

# สาเหตุของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่

สิริธิดา พงษ์สุพจน์\* วิภาพรรณ ฤทธิธกุล\*\*

## บทคัดย่อ

ภาวะปากแหว่งเพดานโหว่เป็นหนึ่งในความผิดปกติบนขากรรไกรและใบหน้าที่พบมากที่สุดภาวะหนึ่ง ซึ่งส่งผลกระทบต่อสุขภาพช่องปาก ความสวยงามและคุณภาพชีวิตในหลายด้าน จากอดีตถึงปัจจุบัน มีความพยายามหาสาเหตุของปากแหว่งเพดานโหว่และพบว่าปัจจัยด้านพันธุกรรมและปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมเป็นปัจจัยสำคัญของความผิดปกติดังกล่าว หลายการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมในแม่ตั้งครรภ์ที่ดื่มแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ ใช้จ่ายบางประเภทในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ทำงานในสิ่งแวดล้อมที่เป็นพิษ ตลอดจนการขาดวิตามินโฟลิก ในส่วนของปัจจัยด้านพันธุกรรมพบว่า มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะปากแหว่งเพดานโหว่เป็นความผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการของโรคอื่น ในขณะที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่มีความผิดปกติร่วมกับกลุ่มอาการของโรคอื่น ดังนั้น การระบุปัจจัยเสี่ยงของสาเหตุด้านพันธุกรรมและการให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรมก่อนการตั้งครรภ์มีความสำคัญเป็นอย่างมากต่อการลดอัตราเสี่ยงของการเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ในการวางแผนการมีบุตรคนต่อไป

**คำสำคัญ:** สาเหตุ, ปากแหว่งเพดานโหว่

## Etiology of Cleft Lip and Cleft Palate

Siritida Pongsupot\* Wipapun Ritthagol\*\*

## Abstract

Cleft lip and/or cleft palate is one of the most common orofacial developmental deformities seen worldwide. Patients with this condition confront not only impaction to oral health but also esthetic and quality of life issue. There were some attempts to find etiology of cleft lip and/or cleft palate and found that genetic and environmental factors are the most important etiologic factor. Many studies showed relationship between environmental risk factor of mother exposure such as drinking alcohol, smoking, using teratogenic drugs during first trimester and working in hazardous environment and deficiency of folic acid. According to genetic factor,

Review articles Received: 07/01/2562 Revised: 02/03/2562 Accepted: 12/05/2562

Corresponding author: Wipapun Ritthagol, D.D.S., M.Sc., Diploma of the Thai Board in Orthodontics

Assistant Professor, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand E-mail: wipapunkeng@gmail.com

ผู้ติดต่อบทความ: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทพญ.วิภาพรรณ ฤทธิธกุล ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ประเทศไทย

\* ทันตแพทย์ โรงพยาบาลแม่สอด อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก

\*\* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

\* Dentist, Maesot Hospital, Maesot District, Tak, Thailand

\*\* Assistant Professor, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand

over 50% of cleft lip and/or palate patients were classified in non-syndromic group, while about 30% of patients were classified in syndromic group. So, genetic risk factor identification and genetic counselling were important for reduction the incidence of cleft lip and/or cleft palate and being a primary prevention for the next child birth planning.

**Key words:** Etiology, Cleft lip and palate

## บทนำ

ผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติของโครงสร้างใบหน้าและขากรรไกรมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นอย่างมากในปัจจุบัน โดยเฉพาะภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ จากการศึกษาที่มีอัตราการพบผู้ป่วยประมาณ 1 ต่อ 500-700 คน<sup>1,2</sup> แตกต่างกันตามพื้นที่ภูมิศาสตร์และเชื้อชาติ ซึ่งส่งผลกระทบต่อการจัดการด้านสุขภาพและสังคมในหลายประเด็น ไม่ว่าจะเป็นการจัดการความผิดปกติเกี่ยวกับใบหน้าและขากรรไกร การผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติต่างๆ การดูแลเรื่องสารอาหาร ปัญหาการสบฟัน การพูด ตลอดจนการดูแลด้านพฤติกรรม ทั้งนี้ ภาวะปากแหว่งเพดานโหว่มากกว่าร้อยละ 80 เป็นภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกี่ยวกับกลุ่มอาการโรค (non-syndromic) หากแต่เกิดจากหลายปัจจัย<sup>1</sup> ไม่ว่าจะเป็น ปัจจัยด้านพันธุกรรม หรือปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ดังนั้น การมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไก และการป้องกันปัจจัยดังกล่าว โดยเฉพาะปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม อาจนำไปสู่การลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ได้ในอนาคตต่อไป

## สาเหตุของปากแหว่งเพดานโหว่

หลายการศึกษาได้วิเคราะห์สาเหตุเกี่ยวกับปัจจัยที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ออกเป็น 3 ปัจจัยหลักได้แก่

