

Dudak-damak yarıklı bireylerde görülen doğumsal ve gelişimsel problemler

Congenital and developmental problems seen in patients with cleft lip and/or palate

Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer İrem Tunçer

Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Alev Yılmaz

Adnan Menderes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Aydın

Geliş tarihi: 21 Haziran 2017

Kabul tarihi: 14 Eylül 2017

doi: 10.5505/yeditepe.2018.85047

Yazışma adresi:

Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer İrem Tunçer

Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

1. Cadde No: 107 Bahçelievler Ankara - Türkiye

Tel: 05368910991

E-posta: iremtuncher@gmail.com

ÖZET

Dudak ve/ya damak yarıkları (DDY) kraniyofasiyal bölgenin en sık görülen doğumsal defektlerinden biridir. Yumuşak ve sert dokuları her üç boyutta etkileyen bu anomali, büyüme ve kraniyofasiyal yapıların hareketiyle dördüncü bir boyut da kazanır. Anne karnında teşhis edildiği an itibarıyla başlayan, oral bölgeyle sınırlı görünüp vücudun diğer pek çok bölgesini etkileyen bu anomali hem DDY'li birey hem de aile için zorlu ve uzun bir süreçtir. Bu bireylerde sıklıkla rastlanan problemler; beslenme problemleriyle ilişkili büyüme ve gelişim anomalileri, solunum problemleri, orta kulak enfeksiyonları, konuşma ve öğrenme problemleri, normalden sapmış nazomaksiller, ptergomaksiller ve farengeal anatomi ile ilişkili problemler, maksiller sinüs oluşumunda görülen problemler ve sinüzit, dental problemler, tükürük yapısındaki farklılıklar, oral ve nazal halitozis, oral kandida kolonizasyonu, oral hijyen ve periodontal sağlıkla ilgili problemler, psikolojik ve nörolojik problemler ve DDY'nin eşlik ettiği diğer anomalilerdir. Bireyin gerek yaşamsal fonksiyonlarını gerekse de hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen bu problemlere yönelik doğru ve etkili bir tedavi yaklaşımı sunabilmek için hekimin görülmesi muhtemel bütün doğumsal ve gelişimsel anomalilere hâkim olması gerekir.

Anahtar kelimeler:Dudak yarığı, tavşan dudak, damak yarığı, doğumsal anomaliler, gelişimsel anomaliler

SUMMARY

Cleft lip and/or palate (CL/P) is one of the most frequently-seen congenital malformations of the craniofacial region. Affecting both hard and soft tissues in all 3 dimensions, CL/P achieves a fourth dimension with growth and displacement of the craniofacial structures. Although it seems to be limited with the orofacial region, it affects many other body parts and is a very compelling and lasting period starting with the prenatal diagnosis. Common problems encountered in these patients are growth and developmental anomalies associated with nutritional problems, respiratory problems, otitis media, speech and learning disorders, problems related with abnormal nasomaxillary, pterygomaxillary and pharyngeal anatomies, maxillary sinus malformation and sinusitis, dental problems, differences in saliva composition, oral and nasal halitosis, oral candidiasis, problems with oral hygiene and periodontal health, psychological and neurological problems, and CL/P-accompanied anomalies. Therefore, it is mandatory to have a solid grasp of all the potential congenital and developmental anomalies affecting the CL/P patient's quality of life besides vital functions, in order to offer an accurate and effective health service.

Key words:Cleft lip, harelip, cleft palate, congenital anomalies, developmental anomalies

GİRİŞ

Dudak ve/ya damak yarıkları (DDY), kraniyofasiyal bölgenin en sık rastlanan doğumsal defektlerinden biridir ve 700 canlı doğumdan birinde görülür.¹ Tek taraflı yarıklar, çift taraflı yarıklara göre 9 kat fazla; sol taraflı yarıklar ise sağ taraflı yarıklara göre 2 kat fazla görülmektedir.² Cinsiyete göre insidansa bakıldığında erkekler herhangi bir tip yarıktan 2 kat daha fazla etkilenmektedir. Erkek bebeklerin neden daha yüksek risk altında olduğu henüz netleştirilememiş olsa da DDY ile ilişkili genetik mekanizmanın X kromozomu üzerinden etkinlik gösterdiği ve erkeklerde tek bir X kromozomu bulunduğundan anomalinin kendini gösterme ihtimalinin iki X kromozomuna sahip kız bebeklerden daha fazla olduğu ileri sürülmektedir.³

Defekt her ne kadar küçük bir alanla sınırlı olsa da çok sayıda disiplinden özel bakım gerektirir. Yumuşak ve sert dokuları her üç boyutta etkileyen bu anomali, büyüme ve kraniyofasiyal yapıların hareketiyle dördüncü bir boyut da kazanır. Bu nedenle bu derlemenin amacı; DDY'li bireylerde görülen doğumsal problemler ile büyüme ve gelişim sürecinde meydana gelen deformasyonları aydınlatmak ve yapılacak tedavi planlamasında sınırları belirlemeye yardımcı olmaktır.

1. Beslenme Problemleri ve Büyüme-Gelişim

Yapılan çalışmalar, DDY'li bebeklerin orbiküler kasın devamsızlığına bağlı olarak kısa, hızlı, etkisiz ve yetersiz kas koordinasyonu ile karakterize emme yaptıklarını göstermiştir. Buna kaşın yutkunma çoğu durumda normaldir ve süt veya mama orofarinkse geldiğinde fizyolojik yutkunma refleksinin gerçekleştiği görülür.^{4,5}

Erken dönem beslenme problemleri, sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve cerrahi operasyonların bu çocukların büyüme ve gelişimlerdeki gecikme üzerinde büyük payı olduğu düşünülmektedir.⁶ DDY'ye sahip Danimarkalı erkek çocuklarının incelendiği bir çalışmaya göre pubertal atılım normal bireylerdekinden 6 ay sonra gerçekleşmekte ve gerçekleştiğinde daha silik olmaktadır.⁷ Bu nedenle bu bireyler 6 ile 18 yaşları arasında yaşlılarına göre hafifçe daha kısırdırlar. Buna karşın total büyüme süreci normal bireylerdekinden daha uzun süre devam ettiğinden, DDY'li çocuklar yaşlılarını yakalama potansiyeline sahiptirler. Yine de iskeletsel olgunluk tüm süreç boyunca geri kalmaktadır. Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında bir grup araştırmacı bu çocukların yaşlılarıyla kıyaslandığında ciddi büyüme geriliği sergilediklerini savunmaktadır.^{6,8,9} Oysa 2010 yılında yapılan güncel bir çalışmanın sonuçları bu bireylerin ne doğumdaki boy ve kiloları ne de hayatlarının ilk 2 yılındaki büyüme eğrilerinde farklılık olmadığını göstermiştir.¹⁰ Yine aynı çalışmanın yazarları dudağın normal anatomisinin en kısa sürede sağlanmasının bu bireylerin yararına olacağına savunmaktadır. Anne ve bebeği arasındaki simbiyotik

ilişkinin iyileştirilmesi sosyoemosyonel gelişim açısından da oldukça büyük önem taşımaktadır.

