



Identifikasi Faktor Risiko Eksogen Maternal *Orofacial Cleft* Non-sindromik

Jessica Nadia Tobing

RS TNI AD Dustira, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRAK

Orofacial clefts (OFC) non-sindromik merupakan kelainan kongenital wajah berupa bibir sumbing, celah palatum (langit mulut), atau keduanya, tanpa kelainan pembentukan organ lain. Etiologi multifaktorial, kombinasi faktor endogen (genetik) dengan faktor eksogen yang dipengaruhi lingkungan. Tulisan ini membahas faktor risiko eksogen maternal pada OFC non-sindromik dengan metode studi jurnal epidemiologi. Rokok merupakan faktor risiko eksogen yang paling berhubungan dengan OFC.

Kata kunci: *Orofacial clefts* (OFC) non-sindromik, risiko maternal

ABSTRACT

Non-syndromic orofacial clefts (OFC) is a facial congenital malformation, presented as isolated cleft lip, isolated cleft palate, or both, without other accompanying organ malformation. The etiology is multifactorial, combination of endogenous (genetic) and exogenous (environmental) factors are necessary. The discussion is on maternal exogenous risk factor identification for non-syndromic OFC through epidemiological journal study. Cigarette smoking is the most related risk factor to OFC. **Jessica Nadia Tobing. Identification of Exogenous Maternal Risk Factor for Non-syndromic Orofacial Cleft**

Keywords: Maternal risk, non-syndromic orofacial clefts

PENDAHULUAN

Orofacial clefts (OFC) merupakan kelainan kongenital pada wajah berupa bibir sumbing, celah pada palatum (langit mulut), atau

keduanya. Kelainan ini merupakan salah satu kelainan kongenital dan kraniofasial paling sering. Sebagian kasus OFC merupakan bagian dari sindrom kelainan genetik, kebanyakan

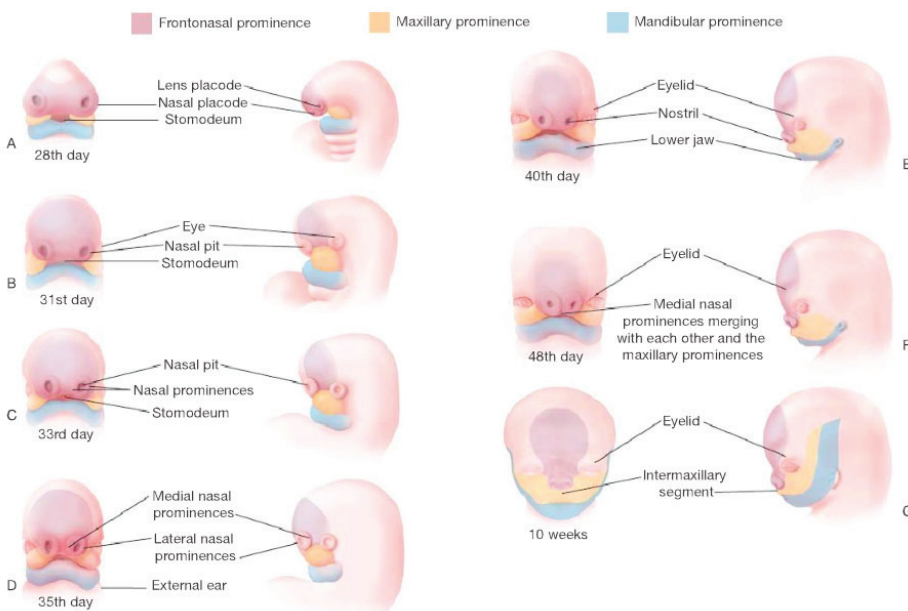
kasus non-sindromik terjadi akibat proses multifaktorial dengan berbagai paparan eksogen yang dapat dimodifikasi. Tulisan ini membahas faktor risiko maternal OFC non-sindromik melalui studi jurnal epidemiologi.