1. ปัจจัยด้านพันธุกรรม (hereditary/genetic factor) จากการศึกษาความผิดปกติทางครอบครัว (familial line) ในฝาแฝดแท้ พบว่ามากกว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ไม่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการโรคอื่น (non-syndromic cleft lip and palate) และอีกร้อยละ 30 เป็นปากแหว่งเพดานโหว่แบบกลุ่มอาการ (syndromic cleft lip and palate)<sup>3,4</sup>

2. ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม (environmental factor) เป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการสร้างอวัยวะที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การได้รับยาหรือสารเคมีบางประเภท การขาดสารอาหาร ตลอดจนการขาดวิตามิน<sup>2,5,6</sup>

3. ปัจจัยด้านพันธุกรรมและปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมร่วมกัน<sup>1</sup>

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงปัจจัยด้านพันธุกรรมโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ปัจจัยด้านพันธุกรรมในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดไม่มีกลุ่มอาการ (non-syndromic cleft lip and palate) และปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดมีกลุ่มอาการ (syndromic cleft lip and palate) ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม อัตราเสี่ยงของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ตลอดจนการให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรมตามลำดับ

## ปัจจัยด้านพันธุกรรมในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดไม่มีกลุ่มอาการ (non-syndromic cleft lip and palate)

ปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดไม่มีกลุ่มอาการอื่นเกี่ยวข้อง หรือ non-syndromic cleft lip and palate มักมีพัฒนาการทางร่างกายส่วนอื่นๆ เป็นปกติ สาเหตุของการเกิดความผิดปกตินี้พบว่าเกิดได้จากหลายปัจจัย<sup>5</sup> (complex multifactorial trait) ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ซึ่งจะมีความแตกต่างกันไปตามเพศ และเชื้อชาติ

Leoyklang และคณะ ในปี ค.ศ. 2006<sup>7</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดไม่มีกลุ่มอาการในประเทศไทยจำนวน 100 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีประวัติส่วนตัวหรือประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ พบว่าผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่มีการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสในตำแหน่งยีน p63 ซึ่งอยู่ในดีเอ็นเอไบด์ดิ้งโดเมน (DNA binding domain) ทำให้กลุ่มของกรดอะมิโนเปลี่ยนจากอาร์จินีนเป็นไกลซีนต่างจากกลุ่มควบคุม

## ปัจจัยด้านพันธุกรรมในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดมีกลุ่มอาการ (syndromic cleft lip and palate)

ปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดมีกลุ่มอาการ หมายถึง ลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่ที่พบร่วมกับกลุ่มอาการความพิการแต่กำเนิดของใบหน้าและกะโหลกศีรษะ โดยอาจมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีน (single gene defect) หรือ โครโมโซม (chromosomal abnormality) โดยมีกลุ่มอาการที่พบบ่อยดังต่อไปนี้



**รูปที่ 1** ลักษณะร่องบุ้มริมฝีปากกลางของผู้ป่วยกลุ่มอาการแวนเดอร์วูด์ ไม่รวมและร่วมกับลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่

**กลุ่มอาการแวนเดอร์วูด์ (Van der Woude syndrome)**

กลุ่มอาการแวนเดอร์วูด์ หรือ cleft lip and/or palate with mucous cysts of lower lip หรือ lip-pit syndrome เป็นกลุ่มอาการที่พบลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมด้วยบ่อยที่สุด มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:40,000 ในประชากรยุโรป และ 1:100,000 ในประชากรเอเชีย ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ ปากแหว่งเพดานโหว่ การมีร่องบุ้มที่ริมฝีปากกลาง มีฟันขนาดเล็ก หรือฟันหายบางซี่ (hypodontia)<sup>8</sup> สาเหตุของโรคเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) ร่วมกับความผิดปกติของยีน interferon regulatory factor-6 (IRF6) ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในช่วงการพัฒนาศีรษะและใบหน้าของตัวอ่อน<sup>9</sup>

**กลุ่มอาการทรีเชอร์คอลลินส์ (Treacher Collins syndrome)**

กลุ่มอาการทรีเชอร์คอลลินส์ เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ภาวะกระดูกขากรรไกรใบหน้าวิรูป (mandibulofacial dysostosis) พบอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 1:50,000<sup>10</sup> มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีน TCOF 1 บนโครโมโซมคู่ที่ 5 ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant)<sup>11</sup>



**รูปที่ 2** ลักษณะภายนอกและภายในช่องปากผู้ป่วยกลุ่มอาการเทรเชอร์คอลลินส์ พบร่วมกับลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่

