari faktor resikor ibu untuk mencegah terjadinya kelahiran dengan cacat sumbing. Pencarian literatur dengan kata kunci yang sesuai dilakukan pada *database* PubMed. Sebanyak empat artikel memenuhi kriteria eligibilitas yang akan dilanjutkan peninjauan lebih lanjut. Tinjauan terhadap empat artikel ini menunjukkan bahwa faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya cacat sumbing adalah, konsumsi multivitamin yang berlebihan pada awal kehamilan, Ibu yang merokok aktif atau pasif, serta ibu yang memiliki riwayat masalah metabolisme seperti obesitas, diabetes, dan hipertensi pada masa kehamilan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk melahirkan anak dengan cacat sumbing. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk meninjau lebih luas lagi terkait faktor risiko terjadinya cacat sumbing pada janin.

ABSTRACT

Keywords:

Labiopalatognatoschizis;
Cleft; *Maternal Risk*

Labiopalatognatoschizis, or cleft defect, is the most common congenital disorder in the orofacial area. Various risk factors can trigger cleft defects, especially genetic and environmental related to pregnant women. This article aims to review the risk factors that can affect the condition of a cleft in the fetus, especially from maternal resistor factors to prevent birth with cleft defects. A literature search with the appropriate keywords is performed on the PubMed database. A total of four articles meet the eligibility criteria, which will be continued for further review. A review of these four articles shows that risk factors that can increase the likelihood of cleft defects are excessive multivitamin consumption in early pregnancy, mothers who smoke actively or passively, and mothers who have a history of metabolic problems such as obesity, diabetes, and hypertension during pregnancy have a higher risk of giving birth to children with cleft defects. Further research is needed to review more broadly related to risk factors for cleft defects in the fetus.

Correspondent Author: Muhammad Ali Adriyansyah

Email: m.aliadriyansyah@gmail.com

Artikel dengan akses terbuka di bawah lisensi



Pendahuluan

Labio-palato-gnathoschizis atau cacat sumbing merupakan kelainan bawaan yang mempengaruhi struktur mulut dan area wajah yang mempengaruhi sekitar satu dari tujuh baru lahir di dunia. Cacat sumbing disebabkan oleh gangguan embrionik dari perkembangan jaringan lunak dan keras akibat tidak menyatunya palatum primer selama bulan awal kehamilan (Sandy et al., 2020). Anak-anak dengan cacat sumbing mengalami kesulitan menelan, kesulitan dalam berbicara dan mendengar, terganggunya proses pertumbuhan gigi, serta keterbelakangan mental. Secara umum, cacat sumbing bersifat poligenik dan multifaktorial, yaitu disebabkan oleh kombinasi faktor genetik yang dibawa oleh orang tua dan faktor-faktor lingkungan disekitar ibu pada masa kehamilan janin (Regina Altoé et al., 2020).

Kejadian *cacat sumbing* di seluruh dunia memiliki angka kejadian 1:700 kelahiran yang terjadi di seluruh dunia dengan benua Asia dan Amerika menepati angka kejadian paling tinggi yakni 1:500 kelahiran (Afra & Atifah, 2021). Negara-negara di Benua Asia seperti China memiliki angka kejadian sumbing sebesar 1,76 per 1000 dari angka kelahiran hidup, kemudian Jepang dengan yang kejadian 0,85 sampai 2,68 per 1000 kelahiran hidup (Vyas et al., 2020a). Kejadian *cacat sumbing* di Indonesia bertambah sebanyak 3.000-6.000 kasus pertahunnya dengan data prevalensi pada tahun 2007 mencapai 2,4% (Afra & Atifah, 2021).

Faktor genetik memiliki peranan yang besar terhadap kejadian cacat sumbing. Faktor genetik bisa diturunkan secara langsung dari orang tua dengan kelainan cacat sumbing maupun orang tua normal tetapi membawa gen abnormal atau *carrier* (Yılmaz et al., 2019). Pewarisan resesif autosomal terjadi ketika kedua orang tua merupakan pembawa sifat cacat sumbing sehingga bayi yang lahir memiliki fenotipe. Saat kedua orang tua memiliki tipe resesif, terdapat 25% kemungkinan bayi yang lahir akan mewarisi kelainan, 50% akan menjadi pembawa sifat, dan 25% akan lahir normal (Rusdy et al., 2022).