2. Solunum Problemleri

Bu bireylerdeki solunum problemleri hem doğumsal hem de cerrahi prosedürler neticesinde bozulmuş nazofarengeal anatomiden kaynaklanır. Kafa kadesine göre geride konumlanmış maksilla; orta yüz yetersizliği ve farinkste daralmaya sebep olurken, retrüziv mandibula hayati tehlike arz eden havayolu tıkanıklıklarına yol açmaktadır.¹¹ Öte yandan yumuşak damak kaslarındaki yetersizlik fonksiyonel bir havayolunun sağlanmasını güçleştirmektedir.¹²

Akustik izometri ölçümleri bu bireylerde burun deliklerinde patolojik daralmalar olduğunu göstermiştir. Dekonjestan ajanlar kullanıldığında alınan pozitif cevap ise mukozal hipertrofinin tabloya eşlik ettiğini göstermektedir.¹³

Bu bireylerde normalden sapsmış nazal anatomi ve mukozal hipertrofi intranasal direnci; tonsiller hipertrofi ve adenoid vejetasyonlar da inspirasyon havasının larinkse akışı esnasında oluşan direnci arttırarak solunumu güçleştirmektedir.¹³

Yapılan ilk cerrahi prosedürlerden biri olan primer palatoplasti %6 ile %40 arasında değişen oranlarda havayolunu daraltmakta ve uyku bozukluklarıyla seyreden solunuma yol açmaktadır.^{14,15} Farengial flebin ise %3 ile %96 arasında rapor edilmiş tıkaçıcı uyku apnesi (TUA) oluşturma riski vardır.¹⁶⁻¹⁸ Velofarengial yetersizliği düzeltmek için uygulanan faringoplastinin ise primer palatoplastiden daha yüksek oranda TUA'ya neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar uyku esnasında solunum problemi yaşayan bireylerde nokturnal enuresis/gece işemesinin daha sık görüldüğünü göstermiştir.^{19,20}

3. Orta Kulak Enfeksiyonları (Otitis Media)

Bu çocuklarda en sık rastlanan otitis media tablosu efüzyonlu tiptir. Efüzyonlu otitis media (EOM); genel ve lokal enfeksiyon belirtisi ve bulguları olmadan sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanmasıyla ortaya çıkan bir orta kulak iltihabı tipidir. Bugünkü bilgilere göre EOM, akut otitis media ile kronik otitis media arasında yer alan bir geçiş şeklidir. Bu tablo DDY'li bebeklerin hayatlarının ilk yıllarında neredeyse %80-95 gibi yüksek bir oranda görülmektedir.²¹ Oran neden bu kadar yüksektir sorusunun cevabı ise anatomik malformasyonlarda gizlidir. Yumuşak damak kasları olan ve paratubal kaslar olarak da bilinen levator veli palatini ve tensor veli palatini kasları Östaki tüpünün açılmasında yeterli kuvveti sağlayamazlar. Bunun sonucunda orta kulak boşluğu yeterli düzeyde havalanamaz ve zamanla negatif basınç oluşur. Negatif basınca bağlı olarak dokulardan orta kulak boşluğuna doğru sıvı sekresyonu gerçekleşir.²² Osmoz yoluyla orta kulak boşluğunu dolduran bu sıvı ilk başlarda seröz kıvamdayken zaman geçtikçe müköz bir hal alır ve bu nedenle bu tabloya literatürde

"glue ear/yapışkan kulak" da denilmektedir.²³

Orta kulak enfeksiyonlarının diğer nedeni nazal rejürjitasyonudur. Burada olay akut başlar ve efüzyonla seyreder. Normal anatomiye sahip sağlıklı bireylerde oral ve nazal boşluklar birbirlerinden bağımsız çalışan ve farklı fonksiyonlar yürüten anatomik bölgelerdir. İki boşluk da birbirinin görevini yerine getiremez, getirirse de bu durum organizma için fizyolojik sayılmaz. Bu nedenle iki boşluğun tamamen kendine özgü florası ve tehditlere karşı savunma mekanizması vardır. Normal bireylerde gözlenen bu tablonun aksine DDY'li bireylerde oral ve nazal boşluklar devamlılık arz eder. Özellikle nazal boşluğun aleyhine işleyen bu durum oral bakterilere ve oral boşluğun asidik ortamına alışık olmayan nazal boşluk için patolojiktir ve farinkse doğru ilerleyen enfeksiyonla sonuçlanır. Yeni doğan bebeklerde orta kulak boşluğu zaten bakteriler için mükemmel besi yeri görevi gören embriyona bağ dokusuyla doludur ve bebeğin bağışıklık sistemi henüz bu tehditlere karşı yeterli savunmayı gerçekleştirebilecek kapasiteye ulaşmamıştır.²⁴ Patojen mikroorganizmalara karşı savunmasız olan orta kulak boşluğu devamlı enfeksiyöz tehdiye maruz kalınca otitis media insidansı da artmaktadır.

Her iki durumda da uzun süre devam eden otitis media değişen derecelerde duyma kaybına neden olur. Bebeğin sesleri tanıdığı ve konuşmayı öğrendiği, bu şekilde sosyal beceriler geliştirdiği bu dönemde yaşayacağı duyma kaybı uzun vadede konuşma, zekâ, davranış ve psiko-sosyal gelişim ve öğrenme kapasitesini olumsuz yönde etkileyecektir.²⁵⁻²⁸

4. Konuşma Problemleri

DDY'li bireylerde görülen konuşma problemleri anatomik veya fonksiyonel nedenlerle ortaya çıkabilir. Bu bireylerde tensor veli palatini ve levator veli palatini kaslarının seyri ve tutunma noktaları normal anatomiden sapma gösterir. Hipoplazik ve hipomobil olan bu kaslar velofarengeal yetmezliğe neden olarak rezonans ve artikülasyonda distorsiyon meydana getirir.²⁹ Velofarengeal yetmezlikte etkili olan diğer bir durum transversal darlık için uygulanan maksiller ekspansiyon apareylerinin bu kaslarda meydana getirdiği gerilimdir. Bunun yanı sıra fistüller ve rezidüel yarıklar da oluşan distorsiyonda paya sahiptirler. Bu bireylerdeki konuşma problemlerinin diğer bir nedeni sık tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları ve buna bağlı gelişen duyma kaybı sonucu bebeğin konuşulan dili öğrenmesindeki güçlüktür.²⁹

Velofarengeal kapanmadaki yetersizlik ve fistüllere bağlı gelişen artmış nazal hava kaçıışı, rezonansta distorsiyon oluşturur ve hipernazalite tablosu ortaya çıkar. Nazal hava kaçıışı, net bir şekilde duyulabileceği gibi ayna testi veya özel aletlerle tespit edilebilecek düzeyde de olabilir. Bu bireyler normal konuşma paternine benzer bir algı yarata-

bilmek için zamanla bazı kompanzasyon stratejileri geliştirirler. Örneğin hipernazaliteyi telafi etmek ve intraoral hava basıncı elde edebilmek için normal bireylerin kullandığı hava hacminin 2 katını kullanarak sesleri alternatif yolla oluştururlar.²⁹ Buna karşın bazı durumlar mevcut hipernazalitenin belirginliğini azaltıcı rol oynayabilir. Örneğin burun deliklerinin stenozu, septal deviyasyon veya inferior konkaların hipertrofisi yarık üzerinde tıkaç görevi görek nazal kaviteye hava kaçıışını azaltabilir. Benzer şekilde nazofarinksin adenoid vejetasyonla büyük ölçüde bloke edildiği durumlarda velofarengeal yetmezlik de daha az bariz olacaktır. Bu bireyler konuşma esnasında istemsiz olarak burun deliklerini daraltıp nazal hava kaçıışını azaltırlar ve bu durum çoğunlukla yüz buruşturma şeklinde kendini belli eder.³⁰

Artikülasyondaki distorsiyonlar ise normal anatomiden sapmış nazoofarengeal bölgede kompensatuar mekanizmalar sonucu gerçekleşir. Bu bireylerde dil, istirahat esnasında daha önde konumlanır ve konuşma esnasında daha protrüzdür. Bazı bireyler ise dil-damak harflerini tek bir temasla oluşturamayabilir ve dili damağa iki noktada temas ettirebilir. Buna çift artikülasyon denir ve dilin hem uç hem de sırt kısmının damağa teması görülür. Örneğin 't' harfinin telaffuzu sırasında dil ucuyla 't', dil sırtıyla da daha geride 'k' harfinin oluşturulması gibi. Bazı durumlarda yapısal bozukluğa bağlı anormal nöromotor öğrenme sonucu oral kavitenin ön kısımlarında oluşan seslerin daha geride oluşturulduğu görülür.³⁰

Artikülasyon ve rezonanstaki distorsiyonlar konuşmanın anlaşılabilirliğini azaltırken bireyin kendine güven duygusunun yeterli düzeyde gelişmemesine, toplum içinde konuşmaktan kaçınmasına veya sesinin alçaltarak konuşmasına sebep olabilir.

