

Media Medika Muda

Copyright©2016 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 1, Nomor 1

ISSN 1858-3318

Januari – April 2016

ARTIKEL ASLI



FAKTOR RISIKO KELAINAN KONGENITAL OROFASIAL PADA NEONATUS

Adhie Nur Radityo¹⁾, MS Kosim¹⁾, Kamilah Budhi R¹⁾, Gatot Irawan¹⁾, Arsita Eka Rini¹⁾

RISK FACTORS FOR OROFACIAL CONGENITAL ANOMALIES IN NEONATES

ABSTRACT

Background: Orofacial anomalies are anatomical and physiological abnormalities in the structure of organs in the face which are present since birth. Previous studies found that 40-60% the cause of birth defects was unclear. The objectives of this study was to determine the risk factors for orofacial congenital anomalies in neonates.

Methods: Retrospective observational study using case-control design based on medical records within January 2009-June 2013 in Kariadi Hospital was done. Subjects were selected by purposive sampling and simple randomize sampling. Risk factors studied were risky maternal age, intrauterine infection, lack of folic acid supplementation, low antenatal care and family history of orofacial anomalies. Statistical analysis were using Chi-square test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test and unpaired t-test.

Results: Subjects were 48 neonates, which 24 of them with orofacial anomalies. We found that significant factors of orofacial anomalies occurrence are risky maternal age ($p = 0.000$; OR = 11.667, 95% CI = 2.696-50.490), intrauterine infection ($p = 0.000$; OR = 15.400, 95% CI = 2.930-80.951), lack of folic acid supplementation ($p = 0.003$; OR = 7.000, 95% CI = 1.822-26.887) and low antenatal care ($p = 0.000$; OR = 38.333, 95% CI = 4.395-334.382) and they become not significant after had multivariate analysis.

Conclusion: Maternal age, intrauterine infection, lack of folic acid supplementation and low antenatal care are risk factors for orofacial anomalies in neonates

Keywords: Orofacial anomalies, risk factor

ABSTRAK

Latar belakang: Kelainan orofacial merupakan kelainan pada struktur organ di wajah, baik secara anatomi maupun fisiologis yang ada sejak lahir. Studi sebelumnya menemukan bahwa 40-60% penyebabnya masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan faktor risiko kelainan ini pada neonatus.

Metode: Studi observasional retrospektif dengan desain kasus kontrol berdasarkan data rekam medis selama Januari 2009 sampai Juni 2013 di RSUP Dr. Kariadi. Subyek diseleksi dengan purposive dan simple randomize sampling. Faktor risiko yang dicatat adalah usia kehamilan ibu, infeksi intrauterin, suplementasi asam folat, riwayat antenatal care dan riwayat keluarga dengan kelainan orofacial. Analisis statistik memakai uji Chi-Square, Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov dan t-test.

Hasil: Subyek 48 neonatus, 24 diantaranya dengan kelainan orofacial. Terdapat faktor signifikan untuk terjadinya kelainan orofacial, yaitu; usia kehamilan risiko tinggi ($p = 0,00$; OR = 11,667, 95% CI = 2,696-50,490), infeksi intrauterin ($p = 0,00$; OR = 15,400, 95% CI = 2,930-80,951), suplementasi asam folat yang kurang ($p = 0,003$; OR = 7,000, 95% CI = 1,822-26,887) dan antenatal care yang kurang ($p = 0,00$; OR = 38,333, 95% CI = 4,395-334,382), dimana pada analisis multivariat menjadi tidak signifikan.

Simpulan: Usia kehamilan ibu, infeksi intrauterin, suplementasi asam folat yang kurang, dan antenatal care yang kurang merupakan faktor risiko kelainan orofacial pada neonates.