DEFINISI

Orofacial clefts (OFC) adalah kelainan kongenital wajah berupa bibir sumbing, celah palatum (langit mulut), atau keduanya. Dikenal juga dengan istilah *oral clefts*. Kelainan ini dapat di bibir saja (*labioschizis* atau bibir sumbing), di palatum saja (*palatoschizis* atau celah palatum), ataupun di keduanya (*labiopalatoschizis* atau bibir sumbing dan celah palatum).

EMBRIOLOGI

Pendalaman embriologi wajah dan palatum sangat penting untuk memahami kasus OFC. Perkembangan wajah terjadi antara minggu ke-4 hingga minggu ke-8 kehamilan. Terdapat dua area penonjolan yang terutama terlibat pada proses ini: penonjolan *frontonasal* dan penonjolan *maxillar* (Gambar 1). Penonjolan *frontonasal* akan membentuk *nasal placode*



Gambar 1. Embriologi wajah¹

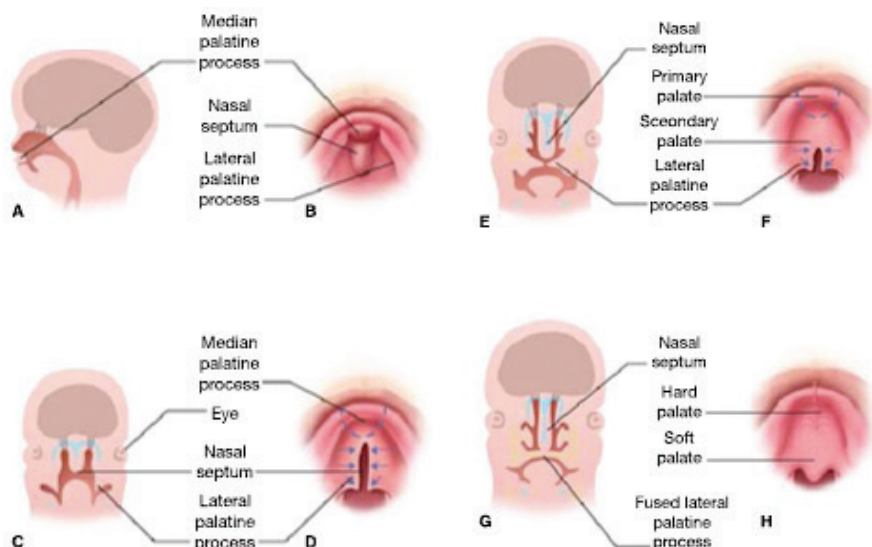
Alamat Korespondensi email: jessica.ntobing@gmail.com



yang membentuk *nasal pit*, sehingga membagi area penonjolan nasal medial dan lateral. Proses fusi penonjolan nasal medial akan membentuk bibir atas.¹

Palatum primer terbentuk oleh proses penyatuan penonjolan nasal medial dan lateral dengan penonjolan *maxillar* melalui proses migrasi dan fusi untuk membentuk *hard palate*, palatum sekunder terbentuk oleh penyatuan penonjolan palatum lateral pada penonjolan *maxillar* melalui proses yang sama dengan palatum primer untuk membentuk *soft palate* (Gambar 2).¹ Intervensi pada satu ataupun lebih dari proses ini dapat mengakibatkan terjadinya bibir sumbing dan celah palatum.

Proses pembentukan wajah: A-C. Hari ke-28 s/d 31: terbentuknya *nasal placode* yang lalu menjadi nasal pit. D. Hari ke-33: terbentuknya penonjolan medial dan lateral dari penonjolan frontonasal. E-F. Hari ke-40 s/d 48: proses fusi penonjolan nasal medial satu sama lain.



