

Study of Risk Factors in Children with Cleft Lip and Palate in Syrian Costal Area

Dr. Mounzer Asaad*
Dr. Abdul Jawad Kbaile**
Lama Nadim Hammoud***

(Received 1 / 8 / 2019. Accepted 15 / 10 / 2019)

□ ABSTRACT □

Objective: The aim of this study is to identify the risk factors of the parents which associated with the birth of children with cleft lip and palate.

Materials and methods: The research sample consisted of 98 babies files born with cleft lip and palate (62 boys and 36 girls) who were born in the coastal area hospitals. (25 cases) belong to the obstetric and pediatric hospital in Lattakia and (33 cases) to the obstetric hospital in Tartous during 2012-2017. And added to them the files of (23 cases) that the surgical procedure was performed by the research team at Al-Bassel Hospital in Tartous and (17 cases) of children born in private hospitals during the years 2014-2019 according to the ethical standards stipulated where the approval of one of the parents or guardian was taken. After that, The files recorded for patients were carefully evaluated, data derived and analyzed by SPSS version 20.

Results: The results of the study showed that the most significant risk factors for the incidence of cleft lip and palate were respectively: smoking father (35.7%), mothers who did not take multiple vitamins and minerals during pregnancy (25.5%), smoking mother during pregnancy (22.4%), mothers who did not take folic acid during pregnancy (21.4%), and the occupational risk factor (11.2%) for the mother and (21.4%) for the father.

Conclusion: The main risk factors associated with the development of cleft lip and cleft palate in Syrian Costal Area were positive and passive smoking, obesity, mothers who did not take folic acid, multiple vitamins and minerals during pregnancy, and father and mother work in agriculture

Keywords: Cleft lip, Cleft palate, Risk factors.

** Assistant Professor, Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Assistant Professor, Department of Anatomy, Embryo and Tissues, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

* Ph.D student, Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Tishreen University, Lattakia, Syria.

دراسة عوامل الخطورة عند الأطفال المصابين بشق الشفة وقبة الحنك في المنطقة الساحلية السورية

د. منذر أسعد *

د عبد الجواد قبيلي **

لمى نديم حمود ***

(تاريخ الإيداع 1 / 8 / 2019. قُبِلَ للنشر في 15 / 10 / 2019)

□ ملخص □

الهدف: يهدف البحث إلى تحديد عوامل الخطورة لدى الوالدين والمرتبطة بولادة أطفال مصابين بشق الشفة وقبة الحنك. **المواد والطرق:** تألفت عينة البحث من أصابير 98 مولود بانشقاق الشفة وقبة الحنك (62 صبي، 36 بنت) كانوا قد ولدوا في مشافي المنطقة الساحلية. (25 حالة) تعود لمشفى الولادة والأطفال في اللاذقية و (33 حالة) تعود لمشفى الولادة في طرطوس خلال الأعوام 2012-2017. ويضاف لهم أصابير (23 حالة) تم إجراء العمل الجراحي لهم من قبل فريق البحث في مشفى الباسل في طرطوس إضافة إلى (17 حالة) من أصابير تعود لأطفال ولدوا في مشافي خاصة خلال الأعوام 2014-2019 وفقاً للمعايير الأخلاقية المنصوص عليها حيث تم أخذ موافقة أحد الوالدين أو الوصي. ثم تم تقييم الملفات المسجلة للمرضى بعناية، واستخراج البيانات المتعلقة بالمتغيرات وتحليلها باستخدام برنامج SPSS الإصدار 20.

النتائج: بينت نتائج الدراسة أن عوامل الخطورة الأكثر تأثيراً لحدوث شق الشفة وقبة الحنك كانت على الترتيب كالتالي: التدخين عند الأب بنسبة (35.7%)، الأمهات اللواتي لم يتناولن الفيتامينات والمعادن المتعددة خلال الحمل بنسبة (25.5%)، التدخين خلال الحمل عند الأم بنسبة (22.4%)، وجود تاريخ عائلي بنسبة (22.4%)، الأمهات اللواتي لم يتناولن حمض الفوليك أثناء الحمل بنسبة (21.4%)، أما بالنسبة لعامل المهنة فكانت نسبة الخطورة الكبرى للزراعة حيث بلغت نسبتها عند الأم (11.2%) وعند الأب (21.4%).

الاستنتاجات: كانت عوامل الخطورة الرئيسية المرتبطة بحدوث شق الشفة وقبة الحنك عند المواليد في مشافي المنطقة الساحلية السورية هي التدخين الايجابي والسلبي والسمنة و الأمهات اللواتي لم يتناولن حمض الفوليك والفيتامينات المتعددة والمعادن أثناء الحمل وأيضاً عمل الأب والأم في الزراعة .

الكلمات المفتاحية: شق الشفة، شق قبة الحنك، عوامل الخطورة.

* طالبة دكتوراه- قسم جراحة الفم والفكين - كلية طب الأسنان - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

** أستاذ مساعد - قسم جراحة الفم والفكين - كلية طب الأسنان - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

*** أستاذ مساعد - قسم التشريح والجنين والنسج - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

مقدمة :

يعتبر شق الشفة وقبة الحنك (Cleft lip and palate (CLP) من أكثر التشوهات الخلقية شيوعاً، إذ يؤثر على 1 من كل 700 مولود حي، مع اختلاف جغرافي وعرقي كبير [1]. حيث يحتاج هؤلاء الأطفال إلى علاجات معقدة تشمل الجراحة ، وطب الأسنان، وعلاج النطق ، والتدخلات النفسية والاجتماعية [2]. في حين أن العوامل المسببة لشق الشفة مع/أو بدون قبة الحنك معقدة ومتعددة. وغالباً ما تنتج عن التشارك ما بين العوامل الوراثية والبيئية [3]. يشتمل التطور الفحفي الوجهي على واحدة من أكثر الأحداث تعقيداً أثناء عملية التطور الجنيني ، ويتم تنسيقها من خلال سلسلة من العوامل النسخ الوراثية ، يمكن أن تؤدي الاضطرابات في هذه السلسلة المترابطة بدقة إلى فشل في اندماج عناصر الوجه الأساسية بين الأسبوع السادس والثامن من الحياة داخل الرحم مما يؤدي إلى تشكل شق الشفة [4] بينما يحدث تطور الحنك بين الأسبوع 12 إلى 13 من الحياة الجنينية [5]. إن تعرض الأم للعوامل البيئية خلال فترة التطور الجنيني قد يزيد من احتمالية إصابة الجنين بتشوهات هيكلية تشمل CL/P [6]. إذ تتورط العديد من العوامل بتشكيل الشق منها العوامل الجغرافية، العرق ، تاريخ العائلة ، الجنس ، التعرض لعوامل خطرة في الحمل مثل استهلاك الكحول وتدخين التبغ ، سوء التغذية ، الالتهابات الفيروسية ، بعض الأدوية وأيضاً العوامل المشوهة في مكان العمل أو المنزل. تشير الدراسات إلى أنه حتى السمنة أثناء الحمل قد ترتبط بحدوث CL/P [7]. وبالتالي ، نظراً لوجود نسبة عالية من هذه التشوهات كان الهدف من الدراسة الحالية لتقييم عوامل الخطورة لدى الوالدين وما يرتبط بها من تشوه عند الأطفال الذين يعانون من CL / P.

