

## بررسی اپیدمیولوژیک شکاف کام و لب در یک دوره شش ساله در گرگان (۸۲-۱۳۷۶)

دکتر محمدجعفر گلعلی پور<sup>۱\*</sup>، دکتر سکینه محمدیان، دکتر محمدحسین تازیکی، دکتر الهام مبشری، دکتر افسانه برقعی<sup>۲</sup>

۱- دانشیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی گرگان ۲- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی گرگان ۳- استادیار گروه گوش و حلق و

بینی دانشگاه علوم پزشکی گرگان ۴- استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی گرگان

۵- استادیار گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

**سابقه و هدف:** شکاف لب و کام از ناهنجاری های شایع مادرزادی است که از عوارض آن عفونت گوش میانی، سنگینی شنوایی، مشکلات تغذیه ای، تکلم و مشکلات اجتماعی است. لذا این مطالعه به منظور بررسی فراوانی شکاف کام و لب و ارتباط آن با جنس، گروه قومی، سن والدین، ازدواج فامیلی و فصل در یک دوره شش ساله در گرگان انجام گردید.

**مواد و روشها:** این تحقیق به صورت مقطعی از دی ماه ۱۳۷۶ تا دی ماه ۱۳۸۲ بر روی ۳۷۹۵۱ تولد در مرکز آموزش درمانی دزیانی گرگان انجام گردید، جنس نوزاد، نوع هنجاری نوزاد، گروه قومی و سن والدین، ازدواج فامیلی و فصل و سال تولد در پرسشنامه ثبت و داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

**یافته ها:** شیوع شکاف لب و کام حدود ۰/۹۷ در هزار بود. همچنین، این میزان در جنس مذکر ۱/۰۸ در هزار و در جنس مونث ۰/۸۶ در هزار تعیین گردید. شیوع شکاف لب و کام در گروه های قومی فارس و بومی ترکمن و سیستانی به ترتیب ۰/۸۶ و ۰/۸۹ و ۱/۴۷ در هزار بدست آمد. ۲۹/۷٪ ازوالدین نوزادان ناهنجر دارای ازدواج فامیلی بودند و ۲۹/۷٪ از مادران در هنگام بارداری از داروهای مختلف استفاده کردند. بیشترین میزان شیوع، به ترتیب در فصل های زمستان و پائیز دیده شد. میانگین سنی مادران و پدران به ترتیب ۳۵/۵ و ۲۸/۵ سال بود و بیشترین میزان شکاف لب و کام نوزادان به دی ماه ۱۳۷۶ لغایت آذر ماه ۱۳۷۷ مربوط می شد.

**نتیجه گیری:** در این بررسی مشخص گردید که میزان شیوع شکاف لب و کام مربوط به منطقه گرگان در حد متوسط جهانی و نزدیک به نتایج بدست آمده در اروپا و کشورهای آسیای شرقی می باشد. ازدواج فامیلی و همزمانی مصرف سموم کشاورزی با زمان لقاح می توانند از عوامل خطر ساز باشند.

**واژه های کلیدی:** شکاف لب، شکاف کام، اپیدمیولوژی، قومیت، جنس.

### مقدمه

شکاف لب به تنهایی و یا همراه با شکاف کام جزء ناهنجاریهای مادرزادی ناحیه کرانیوفاشیال می باشند که معمولاً به صورت یک در هزار تولد رخ می دهد (۱-۳). از عوارض آن عفونت گوش میانی، سنگینی شنوایی، مشکلات تغذیه ای، تکلم و مشکلات اجتماعی می باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک فراوانی در مورد شکاف لب در مناطق مختلف ایران و جهان انجام شده است (۱۲-۴)،

بطوریکه رجبیان در شیراز (۱۰)، طاهر در تهران (۹) و فرهود (۵) شیوع آن را به ترتیب ۱/۰۳ در هزار، ۳/۷۳ و ۱ در هزار ذکر نموده اند. همچنین مطالعات انجام شده در سایر نقاط دنیا، میزان شیوع شکاف لب و کام را ۱/۴ در هزار در اروپا (۱۳)، ۱/۳۹ در هزار در خاور میانه (۱۴)، ۱/۹۴ در هزار (۱۵) و ۱/۸۱ در هزار (۱۶) در آسیای جنوب شرقی و ۱/۲۳ و ۰/۱۹ در هزار در امریکای لاتین (۱۷ و ۱۸) و ۰/۳۴