Gambar 2. Embriologi palatum¹

A. Potongan sagital pada akhir minggu ke-6 perkembangan fetus. B,D,F,H. Penampakan inferior pembentukan palatum, dengan panah biru pada (D) dan (F) menggambarkan proses pertumbuhan penonjolan palatum lateral ke arah posteromedial. C, E, G. Potongan frontal pada perkembangan palatum, setara dengan potongan inferior di sebelah kanannya

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi OFC bervariasi sesuai area geografis, latar belakang etnis, serta status sosioekonomik. Menurut WHO, prevalensi OFC saat ini sekitar 1 dalam 700 lahir hidup,² angka tertinggi pada keturunan Asia (14:10.000 lahir hidup), dan terendah pada keturunan Afrika (4:10.000).³ Di Indonesia, prevalensi bibir sumbing tercatat 0,2%.⁴ Meskipun tidak besar, namun pada tahun 2012, organisasi internasional Pusat Pelatihan Celah Bibir menyatakan peningkatan kasus bibir sumbing sekitar 7500 per tahun di Indonesia.⁴

KLASIFIKASI

Terdapat beberapa kondisi OFC, antara lain: bibir *sumbing* (*cleft lip*), bibir sumbing dengan atau tanpa celah palatum (*cleft lip with or without cleft palate*), dan celah palatum saja (*cleft palate*). Bibir sumbing dapat diklasifikasikan berdasarkan posisi anatomis (unilateral/bilateral) dan dasar embriologi (kompli/inkompli). Celah palatum dapat ditemukan pada kelainan pembentukan palatum primer dan palatum sekunder.

Kelainan OFC dapat berupa kasus non-sindromik, yaitu tanpa malformasi organ lain, ataupun sindromik, yang merupakan bagian dari sebuah sindrom dengan kelainan organ multipel. Kejadian kasus sindromik lebih kecil

(30%) dibandingkan non-sindromik (65-70%).² Gambaran genetik kasus OFC sindromik telah teridentifikasi baik, namun tidak pada kasus non-sindromik.

FAKTOR RISIKO MATERNAL

Etiologi OFC belum dipastikan, banyak ahli berpendapat bahwa faktor multipel, baik endogen maupun eksogen, berkontribusi terhadap terjadinya kelainan ini. Beberapa faktor dapat berkontribusi terhadap kelainan OFC,⁶ dan pada artikel ini akan dibahas faktor yang dapat dimodifikasi selama kehamilan, seperti gaya hidup, konsumsi vitamin dan obat-obatan, menu makanan, keseimbangan air, serta faktor stres.

Hubungan Orofacial Clefts dan Paparan Ibu Hamil terhadap Asap Rokok: Perokok Pasif vs Aktif

Bahaya merokok selama kehamilan telah lama diketahui, berbagai jurnal telah mendukung efek teratogenik rokok terhadap fetus, salah satunya kelainan OFC.^{7,8} Sebuah *review* (2016) menyatakan bahwa rokok merupakan faktor lingkungan terpenting yang berkontribusi terhadap OFC.⁶ Gunnerbeck, *et al*,⁹ meneliti hubungan kejadian OFC dengan terminasi aktivitas merokok, dan menemukan adanya penurunan angka kejadian OFC bila ibu hamil berhenti merokok pada *antenatal care* pertama. Namun, risiko pada perokok pasif

belum ditelusuri lebih lanjut.

Beberapa studi menunjukkan peningkatan risiko OFC pada ibu hamil perokok pasif. Salah satu adalah studi berbasis populasi menunjukkan bahwa ibu hamil perokok pasif memiliki risiko sedikit lebih tinggi daripada ibu hamil perokok aktif untuk melahirkan bayi OFC - *odds ratio* (OR) 1,14 dan 1,12.¹⁰ Risiko ini meningkat apabila ibu hamil perokok aktif dan pasif (OR= 1,51). Patomekanisme OFC dengan rokok sebagai faktor etiologi belum diketahui, diduga peranan modifikasi gen yang berperan dalam detoksifikasi dan epigenetik.^{8,11}

Pengaruh negatif rokok dalam kehamilan dan peran rokok sebagai faktor risiko OFC telah banyak dipelajari dan disepakati. Restriksi rokok disarankan bagi wanita yang berencana hamil untuk menghindari faktor risiko kelainan kongenital pada bayi.