Riwayat keluarga sangat terkait dengan peningkatan risiko cacat sumbing. Orang tua yang menderita cacat sumbing memiliki risiko 3% hingga 5% untuk memiliki anak dengan kelainan serupa (Mahamad Irfanulla Khan et al., 2020). Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan cacat sumbing merupakan anak pertama (40,8%), diikuti dengan anak kedua (28,19%), anak ketiga (14,97%), dan anak keempat dan seterusnya (16,74%) (Rusdy et al., 2022).

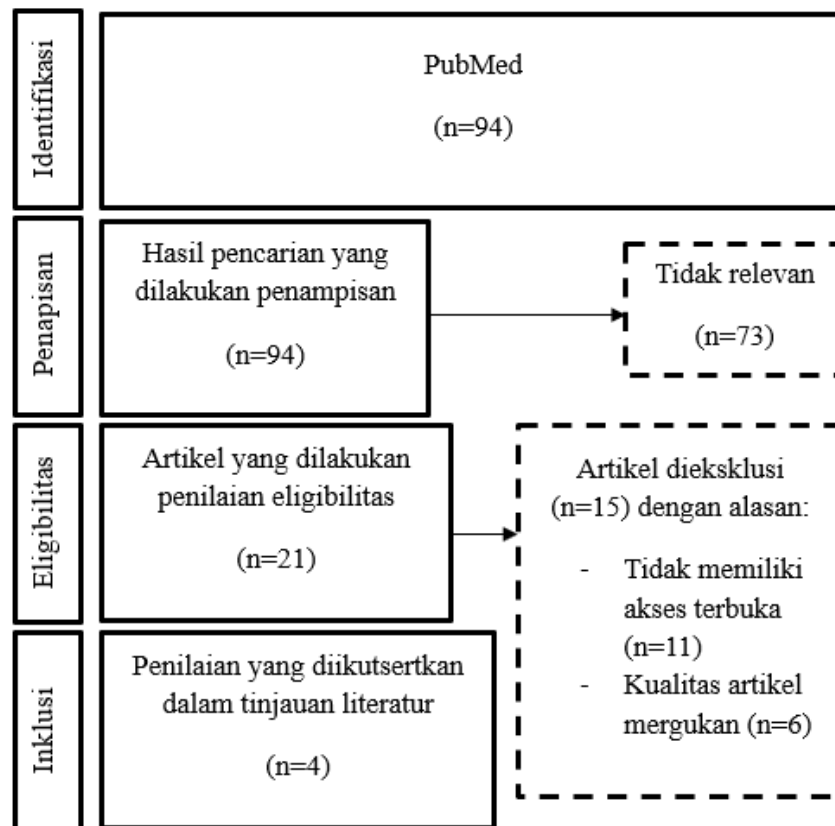
Variasi genetik terjadi karena interaksi gen, bukan secara spontan. Variasi genetik diturunkan dari generasi ke generasi. Kejadian cacat sumbing tidak hanya melibatkan satu faktor keturunan yang berasal dari salah satu atau kedua orang tua. Kemungkinan bahwa anak berikutnya juga akan mewarisi kombinasi yang sama dari beberapa gen berkisar antara 3 hingga 5%. Kemungkinan kembar monozigot mengalami kelainan cacat sumbing lebih tinggi (40-60%) dibandingkan dengan kembar dizigot (3-5%). Risiko cacat sumbing meningkat setelah lebih dari satu keturunan memiliki kelainan tersebut. Risiko di bawah 25% untuk sifat resesif dan 50% untuk sifat dominan. Namun, risikonya sangat tinggi (15-20%) setelah tiga keturunan terpengaruh (Sosiawan et al., 2021).

Pada penelitian sebelumnya faktor risiko terhadap terjadinya sumbing pada janin dijelaskan melalui faktor genetik dan hereditas orang tua. Penelitian ini memberikan penjelasan lebih mengenai faktor risiko sumbing pada janin dilihat dari faktor eksternal ibu. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk memperlakjari faktor faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya kelahiran cacat sumbing pada anak terutama dikaji dari faktor yang dimiliki oleh ibu.