ยีน POLRC บนโครโมโซมคู่ที่ 6 และ POLR1D บนโครโมโซมคู่ที่ 13 ส่งผลให้การพัฒนาโครงสร้างแบรลงเคียลอาร์ชที่ 1 และ 2 (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> branchial arches) ผิดปกติ ลักษณะสำคัญที่พบ ได้แก่ ลักษณะทางตาซี้ลิ่ง (antimongoloid palpebral fissures) การมีโคลโโบมาของหนังตาล่าง (colobomas of the lower eyelids) ไม่มีขนตาล่าง กระดูกโหนกแก้มเจริญเติบโตน้อย (hypoplastic zygomatic arches) กระดูกขากรรไกรล่างเล็ก (mandibular micrognathia) ใบหูผิดปกติและอยู่ต่ำกว่าปกติ (low-set ears) หูหนวก สายตาผิดปกติ ร่วมกับความบกพร่องทางสติปัญญา

**กลุ่มอาการเอเพิร์ต (Apert syndrome)**

กลุ่มอาการเอเพิร์ต พบประมาณร้อยละ 4.5 ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเชื่อมของรอยต่อกระดูกกะโหลกศีรษะเร็วกว่าปกติ



**รูปที่ 3** ลักษณะใบหน้า มือ และเท้าในผู้ป่วยกลุ่มอาการเอเพิร์ต



**รูปที่ 4** ลักษณะภายในช่องปากและการสบฟันในผู้ป่วยกลุ่มอาการเอเพิร์ต



(craniosynostosis) อุบัติการณ์ในกลุ่มประชากรคอเคเซียนและเอเชียคือ 1:6,500 และ 1:5,000<sup>12</sup> ตามลำดับ ลักษณะสำคัญได้แก่ มีรอยต่อของกระดูกกะโหลกศีรษะและใบหน้าเชื่อมกันเร็วกว่าปกติคล้ายกลุ่มอาการครูซอง<sup>13</sup> (Crouzon syndrome) ใบหน้าส่วนกลางเจริญน้อยกว่าปกติ ทำให้รูปร่างใบหน้าด้านข้างเว้าเข้าแกนกลาง ตาโปนเล็กน้อย หน้าผากนูนน้อยกว่ากลุ่มอาการครูซอง จมูกเล็ก ตาห่างและห่างตาข้าง โดยลักษณะเฉพาะของโรค คือการมีนิ้วมือและนิ้วเท้าเชื่อมติดกันแต่กำเนิด สาเหตุของกลุ่มอาการเอเพิร์ต เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) จำนวน 2 ตำแหน่ง บนโครโมโซม 10 ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติต่อการควบคุมการผลิตโปรตีนที่ช่วยในการเจริญเติบโตของกระดูก ผิวหนังและเนื้อเยื่อยึดต่อ (connective tissue)

**กลุ่มอาการครูซอง (Crouzon syndrome)**

กลุ่มอาการครูซองมีอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 1:60,000<sup>13</sup> ลักษณะความผิดปกติเกิดจากการเชื่อมของกะโหลกศีรษะเร็วกว่าปกติในครรภ์มารดาและเกิดต่อเนื่องภายหลังคลอด ส่งผลต่อการเจริญของใบหน้า มีตาห่างและโปน ร่วมกับปัญหาทางสายตา ขากรรไกรบนเจริญเติบโตน้อยกว่าปกติ ในขณะที่ขากรรไกรล่างเจริญมากกว่าปกติ ปากแหว่งเพดานโหว่นอกจากนี้ยังพบการสร้างท่อในหู (ear canal) ที่มีรูปร่างผิดปกติ ทำให้



รูปที่ 5 ลักษณะใบหน้าภายนอกและภายในช่องปากในผู้ป่วยกลุ่มอาการครูซอง

สูญเสียการได้ยินบางส่วนหรือทั้งหมด รวมถึงการมีกระดูกแขนและขาสั้น สาเหตุของความผิดปกติเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) จากการกลายพันธุ์ของยีน FGFR 2 บนโครโมโซมคู่ที่ 10



รูปที่ 6 ลักษณะใบหูของผู้ป่วยเฮมิเฟเชียลไมโครโซเมียที่มีความรุนแรงในระดับที่แตกต่างกัน



รูปที่ 7 ลักษณะใบหน้าภายนอกและภายในช่องปากในผู้ป่วยกลุ่มอาการเฮมิเฟเชียลไมโครโซเมีย

