

Dudak Damak Yarıklarının Oluşumundan Genetik Faktörler (*)

The Effects of Genetic Factors in the Formation of Cleft-Lip and Palate

Cihat BORÇBAKAN (**), B. Sıtkı ŞAYLI (***) — Şakir AKÇA (***)
A. Samimi DEMİRALP (***) — Selahattin OR (***)

İlk çağlardan beri bilinmekte olan dudak-damak yarıklarının etyolojisi, çağımızda tıp alanındaki gelişmelere ve kondisyon üzerindeki sürekli çalışmalara rağmen tam bir açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada dudak-damak yarıklılarda genetik incelemeler yapılarak etyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

1705 de Ana'nın bir ailede üç kuşak boyunca çeşitli yarık vakaları saptadığı bilinmektedir (16). Brohy (1924) bir kindredin üç kuşağında 13 damak yarıklı vaka saptayarak genetik etkenlerin rolüne dikkati çekmiştir (16).

(*) TBTA VI. Bilim Kongresinde Tebliğ Edilmiştir. Is Reported in the VI. TBTA Congress. Ankara-TURKEY, 1977.

(**) A. Ü. Tıp Fakültesi K. B. B. Hastalıkları Kliniği ve Genetik Kürsüsü, Ankara Uni. Faculty of Medicine, ENT Diseases Dept. and Genetic Dept.

(***) A. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Çene Cerrahisi Kliniği, Ankara Uni. Faculty of Dentistry, Maxillo-facial Surgery Dept.

Dudak-damak yarıklarının etyolojisine ilişkin ilk bilimsel ve sistematik çalışmayı 1942'de Fogh-Andersen Danimarka toplumunda yapmıştır. Araştırmacı dudak-damak yarıklarının oluşmasında iki ayrı genetik sistem hipotezini ortaya atmış, kalıtımın önemli bir etken olduğu görüşünü savunmuştur (3, 10).

MATERYAL VE METOD :

1973-1977 yılları arasında A. Ü. Tıp Fakültesi K. B. B. ve Genetik Kürsüleri ile Diş Hekimliği Fakültesi Cerrahi Kürsüsüne baş vuran 0-6 yaşları arasındaki 100 dudak-damak yarığı araştırma grubunu oluşturmuştur.

Metod 3 bölümde verilebilir :

1 — Fizik muayene : Her vakada standard biçimde uygulanmış, gerekli hallerde ilgili klinikler ile konsültasyona gidilmiştir.

2 — Vakaların prenatal ve natal dönemlerine ilişkin ayrıntıların saptanması: Bunun için özel bir form geliştirilmiş ve bizzat aneden anamnez alınmıştır. Bu form bir yandan standardizasyonu sağlamış, öte yandan gelişme hikâyesinin en doğru biçimde alınmasına olanak vermiştir.

3 — Pedigri çizimi : Genetik etkenlerin ve bazı durumlarda kalıtım şeklinin ortaya konmasını amaçlayan bu yöntem her vakaya uygulanmış, pedigriler standard biçimde hazırlanmıştır.

BULGULAR :

Fizik Bulgular

Vakaların cinsiyeti ve anomalinin şekline göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Anomalinin Şekli	Cinsiyeti	%
Damak yarığı	E	7
	K	14
Dudak yarığı	E	10
	K	14
Dudak-damak yarığı	E	37
	K	18
Toplam		100

Tablo I : Damak, dudak ve damak-dudak yarığı 100 vakanın cinsiyete göre dağılımı.

Vakalar tüm olarak ele alındığında cinsiyet dağılımında büyük bir sapma gözlenmemiş; buna karşın, yalnız damak yarığı dişilerde, dudak-damak yarığı ise erkeklerde daha fazla görülmüştür.

