

อุบัติการณ์ สาเหตุการป้องกัน การเกิดภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ Incidence, Etiology and Prevention of Cleft Lip and/or Palate

มารศรี ชัยวรวิทย์กุล
ภาควิชาทันตกรรมจัดฟันและทันตกรรมสำหรับเด็ก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Marasri Chaiworawitkul
Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

ชม.ทันตสาร 2555; 33(2) : 45-55
CM Dent J 2012; 33(2) : 45-55

บทคัดย่อ

ภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่เป็นสภาพวิรูปกะโหลกศีรษะ-ใบหน้าแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยที่สุด บทความนี้นำเสนอเกี่ยวกับอุบัติการณ์ สาเหตุและการป้องกันการเกิดภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานซึ่งจะประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

คำสำคัญ: ปากแหว่ง เพดานโหว่ อุบัติการณ์ สาเหตุ การป้องกัน

Abstract

Cleft lip and/or palate is the most common congenital craniofacial deformity. This article reviewed the incidence, etiology and prevention of cleft Lip and/or palate on order to present fundamental data for further care of cleft patients.

Keywords: cleft lip, cleft palate, incidence, etiology, prevention

บทนำ

ภาวะปากแหว่ง (cleft lip) และ/หรือเพดานโหว่ (cleft palate) เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดบริเวณใบหน้า เกิดจากการที่เพดานปฐมภูมิ (primary palate) และเพดานทุติยภูมิ (secondary palate) ไม่สามารถ

เจริญได้ตามปกติ ทำให้เกิดรอยแยกบริเวณริมฝีปาก กระดูกเบ้าฟันด้านหน้าและเพดานปากส่วนหน้าไปถึงบริเวณรูเปิดอินไซซิฟ (incisive foramen) ขณะที่มีการสร้างส่วนเพดานปฐมภูมิ ส่วนรอยแยกเพดานหลังต่อรูเปิดอินไซซิฟเกิดขณะที่มีการสร้างส่วนเพดานทุติยภูมิ

Corresponding Author:

มารศรี ชัยวรวิทย์กุล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาทันตกรรมจัดฟันและทันตกรรมสำหรับเด็ก
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200

Marasri Chaiworawitkul

Assistant Professor, Department of Orthodontics
and Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry,
Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand.
Tel. 66-53-944465 E-Mail: dr.marasri@gmail.com

เมื่อทารกในครรภ์มีอายุประมาณเกือบ 4 สัปดาห์ เซลล์ของสันระบบประสาทจากท่อระบบประสาทส่วนหน้ามีการเคลื่อนตัว (migrate) เพื่อสร้างส่วนที่จะเจริญเป็นใบหน้า มีการสร้างส่วนยื่น (process) ต่างๆ การเติบโตของมีโซเดอรัม (mesoderm) ภายในส่วนยื่นเหล่านี้ทำให้เกิดร่อง (groove) ซึ่งอาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นการแหวกหรือการแยกตัว ในช่วงสัปดาห์ที่ 5 ถึงสัปดาห์ที่ 7 การเจริญเติบโตของมีโซเดอรัมยังมีอยู่อย่างต่อเนื่องและเกิดการเชื่อมตัวของส่วนยื่นต่างๆ เช่น บริเวณตรงกลาง ส่วนยื่นฟรอนโตเนซอล (frontonasal process) จะรวมกับส่วนยื่นแมกซิลลา (maxillary process) สร้างเป็นเพดานปฐมภูมิซึ่งจะพัฒนาต่อไปเป็นส่วนต่างๆ ของใบหน้า แต่ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้น เช่น การเชื่อมระหว่างส่วนยื่นอันไดอันหนึ่งอ่อนแอหรือถูกขัดขวาง ทำให้เกิดเป็นรอยแยกบริเวณจมูก ริมฝีปาก และ สันเหงือกด้านหน้า โดยอาจเกิดเป็นบางส่วนหรือทั้งหมด⁽¹⁾

ในช่วงเวลาเดียวกัน ประมาณสัปดาห์ที่ 6 ส่วนยื่นเพดาน (palatal shelf) จะถูกสร้างขึ้นในแนวตั้งอยู่ระดับด้านข้างของลิ้นทั้งสองด้าน จากนั้นประมาณกลางสัปดาห์ ส่วนยื่นนี้จะมีการเปลี่ยนตำแหน่งไปอยู่ในแนวระนาบเหนือต่อด้านหลังของลิ้น และเจริญเข้าหากันเพื่อจะเชื่อมกับส่วนยื่นด้านตรงข้าม และเคลื่อนเข้าหากระดูกอ่อนสันกลางจมูก (nasal septum) บริเวณตรงกลาง ซึ่งกำลังเจริญในทิศทางลงด้านล่าง ประมาณปลายสัปดาห์ที่ 8 ถึงต้นสัปดาห์ ที่ 9 ส่วนยื่นทั้งสามส่วนนี้จะเชื่อมต่อเข้าด้วยกัน โดยมีการแยกออกของเยื่อบุเอ็กโตเดอรัมที่ขอบของส่วนยื่นแต่ละอัน เพื่อให้มีโซเดอรัมที่อยู่ชั้นถัดเข้าไปเจริญเชื่อมกันได้เกิดเป็นเพดานทุติยภูมิ กระบวนการนี้มักดำเนินต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12^(2,3) ระยะนี้ถือเป็นระยะวิกฤติ (critical period) ของการเจริญ การรบกวนการเชื่อมกันของมีโซเดอรัมทำให้เกิดรอยแยกของเพดานทุติยภูมิ โดยเกิดได้จากหลายสาเหตุ อาทิ

ความบกพร่องของการเจริญของส่วนยื่นเพดาน ส่วนยื่นเพดานไม่สามารถปรับตำแหน่งมาอยู่ในแนวนอนได้ ส่วนยื่นไม่สามารถเคลื่อนมาชิดกันได้ หรือ การแยกออกหลังการเชื่อมติดกันของส่วนยื่น นอกจากนี้ ความผิดปกติในการสร้างเพดานปฐมภูมิก็อาจมีผลให้เกิดการสลายตัวและเกิดรอยแยกของเพดานทุติยภูมิได้เช่น