### กลุ่มอาการเฮมิเฟเชียลไมโครโซเมีย (hemifacial microsomia)

Hemifacial microsomia หรือ Goldenhar syndrome, brachial arch syndrome, facio-auriculo-vertebral syndrome (FAV), oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAV) และ lateral facial dysplasia เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะปรากฏหลายรูปแบบ พบบ่อยเป็นอันดับสองในกลุ่มความผิดปกติบริเวณใบหน้า รองมาจากลักษณะปากแหว่งเพดานโหว่ อุบัติการณ์ประมาณ 1:5,000<sup>14</sup> พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ความผิดปกติเกิดจากความล้มเหลวของการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่ออ่อน และกระดูกที่พัฒนาจาก pharyngeal arch ที่ 1 และ 2 ด้านใดด้านหนึ่งของใบหน้า ส่งผลให้ใบหน้าและกระดูกบริเวณดังกล่าวมีขนาดเล็กกว่าปกติ โดยทั่วไปพบว่าตา หู กระดูกแก้ม ขากรรไกรล่าง เส้นประสาทใบหน้า (facial nerve) และกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าเจริญน้อยกว่าปกติ โดยใบหน้าเบี้ยวไปด้านที่ผิดปกติ นอกจากนี้ ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 30 จะพบลักษณะปากกว้าง (macrosomia) มีติ่งเนื้อหน้าหู (skin tag) หูเล็ก (microtia) และฝ่อลิบ (atresia)<sup>15</sup> เพียงด้านเดียวของใบหน้า สาเหตุของความผิดปกติ ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน แต่จากหลายการศึกษาพบว่าสัมพันธ์กับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น และจากปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมอย่างมีนัยสำคัญ

### ปิแอร์โรแบงซีคว็อนซ์ (Pierre Robin sequence)

ปิแอร์โรแบงซีคว็อนซ์เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะเด่นคือมีขากรรไกรเล็กผิดปกติ (micrognathia) ลิ้นถอยลงไปปิดช่องคอ (glossoptosis) และมีเพดานโหว่เป็นรูปร่างตัวยู หรือตัววี อุบัติการณ์ของการเกิดโรคพบประมาณ 1:8,500-14,000<sup>16,17</sup> สาเหตุของการเกิดโรคยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน แต่จากการศึกษาพบว่า เกิดขึ้นขณะที่มีการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์ ประมาณสัปดาห์ที่ 7-10 เริ่มต้นจากการมีลักษณะขากรรไกรล่างเจริญผิดปกติ ทำให้ลิ้นไม่สามารถลดระดับลงต่ำตามการพัฒนาปกติได้ ส่งผลให้กระดูกขากรรไกรบนทั้ง 2 ข้าง (palatal processes) เชื่อมกันไม่สมบูรณ์ และเกิดเพดานโหว่ขึ้น นอกจากนี้ การที่ขากรรไกรล่างมีขนาดเล็ก จะทำให้ลิ้นถูกดันตกไปด้านหลัง ปิดกั้นทางเดินหายใจ ลักษณะความผิดปกติที่ส่งผลกระทบต่อการพัฒนาอวัยวะอื่น ๆ ต่อเนื่อง จึงเรียกว่า ซีคว็อนซ์ (sequence) แทนคำว่ากลุ่มอาการ ปิแอร์โรแบงซีคว็อนซ์เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) จากการศึกษาของ Jakobsen และคณะ ในปี ค.ศ. 2007<sup>18</sup> พบว่า การกลายพันธุ์ของยีน SOX9 และ KCNJ2 มีผลทำให้เกิดปิแอร์โรแบงซีคว็อนซ์ ในขณะที่



รูปที่ 8 ลักษณะใบหน้าภายนอกและเพดานโหว่รูปตัวยูในผู้ป่วยปิแอร์โรแบงซีคว็อนซ์

Melkonieme และคณะ ในปี ค.ศ. 2003<sup>19</sup> พบว่าการเกิดโรคสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน COL11A1 และยีน COL11A2

### ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมมีบทบาทสำคัญต่อสาเหตุการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ โดยเฉพาะกระบวนการเริ่มเกิดโรค (onset) ในระยะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์<sup>2</sup> หลายการศึกษาด้านระบาดวิทยาพบว่า การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การได้รับยา หรือสารพิษ ภาวะความเจ็บป่วยของแม่ ภาวะทุพโภชนาอายุของพ่อและแม่ขณะตั้งครรภ์ รวมถึงการรับประทานยาบางชนิดของแม่ ส่งผลต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ ในขณะที่การรับประทานกรดโฟลิกมีผลในการป้องกันการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่อย่างมีนัยสำคัญ

### การดื่มแอลกอฮอล์

การดื่มแอลกอฮอล์ของแม่ช่วงตั้งครรภ์ (materno-fetal intoxication) เป็นสาเหตุของการเกิดความผิดปกติของใบหน้าก่อนและหลังคลอด แต่ไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ชนิดไม่มีกลุ่มอาการได้อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Munger และคณะ ในปี ค.ศ. 1996<sup>20</sup> พบว่าแม่ที่ดื่มแอลกอฮอล์ขณะตั้งครรภ์มีโอกาสเสี่ยงที่ลูกจะมีภาวะปากแหว่งเพดานโหว่เพิ่มขึ้น แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดเพดานโหว่เพียงอย่างเดียว แม่ที่เป็นโรคพิษสุราเรื้อรังทำให้ทารกมีความเสี่ยงต่อการเกิด fetal alcohol syndrome (FAS) เจริญเติบโตช้า (growth retardation) ซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งก่อนหรือหลังคลอด เนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากส่งผลให้เซลล์ neural crest ซึ่งจำเป็นต่อการเชื่อมกันของกระดูกโพรเซส (process) ต่างๆ ถูกทำลาย<sup>21</sup> นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Boyles และคณะ ในปี ค.ศ. 2009<sup>22</sup> ยังพบความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ alcohol dehydrogenase gene (ADH1C) แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน อย่างไรก็ตาม Munger และคณะในปี 8 ค.ศ. 2009<sup>23,24</sup> พบว่า ความเสี่ยงของการเกิด