طرائق البحث ومواده:

تألفت عينة البحث من أضاير مواليد 98 مولود بانشقاق الشفة وقبة الحنك (62 صبي، 36 بنت) كانوا قد ولدوا في مشافي المنطقة الساحلية. (25 حالة) تعود لمشفى التوليد والأطفال في اللاذقية و (33 حالة) تعود لمشفى التوليد في طرطوس خلال الأعوام 2012-2017 ويضاف لهم أضاير (23 حالة) تم إجراء العمل الجراحي لهم من قبل فريق البحث في مشفى الباسل في طرطوس إضافة إلى (17 حالة) من أضاير تعود لأطفال ولدوا في مشافي خاصة خلال الأعوام 2014-2019 وفقاً للمعايير الأخلاقية المنصوص عليها حيث تم أخذ موافقة أحد الوالدين أو الوصي. ثم تم إجراء دراسة استرجاعية لأضاير هؤلاء المواليد وتقييم الملفات المسجلة بعناية ، واستخراج البيانات المتعلقة بالمتغيرات وتحليلها باستخدام برنامج SPSS الإصدار 20.

تصنيف الشق: تم تقسيم عينة البحث إلى 3 مجموعات CL شق شفة، CP شق حنك، CLP شق شفة وقبة حنك معتمدين على موقع الشق ومن ثم قسمنا CL,CLP إلى وحيد أو ثنائي الجانب خضع جميع الأطفال إلى فحص سريري كامل من قبل طبيب الأطفال ومن قبل طبيب الأسنان ومن قبل طبيب القلبية وأخصائي الأذن والأنف والحنجرة.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

جدول رقم (1): عوامل الخطورة لدى الأم

| المتغير | التصنيف | التكرار | النسبة المئوية |
|--------------------|-----------------------------|---------|----------------|
| الجنس | ذكر | 62 | 63.2% |
| | انثى | 36 | 36.7% |
| محافظة | اللاذقية | 42 | 42.8% |
| | طرطوس | 56 | 57.2% |
| دوافع الاستشارة | شق شفة | 28 | 28.5% |
| | شق شفة وقبة حنك | 59 | 60.2% |
| | شق حنك | 11 | 11.2% |
| عوامل الخطورة | تاريخ عائلي | 22 | 22.4% |
| | صلة قري | 10 | 10.2% |
| انتان قبل الولادة | الحصبة | 1 | 1.02% |
| | داء المقوسات | 1 | 1.02% |
| عمر الام | 30 أو أصغر | 41 | 41.8% |
| | 31-40 | 46 | 46.9% |
| | 41 فأكبر | 11 | 11.2% |
| السوابق المرضية | ارتفاع ضغط دم | 4 | 4.1% |
| | السكري | 3 | 3.06% |
| | صرع | 3 | 3.06% |
| | الربو | 3 | 3.06% |
| المشاكل النسائية | خروس | 40 | 40.8% |
| | متكررة الولادة الطفل الثاني | 26 | 26.5% |
| | متكررة الولادة الطفل الثالث | 16 | 16.3% |
| | متكررة الولادة الطفل 4 أو 5 | 16 | 16.3% |
| | طفل ولد ميتا | 6 | 6.1% |
| الوضع الحالي للحمل | ولادة قبل آوانها | 8 | 8.2% |
| | إجهاض | 12 | 12.2% |
| | فترة حمل مرضية | 4 | 4.1% |
| | نزف نسائي | 8 | 8.2% |
| | ارتفاع درجة حرارة | 7 | 7.1% |
| | فقر دم | 9 | 9.2% |

| | | | |
|-------|----|--|--|
| 10.2% | 10 | انتان بالجهاز البولي التناسلي | الأدوية التي تناولتها الأم أثناء الحمل |
| 18.3% | 18 | السمنة | |
| 21.4% | 21 | نقص تناول حمض الفوليك | |
| 25.5% | 25 | نقص تناول الفيتامينات والمعادن المتعددة خلال الحمل | |
| 3.06% | 3 | مضاد اختلاج | أشياء ضارة |
| 3.06% | 3 | مهدئات نفسية | |
| 8.2% | 8 | هرمونات | |
| 4.1% | 4 | الكورتيكوستيروئيدات | عمل الأم: |
| 2.04% | 2 | كحول | |
| 22.4% | 22 | تبغ | |
| 35.7% | 35 | التدخين السلبي | |
| 8.2% | 8 | الاكتئاب | |
| 4.1% | 4 | كوافيرة | لا تعمل |
| 11.2% | 11 | الزراعة | |
| 4.1% | 4 | عاملة تنظيف | |
| 3.06% | 3 | موظفة بالمصبغة | |
| 1.02% | 1 | طبيبة تخدير | |
| 1.02% | 1 | صيدلانية | |
| 3.06% | 3 | موظفة بالمخبر | |
| 25.5% | 25 | مهنة أخرى (موظفة، مدرسة...) | |
| 46.9% | 46 | لا تعمل | |

جدول رقم (2): عوامل الخطورة لدى الأب

| المتغير | التصنيف | التكرار | النسبة المئوية |
|-----------------|-----------------|---------|----------------|
| عمره | 30 أو أصغر | 20 | 20.4% |
| | 31-40 | 52 | 53.06% |
| | 41 فأكثر | 26 | 26.5% |
| السوابق المرضية | ارتفاع ضغط الدم | 5 | 5.1% |
| | السكري | 4 | 4.1% |

| | | |
|---------------|----|-------|
| الصرع | 2 | 2.04% |
| الربو | 4 | 4.1% |
| مضاد اختلاج | 2 | 2.04% |
| كحول | 7 | 7.1% |
| تبغ | 35 | 35.7% |
| مهنة أخرى | 48 | 48.9% |
| حلاق | 3 | 3.06% |
| زراعة | 21 | 21.4% |
| عامل بناء | 9 | 9.2% |
| عامل معادن | 5 | 5.1% |
| مصبغ | 3 | 3.06% |
| دهان | 7 | 7.1% |
| طبيب | 1 | 1.02% |
| صناعة الأحذية | 1 | 1.02% |

المناقشة:

تم العثور على 14 تصنيفاً مختلفاً لشق الشفة وقبة الحنك في الدراسات المرجعية ، ويقسم التصنيف الأكثر استخداماً الشقوق إلى مجموعتين ، شق الشفة مع أو بدون الحنك (CL / P) وشق الحنك (CP) لأنها متميزة من الناحية سواء الجينية أو الوائلية [8,9].

تصنف الشقوق أيضاً إلى معزولة أو مترافقة مع متلازمة حيث أنه ما يقرب من 70 ٪ من CL / P و 50 ٪ من CP تحدث منفردة. الشقوق المعزولة تحدث كنتيجة معقدة للتفاعل بين الاختلافات الوراثية والعوامل البيئية. عندما يحدث واحد أو أكثر من التشوهات العضوية الإضافية ، فإن الشقوق تعتبر متلازمة ، ويمكن تقسيمها إلى فئات مختلفة حيث تم سرد أكثر من 400 اضطرابات وراثية مندلية مرتبطة بشق الشفة وقبة الحنك [4].

من أجل فهم كامل مسببات حدوث الشقوق لا بد أولاً أن نتعرف على كيفية تطور الوجه عند الأجنة وكذلك على نشاط عوامل الخطورة المتعددة التي يمكن أن تتدخل في مراحل مختلفة من تطور الوجه وبالتالي فإن درجة الشق تختلف تبعاً لذلك. يتألف تشكل الوجه من 5 نواتئ الناتئ الجبهي الأنفي واثنتان للفك العلوي والأخير للفك السفلي وتتسأ هذه النواتئ من الميزانشيم المحاط بطانة ظهارية والتي تبطن وتغطي كامل الحفرة الفموية. من المعروف أن الجمجمة البشرية تتكون من desmocranium ، chondrocranium و viscerocranium. جميع هذه الأجزاء لها تأثير كبير على النمو السليم [10].