เดียวกัน ภาวะบกพร่องของการเจริญเหล่านี้อาจตามมาด้วยการผิดรูปร่าง (deformation) ของอวัยวะที่เกี่ยวข้องอย่างรุนแรง เช่น เกิดรอยแยกแบบสมบูรณ์ของเพดานปฐมภูมิและเพดานทุติยภูมิ จนมีผลต่อความผิดปกติในการสร้างฟันของทารกในครรภ์⁽²⁾

ปรากฏการณ์ข้างต้นอาจเกิดจากการที่เซลล์ไม่สามารถเจริญเติบโตอย่างต่อเนื่องตามปกติ หรือเกิดการตายของเซลล์ หรือเกิดจากความผิดปกติของระดับเอนไซม์บางชนิด เช่น เมทาโลโปรตีนเนส (metalloproteinase) ซึ่งถูกกำหนดโดยพันธุกรรม หรือ โดยปัจจัยจากเทอราโตรเจน (teratogen) รวมถึงสภาวะแวดล้อม (environment) ที่มาจากมารดาในขณะตั้งครรภ์ ทั้งนี้ อาจเกิดจากปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งหรือหลายปัจจัยร่วมกัน^(4,5) เป็นผลให้เกิดความผิดปกติของจมูก ริมฝีปาก ขากรรไกรบนและฟัน มีความรุนแรงที่แตกต่างกันไป

อุบัติการณ์การเกิดภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่

ปากแหว่งเพดานโหว่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดแตกต่างกันไป โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกรณีที่ไม่มีการรวมตัว (non syndromic cleft) ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะปากแหว่ง และ/หรือ เพดานโหว่ในประชากรแถบเอเชียกับประชากรที่อื่นๆ⁽⁴⁾ จากตารางจะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์ที่พบในทารกแรกเกิดมีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศและเชื้อชาติ หรือแม้กระทั่งภายในเชื้อชาติเดียวกัน

ในภาพรวมแล้วพบในคนเอเชียหรือคนผิวเหลืองมากกว่าคนคอเคเซียนหรือคนผิวขาว และมากกว่านิโกรหรือคนผิวดำ ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม Tolarova และ Cervenka⁽⁶⁾ รายงานว่า ความแตกต่างนี้เกิดกับภาวะปากแหว่งอย่างเดียว หรือ ปากแหว่งและเพดานโหว่ แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดระหว่างต่างเชื้อชาติต่อการเกิดเพดานโหว่อย่างเดียว

สำหรับประเทศไทย จากการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพฯ โดยอภิรักษ์ ช่วงสุวนิช และคณะ⁽⁷⁾ พบอุบัติการณ์ของการคลอดทารกที่มีภาวะปากแหว่ง และ/หรือ เพดานโหว่ ในประชากรไทยระหว่าง พ.ศ. 2532-

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ของประชากรแถบเอเชีย และประชากรที่อื่นๆ

Table 1 Comparisons of incidences of cleft lip and palate in Asia and in other regions.

<i>Ethnicity and Location</i>	<i>Period</i>	<i>Source of Ascertainment</i>	<i>Total Births Surveyed</i>	<i>**Recorded Categories of Total Births</i>	<i>Cleft per 1,000 Births</i>
Japanese-whole country*	1957-61	Hospitals	334,529	L, S, A	0.85
Japanese-whole country*	1957-61	Hospitals	280,828	L, S, A	1.65
Japanese-Hawaii*	1948-66	Multiple sources	67,068	L	2.65
Chinese-Taiwan*	1955-62	Hospital	14,834	L, S	1.92
Chinese-Taiwan*	1965-68	Hospital	25,517	L, S	1.45
Chinese-Hong Kong*	-	Hospital	9,876	L, S	1.62
Chinese-Singapore*	-	Hospital	39,665	L, S	1.74
Chinese-Singapore*	1985-94	Hospital	474,542	L	2.07
Chinese-China	1986-87	Hospital	1,234,284	L	1.60
<i>(Xiao, et al. Plast Reconstr Surg 1900;86:1248)</i>					
African Black-Nigeria	1976-80	Hospital	21,642	L	0.37
<i>(Iregbulm. Cleft Pal J 1982;19:201-5)</i>					
African Black-Nigeria	1977-79	Hospital	56,637	L	0.46
<i>(Ogle. Cleft Pla Craniof J 1993;30:250-1)</i>					
<i>Ethnicity and location</i>	<i>Period</i>	<i>Source of Ascertainment</i>	<i>Total Births Surveyed</i>	<i>*Recorded Categories of Total Births</i>	<i>Cleft per 1,000 Births</i>
Filippino-mixed Asian	1989-96	Hospital	43,969	L	1.94
<i>(Murray, et al. Cleft Pal Craniof J 1997;34:7-10)</i>					
Thai-mixed Asian ⁽⁵⁾	1993	Hospital	6,016	L	2.49
Thai-mixed Asian ⁽⁶⁾	1990-96	Hospital	30,326	L	1.62
Caucasian-Denmark	1996-81	Multiple sources	358,730	L	1.89
<i>(Jensen, et al. Cleft Pal J 1988;25:258-69)</i>					

* Vanderas. Cleft Pal J 1987;24:216-25.

**Categories of total births: L = Live births; S = Still births; A = Aborted fetuses.

(จาก Keith Godfrey และบวรศิลป์ เชาวนชื่น การสืบค้นอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ และความพิการแต่กำเนิดชนิดอื่นที่เกี่ยวข้อง ศรีนครินทร์เวชสาร 2544; 16: 24-36)

2534 เท่ากับ 1 ต่อ การ คลอดมีชีพ 546-698 ราย (หรือ 1.6 ต่อ 1,000 ราย) โดยร้อยละ 59 อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และส่วนใหญ่มิฐฐาณะยากจน การศึกษาต่อมาของ ถวัลย์วงศ์ รันตสิริ และคณะ⁽⁸⁾ ได้รายงานอุบัติการณ์ดังกล่าวที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขอนแก่นระหว่าง พ.ศ. 2533-2542 เท่ากับ 1.14 ต่อการคลอดมีชีพ 1,000 ราย โดยแบ่งเป็นอุบัติการณ์การคลอดทารกที่มีปากแหว่งร่วมกับเพดานโหว่ (CLP) ต่อปากแหว่ง (CL) อย่างเดียว ต่อเพดานโหว่อย่างเดียว (CP) เท่ากับ 0.5, 0.4, และ 0.2 ต่อการคลอดมีชีพ 1,000 รายตามลำดับ และประมาณร้อยละ 18 พบมีความผิดปกติอื่นๆ ร่วมด้วย ซึ่งใกล้เคียงกับ

