

Konjenital orofasiyal yarıklar: Etyolojisi ve sıklığı

Congenital orofacial clefts: Etiology and Frequency

Kamil Serkan Ağaçayak¹, Elif Ağaçayak², Salih Coşkun³, Orhan Aksoy⁴

ÖZET

Orofasiyal yarıklar toplumda ~1/1000 oranında görülmekle birlikte damak ve dudakta beraber bazen de izole olarak görülmektedirler. Orofasiyal yarıkların etyolojisinde bir çok faktör rol almaktadır. Ayrıca etyolojisi multipl genetik ve çevresel faktörleri içermektedir. Bu patolojinin nadir formları mendeliyen ve teratojenik orijine sahip multipl konjenital anomaliye sahip sendromların bir komponenti olabilir. Herhangi bir sendromun eşlik etmediği izole orofasiyal yarıklar daha sık görülmekle birlikte etyolojide genelde çevresel faktörler rol oynamaktadır. Genetik biliminde moleküler ve kantitatif olarak meydana gelen gelişmeler bu patolojinin sendromik ve sendromik olmayan her iki tipinde de genetik mekanizmalarının rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda bu patolojinin etyolojisine ışık tutmaya çalışılmaktadır. Biz bu derlememizle orofasiyal yarıkları içeren insan ve hayvan modellerinde genetik faktörleri değerlendirmek ve genetik ile çevresel faktörlerin birbiriyle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Konjenital anomaliler, dudak-damak yarığı, orofasiyal yarıklar

GİRİŞ

Yarıklar damak ve dudak yaşam boyu ciddi morbiditeye sebep olan ve bir çok etyolojiye sahip major konjenital anomalidir. Prevelansı etnik, ırksal ve sosyal nedenlerden dolayı 1/500 ile 1/2500 arasında değişmektedir [1]. Orofasiyal yarıkların tedavisi multidisiplinerdir. Orofasiyal yarıkların tedavisi sadece

ABSTRACT

Orofacial clefts are congenital structural anomalies of the lip and/or palate. These anomalies affect ~1/1000 in the community. The etiology of orofacial clefts is complex, including various genetic and environmental agents. Syndrome is not accompanied by any isolated orofacial clefts are more common, although environmental factors often play a role in the etiology. Mendelian or teratogenic origins; the non-syndromic forms of orofacial clefts are more common and are likely due to secondary gene-environment interactions. Latest researches in both molecular and quantitative approaches have begun to identify the genes responsible for the rare syndromic forms of cleft and have also identified both candidate genes and loci for the more common and complex non-syndromic variants. Animal models, have also contributed greatly to an comprehension of these anomalies. We aimed to describes genes that are involved in orofacial clefts in humans and animal models and explores genetic approaches to identifying additional genes and gene-environment interactions that constitute the many factors of orofacial clefts in this review.

Key words: Congenital anomalies, lip and palate cleft, orofacial cleft

cerrahi ile bitirilemez, bu hastalarda dental tedavi, psikoterapi ve konuşma eğitimleri verilmelidir. Bu nedenle bu patolojinin altta yatan etyolojisini bilmek önemlidir.

Orofasiyal yarıkların etyolojisinde çevresel ve genetik faktörler söz konusudur. Monozigotik ikizlerin orofasiyal yapılarının birbirinden ayrılmaz şe-

¹ Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Elif Ağaçayak,

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Diyarbakır, Türkiye, Email: drelifagacayak@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 07.04.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 28.04.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

kilde benzer oluşu orofasiyal yapının normal bir şekilde gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığının kanıtıdır. Çevresel faktörlerdende çok sayıda teratojenler bu patolojinin etyolojisinde yer almaktadır. Bundan dolayı bu patolojinin etyolojisini tespit edebilmek için insan embriyolojisi ve onun oluşumu hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

FASİYAL GELİŞİM

Normal fasiyal gelişim intrauterin dönemde 4. ve 9. haftalarda nöral krest hücrelerinin göçüyle başlar. İntrauterin dönemde primer damaktan dişler, üst dudak ve alveolusun ön kısmından oluşur sekonder damak ise sert damak, uvula ve tonsilden oluşur. Damakta primer ve sekonder yarıkların oluşumu intrauterin dönemde maxiller kemiklerin birleşmesindeki sorundan kaynaklanmaktadır. Yarık damak

oluşumu intrauterin gelişimin altıncıhaftasında meydana gelir, yarık dudak oluşumu intrauterin dönemde 11 ve 12. haftalarda maksiller ve mandibuler kemiklerin orta hattaki birleşme kusurlarından meydana gelmektedir [2]. Farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden fasiyal taslakların gelişiminde genetik faktörler büyük oranda tespit edilmiştir. Büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri, hücre dışı matriks proteinleri gibi gen oluşumundan sorumlu faktörlerdir. Baş ve yüzün gelişiminde TGFA (transformik growth faktör a), TGFB3(transformik growth faktör B3), MSX1(maxilla x1) genleri sorumludur [3]. Ek olarak büyüme faktörlerinden olan JAGGED 1, CREB binding protein, fibrillin, aggrecan da fasiyal gelişimde önemli bir rol oynar [4,5]. Bu genlerin yapısında değişiklik olduğu zaman fasiyal yarıklar meydana gelmektedir (Resim 1).



