Analisis Kejadian Sumbing Bibir dan Langit: Studi Deskriptif Berdasarkan Tinjauan Geografis

Ulfa Elfiah^{*a} , Kushariyadi^b, Septa S. Wahyudi^a

^aFaculty of Medicine Jember University

^bFaculty of Nursing Jember University

^{*}Corresponding author: Ulfa Elfiah - Faculty of Medicine Universitas Jember. Email address: ulfa.fk@unej.ac.id

ARTICLE INFO

Kata Kunci: geografis, agroinsustrial, sumbing bibir dan langit-langit, angka kejadian, studi deskriptif

ABSTRAK

Latar Belakang: Angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit masih tinggi di Indonesia sedangkan proses penatalaksanaannya masih belum optimal. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis kejadian sumbing bibir dan langit-langit berdasarkan tinjauan geografis sehingga dapat menemukan model penanganan yang tepat untuk mengurangi angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan menggunakan data rekam medis di salah satu rumah sakit di provinsi Jawa Timur Indonesia. Data yang digunakan adalah data penderita sumbing bibir dan langit-langit antara tahun 2017-2020. Data yang diperoleh kemudian dikelompokkan berdasarkan wilayah asal penderita yang kemudian dituangkan dalam sebuah peta untuk memberikan gambaran penyebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit. Sedangkan karakteristik penderita seperti angka prevalensi, jenis kelainan dan pekerjaan orang tua ditampilkan dalam bentuk tabel.

Hasil: Penelitian menunjukkan bahwa kejadian kelainan sumbing bibir dan langit-langit hampir merata di seluruh wilayah Jember bahkan terdapat sepuluh wilayah yang memiliki angka kejadian lebih dari 5 penderita. Tingginya angka kejadian ini kemungkinan berhubungan dengan faktor-faktor risiko seperti pekerja orang tua sebagai petani, penggunaan pestisida dan pencemaran logam berat yang banyak ditemukan di wilayah Jember yang secara geografis merupakan daerah perkebunan dan pertanian sebagai penyebab kejadian kelainan kongenital ini.

Kesimpulan: Pemetaan penderita secara geografis akan memudahkan dalam menentukan prediksi angka kejadian dan faktor resiko terjadinya kelainan sumbing bibir dan langit-langit serta memudahkan dalam membuat sistem penanganan penderita sesuai dengan kondisi wilayah masing-masing penderita.

PENDAHULUAN

Secara spesifik prevalensi kejadian sumbing bibir dan langit-langit di berbagai negara berbeda-beda. Hasil studi menunjukkan bahwa prevalensi global dari sumbing bibir dan langit-langit

adalah 0,992/1.000 kelahiran hidup. Hasil studi lain menyebutkan bahwa angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit adalah 1 dari 700 kelahiran di seluruh dunia dan 1 dari 500 kelahiran di Asia dan penduduk asli Amerika^{1,2}. Di Amerika

Serikat, angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit sekitar 1:600 kelahiran. Menurut pusat pengendalian dan pencegahan penyakit bahwa di Amerika Serikat ada sekitar 2.650 bayi lahir dengan sumbing langit-langit, dan 4.440 bayi lahir dengan sumbing bibir dengan atau tanpa celah langit-langit setiap tahunnya^{3,4}. Di negara-negara Asia angka kejadian kelainan ini juga berbeda-beda. Di Filipina angka kejadian sumbing bibir antara 1/500 dan 1/625 kelahiran⁵, di Jepang angka Insidennya adalah 1,1 hingga 2,13 per 1.000 kelahiran dan 1,81 per 1.000 atau 1 dari 55 kelahiran di Korea Selatan⁶.