เคียงกับรายงานของปองใจ วิรัตน์และคณะที่ศึกษาการกระจายของภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างปี พ.ศ. 2548-2552 โดยศึกษาจากทารกปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่อายุ 0-1 ปี ที่ถูกส่งมาได้รับการรักษาที่กลุ่มงานทันตกรรมในโรงพยาบาลดังกล่าว พบอุบัติการณ์การเกิดเป็น 1.4:1,000 และพบในหญิงมากกว่าชาย ด้านชายมากกว่าขวา โดยพบภาวะปากแหว่งและเพดานโหว่มากที่สุดและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2458-2552 ซึ่งตรงกันข้ามกับภาวะเพดานโหว่อย่างเดียวที่มีแนวโน้มลดลง⁽⁹⁾ สำหรับภาคใต้จากรายงานการวิจัยที่โรงพยาบาลสงขลา

นครินทร์ระหว่างปี พ.ศ. 2533-2542 โดยวิภาพรรณ ฤทธิ-
ถกกล⁽¹⁰⁾ พบการเกิดทารกที่มีปากแหว่งและ/หรือเพดาน
โหว่ 1.56:1,000 โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง
และพบลักษณะปากแหว่งและเพดานโหว่มากที่สุด
ส่วนในภาคเหนือจากการศึกษาของสามารถ สุทธชัย^(11,12)
โดยเก็บข้อมูลในช่วง พ.ศ. 2538-2540 ที่โรงพยาบาล
ลำปาง และโรงพยาบาลในจังหวัดเชียงใหม่ ได้แก่ โรง
พยาบาลนครพิงค์ โรงพยาบาลสันป่าตอง และโรง
พยาบาลแม่และเด็ก พบอุบัติการณ์เป็น 1.6: 1,000 และ
จากข้อมูลที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วง
พ.ศ. 2530-2540 พบว่า เด็กแรกเกิดมีอุบัติการณ์การเกิด
เพดานโหว่อย่างเดียว ประมาณร้อยละ 37 ปากแหว่ง
อย่างเดียว ร้อยละ 36 ปากแหว่งและเพดานโหว่ ร้อยละ
26 และความผิดปกติลักษณะอื่น เช่น ขนาดช่องปาก
ใหญ่กว่าปกติ (macrosomia) ประมาณร้อยละ 1 โดย
รวมแล้วพบภาวะเหล่านี้ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง คือ
ประมาณร้อยละ 57 และทุกลักษณะผิดปกติพบในชาย
มากกว่า ยกเว้นเพดานโหว่อย่างเดียวที่พบในทั้งสองเพศ
ใกล้เคียงกัน

เมื่อพิจารณาตามเพศและชนิดหรือความรุนแรงของ
รอยแยกโดยเปรียบเทียบกับการศึกษาในเชื้อชาติตะวันตก
พบว่ามีความคล้ายคลึงและแตกต่างกันในบางประเด็น
เช่น จากรายงานการศึกษาในกลุ่มคนผิวขาวของ Tolarova⁽¹³⁾
พบว่า อัตราการเกิดปากแหว่งอย่างเดียวในเพศชายต่อ
เพศหญิงเป็น 1.5-1.59:1 ปากแหว่งและเพดานโหว่เป็น
1.98-2.07:1 และ เพดานโหว่อย่างเดียว 0.72-0.74:1 ขณะที่
Hagberg และ Millerad⁽¹⁴⁾ ระบุว่าโดยรวมพบภาวะ
ผิดปกติในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยไม่พบความ
แตกต่างของอัตราการเกิดความผิดปกติทั้งสามแบบ
Gregg และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้เก็บข้อมูลประชากรไอร์แลนด์
เหนือระหว่างปี พ.ศ. 2524-2543 และรายงานพบว่าพบ
เพดานโหว่มากที่สุดจากอุบัติการณ์การเกิดปากแหว่ง
และ/หรือเพดานโหว่ 1 ต่อ 682 คน (หรือประมาณ
1.4:1,000) ต่างกับ Omari และคณะ⁽¹⁶⁾ ซึ่งสำรวจข้อมูล
ประชากรของจอร์แดนระหว่างปี พ.ศ. 2534-2544 พบ
ปากแหว่งและเพดานโหว่มากที่สุด (CLP) คือ ร้อยละ
48 รองลงมาร้อยละ 30 คือ ปากแหว่งอย่างเดียว (CL)
และพบเพดานโหว่อย่างเดียว (CP) น้อยที่สุด คือ ร้อย

ละ 22 โดยรวมพบความผิดปกติในเพศชายมากกว่าเพศ
หญิง (เพศชายร้อยละ 55 เพศหญิงร้อยละ 45) และพบ
ปากแหว่งที่ด้านซ้ายมากกว่าด้านขวา ซึ่งคล้ายคลึงกับ
การศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้า อย่างไรก็ตาม จากรายงาน
ปีพ.ศ. 2553 การศึกษาร่วมของโครงการภายใต้การดูแล
ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ในกลุ่มประชากรยุโรป
สหรัฐอเมริกาและประเทศอื่นที่เข้าร่วมโดย
Mastroiacovo และคณะ⁽¹⁷⁾ พบอุบัติการณ์ ดังนี้ ปาก
แหว่งร่วมหรือไม่ร่วมกับเพดานโหว่ (CL±P) เป็น 0.99
โดยปากแหว่งอย่างเดียว (CL) เป็น 0.33 และ ปากแหว่ง
ร่วมกับเพดานโหว่ (CLP) เป็น 0.66 ต่อ 1,000 คนต่อปี
และส่วนใหญ่อ้อยละ 76.8 ไม่พบความผิดปกติอื่นร่วม
ด้วย ร้อยละ 15.9 พบร่วมกับความผิดปกติของอวัยวะ
อื่น และร้อยละ 7.3 พบร่วมกับกลุ่มอาการ (syndrome)