Kata kunci: Kelainan orofacial, faktor risiko

¹⁾ Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

PENDAHULUAN

Kelainan kongenital *facio-oral* merupakan kelainan pada struktur organ di wajah baik secara anatomi maupun fisiologis yang ada sejak lahir.¹ Variabel terikat penelitian ini adalah *choanal atresia, nasal dermoid, anophthalmos, coloboma, microphthalmos, aniridia, katarak kongenital, microtia, cleft lip, cleft palate* dan *cleft lip-palate*. Kelainan kongenital *facio-oral* yang paling banyak dijumpai di RSUP Dr. Kariadi Semarang adalah bibir sumbing dan langit-langit.²

Penelitian-penelitian sebelumnya menemukan bahwa 40-60% orang dengan cacat lahir, penyebabnya tidak diketahui.¹

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui faktor-faktor risiko kelainan kongenital *facio-oral* yang masih kontroversi, seperti didapati bahwa beberapa faktor risiko tingginya usia ibu dan usia ayah berpengaruh terhadap risiko kejadian bibir sumbing dengan atau tanpa *palatum*.³ Penelitian pada tahun 2008 mengatakan bahwa adanya pengaruh status sosial ekonomi individu dan rumah tangga (SES atau *sosial economic status*) dalam kaitannya pada fenotip cacat tabung saraf, bibir sumbing, sumbing langit-langit dan kelainan jantung bawaan.⁴ Penelitian lain mengatakan bahwa ibu merokok dan suplementasi asam folat rendah dapat memberikan risiko untuk memiliki bibir sumbing dengan atau tanpa *palatum* serta sumbing *palatum* pada janinnya.⁵

Penelitian sebelumnya menemukan akibat dari infeksi intrauterin dapat menyebabkan kelainan kongenital *facio-oral* seperti infeksi virus *rubella* dan *varicella* dapat menyebabkan katarak kongenital, lalu *sitomegalovirus* yang dapat menyebabkan tuli kongenital dan *microphthalmos* dan infeksi *toxoplasmosis* dapat menyebabkan *retinochoroiditis*.⁶ Hasil konsepsi yang buruk dapat terjadi bila seorang ibu memiliki kunjungan pelayanan antenatal care yang kurang (kurang dari empat kali kunjungan selama masa kehamilan) atau tidak melakukan sama sekali.⁷

Hingga saat ini belum ada teori pasti yang dapat menjawab etiologi dari kelainan kongenital *facio-oral* secara jelas. Beberapa peneliti hanya sepakat bahwa kejadian kelainan kongenital *facio-oral* dikarenakan multifaktor yang berhubungan dengan faktor dari ibu dan janin di antaranya usia ibu berisiko, status ekonomi orang tua yang rendah,

adanya riwayat merokok pada ibu, adanya riwayat infeksi intrauterin, kurangnya suplementasi asam folat dan *antenatal care* kurang. Dan karena keterbatasan peneliti dalam melakukan penelitian ini, peneliti menyimpulkan dari multifaktor yang dapat menyebabkan kelainan kongenital *facio-oral* hanya faktor-faktor tersebut yang *feasible* untuk diteliti dan ditemukan dalam rekam medik.^{1,3-7}

METODE

Penelitian ini menggunakan *retrospective observational study* dengan pendekatan *case-control design*. Pada penelitian ini menggunakan 48 sampel yaitu 24 neonatus dengan kelainan kongenital *facio-oral* sebagai kelompok kasus dan 24 neonatus tanpa kelainan kongenital *facio-oral* sebagai kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling* untuk kelompok kasus dan *simple random sampling* untuk kelompok kontrol yang diambil dari data rekam medik di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2009 s/d Juni 2013 dengan kriteria inklusi untuk kelompok kasus yaitu neonatus dengan kelainan kongenital *facio-oral* yang dirawat di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) atau *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2009 s/d Juni 2013 dengan rekam medik dengan data lengkap dan dengan kriteria eksklusi yaitu kelainan sindroma atau disertai kelainan kongenital lainnya, rekam medik tidak lengkap, berat bayi lahir rendah (<2500 gram) dan bayi lahir kurang bulan. Sedangkan untuk kelompok kontrol mempunyai kriteria inklusi yaitu neonatus tanpa kelainan kongenital *facio-oral* yang dirawat di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) atau *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2009 s/d Juni 2013 dengan rekam medik dengan data lengkap dan mempunyai kriteria eksklusi yaitu adanya kelainan kongenital lain dan rekam medik tidak lengkap. Dan dengan variabel bebas yaitu usia ibu berisiko, status sosial ekonomi orang tua rendah, adanya riwayat merokok pada ibu, adanya gejala infeksi intrauterin, suplementasi asam folat kurang, kunjungan pelayanan *antenatal care* kurang. Pada analisis deskriptif data nominal dan ordinal dinyatakan dalam frekuensi dan persen. Data numerik dinyatakan dalam rerata dengan standar deviasi masing-masing kelompok. Uji hipotesis

