

# Non-sendromik yarık dudak ve/veya damak deformitesi

Ali KARAMAN (\*)

## ÖZET

*Non-sendromik dudak ve/veya damak yarığı(NSDDY) çoklu genetik ve çevresel faktörlerin sonucu kompleks doğumsal bir defektir. Son zamanlarda NSDDY sebebi olan birçok gen bulunmuştur. Onların bazıları Methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR), B-Cell leukemia/lymphoma 3(BCL3), T-box transcription factor-22(TBX22), Poliovirus receptor like-1, 2 (PVRL1,2) ve İnterferon regulatory factor-6 (IRF6) genlerin sebep olduğu NSDDY, baş-boyun bölgesinin sık görülen konjenital anomalilerinden biridir. Bu derlemedeki amaç, NSDDY etiolojisindeki önemli genetik ve çevresel faktörlerden bazılarını özetlemektir.*

**Anahtar kelimeler:** Nonsendromik yarık dudak ve/veya damak, genler, çevresel faktörler

## SUMMARY

### Non-syndromic cleft lip and/or palate deformity

*Non-syndromic cleft lip and/or palate (NSCLP) is a complex birth defect resulting from multiple genetic and environmental factors. Recently several genes causing NSCLP have been discovered. Some of them-namely Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), B-Cell leukemia/lymphoma 3(BCL3), Poliovirus receptor like-1, 2 (PVRL1 and PVRL2), T-box transcription factor-22 (TBX22), and Interferon regulatory factor-6 (IRF6) are responsible for causing NSCLP is one of the common congenital anomalies of the head and neck. This review aim to summarize some of important genetic and environmental factors in the aetiology of NSCLP.*

**Key words:** Non-syndromic cleft lip and/ or palate, genes, environmental factors

Non-sendromik yarık dudak ve/veya yarık damak (NSDDY) hastalığı, en sık görülen konjenital malformasyonlardan biridir. Etkilenenlerin yaklaşık % 60-80'i erkektir. Konkordans hızı MZ ikizlerde yaklaşık % 30 ve DZ ikizlerde yaklaşık %5'tir. NSDDY heterojendir ve izole tek gen ilişkili şekillerini, bir çok tek gen sendromlarını, kromozomal bozukluklarla ilişkili şekilleri (Trizomi 13), teratojenle karşılaşma nedeniyle oluşan vakaları (rubella embriyopatisi, antikonvülsanlar) ve ailesel olmayan sendromlarda görülen şekilleri kapsar <sup>(1)</sup>.

## Embriyoloji

Dudak ve/veya damak yarığı embriyolojik dönemde çeşitli nedenlerden dolayı bebeğin yüz bölgesindeki yapıların birleşme kusuru nedeniyle ortaya çıkan bir anomalidir. İntrauterin yaşamda, fetüsün

dudak yapısını oluşturan hücrelerin birleşmesi 4 veya 5. haftada, damak yapısını oluşturan hücrelerin birleşmesi ise 8 veya 9. haftada başlamaktadır. 12. haftanın sonunda, fetüsün damak ve dudak dokularının birleşmesi tamamlanmış olur. Birleşmenin tam olarak sağlanamaması durumunda fetüste oral yarıklar meydana gelir (Şekil 1 ve 2). <sup>(2,3)</sup>.

Bazı hastalarda sadece yarık dudak veya yarık damak olmakla birlikte, bazılarında ise hem dudak hem de damak yarığı birarada bulunabilmektedir. Oral yarıklar aşağıdaki tiplerde görülebilmektedir: Ön damak yarıkları, arka damak yarıkları, hem ön hem de arka damak yarıkları, tek taraflı yarık dudak, iki taraflı yarık dudak ve medyan yarık dudak <sup>(3)</sup>.

**Geliş tarihi:** 22.07.2009

**Kabul tarihi:** 07.08.2009

Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Dr.\*



Şekil 1. Dudak yarığı .



Şekil 2. Damak yarığı.

## Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı beyaz ırkta yaklaşık 1/1000 civarında olmakla beraber coğrafi bölge ve etnik orijine bağlı olarak 0.4-0.2/1000 arasında değişiklik göstermektedir (1,2). Olgularının yaklaşık % 70'i izole, sporadik bozukluk olarak görülürken, % 30'unuda sendromik olgular oluşturur. Siyah ırkta oran daha düşük, Amerikalı Hintliler, Japonlar ve Çinlilerde ise daha fazladır. Finlandiya'da yarık damak sıklığı 1/1000, kuzey-doğu Fransa'da 0,41/1000, İtalya'da 0,34/1000 olarak görülmüştür. Oranların bu kadar farklı olmasının nedenleri arasında coğrafi, etnik köken ve kalıtım kalıplarının farklılıkları olabileceği gibi oral yarığın tipine göre de farklılık göstermektedir (2,3,5).

Yarık dudak vakasının sıklığı 1/300, sadece yarık damak 1/1500 ve her iki patolojinin birarada bulunma sıklığı da 1/2500 olarak bildirilmiştir. Yarık dudaklı hastaların % 50'sinde yarık damak bulunmaktadır (3,5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Gazi Üniversitesi hastanesinde 1988-2005 yılları arasındaki 17.259 canlı doğumların 5/10.000'inde oral dudak-damak yarığı saptanmıştır (6). Hacettepe Tıp Fakültesinde yapılan başka bir araştırmada 1.229 yarık damak-dudak vakasının % 19'unu izole dudak, % 35,6'sını izole damak, % 45'ini hem dudak hem damak yarığı oluşturmuştur (7).

## Genetik

NSDDY'nin poligenik, multifaktöryel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (8-11). Bazı sendromik vakalarda rol oynayan genlerin non-sendromik olgularda da rol aldığı gösterilmiştir (12). Bu genlerden en çok çalışmış olanlar Tablo 1'de gösterildi. Poliovirus receptor like 1, 2 (PVRL1 ve PVRL2) genleri hücreler arası adezyon molekülü olan nectin 1'i kodlar. PVRL2 geni de nectin benzeri bir proteini kodlar (13). Wnt gen ailesi (Wnt3, Wnt3A, Wnt5A, Wnt7A, Wnt8A, Wnt9B ve Wnt11) dudak ve damak gelişiminde kritik öneme sahiptir (14). B-Cell leukemia/lymphoma 3(BCL3) şu ana kadar farklı populasyonlarda çalışılmıştır (15). Bu genlerdeki mutasyonlar ile NSDDY arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar NSDDY malformasyonunun etiyojisinde genetik bir risk faktörü olarak düşünülen Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) geninde de belirlenmiştir (16). İzole damak yarıklı dominant kalıtım tipi gösteren aileler olmasına rağmen yarık damaklı vakaların çoğu Mendelyen kalıtım tipi göstermez.

## Çevresel etkenler

Gebelik döneminde ilaç (trankilizan, hipnotik, sedatif, kortizon, retinoik asid, organik solventler,

**Tablo 1. Non-sendromik dudak ve/veya damak yarıkları ile ilişkili önemli bazı genler** (13-20,27,28).

Genler	Kromozom lokalizasyonu
B-Cell leukemia/lymphoma 3(BCL3) geni	19q13.2
İnterferon regulatory 6 (IRF6) geni	1q32
Msh homeobox homolog 1 (MSX1) geni	4p16
Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) geni	1p36
Transforming growth factor alpha (TGF- $\alpha$ ) geni	6p23
Transforming growth factor beta1 (TGF- $\beta$ 1) geni	19q13.1
Cysteine-rich secretory protein Limulus factor C-related region (LCCL) domain containing 2 (CRISPLD2) geni	16q24.1
Fibroblast growth factors (FGFs) ve receptor (FGFR) genleri	5q31, 4q26-27,11q13, 11q13.3, 4q21, 12p13
Poliovirus receptor like 1, 2 (PVRL1, PVRL2) genleri	19q13.31-19q13.32
Wnt (Wnt3, Wnt5A, Wnt7A, Wnt8A, Wnt9B ve Wnt11) gen ailesi	17, 13, 5,11
Cleft lip and palate-associated transmembrane protein-1 (CLPTM1) geni	19q13
T-box transcription factor-22 (TBX22) geni	Xq12
Human patched (PTCH) geni	9q22.3