Prenatal — Natal Bulgular

Damak yarıklı 21 çocuğun annelerinin gebelik anamnezinde 4 vak'ada gebelik ayrıntıları açıkça saptanamamış; 10 annenin gebeliğinin normal geçtiği; diğer 7 anneden 2 si düşük yapmak için ilaç kullandıklarını, uzun süren vaginal kanamalara rağmen 3. ayın sonunda abortus olmadığından ibu isteklerden vazgeçtikleri; 2 annenin ise düşük tehdidine karşı devamlı ilaç kullandıkları; birinin kortizon tedavisi gördüğü ve 2 annenin ise ailevi sorunlardan dolayı psikolojik stres etkisinde kaldıkları saptanmıştır.

Yalnız dudak yarığı ve dudak-damak yarığı 79 çocuğun annelerinin gebelik hikâyesinde 12 tanesinden gerekli bilgiler alınmamış, 42 tanesinde gebeliğin normal seyrettiği saptanmıştır. Geri kalan 25 annenin ise ilk üç ayında çeşitli dış etkenlere maruz kaldığı anlaşılmıştır. Şöyle ki : 2 anne kızamık, 2 anne şiddetli grip geçirmiş ve tedavi amacıyla çeşitli ilaçlar kullanmış, 8 anne çocuk düşürmek için birçok ilaç almış, 9 anne ise bazı nedenlerle çeşitli ilaçları sürekli kullanmış, 1 anne gebe kaldığının farkına varmadan 2. ayın sonuna kadar rejim yapmış ve 3 anne de ailevi sorunlardan dolayı üzüntülü günler geçirip psikolojik streslerin etkisinde kalmıştır.

Doğumda anne-baba yaşının ve doğum sırasının herhangi bir özellik göstermediği gözlenmiştir.

Pedigri Bulguları

Pedigri yöntemi iki noktayı, iki vak'a grubunun varlığını ortaya çıkarmıştır :

1 — Familial yığılım gösteren vakalar.

2 — Sporadik vakalar.

Familial yığılım gösteren ve probandda yalnız damak yarığı bulunan vakalarda, ailenin diğer müsavi kişilerinde yalnız damak yarığı, probandda yalnız başına dudak yarığı veya dudak-damak yarığı görülen vakalarda ise dudak yarığı ile dudak-damak yarığının karışık olarak dağıldığı gözlenmiştir.

Böylece 21 damak yarığı vakasından 5'inin, dudak, dudak-damak yarığı vakasında ise 29'unun familial yığılım gösterdiği saptanmıştır.

Dudak-damak yarığı vakalarından bir pedigride otozomal dominant kalıtıma uyar kalıtsal davranış görülmüş, ilk sib'in anüs atrezisi ile doğduğu bir başka pedigride 2 sib yani probandda dudak yarığı bulunmuştur. Anne ve babasının normal fakat akraba oluşları ve kindredde başka vaka bulunamaması karşısında bu vaka otozomal resessif genlerle determine sayılmıştır. Familial yığılım gösteren diğer vakaların hiç biri Mendel kurallarına uyar segregasyon göstermemiştir. Bu bakımdan kalıtım polijenik tip olarak değerlendirilmiştir.

Vakalarımızın 22 sinde kan yakını evlilik gözlenmiştir (% 22). Etiyolojinin saptanması için prenatal, natal gelişim ve pedigree analizlerinden çıkan sonuçlar izole damak yarıkları ve dudak, dudak-damak yarıkları için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve Tablo II, III de gösterilmiştir.

Etken	Vaka sayısı	%
Familial (herediter)	5	23,80
Eksojen	7	33,33
Etiyolojisi saptanamayan	9	42,87
Toplam	22	

Tablo II : İzole damak yarıklarında etiyojik sınıflama.

Etken	Vaka sayısı	%
Familial (herediter)	29	36,72
Eksojen	25	31,64
Etiyolojisi saptanamayan	25	31,64
Toplam	79	

Tablo III : Dudak, dudak-damak yarıklarında etiyojik sınıflama.