## یافته ها

در این مطالعه از مجموع ۳۷۹۵۱ تولد، ۳۷ نوزاد مبتلا به ناهنجاری شکاف لب و کام بوده اند. شیوع کلی در این مطالعه ۰/۹۷ در هزار تولد تعیین گردید. درجنس مذکر بیشترین فراوانی بصورت شکاف کام (۴۲٪) و در دختران شکاف کام و لب با هم (۴۳٪) می باشد (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد شکاف لب، کام و شکاف لب و کام با هم طی شش سال در گرگان (۸۲-۱۳۷۶)

| جنس  | مذکر     | مونث     | جمع      |
|------|----------|----------|----------|
| شکاف | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) |
| CL   | ۴(۱۹)    | ۳(۱۸/۷۵) | ۷(۱۹)    |
| CLP  | ۸(۳۸)    | ۷(۴۳/۷۵) | ۱۵(۴۰/۵) |
| CP   | ۹(۴۳)    | ۶(۳۷/۵)  | ۱۵(۴۰/۵) |

بیشترین شیوع مربوط به دی ماه سال ۱۳۷۶ لغایت آذر ماه ۱۳۷۷ با میزان ۱/۸۸ در هزار تولد و کمترین شیوع آن مربوط به دی ماه ۱۳۷۹ لغایت آذر ماه ۱۳۸۰ با میزان ۰/۳۲ در هزار تولد بود. توزیع فراوانی شکاف بین سالهای مختلف از نظر آماری معنی دار بوده است ( $p < 0.05$ ). شیوع ناهنجاری برحسب جنسیت در پسرها ۱/۰۸ در هزار و در دخترها ۰/۸۶ در هزار بدست آمد که این اختلاف معنی دار نبوده است. بر حسب گروه قومی شیوع شکاف لب و کام در گروه قومی فارس بومی ۰/۸۶ در هزار و در گروه قومی ترکمن و سیستانی به ترتیب ۰/۸۹ و ۱/۴۷ در هزار نوزاد برآورد گردید، اگر چه ارتباط بین ضریب فراوانی شکاف از نظر آماری معنی دار نبوده است. بررسی سابقه فامیلی و بالینی نشان داد که در ۱۸ درصد موارد سابقه این ناهنجاری در پدر و یا اقوام پدر و مادر وجود داشت و در ۱۱ نفر (۲۹/۷٪)، والدین ازدواج فامیلی (از نوع درجه ۳) داشته اند. مادران ۱۱ نوزاد در سه ماه اول حاملگی دارو مصرف کرده بودند که دو مادر داروی گیاهی و دیازپام و یک مادر دیابتیک و بقیه آنتی بیوتیک مصرف کرده بودند. بیشترین زمان لقاح در فصل زمستان و بهار (۶۲٪) و کمترین آن مربوط به فصل تابستان (۱۰/۸٪) بود. تولد

در هزار در افریقا (۱۹) و ۱/۳۶ در هزار در امریکای شمالی (۲۰) و ۱۲ در ده هزار در استرالیا (۲۱) گزارش نموده اند.

عوامل زیادی باعث شکاف کام، لب و یا همزمان در هر دو می شود که ممکن است جزء علل داخلی و یا خارجی باشند (۲۳ و ۲۲ و ۶۰). مصرف داروهایی نظیر کورتیکواستروئیدها، ضد صرع ها، سالیسیلاتها، آمینو پترین و ابتلا به بیماریهایی مانند سرخچه و دیابت در دوران بارداری، در ایجاد شکاف لب و کام تاثیردارند (۲۹-۲۴). ارتباط بروز شکاف لب و کام با افزایش سن والدین و شرایط اقتصادی و اجتماعی آنها در برخی مطالعات، گزارش شده است (۳۲-۳۰). همچنین مطالعات، حاکی از آن است که کمبود فولات (۳۴-۳۳)، نژاد، قومیت و نقش ژنها در بروز شکاف لب و کام و یا هر دو تاثیر دارند (۳۶ و ۳۵ و ۳۳ و ۱۹ و ۱۲).