Metode Penelitian

Sumber pustaka yang digunakan dalam tinjauan ini diambil dari literatur yang membahas topik mengenai sumbing. Sumber pustaka yang relevan dikumpulkan melalui *database online PubMed*. Kriteria inklusi dalam tinjauan ini adalah artikel yang diterbitkan lima tahun

terakhir berdasarkan kata kunci “*cleft*” or “*cleft lip*” or “*cleft palate*” and “*maternal risk*”. Kriteria eksklusi pada tinjauan ini adalah artikel yang diterbitkan lebih dari lima tahun terakhir dan tidak memiliki akses terbuka.



Gambar 1 Alur Pemilihan Artikel

Hasil dan Pembahasan

Pencarian literatur melalui database online PubMed menghasilkan 94 artikel. Selanjutnya dilakukan penapisan terhadap judul dan abstrak untuk menentukan relevansi dari artikel serta eligibilitas keseluruhan text untuk menentukan artikel inklusi yang akan ditinjau lebih lanjut. Sebanyak 94 artikel yang diperoleh 73 diantaranya dianggap tidak relevan setelah dilakukan penapisan terhadap judul dan abstrak serta sebanyak 21 artikel dilanjutkan untuk penilaian eligibilitas. Berdasarkan hasil penilaian eligibilitas sebanyak 11 artikel di eksklusi karena tidak memiliki akses terbuka dan enam artikel di eksklusi karena kualitas artikel yang meragukan, sehingga hanya 7 artikel yang di inklusi untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

Tabel 1 Karakteristik Literature

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
(Yoshida et al., 2020)	<i>Maternal multivitamin intake and orofacial clefts in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study</i>	<i>Cohort study</i>	Penelitian tersebut menguji hubungan antara nutrisi ibu, termasuk asupan multivitamin, dan terjadinya bibir sumbing. Estimasi rasio risiko relatif (RR) yang signifikan secara statistik ditemukan untuk asupan multivitamin sebelum kehamilan (RR=1,71; 95% CI 1,06 hingga 2,77) dan selama trimester

			pertama (RR=2,00; 95% CI 1,18 hingga 3,37), tetapi hubungan tidak signifikan untuk asupan multivitamin setelah trimester pertama (RR=1,34; 95% CI 0,59 hingga 3,01).
(de Andrade et al., 2023)	<i>Maternal consumption of caffeine and second-hand tobacco smoke as risk factors for the development of oral clefts</i>	Case-control Study	Hasil dari penelitian ini menyatakan pada kelompok kasus, para ibu dilaporkan menjadi perokok pasif, dengan proporsi yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (21,3%) (OR=6,46, 95% CI 4,09-10,20, p<0,001). Pada kelompok kasus, 127 ibu (96.2%) melaporkan sering mengonsumsi produk yang mengandung kafein selama kehamilan, yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (88.8%) (OR=3.20, 95% CI 1.21-8.43, p=0.013) serta kekurangan suplementasi vitamin dan besi sulfat (p<0,001) juga diidentifikasi sebagai faktor risiko.
(Heydari et al., 2024)	<i>Prevalence, trend, and associated risk factors for cleft lip with/without cleft palate: a national study on live births from 2016 to 2021</i>	Cross-sectional	Penelitian yang dilakukan pada 10.000 kelahiran dari tahun 2016 sampai 2021 menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kemungkinan terjadinya sumbing pada kasus ibu berusia 20 hingga 24 tahun (OR = 1,07, 1,01–1,13, p = 0,013), ibu yang merokok 11 hingga 20 batang rokok per hari (OR = 1,46 , 1,33–1,60, p <0,001), ibu dengan obesitas ekstrim (OR = 1,32, 1,21–1,43, p <0,001), ibu dengan obesitas derajat II (OR = 1,32, 1,23–1,42, p <0,001), ibu dengan pra -hipertensi kehamilan (OR = 1,17, 1,04–1,31, p = 0,009), ibu dengan diabetes melitus sebelum hamil (OR = 1,96, 1,71–2,25, p <0,001)
(Pisek et al., 2024)	<i>Maternal Metabolic Status and Orofacial Cleft Risk: A Case-Control Study in Thailand</i>	Case-control	Ibu dengan berat badan normal dibandingkan dengan ibu yang kelebihan berat badan memiliki rasio odds (OR) sebesar 2,44 (95% interval kepercayaan [CI], 1,04-5,76, p = 0,04) untuk kelahiran anak cacat sumbing. Rendahnya kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) juga ditemukan meningkatkan risiko sumbing, dengan OR sebesar 2,95 (95% CI, 1,41-6,14, p = 0,004) dibandingkan dengan kadar HDL-C normal. Ibu dengan 4 atau 5 ciri sindrom metabolic memiliki kemungkinan 2,77 kali lebih besar untuk memiliki anak dengan cacat sumbing,