5. Nazomaksiller Anatomideki Farklılıklara Bağlı Gelişen Problemler

Jüvenil ve adolesan dönemde meydana gelen profil değişiklikleri burun ve maksillanın aşağı ve ileri hareketi sonucu gerçekleşir. Yenidoğanda bu hareketten büyük ölçüde nazal kartilajın septal kısmı sorumludur. Septal kartilaj, sfenoid kemikten kolumellaya uzanarak anterior nazal spinaya sıkıca tutunan ve sagittal yönde büyüdükçe maksillanın aşağı ve ileri hareketini sağlayan yapıdır.³¹⁻³⁴ Yüzün dengeli büyüme ve gelişimi için nazal kartilaja karşı maksilla, vomer ve nazal kemiklerin uyumlu büyümesi şarttır. McNeil'a^{35,36} göre maksiller hipoplazi ve orta yüz yetersizliğinin nedeni maksillanın nazal kartilajla hiç birleşmemiş olmasıdır.

Unilateral yarıklarda septal kartilaj maksillanın büyük parçasına bağlı olduğundan bu tarafta normal sagittal gelişim devam eder ve kas kuvvetleriyle anterolateral yönde bir deviyasyon görülür. Küçük parça ise hem geride hem de laterale doğru deviyedir. İki parçanın birbiriyle uyum-

suz hareketlerine bağlı olarak septal kartilaj yarıktan etkilenmemiş tarafa doğru deviyeye olmuştur. Bunun yanı sıra burun ucu, kolumella, burun delikleri, burun kanatları ve burun tabanı da asimetriktrir.^{37,38}

Bilateral yarıklarda ise premaksillayı taşıyan segmentte aşırı bir büyüme söz konusudur. Premaksilla bu nedenle protrüzdür ve vomer ile arasındaki sütür fulkrum noktası olacak şekilde çoğunlukla lateral bazen de ventral yönde fleksiyon yapar. Burun tabanı geniş, kolumella kısa ve prolabium kas atışmanlarından yoksundur.³⁹

Yapılan cerrahi işlemler esnasında kartilajda meydana gelecek yaralanmalar, bu dokunun iyileşme kapasitesindeki yetersizlikten dolayı, skar oluşumuna ve dolayısıyla da maksillanın normal gelişiminde problemlere yol açacaktır.³⁴

6.Pterygomaksiller ve Farengeal Anatomideki Farklılıklara Bağlı Gelişen Problemler

Hayatın ilk yıllarında yapılan palatoplasti operasyonu pterygomaksiller birleşim alanında sklerotik dokuların oluşumuna neden olarak maksillanın sagittal yön gelişimini olumsuz yönde etkiler ve orta yüz yetersizliğine sebep olur.⁴⁰ DDY'li bireylerin pterygomaksiller anatomilerinin bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak incelendiği güncel bir çalışmanın sonuçları, sklerotik dokuların ortognatik cerrahi ameliyat geçirecek bireylerde maksiller seperasyonun kafa tabanına daha yakın bir seviyede gerçekleşmesine ve hatta kırık hattının kafa tabanına doğru ilerlemesine neden olduğunu göstermiştir.⁴⁰ Literatür tarandığında LeFort I esnasında ortaya çıkan kafa tabanı komplikasyonlarının %27'sinin DDY'li bireylerde meydana geldiği görülmektedir.⁴¹

Anatomideki diğer bir farklılık pterygomaksiller sütürün daha geniş ve kalın olmasıdır. Cerrahi açıdan büyük önem arz eden bu durum pterygomaksiller ayırma işlemi esnasında kuvvetin normalden daha fazla uygulanmasını gerektirir. Bu esnada sfenoid kemikte meydana gelebilecek kırıklar; kraniyal sinirler ve kavernöz sinüste ciddi yaralanmalara yol açabilirken, kraniyal sinir etrafında oluşan hematoma ve ödem ise nöropraksiye neden olabilir.⁴²

Bu bireylerdeki anatomik farklılıklardan bir diğeri ise sfenoid kemiğin medial pterygoid kanadının, buraya tutunan farengeal ve palatal kasların hipofonksiyonu nedeniyle daha kısa oluşudur.⁴³

Bu bireylerde farengeal anatomiye inceleyen çalışmalara bakıldığında nazofarinksin belirgin ölçüde geniş olduğu, sfenoid kemiğin pterygoid laminaları ve dolayısıyla da tuberler arasındaki mesafenin arttığı görülmektedir. Yine bu bireylerde zygomatikomaksiller sütür seviyesinde zygomalar arası mesafe artmıştır.⁴³⁻⁴⁵ Horizontal parametrelerdeki bu artış nazofarengal yapıların potansiyel kompresyonuyla açıklanmaktadır.⁴³

Nazofarengal teratomlar patogenezi henüz aydınlatıla-

mamış ve çoğunlukla orta hat ve lateral nazofarengal duvardan köken alan oldukça nadir görülen gerçek neoplazmlardır.⁴⁶ Teratomun palatal çıkıntıların yükselmesi esnasında mekanik bir engel oluşturması nedeniyle bu tabloya sıklıkla damak yarığı da eşlik eder.^{47,48} Bu patolojik yapıların muhtemel oluşum mekanizmaları arasında deri veya mukozanın derin dokulara implante olması veya pluripotent hücrelerin dağınık şekilde çoğalmaları sayılabilir.⁴⁹⁻⁵¹ 2010 yılında, iki bebekte görülen nazofarengal teratom ve damak yarığıyla ilgili bir vaka raporu yayınlanmıştır.⁵² Bu raporda sunulan vakalardan biri sfenoid kemiğin tabanından köken alan bir teratoma ve yumuşak damakta yarığa sahipken, diğer vakada ise nazal septumdan köken alan teratom, sert damakta yarık oluşturmuştur.

7.Maksiller Sinüs Oluşumu ve Sinüzit

DDY'li bireylerde paranazal sinüs gelişiminin incelendiği çalışmalara bakıldığında sinüslerin ortalama 10 yaşına kadar belirgin bir büyüme sergilediği, hayatın ikinci dekadında ise büyüme hızının yavaşladığı gösterilmiştir.⁵³⁻⁵⁵ Maksiller sinüzit insidansı ise özellikle büyümekte olan sinüslerde yani 10 yaş altı bireylerde belirgin düzeyde daha fazla görülmektedir.⁵⁵

DDY'li bireylerde maksiller sinüzitin daha sık görülmesi birçok muhtemel faktör ile açıklanabilmektedir. Bunlardan birincisi hipoplazik maksillada sinüs ağzının dar veya normalden farklı bir yerde konumlanmış olması olabilir. Her iki durum da sinüs drenajını zorlaştırıcı rol oynar. İkinci neden sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve nazofarinksteki devamlı enfeksiyonun nazal kaviteye ve maksiller sinüse yayılımı olabilir. Maksiller sinüzitin diğer bir nedeni tükürük ve gıdaların nazal kavite ve maksiller sinüse rejürjitasyonu sonucu sinüs mukozasının irritasyonu olabilir. Ayrıca nazal mukosiliyer fonksiyonun bu bireylerde çoğu zaman yeterli olmayışı veya sinüzitin konjenital kökenli oluşu da muhtemel faktörler arasındadır.^{56,57}

1995 yılında Finkelstein⁵⁸ DDY'li bireylerdeki artmış sinüzit insidansını; septal deviyasyon, medial konkada deformasyon, yetersiz gelişim gösteren maksiller sinüsler, maksiller büyüme yetersizliği, koanal atrezi ve stenozlar, burun deliklerinin stenozu, farengeal flep, velofarengal yetmezlik gibi faktörlere bağlamıştır.