این مطالعه به منظور بررسی فراوانی شکاف لب، کام و یا هر دو به طور همزمان و ارتباط آن با سن والدین، مصرف دارو، قومیت و زمان لقاح و ازدواج فامیلی و فصل سال در یک دوره شش ساله در این منطقه انجام گردید.

## مواد و روشها

این مطالعه بصورت مقطعی بر روی ۳۷۹۵۱ تولد از ابتدای دی ماه ۱۳۷۶ تا پایان آذر ماه ۱۳۸۲ به مدت شش سال در مرکز آموزشی درمانی شهرستان گرگان که حدود ۷۰٪ زایمانهای شهرستان در آن انجام می گیرد مورد بررسی قرار گرفت. تمام کودکان در طی ۲۴ ساعت اول زندگی مورد معاینه بالینی توسط متخصص نوزادان قرار گرفته و هرگونه ناهنجاری مادرزادی در آنها تشخیص داده شد. مشخصات دموگرافیک شامل جنس نوزادان، گروه قومی و سابقه بیماری مادر، نسبت فامیلی والدین و مصرف دارو در زمان بارداری و وجود سابقه شکاف کام و لب در والدین و خانواده آنها و زمان باردارشدن در پرسشنامه، ثبت گردید. اطلاعات تشخیصی کرانیوفاشیال به صورت شکاف لب (Cleft Lip)، شکاف کام (Cleft palate) و شکاف لب و کام (left Lip and palat) طبقه بندی گردید. سپس داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری کای دو با ضریب اطمینان ۹۵٪ ( $\alpha = 0.05$ ) تجزیه و تحلیل شدند.

مطالعه انجام شده در سری لانکا (۱۲) نشانگر تفاوت شیوع آن در نژادهای تامیل و موروها می باشد. در مطالعه ما، حدود ۸٪ موارد از اقوام پدری و یا مادری مبتلا به شکاف لب و کام بودند که در مقایسه با مطالعه رجیبان در شیراز (۱۰) و مطالعه انجام شده در سری لانکا (۱۲) عدد کمتری رانشان می دهد. سابقه ازدواج فامیلی در این مطالعه ۲۹/۷٪ برآورد گردید که این میزان اندکی از میزان ۲۸/۸٪ گزارش شده در قزوین (۵۱) بیشتر است. این میزان در مطالعه رجیبان در شیراز ۴۵/۸٪ بود (۱۰). میانگین سن پدر و مادر در این مطالعه مشابه نتایج مطالعات دیگران (۱۰ و ۵۱) بوده است. اگر چه در بعضی از مطالعات (۴۷) افزایش سن پدر را در وقوع ناهنجاری موثر می دانند ولی در این مطالعه این عامل بعنوان عامل اتیولوژیک مد نظر قرارنگرفت. بعضی از مطالعات حاکی از آن است که سن والدین، اهمیت خاصی در پیدایش این ناهنجاری ندارد (۵۲ و ۵۳). در این مطالعه ۲۹/۷٪ مادران، هنگام بارداری از داروهای مختلف استفاده کردند که میزان آن نسبت به مطالعه انجام شده در قزوین با میزان ۲۴/۴٪ (۵۱) و مطالعه طاهر در تهران با ۱۲/۵۶٪ (۹)، بیشتر است. در این مطالعه بیشترین فراوانی شکاف لب و کام لب در فصول زمستان و پاییز دیده شد که نتایج گزارش شده توسط طاهر در تهران (۹) ماههای اردیبهشت و خرداد را بعنوان فراوان ترین زمانهای بروز شکاف دانسته و همچنین مطالعه فریزر (۵۴) نشان دهنده تولد بیشتر نوزادان با این ناهنجاری در اردیبهشت تا مهر نسبت به آبان تا فروردین می باشد.