Sedangkan Di Indonesia angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit juga masih cukup tinggi dengan jumlah kejadian mencapai 1.596 penderita. Sjamsudin & Maifara (2017) menjelaskan bahwa berdasarkan klasifikasi jenis sumbing, jenis kelamin dan letak kelainan sumbing gambaran angka kejadian di Indonesia sebagai berikut: penderita sumbing bibir dan langit-langit sebanyak 50.53%, penderita sumbing bibir saja sebanyak 24.42% dan penderita sumbing langit-langit sebanyak 25.05%. Berdasarkan jenis kelamin dan tipe kelainan angka kecacatan ini terdiri dari frekuensi sumbing pada penderita laki-laki sebanyak 55.95% dan perempuan sebanyak 44.05%, tipe sumbing di sebelah kiri berjumlah 44.29% dan sumbing di sebelah kanan berjumlah 25.02% penderita⁷.

Penyebab secara pasti kelainan sumbing bibir dan langit-langit sampai saat ini belum pasti. Akan tetapi beberapa hasil studi menunjukkan penyebab terpenting terjadinya kelainan sumbing bibir dan langit-langit bersifat kompleks dan multifaktorial yang melibatkan faktor genetik, lingkungan dan interaksi antara genetik dengan lingkungan (Ahmed, et al., 2016; Khan, et al., 2020). Bukti patogenesis genetik telah tersedia selama bertahun-tahun. Literatur ilmiah

menunjukkan bahwa pewarisan *Non Syndrome Cleft Lip / Palate* sebesar 70%. Data ini didukung oleh bukti dari studi kembar dan analisis diferensial lebih lanjut yang menegaskan peran genetik dalam patogenesis sumbing bibir dan langit-langit. Risiko terjadinya sumbing bibir dan langit-langit adalah jika terdapat riwayat keluarga positif menderita kelainan ini maka orang tua yang terkena memiliki peluang 3-5% untuk melahirkan anak yang terkena, dan jika terdapat anak yang mengalami kecacatan maka orang tua memiliki peluang 40% untuk melahirkan anak yang lain mengalami kecacatan⁸.

Beberapa studi epidemiologi melaporkan bahwa kejadian sumbing bibir dan langit-langit berhubungan dengan ibu penderita yang terpapar rokok, mengonsumsi alkohol (tingkat partisipasi), menggunakan obat antiepilepsi dan kortikosteroid, mengalami malnutrisi asam folat serta mengalami infeksi selama kehamilan. Semua kondisi ini mempengaruhi lingkungan intrauterin ibu selama kehamilan⁹. Studi lain melaporkan bahwa pemenuhan kecukupan nutrisi ibu selama hamil berhubungan erat dengan status sosial ekonomi keluarga. Hasil penelitian membuktikan bahwa faktor gizi berhubungan erat dengan tingkat sosial ekonomi. Semakin rendah status sosial ekonomi keluarga maka semakin tinggi risiko cacat sumbing^{9,10}. Faktor lingkungan lain seperti paparan bahan kimia pestisida diduga mempengaruhi terjadinya sumbing bibir dan langit-langit. Di Iowa prevalensi ibu yang terpapar pestisida adalah 35.4% kasus sumbing bibir dan langit-langit, 32.1% kasus sumbing langit-langit, 32.3% kelompok kontrol sebagai pekerja yang potensial terpapar pestisida selama periode paparan kritis kehamilan. Pestisida diduga menyebabkan perubahan kualitas faktor genetik dari maternal dan paternal penderita¹¹.