8.Dental Problemler

Bu bireylerde sayı, şekil, boyut ve doku anomalilerinin yanı sıra dentogenez ve erüpsiyon zamanı hem süt hem de daimi dişlenme döneminde normal bireylerden farklılık göstermektedir.

8.1.Yarık bölgesinde bulunan dişlerde görülen problemler

Lateral dişler yarığa en yakın olan ve birçok araştırmacı tarafından eksikliği en çok görülen dişler olarak tanımlanmıştır.⁵⁹⁻⁶³ Daimi lateral çoğu durumda yarığın mesialinden zi-

yade distalinde oluşmaktadır. Hatta bazen lateral diş jermi ikiye bölünerek yarığın her iki tarafında, biri sürnümerer iki lateral oluşabilmektedir.⁶⁴⁻⁶⁶ Lateral diş jermi'nin eksikliği ve ikiye bölünmesi konusunda birçok teori ortaya atılmıştır. Lateral diş eksikliği görülen vakalar daha çok dental laminanın mezenşimal dokusundaki yetersizlik nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Sürnümerer lateral görülen vakalarda ise dental laminanın, yarık hattını geçerken fazladan bir tomurcuk oluşturduğu düşünülmektedir.⁶⁷ Diğer bir teori dental laminadan arta kalan epitel artıklarının rezorbe olması gerekirken dentogenezi başlatması ve sürnümerer diş oluşturmasıdır.⁶⁸ Başka bir teori ise yarık bölgesinde yer alan lateral diş tomurcuğunun yarığın etkisiyle ikiye bölünmesidir.^{69,70}

Yarık tarafındaki lateral dişler neredeyse her vakada normal boyut ve şekle sahiptir. Hellquist ve ark.'nın⁷¹ yaptığı bir çalışmaya göre bu dişlerin sadece %6,2'sinin boyut ve şekli normal sınırlar içindedir. Bu dişlerde görülen mine hipoplazilerinden yüksek oranda dudak ve damak cerrahileri sorumlu tutulsa da bu durumun etioloji üzerindeki etkisinin küçük olduğu gösterilmiştir.^{72,73} Ancak beslenme yetersizliğinin sistemik etkiyle dental dokuların gelişimini sekteye uğratabileceği düşünülmektedir.⁷²

8.2.Yarık bölgesi dışındaki dişlerde görülen problemler

DDY'li bireylerde yarık bölgesi dışındaki dişler için hipodonti insidansı sağlıklı bireylere göre 17,9 kat daha yüksektir. Bu durum genetik faktörlerin etiolojide etkili olduğu kanısını kuvvetlendirmektedir. Yapılan sitogenetik araştırmalar göstermiştir ki üst dudak, sekonder damak ve dişler, Pax9 ve Msx1'in rol oynadığı ortak bir genetik mekanizmayla oluşmaktadır.⁷⁴

Eksikliği en çok görülen dişler ise üst 2. premolarlar (%7,5-%32,3), alt 2. premolarlar (%0,4-%10,8) ve üst laterallerdir (%3,1-%10,4).⁷⁴ Yarığın şiddeti arttıkça hipodonti prevalansı da artmaktadır. Tüm yarık tiplerinde kızlar hipodontiden erkeklere göre daha fazla etkilenmektedir; ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.⁷⁵

8.3.Daimi dişlerin oluşum ve erüpsiyonları

Bazı araştırmacılar DDD'li bireylerde daimi dişlerin sağlıklı bireylerden 6 ay geç sürdüğünü göstermiştir.⁷⁶⁻⁷⁸ Benzer şekilde tek taraflı yarıklarda, yarık tarafındaki kanin ve premolarlar da simetriklerine göre daha geç sürebilir, hatta kaninlerde gömülülük izlenebilir.⁷⁹

9.Tükürük Yapısı

DDY'li bireylerin tükürük yapısı incelendiğinde gerek kimyasal kompozisyon gerekse de akış hızının sağlıklı bireylerinkine benzer olduğu gösterilmiştir.^{80,81} Buna karşın birçok faktör aksi yönde rol oynamaktadır. Damaktaki büyük fistüller iki kavite arasında kanal rolü oynayarak bir yandan tükürük ve gıdaların nazal kaviteye kaçmasına ve burada kolonize olmasına, bir yandan da ters yönde nazal floranın

oral kaviteye drene olmasına neden olmaktadır.^{82,83} Bu ikinci durum yetersiz oral hijyenle birlikte görüldüğünde plağın dişlere yapışma katsayısını da arttırmaktadır.⁸³ Bu fistüller aynı zamanda gıda birikimi için de uygun alanlardır ve halitozise neden olurlar.⁸⁴

İnsan tükürüğündeki en önemli antioksidanlardan biri olan ürik asit konsantrasyonları bu bireylerde normalin altında biri düzeyindedir.⁸⁰ Bu durum genetik farklılığın bir sonucu olabileceği gibi artan oksidatif stres sonucu ürik asit tüketiminin hızlanmasına da bağlı olabilir.

Literatürde ilk kez 1885 yılında Gruber⁸⁵ tarafından yayınlanan bir vaka raporu DDD'li bir bireyin sağ submandibuler tükürük bezinin eksik olduğunu göstermiştir. Bundan sonra 38 rapor ve 43 konjenital tükürük bezi aplazisi vakası yayınlanmıştır. DDD ile tükürük bezi aplazisi arasındaki ilişki aynı embriyolojik dönemde ve aynı dokulardan köken almalarına bağlanmıştır.⁸⁶

10.Oral ve Nazal Halitozis

Yapılan çalışmalar ağız kokusunun esas nedeninin uçucu sülfür bileşenleri (USB) olduğu konusunda hemfikirlerdir.⁸⁶⁻⁹⁰ Bu bileşenler dil kökündeki deskuame epitel, gıda artıkları ve bakterilerden köken alabileceği gibi havayolu pasajlarından da kaynaklanabilir.^{91,92}

DDY'li bireylerde rejürjitasyon ve yetersiz ağız hijyeni oral ve nazal halitozisin en sık görülen sebepleridir. Bu bireylerde sıklıkla rastlanan tonsilit, sinüzit ve rinit gibi enfektif tablolar, polip ve fistül içinde kalan yabancı cisimler de halitozis nedeni olarak gösterilmektedir.^{93,94} Oronazal fistüller de yine kendine özgü biyolojik yapısı olan ve gıda birikimine neden olarak halitozisten sorumlu tutulan patolojik oluşumlardır.⁸⁴ Tüm bunların yanı sıra yarığa bağlı olarak nazal hava yolu kesitinin azalmış olması ve yetersiz hava akışına bağlı düşük oksijen seviyeleri USB oluşturan gram negatif bakterilerin çoğalması için uygun ortam oluşturmaktadır.⁹⁵

Yine de gerekli tedavileri görmüş DDD'li bireylerde yeterli oral hijyen sağlanırsa normal bireylere benzer USB seviyelerinin elde edilebileceği savunulmaktadır.⁹⁵

Jones ve ark.'nın⁹⁶ yaptığı ve 2011 yılında yayınlanan bir vaka raporu ilk operasyondan 20 yıl sonra, postnazal akıntı ve halitozis şikayetiyle başvuran 2 DDD'li bireyde nazal kavitede ölçü maddesi kaldığını göstermiştir. Araştırmacılara göre küçük yarıklarda ölçü maddesi boşluğa doğru itilebilir ve kaşığı çıkarırken koparak nazal kavitede kalabilir. Kopan ölçü maddesi maksiller sinüse doğru ilerlediğinde kronik sinüzite yol açma ihtimali vardır ve çoğunlukla da organizmanın yabancı cisme karşı kendini savunma mekanizmaları sonucu kalsifiye bir vaziyette bulunur.