قد يحدث أن تتدخل بعض العوامل الخارجية المختلفة أثناء عملية التشكل فتوقف أو تغير الدورة الصحيحة لتطور الوجه في أي لحظة أثناء الحمل. إذ أن كلا من النواتئ الوجهية لها دورة نمو خاص بها حيث ينمو الناتئ الجبهي من النواتئ الأنفية المتوسطة والجانبية والتي تحيط بفتحتي الأنف، أما المرحلة التالية هي التحام النواتئ أمامياً مع نواتئ الفك العلوي لتشكيل الشفة العليا ، السنخ والحنك الأولي [11]. حيث أن كلاً من شق الشفة وشق قبة الحنك مختلفان

في طريقة الحدوث، فشق الشفة مرتبط بالفشل في التحام النواتئ الأنفية المتوسطة وناتئ الفك العلوي، بينما يرتبط شق الحنك بفشل التحام نواتئ الحنك بشكل مناسب. إذ تتحرك نواتئ الفك العلوي الملتحمة باتجاه الخلف ولتشكل الحنك الثانوي [12,13].

ارتبطت عدة عوامل بيئية مع حدوث الشق مثل التدخين [3]، استهلاك الكحول [14]، النظام الغذائي [15]، الأدوية [16] والمنتجات الكيماوية [17]. وقد تم حالياً إيلاء اهتمام كبير لتحديد الجينات ذات الصلة مع زيادة التعرض للعوامل البيئية المذكورة [18].

من عوامل الخطورة الجينية وجود تاريخ عائلي سواء عند الأب أو الأم أو في نفس العائلة وهذا ما لاحظناه في دراستنا حيث بلغت نسبته (22.4%) وأكده Perez-Molina [19] و Wehby [20] و Gonzalez [21] حيث أن الوراثة ترفع نسبة الإصابة إلى 3 أضعاف [22]. إذ بلغت نسبة خطورة الوراثة لدى Brito (37%) و Fortaleza (40%) [23] و Martelli-Junior (35%) [24] بينما بلغت عند Moreira 29% [25].

أما بالنسبة لصلة القرى في دراستنا فكانت نسبتها (10.2%) إذ كانت نسبتها في دراسة Silva (8.1%) [26] قريبة من دراسة Brito [23] بينما ارتفعت عند Fortaleza إلى 11.5% ولكنها كانت أعلى من (4%) في دراسة Leite and Koifman [14] ولكن النسبة كانت منخفضة عند Alvarez إلى 5% [27] ومنخفضة أيضاً عند Moreira 4.9% [25] لكنها كانت مرتفعة جداً عند Swami إلى 35.7% [28] وعند Ravichandran إلى 56.8% [29] وعند Sabbagh [30].

العمرية من 30-40 وهذا ما أكده AISHammari [31] حيث أجريت العديد من الدراسات المؤكدة لزيادة خطر الإصابة بـ CL/P كلما كان عمر الأبوين مرتفعاً [32].

العوامل التي قد تفسر العلاقة بين حدوث CL/P والعمر المتقدم للوالدين يعود إلى التغييرات التراكمية في الأعراس الأنثوية GAMETES طوال الحياة نتيجة التعرض للعوامل البيئية أو التغييرات الصباحية عند النساء إذ يصبح الرحم أقل انتقائية للأجنة المعيبة والمشيمة تصبح أكثر نفاذية للعوامل المشوهة [8].

سعت العديد من الدراسات إلى الربط بين عمر الأم والأب مع حدوث CL/P حيث لاحظنا من دراستنا ارتفاع في عمر الوالدين ووافقنا في ذلك Bille [33] و JIA [9].

أما فيما يخص الأمراض العامة فقد تم العثور في دراستنا على ارتباط ضعيف بين تاريخ العائلة من مرض السكري وارتفاع معدل الإصابة بالشقوق حيث بلغت نسبته (3%) ووافقنا في ذلك Carinci et al وبلغت نسبة الإصابة في دراسته 3.1% [34] لكن Correa و Parker أكدوا العلاقة بين السكري وتطور CL/P [35,36].

كان الاكتئاب أو الضغط النفسي عند أمهات الأطفال المصابين بـ CL/P عاملاً تم تحديده في دراستنا بنسبة (8.2%) ووافقنا في ذلك Abdollahifakhim إذ بلغت نسبة الاكتئاب في دراسته (4.2%) [37]. قد يكون المستوى الاجتماعي والاقتصادي، أو نقص الغذاء أو تناول بعض الأدوية هم المسؤولون عن هذه النتيجة. لا يعتبر الاكتئاب عامل خطورة مؤكد للإصابة بـ CL/P أو أن علاجه ومضاعفاته هي المسؤولة عن هذه المشكلة. لذلك يجب مراجعة جميع العادات اليومية ونمط الحياة اليومي لأم الطفل المصاب بالشق.

أما فيما يخص فقر الدم فهي مشكلة يمكن الوقاية منها قبل الحمل ربما نقص الأكسجة بسبب فقر الدم هو الفرضية الأكثر شيوعاً لتحطيم الأنسجة التي يمكن أن تسبب هذا التشوه حيث بلغت نسبة فقر الدم عند أمهات الأطفال المصابين بـ CL/P في دراستنا (9.1%) بينما كانت في دراسة Abdollahifakhim (3.4%) [37].

كما بلغت نسبة ارتفاع الضغط عند أمهات الأطفال المصابين بـ CL/P في دراستنا (4.1%) بينما بلغت في دراسة Abdollahifakhim (3.6%) [37].

أثبتت الدراسات أن تعرض الأم الحامل للنتانات مثل toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes virus يعتبر عامل خطورة في تطور شق الشفة وقبة الحنك [39.38] لكننا لم نلاحظ في دراستنا سوى حالة للتعرض للحصبة وحالة أخرى للتعرض لداء المقوسات.

أما من حيث تورط العوامل البيئية فيعتبر تدخين الأم أحد أكثر الأسباب التي تمت دراستها والتي كانت نتائجها أيضاً كثيرة التباين ويمكن تفسير ذلك من خلال الاختلاف السكاني، الاختلاف في العينات والاختلاف في المكون الوراثي الذي يجعل من الأم أكثر هشاشة للآثار الجانبية للتدخين [40].

حيث أثبتت الدراسات على أن العلاقة بين تدخين الأم أثناء الحمل وشق الشفة وقبة الحنك ذات دلالة إحصائية [41]. حيث أظهر Wehby أن التدخين يمنع التئام النتوءات الحنكية ويؤثر على تكاثر الخلايا ويقود إلى موت الخلايا الظهارية على الحواف الأنسية [20].

تزداد الخطورة لدى الأمهات غير المدخنات واللواتي يتعرضن للتدخين السلبي حيث لاحظنا من خلال دراستنا أن تدخين الأب والأم (السلبي أو الفعال) خلال مرحلة المبكرة من الحمل يترافق مع ازدياد هام لولادة طفل مصاب بـ CLP وهذا ما لاحظناه في دراستنا من ارتفاع نسبة تدخين الأم إلى (22.4%) والأب إلى (35.7%) وهذا ما أكدته Zhang [3] وتختلف نسبة خطورة التدخين بين الدراسات إذ أظهر Nilsson أن نسبة خطورة تدخين الأم الحامل 11.5% [42] بينما ارتفعت النسبة إلى 45% عند Little [43].

أكد Honein في دراسته حول تعرض الأم غير المدخنة للتدخين السلبي بأنه لا يترافق مع إصابة طفلها بـ CLP وأكد أيضاً وجود علاقة متواضعة بين تدخين الأم وإصابة طفلها بـ CLP [44].

أما بالنسبة لدراسة لنظام الغذائي فقد أكدت معظم الدراسات على أنه ذو تأثير محدود في حدوث CL/P لكن بعض المواد الغذائية مثل الفولات، النياسين، الثيامين، الفيتامينات B6-B12، الريبوفلافين، الزنك، الأحماض الأمينية والكربوهيدرات ارتبطت مع عيوب الأنبوب العصبي بما في ذلك شق الشفة وقبة الحنك [45].