Pada perkembangannya sumbing bibir dan langit-langit akan memberikan dampak yang tidak menyenangkan pada penderita karena akan memengaruhi penampilan wajah, fungsi kejiwaan, dan fungsi fisik (pembicaraan, pendengaran, fungsi makan) serta fungsi sosial^{1,12}. Dampak dari kecacatan ini tidak hanya dirasakan oleh penderita tetapi juga dirasakan oleh orang tua dan keluarga penderita sumbing bibir dan langit-langit. Secara psikologis orang tua merasa kaget, sedih, malu, khawatir, takut, dan merasa bersalah melihat bayinya yang cacat serta stigma buruk yang diberikan oleh lingkungannya menyebabkan orang tua enggan untuk berinteraksi secara sosial¹³. Oleh karena adanya dampak yang cukup berat ini maka perlu adanya pendekatan khusus terhadap penderita dan keluarganya agar supaya penanganan sumbing bibir dan langit-langit ini bisa teratasi dengan baik. Salah satunya adalah dengan mengetahui angka kejadian dan faktor-faktor resiko yang menjadi penyebab kejadian sumbing bibir dan langit-langit yang berbasis wilayah. Melalui pendekatan wilayah ini akan didapatkan karakteristik spesifik dari masing-masing penderita yang merupakan data penting peta penyebaran penderita. Sehingga data ini ke depannya diharapkan dapat menjadi dasar dalam menemukan model penanganan yang tepat untuk mengurangi angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit serta mengurangi dampak yang tidak baik yang dirasakan oleh penderita dan keluarganya.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan jumlah populasi penelitian adalah sebanyak 130 data rekam medis seluruh penderita sumbing bibir dan langit-langit yang melakukan pemeriksaan ke RS Paru Jember pada periode tahun 2017 sampai November 2020. Sedangkan penentuan sampel penelitian menggunakan teknik purposive sampling dengan kriteria

inklusi antarlain: penderita berdomisili di wilayah Jember, data identitas penderita dan orang tua tercatat lengkap serta data rekam medis terbaca dengan jelas. Hasil penelusuran diperoleh 73 data rekam medis yang masuk dalam kriteria penelitian ini. Selanjutnya data yang diperoleh dikelompokkan berdasarkan wilayah asal yang kemudian dituangkan dalam sebuah peta untuk memberikan gambaran penyebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit. Sedangkan karakteristik penderita seperti angka prevalensi, jenis kelainan dan pekerjaan orang tua ditampilkan dalam bentuk tabel.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian sumbing bibir dan langit di wilayah Jember selama 3 tahun sejak tahun 2017 sampai dengan bulan November 2020 cukup tinggi dengan jumlah tertinggi terjadi pada tahun 2017 dan 2019. Angka kejadian ini dihitung berdasarkan asumsi bahwa apabila angka kelahiran bayi di wilayah Jember setiap tahun diperkirakan mencapai angka 36.137 kelahiran¹⁴. Berdasarkan rumus perbandingan angka kejadian dibandingkan angka kelahiran setiap tahun maka angka prevalensi sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember akan tergambar dalam tabel 1 berikut ini:

Tabel 1. Angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember

Tahun	Prevalensi	
	Angka kejadian/36137 kelahiran	Angka Kejadian/1000 kelahiran
2017	1: 860	1,2:1000
2018	1:1571	0,64:1000
2019	1:903	1,1:1000

Novem ber 2020	1:1445	0,69:1000
----------------------	--------	-----------

Gambaran sebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini:

Gambar 1. Sebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit wilayah Jember.

Pada gambar 1 diatas terlihat bahwa kejadian penderita sumbing bibir dan langit-langit hampir tersebar merata pada seluruh wilayah Jember yaitu mencapai dua puluh sembilan wilayah kecamatan dari total tiga puluh satu kecamatan yang ada di wilayah Jember dan hanya ada dua wilayah yang tidak memiliki kejadian sumbing bibir dan langit-langit. Dua daerah tersebut adalah kecamatan Wuluhan dan kecamatan Semboro. Selanjutnya, dari

dua puluh sembilan kecamatan terdapat sepuluh kecamatan yang memiliki kejadian sumbing bibir dan langit-langit lebih dari lima orang yaitu kecamatan Puger, Arjasa, Bangsalsari, Kalisat, Patrang, Sumberbaru, Summersari, Kaliwates, Rambipuji, dan Mumbulsari. Kecamatan Rambipuji merupakan kecamatan dengan angka kejadian yang paling tinggi yaitu sebanyak empat belas orang.