در مطالعه حاضر نظیر مطالعه طاهر در تهران (۹) و مطالعه فریزر (۵۴) ماه تیر دارای بیشترین فراوانی بروز شکاف کام و لب بود. با توجه به زمان شکل گیری لب و کام در چهارمین تا ششمین هفته بعد از لقاح بنظر می رسد که عامل فصلی می تواند بعنوان یک عامل مطرح باشد. چرا که بعضی از فصول سال نظیر زمستان و اوائل بهار کاهش میزان فولات در رژیم غذایی مادر ممکن است وجود داشته باشد (۳۴ و ۳۳). ۱۳ نفر از والدین نوزادان مبتلا در مناطق روستایی سکونت داشتند که زمان لقاح و سه ماهه اول بارداری ۹ نفر از آنها با زمان استفاده از سموم در مزارع، همزمان بوده است. با توجه به اینکه در مطالعات دیگر نیز در رابطه با تاثیر سموم در ایجاد شکاف لب و کام (۹) گزارش مستندی وجود دارد. احتمال اینکه این

نوزادان با شکاف کام و لب در دوره شش ماهه دی لغایت خرداد ۵۹/۵٪ و در دوره های شش ماهه تیر لغایت شهریور ۴۰/۵٪ بوده است. همچنین ۴۸/۶٪ والدین در مناطق روستایی و ۵۱/۴٪ در مناطق شهری سکونت داشتند. میانگین سن مادران، هنگام تولد نوزادان ۲۵/۵ سال و میانگین سن پدران آنها ۲۸/۵ سال بود. ۱۰/۸٪ مادران در گروه سنی ۳۵ و بالاتر بوده اند و ۱۶/۲٪ پدران در گروه سنی ۳۵ و بالاتر قرار داشتند.

## بحث

در طی شش سال بررسی اپیدمیولوژی، میزان شیوع شکاف لب و کام نوزادان در بدو تولد حدود ۰/۹۷ در هزار بدست آمد. اما، شیوع این ناهنجاری در سری لانکا ۰/۴۶ در هزار (۱۲)، در نیوزلند ۰/۸۳ در هزار (۳۷)، در برزیل ۰/۱۹ در هزار (۱۸)، در فنلاند ۰/۸۶ در هزار (۳۸)، در انگلستان ۰/۴۶ در هزار (۳۹) گزارش شده است. در مقایسه با مطالعه طاهر در تهران با ۳/۷۳ در هزار (۹) فرهود با ۱ در هزار (۵) و رجیبان در شیراز ۱/۰۳ در هزار (۱۰) و ژاپن با ۱/۴۶ در هزار (۴۰) و همچنین نسبت به گزارش بعضی از کشورها مثل چک با شیوع ۱/۸۶ در هزار (۴۱) و چین با شیوع ۱/۲ در هزار (۴۲) و شیلی با شیوع ۱/۷۸ در هزار (۴۳)، و سنگاپور با شیوع ۲/۰۷ در هزار (۴۴)، نتایج این مطالعه شیوع کمتری را نشان می دهد که می تواند ناشی از دخالت عوامل مختلف محیطی و تفاوت ژنتیکی ناشی از نژاد و قومیت جمعیت های مختلف باشد (۴۵). شیوع شکافهای لب و کام با هم در جنس مذکر بیشتر بوده است که با مطالعه طاهر (۹) و Drillein (۲۲) مشابهت دارد.

همچنین میزان شکاف کام در پسران بیشتر از دختران بوده است که با بعضی از مطالعات انجام شده (۴۸-۴۶، ۱۰) مطابقت ندارد. بر اساس گروه قومی، شیوع این ناهنجاری در گروه قومی سیستانی بیشتر از گروه های قومی دیگر مثل فارس بومی و ترکمن در این منطقه بود. مطالعات دیگر انجام شده در سایر نقاط دنیا نشان دهنده تفاوت شیوع شکاف کام و لب در نژادهای مختلف دنیا است (۳۷ و ۳۴ و ۲۵). همچنین بعضی از گزارشات (۵۰ و ۴۹ و ۳۷ و ۳۴) نشان دهنده فراوانی بیشتر این ناهنجاریها در سفیدپوستان نسبت به سیاه پوستان و افزایش آن در ژاپنی ها نسبت به سیاه پوستان آفریقای است.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از ریاست و مدیریت محترم بیمارستان دزیانی، پرسنل بخش نوزادان و زایمان بیمارستان دزیانی خصوصاً خانم معصومه حاجی زاده و خانم ثریا غفاری تقدیر و تشکر می گردد.