diuji dengan menggunakan uji *Chi-Square* untuk mencari asosiasi antara variabel bebas dengan variabel terikat. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Jika tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square*, data dianalisis dengan uji *Fischer*. Besarnya risiko kejadian kelainan kongenital *facio-oral* pada neonatus dinyatakan sebagai OR (*Odd Ratio*). Lalu hanya variabel yang pada analisis bivariat dengan nilai $p < 0,05$ yang akan dilakukan analisis multivariat dengan menggunakan analisis regresi logistik.

HASIL

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar kelainan kongenital *facio-oral* yang ditunjukkan pada tabel 1 adalah *cleft lip and palate* (62,5%).

Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan didapatkan yang bermakna yaitu variabel jenis kelamin, cara lahir dan masa gestasi dengan $p < 0,05$. Dimana jenis kelamin perempuan lebih banyak pada kelompok kasus. Selain itu, pada karakteristik cara lahir, pada kelompok kasus lebih banyak neonatus yang dilahirkan dengan cara spontan. Dan masa gestasi pada kelompok kontrol lebih lama dibandingkan dengan kelompok kasus.

Tabel 1. Jenis Kelainan Kongenital *Facio-Oral*

No.	Kelainan	n	(%)
1	<i>Cleft lip and palate</i>	15	(62,5%)
2	<i>Cleft palate</i>	6	(25,0%)
3	<i>Cleft lip</i>	1	(4,2%)
4	<i>Microphthalmos</i>	1	(4,2%)
5	<i>Anophthalmos</i>	1	(4,2%)

Tabel 2. Karakteristik Neonatus

Karakteristik neonatus	Kelainan Kongenital <i>Facio-Oral</i> (+)	Kelainan Kongenital <i>Facio-Oral</i> (-)	p
Berat lahir (gram)	2.936,67 ± 347,396	3.097,92 ± 441,214	0,316*
Jenis kelamin			
Laki-laki	10 (41,7%)	20 (83,3%)	0,03 ^c
Perempuan	14 (58,3%)	4 (16,7%)	
Cara Lahir			
Spontan	19 (79,2%)	12 (50%)	0,034 ^c
<i>Sectio caesaria</i>	5 (20,8%)	12 (50%)	

*Mann-Whitney

^cUji Chi-square

Hasil analisis bivariat faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral* antara kelompok kasus dan kelompok kontrol menunjukkan bahwa dari faktor-faktor tersebut yang memiliki pengaruh terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral* pada neonatus adalah usia ibu berisiko, infeksi intrauterin, suplementasi asam folat dan antenatal care kurang, dengan $p < 0,05$. Dimana untuk usia ibu berisiko, infeksi intrauterin, kurangnya suplementasi asam folat dan antenatal care kurang, memiliki persentase lebih besar pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol. Neonatus dengan ibu yang termasuk sebagai ibu dengan usia berisiko memiliki risiko 11,67 kali lebih besar untuk terkena kelainan kongenital *facio-oral*. Sedangkan untuk neonatus dengan ibu yang memiliki riwayat infeksi intrauterin berisiko 15,40 kali lebih besar, sedangkan pada neonatus dengan ibu kurang mengkonsumsi suplemen asam folat memiliki risiko 7,00 kali lebih besar dan pada neonatus dengan ibu yang memiliki antenatal care kurang memiliki risiko 38,33 kali lebih besar untuk terjadinya kelainan kongenital *facio-oral*.