Resim 1. Farklı konjenital orofasiyal yarıkların yenidoğan bebeklerde görünüşleri. (A) İzole yumuşak ve sert damakta yarık; (B) sol dudak ve damakta unilateral dudak-damak yarığı; (C) Bilateral dudak ve damak yarığı.

Orofasiyal yarıkları 4 grupta inceleyebiliriz.

- Non sendromik yarık damak olsun olmasın yarık dudak olgusu
- Non sendromik izole yarık damak olgusu
- Sendromik yarık damak olsun olmasın yarık dudak olgusu
- Sendromik izole yarık damak olgusu

Yapılan çalışmalarda 250'den fazla sendromda yarık damak ve dudak bildirilmiştir. Bunlardan biride mandibula gelişim yetersizliği ile oluşan pierre robin sendromudur. Bu sendromda dil kontrolsüzdür. Dil ağız tabanına oturamaz ve alveoler bölgede yarık oluşur. Bu sendromlardan median cleft palate

sendromu, Down sendromu, club-foot sendromu sayılabilir.

Genetik ve embriyologlar primer damak yarıklarında (dudak yarığı olsun veya olmasın) genetik mekanizmaların sekonder damak yarıklarındakinden farklı olduğunu düşünmektedir [5].

Günümüzde çoğu çalışma nonsendromik yarık dudak olguları (yarık damak olsun ve ya olmasın) %70 civarındadır ve %30 civarında sendromik olarak izlenmektedirler [6]. Literatürde bununla ilgili 300'den fazla sendrom tarif edilmiştir. Yapılan son çalışmalarda orofasiyal yarıklı olgularda üç kromozom bölgesinde delesyon (4p16-14,q31-35,1q25) veya iki kromozom bölgesinde duplikasyon (3p26-21,10p15-11) tanımlanmıştır [7].

GENETİK MEKANİZMA

İnsan çalışmalarında orofasiyal yarıkların etyolojisinde genetik mekanizmaların olduğu ilk olarak 1942 yılında Fogh Andersen'in çalışmalarıyla vurgulanmıştır [8]. Günümüzde orofasiyal yarıklıklar ile ilgili çalışmalar ikiz çalışmaları [9] yanısıra segregasyon analizi aracılığıyla tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda [10] 1'den 40'a kadar olan kromozom bölgelerinden 2,4,6,17,19 nolu bölgeler yarıklar için bölgeler içermektedir. Denmark'in yapılan çalışmalarında 6. kromozomun uzun kolunda orofasiyal yarıkların bölgesi olduğu gösterilmiştir [11]. Jones'in yapmış olduğu çalışmada 2. kromozomun kısa kolundaki p13 bandında bir bölgenin orofasiyal yarıklarda önemli olduğu ifade edilmektedir [6]. Özellikle 4 ve 6 nolu kromozom çalışmaları ön plandadır [12]. Ardinger ve arkadaşları TGF' n orofasiyal yarıkların oluşmasına katkı sağladığını ilk olarak rapor etmişlerdir [13]. Diğer gen lokusları D4S192, MSX1, TGFB3 ve RAR [10,14]'dir.

HAYVAN MODELİ  ALIşMALARI

Transgenik fare modellerinde yapılan çalışmalarda orofasiyal yarıklar için aday bölgelerin olduğu öne s r lm ştir. Burada yarıklar damak ve dudak içeren çok fazla sayıda fare modelleri olmasına rağmen insan orofasiyal yarıkları için en iyi aday diğer anomaliler olmaksızın C1f1, C1f2, Cps1, Dcp-1 bölgeleri mevcuttur [15], AXB/BXA 'da ve MSX1'in yanında 16 şüpheli bölge lokalize tanımlanmıştır.

Başlangıçta transgenik fenotipler yarıklar oluşmasında rol alıyor olmasına rağmen günümüzde orofasiyal yarıkların çok sık olmasından dolayı daha fazla ek deneylere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. MSX 1, TGFB3, Ap2 genleri orofasiyal yarıklarda çok g c l  genler olup bu genlere sahip bireyler damak ve dudak oluşum aşamasında yarıklık durumu oluşabilmektedir. MSX 1 geninin iki tane serbest bölgesi % 100 yarıklar damak oluşumuyla ilgilidir [16]. MSX 1 geni insan 4 p- sendromlu olgularda silinmiştir. Tavuklar üzerinde yapılan son çalışmalarda TGFB3 geninin iki serbest bölgesinin damak oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir [17]. Retinoik asit bağımlı transkripsiyon faktör Ap-2 geni ř kraniofasial defektler ve jeneralize yapısal bozuklukların oluşmasından sorumlu tutulmuştur.