سموم نیز بتوانند از طریق اثر بر روی DNA سلولها و ایجاد تغییراتی در ژنوم در بروز این ناهنجاریها موثر باشند می تواند بطور احتمالی مطرح باشد. البته برای تعیین علل اصلی بروز شکاف لب و کام در این منطقه به مطالعات گسترده تری نیاز می باشد.

\*\*\*\*\*

### References

1. Moore GE. Molecular genetic approaches to the study of human craniofacial dymorphological. Int Rev Cytol 1995; 77:158.
2. Paros A, Beck SL. Folinic acis reduces cleft lip (CLP) in A/Wysn mice. Teratology 1999; 60: 344-7.
3. Tolarova M, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. Am J Genet 1998; 75: 126-37.
4. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral clefts: a review Br J Oral Maxillofac Surg 1996; 34: 488-94.
5. Farhud DD, Valizadeh GR, Kamali MS. Congenital malformations and genetic diseases in Iranian infants. Hum Genet 1986; 74: 382-5.
6. Das SK, Runnels RS, Smith JC, Cohly HH. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississipi. South Med J 1995; 88: 437-42.
7. Leck I. The geographical distribution of neural tube defects and oral clefts. Br Med Bull 1984; 40: 390-5.
8. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts .1. Some epidemiological characteristics. J Craniofac Genet Dev Biol 1996; 16: 234-41.
9. Taher AA. Cleft lip and palate in Tehran. Cleft Palate Craniofac J 1992; 29: 15-16.
10. Rajabian MH, Sherkat M. An epidemiologic study of oral clefts in IRAN: analysis of 1996 cases. Cleft palate craniofacial J 2000; 37(2): 191-6.
11. Meneyotto BG, Salzano FM. Clustering of malformations in the families of South America oral cleft neonates. J Med Genet 1991; 28: 110-13.
12. Amartunga AN, Chanadraskera A. Incidence of cleft lip and palate in Sri Lanka. J Oral Maxillofac Surg 1989; 47(6): 559-61.
13. Bellis TH, Wohlgenuth B. The incidence of cleft lip and palate deformities in the South – East of scatland (1971–1990). British Journal of Orthodontics 1999; 26(2): 121–5.
14. Alomari F, AL–Omari IK. Cleft lip and palate in Jordan: Birth prevalence rate. Cleft Palate Craniofacial Journal 2004; 41(6): 609–12.
15. Murray JC, Daack–Hirsch S, Bveton KH, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. Cleft Palate- Craniofacial Journal 1997; 34(1): 7–10.

16. Kim S, Kim WJ, Oh C, Kim JC. Cleft Lip and palate incidence among the live births in the republic of Korea. J Korean Med Sci 2002; 17(1): 49-52.
17. Mcleod NMH, Arana Urioste M, Saeed NR. Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre Bolivia. Cleft Palate Craniofacial Journal 2004; 41(2): 195-8.
18. De Catrio Monteorio Loffredo L, Freitas JA, Grigollo AA. Prevalence of oral clefts from 1975 to 1994, Brazil, Rev Saude Publica 2001; 35(6): 571-5.
19. Iregbulem LM. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. Cleft Palate J 1982;19: 201-5.
20. Das SK, Runnels RS JR, Smith JC, Cohly HH. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. South Med J 1995; 88: 437-42. [PubMed Citation]
21. Vallino Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate, or both in Victoria, Australia from 1983 to 2000. Cleft Palate Craniofacial Journal 2004; 41(2): 185-94.
22. Dixon DA. Abnormalities of the teeth and supporting structures in children with clefts of lip and palate. In: Drillien CM, Ingram TTS, Wilkinson EM (Eds). The causes and natural history of cleft lip and palate. London: Livingstone 1966; pp: 178-205.
23. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. Am J Humgent 1970; 23: 336-52.
24. Diewert VM, Pratt RM. Cortisone induced cleft palate in A/J mice: failure of palatal shelf contact. Teratology 1981; 24: 149.
25. King PB, Lie RT, Irgens RM. Spina bifida and cleft lip among newborns of Norwegian women with epilepsy: changes related to the use of anticonvulsants. Am J Public Health 1996; 86: 1454-6.
26. Fara M. Anatomy and arteriography of cleft lips in stillborn children. Plast Reconstr Surg 1968; 42: 29-36.
27. Saxen I. Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. Int J Epidemiol 1975; 4: 37-44.
28. Peer LA, Strean LP, Walker JC JR, Bernhard WG, Peck GC. Study of 400 pregnancies with birth of cleft lip-palate infants-protective effect of folic acid and vitamin B6 therapy. Plast Reconstr Surg 1958; 22: 442-9.
29. Rintala A, Stegars T. Increasing incidence of clefts in Finland: Reliability of hospital records and central register of congenital malformations. Scand J Plast Reconstr Surg 1982; 16: 35-40.
30. Fisher JC, Kochlar DM. Cleft lip and palate: a discussion of cause. In: Georgiade NG, Hagerty RF, eds. Symposium on management of cleft Lip and palate and associated deformities. St Louis, Mo: CV Mosby 1974; pp: 3-15.
31. Barid PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age oral cleft malformations: data from a population-based series of 576815 consecutive livebirths. Teratology 1994; 49: 448-51.
32. Clark JD, Mossey PA, Shayp L, Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. The cleft palate-cran: Ofacial Journal 2003; 40(5): 481-5.