هناك حالياً إجماع على أن تناول مكملات حمض الفوليك تقلل إلى حد كبير من خطر عيوب الأنبوب العصبي [46]. وقد لاحظنا من خلال دراستنا وجود ارتباط وثيق بين نقص تناول حمض الفوليك وازدياد نسبة حدوث الشق وهذا ما أكدته Badovinac et al [47] و Murthy [48]. ونصحت منظمة الصحة العالمية باستخدامه لمدة 12 أسبوع قبل الحمل ولكن لا يوجد أي دليل واضح إلى أنه يمنع حدوث CL/P [49].

في دراسة Shaw et al للنساء اللواتي تناولن فيتامينات متعددة محتوية على حمض الفوليك لديهم ميل 25-50% لانقاص خطورة حدوث CL/P مقارنة بالنساء اللواتي لم يتناولن هذه الفيتامينات [50].

بالنسبة لرأي O'Neill فإن جرعة حمض الفوليك (400 ميكروغرام في اليوم) في مراحل الحمل المبكرة يبدو بأنها تنقص خطورة حدوث شقوق الشفة المعزولة (مع أو بدون شق الحنك) حوالي الثلث إذ يدعي بعض المؤلفون أن الفيتامينات والعوامل الغذائية الأخرى مثل اتباع نظام غذائي غني بالفواكه والخضروات وغيرها من التي تحتوي على الفولات قد توفر فائدة إضافية. وفقاً لدراسة O'Neill، كان خطر شق الشفة أقل بين النساء اللاتي تناولن نظام غذائي غني بالفولات وأخذن أيضاً مكملات حمض الفوليك والفيتامينات المتعددة خلال الحمل. لكن فعل حمض الفوليك لا يوفر الحماية ضد شق الحنك وحده [51].

أظهرت دراستنا ازدياد نسبة حدوث الشقوق مع نقص تناول الفيتامينات والمعادن المتعددة خلال الحمل حيث بلغت نسبته (25.5%) ووافقنا في ذلك Castro [52]. بينما لاحظ Munger في دراسته عند الأمهات في الفلبين أن طعام الأم الفقير بفيتامين B6 يترافق مع ارتفاع في خطورة الإصابة بـ CL/P [53].

وفق لدراسة لـ Johansen في النروج بين أن تناول فيتامين A يترافق مع خطورة أقل لشق الحنك لوحده ولا يوجد أي دليل لزيادة خطورة حدوث الشق عند النساء الحوامل عند تناول نسبة أعلى من 5% [54] لكن تناوله بكميات كبيرة غير مرغوب بالتأكيد [55].

بينما أظهر Hozyasz أن المستويات المنخفضة من الزنك يمكن أن تلعب دوراً في أمراض الشقوق، حيث أكدت نتائج دراسته على الترافق بين تركيز الزنك المنخفض عند الأم وخطورة حدوث CL/P بشكل ملحوظ [57.56].

كما بين Munger أن تركيز الزنك المنخفض هو عامل خطورة لحدوث CL/P وأن انتشار الشقوق مرتفع لدى الأمهات ذو تركيز الزنك البلازمي المنخفض ولكن لم يتم العثور على مثل هذا الارتباط في ولاية Utah [58].

وأيضاً أظهر Tamura أن تركيز الزنك المرتفع عند النساء الحوامل يترافق مع خطورة أقل لحدوث الشق [59] تبين في دراسة لـ Kraples أن الزنك و الـ myo-inositol عاملان مهمان في حدوث CL / P ، لأن انخفاض تركيز مصل الأم من myo-inositol ($13.5 > \text{mmol/L}$) وانخفاض تركيز الزنك في خلايا الدم الحمراء (mmol/L) > 189 يؤدي إلى زيادة خطورة حدوث CL / P [60].

حسب Huber لم يظهر ارتباط بين حدوث CL/P والوارد الغذائي من النترات والنترت والنترامين [61].

قد يكون لبعض المهن التي تقوم بها الأم الحامل ذات صلة كبيرة بحدوث CL/P وخصوصاً الضغوط الاجتماعية التي لا تسمح لكل امرأة بالتوقف عن العمل أثناء الحمل إذ قد تكون بيئة مكان العمل مؤهبة لتعرض بعض النساء للعديد من المؤثرات التي تزيد من خطورة حدوث CL/P.

بعض المهن التي تم الإبلاغ عنها كعامل خطورة في حدوث CL/P ، هي تصفيف الشعر ، الزراعة ، ودباغة الجلود أو صناعة الأحذية كما وكذلك التعرض للمبيدات الحشرية والرصاص حيث أكد ذلك كل من Bianchi , Garcia , Lorente , Wyszynski [65.64.63.62].

بالنسبة للمذيبات مثل (الدهان، البنزين، الأصبغة ، المواد اللاصقة، المنظفات ومواد التجميل المنظفة) لاحظنا من خلال دراستنا أن تعرض الأم لهذه المذيبات في مجال العمل يزيد خطورة الإصابة بشقوق الشفة وقبة الحنك ووافقنا في ذلك Chevrier , Lorente , Garlantezec [67.66.64]. إذ أن عمل الأم الحامل في مخبر طبي أو مصففة للشعر وفي مجال التنظيف يتعرضون بشكل كبير لهذه المواد.

أما بالتطرق للمبيدات الحشرية فمنذ عام 1940 كان هناك زيادة هائلة في جميع أنحاء العالم في استخدام مبيدات الأعشاب والمبيدات الحشرية والفطرية في مجال الزراعة يشتهر بأن بعض هذه المواد الكيميائية قد تكون مشوهة، مسببة للطفرة أو السرطان في الحيوانات [69.68] وهذا ما لاحظناه في دراستنا من ارتفاع في نسبة الشقوق عند الآباء والأمهات العاملين في هذا المجال حيث بلغت نسبة عمل الأم (11.2%) بينما بلغت نسبة عمل الأب في (21.4%) ربما يعود ذلك أيضاً لنقص التغذية وتدني الحالة الاجتماعية الاقتصادية لهذه الأسر.

وأيضاً يمكن اعتبار تعليم الأم المنخفض عامل خطورة لولادة أطفال مصابين CL/P حسب Kraples & Mirilas [71.70]. وهذا ما لاحظناه في دراستنا إذ كان المستوى الاجتماعي الاقتصادي لنسبة كبيرة من الآباء متدنياً قد يؤثر هذا العامل على تغذية الأم أو الرعاية الأولية حيث وجدنا أن نسبة كبيرة من الآباء ينتمون لفئات مهنية مثل

(عمال بناء 9.2%، مزارعين 21.4%، حدادين 5.1%، دهانين 7%) وهذا ما أكده Krapels في دراسته حول علاقة العمل ببعض الأمراض فلاحظ وجود علاقة بين المزارعين، رجال الإطفاء، ميكانيكي السيارات، الحدادين بولادة أطفال يعانون من CL/P [70]. في أما في دراسة Desrosiers و Herring كان الأطفال العائدون لآباء يعملون في حقل (الزراعة، ميكانيك السيارات)، هم الأكثر إصابة بالعيوب الخلقية [72].

وقد بينت دراستنا أيضاً وجود ارتباط ما بين الحالات التي تعرضت فيها الأمهات الحوامل للنزف خلال فترة الحمل وعولجن بهرمون البروجسترون وحدوث CL/P إذ بلغت نسبته (8.2%) وهذا يتفق مع ملاحظة كل من Eibs و Tummler [74.73].