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในกลุ่มคนเอเชีย เช่น
จีน โดย Cooper และคณะ⁽¹⁸⁾ พบอุบัติการณ์เกิดภาวะ
ปากแหว่งที่ร่วมและไม่ร่วมกับเพดานโหว่ ที่ไม่มีกลุ่ม
อาการ จำนวน 643 คน จากทารกแรกเกิดจำนวน
541,504 คน ในระหว่างปี พ.ศ. 2523-2532 คิดเป็นอัตรา
1.2 ต่อการเกิด 1,000 คน ซึ่งไม่ต่างจากรายงานในคนไทย
มากนัก แต่พบการเกิดปากแหว่งและเพดานโหว่ (ร้อยละ
65) เป็นสองเท่าของปากแหว่งอย่างเดียว (ร้อยละ 35)
พบรอยแยกสองด้าน (bilateral cleft) ในเพศหญิงมาก
กว่าเพศชาย (ร้อยละ 36.4 และ 26.6 ตามลำดับ) และพบ
ความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของอายุมารดาขณะตั้ง
ครรภ์ต่อการเกิดภาวะปากแหว่งที่ร่วมและไม่ร่วมกับ
เพดานโหว่ในทารกเพศชาย ซึ่งตรงข้ามกับทารกเพศ
หญิงที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวแต่สัมพันธ์ของอายุ
ครรภ์ที่น้อยกว่าปกติหรือน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่า
ปกติ

Cooper และคณะ⁽¹⁸⁾ ยังได้รายงานถึงผลของ
ฤดูกาลต่ออัตราการเกิด โดยพบว่าการขึ้นลงในแต่ละ
ช่วงของปีที่แตกต่างกันมีนัยสำคัญ ทั้งนี้ อัตราการเกิด
อยู่ระหว่าง 1.6 ถึง 0.9 โดยพบตัวเลขเท่าหรือสูงกว่าค่า
เฉลี่ยในช่วงเดือนมกราคมถึงกรกฎาคม และตัวเลขต่ำ
กว่าค่าเฉลี่ยในช่วงสิงหาคมถึงธันวาคม แสดงให้เห็นถึง
อิทธิพลของปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดความผิดปกติ
นอกเหนือจากผลของพันธุกรรม โดยปัจจัยสิ่งแวดล้อม

ดังกล่าว เช่น อาหาร อาชีพ การสูบบุหรี่ อาจมีอิทธิพลต่อหรือมีผลร่วมกับพันธุกรรม เช่นเดียวกับ Krost และ Schubert⁽¹⁹⁾ จากข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ Martin-Luther University Halle-Wittenberg ในระหว่างปี พ.ศ. 2489-2538 พบว่ามีอุบัติการณ์น้อยที่สุดในฤดูหนาว โดยระบุถึงปัจจัยที่ส่อว่ามีผลต่อสาเหตุการเกิดรอยแยก (cleft) อันได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการของมารดา การได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ตที่เข้มข้น ผลจากการใช้ยาและยาฆ่าแมลงในการเกษตร รวมทั้งผลจากโรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นตามฤดู

นอกจากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดข้างต้นแล้วยังมีรายงานอื่นๆ อีกมากมายที่มีรายละเอียดแตกต่างกันออกไปและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในภาวะที่ไม่มีกลุ่มอาการร่วมด้วย ความแตกต่างนี้น่าจะเป็นผลเกี่ยวข้องกับปัจจัยการศึกษา เช่น กลุ่มประชากรที่ศึกษาภูมิศาสตร์ของพื้นที่ศึกษา รวมถึงวิธีการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล และช่วงเวลาการศึกษา เป็นต้น อย่างไรก็ตาม โดยภาพรวมพบว่า มีรายงานการเกิดภาวะปากแหว่งและเพดานโหว่มากที่สุด และมักเกิดกับเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยกรณีปากแหว่งด้านเดียวมักพบที่ด้านซ้าย ส่วนเพดานโหว่อย่างเดียวซึ่งรายงานส่วนใหญ่พบอุบัติการณ์การเกิดน้อยที่สุด มักพบได้บ่อยกว่าในเพศหญิง ซึ่งอาจรวมถึงพบมีรอยแยกสองด้านบ่อยกว่าด้วยเช่นกัน

นอกจากนี้ จากรายงานของปองใจ วิวรรตน์และคณะที่แสดงถึงแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะปากแหว่งและเพดานโหว่ขณะที่ภาวะเพดานโหว่อย่างเดียวมีแนวโน้มลดลง⁽⁹⁾ อาจสะท้อนถึงแนวทางการศึกษาในอนาคตเกี่ยวกับปัจจัยบางอย่างที่มีผลต่อการเกิดภาวะผิดปกติดังกล่าว รวมทั้งแนวทางการป้องกันหรือลดอุบัติการณ์การเกิด โดยเฉพาะในประเทศไทย

สาเหตุการเกิดภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่

สาเหตุการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ ค่อนข้างซับซ้อนและส่วนใหญ่ยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้ แต่เชื่อว่ามีทั้งพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมเป็นปัจจัยร่วม (multifactorial inheritance) และน่าจะสัมพันธ์กับความบกพร่องของการเจริญของท่อ

ระบบประสาท (neural tube defect) สรุปโดยสังเขปได้ดังนี้^(4,20-29)