**Tablo 2. Artan şiddette yarıkları olan etkilenmiş probandinın kardeşlerinde yarık dudak  $\pm$  yarık damak riski.**

Probandın fenotipi	Kardeşlerde Yarık dudak $\pm$ yarık damak (%)
Yarık damak olmadan tek taraflı yarık dudak	4.0
Tek taraflı yarık damak ve dudak	4.9
Yarık damak olmadan iki taraflı yarık dudak	6.7
İki taraflı yarık damak ve dudak	8.0

böcek ilaçları, aspirin, anti-epileptik ilaçlar vb.), içki ve sigara kullanımı, stres, düşme gibi travmalar, geçirilen bazı viral hastalıklar (rubella, su çiçeği, grip vs), röntgen ışınları, folik asit ve multivitamin eksiklikleri gibi genetik olmayan çevresel faktörlerin yarık damak/dudak ile ilişkisi ortaya konmasına rağmen hastalığın genetik temeline dayanan çalışmalar ön plana çıkmıştır (4,6,8,21-28).

### Tekrarlama riski

DDY üzerindeki aile çalışmaları tekrarlama riskinde-unilateral den bilaterale ve sadece yarık dudaktan, yarık dudak ve yarık damağa doğru şiddetle birlikte bir artış olduğunu belirtmiştir

(Tablo 2). Bu fenomenin açıklaması daha şiddetli hastalığın, ailedeki hastalığa eğilim yaratan allel yükünün daha fazla olduğunu göstermiştir (1).

Curtis ve arkadaşları 1961 yılında yaptıkları çalışmada bir çocukta yarık damak varsa diğer çocukta oluşma sıklığı % 2, ebeveynlerden birinde varsa % 6, hem ebeveynlerden biri hem de bir çocukta varsa oran % 15 olarak bildirmiştir (9). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, İngiliz toplumunda (10), Çin kökenli ailelerde (11,21), Kuzey ve Güney Amerikalı ailelerde (22) ve iki geniş Suriyeli ailede (23) geniş genom taramaları yapılmış, aday genler ve kromozom lokalizasyonları belirlenmiştir.

## Komplikasyonlar

Bu anomali ile doğan bebeklerde erken dönemde görülen en büyük problem bu çocukların beslenme zorluğuna bağlı olarak gelişimlerinin yavaş olması ve sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları geçirmeleridir. Oldukça sık görülen NSDDY, iyi ve düzenli bir ekip yaklaşımıyla tamamen düzeltilebilir ve bu anomali ile doğan çocuklar tamamen normal bir hayat sürme imkanına sahip olurlar.

Birçok genetik ve çevresel faktörlerin NSDDY'nın gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir ve bu genetik ve çevresel faktörlerin niteliği aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of Clinical Cytogenetics, Thompson and Thompson Genetics In Medicine. W.B. Saunders Company, sixth ed 2001:307-308.
2. Stainer P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. Human Molecular Genetics 2004;1:13.
3. Moore KL, Persaut TVN. İnsan Embriyolojisi, 6. baskıdan çeviri, Ed: Yıldırım M, Okar İ., Dalçık H. Nobel Kitabevleri, 2002.
4. Wong FK, Hagg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. Hong Kong Med J 2004;10: 331-6.
5. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Gen 2002;61:248-256.
6. Biri A, Onan A, Korucuoğlu U, Taner Z, Tıraş B, Himmetoğlu Ö. Bir Üniversite Hastanesinde Konjenital Malformasyonlarının Görülme Sıklığı ve dağılımı. Perinatoloji Dergisi 2005;13(2):86-90.
7. Tuncbilek G, Özgür F, Balcı S. 1229 yarık dudak ve damak hastasında görülen ek malformasyonlar ve sendromlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:172-176.
8. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. Teratology 1996;53(5):305-317.
9. Curtis EJ, Fraser F, Warburton D. Congenital cleft lip and palate. Am J Dis Child 1961;102:853-857.
10. Prescott NJ, Lees MM, Winter RM, Malcolm S. Identification of susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a two stage genome scan of affected sib-pairs. Hum Genet 2000;106(3):345-350.
11. Marazita ML, Field LL, Cooper ME, Tobias R, Maher BS, Peanchitlertkajorn S, Liu YE. Genome scan for loci involved in cleft lip with or without cleft palate, in Chinese multiplex families. Am J Hum Gen 2002;71:349-364.
12. Zeiger JS, Hetmanski JB, Beaty TH, VanderKolk CA, Wyszynski DF, Bailey-Wilson JE, et al. Evidence for linkage of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate to a region on chromosome 2. Eur J Hum Genet 2003;11(11):835-839.