Gambar 2. Sebaran 10 wilayah dengan angka kejadian tinggi di Jember.

Sedangkan gambaran pekerjaan orangtua partisipan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini:

No	Pekerjaan Suami	Jumlah
1	Karyawan swasta	2
2	Buruh tani	6
3	Sopir	1
4	Pembantu RT	1
5	Pedagang	5
6	Petani	16
7	TKW/ TKI	2
8	PNS	1
9	Buruh kebun	1
10	Pengasuh anak yatim	1
11	Pesuruh di SD	2

12	Kuli bangunan	4
13	Guru ngaji	1
14	Nelayan	3
15	Guru	5
16	Sales	1
17	Gojek	1
18	Koperasi	1
19	Kurir	1
20	Becak	1
21	Wiraswasta	17

Pada tabel diatas terlihat bahwa tiga pekerjaan terbesar dari orang tua partisipan adalah wiraswasta , petani dan sebagai buruh tani.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis geografis ini didapatkan data bahwa kabupaten Jember memiliki angka kejadian yang tinggi bila dibandingkan dengan angka kejadian kelainan sumbing bibir dan langit-langit secara global dimana angka kejadian kelainan ini mencapai angka sebesar 1: 750 kelahiran dan sebesar 1:500 kelahiran hidup di Asia dan Amerika^{1,2}. Hasil temuan ini diperkuat oleh Sholichah (2018) yang menjelaskan bahwa proporsi kejadian sumbing bibir dan langit – langit di wilayah Jember mencapai angka 67,8% dan angka ini merupakan angka yang paling tinggi bila dibandingkan dengan angka kejadian kelainan cacat bawaan lainnya¹⁵. Apabila dibandingkan dengan studi lain yang dilakukan di wilayah Indonesia seperti wilayah ibukota Jakarta yang memiliki angka prevalensi sebesar 13,9% maka angka kejadian di wilayah Jember masih dikategorikan rendah¹⁶.

Analisis geografis ini menjadi sangat penting untuk dihubungkan dengan kejadian prevalensi sumbing bibir dan langit-langit. Hal ini dikarenakan angka kejadian ini akan terus meningkat mencapai 7500 orang setiap tahunnya^{17,18}. Selain itu melalui analisis geografis ini akan dapat ditemukan faktor-faktor resiko yang mungkin menjadi penyebab kelainan ini. Secara teori penyebab dari kecacatan ini bersifat multifaktorial dimana faktor kondisi alam merupakan salah satu faktor yang diduga berkaitan dengan kejadian ini. Teori ini didukung oleh salah satu studi yang menyebutkan bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi angka kejadian dari kelainan sumbing bibir dan langit-langit selain faktor etnis dan gender adalah letak geografis¹⁹.

Berdasarkan letak geografis ini ada sepuluh wilayah di Jember yang mengalami kejadian sumbing tertinggi. Hasil analisa jenis tanah sepuluh wilayah

ini menunjukkan bahwa sebagian besar memiliki jenis tanah latosol. Sedangkan kecamatan lainnya mempunyai tipe tanah Regosol, Mediterans dan Gley. Apabila dipelajari lebih jauh maka jenis tanah sangat berhubungan dengan pola pengelolaan lahan. Maka berdasarkan jenis tanah yang dimiliki oleh masing-masing kecamatan ini maka wilayah-wilayah di kabupaten Jember cocok sebagai lahan pertanian dan perkebunan dengan jenis tanaman yang banyak dikembangkan di wilayah ini adalah tanaman tembakau. Bahkan tembakau menjadi salah satu komoditi ekspor andalan tidak hanya untuk wilayah Jember tapi juga Indonesia. Dengan kondisi alam yang mayoritas sebagai wilayah perkebunan dan pertanian maka sebagian besar penduduk yang hidup disekitar perkebunan bekerja sebagai petani ataupun buruh. Hal ini mendukung temuan hasil penelitian bahwa sebagian besar partisipan memiliki pekerjaan sebagai petani dan buruh tani. Hasil ini juga sesuai dengan data profil kabupaten Jember tahun 2018 penduduk diatas 15 tahun yang bekerja di bidang pertanian sebesar 505.050 orang.