Interpretasi hasil regresi logistik tabel 5 menunjukkan bahwa tidak didapatkan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian

Tabel 3. Karakteristik Ibu

Karakteristik ibu	Kelainan Kongenital <i>Facio-Oral</i> (+)	Kelainan Kongenital <i>Facio-Oral</i> (-)	p
Usia ibu (tahun)	29,75 ± 7,736	29,21 ± 4,736	0,576 ^s
Masa gestasi (minggu)	37,71 ± 0,859	38,67 ± 1,494	0,016 ^s
Pendidikan ibu; n (%)			
Tamat SD/ sederajat	9 (37,5%)	1 (4,2%)	1,155 ^y
Tamat SD/ sederajat	8 (33,3 %)	10 (41,7%)	
Tamat SD/ sederajat	5 (20,8%)	11 (45,8%)	
Tamat SD/ sederajat	0 (0%)	1 (4,2%)	
Tamat SD/ sederajat	2 (8,3%)	1 (4,2%)	
Pekerjaan ibu; n (%)			
Tidak bekerja	19 (79,2%)	16 (66,7%)	0,577 ^y
PNS	0 (0%)	1 (4,2%)	
Wiraswasta	2 (8,3%)	0 (0%)	
Penyakit kehamilan			
Terdapat penyakit selama masa kehamilan	19 (79,2%)	14 (58,3%)	0,106*
Tidak sakit selama masa kehamilan	5 (20,8%)	10 (41,7%)	

^sUji Mann Whitney ^{*}Uji Chi-square ^yUji Kolmogorov-Smirnov

Tabel 4. Hasil Analisis Bivariat

Variabel	Kelainan Kongenital <i>Facio-Oral</i> (+)		Kelainan Kongenital <i>Facio-Oral</i> (-)		<i>p</i>	OR (95% CI)
	n	(%)	n	(%)		
Usia Berisiko						
Berisiko	15	(62,5)	3	(12,5)	0,000*	11,667 (2,696-50,490)
Tidak Berisiko	9	(37,5)	21	(87,5)		
Status Ekonomi Orang Tua						
Ekonomi kurang	19	(79,2)	19	(79,2)	0,638*	-
Ekonomi cukup	5	(20,8)	5	(20,8)		
Riwayat Merokok						
Ada	12	50,0	2	8,3	0,002*	0,091 (0,017-0,475)
Tidak ada	12	50,0	22	91,7		
Infeksi Intrauterin						
Ya	14	58,3	2	8,3	0,000*	15,400 (2,930-80,951)
Tidak	10	41,7	22	91,7		
Suplementasi Asam Folat						
Mengonsumsi	10	41,7	20	83,3	0,003*	7,000 (1,822-26,887)
Tidak mengonsumsi	14	58,3	4	16,7		
Perawatan antenatal						
Perawatan <i>antenatal</i> kurang	15	62,5	1	4,2	0,000*	38,333 (4,395-334,382)
Perawatan <i>antenatal</i> cukup	9	37,5	23	95,8		

* Uji Chi-square

Tabel 5. Analisis Multivariat

Variabel	<i>p</i>	OR (95% CI)
Usia berisiko	0,232	0,296 (0,040-2,179)
Infeksi intrauterin	0,035	0,116 (0,016-0,859)
Suplementasi asam folat	0,049	0,169 (0,029-0,993)
Perawatan <i>antenatal</i>	0,007	0,038 (0,004-0,403)

kelainan kongenital *facio-oral* pada neonatus. Dalam hasil analisis multivariat yang telah dilakukan menunjukkan bahwa infeksi intrauterin, suplementasi asam folat dan perawatan antenatal tidak bermakna terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral* dengan $p < 0,05$ namun memiliki $OR < 1$ dan $CI < 1$. Sedangkan usia berisiko memiliki $p > 0,05$ sehingga juga tidak berhubungan terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral*. Faktor-faktor tersebut saat berdiri sendiri dinyatakan berpengaruh terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral*, namun menjadi tidak

berpengaruh ketika variabel-variabel tersebut digabungkan.