11.Oral Kandida Kolonizasyonu

Kandidalar; oral, gastrointestinal ve ürogenital mukozanın fırsatçı patojenleridir. DDD'li ve sağlıklı bireylerde oral kan-

dida kolonizasyonunu inceleyen bir çalışmanın sonuçları bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı Ürdünlü bireylerde oral kandida oranı %18,3 iken DDD'li bireylerde bu oranın %63,3'e yükseldiğini göstermiştir.⁹⁷

Sağlıklı ve DDD'li bireyler arasındaki bu belirgin farkı oral mukozadaki farklılıklarla açıklayan görüşe göre sağlıklı bireylerde oral mukoza devamlı deskuame olarak, kalın keratinize bir bariyer oluşturarak ve antimikrobiyal peptidler üreterek kandida kolonizasyonunu engellemektedir.⁹⁸ Oysa DDD'li bireylerde doğumdan itibaren mevcut olan doku yetersizliği ve cerrahi operasyonlarla meydana gelen değişiklikler mukozanın kandida kolonizasyonuna karşı koruyucu fonksiyonlarını bozmaktadır. Ayrıca skar dokusunun neden olduğu diş eti çekilmesi bu bölgeleri mikrobiyal kolonizasyona daha açık hale getirmektedir.^{99,100}

Oral kandida kolonizasyonundaki belirgin farklılığın diğer bir nedeni DDD'li bireylerin geçirdikleri çok sayıda cerrahi operasyon için hastanede yattıkları süre boyunca maruz kaldıkları hastane kaynaklı faktörlerdir. Bunların arasında geniş spektrumlu antibiyotik ve kortikosteroid kullanımına bağlı süpresyon, ellerinde kandida enfeksiyonu görülme prevalansı yüksek sağlık personeliyle yakın temas, venöz kateter, nazal ve endotrakeal anestetik ve nazogastrik tüp uygulaması ve kontaminasyon riski olan enteral besinler bulunmaktadır.^{101,102}

Bilateral DDD'ye sahip hastalarda kolonizasyon riski (%77,7) tek taraflı DDD veya sadece damak yarığına sahip hastalardan (%57) daha yüksektir; çünkü bu hastalar hem daha fazla operasyon geçirdikleri için hastane kaynaklı ajanlara daha sık maruz kalmışlardır hem de kandida kolonizasyonuna müsait deforme doku oranı daha yüksektir. Bunun yanı sıra en az 3 kere cerrahi operasyon geçirmiş hastalarda oral kandida kolonizasyon riski maksimum seviyededir (%78,2).¹⁰³

12.Oral Hijyen ve Periodontal Sağlık

DDY'li bireylerin çürük ve periodontitis gelişimi açısından yüksek risk altında olduğu bilinmektedir.^{99,103-107} Bu bireylerin oral hijyen konusundaki bilinçleri yüksek olsa bile bazı nedenlerden dolayı yeterli hijyen sağlayamazlar. Bu nedenler arasında; dudaktaki skar dokusunun gerginliği nedeniyle anterior dişlere fırçayı temas ettirmede güçlük, yarık bölgesini fırçalamaktan çekinme, dişlerdeki çapraşıklık ve malformasyonlar, harekete izin vermeyen yumuşak doku katlantıları ve uzun süreli ortodontik tedavi sonucu periyodonsiyumda meydana gelen iatrojenik travma bulunmaktadır. Bahsi geçen bu nedenlerden dolayı DDD'li bireylerde yarık ve yarığın çevresindeki dokular patojenitesi yüksek mikrofloranın oluşumu ve oral kavitenin genel ekolojik yapısının değişmesi için alt yapı hazırlar.⁹⁷

Cerrahi operasyonlar neticesinde oluşan skar dokusu;

periodontal ataşman kaybına, diş eti marjinde hareketliliğe, diş eti çekilmesine ve vestibülün sıkışmasına neden olur.⁹⁹ Özellikle yarığa komşu bölgeler, yetersiz kemik kalınlığı nedeniyle az miktarda keratinize mukoza içerir ve çoğunlukla da diş eti çekilmesinin de eşlik ettiği klinik bir tablo sergiler. Periodontal açıdan riskli olan bu bölgeler mikrobiyal kolonizasyon için de elverişli bir ortam oluşturarak tabloyu daha da şiddetlendirmektedir.^{99,100}

2010 yılında Pompeia ve ark.¹⁰⁸ tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre diş eti çekilmesi en çok maksiller sağ kaninlerde gözlenmektedir ve oranı %26,16'dır. Bu oran sağlıklı bireylerdekinin yaklaşık 10 katıdır. Diş eti çekilmesine neden olan esas faktörler yetersiz hijyene bağlı gingival enflamasyon ve maksillomandibuler uyumsuzluğun kompanzasyonu için keser dişlerin gösterdikleri aşırı inklinasyonlardır. Araştırmacılar yarık bölgesine yerleştirilecek greftin periodontal dokuların sağlığını daha rahat idame ettirebileceklerini savunmaktadır.

13.Psikolojik ve Nörolojik Problemler

Bu bireylerin sosyal olarak daha içlerine kapanık, utangaç ve normal sınırlarda olmakla birlikte IQ düzeylerinin yaşlarına göre daha düşük olduğu bilinmektedir.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Ayrıca okul yaşantılarında sosyal aktivitelere katılmaya ve ilerleyen yaşlarında evlenmeye daha az isteklidirler. DDD'li bireylerin psikiyatrik problemlere meyilli olmalarının sebepleri şu nedenlerle açıklanmıştır. Birincisi DDD'li çocuklar, gözle görülür fasiyal bir problemle yaşamak zorunda kaldıkları ve yaşlıları tarafından alay edildikleri için özbeğenileri yetersizdir. İkincisi bu bireylerde değişen derecelerde görülen duyma kaybı ve konuşma problemleri sosyal etkileşimlerinde olumsuz etkiye sahiptir.^{112,113} Yapılan bir çalışma bu bireylerde duyma problemlerinin dış, orta ve iç kulaktan kaynaklanmadığını, korteksteki duyma merkezinin gelen bilgiyi yorumlayamadığını göstermiştir.¹¹⁴ Ayrıca okuma güçlüğü ve idrak kapasitelerindeki gerilik okul performanslarını da düşürmektedir. Bunların yanı sıra geçirilen sayısız operasyonlar bireylerde duygusal dalgalanmalarla sonuçlanmaktadır.^{109,114-117} Sonuç olarak bu bireyler anksiyete ve depresyona daha meyilli bir tablo oluşturmaktadırlar. Yapılan bir çalışmanın sonuçları bu bireylerin sahip oldukları anomaliyi zaman içinde kabullendiklerini ve psikososyal problemlerle başa çıkmada daha pozitif bir tutum sergilediklerini göstermiştir.¹¹⁷ Geçirilen operasyon sayısı arttıkça bireylerin kendilerine güvenlerinin de arttığı, bunun da yüz görünümündeki düzelmeye bağlı olduğu gösterilmiştir.¹¹⁸