Selain sebagai lahan perkebunan tembakau kabupaten Jember juga mengembangkan wilayahnya menjadi kawasan industri pengolahan hasil pertanian dan tembakau. Pergudangan tembakau tersebar pada daerah bagian barat dan timur yang meliputi kecamatan Bangsalsari, Rambipuji, Balung, Jenggawah, Arjasa, Pakusari, Kalisat, dan Sukowono. Adanya wilayah perkebunan dan industri tembakau yang luas di wilayah Jember secara otomatis dapat menjelaskan bahwa mengapa masyarakat Jember memiliki tingkat risiko paparan yang tinggi terhadap tembakau. Sehingga paparan tembakau ini kemungkinan menjadi salah satu penyebab tingginya angka prevalensi kejadian sumbing bibir dan langit-langit di Jember. Alasan ini diperkuat oleh

Sadler 2010 dalam Solichah (2018) yang membuktikan bahwa paparan tembakau pada orang tua terutama ibu yang bekerja atau bertempat tinggal dekat daerah industri dan limbah pabrik tembakau memiliki faktor risiko untuk melahirkan anak dengan kelainan kongenital¹⁵. Temuan dari Sadler ini juga dapat menjelaskan mengapa daerah Bangsalsari, Rambipuji, Balung, Arjasa, Pakusari, dan Kalisat yang termasuk daerah industri tembakau memiliki angka kejadian sumbing bibir cukup tinggi dibandingkan dengan kecamatan lainnya.

Luasnya pengolahan tanah untuk pertanian dan perkebunan di wilayah Jember meningkatkan pula kebutuhan akan penggunaan pestisida untuk menghilangkan hama tanaman. Studi sebelumnya membuktikan bahwa para petani tembakau di wilayah Jember sudah lebih dari sepuluh tahun menggunakan pestisida sebagai salah satu usaha untuk meningkatkan produksi tanaman tembakau dalam proses budidaya. Tidak hanya pada tanaman tembakau, petani lainpun seperti petani jeruk juga menggunakan pestisida dalam meningkatkan produksi tanamannya²⁰. Pestisida merupakan zat kimia yang sangat berbahaya efeknya bila berakumulasi dalam tubuh manusia. Pada konsentrasi yang cukup tinggi pestisida dapat menyebabkan perubahan fungsi sistem reproduksi dan menimbulkan efek taratogenik sebagai akibat adanya efek mutasi pada sel-sel gamet induk atau mutasi pada awal masa kehamilan. Selanjutnya, diperkirakan oleh WHO bahwa ada satu juta orang yang mengalami keracunan pestisida dengan tingkat kematian yang dialami akibat keracunan ini mencapai 0,4-1,9% setiap tahun^{21,22}. Alasan ini sebagai dasar untuk menjelaskan penyebab tingginya angka prevalensi sumbing bibir dan langit-langit di wilayah Jember. Hal ini juga diperkuat dari penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa ada hubungan yang

signifikan paparan pestisida dengan kejadian kelaianan kongenital di wilayah Jember¹⁵.