Artikel-artikel di atas merupakan artikel yang berfokus pada faktor risiko maternal terhadap kejadian sumbing. Penelitian pertama oleh (Yoshida et al., 2020) yang meneliti 98.787 anak yang berada di Jepang menghasilkan data bahwa asupan suplemen vitamin berlebihan sebelum dan pada trimester awal kehamilan berdampak signifikan terhadap kejadian sumbing pada anak hingga dua kali lebih tinggi dibandingkan orang tua yang tidak mengonsumsi multivitamin. Penelitian kedua yang dilakukan oleh (de Andrade et al., 2023) melibatkan 409 ibu dengan 132 anak diantaranya mengalami sumbing sebagai kelompok kasus dan 277 anak tanpa sumbing sebagai kelompok kontrol. Penelitian tersebut menyatakan bahwa ibu yang mendapatkan nutrisi vitamin dan zat besi sulfat yang kurang selama kehamilan serta mengonsumsi kafein pada masa kehamilan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk melahirkan anak dengan cacat sumbing. Penelitian yang dilakukan oleh (de Andrade et al., 2023) sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti ketiga (Heydari et al., 2024) yang menyatakan bahwa ibu yang merupakan perokok pasif cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi untuk memiliki anak dengan sumbing. Penelitian yang dilakukan oleh (Heydari et al., 2024) juga menyatakan bahwa ibu dengan obesitas, penyakit prahipertensi sebelum kehamilan, dan penyakit diabetes melitus juga menunjukkan kemungkinan yang signifikan untuk melahirkan anak dengan sumbing. Sejalan dengan peneliti ketiga, peneliti keempat (James et al., 2020) menyatakan bahwa ibu yang hamil pada usia 25-36 tahun memiliki kemungkinan yang lebih rendah untuk melahirkan anak dengan sumbing dibandingkan ibu yang hamil pada usia kurang dari 25 tahun. Peneliti kelima (Pisek et al., 2024) melakukan penelitian terkait pasien sumbing yang berada di Provinsi Khon Kaen, Thailand yang dikumpulkan dari tahun Juni 2017 sampai Mei 2021. Penelitian tersebut menyatakan bahwa wanita dengan berat badan berlebih dan obesitas memiliki kemungkinan untuk melahirkan anak dengan sumbing.

Sumbing pada anak disebabkan oleh gangguan embrionik dari perkembangan jaringan lunak dan keras akibat tidak menyatunya langit-langit primer selama minggu ke-4 dan ke-12 kehamilan (Vyas et al., 2020). Perkembangan bibir dan langit-langit melibatkan serangkaian peristiwa kompleks yang memerlukan koordinasi erat antara migrasi, pertumbuhan, diferensiasi, serta apoptosis sel (James et al., 2020). Pada minggu keempat embriogenesis manusia, tonjolan frontonasal, maxillaris, dan mandibula mengelilingi rongga mulut. Proses penebalan bakal hidung membagi penonjolan frontonasal menjadi prosesus nasal medial dan lateral yang berpasangan. Selama minggu keenam perkembangan embrio, prosesus nasal medial menyatu dengan prosesus nasal lateral dan untuk membentuk bibir atas. Prosesus nasal medial kemudian menyatu di garis tengah untuk membentuk segmen intermaksila yang membentuk filtrum bibir atas dan palatum primer. Prosesus nasal lateral akhirnya membentuk ala nasal sedangkan prosesus nasal medial dan proses *maxilla* membentuk bibir atas (Hammond & Dixon, 2022). Kegagalan pada proses ini yang akhirnya mengakibatkan *labioschisis* atau sumbing bibir (Vyas et al., 2020). Sementara kegagalan pada proses kontak dan fusi di sepertiga anterior palatum mulut sebelum berlanjut ke anterior dan posterior selama minggu kesembilan kehamilan, mengakibatkan *palatoschisis* atau sumbing palatum (Guichoud et al., 2023).