أما فيما يتعلق بخصوص تعرض أمهات الأطفال المصابين بـ CLP لارتفاع درجة حرارة الأم < 1.5 درجة بسبب الانفلونزا في الثلث الأول من الحمل فقد بلغت نسبته (7.1%) في دراستنا وهذا ما أكده Hashmi & Wang ويزداد هذا الخطر في حال عدم تناول خافضات للتحكم بالحرارة المرتفعة [76.75].

ووجدنا في دراستنا بأن نسبة الأمهات المصابين بالسمنة $25 \leq BMI \leq 30$ واللواتي أنجب أطفالاً مصابين بـ CL/P (18.3%) ووافقنا في ذلك Kutbi [77] و Blomberg & Blanco [79.78] وأيضاً Izedonmwen [80]. وفي دراسة أخرى لـ Moore أثبت أن السمنة هي عامل خطورة على تطور العيوب الخلقية وبأن التآزر بين السمنة عند الأم الحامل ومرض السكري له دور كبير في التسبب بالتشوهات الخلقية [81].

يرتبط تناول بعض الأدوية أيضاً مع مخاطر كبيرة للاستعداد لحدوث CL/P. وفقاً لـ FDA (إدارة الغذاء والدواء) تصنف الأدوية إلى خمس فئات (الفئة A، B، C، D، X)، والتي تصف الفوائد والمخاطر المحتملة لاستخدام الدواء عند النساء الحوامل.

فيما يتعلق بالأدوية المضادة للصرع فقد لاحظنا تأثيرها في زيادة خطورة حدوث CL/P وهذا ما أكده werler [82] ربما يعود ذلك إلى أن هذه الأدوية تسبب ضعف امتصاص الفولات أو بمثابة مانع امتصاص وهذا يقود إلى انخفاض مستويات periconceptional folate levels عند النساء الحوامل المصابات بالصرع وبالتالي حدوث تشوهات جنينية [83]. أما بالنسبة لاستخدام البينزوديازيبام خصوصاً diazepam أثناء الحمل فقد لاحظنا من خلال دراستنا وجود ارتباط ضعيف ما بين الأمهات اللواتي تناولنه خلال فترة الحمل وزيادة خطورة ولادة طفل مصاب بـ CL/P ووافقنا في ذلك Rosenberg و Dolovich [84.85].

أما بالنسبة للعلاقة بين استخدام الستيرويدات القشرية أثناء الحمل وخطورة CL/P ما زالت تحت جدل علمي. حيث أظهرت دراستنا ارتباط ضعيف بنسبة (4.1%) بين استخدامها وحدوث CL/P ووافقنا في ذلك Hviid&Skuladottir [16.86] وقد أوصى الحذر في استخدام الستيرويدات القشرية أثناء الحمل.

بينما أكد Carmichael في دراسته إلى ازدياد خطورة حدوث شق الشفة مع أو بدون شق الحنك عند النساء اللواتي يتعاطين الكورتيكوستيرويدات خلال الثلث الأول من الحمل [87].

بينما اقترح Park-Wyllie أن البريدينيولون لا يمكن اعتباره عامل مشوه عند تناوله بالجرعات العلاجية [88] لكنه يسبب خطورة متزايدة في الدراسات التي أجريت على الحيوانات [89].

أخيراً كانت نسبة حدوث الشق في دراستنا أعلى عند الطفل الأول في العائلة يليها الطفل الثاني بشكل مشابه لـ Khazaei [90].

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج من دراستنا أن هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تتشارك في حدوث CL/P، ولكن كان من الواضح في دراستنا أن عوامل الخطورة الرئيسية المرتبطة بحدوث CLP عند المواليد في مشافي المنطقة الساحلية هي التدخين عند الأم والأب والسمنة عند الأم الحامل ونقص تناول حمض الفوليك ونقص تناول الفيتامينات والمعادن المتعددة خلال الحمل وأيضاً كانت خطورة عمل الأب والأم بالزراعة عاملاً تم تحديده.

أما بقية عوامل الخطورة التي ذكرناها في البحث لم تكن ذات دلالة إحصائية على تأثيرها المباشر في إحداث CLP وبالتالي قد يعود ذلك إلى نقص في البيانات التي لم نحصل عليها بسهولة أو أنه قد تم التضليل في إعطاء المعلومات.

المراجع :

- 1.MURRAY, J.C. *Gene/Environment Causes of Cleft Lip and/or Palate*. Clin Genet, Vol.61,2002 ,P.248-256.
- 2.DIXON, M.J; MARAZITA, M.L; BEATY, e T.H; MURRAY, J.C. *Cleft Lip and Palate: Understanding Genetic and Environmental Influences*. Nat Rev Genet, Vol.12,2011,P.167-178.
- 3.ZHANG, B; JIAO, X; MAO, L; XUE, J. *Maternal Cigarette Smoking and The Associated Risk of Having a Child with Orofacial Clefts in China: A Case-Control Study*. J Craniomaxillofac Surg, Vol.39,2011,P.313-8.
- 4.STANIER, P; MOORE, G.E. *Genetics of Cleft Lip and Palate: Syndromic Genes Contribute to The Incidence of Non-syndromic Clefts*. Hum Mol Genet, Vol.13,2004, P.73-81.
- 5.BURG, M. L; CHAI, Y; YAO, C. A; MAGEE, W; FIGUEIREDO, J. C. *Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate*. Front. Physiol, Vol.7,No.67,2016 ,P.
- 6.LEBBY, K.D; TAN, F; BROWN, C.P. *Maternal Factors and Disparities Associated with Oral Clefts*. Ethn Dis, Vol.20,2010,P.S1-146.
7. LITIN, S. *Mayo Clinic Family Health Book*. 2009: 4th edition.
- 8.HERKRATH, A.P; HERKRATH, F.J; REBELO, M.A; VETTORE, M.V. *Parental Age as a Risk Factor for Non-Syndromic Oral Clefts: A Meta-Analysis*. J Dent, Vol.40,2012 ,P.3-14.
- 9.JIA, Z.L; SHI, B; CHEN, C.H; SHI, J.Y; WU, J; XU, X. *Maternal Malnutrition, Environmental Exposure During Pregnancy and The Risk of Non-Syndromic Orofacial Clefts*. Oral Dis, Vol.17,2011, P.584-9.
- 10.MARS, M; HOUSTON, W.J. *A Preliminary Study of Facial Growth and Morphology in Unoperated Male Unilateral Cleft Lip and Palate Subjects Over 13 years of Age*. Cleft Palate J, Vol.27,No.1,1990 ,P.7-10.
- 11.SFORZA, C; FERRARIO, V.F. *Three-Dimensional Analysis of Facial Morphology: Growth, Development and Aging of the Orolabial Region*. Ital J Anat Embryol, Vol.115,No.1-2,2010, P.141-145.
- 12.KREIBORGE, S; HERMAN, N.V; DARVANN, T.A. *Cleft Lip and Palate: Characteristics of Facial Morphology and Growth in Infants with Clefts*. Springer Berlin Heidelberg. Vol.3,2006,P.225-235.
- 13.MOSSEY, P.A; BATRA, P; MCINTYRE, G.T. *The Parental Dentocraniofacial Phenotype — An Orofacial Clefting Microform*. Cleft Palate- CraniofacJ. Vol.47, No.1, 2010, P. 22-34.