Faktor penyebab lain yang diduga dapat menyebabkan kelainan kongenital adalah logam berat seperti timbal atau Pb. Beberapa penelitian melaporkan bahwa akumulasi timbal di dalam tubuh manusia dapat menyebabkan gangguan pada sistem reproduksi dengan cara menurunkan kualitas semen. Tidak hanya menimbulkan kelainan pada manusia, logam berat juga dapat menyebabkan kematian makhluk hidup di lingkungan manusia seperti kematian ikan, udang dan lain sebagainya (Pratiwi, 2020). Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa wilayah Pakusari di Jember mengalami kontaminasi logam berat sebagai akibat pengelolaan tempat pembuangan sampah yang kurang baik. Sehingga logam berat timbal mencemari sumur-sumur penduduk yang digunakan sebagai sumber air untuk kehidupan sehari-hari. Dilaporkan bahwa kadar timbal (Pb) pada lima air sumur monitoring TPA di Pakusari melebihi baku mutu lingkungan untuk persyaratan air bersih dimana kadar timbalnya lebih besar dari 0,05 mg/l²³. Logam berat ini tidak hanya mencemari air sumur dalam perkembangannya juga banyak ditemukan pada air laut yang merupakan muara akhir dari aliran sungai. Oleh karena itu tingginya angka kejadian sumbing bibir dan langit-langit di wilayah pesisir dan dataran rendah di wilayah Jember ada kemungkinan berhubungan dengan logam berat.

Kekurangan dalam penelitian ini adalah tidak semua karakteristik partisipan digali pada penelitian ini sehingga perlu dikembangkan lebih dalam lagi pada penelitian berikutnya agar dapat membuktikan bahwa kejadian sumbing bibir dan langit-langit yang terjadi di wilayah Jember disebabkan oleh multifaktorial. Karakteristik yang perlu diteliti lebih lanjut meliputi: riwayat kehamilan ibu, riwayat penggunaan obat-obatan selama hamil, riwayat makanan ibu

selama hamil, faktor genetik orang tua terkait kelaian kongenital yang sama atau kelainan yang berbeda dan status gizi keluarga serta pendapatan orang tua.

KESIMPULAN

Data pemetaan sebaran penderita sumbing bibir dan langit-langit merupakan salah satu strategi untuk menentukan angka kejadian dan faktor-faktor risiko penyebab kelainan ini. Adanya model wilayah ini akan memudahkan petugas kesehatan dan pendamping dalam memahami karakteristik penderita dan keluarganya sehingga memudahkan dalam memberikan edukasi yang tepat kepada keluarga penderita sumbing dan masyarakat sekitarnya. Apabila proses ini berjalan dengan baik maka akan meningkatkan keberhasilan penanganan penderita pada semua tahapan mulai dari tahap promotif, kuratif dan preventif yang pada akhirnya dapat menurunkan angka kejadian sumbing yang diperkirakan akan bertambah terus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ono, S., Ishimaru, M., Matsui, H., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2015). Effect of hospital volume on outcomes of surgery for cleft lip and palate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(11), 2219–2224.
2. WHO. (2015). *Addressing the global challenges of craniofacial anomalies*. <http://www.who.int/genomics/publications/CFA> Completed text.pdf#search='Addressing+the+challengesof+cranio+facial+anomalies'
3. Bronkhorst, A., Allareddy, V., Allred, E., Ross, E., & Shusterman, S. (2015). Assessment of morbidity following insBronkhorst, A., Allareddy, V., Allred, E., Ross, E., & Shusterman, S. (2015). Assessment of morbidity following insertion of fixed preoperative orthopedic appliance in infants with complete cleft lip and palate. *Oral S. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), 278–284.
4. Prevention, C. for D. C. and. (2014). *Centers for Disease Control and Prevention 2014*.
5. Mendoza, R. . (2009). Public Health Policy and Medical Missions in the Philippines: the case of oral-facial clefting. *Asia Pac J Public Health*, 21, 94–103
6. Yılmaz HN, Önem Özbilen E, Üstün T. (2019). The Prevalence of Cleft Lip and Palate Patients: A Single-Center Experience for 17 Years. *Turk J Orthod* ; 32(3): 139-44.
7. Sjamsudin, E. & Maifara, D. (2017). Epidemiology and characteristics of cleft lip and palate and the influence of consanguinity and socioeconomic in West Java, Indonesia: a five-year retrospective study. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.250>.
8. Bender PL (2000) Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs* 15: 242–249.
9. Muntz, HR., & Meier, J. (2013). The Financial Impact of Funrepaired Cleft Lip and Palate in the Philippines. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*.
10. Durning, P., Chestnutt, IG., Morgan, MZ., & Lester, N. (2007). The Relationship Between Orofacial Clefts and Material Deprivation in Wales. *Cleft Palate Craniofac J*, 44, 203–207.
11. Suhl, J., Romitti, P.A., Rocheleau, C., Cao, Y., Burns, T.L., Conway, K., Bell, E.M., Stewart, P., Langlois, P., & Prof. (2018). Parental occupational pesticides exposure and nonsyndromic orofacial clefts. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*.