Hubungan antara Orofacial Clefts dan Konsumsi Alkohol di Trimester Pertama Kehamilan

Molina-Solana menyatakan alkohol sebagai faktor risiko utama kedua teratas setelah rokok untuk kelainan OFC.¹² Namun, sebuah metaanalisis pada tahun 2014 tidak menemukan asosiasi antara konsumsi alkohol dan OFC, yang diduga disebabkan oleh desain studi.¹³ DeRoo juga tidak menyatakan



adanya risiko OFC pada ibu hamil yang minum alkohol pada 'binge level' (konsentrasi alkohol darah mencapai 0,08 g/dL), atau kurang lebih 5 gelas. Namun, studi ini menyatakan bahwa konsumsi alkohol yang berulang dan konstan selama trimester pertama kehamilan meningkatkan risiko OFC.¹⁴

Meskipun belum ada studi yang menentukan pengaruh pasti dan tingkat alkohol yang dapat mengakibatkan OFC, penelitian di atas tidak menyatakan bahwa konsumsi alkohol minimal oleh ibu hamil tidak menjadi faktor risiko OFC. Saat ini belum ada konfirmasi pengaruh negatif alkohol terhadap OFC dan rekomendasi konsumsi alkohol selama kehamilan, tetapi restriksi alkohol selama kehamilan tetap disarankan.

Hubungan antara Orofacial Clefts dan Penggunaan Obat-obatan selama Kehamilan: Antikonvulsan, Kortikosteroid, Antibiotik, dan Bronkodilator

Telah banyak penelitian mengenai hubungan obat antikonvulsan sebagai risiko OFC; seperti diazepam, fenobarbital, serta fenitoin, yang dinyatakan paling berpotensi mengakibatkan kelainan OFC.¹⁵ Selain OFC, antikonvulsan ditemukan berhubungan dengan kelainan kongenital lain;¹⁶ penggunaan antikonvulsan selama kehamilan tidak dianjurkan.

Penggunaan kortikosteroid oral telah lama dinyatakan berhubungan kuat dengan kejadian OFC, dan didukung oleh beberapa studi pada 10 tahun terakhir,^{17,18} namun tidak ada penelitian yang menyatakan asosiasi signifikan penggunaan kortikosteroid

topikal non-sistemik pada trimester pertama kehamilan.¹⁹⁻²¹

Pada penggunaan obat anti-asma bronkodilator selama kehamilan, albuterol dikatakan berpotensi mengakibatkan kelainan OFC.²² Di sisi lain, Murphy, *et al*, tidak menyatakan ada hubungan antara penggunaan bronkodilator dan kortikosteroid inhalasi dengan malformasi kongenital, namun ibu hamil penderita asma memiliki risiko lebih tinggi untuk mendapatkan keturunan dengan OFC.¹⁷

Ada studi yang menyatakan hubungan antara konsumsi antibiotik selama kehamilan dan OFC,^{23,24} namun sebuah studi lain menyatakan bahwa penggunaan antibiotik pada awal kehamilan bukanlah faktor risiko utama OFC, meskipun beberapa kelas antibiotik yang dikonsumsi pada periode kritis pembentukan bibir dan palatum dapat meningkatkan risiko tersebut.²⁵

Penggunaan obat-obatan pada penderita asma dan infeksi berat akan sulit dihindari. Diperlukan penelusuran lebih jauh jenis dan dosis antibiotik serta bronkodilator yang berkontribusi terhadap OFC, agar tersusun rekomendasi yang dapat menjadi panduan tenaga medis untuk menangani ibu hamil, guna mencegah kelainan OFC.

Hubungan antara Orofacial Clefts dan Suplementasi Vitamin pada Masa Kehamilan

Perkembangan selama kehamilan juga sangat ditentukan oleh kecukupan kadar mikronutrien ibu hamil. Sebuah studi pada

primata menyatakan bahwa kadar vitamin A berlebih (di atas 30000 IU/hari) mengakibatkan terjadinya malformasi kongenital,²⁶ Lammer, *et al*, meneliti bahwa konsumsi vitamin A berlebih (di atas 0,5 – 1,5 mg/kg) pada awal kehamilan dapat mengakibatkan berbagai malformasi kongenital, termasuk celah palatum.²⁷ Namun pada manusia, dosis lebih dari 30000 IU/hari tidak terbukti meningkatkan risiko kelainan OFC dan tergolong aman.²⁸