GENETİK TANIMLAMALAR

Nonsendromik orofasiyal yarıklarda etyolojide yer alan genetik mekanizmaları tanımlamak istersek mendeliyen bozukluklar ile yakından ilişkilidir. Yarıklar dudak içeren 150 mendeliyen hastalığın %50 otozomal resesif, %40 otozomal dominant ve %10 X'e bağlı geçiş göstermektedir. Orofasial yarıkların etyolojisinden yaklaşık 30 gen sorumlu tutulmaktadır. Bu gen sınıfları extrasell ler matriks proteinleri, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyal molekülleri içermektedir. X'e bağlı yarıklar damak ve Van der Woude Sendromunda ki orofasiyal yarıklarda fenotip nonsendromik tipine benzemektedir.

DNA tabanlı polimorfizme dayalı ilk doğumsal defektlerden biri X'e bağlı yarıklar damak ve ankyloglossia lokus (CPX) Xq21 ve 22. kromozomda işaretlenmiştir. CPX'in fenotipinde damak yarıklar ve ya yetersizdir ve dil frenuluma bağlı bir durumdur. Bu hastalığın fenotipi ile ilişkili gen henüz tanımlanmamış olmasına rağmen X kromozomu üzerinde yapılan çalışmaların gelişmesiyle bu hastalığın etyolojisine ve damak gelişimine yardımcı olacak genler tespit edilmiş olacaktır.

Mendeliyen nonsendromik diğer bir model Van der Woude Sendromunda alt dudak paramedian bölgelerinin çukur olmasıyla karakterize yarıklar damak olsun veya olmasın yarıklar dudaklı vakalar veya izole yarıklar damaklı vakalar ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalıkta diğer kraniofasial anomaliler yoktur ve zeka normaldir. Burdick ve arkadaşları bu hastalığın aynı ailede bulunan primer damak yarıklıklarının çok nadir bir formu olduğunu ifade etmişlerdir [18].

Van der Woude Sendromu ilk olarak Wienker ve arkadaşları [19] ile Bocian ve Walker [20] 1. kromozomun uzun kolunda delesyon olduğunu tespit etmişlerdir. Van der Woude geninin yapısının tanımlanması diğer gen yapılarının tanımlanmasına da ışık tutmuştur. Bu hastalık çukur dudak haricinde nonsendromik yarıklar dudak ve damağa benzerliğiyle çok fazla dikkat çekmiştir.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çevresel faktörler ilk olarak Warkany ve arkadaşları tarafından beslenme yetersizliğine bağlı olduğu d ş n lm ştir [21]. Orofasial yarıkların etyolojisinde

fenitoin, valproik asit, talidomid ve annenin sigara ve alkol kullanımı ve dioxin gibi pestisitlerde bu patolojinin etyolojisinde sorumlu tutulmuştur. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda steroid tedavisinin yarık damak ve dudakta sorumlu olabileceği düşünülmüştür [6]. Aspirinin gebelik döneminde ilk 3 ayda kullanılmasının yarık damak ve dudağa sebep olabileceği bildirilmekle beraber hayvan ve insan deneylerinde kesin kanıtlar mevcut değildir [12].

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu yarık damak ve dudak olgularının d şuk sosyoekonomik statüye sahip olanlarda sık olduğu tespit edilmiştir. Filipinlerde yapılan çalışmalarda yoksul toplumlar da bu hastalığın 2/1000 oranında olduğu tespit edilmiştir [22].

Gen- evre ilişkileri arasındaki ilişki için yeni çalışmalar başlatılmış olup sigara ve TGFA'nın ortak değişken oldukları kanaatine varılmış [23] olmakla birlikte bazı çalışmalarda bu şekilde düşünülmemiştir [24]. İlk yapılan çalışmalarda TGFA, TGFB3, MSX1 ile beslenme eksikliği arasında ilişki olduğu düşünülmüştür [25].

Fetal alkol sendromunda yarık damak ve dudak izlenmektedir. Vitamin A ve onun accutan gibi türevleri de kraniofasial anomalilere sebep olduğu bilinir [26]. Gebelere gebelik öncesi 3 ay ve gebeliğin ilk 3 ayında 0.4 mg/gün folik asit takviyesi yarık damak ve dudak riskini azaltmaktadır (27). Ancak orofasiyal yarıklarda etyoloji de sorumlu genlerden hiçbiri metilentetrahidrofolatred ktaz ile ilgili bulunmadığında bu durumda şüphelidir. Vitamin B6 (piridoksin) de ratlarda ve insan çalışmalarında fasiyal gelişimde önemli bir rol aldığı gösterilmiştir [28].