12. Mossey, PA, Little, J., Munger, RG, Dixon, MJ, Shaw, W. (2009). Cleft Lip and Palate. *Lancet*, 1773–1785.
13. Nelson, P.A., Kirk, S.A., Caress, A.L., Glenn, A.M. (2012). Parents' emotional and social experiences of caring for a child through cleft treatment. *Qualitative health Research* 22(3) 346-359. New York.
14. Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur. 2019. *Provinsi Jawa Timur Dalam Angka*. (2019). Diakses pada tanggal 5 juli 2021. https://www.google.com/search?q=Provinsi+jawa+timur+dalam+angka+2019&safe=strict&client=safari&channel=mac_bm&sxsrf=ALeKk01fBvWYFi4IqaReYyMEDk2lZuc9g%3A1625498818713&ei=wiTjYLR4KsnYz7sP3a-iwAg&oq=Provinsi+jawa+timur+dalam+angka+2019&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyAggAOgcIABBHELAD0gYIABAWEB5KBAhBGABQvB9YtC1ghDhoAXAAeACAAfgCiAHMBpIBBzluMi4wLjGYAQCGAQGqAQdnd3Mtd2l6yAEIwAEB&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwi64a_9nszxAhVJ7HMBHd2XCIgQ4dUDCA0&uact=5#

15. Sholichah, N. U. (2018). Hubungan Paparan Pestisida dengan Kejadian Kelainan Kongenital di Kabupaten Jember. *Repository. Unej.Ac.Id*
16. Riskesdas, K. (2013). *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar*. Retrieved from <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
17. Kembaren, L. (2012). Add 7500 people with cleft lip per year. *National Journal*. 11, 11.
18. Kunjana, T., & Zuliyanto, A. (2017). Studi Komparatif Kejadian Celah Orofisial Menurut Tingkat Konsumsi Suplemen Asam Folat. *Sainteks*, 159–168.
19. Aspirini, R. R., Susanti, E. Y., & Prihanti, G. S. (2018). Hubungan Jenis Kelamin dan gambaran celah bibir non sindromik cleft center FK UMM. *Unimus*, 9–15. jurnal.unimus.ac.id
20. Indrayani, R., Ningrum, P. T., Ellyke, E., Marufi, I., Moelyaningrum, A. D., Hartanti, R. I., ... Syamila, A. I. (2020). Kejadian Mild Cognitive Impairment pada Petani Tembakau Pengguna Pestisida di Kabupaten Jember. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 16, 76.
21. Benitez. F.J, Acero. J.L, Real F.J, G. C. (2008). Nanofiltration processes applied to the removal of phenyl-ureas in natural waters. *Journal of Hazardous Materials*, 165, 714–723.
22. Nazer, J., & Cifuentes, L. (2011). Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Revista Chilena de Pediatría*.
23. Widyasari, N., Moelyaningrum, A. D., & Pujiati, R. S. (2013). Analisis potensi pencemaran timbal (pb) pada tanah , air lindi dan air tanah (sumur monitoring) di tpa pakusari