Defisiensi vitamin B-6 secara signifikan berhubungan terhadap kejadian OFC di beberapa area di Filipina,²⁹ pengukuran kadar *erythrocyte aspartate aminotransferase activity coefficient* (EAST-AC) dan *plasma pyridoxal-5'-phosphate* (PLP) baik untuk menilai status vitamin B-6 dalam darah serta hubungannya dengan OFC.³⁰ Selain itu, ditemukan adanya peningkatan risiko kejadian OFC di California, AS, pada pasien dengan konsumsi rendah *riboflavin*, *niacin*, vitamin B-12, dan kalsium.³¹

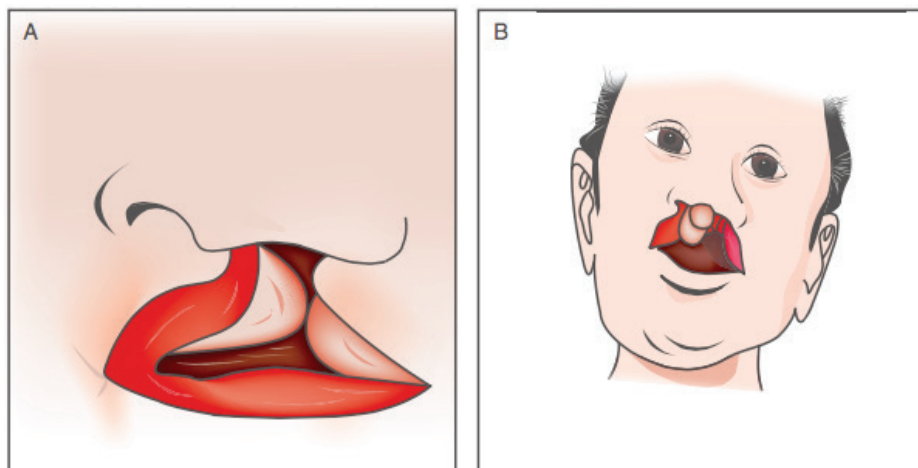
Konsumsi asam folat harian 400 µg tanpa vitamin lain selama kehamilan dimulai sebelum periode menstruasi terakhir ibu dinyatakan dapat mengurangi angka kejadian OFC,³² namun studi lain menyatakan bahwa konsumsi folat tanpa multivitamin lain tidak mempengaruhi secara signifikan kejadian OFC.³³

Penelitian menyatakan bahwa kadar *zinc* yang terlalu rendah (<11,0 micromol/L) berhubungan dengan kejadian OFC, sementara kadar tinggi *zinc* dinilai tidak berhubungan dengan kejadian OFC.^{34,35}

Hubungan antara gizi dan perkembangan janin sangat erat, karena mikronutrien sangat esensial dalam morfogenesis dan diferensiasi. Konfirmasi hubungan ini memerlukan metaanalisis dan studi genetika.

Hubungan antara Orofacial Clefts dan Keseimbangan Diet selama Kehamilan

Sebuah studi kasus kontrol di Amerika meneliti hubungan OFC dengan nutrisi maternal, dengan menyertakan analisis pola diet ibu hamil selama kehamilan. *Western diet* (diet ala barat) dengan menu tinggi karbohidrat (daging, pizza, kentang) dan rendah buah dikatakan dapat meningkatkan risiko OFC hampir dua kali lipat.³⁶ Salah satu penelitian juga menduga pengaruh konsumsi minuman *cola* selama kehamilan dengan terjadinya



Gambar 3. Orofacial clefts⁵
A. Bibir sumbing dan celah palatum unilateral kiri. B. Bibir sumbing dan celah palatum bilateral



OFC,³⁷ namun belum ada penelitian lebih jauh, oleh sebab itu belum ada rekomendasi pasti menu diet untuk mencegah OFC.