Proses pembentukan wajah seperti pembentukan bibir, hidung, dan palatum sangat bergantung pada tahap awal masa kehamilan yang merupakan masa kritis karena rentan terhadap teratogen atau perantara yang diyakini dapat menimbulkan kecacatan (Hammond & Dixon, 2022). Peran nutrisi seperti asam folat dan vitamin sangat dibutuhkan sejak merencanakan kehamilan hingga awal kehamilan sebagai bentuk pencegahan cacat bawaan pada janin (Regina Altoé et al., 2020). Asam folat dan vitamin B12 pada awal kehamilan berperan pada proses fusi dan perkembangan maxilla sehingga kurangnya asupan asam folat meningkatkan terjadinya cacat sumbing pada janin (de Andrade et al., 2023; Munger et al.,

2021). Pemenuhan konsumsi asam folat dan vitamin dengan suplemen multivitamin dapat menjadi pilihan untuk memenuhi kebutuhan vitamin, tetapi harus diperhatikan dengan baik kadar yang diperlukan hariannya agar tidak berlebih. Suplemen multivitamin bukan hanya mengandung asam folat dan vitamin B12 yang baik untuk mencegah terjadinya cacat bawaan pada janin tetapi juga mengandung vitamin yang bersifat teratogen seperti misalnya vitamin A. Paparan yang tinggi pada teratogen seperti vitamin A dapat mempengaruhi proses pembentukan struktur palatum dengan mengintervensi proses proliferasi sel. (Yoshida et al., 2020).

Selain itu, gaya hidup selama kehamilan seperti merokok dan mengkonsumsi kafein juga dapat meningkatkan resiko terjadinya cacat sumbing pada janin (de Andrade et al., 2023). Rokok memiliki kandungan carbon monoksida dan *polycyclic aromatic hydrocarbons* yang menyebabkan hipoksia pada janin serta mengganggu mekanisme metabolisme janin yang dapat meningkatkan resiko cacat bawaan pada janin (Alswairki et al., 2019; Auslander et al., 2020). Studi di Amerika Serikat menyatakan ibu yang merokok 11 sampai 20 batang rokok perharinya dapat meningkatkan resiko cacat sumbing pada janin (OR = 1,46 , 1.33–1.60, p <0.001) (Heydari et al., 2024). Ibu yang terpapar rokok secara pasif juga memiliki resiko yang lebih tinggi untuk memiliki keturunan dengan cacat sumbing (Fell et al., 2022). Penelitian yang dilakukan de Andrade et al., 2023 menyatakan ibu yang merupakan kelompok perokok pasif memiliki resiko yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang tidak merokok (21,3%) (OR=6,46, 95% CI 4,09-10,20, p<0,001).

Kondisi ibu dengan gangguan metabolic seperti obesitas, diabetes, dan hipertensi selama kehamilan juga meningkatkan kemungkinan terjadinya cacat sumbing pada janin (Heydari et al., 2024). Ibu dengan berat badan normal dibandingkan dengan ibu yang kelebihan berat badan memiliki (OR = 2,44, 95% CI, 1,04-5,76, p = 0,04) untuk kelahiran anak cacat sumbing (Pisek et al., 2024).

Untuk mendiagnosis adanya cacat sumbing dapat dilakukan beberapa pemeriksaan seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis pada kasus bibir sumbing dapat berupa kesulitan saat pemberian makanan seperti kesulitan menghisap puting susu atau kesulitan menelan makanan, kesulitan untuk berbicara, dan keterlambatan pada perkembangan gigi. Anamnesis terkait riwayat keluarga juga perlu dilakukan untuk mengetahui adanya kejadian bibir sumbing pada keluarga. Selain itu, riwayat kehamilan ibu seperti kebiasaan merokok, penggunaan minuman keras, diet atau gizi selama kehamilan, usia saat hamil, paparan bahan kimia, dan penggunaan obat-obatan yang dapat memicu kejadian bibir sumbing (Vyas et al., 2020).