Vakaların büyük bir kısmında, eşlerden gerekli bilgi alınamamış, bazılarında özellikle bilgi vermektan kaçındıkları için etiyolojisi saptanamayan vaka sayısı yüksek olmuştur.

TARTIŞMA :

Dudak, dudak-damak yarıklarının erkekler, damak yarıklarının ise dişilerde daha fazla bulunduğu görülmüştür. Bu farkın nedeni kesinlikle bilinmemektedir. Ancak bu gözlem birçok araştırmacının bulgularına uygunluk gösterir (4, 11, 12, 21).

Gebelik ilk trimestresinde çeşitli ilaçları kulanmanın, virüs enfeksiyonlarının dudak-damak yarığı oluşmasına etken olduğu gözlenmiştir (2, 9, 10, 13, 15, 20, 22). WHO (1970) raporunda dudak-damak yarıklarının meydana gelmesinde thalidomid, rubella ve diyabetin rol oynadığı, 2. dünya savaşı sırasında Almanya'da dudak-damak yarıklarındaki artışın psikolojik streslere ve beslenme bozukluklarına bağlı olabileceği bildirilmiştir (22). Schilli ve ark. (1970) 315 dudak-damak yarıklı hastanın analizinde hamileliğin ilk 3 ayında 34 annenin ciddi gripal, 6 annenin ise sarılık, rubella gibi enfeksiyonlara yakalandığını, 36 annenin vaginal kanama geçirdiğini, 6 annenin radyolojik tetkik sırasında radyasyona maruz kaldığını, ayrıca bunlardan % 3,2 sinin uyku ilâcı, % 20,4 ünün başka ilâçlar kullandığı, % 36,6 sinin psikolojik stresler altında bulunduğunu saptamışlardır (17). Gerek bulgularımız gerekse şu söylenenler gebeliğin 1. trimestresinde anneye etki eden kötü çevresel etkenlerin dudak-damak yarığı oluşumunda önemli rol oynadığını gösterir niteliktedir.

Pedigri analizlerinde dudak, dudak-damak yarıkları bulunan familial vakalarda probanddan başka kindredin diğer üyelerinde de dudak, dudak-damak yarığı karışık olarak görülürken, damak yarığı vakalarında kindredin diğer üyelerinde yalnız damak yarığı gözlenmiştir. Bu bulgu Kobayasi (1958), Fujin ve ark. (1963), Fogh-Ander sen (1968), Fraser (1970), Woolf (1971), Bixler ve ark. (1971), Lache rez ve Poupard (1972), Burdi (1972) gözlemlerine uygun düşmektedir (3, 6, 10, 11, 12, 14, 16, 23). WHO (1970) raporunda yukarıdaki görüş desteklenirken istisna olarak Tasmanya ve Hindistan'da damak, dudak-damak yarıklarına karışık olarak rastlanıldığını bildirmiştir (22).

Pedigri analizleri sonunda damak ve dudak, dudak-damak yarıklarının oluşumunda iki ayrı genetik sistemin rol oynadığı ve her ikisinin kalıtımının polijenik olduğu kanısına varılmıştır. Araştırma grubumuzda damak yarıklarında kalıtsallık % 23,80 kadarken bu oran dudak, dudak-damak yarıklarında ise % 36,72 olarak saptanmıştır.

Dudak-damak yarıklarında ilk sistematik genetik çalışmayı ya-

pan Fogh-Andersen damak yarıklarında % 20-25, dudak, dudak-damak yarıklarında % 40-50 arasında hereditenin rol oynadığını bildirerek iki ayrı genetik sistem tezini savunmuştur (10). Carter (1967, 19619) dudak-damak yarıklarında kalıtımın polijenik olduğu görüşünü savunmuştur (6, 7). Woolf (1971) iki ayrı genetik sistem görüşünü benimsemiş ve kalıtımda çok sayıda genin rol oynadığına değinerek şu görüşü ileri sürmüştür: Ebeveyn ne kadar çok kusurlu gene sahip olurlarsa musaip çocuğa sahip olma olasılığı o kadar yükselebilir. Bundan başka yakın akrabalarında bu tür malformasyona sahip propoziti, uzak akrabaların birinde bu malformasyon bulunan propozitiden daha fazla sayıda mutant gene sahiptir. Propozitide ne kadar fazla bu tip gen varsa kardeşinde dudak-damak yarığı görülmesi rizki artar (23).