ปากแหว่งเพดานโหว่ในแม่ที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าแม่ที่ไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์ 1.5-4.7 เท่า

### การสูบบุหรี่

สารนิโคติน คาร์บอนมอนอกไซด์จากควันบุหรี่ และ ทาร์ ส่งผลต่อการทำงานของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) โดปามีน (dopamine) และนอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) ขัดขวางการพัฒนาของเซลล์ประสาทของ ทารก<sup>25</sup> เกิดการหดตัวของหลอดเลือดดำของมดลูก ทำให้เลือด ผ่านรกลดลง ทารกในครรภ์จึงได้รับออกซิเจนและสารอาหาร น้อยลงกว่าปกติ ในขณะที่เดียวกัน การมีระดับสารเคมีในมดลูก เพิ่มขึ้นร่วมกับภาวะขาดออกซิเจน จะทำให้หัวใจของทารก ทำงานหนักขึ้น เพื่อพยายามดึงออกซิเจนให้มากขึ้น ส่งผลต่อ การทำงานของสมอง สติปัญญา และพฤติกรรมของทารก ในครรภ์ ทำให้ทารกมีโอกาสเกิดมาโดยมีน้ำหนักแรกคลอดน้อย คลอดก่อนกำหนด และเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ ทั้งนี้ โอกาส เสี่ยงของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่จะพบมากกว่าทารกที่ เกิดจากแม่ที่ไม่สูบบุหรี่ขณะตั้งครรภ์ถึง 1.5-2 เท่า<sup>26</sup> นอกจากนี้ ยังพบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น ในทารกที่แม่สูบบุหรี่จำนวนมากขึ้น และการที่แม่ได้รับควันบุหรี่จากสิ่งแวดล้อม (secondary smoker) อีกด้วย

### ยาและสารเคมี

การใช้ยาในกลุ่ม retinoid ได้แก่ Isotretinoin หรือ ที่มีรู้จักในชื่อของ Accutane หรือ Roaccutane ซึ่งเป็น รูปแบบหนึ่งของอนุพันธ์วิตามินเอที่ใช้ในการรักษาสิว โดยเฉพาะ ในระยะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ส่งผลให้ทารกในครรภ์ เกิดภาวะสมองบวม น้ำ (hydrocephaly) ศีรษะขนาดเล็ก (microcephaly) ขัดขวางการเจริญของสมอง ใบหน้า ตา และ หู รวมถึงภาวะปากแหว่งเพดานโหว่อย่างมีนัยสำคัญ<sup>27</sup> และ อาจรบกวนการสร้างและการเชื่อมกันของกระดูก (process) ต่าง ๆ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ได้ นอกจากนี้ การใช้ยากันชัก ได้แก่ Phenytoin, Hydantoin, Oxazolidonones, Thalidomide และ Valproic acid จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่มากกว่า กลุ่มควบคุมถึง 10 เท่า ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (steroid) เพิ่ม ความเสี่ยง 3-4 เท่า<sup>28</sup> และพบว่าการได้รับยาในกลุ่มสารปราบศัตรูพืช เช่น Dioxin<sup>29,30</sup> จะรบกวนการสร้างเพดานปาก ในตัวอ่อนอย่างมีนัยสำคัญ

### ภาวะทุพโภชนาการ

Wilcox และคณะในปี ค.ศ. 2007 พบว่าแม่ที่ได้รับ กรดโฟลิก 400 ไมโครกรัมหรือมากกว่า สามารถลดปัจจัยเสี่ยง ในการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ได้มากกว่าร้อยละ 30 จากการ