ปัจจัยพันธุกรรม

โดยอาจเกิดจากความผิดปกติของจำนวนโครโมโซมร่างกาย (autosome) หรือความผิดปกติของยีน (gene) มีผลทั้งต่อภาวะที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ (syndromic cleft) และที่ไม่พบร่วมกับกลุ่มอาการ (non-syndromic cleft) ปัจจุบันมีมากกว่า 30 ยีนที่เชื่อว่ามีผลต่อการเกิดรอยแยกบริเวณช่องปากและใบหน้า (orofacial cleft) โดยในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการพบว่าเกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว (single gene disorder) เช่น T-box transcription factor-22 (*TBX22*) ทำให้เกิด X-linked cleft palate ขณะที่ poliovirus receptor like-1 (*PVRL1*) ทำให้เกิด cleft lip/palate-ectodermal dysplasia syndrome และ interferon regulatory factor-6 (*IRF6*) ทำให้เกิด van der Woude syndrome และยังพบผลร่วมของยีน Msh (*Drosophila*) homeobox homolog 1 (*MSX1*) และ transforming growth factor beta-3 (*TGFB3*) ต่อการเกิดปากแหว่งที่ร่วมหรือไม่ร่วมกับเพดานโหว่ ส่วนภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่พบร่วมกับกลุ่มอาการ บางกรณีก็เชื่อกันว่าจะเป็นผลกระแทบจากยีนกลายพันธุ์ (mutant gene) โดยเกิดจากความผิดปกติของยีนกลุ่ม (polygenic disorder) เช่น transforming growth factor alpha (*TGFA*), *TGFB*, *MSX1*, *FGF* เป็นต้น และมีปัจจัยสิ่งแวดล้อมเป็นสาเหตุร่วม

ปัจจัยสิ่งแวดล้อม

มีความสำคัญมากโดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ผลของปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อความผิดปกติแต่กำเนิดจะรุนแรงมากเท่าใด ขึ้นกับ 1) ระยะพัฒนาการของตัวอ่อน 2) สรีรวิทยาของมารดา 3) พยาธิสภาพของมารดา และ 4) สารพิษ (teratogen) ซึ่งในที่นี้จะหมายถึงสารต่างๆ ที่มารดาได้รับเข้าสู่ร่างกาย⁽³⁰⁾ ดังนั้น สภาวะของมารดาในระยะตั้งครรภ์จึงมีผลต่อพัฒนาการของตัวอ่อน และอาจเป็นสาเหตุของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่กับทารก ดังมีรายงานอาทิเช่น 1) การติดเชื้อ เช่น หัดเยอรมัน 2) การใช้ยาบางอย่าง เช่น phenytoin, valium, dilantin, benzodiazepine, corticosteroid

เป็นต้น 3) การได้รับวิตามินเอมากเกินไป 4) การได้รับสารเสพติด รวมถึงการสูบบุหรี่ (โดยเฉพาะกรณีที่มีการดามีน GSTT1-null variants⁽²⁷⁾) และการดื่มแอลกอฮอล์ 5) ความผิดปกติของการสันดาปสารอาหาร (metabolism) ในระหว่างตั้งครรภ์ เช่น มีโรคเบาหวาน ความเครียด เป็นต้น 6) การมีความผิดปกติในมดลูก เช่น ความผิดปกติของแรงดันในมดลูก ความผิดปกติของปริมาณสารหล่อ การมีเลือดไปเลี้ยงตัวอ่อนไม่เพียงพอ รวมไปถึงท่าของทารกในครรภ์

นอกจากนี้ ผลรวมของพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมก็อาจจะมีบทบาทต่อการเกิดความผิดปกติได้ มีหลายการศึกษาวิจัยถึงความเกี่ยวข้องของยีนบางตัว เช่น *TGFA*, *TGFB3*, *MSX1*, *MTHFR* กับพฤติกรรมหรือภาวะของมารดาขณะตั้งครรภ์ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การขาดวิตามินเอ การขาดกรดโฟลิก (gene - environment interaction) ต่อการเกิดภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่^(31,32) ประเด็นเหล่านี้แม้จะยังมีข้อโต้แย้งแต่ก็เป็นข้อมูลที่ควรพิจารณาโดยรวมพอสรุปได้ว่า โครโมโซมหรือพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดรอยแยกที่พบร่วมกับกลุ่มอาการมากกว่าปัจจัยสิ่งแวดล้อม ขณะที่รอยแยกที่พบร่วมกับความผิดปกติอื่นที่ไม่ใช่กลุ่มอาการน่าจะอยู่ภายใต้อิทธิพลของปัจจัยสิ่งแวดล้อมมากกว่าพันธุกรรม

การป้องกันการเกิดภาวะปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่

เนื่องจากการเกิดรอยแยกบริเวณใบหน้าและช่องปากเกิดจากหลายปัจจัยที่ซับซ้อนทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม (multifactorial inheritance) เช่นเดียวกับการเกิดความบกพร่องของท่อประสาท (หรือโรคท่อประสาทพิการ) การป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวจึงไม่ใช่เรื่องง่าย แม้ว่าเมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว การเกิดความผิดปกติของท่อประสาทน่าจะสัมพันธ์กับอิทธิพลของปัจจัยสิ่งแวดล้อมมากกว่า⁽³³⁾ แต่ทั้งสองภาวะมีความสัมพันธ์กันและเกิดร่วมกันได้ ดังนั้น การพยายามหลีกเลี่ยงปัจจัยที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุโดยเฉพาะปัจจัยสิ่งแวดล้อมซึ่งสามารถควบคุมได้มากกว่าปัจจัยพันธุกรรม พร้อมทั้งส่งเสริมสุขภาพของมารดาตั้งแต่วางแผนว่าจะตั้งครรภ์ น่าจะช่วยลดโอกาส

การเกิดความผิดปกติดังกล่าวลงได้ จึงมีการแนะนำให้หญิงที่ต้องการจะตั้งครรภ์และหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะช่วง 3 เดือนแรก ให้ความสำคัญกับสารอาหารที่ควรได้รับนอกเหนือจากการดูแลสุขภาพโดยทั่วไป สารอาหารสำคัญที่ไม่ควรขาด คือ แร่ธาตุ แคลเซียม ธาตุเหล็ก กรดโฟลิก กรดอะมิโนรวมอย่างน้อย 20 ชนิด และวิตามินอื่นๆ