33. Biggs AS. Vitamin supplementation as a possible factor in the incidence of the the cleft lip/palate deformities in humans. *Clin Plast Surg* 1976; 3: 647-52.
34. Yoneda T, Pratt RM. Vitamin B6 reduces cortisone –induced cleft palate in the mouse. *Teratology* 1982; 26: 255-8.
35. Chung CS, Myrianthopoulos NC. Racial and prenatal factors in major congenital malformations. *Am J Hum Genet* 1968; 20: 44.
36. Firrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of oral clefts in a Multiethnic population, Hawaii 1986-2000. *Cleft Palat– Craniofacial Journal* 2004; 41(6): 622–8.
37. Chapman CJ. Ethnic differences in the incidence of cleft of lip and or cleft palate in Auckland 1960-1976. *NZ Med J* 1983; 96: 217.
38. Sexen I, Lahti A. Cleft lip and palate in Finland: incidence, secular, seasonal, and geographic variations. *Teratology* 1974; 9: 217.
39. OPCS. Congenital climes of America 1983; 19: 171.
40. Nutusuma N, Suzukit T, Kawai T. The prevalence of cleft lip and palate in Japan. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26: 232.
41. Peterka M, Peterkova R, Tvrdek M, Kuderova J, Likovsky Z. Significant differences in the incidence of orofacial clefts in fifty –two Czeck districts between 1983 and 1997. *Acta Chir Plast* 2000; 42(4): 124-9.
42. Cooper ME, Stone RA, Lui Y, Hu DN, Melnick M, Marazia ML. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, Chinal, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(3): 274-80.
43. Nazer J, Hubner ME, Catalan J, Cifuentes L. Incidence of the cleft lip and palate in the university of Chile maternity Chilean participating in the Latin American collaborating study of congenital malformations. *Rev Med Chil* 2001; 129(3): 285-93.
44. Yi NN, Yeow VK, Lee St. Epidemiology of cleft lip and palate in Singapore a ten years hospital based study. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28(5): 655-9.
45. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarova MM. Racial and ethinc variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983 – 1992. *AM J Med Genet* 1998; 79(1): 42-7.
46. Millard RA. *Cleft craft*, 1st ed. Boston, Little Brown and Company 1976; PP: 41-55.
47. Crabb William C. *Cleft and palate*, 2nd ed, London, Little Bown 1991; pp: 3-103.
48. William R, Proffit DD. *Contemporary orthodontics*, 2nd ed. St Louis Mosby 1993; pp: 18-105.
49. Neel JV. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 1958 ; 10: 398.
50. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34(6): 488-94.
51. Tafazzoli H, Shahryari AA. Prevalence of cleft lip and palate in Qazvin and its etiology in patients referring to dental school . *J Qazvin Univ of Med SC* 2001; 18: 76-80.

52. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and oral cleft malformation: data from a population –based. Teratology 1991; 49(6): 448-51.
53. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94(5): 530–5.
54. Fraser FC, Gwyn A. Seasonal variation in birth date of children with cleft Lip. Teratology 1998; 57: 93-5.