14. LEITE, I.C; KOIFMAN, S. *Oral Clefts, Consanguinity, Parental Tobacco and Alcohol Use: A Case-Control Study in Rio de Janeiro, Brazil*. Braz Oral Res. Vol.23, No.1, 2009,P.31-7.
15. VAN BEYNUM, I.M; KAPUSTA, L; BAKKER, M.K; DEN HEIJER, M; BLOM, H.J; DE WALL, H.E. *Protective Effect of Periconceptional Folic Acid Supplements on the Risk of Congenital Heart Defects: A Registry-Based Case-Control Study in the Northern Netherlands*. Eur Heart J. Vol.31, 2010,P.464-71.
16. HVIID, A; MOLGAARD-NIELSEN, D. *Corticosteroid Use During Pregnancy and Risk of Orofacial Clefts*. CMAJ. Vol.183, 2011,P. 796-804.
17. GARLANTEZEC, R; MONFORT, C; ROUGET, F; CORDIER, S. *Maternal Occupational Exposure to Solvents and Congenital Malformations: A Prospective Study in the General Population*. Occup Environ Med. Vol.66, 2009,P. 456-63.
18. STUPPIA, L; CAPOGRECO, M; MARZO, G; La ROVERE, D; ANTONUCCI, I; GATTA, V, et al. *Genetics of Syndromic and Nonsyndromic Cleft Lip and Palate*. J Craniofac Surg. Vol.22, 2011,P.1722-6.
19. GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L; MONLLEO, I.L. *Risk Factors and The Prevention of Oral Clefts*. Braz Oral Res. 2014 Jan, Vol.12, No.28, 2014,P.1-5.
20. WEHBY, G.L; URIBE, L.M; WILCOX, A.J; CHRISTENSEN, K; ROMITTI, P.A; MUNGER, R.G et al. *Interaction Between Smoking and Body Mass Index and Risk of Oral Clefts*. Ann Epidemiol. Vol.27,No.2, 2017,P.103-107.e2.
21. ACUNA-GONZALES, G; MEDINA-SOLIS, C.E; MAUPOME, G; ESCOFFIE-RAMIREZ, M; HERNANDEZ-ROMANO, J; MARQUEZ- CORONA MDE, L, et al. *Family History and Socioeconomic Risk Factors for Non-syndromic Cleft Lip and Palate: a Matched Case-Control Study in a Less Developed Country*. Biomedica, Vol.31, 2011,P.381-91.
22. BEATY, T.H; MARAZITA, M.L; LESLIE, E.J. *Genetic Factors Influencing Risk to Orofacial Clefts: Today's Challenges and Tomorrow's Opportunities*. F1000 Res Vol.5,No.0,2016.
23. BRITO, L.A; CRUZ, L.A; ROCHA, K.M; BARBARA, L.K; SILVA, C.B; BUENO, D.F et al. *Genetic Contribution for Non-syndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate (NS CL/P) in Different Regions of Brazil and Implications for Association Studies*. Am J Med Genet A. Vol.155, No.7, 2011,P. 1581-7.
24. MARTELLI, D.R; BONAN, P.R; SOARES, M.C; PARANAIBA, L.R; MARTELLI-Júnior, H. *Analysis of Familial Incidence of Non-syndromic Cleft Lip and Palate in a Brazilian Population*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Vol.15, No.6, 2010,P. 898-901.
25. MOREIRA, S.H; MACHADO, A.R; AQUINO, N.S; RANGEL, CA.AL; MARTELLI-Júnior, H; COLETTA, D.R. *Epidemiological Features of Patients with Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate in Western Parana*. Braz J Oral Sci, Vol.15,No.1, 2016.
26. SILVA, HP.V; ARRUDA, TT.S; SOUZA, KS.C; BEZERRA, J.F; LEITE, G.CP; BRITO, ME.F ; LIMA, D.M; LUCHESSI, A.D; BORTOLIN, R.H; URURAHY, MA.G; REZENDE, A.A. *Risk Factors and Comorbidities in Brazilian Patients with Orofacial Clefts*. Braz. Oral Res, Vol.32, 2018 ,P.24.
27. ALVAREZ, C.W; GUION-ALMEIDA, M.L; RICHIERI-COSTA, A. *Clinical and Genetic Study on 356 Brazilian Patients with a Distinct Phenotype of Cleft Lip and Palate without Alveolar Ridge Involvement*. J Craniofac Surg, Vol.42, No.8, 2014, 1952-7.

28. RAJESH, S, SWAMI, L; PRASHANT, M. *Assessment of Prevalence Pattern of Orofacial Clefting and Etiological Risk Factors in Children with Cleft Lip and/ or Palate*. Annals of International Medical and Dental Research, Vol.4, No.3.
29. RAVICHANDRAN, K; SHOUKRI, M; ALJOHAR, A; SHAZIA, N.S; AL-TWAIJRI, Y; AL JARBA, I. *Consanguinity and Occurrence of Cleft Lip/Palate: A Hospital-Based Registry Study in Riyadh*. Am J Med Genet A, Vol.158, No.3, 2012, P. 541-6.
30. SABBAGH, H.J; HASSAN, M.H; INNES, N.P; BAIK, A.A; MOSSEY, P.A. *Parental Consanguinity and Nonsyndromic Orofacial Clefts in Children: a Systematic Review and Meta-Analyses*. Cleft Palate Craniofac J, Vol.51, No.5, 2014, P.501-13.
31. AlShammari, F.A; AlShammari, H.D; Alshubmi, R.H; Aledaili, A.E; Alhobeira, A.H; Ahmed, G.H. *Prevalence and Incidence of Orofacial Cleft Anomalies in Children with Cleft Lip and Palate Associated with Etiological Deformities in Hail Region, Saudi Arabia*. International Journal of Dental Sciences and Research, Vol. 5, No. 6, 2017, P. 141-145.
32. BERG, E; LIE, R.T; SIVERTSEN, Å; HAALAND, Ø.A. *Parental Age and The Risk of Isolated Cleft Lip: A Registry-Based Study*. Ann Epidemiol, Vol.25, No.12, 2015, P.942-7.
33. BILLE, C; WINTHER, J.F; BAUTZ, A; MURRAY, J.C; OLSEN, J; CHRISTENSEN, K. *Cancer Risk in Persons with Oral Cleft – A Population-Based Study of 8,093 cases*. Am J Epidemiol, Vol.161, 2005, P.1047-55.
34. CARINCI, F; RULLO, R; FARINA, A; MORANO, D; FESTA, V.M; MAZZARELLA, N. *Non-Syndromic Orofacial Clefts in Southern Italy: Pattern Analysis According to Gender, History of Maternal Smoking, Folic Acid Intake and Familial Diabetes*. J Craniomaxillofac Surg, Vol.33, 2005, P.91-4.
35. CORREA, A; GILBOA, S. M.; BESSER, L. M; BOTTO, L. D; MOORE, C. A; HOBBS, C. A; CLEVES, M. A; RIEHLE-COLARUSSO, T. J; WALLER, D.K; REECE, E. A. *Diabetes Mellitus and Birth Defects*. Am.J. Obstet. Gynecol, Vol.199, No.3, 2008, P. 1-9.
36. PARKER, S. E; WERLER, M. M; SHAW, G. M; ANDERKA, M; YAZDY, M.M. *National Birth Defects Prevention Study; Dietary Glycemic Index and The Risk of Birth Defects*. Am. J. Epidemiol., Vol.176, No.12, 2012, P.1110-20.
37. ABDOLLAHIFAKHIM, SH; MOUSAVIAGDAS, M; SOHRABPOUR, M. *Study of Risk Factors Related to the Orofacial Clefts in Eastern Azerbaijan, Iran: Population-Based from 2000 to 2015*. International Journal of Epidemiologic Research, Vol.3, No.4, 2016, P. 336-344.
38. ACS, N; BANHIDY, F; PUHO, E; CZEIZEL, A.E. *Maternal Influenza During Pregnancy and Risk of Congenital Abnormalities in Offspring*. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology, Vol.73, No.12, 2005, P. 989-96.
39. Norma Oficial Mexicana, NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica, diario oficial de la federación. Available online at: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5288225&fecha=19/02/2013 (Accessed May 30, 2016). 2013.
40. SHI, M; CHRISTENSEN, K; WEINBERG, C.R; ROMITTI, P; BATHUM, L; LOZADA, A. *Orofacial Cleft Risk is Increased with Maternal Smoking and Specific Detoxification-Gene Variants*. Am J Hum Genet, Vol.80, 2007, P.76-90.
41. LITTLE, J; CARDY, A; MUNGER, R.G. *Tobacco Smoking and Oral Clefts: A Meta-Analysis*. Bull World Health Organ, Vol.82, 2004, P.213-8.