แม้ว่าการเกิดสภาพวิรูปดังกล่าวจะสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นอีกมากมาย หลายการศึกษาก็ยืนยันว่ากรดโฟลิกมีบทบาทในการป้องกันหรือลดการเกิดความบกพร่องของท่อระบบประสาท {การศึกษาประชากรประเทศแคนาดารายงานว่าลดได้ถึงร้อยละ 46⁽³⁴⁾} และน่าจะมีส่วนในการช่วยลดความรุนแรงของภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ได้⁽³⁴⁻³⁶⁾ พบว่าสารต้านกรดโฟลิก (folic acid antagonist) ที่อยู่ในยาบางอย่างอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความบกพร่องของท่อประสาท โรคหัวใจ ปากแหว่งเพดานโหว่และโรคทางเดินปัสสาวะ ในทางตรงกันข้ามการให้กรดโฟลิกในวิตามินรวมน่าจะลดปัจจัยเสี่ยงนี้ได้⁽³⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ก็มีอีกหลายการศึกษาที่ชี้ว่ากรดโฟลิกไม่มีผลต่อการลดการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่แต่อย่างใด⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ ในที่นี้จะกล่าวถึงความสำคัญของกรดโฟลิกพอสังเขปดังนี้

กรดโฟลิก (folic acid หรือ วิตามินบี 9) เป็นสารอาหารชนิดหนึ่ง ละลายได้ในน้ำ ส่วนโฟลาซินหรือโฟเลต (folate) หมายถึง สารที่มีคุณสมบัติทางชีวเคมีเหมือนกรดโฟลิก มีชื่อทางเคมีว่า pteryl glutamic acid สารอาหารเหล่านี้ พบได้มากใน ยีสต์ เนื้อสัตว์ ตับ นม หน่อไม้ เห็ด ผักใบเขียวและผลไม้บางชนิด เช่น ส้ม กลัวย เป็นต้น กรดโฟลิกเป็นสารอาหารที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตและการเจริญพันธุ์ ช่วยป้องกันความผิดปกติของเลือดและเกี่ยวข้องกับวิตามินบี 12 ในการสร้างเม็ดเลือด จึงจัดเป็นวิตามินที่มีความสำคัญต่อร่างกายและ

กรดโฟลิกมีความสำคัญต่อการตั้งครรภ์ตั้งแต่เริ่มมีการปฏิสนธิ โดยช่วยให้การแบ่งตัวของเซลล์เป็นไปอย่างสมบูรณ์ รวมถึงการจัดโครงสร้างของสมองทารก การขาดกรดโฟลิกในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังการปฏิสนธิจะทำให้เกิดความบกพร่องของท่อระบบประสาทและความผิดปกติอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น เกิดรอยแยกของใบหน้า ปากและเพดานได้ จึงมีการศึกษาแนะนำให้หญิงที่วางแผน

แผนจะมีบุตร รับประทานสารอาหารกรดโฟลิกหรือโฟเลต ในจำนวนที่เหมาะสมก่อนการตั้งครรภ์ พบว่าสามารถ ป้องกันโรคท่อประสาทพิการได้ถึงร้อยละ 50-75 โดยทั้งนี้ ต้องรับประทานก่อนตั้งครรภ์ (ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบว่า ตั้งครรภ์ก็ตาม) และทานติดต่อกันจนอายุครรภ์ครบ 12 สัปดาห์ เพราะเป็นช่วงที่ท่อประสาทกำลังเจริญเติบโตใน ส่วนสมองและไขสันหลัง

ความต้องการปริมาณกรดโฟลิกจะแตกต่างกันไป ขึ้นกับ อัตราการเผาผลาญอาหาร อัตราการเจริญเติบโต และการสร้างเซลล์ ภาวะต่างๆ ของร่างกายที่ต้องการ กรดโฟลิกเพิ่มมากขึ้น เช่น สตรีระหว่างตั้งครรภ์ ภาวะติดเชื้อ โลหิตจาง ร่างกายมีการสูญเสียเลือด เยื่อหุ้มไขข้ออักเสบ เป็นต้น สำหรับหญิงตั้งครรภ์ ความจำเป็นในการ รับกรดโฟลิกเป็นอาหารเสริมหรือรวมอยู่ในวิตามินรวม ขึ้นกับ ภาวะโภชนาการและอายุครรภ์ของมารดา สำหรับ ประเทศไทยซึ่งอุดมด้วยผัก ผลไม้สด ตลอดทั้งปี การเพิ่ม โฟลิกในร่างกายจากอาหารจึงทำได้ง่ายกว่าในแถบประเทศ ที่อาจหาผัก ผลไม้ ทานได้ยาก โดยทั่วไป ปริมาณที่ แนะนำคือ รับประทานกรดโฟลิก 400 ไมโครกรัม (0.4 มิลลิกรัม) ต่อวัน หรือในบางรายแพทย์อาจแนะนำ ปริมาณ 600 ไมโครกรัม (0.6 มิลลิกรัม) ต่อวัน โดยรับ ประทานอย่างน้อย 1 เดือนก่อนการตั้งครรภ์และรับ ประทานติดต่อกันจนอายุครรภ์ประมาณ 3 เดือน หลังจาก ช่วงอายุครรภ์นี้ไป กรดโฟลิกอาจจะไม่ช่วยลดอัตราเสี่ยง ของภาวะผิดปกติข้างต้น⁽⁴¹⁻⁴²⁾

นอกจากนี้ พบว่ามียีน (gene) หลายตัวเมื่อร่วมกับ สภาวะที่มีระดับโฟเลตต่ำกว่าปกติอาจมีผลยับยั้งพัฒนา การของมนุษย์ ขณะเดียวกันก็มีการศึกษาถึงความเป็น ไปได้ของอิทธิพลของยีนบางตัวต่อการมีระดับโฟเลตต่ำ ของร่างกาย และค้นพบว่าเหล่านี้เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ เกิดปากแหว่งเพดานโหว่หรือไม่^(43,44)

โอกาสการเกิดซ้ำ

แม้ว่าจะมีความพยายามมากมายเพื่อหาสาเหตุของ การเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ แต่จนกระทั่งถึงปัจจุบัน ในผู้ป่วยส่วนใหญ่โดยเฉพาะที่ไม่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ ก็ยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่ชัดเจนได้ ดังนั้นการพยากรณ์ โอกาสการเกิดซ้ำจึงไม่ง่ายและสัมพันธ์กับหลายปัจจัย