Bu bireylerde psikolojik gelişimin yanı sıra sinir sistemi gelişiminin de normal bireylerden belirgin farklılık gösterdiği alanlar mevcuttur. Bu bireylerin küçük yaşlardan itibaren gerek görünüşleri gerekse de konuşmalarındaki yetersizlikler nedeniyle yaşadıkları kronik stres beyin gelişimi üzerinde özellikle de beynin sol hemisferinde,

baskılayıcı etkiye sahiptir. Bunun yanında yükselen kortikosteroid seviyeleri, nöronal atrofi ve nörogenezde azalmayla sonuçlanmaktadır.^{117,119-122} Ayrıca insanlarda sosyal davranışlar, duygusal tepkiler, karar verme ve verilen kararların sonuçlarını öngörme gibi fonksiyonları yürüten ventral frontal korteksin de bu bireylerde anormal gelişim gösterdiği kanıtlanmıştır.¹²²

14.DDY'nin Eşlik Ettiği Anomaliler

DDY'li bir bebek doğduğunda çoğu zaman dikkati ilk çeken dudak ve damaktaki yarıktır. Buna karşın İsveç'te yapılan bir çalışma %21 vakada DDY'ye hayati önem arz eden malformasyonların eşlik ettiğini; ancak bunların büyük bir kısmının doğumdan hemen sonra bulgu vermediğini göstermiştir.¹²³

Yapılan çalışmalar yarıkların belirli bir tip anomaliyle kesin ilişkisini gösterememiştir. Shprintzen ve ark.¹²⁴ DDY ile en sık ilişkilendirilen anomalilerin baş ve boyun bölgesini ilgilendirenler olduğunu, Lilius¹²⁵ ise ekstremiteleri ilgilendiren anomalilerin DDY ile görülme insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Milerad ve ark.¹²³ konjenital kalp defektlerinin DDY'li bireylerde sağlıklı bireylere oranla 16 kat fazla görüldüğünü, bu nedenle DDY ile ilişkilendirilecek en yaygın anomalinin bunlar olduğunu savunmaktadır. Stoll ve ark.¹²⁶ ise santral sinir sistemi defektlerinin DDY ile görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermiştir. DDY'nin başka bir anomaliyle görülme sıklığı ise %1,5 ile %63,4 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir. Bu bilgilere bakıldığında rapor edilen insidans oranı ve DDY'nin eşlik ettiği malformasyon tipleri müellifler arasında farklılık göstermektedir.

SONUÇ

Anne karnında teşhis edildiği an itibarıyla başlayan, oral bölgeyle sınırlı görünüp vücudun diğer pek çok bölgesini etkileyen bu anomali hem DDY'li birey hem de aile için zorlu ve uzun bir süreçtir. Bu bireylerde doğru ve etkili bir tedavi için hekimin, bireyde görülmesi muhtemel bütün doğumsal ve gelişimsel anomalilere hâkim olması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1.Piggott RW. Organization of cleft lip and palate services. Br J Plast Surg 1992; 45: 385-387.
- 2.Goodacre T, Swan MC. Cleft lip and palate: current management. Paediatr Child Health 2008; 18: 283-292.
- 3.Wallace GH, Arellano JM, Gruner TM. Non-syndromic cleft lip and palate: Could stress be a causal factor?. Women Birth 2011; 24: 40-46.
- 4.de Vries IA, Breugem CC, van der Heul AM, Eijkemans MJ, Kon M, et al. Prevalence of feeding disorders in children with cleft palate only: a retrospective study. Clin Oral Investig 2014; 18(5): 1507-1515.
- 5.Tisza VB, Gumpertz E. The parents reaction to the birth

and early care of children with cleft palate. Pediatrics 1962; 30: 86-90.

- 6.Gopinath VK, Muda WA. Assessment of growth and feeding in children with cleft lip and palate. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 254-258.
- 7.Jensen B, Dahl E, Kreiborg S. Longitudinal study of body height, radius length, and skeletal maturity in Danish boys with cleft lip and palate. Scand J Dent Res 1983; 91: 473-481.
- 8.Montagnoli LC, Barbieri MA, Bettiol H, Marques IL, De Souza L. Growth impairment of children with different types of lip and palate clefts in the two years of life: a cross-sectional study. J Pediatr (Rio J) 2005; 81: 461-465.
- 9.Habel A, Sell D, Mars M. Management of cleft lip and palate. Arch Dis Child 1996; 74: 360-366.
- 10.Mcheik JN, Levard G. Growth in infants in the first two years of life after neonatal repair for unilateral cleft lip and palate. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74: 465-468.
- 11.Hermann NV, Kreiborg S, Darvann TA, Jensen BL, Dahl E, et al. Early craniofacial morphology and growth in children with unoperated isolated cleft palate. Cleft Palate Craniofac J 2002; 39: 604-622.
- 12.Kunkel M, Wahlmann U, Wagner W. Objective, noninvasive evaluation of velopharyngeal function in cleft and noncleft patients. Cleft Palate Craniofac J 1998; 35: 35-39.
- 13.Wahlmann U, Kunkel M, Wagner W. Preoperative assessment of airway patency in the planning of corrective cleft nose surgery. Mund Kiefer Gesichtschir 1998; 2 (Suppl 1), 153-157.
- 14.Liao YF, Noordhoff MS, Huang CS, Chen PK, Chen NH, et al. Comparison of obstructive sleep apnea syndrome in children with cleft palate following Furlow palatoplasty or pharyngeal flap for velopharyngeal insufficiency. Cleft Palate Craniofac J 2004; 41: 152-156.
- 15.Orr WC, Levine NS, Buchanan RT. Effect of cleft palate repair and pharyngeal flap surgery on upper airway obstruction during sleep. Plast Reconstr Surg 1987; 80: 226-232.
- 16.Sirois M, Caouette-Laberge L, Spier S, Larocque Y, Egerszegi EP. Sleep apnea following a pharyngeal flap: a feared complication. Plast Reconstr Surg 1994; 93: 943-947.
- 17.Abramson DL, Marrinan EM, Mulliken JB. Robin sequence: obstructive sleep apnea following pharyngeal flap. Cleft Palate Craniofac J 1997; 34(3): 256-260.
- 18.Liao YF, Chuang ML, Chen PK, Chen NH, Yun C, et al. Incidence and severity of obstructive sleep apnea following pharyngeal flap surgery in patients with cleft palate. Cleft Palate Craniofac J 2002; 39(3): 312-316.
- 19.Nowak KC, Weider DJ. Pediatric nocturnal enuresis secondary to airway obstruction from cleft palate repair. Clin Pediatr (Phila) 1998; 37: 653-657.