- 42.NILSSON, S; MERLO, J; LYBERG-ÅHLANDER,V; PSOUNI, E. *Psychotropic Drug Use in Adolescents Born with an Orofacial Cleft: A Population-Based Study*. BMJ Open, Vol.5, No.4, 2015, P. e005306.
- 43.LITTLE, J; CARDY, A; ARSLAN, M.T; GILMOUR, M; MOSSEY, P.A. *Smoking and Orofacial Clefts: a United Kingdom-Based Case-Control Study*. Cleft Palate Craniofac J, Vol.41, No.4, 2004, P.381-6.
- 44.HONEIN, M.A; RASMUSSEN, S.A; REEFHUIS,J; ROMITTI, P.A, LAMMER, E.J; SUN, L. *Maternal Smoking and Environmental Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Orofacial Clefts*. Epidemiology, Vol.18, 2007,P.226-33.
- 45.KRAPLES, I.P; VAN ROOIJ, I.A; OCKE, M.C; WEST, C.E; VAN DER HORST, C.M; STEEGERS-THEUNISSEN, R.P. *Maternal Nutritional Status and The Risk for Orofacial Cleft Offspring in Humans*. J Nutr, Vol.134, 2004,P. 3106-13.
- 46.KELLY, D; O'DOWD, T; REULBACH, U. *Use of Folic Acid Supplements and Risk of Cleft Lip and Palate in Infants: A Population-Based Cohort Study*. Br J Gen Pract, Vol.62, No.600, 2012, P.466-472
- 47.BADOVINAC, R.L; WERLER, M.M; WILLIAMS, P.L; KELSEY, K.T; HAYES, C. *Folic Acid-Containing Supplement Consumption During Pregnancy and Risk For Oral Clefts: A Meta-Analysis*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, Vol.79, 2007, P. 8-15.
- 48.MURTHY, GVS; KOLLI, S.R; NEOGI, S.B. *A Mixed-Method Study to Determine the Benefits of Periconceptional Folic Acid Supplementation and Effects of Folic Acid Deficiency in Mothers on Birth Outcomes*. Eysenbach G, ed. JMIR Research Protocols, Vol.5, No.2, 2016, P. e129.
- 49.MCKINNEY, C.M; CHOWCHUEN, B; PITIPHAT, W; DEROUEN, T; PISEK, A; GODFREY, K. *Micronutrients and Oral Clefts: A Case-Control Study*. J Dent Res, Vol.92, No.12, 2013, P.1089-94.
- 50.SHAW, G.M; LAMMER, E.J; WASSERMAN, C.R; O'MALLEY, C.D; TOLAROVA, M.M. *Risks of Orofacial Clefts in Children Born to Women Using Multivitamins Containing Folic Acid Periconceptionally*. Lancet, Vol.346, No.8972, 1995, P.393-396.
51. O'NEILL, J. *Do Folic Acid Supplements Reduce Facial Clefts?.* Evid Based Dent, Vol.9, No.3, 2008, P.82-83
- 52.CASTRO, A.E; ALFARO, A.L; Llanos, G.A; ROMAN, C.A; IBARRA, G.F; RAMIREZ, O.J; Llanes, M.J. *Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study*. Iranian Journal of Otorhinolaryngology, Vol.29, No.93,2017 .
- 53.MUNGER, R.G; SAUBERLICH, H.E; CORCORAN, C; NEPOMUCENO, B; DAACK-HIRSCH, S; SOLON, F.S. *Maternal Vitamin B-6 and Folate Status and Risk of Oral Cleft Birth Defects in the Philippines*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, Vol.70, No.7, 2004, P. 464-471.
- 54.JOHANSEN, A.M; LIE, R.T; WILCOX, A.J; ANDERSEN, L.F; DREVON, C.A. *Maternal Dietary Intake of Vitamin A and Risk of Orofacial Clefts: A Population-Based Case-Control Study in Norway*. Am J Epidemiol, Vol.167, No.10, 2008, P.164-170
- 55.HOZYAS, K; CHELCHOWSKA, M; SUROWIEC, Z. *Plasma Vitamin A in Mothers of Children with Orofacial Clefts*.Ginekol Pol, Vol.75, No.2, 2004, P.139-44.
- 56.HOZYASZ, K.K; RUSZCZYNSKA, A; BULSKA, E. *Niskie Stężenia Cynku I Wysokie Stężenia Miedzi w Surowicy Matek Dzieci z Izolowanym Rozszczepem Wargi i Podniebienia*. Wiad Lek, Vol.58, No.7-8, 2005, P.382-385

- 57.HOZYASZ, K.K; KACZMARCZYK, M; DUDZIK, J; BULSKA, E; DUDKIEWICZ, Z; SZYMANSKI, M. Relation Between the Concentration Of zinc in Maternal Whole Blood and the Risk of an Infant Being Born with an Orofacial Cleft. *Br J Oral Maxillofac Surg*, Vol.47, No.6, 2009, P. 466-469.
- 58.MUNGER, R.G; TAMURA, T; JOHNSTON, K.E; FELDKAMP, M.L; PFISTER, R; CAREY, J.C. *Plasma Zinc Concentrations of Mothers and The Risk of Oral Clefts in Their Children in Utah*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, Vol.85, No.2, 2009, P.151-155.
- 59.TAMURA, T; MUNGER, R.G; CORCORAN, C; BACAYAO, J.Y; 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 Res A Clin Mol Teratol*, Vol.73, No.9, 2005, P.612-616.
- 60.KRAPELS, I.P; ROOIJ, I.A; WEVERS, R.A; ZIELHUIS, G.A; SPAUWEN, P.H; BRUSSEL, W. Myo-Inositol, Glucose and Zincstatus as Risk Factors for Non-Syndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in Offspring: A Case-Control Study. *BJOG*, Vol.111, No.7, 2004, P. 661-668.
- 61.HUBER, J.C; BRENDER, J.D; ZHENG, Q; SHARKEY, J.R; VUONG, A.M; SHINDE, M.U. *National Birth Defects Prevention Study. Maternal dietary intake of Nitrates, Nitrites and Nitrosamines and Selected Birth Defects in Offspring: A Case-Control Study*. *Nutr J*, Vol.12, 2013, P. 34.
- 62.BIANCHI, F; CIANCIULLI, D; PIERINI, A; COSTANTINI, A. *Congenital Malformations and Maternal Occupation: A Registry Based Case-Control Study*. *Occup Environ Med*, Vol.54, No.4, 1997, P.223-228.
- 63.GARCIA, A.M; FLETCHER, T; BENAVIDES, F.G; ORTS, E. *Parental Agricultural Work and Selected Congenital Malformations*. *Am J Epidemiol*, Vol.149, No.1, 1999, P.64-74.
- 64.LORENTE, C; CORDIER, S; BERGERET, A; DE WALLE, H.E; GOUJARD, J; AYME, S. *Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group.: Maternal occupational risk factors for oral clefts*. *Scand J Work Environ Health*, Vol.26, No.2, 2000, P. 137-145.
- 65.WYSZYNSKI, D.F; PERANDONES, C; BENNUM, R.D. *Attitudes Toward Prenatal Diagnosis, Termination of Pregnancy, and Reproduction by Parents of Children with Nonsyndromic Oral Clefts in Argentina*. *Prenat Diagn*, Vol.23, No.9, 2003, P. 722-727.
- 66.CHEVRIER, C; DANANCHE, B; BAHUAU, M; NELVA, A; HERMAN, C; FRANCANNET, C. *Occupational Exposure to Organic Solvent Mixtures During Pregnancy and The Risk of Non-Syndromic Oral Clefts*. *Occup Environ Med*, Vol.63, 2006, P. 617-23.
- 67.GARLANTEZEC, R; MONFORT, C; ROUGET, F; CORDIER, S. *Maternal Occupational Exposure to Solvents and Congenital Malformations: A Prospective Study in the General Population*. *Occup Environ Med*, Vol.66, 2009, P. 456-63.
- 68.YANG, W; CARMICHEAL, S.L; ROBERTS, E.M; KEGLEY, S.E; PADULA, A.M. *Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in The San Joaquin Valley of California*. *American journal of epidemiology*, Vol.179, No.6, 2014, P.740-8.
- 69.BENEDETTI, D; NUNES, E; SARMENTO, M; PORTO, C; DOS SANTOS, C.E; DIAS, J.F. *Genetic Damage in Soybean Workers Exposed to Pesticides: Evaluation with The Comet and Buccal Micronucleus Cytome Assays*. *Mutation research*, Vol.752, No.1-2, 2013, P.28-33.