Selain itu, pemeriksaan penunjang untuk menentukan adanya resiko bayi lahir dengan cacat sumbing dapat dilakukan pemeriksaan radiologi sedari masih dalam kandungan. Pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan adalah Ultrasonografi (USG) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). USG dilakukan untuk skrining atau deteksi awal kejadian bibir sumbing. USG 2D yang dilakukan sebelum kelahiran yakni pada trimester kedua kehamilan pada wanita hamil yang memiliki resiko untuk melahirkan anak dengan kelainan kongenital (Ali Hassan et al., 2020). USG dilakukan di celah orofasial yakni di fisura kongenital yang dapat dilihat dengan mudah pada usia kehamilan tersebut. Penggunaan USG 3D juga dapat dilakukan untuk melihat malformasi kraniofasial pada janin (Faure et al., 2020). Adanya kelainan pada struktur palatum dapat didiagnosis menggunakan USG sejak usia kehamilan 14 sampai 40 minggu (Vyas et al., 2020b).

Sementara itu, MRI dapat dilakukan untuk mendiagnosis kelainan bentuk wajah janin. MRI memiliki kontras jaringan yang kuat, multiplanar, resolusi yang baik (Tian et al., 2019). Selain itu, MRI juga dapat memberikan informasi tambahan seperti klasifikasi dan tingkat keparahan mengenai diagnosis bibir sumbing yang terlewatkan saat USG (Farladansky-Gershnel et al., 2022).

Kesimpulan

Labiopalatognatoschizis atau cacat sumbing merupakan kelainan yang terjadi karena adanya malformitas pada proses perkembangan embriologi yang mempengaruhi struktur *craniofacial*. Malformitas yang terjadi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kandungan nutrisi, kondisi lingkungan dan kebiasaan merokok ibu, serta masalah metabolisme seperti obesitas, diabetes dan hipertensi yang dimiliki ibu semasa kehamilan. Oleh karena itu, untuk mencegah kejadian labiopalatognatoschizis perlu mencegah faktor resiko tersebut terutama yang ada pada Ibu. Untuk penegakan diagnosis malformitas pada area *craniofacial* dapat ditegakkan sejak dalam kandungan dengan USG dan atau MRI, serta dapat dilihat melalui pemeriksaan fisik saat kelahiran anak. Intervensi bedah merupakan tatalaksana utama untuk pasien dengan labiopalatognatoschizis, dengan mekanisme tertentu sesuai dengan beberapa tahapan tertentu. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali lebih dalam terkait kemungkinan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kelahiran dengan cacat sumbing.

Bibliografi

- Afra, H. A., & Atifah, Y. (2021). Article Review: Analysis of Patients with Labioschisis or Cleft Lip Review Artikel: Analisis Penderita Labioschisis atau Bibir Sumbing. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 1(2), 1401–1407.
- Ali Hassan, S., Bhateja, S., Arora, G., & Prathyusha, F. (2020). Orofacial clefts in children and its management. *IP International Journal of Medical Paediatrics and Oncology*, 6(2), 38–42. <https://doi.org/10.18231/j.ijmpo.2020.009>
- de Andrade, R. S., Oliveira, F. E. S. de, Martelli, D. R. B., de Barros, L. M., & Martelli Júnior, H. (2023). Maternal consumption of caffeine and second-hand tobacco smoke as risk factors for the development of oral clefts. *Clinics*, 78. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100266>
- Farladansky-Gershnel, S., Gluska, H., Halevi, N., Kotser, N., Sharon-Weiner, M., Schreiber, H., Sukenik-Halevi, R., Ebner, Y., Arnon, S., & Markovitch, O. (2022). Cleft Lip and/or Cleft Palate: Prenatal Accuracy, Postnatal Course, and Long-Term Outcomes. *Children*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/children9121880>
- Faure, J. M., Mousty, E., Bigorre, M., Wells, C., Boulot, P., Captier, G., & Fuchs, F. (2020). Prenatal ultrasound diagnosis of cleft palate without cleft lip, the new ultrasound semiology. *Prenatal Diagnosis*, 40(11), 1447–1458. <https://doi.org/10.1002/pd.5794>
- Guichoud, Y., El Ezzi, O., & de Buys Roessingh, A. (2023). Cleft Lip and Palate Antenatal Diagnosis: A Swiss University Center Performance Analysis. *Diagnostics*, 13(15), 2479. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152479>
- Hammond, N. L., & Dixon, M. J. (2022). Revisiting the embryogenesis of lip and palate development. *Oral Diseases*, 28(5), 1306–1326. <https://doi.org/10.1111/odi.14174>
- Heydari, M. H., Sadeghian, A., Khadivi, G., Mustafa, H. J., Javinani, A., Nadjmi, N., & Khojasteh, A. (2024). Prevalence, trend, and associated risk factors for cleft lip with/without cleft palate: a national study on live births from 2016 to 2021. *BMC Oral Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03797-z>
- James, O., Erinoso, O. A., Ogunlewe, A. O., Adeyemo, W. L., Ladeinde, A. L., & Ogunlewe, M. O. (2020). Parental age and the risk of cleft lip and palate in a Nigerian population - A case-control study. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 10(2), 429–433. https://doi.org/10.4103/ams.ams_134_20