- 20.**Muntz H, Wilson M, Park A, Smith M, Grimmer JF. Sleep disordered breathing and obstructive sleep apnea in the cleft population. *Laryngoscope* 2008; 118: 348-353.
- 21.**Szabo C, Langevin K, Schoem S, Mabry K. Treatment of persistent middle ear effusion in cleft palate patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 874-877.
- 22.**Flynn T, Moller C, Jonsson R, Lohmander A. The high prevalence of otitis media with effusion in children with cleft lip and palate as compared to children without clefts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1441-1446.
- 23.**Maw R, Wilks J, Harvey I. Early surgery compared with watchful waiting for glue ear and effect of language development in preschool children: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 960-963.
- 24.**Taib BG, Taib AG, Swift AC, van Eeden S. Cleft lip and palate: diagnosis and management. *Br J Hosp Med* 2015; 76: 584-591.
- 25.**Paradise JL. Long-term effects of short term hearing loss: menace or myth?. *Pediatrics* 1983; 71: 647-648.
- 26.**Hubbard TW, Paradise JL, McWilliams BJ. Consequences of unremitting middle-ear disease in early life: otologic, audiologic, and developmental findings in children with cleft palate. *N Eng J Med* 1985; 312: 1529-1534.
- 27.**Tengroth B, Hederstierna C, Neovius E, Flynn T. Hearing thresholds and ventilation tube treatment in children with unilateral cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 97: 102-108.
- 28.**Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Eng J Med* 2001; 344: 1179-1788.
- 29.**Berkowitz S. *Cleft Lip and Palate: Diagnosis and Management*. 2nd ed., Berlin, Springer; 2006.
- 30.**Pigott RW. Velopharyngeal (speech) disorder (VP(S)D) without overt cleft palate. *Br J Plast Surg* 1994; 47: 223-229.
- 31.**Loosen J van, Klooswijk AJJ, Velzen O van, Verwoerd COA. Computed tomography of the human developing anterior skull base. *Eur J Radiol* 1990; 10: 211-214.
- 32.**Verwoerd COA, Loosen J van, Schutte HE, Verwoerd-Verhoef HL, Velzen O Van. Surgical aspects of the anatomy of the vomer in children and adults. *Rhinol Suppl* 1989; 9: 87-96.
- 33.**Verwoerd CDA, Verwoerd-Verhoef HL. Developmental aspects of the deviated nose. *Facial Plast Surg* 1989; 6: 95-100.
- 34.**Verwoerd CDA, Verwoerd-Verhoef HL. Rhinosurgery in children: surgical and developmental aspects. In: Nolst Trenite, GJ, ed. *Rhinoplasty: A Practical Guide to Functional and Aesthetic Surgery of the Nose*. Kugler, Amsterdam; 1992. p. 149-156.
- 35.**McNeil CK. Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate. *Dental Record* 1950; 70: 126-132.
- 36.**McNeil CK. *Oral and Facial Deformity*. London, Sir Isaac Pitman and Sons; 1954.
- 37.**Farrion TF. The cleft lip nose: an update. *Fac Plast Surg* 1993; 9: 241-268.
- 38.**Salyer KE. Early and later treatment of unilateral cleft nasal deformity. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 556-569.
- 39.**Berkowitz S. *Growth of the Face with Bilateral Cleft Lip from 1 Month to 8 Years of Age*. Chicago, University of Illinois Graduate School; 1959.Thesis.
- 40.**Lee SH, Lee SH, Mori Y, Minami K, Park HS, et al. Evaluation of pterygomaxillary anatomy using computed tomography: Are there any structural variations in cleft patients?. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 2644-2649.
- 41.**Cruz AA, dos Santos AC. Blindness after Le Fort I osteotomy: A possible complication associated with pterygomaxillary separation. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34: 210-216.
- 42.**Carr RJ, Gilbert P. Isolated partial third nerve palsy following Le Fort I maxillary osteotomy in a patient with cleft lip and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1986; 24: 206-211.
- 43.**Rajion ZA, Al-Khatib AR, Netherway DJ, Townsend GC, Anderson PJ, et al. The nasopharynx in infants with cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 227-234.
- 44.**Subtelny JD. Width of nasopharynx and related anatomic structures in normal and unoperated cleft palate children. *Am J Orthod* 1955; 41: 889-909.
- 45.**Maue-Dickson W, Dickson DR. Anatomy and physiology related to cleft palate: current research and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 83-90.
- 46.**Makki FM, Al-Mazrou KA. Nasopharyngeal teratoma associated with cleft palate in a newborn. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 1413-1415.
- 47.**Levine AB, Alvarez M, Wedgwood J, Berkowitz RL, Holzman I. Contemporary management of a potentially lethal fetal anomaly: a successful perinatal approach to epignathus. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 962-966.
- 48.**Liang CC, Lai JP, Lui CC. Cleft palate with congenital midline teratoma. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 550-554.
- 49.**Haghighi K, Milles M, Cleveland D, Ziccardi V. Epignathus teratoma with bifid tongue and median glossal salivary mass: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 379-383.
- 50.**Pryor SG, Lewis JE, Weaver AL, Orvidas LJ. Pediatric dermoid cysts of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 938-942.
- 51.**Benson RE, Fabbroni G, Russell JL. A large teratoma of the hard palate: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 46-49.

- 52.**He J, Wang Y, Zhu H, Qiu W, He Y. Nasopharyngeal teratoma associated with cleft palate in newborn: report of 2 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 211-216.
- 53.**Robinson HE, Zerlin GK, Passy V. Maxillary sinus development in patients with cleft palates as compared to those with normal palates. *Laryngoscope* 1982; 92:183-187.
- 54.**Warren DW, Trier WL, Bevin AG. Effect of restorative procedures on the nasopharyngeal airway in cleft palate. *Cleft Palate J* 1974; 11: 367-373.
- 55.**Suzuki H, Yamaguchi T, Furukawa M. Maxillary sinus development and sinusitis in patients with cleft lip and palate. *Auris Nasus Larynx* 2000; 27: 253-256.
- 56.**Jaffe BF, DeBlanc CB. Sinusitis in children with cleft lip and palate. *Arch Otolaryngol* 1971; 93: 479-482.
- 57.**Ishikawa Y, Kawano M, Honjo I, Amitani R. The cause of nasal sinusitis in patients with cleft palate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 442-446.
- 58.**Finkelstein Y. Halitosis in patients with craniofacial anomalies. In: Rosenberg M, ed. *Bad breath: research perspectives*. Tel Aviv Israel, Ramot Publishing; 1995. p. 189-200.
- 59.**Harvold E. Observations on the development of the upper jaw by harelip and cleft palate. *Odont T* 1947; 55: 289-305.
- 60.**Weise W, Erdmann P. Anomalien der Zahnzahl and Zahnform im bleibenden Gebiss bei Lippen-Gießer-Gaumen-Spalten. *Zahnaerztl Rundsch* 1967; 76: 357-372.
- 61.**Böhn A. Dental anomalies in harelip and cleft palate. *Acta Odont Scand* 1963; 21: 1-109.
- 62.**Suzuki A, Nakano M, Yoshizaki K, Yasunaga A, Haruyama N, et al. A longitudinal study of the presence of dental anomalies in the primary and permanent dentitions of cleft lip and/or palate patients. *Cleft Palate Craniofac J* 2017; 54(3): 309-320.
- 63.**Olin WH. Dental anomalies in cleft lip and cleft palate patients. *Angle Orthod* 1964; 34: 119-123.
- 64.**Millhon JA, Stafne EC. Incidence of supernumerary and congenitally missing lateral incisor teeth in eighty-one cases of harelip and cleft palate. *Am J Orthop* 1941; 27: A599-A604.
- 65.**Schulze C. Über milchzahn-anomalien unter besonderer berficksichtigung der anomalien bei kieferspalten. *Stoma* 1953; 6: 201-221.
- 66.**Nagai I, Fujiki Y, Fuchihata H, Yoshimoto T. Supernumerary tooth associated with cleft lip and palate. *J Am Dent Assoc* 1965; 70: 642-647.
- 67.**Mathis H. Über die zahn-fiberzahl beim menschen. *Z Stomat* 1935; 33: 913-920.
- 68.**Dolder E. Zahn-Unterzahl. *Schweiz Mschr Zahnheilk* 1936; 46: 663-701.
- 69.**Inouye M. Der zwischenkiefer, seine entstehung und der verlauf der hasencharten-kieferspalten und der schragen gesichtsspalte. *Anat Hefte* 1912; 45: 475-601.
- 70.**Politzer G, Weizenberg J. Embryologische untersuchungen fiber die ursache der agenesie des oberen lateralen schneidezahnes. *Deutsch Zahnaerztl Z* 1954; 9: 1329-1343.
- 71.**Hellquist R, Linder-Aronson S, Norling M, Ponten B, Stenberg T. Dental abnormalities in patients with alveolar clefts, operated upon with or without primary periosteoplasty. *Eur J Orthod* 1979; 1:169-180.
- 72.**Kraus BS, Jordan RE, Prnzansky S. Dental abnormalities in the deciduous and permanent dentition of individuals with cleft lip and palate. *J Dent Res* 1966; 45: 1736-1746.
- 73.**Dixon DA. Defects of structures and formation of teeth in persons with cleft palate and the effect of reparative surgery on the dental tissues. *Oral Surg* 1968; 25: 435-446.
- 74.**Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1986; 90: 11-18.
- 75.**Ranta R. Comparison of tooth formation in noncleft and cleft-affected children with and without hypodontia. *ASDC J Dent Child*. 1982; 49: 197-199.
- 76.**Menius JA, Largent MD, Vincent CJ: Skeletal development of cleft palate children as determined by hand-wrist roentgenographs: A preliminary study. *Cleft Palate J* 3:67-75, 1966.
- 77.**Bailit HL, Doykos JD III, Swanson LT: Dental development in children with cleft palate. *J Dent Res* 47:664, 1968.
- 78.**Ranta R, Stegars T, Rintala AE. Correlations of hypodontia in children with isolated cleft palate. *Cleft Palate J* 1983; 20: 163-165.
- 79.**Ranta R. Eruption of the premolars and canines and factors affecting it in unilateral cleft lip and palate cases. *Proc Finn Dent Soc* 1971; 67: 350-355.
- 80.**Aizenbud D, Peri-Front Y, Nagler RM. Salivary analysis and antioxidants in cleft lip and palate children. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 517-522.
- 81.**Monteiro-Amado F, Montenegro Chinellato LE, Rubo de Rezende ML. Evaluation of oral and nasal halitosis parameters in patients with repaired cleft lip and/or palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 682-687.
- 82.**Brennan PA, Markus AF, Flood TR, Downie IP, Uppal R. Do oral flora colonize the nasal floor of patients with oronasal fistulae?. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 399-400.
- 83.**Turner C, Zagirova AF, Frolova LE, Courts FJ, Williams WN. Oral health status of Russian children with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 489-494.
- 84.**Cheng LL, Moor SL, Ho CT. Predisposing factors to dental caries in children with cleft lip and palate: a review