Fraser 1970 dudak-damak yarığı vakalarının bir kısmının mutant genler, kromozom aberasyonları ve özel çevre şartlarının etkisiyle oluştuğunu, büyük bir kısmının ise dar etkili genetik koşullar tesiriyle meydana geldiğini bildirmiş ve etyolojisinin mültifaktöriyel temelle dayandığını savunmuştur (11). Burdi (1972), Stonova ve Messina (1972) aynı şekilde polijenik kalıtımı desteklerken (5, 13), Temtamy ve Loutfi (1970) Mısır'da yaptıkları bir çalışmada akrabalık oranını % 58 bularak kalıtımda resessif genlerin rol oynadığını ileri sürerler (20).

Chabora ve Horowitz (1974) şimdiye kadar ortaya atılan iki ayrı genetik sistem tezine karşı çıkmışlar ve her iki malformasyonun tek bir genetik sisteme bağlı olabileceği hipotezini benimsemişlerdir (8). Biz bu son görüşe katılmayıp iki ayrı genetik sistemin varlığını benimseme eğilimindeyiz.

Akrabalık yönünden bulgularımız değerlendirildiğinde akrabalık oranı % 22 i olduğu görülmektedir. Yurdumuzda kan yakını evlenmelerin yüksek olduğu bir gerçektir. Şaylı (1969) bazı bölgelerde akraba evliliğini % 28.9 Başaran (1972) % 37.75 olarak bildirmiştir (1, 19). Vakalarımızda kan yakını evlilik oranının genel orana yakın olması otozomal resessif genlerin dudak-damak yarıklarının kalıtsallığında ne gibi bir rol oynadıklarını değerlendirmede güçlük yaratmaktadır.

Ö Z E T

Bu çalışmada dudak-damak yarıklı hastalarda klinik ve genetik araştırmalar yapılarak etyolojisinin aydınlanmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Metod fizik muayene, prenatal ve natal dönemlere ilişkin ayrıntıların sap-
tanması ve pedigrî çiziminden ibarettir.

Çalışmanın sonunda damak yarıklarının dudak, dudak-damak yarıklarından
ayrı bir antite sayılabileceği kararlaştırılmıştır. Prenatal dönemde çevrenin za-
rarlı etkileri dudak-damak yarıklarının oluşumuna yol açabileceği anlaşılmış, ka-
lıtımın varlığı belirgin olarak gözlenmiş ve polijenik tipte kalıtım olduğu saptan-
mıştır.

S U M M A R Y

The purpose of this study is to carry out some clinical and genetic observa-
tions in patients with cleft-lip and palate and to find out some additional factors
in its etiology.

The method includes examinations, the details noted in prenatal and natal
periods and the pedigree.