Diğer risk faktörleri çevresel östrojenler ve dioxinler olup endojen nükleer reseptörlere bağlanır ve transkripsiyon faktörleri olarak hizmet ederler. Bu aktivite damak gelişiminde önemli olan aril hidrokarbon reseptör ve aril hidrokarbon nükleer translokator genleri aracılığıyla olur. Bu genler dioxin tarafından değiştirilir. Aynı zamanda dioxin ve retinoik asit insan ve hayvan çalışmalarında TGFB3 yapısını değiştirerek teratojen etkiye sebep olmaktadır [26].

SONUÇ

Orofasiyal yarıklar hem psikolojik hem de fiziksel sorunlara neden olduğu için ciddi bir doğumsal

defektir. Etiyolojisindeki müphem durum bu patolojinin daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Etiyoloji de sorumlu genetik ve çevresel faktörlerin daha geniş bir toplumda çalışılması gerekmektedir. Etiyolojinin tespiti ile risk gurubundaki aileler pre-konsepsiyonel dönemde detaylı olarak bilgilendirilmeli ve risk faktörleri anlatılmalıdır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri de etyolojide sorumlu genlerdeki düzensizlik sorununu  ozerek  oz m bulmaya çalışmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J* 1987;24:216-25.
2. Hoşnuter M, Aktun  E, Kargı E, et al. Yarık damak dudak aile rehberi. S leyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;9:9-13
3. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, et al. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: Evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999;59:39-50
4. Francis-West P, Ladher R, Barlow A, Graveson A. Signaling interactions during facial development. *Mech Dev* 1998;75:3-28
5. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet* 1970;22:336-352.
6. Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J* 1988;25:16-20.
7. Brewer C, Holloway S, Zawalynski P, et al. A chromosomal deletion map of human malformations. *Am J Hum Genet* 1998;63:1153-1159.
8. Fogh-Andersen P. Inheritance of Harelip and Cleft Palate. Munksgaard, Copenhagen, Denmark 1942.
9. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 1992;51:323-332.
10. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral cleft revisited. *Cleft Palate Craniofac J* 1996;33:406-417.
11. Eiberg H, Bixler D, Nielsen LS, et al. Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6. *Clin. Genet* 1987;32:129-132.
12. Thompson JS, Thompson MW. Genetics in medicine (3rd ed.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1980.
13. Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, et al. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989;45:348-353.
14. Mitchell LE, Healey SC, Chenevix-Trench G. Evidence for an association between nonsyndromic cleft lip with or

- without cleft palate and a gene located on the long arm of chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1995;57:1130–1136.
15. Juriloff DM, Mah DG. The major locus for multifactorial nonsyndromic cleft lip maps to mouse chromosome 11. *Mamm Genome* 1995;6:63–69.
 16. Houzelstein D, Cohen A, Buckingham ME, et al. Insertional mutation of the mouse *Msx1* homeobox gene by an *nlacZ* reporter gene. *Mech Dev* 1997;65:123–133.
 17. Sun D, Vanderburg CR, Odierna GS, et al. TGFbeta3 promotes transformation of chicken palate medial edge epithelium to mesenchyme in vitro. *Development* 1998;125:95–105.
 18. Burdick AB, Bixler D, Puckett CL. Genetic analysis in families with van der Woude syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985;5:181–208.
 19. Wienker TF, Hudek G, Bissbort S, et al. Linkage studies in a pedigree with Van der Woude syndrome. *J. Med. Genet* 1987;24:160–162.
 20. Bocian M, Walker AP. Lip pits and deletion 1q32–41. *Am J Med Genet* 1987;26:437–443.
 21. Warkany J, Nelson RC, Schraffenberger E. Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. *Am J Dis Child* 1943;65:882–894.
 22. Cembrano JRJ, d Vera JS, Joaquin JB, et al. Familial risk of recurrence of clefts of the lip and palate. *Philipp J Surg Surg Spec* 1995;50:37–40.
 23. Shaw GM, Wasserman CR, Murray JC, et al. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:366–370.
 24. Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B, et al. 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.
 25. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, et al. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: Evaluation of genotype–environment interactions from a population-based case–control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999;59:39–50.
 26. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837–841.
 27. Tolarova M, Harris J. 1995 Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995;51:71–78.
 28. Jacobsson C, Granstrom G. Effects of vitamin B6 on beta-aminopropionitrile-induced palatal cleft formation in the rat. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:95–100.