and strategies for early prevention. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 67-72.

85. Gruber W. Congenital Mangel beider Glandulae submaxillares bei einem wohlgebildeten, erwachsenen Subjects. *Arch Pathol Anat* 1885; cii: 9-11.

86. Matsuda C, Matsui Y, Ohno K, Michi K. Salivary gland aplasia with cleft lip palate: A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 594-549.

87. Richter JL. Diagnosis and treatment of halitosis. *Compend Contin Educ Dent* 1996; 17: 370-376.

88. Richter VJ, Tonzetich J. The application of instrumental technique for the evaluation of odoriferous volatiles from saliva and breath. *Arch Oral Biol* 1964; 9: 47-54.

89. Rosenberg M, Kulkarni GV, Bosy A, McCulloch CA. Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor. *J Dent Res* 1991; 70: 1436-1440.

90. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J Periodontol* 1977; 48: 13-20.

91. Bogdasarian RS. Halitosis. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19: 111-117.

92. Rosenberg M. Clinical assessment of bad breath: current concepts. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 475-482.

93. Hine MK. Halitosis. *J Am Dent Assoc* 1957; 55: 37-46.

94. Bosy A. Oral malodor: philosophical and practical aspects. *J Can Dent Assoc* 1997; 63: 196-201.

95. Warren DW, Hairfield M, Dalston ET. Nasal airway impairment: the oral response in cleft palate patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 99: 346-353.

96. Jones S, Drake DJ. Case series of undetected intranasal impression material in patients with clefts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 51(3): 34-36.

97. Rawashdeh MA, Ayeshe JAM, Darwazeh AMG. Oral candidal colonization in cleft patients as a function of age, gender, surgery, type of cleft, and oral health. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 1207-1213.

98. Wang H, Wang Y, Chen J. Oral yeast flora and its ITS sequence diversity among a large cohort of medical students in Hainan, China. *Mycopathologia* 2007; 164: 65-72.

99. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 7-21.

100. de Almeida AL, Gonzalez MK, Greggi SL. Are teeth close to the cleft more susceptible to periodontal disease?. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46: 161-165.

101. Esper LA, Sbrana MC, Ribeiro IW. Esthetic analysis of gingival components of smile and degree of satisfaction in individuals with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46: 381-387.

102. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE,

Patterson JE, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NE-MIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-186.

103. Lucas VS, Gupta R, Ololade O, Gelbier M, Roberts GJ. Dental health indices and caries associated microflora in children with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37: 447-452.

104. Quirynen M, Dewinter G, Avontroodt P, Heidbüchel K, Verdonck A, et al. A split-mouth study on periodontal and microbial parameters in children with complete unilateral cleft lip and palate. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 49-56.

105. Kirchberg A, Treide A, Hemprich A: Investigation of caries prevalence in children with cleft lip, alveolus, and palate. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32: 216-219.

106. Stec M, Szczepanska J, Pypec J, Hirschfelder U. Periodontal status and oral hygiene in two populations of cleft patients. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 73-78.

107. Hasslöf P, Twetman S. Caries prevalence in children with cleft lip and palate-A systematic review of case-control studies. *Int J Paediatr Dent* 2007; 17: 313-319.

108. Pompéia Fraga de Almeida AL, Sbrana MC, Esper LA, Aguiar Greggi SL, Rodrigues Conti PC. Gingival recession in maxillary canines and central incisors of individuals with clefts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 37-45.

109. Bressmann T, Sader R, Ravens-Sieberer U, Zeilhofer HF, Horch HH. Quality of life research in patients with cleft lip and palate: preliminary results. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999; 3: 134-139.

110. Endriga MC, Kapp-Simon KA. Psychological issues in craniofacial care: state of the art. *Cleft Palate Craniofac J* 1999; 36: 3-11.

111. Kapp-Simon KA, Simon DJ, Kristovich S. Self-perception, social skills, adjustment, and inhibition in young adolescents with craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 352-356.

112. Broder HL, Smith FB, Strauss RP. Effects of visible and invisible orofacial defects on self-perception and adjustment across developmental eras and gender. *Cleft Palate Craniofac J* 1994; 31: 429-436.

113. McWilliams BJ, Paradise LP. Educational, occupational, and marital status of cleft palate adults. *Cleft Palate J* 1973; 10: 223-229.

114. Bremner J. Does stress damage the brain?. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 797-805.

115. Broder HL, Richman LC, Matheson PB. Learning disability, school achievement, and grade retention among children with cleft: a two-center study. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 127-131.

116. Broder HL, Smith FB, Strauss RP. Effects of visible and invisible orofacial defects on self-perception and

adjustment across developmental eras and gender. *Cleft Palate Craniofac J* 1994; 31: 429-436.

117.Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, et al. Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex* 1999; 9: 151-160.

118.Bronheim H, Strain JJ, Biller HF. Psychiatric aspects of head and neck surgery. Part II: body image and psychiatric intervention. *Gen Hosp Psychiatry* 1991; 13: 225-232.

119.De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, et al. Developmental traumatology. Part I. Biological stress systems. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1259-1270.

120.Teicher MH. Scars that won't heal: the neurobiology of child abuse. *Sci Am* 2002; 286: 68-75.

121.Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286: 548-552.

122.Sapolsky R. Why stress is bad for your brain?. *Science* 1996; 273: 749-750.

123.Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective population-based study. *Pediatrics* 1997; 100: 180-186.

124.Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet* 1985; 20: 585-595.

125.Lilius DP. Clefts with associated anomalies and syndromes in Finland. *Scand J Reconstr Hand Surg* 1992; 26: 185-196.

126.Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate J* 2000; 37: 41-47.