Konsumsi kafein dan risiko OFC belum dapat dipastikan karena beberapa penelitian tidak dapat menegaskan adanya hubungan yang signifikan di antara keduanya,^{38,39} namun konsumsi teh berhubungan dengan turunnya *odds ratio* OFC. Para peneliti perlu menelusuri efek molekuler menu diet (*Western vs* tinggi serat) terhadap morfogenesis wajah dan palatum. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih jauh mengenai kadar kafein yang berhubungan dengan kejadian OFC, karena baik kopi maupun teh memiliki kafein, namun dalam kadar yang bervariasi.

Hubungan antara *Orofacial Clefts* dan Stres Emosional pada Ibu Hamil

Sebuah studi menyatakan bahwa kondisi stres emosional selama kehamilan adalah potensi kuat untuk terjadinya OFC, stres karena kehilangan orang dekat.⁴⁰ Tidak hanya dengan OFC, stres selama kehamilan terhadap gangguan pembentukan organ lain, seperti jantung dan pembuluh darah.⁴¹ Malformasi kongenital juga berhubungan dengan stres pada kehamilan yang tidak diinginkan.⁴²

Tidak hanya stres emosional karena kehilangan orang terdekat, penelitian mengenai OFC pada kondisi stres emosional maternal lain, seperti stres dalam pekerjaan, juga perlu diperdalam, mengingat besarnya populasi ibu hamil yang masih bekerja hingga trimester

ketiga kehamilan.

SIMPULAN

Orofacial clefts (OFC) non-sindromik merupakan kasus kelainan kongenital dengan etiologi multifaktorial. Faktor genetik berperan pada risiko OFC non-sindromik, namun faktor non-genetik atau eksogen lebih berperan. Rokok merupakan faktor risiko yang ditemukan paling berhubungan dengan OFC, diikuti obat antikonvulsan. Kortikosteroid non-topikal tidak ditemukan berhubungan dengan OFC dan aman digunakan selama kehamilan. Peranan alkohol masih menjadi perdebatan, sementara konsumsi asam folat dan multivitamin diperkirakan dapat mencegah OFC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thorne CH, Gurtner GC, Chung K, Gosain A, Mehrara B, Rubin P, et al. *Grabb and Smith's plastic surgery*. 7th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
2. World Health Organization. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO registry meeting on craniofacial anomalies [Internet]. 2003. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42840>.
3. Agbenorku P. Orofacial clefts: A worldwide review of the problem. *ISRN Plastic Surgery* 2013;2013:7.
4. Wahyuni N, Latifah S. Kondisi lingkungan di Nusa Tenggara Timur dan prevalensi kejadian celah bibir dan celah langit. *BIMKMI*. 2016;4(1):7.
5. Kalaskar D, Butler P, Ghali S. *Textbook of plastic & reconstructive surgery*. London: UCL Press; 2016.
6. Kawalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H. Risk factors involved in orofacial cleft predisposition – review. *Open Medicine*. 2015;10(1):163-75. PubMed PMID: 28352691.
7. Xuan Z, Zhongpeng Y, Yanjun G, Jiaqi D, Yuchi Z, Bing S, et al. Maternal active smoking and risk of oral clefts: A meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2016;122(6):680-90.
8. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, Lozada A, et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *American Journal of Human Genetics* 2007;80(1):76-90.
9. Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikström AK, Granath F, Wickström R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations - A population-based cohort study. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e84715.
10. Kummet CM, Moreno LM, Wilcox AJ, Romitti PA, DeRoo LA, Munger RG, et al. Passive smoke exposure as a risk factor for oral clefts-A large International population-based study. *American journal of epidemiology*. 2016;183(9):834-41.
11. Joubert Bonnie R, Felix Janine F, Yousefi P, Bakulski Kelly M, Just Allan C, Breton C, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in Ppregnancy: Genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;98(4):680-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019.
12. Molina-Solana R, Yanez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;42(2):177-84.
13. Bell JC, Raynes-Greenow C, Turner RM, Bower C, Nassar N, O'Leary CM. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of orofacial clefts in infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2014;28(4):322-32.
14. DeRoo LA, Wilcox AJ, Lie RT, Romitti PA, Pedersen DA, Munger RG, et al. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: A large population-based pooling study. *European journal of epidemiology*. 2016;31(10):1021-34.
15. Oginni F, Adenekan A. Prevention of oro-facial clefts in developing world. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2012;2(2):163-9.
16. Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, Genton P, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: A French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):75-82.
17. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: A systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(7):812-22.
18. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 197(6):585.e1-e7.
19. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Canadian Medical Association Journal*. 2011;183(7):796-804.
20. Skuladottir H, Wilcox A, McConaughy R, Vindenes H, Lie RT. First-trimester nonsystemic corticosteroid use and the risk of oral clefts in Norway. *Annals of Epidemiology*. 2014;24(9):635-40. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.06.005.
21. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *American Journal of Therapeutics*. 2014;21(2):73-80.
22. Munsie JW, Lin S, Browne ML, Campbell KA, Caton AR, Bell EM, et al. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Human Reproduction* 2011;26(11):3147-54.
23. Sabbagh HJ, Alamoudi NM, Abdulhameed FD, Innes NP, Al-Aama JY, Hummaida T, et al. Environmental risk factors in the etiology of nonsyndromic orofacial clefts in