ทบทวนวรรณกรรมของ Botto, Olney และ Erickson ในปี ค.ศ. 2004 พบว่าการรับประทานกรดโฟลิก ร่วมกับวิตามินรวม มีส่วนช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ใน กลุ่มตัวอย่างสังเกตการณ์ได้ แต่ Bille ในปี ค.ศ. 2010 พบว่าระดับ ของตัวรับกรดโฟลิก (folate receptor) ไม่มีความสัมพันธ์กับ การเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ นอกจากนี้ยังพบว่าการขาด ธาตุสังกะสี และภาวะพร่องคอเลสเตอรอลส่งผลต่อการเกิด การแหว่งของใบหน้า (facial cleft)<sup>34-36</sup> สารอาหารหลายชนิด เช่น ไบโอฟลาเวิน, โนอะซิน, เหล็ก, สังกะสี, โคลีน, เมทไธโอนีน, ซิสเตอีน และกรดอะมิโนบางตัว มีส่วนช่วยในการลดภาวะ ปากแหว่งเพดานโหว่ในเด็กแรกคลอดได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>37,38</sup> ในส่วนของวิตามินเอ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาของตัวอ่อน ในครรภ์ พบว่าการได้รับปริมาณวิตามินเอปริมาณมากหรือน้อยเกินไปมีผลต่อความพิการแรกคลอดได้ ปริมาณวิตามินเอ ที่ระดับที่ปลอดภัย ควรต่ำกว่า 3,000 ไมโครกรัมต่อวัน (10,000 IU /วัน) หรืออาจถึง 9,000 ไมโครกรัมต่อวัน (30,000 IU/วัน) ในบางการศึกษา<sup>39,40</sup> การที่แม่ได้รับวิตามินเอในปริมาณมาก เกินกว่าวันละ 3,000 และ 4,500 ไมโครกรัม ทำให้ทารกมีโอกาส เกิดปากแหว่งเพดานโหว่ หรือโรคที่สัมพันธ์กับความผิดปกติ ของนิวรัลเครส (cranial-neural-crest tissue) เพิ่มขึ้น 3.5 ถึง 4.8 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินเอน้อยกว่า 1,500 ไมโครกรัมต่อวัน<sup>41</sup>

### การใช้ยาและสภาพร่างกายของหญิงตั้งครรภ์

การศึกษาของ Ofori ในปี ค.ศ. 2006<sup>42</sup> พบว่าการ รับประทานยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความพิการแต่กำเนิดได้ โดยไม่พบผล ดังกล่าวในกลุ่มยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen)<sup>43</sup> ทั้งนี้ หลายการศึกษาพบว่า การที่แม่เป็นไข้ หรือติดเชื้อไวรัสมีความ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่และอาจทำให้ ทารกหลังคลอดมีความผิดปกติของหลอดเลือด (cardiovascular anomalies) ตามมาได้<sup>43-45</sup>

## อัตราเสี่ยงของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่และ การให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรม

### 1. ประวัติการพบปากแหว่งเพดานโหว่ในครอบครัว

Pellie และ Smith ในปี ค.ศ. 1974<sup>46</sup> ได้จัดทำตาราง เพื่อแสดงถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ใน ประชากรอเมริกันที่ยังไม่มีการแนะนำให้เพิ่มการใช้กรดโฟลิก โดยพบว่าพ่อหรือแม่ที่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่เป็นปัจจัยเสี่ยง สำคัญต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่มากกว่าการมีพี่น้อง หรือญาติที่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าการมีทั้งพ่อและแม่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมกับการมี



ตารางที่ 1 ร้อยละ (%) ความเสี่ยงต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ในประชากรอเมริกันที่แม่ตั้งครรภ์ไม่ได้รับกรดโฟลิก

พี่น้อง/ญาติ	พ่อและแม่ไม่เป็น	พ่อหรือแม่เป็น	พ่อและแม่เป็น
ไม่มีพี่เป็น	0.1	3	34
พี่เป็น 1 คน	3	11	40
พี่เป็น 2 คน	8	19	45
พี่เป็น 1 คน หรือ ญาติลำดับที่ 2 เป็น 1 คน	6	16	43
พี่เป็น 1 คน หรือ ญาติลำดับที่ 3 เป็น 1 คน	4	14	44

พี่ที่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่ 2 คน มีอัตราเสี่ยงที่ทารกจะเป็นปากแหว่งเพดานโหว่มากที่สุดถึงร้อยละ 45 ดังแสดงในตารางที่ 1

Nussbaum และคณะ ในปี ค.ศ. 2007<sup>47</sup> พบว่า ความรุนแรงของภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ภายในญาติพี่น้องมีผลต่อการเกิดซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ หากพบประวัติปากแหว่งชนิดที่มีความรุนแรงมากในครอบครัว จะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดซ้ำมากกว่าชนิดที่มีความรุนแรงน้อย

## 2. เชื้อชาติและอุบัติการณ์

ผลสำรวจโดย IPDTCO ในปี ค.ศ. 2011<sup>6</sup> พบว่าประชากรเชื้อชาติอเมริกาพบอุบัติการณ์การเกิดปากแหว่งเพดานโหว่มากที่สุด คือประมาณ 3.74 คนต่อทารกแรกเกิด 1,000 คน ในขณะที่ประชากรชาวยุโรปมีอุบัติการณ์อยู่ที่ 1.4-1.6 คนต่อทารก 1,000 คน ในขณะที่ประชากรเอเชียมีอุบัติการณ์ประมาณ 0.82-4.04 คนต่อทารกแรกเกิด 1,000 คน และพบน้อยที่สุดในประชากรแอฟริกัน (0.18-1.67 คนต่อทารกแรกเกิด 1,000 คน)