- Mahamad Irfanulla Khan, A., Prashanth, C., & Srinath, N. (2020). Genetic etiology of cleft lip and cleft palate. *AIMS Molecular Science*, 7(4), 328–348. <https://doi.org/10.3934/molsci.2020016>
- Munger, R. G., Kuppuswamy, R., Murthy, J., Balakrishnan, K., Thangavel, G., Sambandam, S., Kurpad, A. V., Molloy, A. M., Ueland, P. M., & Mossey, P. A. (2021). Maternal Vitamin B12 Status and Risk of Cleft Lip and Cleft Palate Birth Defects in Tamil Nadu State, India. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 58(5), 567–576. <https://doi.org/10.1177/1055665621998394>
- Ojha, L., Hamze, A., Al-Zoubi, R. M., Omri, A. El, Singh, K., Aboumarzouk, O. M., & Alkhalil, M. (2023). Botulinum toxin to reduce cleft lip/palate scars after surgery and improves scar quality in children: A systematic review and meta-analysis. *Global Pediatrics*, 4, 100054. <https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100054>
- Pisek, A., McKinney, C. M., Muktabhant, B., & Pitiphat, W. (2024). Maternal Metabolic Status and Orofacial Cleft Risk: A Case-Control Study in Thailand. *International Dental Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.02.005>
- Regina Altoé, S., Borges, Á. H., Neves, A. T. de S. C., Aranha, A. M. F., Borba, A. M., Espinosa, M. M., & Volpato, L. E. R. (2020). Influence of Parental Exposure to Risk Factors in the Occurrence of Oral Clefts. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 21(2), 119–126. <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2019.77620.0>
- Rusdy, H., Isnandar, Siregar, I. B., & Veronica. (2022). Cleft lip and palate based on birth order and family history at Mitra Sejati General Hospital, Indonesia. *Dental Journal*, 55(4), 221–225. <https://doi.org/10.20473/J.DJMKG.V55.I4.P221-225>
- Sandy, J., Davies, A., Humphries, K., Ireland, T., & Wren, Y. (2020). Cleft lip and palate: Care configuration, national registration, and research strategies. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 9(3), S40–S44. <https://doi.org/10.1016/j.ejwf.2020.09.003>
- Sosiawan, A., Kurniati, M., Danudiningrat, C. P., Wahjuningrum, D. A., & Mulyawan, I. (2021). The role of family history as a risk factor for non-syndromic cleft lip and/or palate with multifactorial inheritance. In *Dental Journal* (Vol. 54, Issue 2, pp. 108–112). Universitas Airlangga, Faculty of Dental Medicine. <https://doi.org/10.20473/J.DJMKG.V54.I2.P108-112>
- Tian, M., Xiao, L., Jian, N., Wei, X., Liu, S., Zhao, H., Li, G., Zhang, S., Liang, W., Lin, N., & Lin, X. (2019). Accurate diagnosis of fetal cleft lip/palate by typical signs of magnetic resonance imaging. *Prenatal Diagnosis*, 39(10), 883–889. <https://doi.org/10.1002/pd.5499>
- Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., & Singh, H. (2020a). Cleft of lip and palate: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(6), 2621. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.472.20>
- Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., & Singh, H. (2020b). Cleft of lip and palate: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(6), 2621. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.472.20>
- Yılmaz, H. N., Özbilen, E. Ö., & Üstün, T. (2019). The prevalence of cleft lip and palate patients: A single-center experience for 17 years. *Turkish Journal of Orthodontics*, 32(3), 139–144. <https://doi.org/10.5152/TurkJOrthod.2019.18094>

Yoshida, S., Takeuchi, M., Kawakami, C., Kawakami, K., & Ito, S. (2020). Maternal multivitamin intake and orofacial clefts in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *BMJ Open*, *10*(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035817>