PEMBAHASAN

Selama penelitian bulan Maret 2013–Juni 2013 terdapat 48 neonatus yang lahir dan dirawat di bangsal NICU dan PBRT RSUP Dr. Kariadi yang memenuhi kriteria penelitian dengan jumlah neonatus yang dijadikan subjek penelitian adalah 24 neonatus dengan kelainan kongenital *facio-oral* dan 24 neonatus tanpa kelainan kongenital *facio-*

oral. Dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa pada analisis bivariat menunjukkan bahwa faktor usia ibu berisiko, *antenatal care* kurang, suplementasi asam folat kurang dan infeksi intrauterin berpengaruh terhadap terjadinya kelainan kongenital *facio-oral*. Hal ini sesuai dengan penelitian tahun 2005 yang berpendapat bahwa usia ibu berisiko dengan usia di atas 40 tahun mempunyai faktor risiko kelainan kongenital *facio-oral*.⁸ Salah satu penyebab usia tua sebagai salah satu faktor resiko adalah usia reproduktif seorang wanita yang menentukan kualitas dari sel telur yang dihasilkan pada wanita tersebut.⁹

Penelitian ini mendapatkan bahwa *antenatal care* berpengaruh terhadap kelainan kongenital *facio-oral* sependapat dengan WHO pada tahun 2006 yang mengatakan bahwa hasil konsepsi yang buruk dapat menyebabkan kelainan kongenital *facio-oral* bila seorang ibu memiliki kunjungan (kurang dari empat kali kunjungan selama masa kehamilan) pelayanan *antenatal care* yang kurang atau tidak melakukan sama sekali. Dimana selama kunjungan, ibu hamil akan diberikan edukasi mengenai kehamilan, pemberian asam folat dan multivitamin, pemantauan kenaikan indeks massa tubuh ibu dan persiapan ibu untuk menghadapi kelahiran dan masa nifas.^{7,10,11} Penelitian Carinci dkk pada tahun 2005 telah menunjukkan bahwa asam folat memiliki pengaruh yang baik dalam pencegahan kelainan kongenital *facio-oral* secara khusus pada *oral cleft*.¹² Bahkan dalam penelitian Badovinac dkk pada tahun 2007 disebutkan bahwa pemberian asam folat memiliki efek protektif pada kelainan *cleft lip* dengan atau tanpa *cleft palate*.¹³ Oleh karena itu dengan *antenatal care* yang baik dan suplementasi asam folat yang baik tentunya akan diikuti juga dengan persiapan pembentukan janin pada ibu sehingga *antenatal care* yang kurang baik menjadi salah satu faktor resiko terjadinya kelainan kongenital *facio-oral*.

Infeksi intrauterin juga merupakan salah satu faktor resiko untuk terjadinya kelainan kongenital *facio-oral*. Sesuai artikel WHO pada tahun 2005 dimana infeksi intrauterin dapat menyebabkan kelainan kongenital *facio-oral* seperti infeksi virus *rubella* dan *varicella* dapat menyebabkan katarak kongenital, lalu *sitomegalovirus* yang dapat menyebabkan tuli kongenital dan *microphthalmos* dan infeksi *toxoplasmosis* dapat menyebabkan *retinochoroiditis*.⁶ Penelitian Métneki dkk pada

tahun 2005 dan Hashimi dkk pada tahun 2010 menjelaskan bahwa ibu dengan riwayat gejala dan tanda flu dan demam tinggi termasuk hipertermia selama masa kehamilan meningkatkan risiko terjadinya sumbing bibir dan atau tanpa sumbing langit-langit.^{14,15} Faktor ekonomi orang tua dan riwayat merokok berdasarkan analisis bivariat didapatkan sebagai faktor yang tidak berpengaruh terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral*. Setelah dilakukan analisis multivariat, variabel usia ibu berisiko, infeksi intrauterin, suplementasi asam folat kurang dan pemeriksaan antenatal kurang menjadi tidak berpengaruh secara statistik. Hal ini dapat disebabkan oleh penggunaan desain penelitian, yaitu dengan pendekatan kasus kontrol yang rentan oleh bias.