- 70.KRAPELS, I.P; ZIELHUIS, G.A; VROOM, F; DE JONG-VAN DEN BERG, L; KUIJPERS-JAGTMAN, A.M; VAN DER MOLEN, ABM. *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, Vol.76, No.8, 2006, P.613-20.
- 71.MIRILAS, P; MENTESSIDOU, A; KONTIS, E; ASIMAKIDOU, M; MOXHAM, B.J; PETROPOULOS, A.S. *Parental Exposures and Risk of Nonsyndromic Orofacial Clefts in Offspring: A Case-Control Study in Greece*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, Vol.75, No.5, 2011, P.695-9.
- 72.DESROSIERS, T.A; HERRING, A.H; SHAPIRA, S.K; HOOIVELD, M; LUBEN, T.J; HERDT-LOSAVIO, M.L. *Paternal Occupation and Birth Defects: Findings From The National Birth Defects Prevention Study*. Occup Environ Med, Vol.69, No.8, 2012, P. 534-42.
- 73.EIBS, H.G; SPIELMANN, H; HAGELE, M. *Teratogenic Effects of Cyproterone Acetate and Medroxyprogesterone Treatment During The Pre- and Postimplantation Period of Mouse Embryos*. I. Teratology, Vol.25, 1982, P. 27-36.
- 74.TUMMLER, G, RIBMANN, A; MEISTER, R; SCHAEFER C. *Congenital Bladder Exstrophy Associated with Duogynon Hormonal Pregnancy Testsignal for Teratogenicity or Consumer Report Bias*. Reprod Toxicol, Vol.45, 2014, P.14-19.
- 75.HASHMI, S.S; GALLAWAY, M.S; WALLER, D.K; LANGLOIS, P.H; HECHT, J.T. *National Birth Defects Prevention Study. 2010. Maternal Fever During Early Pregnancy and The Risk of Oral Clefts*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, Vol.88, 2010, P. 186-194.
- 76.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, Vol.23, 2009 , P.310-320.
77. KUTBI, H; WEHBY, G.L; MORENO URIBE, L.M; ROMITTI, P.A; CARMICHAEL, S; SHAW, G.M. *Maternal Underweight and Obesity and Risk of Orofacial Clefts in a Large International Consortium of Population-Based Studies*. International journal of epidemiology, Vol.46, No.1, 2017, P.190-9.
- 78.BLANCO, R; COLOMBO, A, SUAZO, J. *Maternal Obesity is a Risk Factor For Orofacial Clefts: A Meta-Analysis*. Br J Oral Maxillofac Surg, Vol.53, 2015, P. 699-704.
- 79.BLOMBERG, M.I; KALLEN, B. *Maternal Obesity and Morbid Obesity: The Risk For Birth Defects in The Offspring*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, Vol.88, 2010, P.35-40.
- 80.IZEDONMWEN, O. M; CUNNINGHAM, C; MACFARLENE, T. V. *What is The Risk of Having Offspring with Cleft Lip/Palate in Pre-Maternal Obese/Overweight Women When Compared to Pre-Maternal Normal Weight Women? A Systematic Review and Meta-Analysis*. J. Oral Maxillofac. Res, Vol.6, No.1, 2015, P.1.
- 81.MOORE, L. L; SINGER, M. R; BRADLEE, M. L; ROTHMAN, K. J; MILUNSKY, A. *A Prospective Study of The Risk of Congenital Defects Associated with Maternal Obesity and Diabetes Mellitus*. Epidemiology, Vol.11, No.6, 2000, P. 689-94.
- 82.WERLER, M.M; AHRENS, K.A; BOSCO, J.L; MITCHELL, A.A; ANDERKA, M.T; GILBOA, S.M. *Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects*. Ann Epidemiol, Vol.21, 2011, P.842-50.
83. DESOYE, G; SCHWEDITSCH, M.O; PFEIFFER, K.P; et al. *Correlation of Hormones with Lipid and Lipoprotein Levels During Normal Pregnancy and Postpartum*. J Clin Endocrinol Metab, Vol.64, 1987, P.704.

- 84.ROSENBERG, L, MITCHEL, A.A; PARSELLS, J.L; PASHAYAN, H; LOUIK, C; SHAPIRO, S. *Lack of Relation of Oral Clefts to Diazepam Use During Pregnancy*. N Engl J Med, Vol.309, 1983, P.1282-5.
- 85.DOLOVICH, L.R; ADDIS, A; VAILLANCOURT, J.M; POWER, J.D; KOREN, G; EINARSON, T.R. *Benzodiazepine Use in Pregnancy and Major Malformations or Oral Cleft: Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies*. BMJ, Vol.317, 1998, P.839-43.
- 86.SKULADOTTIR, H; WILCOX, A.J; MA, C; LAMMER, E.J; RASMUSSEN, S.A; WERLER, M.M. *Corticosteroid Use and Risk of Orofacial Clefts*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, Vol.100, No.6, 2014, P.499-506.
- 87.CARMICHAEL, S.L; SHAW, G.M; MA, C; WERLER, M.M; RASMUSSEN, S.A; LAMMER, E.J. *Maternal Corticosteroid Use and Orofacial Clefts*. Am J Obstet Gynecol, Vol.197, No.6, 2007, P.1-7.
- 88.PARK-WYLLIE, L.Y; LEVINE, M.A; HOLBROOK, A; THABANE, L; ANTONIOU, T; YOONG, D. *Outcomes of Dosage Adjustments Used to Manage Antiretroviral Drug Interactions*. Clin Infect Dis, Vol.45, No.7, 2007, P. 933-936.
- 89.PARK-WYLLIE, L; MAZZOTTA, P; PASTUSZAK, A; MORETTI, M.E; BEIQUE, L; HUNNISETT, L. *Birth Defects After Maternal Exposure to Corticosteroids: Prospective Cohort Study and Meta-Analysis of Epidemiological Studies*. Teratol, Vol.62, No.6, 2000, P.385-392.
90. KHAZAEI, M; GHANBARI, S; REZAEI, M; ALIPOUR, A; KHAZAEI, S. *Evaluation of Cleft Lip and Palate Frequency and Related Risk Factors in Infants Born in Kermanshah Hospitals (2001-2008)*. J Isfahan Dent Sch, Vol.6, 2010, P.298–304.