- the Western Region of Saudi Arabia. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2016;53(4):435-43.
24. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2012;23(5):699-705.
 25. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(3):246-53.
 26. Excessive vitamin a and congenital abnormalities. *Journal of the American Medical Association*. 1953;153(13):1176
 27. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *The New England journal of medicine*. 1985;313(14):837-41.
 28. Johansen AMW, Lie RT, Wilcox AJ, Andersen LF, Drevon CA. Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: A population-based case-control study in Norway. *American journal of epidemiology*. 2008;167(10):1164-70.
 29. Munger RG, Sauberlich HE, Corcoran C, Nepomuceno B, Daack-Hirsch S, Solon FS. Maternal vitamin B-6 and folate status and risk of oral cleft birth defects in the Philippines. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2004;70(7):464-71.
 30. Tamura T, Munger RG, Nepomuceno B, Corcoran C, Cembrano J, Solon F. Maternal plasma pyridoxal-5'-phosphate concentrations and risk of isolated oral clefts in the Philippines. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2007;79(4):276-80.
 31. Wallenstein MB, Shaw GM, Yang W, Carmichael SL. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatric research*. 2013;74(4):457-65.
 32. Li S, Chao A, Li Z, Moore CA, Liu Y, Zhu J, et al. Folic acid use and nonsyndromic orofacial clefts in China: A prospective cohort study. *Epidemiology* 2012;23(3):423-32.
 33. Hoshi R, Alves L, Sa J, Veiga P, Medrado A, Reis S. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. 2014;2(1):30-6.
 34. Tamura T, Munger RG, Corcoran C, Bacayao JY, Nepomuceno B, Solon F. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: A case-control study in the Philippines. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2005;73(9):612-6.
 35. Tamura T, Munger RG, Johnston KE, Feldkamp M, Phister R, Botto L, et al. Maternal plasma zinc and the risk of isolated oral clefts in children in Utah. *The FASEB Journal* 2007;21(5):171.
 36. Vujkovic M, Ocke MC, van der Spek PJ, Yazdanpanah N, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Maternal Western dietary patterns and the risk of developing a cleft lip with or without a cleft palate. *Obstetrics and gynecology* 2007;110(2 Pt 1):378-84.
 37. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors — A case-cohort study based on prospective Danish data. *European journal of epidemiology* 2007;22(3):173.
 38. Johansen AMW, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: A population-based case-control study in Norway. *American journal of epidemiology* 2009;169(10):1216-22.
 39. Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2009;85(10):842-9.
 40. Ingstrup KG, Liang H, Olsen J, Nohr EA, Bech BH, Wu CS, et al. Maternal bereavement in the antenatal period and oral cleft in the offspring. *Human Reproduction*. 2013;28(4):1092-9.
 41. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EJ. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2007;18(3):356-61.
 42. Blomberg S. Influence of maternal distress during pregnancy on fetal malformations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1980;62(4):315-30.