ได้แก่ กลุ่มอาการ ชนิดและความรุนแรงของรอยแยก จำนวนคนในครอบครัวที่มีรอยแยกและความใกล้ชิด ระดับเครือญาติ รวมถึงเชื้อชาติและเพศ อย่างไรก็ตาม มี ข้อมูลที่รายงานไว้ดังนี้^(45,46)

โดยทั่วไปหากพ่อและแม่ปกติมีลูกที่มีภาวะปาก แหว่งและ/หรือเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการที่ สัมพันธ์กับ autosomal dominant gene (เช่น van der Woude syndrome เป็นต้น) โอกาสที่ลูกคนต่อมาจะมี ภาวะดังกล่าว อาจมากถึงประมาณร้อยละ 50 หากเกิด ร่วมกับกลุ่มอาการที่สัมพันธ์กับ autosomal recessive gene โอกาสเกิดซ้ำประมาณร้อยละ 25

แต่หากเป็นชนิดไม่พบร่วมกับกลุ่มอาการ โอกาส เกิดซ้ำกับลูกคนที่สองในครอบครัวที่ลูกคนแรกหรือพ่อ หรือแม่มีปากแหว่งและเพดานโหว่ ประมาณร้อยละ 4 (เช่นเดียวกับโอกาสที่จะเกิดกับลูกคนแรกกรณีที่พ่อหรือ แม่มีความผิดปกติ) หากลูกสองคนแรกมีรอยแยกดัง กล่าว โอกาสที่จะเกิดซ้ำกับลูกคนที่สามเพิ่มเป็นประมาณ ร้อยละ 9⁽⁴⁵⁾

สำหรับกรณีเพดานโหว่อย่างเดียวที่ไม่ร่วมกับกลุ่ม อาการ พบโอกาสการเกิดซ้ำในลูกคนที่สองประมาณร้อย ละ 2 แต่หากพ่อหรือแม่มีความผิดปกติ โอกาสจะเพิ่ม เป็นร้อยละ 6⁽⁴⁶⁾

ทั้งนี้ นอกจากตัวเลขข้างต้นแล้วยังมีรายงานอื่น ปรากฏอยู่ด้วย การคาดการณ์การเกิดซ้ำจึงควรทำหรือ ใช้อย่างระมัดระวัง และพึงระลึกว่าเป็นการคาดคะเนจาก การศึกษาข้อมูลเดิมที่มี

บทสรุป

ปากแหว่งเพดานโหว่เป็นความผิดปกติแต่กำเนิด บริเวณใบหน้าพบได้ในประเทศไทย โดยเฉพาะในพื้นที่ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีสาเหตุการเกิดที่ซับซ้อน อัน เป็นผลจากพัฒนาการและกลไกทางชีวเคมีหลายขั้นตอน ภายใต้อิทธิพลของพันธุกรรมและปัจจัยสิ่งแวดล้อมซึ่ง แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล วิธีการจำแนกขึ้นกับข้อ ตกลงของทีมที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยระยะบุคลิกและ ความรุนแรงของความผิดปกติ

อุบัติการณ์การเกิดปากแหว่งและ/หรือเพดานโหว่ แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าตัวเลข

ของแต่ละรายงานจะแตกต่างกัน แต่ที่รายงานตรงกันคือปากแหว่งส่วนใหญ่มักพบร่วมกับเพดานโหว่ไม่ว่าจะเป็นแบบด้านเดียว (ร้อยละ 68) หรือสองด้าน (ร้อยละ 86) รอยแยกด้านเดียวพบมากกว่าสองด้าน (ประมาณ 9 เท่า) และพบที่ด้านซ้ายมากกว่าด้านขวา (ประมาณ 2 เท่า) โดยรอยแยกแบบสมบูรณ์มักพบในเพศชาย ขณะที่เพดานโหว่อย่างเดียวมักพบในเพศหญิง โดยมีปัจจัยพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมเป็นสาเหตุของความผิดปกตินี้ รอยแยกที่พบร่วมกับกลุ่มอาการซึ่งเกิดจากความผิดปกติของพันธุกรรมมักปรากฏเป็นลักษณะเพดานโหว่อย่างเดียว (มากกว่าร้อยละ 40 ของเพดานโหว่อย่างเดียว) มากกว่าที่จะปรากฏเป็นลักษณะปากแหว่งและเพดานโหว่ (น้อยกว่าร้อยละ 15 ของปากแหว่งและเพดานโหว่) โดยกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุด คือ van der Woude syndrome ส่วนในผู้ป่วยที่มีปากแหว่ง และ/หรือ เพดานโหว่ที่ไม่มีกลุ่มอาการ พันธุกรรมน่าจะเป็นเพียงสาเหตุร่วมในอีกหลายปัจจัยของการเกิดรอยแยก (multifactorial) และเป็นผลร่วมของยีนส์มากกว่าหนึ่ง นอกจากนี้สาเหตุจากปัจจัยภายนอกที่กล่าวถึงบ่อยคือ ผลจากยากันชักฟีนิลโทอิน (anticonvulsant phenytoin) และการสูบบุหรี่ พบว่ามารดาที่ทานยากันชักฟีนิลโทอินระหว่างตั้งครรภ์มีโอกาสให้กำเนิดทารกปากแหว่งเพิ่มขึ้นประมาณ 10 เท่า หากมารดาสูบบุหรี่ก็มีโอกาสเกิดเป็น 2 เท่าของมารดาที่ไม่สูบบุหรี่ โอกาสการเกิดซ้ำจึงขึ้นกับลักษณะเฉพาะของแต่ละครอบครัวตามปัจจัยเกี่ยวข้องที่ได้กล่าวแล้ว⁽⁴⁶⁾

ส่วนการป้องกันการเกิดความผิดปกติดังกล่าว แม้ว่าการลดการบริโภคแอลกอฮอล์และการงดการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ปัจจุบันก็ยังนิยมแนะนำให้หญิงที่มีแผนจะตั้งครรภ์และหญิงเริ่มตั้งครรภ์ได้รับกรดโฟลิกในปริมาณที่พอเพียง อย่างน้อยเพื่อป้องกันหรือลดการเกิดความบกพร่องของท่อระบบประสาท