## 3. เพศ

Allam ในปี ค.ศ. 2014<sup>6</sup> พบว่า เพศชายจะพบปากแหว่ง (cleft lip) หรือปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ มากกว่าและรุนแรงกว่าในเพศหญิง ในขณะที่ภาวะเพดานโหว่ (cleft palate) มักพบในเพศหญิง<sup>48</sup>

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมของหญิงขณะตั้งครรภ์ (การสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ หรือยาบางชนิด)

## 4. อายุของแม่

หลายการศึกษา<sup>49-51</sup> พบว่า อายุของแม่ที่มากขึ้นสัมพันธ์

กับอัตราการเกิดปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่บางการศึกษา<sup>52-55</sup> ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว และตั้งข้อสังเกตว่า สาเหตุที่พบทารกปากแหว่งเพดานโหว่มากในกลุ่มแม่อายุมาก อาจเกิดจากการที่อายุของแม่ที่ให้กำเนิดทารกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น Hey และคณะ ในปี ค.ศ. 1967<sup>56</sup> ทำการศึกษาโดยมีการควบคุมอายุพ่อและแม่ และคัดตัวอย่างที่มีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย พบว่า ทารกที่เกิดมาพร้อมกับภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ สัมพันธ์กับแม่อายุมากกว่า 35 ปี ร่วมกับพ่ออายุน้อยกว่า หรือมากกว่า 40 ปี แต่ยังไม่สามารถสรุปแนวโน้มการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับอายุพ่อและแม่ที่ชัดเจนได้

## บทสรุป

ปัญหาปากแหว่งเพดานโหว่เป็นหนึ่งในภาวะความพิการแต่กำเนิดในเด็กแรกเกิดบริเวณใบหน้าและขากรรไกรที่พบบ่อยที่สุด ปัญหาดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องด้านการใช้งาน เช่น การกลืน การออกเสียง และการได้ยิน ตลอดจนความบกพร่องด้านความสวยงามของใบหน้า และมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการดูแลจากผู้เชี่ยวชาญจากสหสาขาวิชาชีพอย่างใกล้ชิดตั้งแต่แรกเกิดจนถึงวัยที่หมดการเจริญเติบโต ดังนั้นทันตแพทย์จึงควรให้ความสำคัญกับปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยด้านพันธุกรรม หรือปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นและสามารถให้ข้อมูลที่ เป็นประโยชน์เหล่านี้แก่ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองเพื่อช่วยเป็นพื้นฐานในการตัดสินใจสำหรับการตั้งครรภ์ครั้งต่อไปได้อย่างปลอดภัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Mossey P, editor. Report of a WHO meeting on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies. WHO;2004.
2. Avantaggiato A, Cura F, Girardi A, Lauritano D. Role of environmental factor in onset of orofacial cleft in Italian population. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery* 2014 Feb14;2(1):3.
3. Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J* 1988;25:16.
4. Andersen P. Epidemiology and etiology of clefts. *Birth Defects* 1971;7:51-3.
5. Chiquet BT, Gene Discovery in Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate[Thesis]. Houston: The University of Texas; 2011.
6. Allam E, Windsor LJ, Stone C. Cleft Lip and Palate: Etiology, Epidemiology, Preventive and Intervention Strategies. *Anat Physiol* 2014;4(3):3-6.
7. Leoyklang P, Siriwan P, and Shotelersuk V. A mutation of the *p63* gene in non syndromic cleft lip. *J Med Genet* 2006;43(6): e28.
8. Puvabanditsin S, Garrow E, Sitburana O, Avila FM, Nabong MY, Biswas A. Synnathia and van der Woude Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2003;40(1):104-6.
9. Little HJ, Rorick NK, Su LI, Baldock C, Malhotra S, Jowitt T, et al. Missense mutations that cause Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome affect the DNA-binding and transcriptional activation functions of IRF6. *Human Molecular Genetics* 2009;18(3):535-45.
10. Angwarawong O, Wipasawong N, Angwarawong T. Treacher Collins Syndrome: Review Literature and Case Report. *Konkhan Dent J* 2016;19(2):159.
11. Tolarova MM. Mandibulofacial Dysostosis (Treacher Collins Syndrome), eMedicine, Nov 2009. Available from: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/946143-treatment>
12. Cohen Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42(5):655-9.
13. Cohen Jr, Kreiborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clin Genet* 1992;41:12-5.
14. Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen V, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediat* 1963;63:991-9.
15. Gorlin R J, Cohen Jr, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. New York: Oxford Univ; 2001.p790.
16. Bush PG, Williams AJ. Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). *Br J Plast Surg*.1983;36(4):434-7.
17. Printzlau A, Andersen M. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41(1):47-52.
18. Jakobsen LP, Ullmann R, Christensen SB, Jensen KE, Molsted K, Henriksen KF, et al. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2. *J Med Genet* 2007;44(6):381-6.
19. Melkonieni M, Koillinen H, Mannikko M, Warman ML, Pihlajamaa T, Kaariainen H, et al. Collagen XI sequence variations in nonsyndromic cleft palate, Robin sequence and micrognathia. *Eur J Hum Genet* 2003;11(3):265-70.
20. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* 1996;54(1):27-33.
21. Lasa CI, Manalo PD. Update and the occurrence rate of the cleft lip and the palate, *Phil J Serg Spec* 1995;50:109-11.
22. Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, Shi M, Weinberg CR, Meyer K. Oral facial clefts and gene polymorphisms in metabolism of folate/one-carbon and vitamin A: a pathway-wide association study. *Genet Epidemiol* 2009;33(3):247-55.
23. Munger RG, Tamura T, Johnston KE, Feldkamp ML, Pfister R, Carey JC. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of oral clefts in their children in Utah. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(2):151-5.
24. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 1999; 134:298-303.
25. Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, Aabyholm F. Maternal smoking and oral clefts. *Epidermiology* 2008;19(4):606-15.
26. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Oro-facial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *American Journal of Human Genetics* 1996;36: 551-61.
27. Willhite CC, Hill RM, Irving DW. Isotretinoin induced craniofacial malformation in humans and hamsters. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl* 1986; 2:193-209.
28. Park-Willie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beque L, Hannisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.