13. Pezzetti F, Palmieri A, Martinelli M, Scapoli L, Arlotti M, Bacillero U, et al. Linkage disequilibrium analysis of two genes mapping on OFC3: PVR and PVRL2. Eur J Hum Genet 2007;15(9):992-994.
14. Chiquet BT, Blanton SH, Burt A, Ma D, Stal S, Mulliken JB, Hecht JT. Variation in WNT genes is associated with non-syndromic cleft with or without cleft palate. Hum Mol Genet 2008; 17(14):2212-2218.
15. Gaspar DA, Matioli SR, Pavanello RC, et al. Evidence that BCL3 plays a role in the etiology of non-syndromic oral clefts in Brazilian families. Genet Epidemiol 2002;23(4):364-374.
16. Stoll C, Mengsteab S, Stoll D, Riediger D, Gressner AM, Weiskirchen R. Analysis of polymorphic TGFB1 codons 10, 25, and 263 in a German patient group with non-syndromic cleft lip, alveolus, and palate compared with healthy adults. BMC Med Genet 2004;22;5:15.
17. Zhu J, Ren A, Hao L, Pei L, Liu J, Zhu H, Li S, et al. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China. Am J Med Genet A 2006;140(6):551-557.
18. Suazo J, Santos JL, Carreno H, Jara L, Blanco R. Linkage disequilibrium between MSX1 and non-syndromic cleft lip/palate in the Chilean population. J Dent Res 2004;83(10):782-785.
19. Mansilla MA, Cooper ME, Goldstein T, Castilla EE, Lopez Camelo JS, Marazita ML, Murray JC. Contributions of PTCH Gene Variants to Isolated Cleft Lip and Palate. Cleft Palate Craniofacial J 2006;43(1):21-29.
20. Ghassibé M, Bayet B, Revencu N, Verellen-Dumoulin C, Gillerot Y, Vanwijck R, Vikkula M. Interferon regulatory factor-6: a gene predisposing to isolated cleft lip with or without cleft palate in the Belgian population. Eur J Hum Genet 2005;13(11):1239-242.
21. Marazita ML, Field LL, Cooper ME, Tobias R, Maher BS, Peanchitlertkajorn S, Liu YE. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in China: assessment of candidate regions. Cleft Palate Craniofac J 2002;39(2):149-156.
22. Moreno LM, Arcos-Burgos M, Marazita ML, Krahn K, Maher BS, Cooper ME, et al. Genetic analysis of candidate loci in non-syndromic cleft lip families from Antioquia-Colombia and Ohio. Am J Med Genet A 2004;125(2):135-144.
23. Wyszynski DF, Albacha-Hejazi H, Aldirani M, Hammoud M, Shkair H, Karam A, et al. A genome-wide scan for loci predisposing to non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in two large Syrian families. Am J Med Genet 2003;123(2):140-147.
24. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. Hum Mol Genet 1999;8:1853-1859.
25. Spritz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. Curr Opin Pediatr 2001;13:556-560.
26. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Genet 2002;61(4):248-256.
27. Chiquet BT, Lidral AC, Stal S, Mulliken JB, Moreno LM, Arcos-Burgos M, et al. CRISPLD2: a novel NSCLP candidate gene. Hum Mol Genet 2007;16(18):2241-2248.
28. Riley BM, Murray JC. Sequence evaluation of FGF and FGFR gene conserved non-coding elements in non-syndromic cleft lip and palate cases. Am J Med Genet A 2007;143A(24):3228-3234.