Keterbatasan penelitian ini adalah terbatasnya jumlah sampel yang didapatkan selama penelitian dan terbatasnya informasi yang bersumber hanya dari data sekunder yaitu rekam medik sehingga tidak memberikan keterangan secara lengkap, seperti untuk pemberian asam folat tidak diketahui berapa dosis yang diberikan, waktu yang diberikan dan intensitas pemberian dan untuk kunjungan antenatal yang dilakukan, ibu tidak dijelaskan apa saja yang sudah didapatkan ibu selama kunjungan. Dan penelitian ini melakukan studi retrospektif observasional, dimana untuk melakukan pengukuran faktor risiko atau paparan yang terjadi di waktu lampau melalui anamnesis yang telah dilakukan selama kunjungan yang tercatat di rekam medik. Hasil anamnesis dapat menyebabkan terjadinya *recall bias* dikarenakan daya ingat pasien atau pasien tidak berterus terang selama anamnesis dilakukan.

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin, cara persalinan dan masa gestasi didapatkan perbedaan bermakna secara statistik, yang mungkin disebabkan karena pengambilan data pada kelompok kontrol secara *simple randomize sampling* dan tidak melakukan *matching* pada subjek penelitian. Hal tersebut yang menyebabkan antara neonatus dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak sama jumlahnya antara kelompok kasus dan kontrol sehingga mendapatkan berbeda bermakna. Selain metode yang dilakukan pada subjek penelitian ini, untuk karakteristik masa gestasi pada penelitian ini mengeksklusineonatus dengan masa gestasi kurang bulan sehingga perbedaan bermakna yang ada dalam penelitian ini

hanya dikarenakan ketidak homogenitas subjek penelitian tiap kelompok penelitian.

SIMPULAN

Faktor status ekonomi orang tua rendah dan adanya riwayat merokok selama masa kehamilan berdasarkan analisis yang dilakukan mendapatkan bahwa tidak menunjukkan pengaruh terhadap terjadinya kelainan kongenital *facio-oral* pada neonatus. Sedangkan faktor usia ibu berisiko, infeksi intrauterin, suplementasi asam folat kurang dan *antenatal care* kurang saat berdiri sendiri dinyatakan berpengaruh terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral*, namun menjadi tidak berpengaruh terhadap kejadian kelainan kongenital *facio-oral* pada neonatus ketika faktor-faktor tersebut digabungkan.

DAFTAR ISI

- Sadler TW. *Langman Embriologi Kedokteran*. 10th ed. Jakarta, EGC. 2009
- Data Kelainan kongenital Facio Oral Bagian Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 2008–2012.
- Camilla B, Skyttthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen AMN, Murray JC, Christensen, K. Parent's Age and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology* [Internet]. 2005 [Disitasi 28 Januari 2013]: 16(3):311–316. Diunduh: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2839123/>.
- Azimi C, Lotfi, M. Association of Socioeconomic Status and Fetal Congenital Abnormalities. *American Journal of Scientific Research*. 2012; Issue 58: 148–154.
- Texas Department of State Health Services. BIRTH DEFECT RISK FACTOR SERIES: Oral Clefts [Internet]. 2012 [Diperbarui 10 Februari 2012 Disitasi 30 Januari 2013] Diunduh: <http://www.dshs.state.tx.us/birthdefects/risk/risk-oralclefts.shtm>.
- World Health Organization. *Pocket Book Of: Hospital Care For Children Guidelines For The Management Of Common Illnesses With Limited Resources*. 2005
- World Health Organization. *Birth Defects*. 2006
- Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An Epidemiologic Study of Orofacial Clefts With Other Birth Defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2006; 43(5):571–576.
- Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, Correa A. Maternal Smoking and Environmental Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Orofacial Clefts. *Epidemiology*. 2007; 18(2): 226–233.
- Depkes RI. *Sistem Kesehatan Nasional*. Jakarta. 2009
- Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1744–1749.
- Carinci F, Rullo R, Farina A, Morano D, Festa VM, Mazzarella N, et al. Non-syndromic orofacial clefts in Southern Italy: pattern analysis according to gender, history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2005; 33(2): 91–94.
- Badovinac RL, Werler MW, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic Acid-Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts: A Meta-Analysis. *Birth Defects Research (Part A)*. 2007; 79: 815.
- Métneki J, Puhó E, Czeizel AE. Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2005; 73(9): 617–623.
- Hashmi SS, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT. Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010; 88(3): 186–194.