29. Garcia AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999;53:309-17.
30. Limbrid LE, Taylor P. Endocrine disruptors signal the need for receptor models and mechanisms to inform policy. *Cell* 1998;93(2):157-63.
31. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McCoonnaughey DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. (Electronic article). *BMJ* 2007;334:464.
32. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125:12-21.
33. Bille C, Pedersen DA, Andersen AM, Mansilla MA, Murray JC, Christensen K, et al. Autoantibodies to folate receptor alpha during early pregnancy and risk of oral clefts in Denmark. *Pediatric Res* 2010;67(3):274-9.
34. Yazdy MM, Honein MA, Rasmussen SA, Frias JL. Priorities for future public health research in orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2007;44(4):351-7.
35. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol* 2008;37(5):1041-58.
36. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Wyatt PR, Cole DE. Association between folic acid food fortification and congenital orofacial clefts. *J Pediatr* 2003;143(6):805-7.
37. Krapels IP, van Rooij IA, Ocké MC, van Cleef BA, Juijpers-Jagtman AM, Steegers-Theunissen RP. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring. *Eur J Nutr* 2004;43:7-14.
38. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006;17:285-91.
39. Miller RK, Hendrickx AG, Mills JL, Hummler H, Wiegand UW. Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998;12:75-88.
40. Hartmann S, Brors O, Bock J, Blomhoff R, Bausch J, Wiegand UW, et al. Exposure to retinyl esters, retinol, and retinoic acids in non-pregnant women following increasing single and repeated oral doses of vitamin A. *Ann Nutr Metab* 2005;49:155-64.
41. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333:1369-73.
42. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:268-279.
43. Rebordosa C, Kogevinas M, Horvath-Puho E, Norgard B, Morales M, Czeizel AE, et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):178.e171-7.
44. Peterka M, Tvrdek M, Likovský Z, Peterková R, Fára M. Maternal hyperthermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts. *Acta Chir Plast* 1994;36(4):114-8.
45. Hashmi SS, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT. *Birth Defects Research (Part A)* 2010;88:186-94.
46. Bonaiti-Pellie C, Smith C. Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. *J Med Genet* 1974;11(4):374-7.
47. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Saunders; 2007.
48. Lei RL, Chen HS, Huang BY, Chen YC, Chen PK, Lee HY, et al. Population-based study of birth prevalence and factors associated with cleft lip and/or palate in Taiwan 2002-2009. 2013;8:e58690.
49. Womersley J, Stone DH. Epidemiology of facial clefts. *Arch Dis Child* 1987;62:717-20.
50. Saxen I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *Int J Epidemiol* 1974;3:263-70.
51. Shaw GM, Croen LA, Curry CJ. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology* 1991;43:225-8.
52. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:530-5.
53. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and birth defects: a population study. *Lancet* 1991;337:527-30.
54. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and oral cleft malformations: data from a populationbased series of 576,815 consecutive livebirths. *Teratology* 1994;49:448-51.
55. Perry TB, Fraser FC. Paternal age and congenital cleft lip and cleft palate. *Teratology* 1972;6:241-6.
56. Hay S. Incidence of clefts and parental age. *Cleft Palate J* 1967;4:205-13.
57. Mossey PA, Modell B. Epidemiology of Oral Clefts 2012: An International Perspective. In: Cobourne MT, editor *Cleft lip and palate epidemiology aetiology, and treatment*. Basel CH: Karger; 2012. P.1 online resource (ix, 159p.) ill.
58. Mossey PA, Catilla EE, WHO Human Genetics Programme. Global registry and database on craniofacial anomalies: report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. Geneva: World Health Organization; 2003.