As a result it is decided that cleft palate can be considered as a different
entity from cleft-lip and cleft-lip cleft-palate. It is understood that the harmful
effect of the environment during the prenatal period can produce cleft-lip, cleft-
palate, the presence of heredity is clearly observed and it is found that there
is heredity in the polygenic type.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — **Başaran, N.** : Diyarbakır ve Çevresinde Yaşayan İnsanlar Arasındaki Kan
Yakını Evlenmeler ve Bunların Mediko-Sosyal Yönü Doktora Tezi, Diyarba-
kır Tıp Fakültesi, 1972.
- 2 — **Bethmann, W., Hanner, J.** : Zwillingschwangerschaften Unter der Trae-
gern Angeborener Lippen Kiefer-Gaumen Spalten, Dtsch. Gesundheitsw,
27: 2436-2438, 1972.
- 3 — **Bixler, D., Fogh-Andersen, Conneally, P. M.** : Incidence of Cleft-Lip and
Palate in the Offspring of Cleft Parents, Clinical Genetics, 2: 155-159, 1971.
- 4 — **Borçbakan, C.** : Statistique Concernant 1500 Fentes Labio-Maxillaires et
Divisions Palatines, Revue de Stomatologie, 76: 133-135, 1976.
- 5 — **Burdi, A., Feingold, M., Larsson, K. S., Leck, I., Zimmerman, E. F., Fraser, F.** :
Etiology and Pathogenesis of Congenital Lip and Cleft Palata an NIDR
State of the Art Report, Teratology, 6: 255-270, 1972.
- 6 — **Carter, C.** : Clinical Aspects of Genetics. The Genetics of Common Mal-
formations and Diseases, Trans. Med. Soc. Lond., 83: 84-91, 1967.
- 7 — **Carter, C.** : Genetics of Disorders, Brith. Med. Bull., 25: 52-57, 1969.
- 8 — **Chabora, A. J., Horowitz, S. L.** : Cleft Lip and Cleft Palate: One Genetic
System, J. Oral Surg., 38: 181-186, 1974.

- 9 — **Converse, J. M.** : Reconstructive Plastic Surgery, Cilt 3, W. B. Saunders Co. Philadelphia and London, s. 1342-1365, 1964.
- 10 — **Fogh-Andersen** : Genetic and Non-Genetic Factors in the Etiology of Facial Cleft, Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1: 22-29, 1968.
- 11 — **Fraser, F. C.** : The Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate, Am. J. Hum. Genet., 22: 336-352, 1970.
- 12 — **Fujino, H., Tanaka, K., Sanui, Y.** : Genetic Study of Cleft Lips and Cleft Palates Besedupon 2828 Japanese Cases, Kyushu. J. Med. Sci., 14: 317-331, 1963.
- 13 — **Fukuhara, T.** : New Method and Approach to the Genetics of Cleft Lip and Cleft aPlate, J. Dent. Res., 1: 259-268, 1965.
- 14 — **Kobayasi, Y.** : A. Genetic Study on Here Lip and Cleft Palate, Jap. J. Hum. Genet., 3: 73-107, 1958.
- 15 — **Kruger, O.** : Oral Surgery, 4. Baskı, The C. V. Mosby Co. St. Louise s. 402-420, 1974.
- 16 — **Lacheret, M., Pourpard, B.** : Heredite du Bec de Lievre et de la Division Palatina, Chirurgie 98: 264-270, 1972.
- 17 — **Schilli, W., Hartmann, H., Haere, F., Kiefer, R.** : A General Description of 315 Cleft Lip and Palate Patients Cleft Palate J., 7: 573-577, 1970.
- 18 — **Stonova, N. S., Messina, V. M.** : Studies on the Deta of Familiar Cases of Cleft, Lip and Cleft Palate, Genetika, 8: 124-130, 1972.
- 19 — **Şaylı, B. S.** : Anadolunun Genetik Yapısı Üzerine Çalışmalar: Kan Yakını Evlenmelerin Çeşit ve Sıklıklarına Dair İlk Bulgularımız, A. Ü, Tıp Fak. Mec., 22: 207, 1969.
- 20 — **Temtamy, S. A., Loutfi, A. H.** : Some Genetic and Surgical Aspects of the Cleft Lip-cleft Palate Problem in Egypt, Cleft Palate J., 7: 578-594, 1970.
- 21 — **Tolarova, M.** : Isolated Cleft Palate: A Genealogic Study Using Codifield Genealogic Questionnaire, Cleft Palate J., 7: 476-483, 1970.
- 22 — **WHO** : Technical Report Series No: 438, Genetics Factors in Congenital Malformations, 1970.
- 23 — **Wolf, C. M.** : Congenital Cleft Lip a Genetic Study of 496 Propsiti, J. Med. Genetics, 8: 65-84, 1971.