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ ผศ.ทพญ.วิภาพรรณ ฤทธิ-
ถกุล ที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Williams PL, Wendell-Smith CP, Treadgold S. *Basic human embryology*. London: Morrison and Gibb Ltd; 1976: 54-55.
2. Dudek RW. *Embryology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 135-145.
3. Ellis III E. Management of patients with orofacial clefts. In: Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR, editors. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 5th ed. St Louis: Mosby; 2008: 583-603.
4. Ramos GA, Romine RE, Gindes L, Wolfson T, McGahan MC, D'Agostini D, Lee S, Jones MC, Pretorius DH. Evaluation of fetal secondary palate by 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 357-364.
5. Christensen K, Olsen J, Norgaard B. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 248-255.
6. Tolarova MM. Genetics, gene carriers, and environment. In: Bader JD, ed. *Risk Assessment in Dentistry*. Chapel Hill, NC: University of North Carolina Dental Ecology; 1990: 116-148.
7. Chuangsuwanich A, Aojanepong C, Muangsombut S, Tongpiwq P. Epidemiology of cleft lip and palate in Thailand. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 7-10.
8. Ratanasiri T, Junthathamrongwat N, Apiwan-tanakul S, Wongkam C, Chowchuen B. The birth incidence of cleft lip and cleft palate at Srinagarind Hospital, 1990-1999. *Srinagarind Med J* 2001; 16: 3-7.

9. Virarat P, Ritthagol W, Limpattamapanee K. Epidemiologic Study of Oral Cleft in Maharatnakornratchasima Hospital between 2005-2009. *J Thai Assoc Orthod* 2010; 9: 33-42. (in Thai)
10. Ritthagol W. The incidence of cleft lip and palate in Songklanakarin Hospital between 1990-1999. *J Dent Assoc Thai* 2001; 51: 29-37.
11. Suthachai S. : The study of incidence and treatment of the cleft lip and cleft palate patients at Lumpang Regional Hospital, Mothers and Children Hospital and Sanpatong Hospital. Paper read at 16th Health Science Annual Conference 1998, at Chiang Mai Thailand.
12. Suthachai S. : Congenital maxillofacial defect (surgical case) at Maharaj Nakorn Chiangmai Hospital during 1989-1997. Paper read at of 17th Health Science Annual Conference 1999, at Chiang Mai Thailand.
13. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Amer J Med Genet.* 1998;75:126-137.
14. Hagberg C, Millerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 40-45.
15. Gregg TA, Leonard AG, Hayden C, Howard KE, Coyle CF. Birth prevalence of cleft lip and palate in Northern Ireland (1981 to 2000). *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 141-147.
16. Al-Omari F, Al-Omari IK. Cleft lip and palate in Jordan: birth prevalence rate. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 609-612.
17. Mastroiacovo P, IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate. Data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48, 66-81.
18. Cooper ME, Stone RA, Liu Y-E, Hu D-N, Melnick M, Marazita ML. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37: 274-280.
19. Krost B, Schubert J. Influence of season on prevalence of cleft lip and palate. *Int J Oral Max Surg* 2006; 35: 215-218.
20. Wong FK, Hägg U. An update on the aetiology at orofacial clefts. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 331-336.
21. Puhó EH, Szunyogh M, Metneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 194-202.
22. Elliott RF, Jovic G, Beveridge M. Seasonal variation and regional distribution of cleft lip and palate in Zambia. *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 533-538.
23. Mossey PA, Davies JA, Little J. Prevention of orofacial clefts: Does pregnancy planning have a role? *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 244-250.
24. Shaw GM, Wasserman CR, MurrayJC, Lammer EJ. Infant TGF-Alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multi-vitamin use. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 366-370.

25. Loffredo LCM, Souza JMP, Freitas JAS, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 76-83.
26. Wyszynski DF, Wu T. Use of U.S. Birth certificate data to estimate the risk of maternal cigarette smoking for oral clefting. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39: 188-192.
27. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 381-386.
28. Bienengräber V, Fanghänel J, Malek FA, Kundt G. Application of thiamine in preventing malformations, specifically cleft alveolus and palate, during the intrauterine development of rats. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34: 318-324.
29. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res* 2008; 87: 119-125.
30. Viteporn S. *Orthodontics in cleft lip and palate patients*. Bangkok: Chulalongkorn University Press; 1994: 32. (in Thai)
31. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002; 61: 248-256.
32. Vieira AR. Unraveling Human Cleft Lip and Palate Research. *J Dent Res* 2008; 87: 119-125.
33. Mitchell LE. Genetic epidemiology of birth defects: nonsyndromic cleft lip and neural tube defects. *Epidemiologic Reviews* 1997; 19: 61-68.
34. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135-142.
35. Bienengräber V, Malek FA, Möritz KU, Fanghänel J, Gundlach KKH, Weingärtner J. Is it possible to prevent cleft palate by prenatal administration of folic acid? An experimental study. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 393-398.
36. Yazdy MM, Honein MA, Xing J. Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of U.S. grain supply. *Wiley InterScience J: Birth defects research (Part A)* 2006; 79: 16-23.
37. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614.
38. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.
39. Bille C, Knudsen JB, Christensen K. Changing lifestyles and oral clefts occurrence in Denmark. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 255-259.
40. Little J, Gilmour M, Mossey PA, FitzPatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Fryer AE. Folate and clefts of the lip and palate-a UK-based case-control study: Part I: Dietary and supplemental folate. *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 420-427.
41. Hartridge T, Illing HM, Sandy JR. The role of folic acid in oral clefting. *BJO* 1999; 26: 115-120.
42. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614.

43. Prescott NJ, Malcolm S. Folate and the face: Evaluating the evidence for the influence of folate genes on craniofacial development. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39: 327-331.
44. Little J, Gilmour M, Mossey PA, FitzPatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Hill A, Duthie SJ, Fryer AE, Molloy AM, Scott JM. Folate and clefts of the lip and palate-a UK-based case-control study: Part II: Biochemical and genetic analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 428-438.
45. Ellis III E. Management of patients with orofacial clefts. In: Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR, eds. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 5th ed. St Louis: Mosby; 2008: 583-603.
46. Hopper RA, Cutting C, Grayson B. Cleft lip and palate. In: Thorne CH, ed-in-chief. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 201-225.