

DUDAK DAMAK YARIKLARI VE GENETİK

Cleft Lip / Palate and Genetics

Dt. Aşlı Şenol*

Prof. Dr. Erhan Özdiler**

Doç. Dr. Ayşe Tuba Altuğ**

ÖZET

Dudak damak yarıkları genetik ve çevresel olmak üzere multifaktoriyal bir etiyojijiye sahip, önemli medikal, psikolojik, sosyal ve ekonomik kolları olan yaygın konjenital anomalilerdir. Dudak damak yarıkları gibi doğumsal defektlerin etiyojisinin bilinmesi, tedavilerin geliştirilmesi ve koruyucu yaklaşımlar açısından önemli bir adımdır. Birçok doğumsal defektin altında yatan sebep genetikdir. Bu derlemede dudak damak yarıklarının genetik altyapısı detaylı bir şekilde değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: dudak yarığı, damak yarığı, etiyojiji, genetik

ABSTRACT

CLP has a multifactorial etiology, comprising both genetic and environmental factors. They are congenital abnormalities which carry not only medical, but also psychological, social and economical concerns. The determination of the etiologies of cleft lip and palate is extremely important in order to improve their treatment procedures and protective approaches. Genetics is one of the most effective causes of many congenital anomalies. The genetic background of cleft lip and palate will be described in detail in this review article.

Keywords: Cleft lip, cleft palate, etiology, genetics

TEMEL GENETİK KAVRAMLAR

Bizi olduğumuz gibi yapan, bizi birbirimizden ayıran genlerimizin büyüleyici düzeni-

dir. Genetik, her bir organizmanın tür ya da grup olarak genetik özellikleri, oluşumu ve onları etkileyen mekanizmalar dahil olmak üzere organizmalardaki kalıtım ve varyasyonlarla ilgili bilim dalıdır.¹ Genetik bilgi DNA (deoksiribonükleik asit) üzerinde depolanır. Herhangi iki insanın, DNA dizisinin %99.9'u özdeştir.² Bu diziler arasındaki ufak farklılıklar bireysel çeşitliliği ortaya çıkarır. Kromozomlar, DNA'nın "histon" proteinleri etrafına sarılmasıyla, yoğunlaşarak oluşturduğu, canlılarda kalıtımı sağlayan genetik birimler. Kromozomlar ise biri anneden diğeri babadan gelen homolog çiftler şeklinde bir arada bulunur. İnsanlarda 23 çift kromozom mevcut olup bunlardan 22 çift vücut hücrelerine ait, diğeri bir çift ise cinsiyet hücrelerine aittir. Üzerinde cinsiyet belirleyen genler bulunan bu kromozomlar; kadınlarda XX, erkeklerde ise XY'dir. Genler, kromozomlar üzerinde doğrusal bir şekilde dizilmişlerdir. Her genin belirli bir pozisyonu vardır ve "gen lokusu" olarak adlandırılır.

Genetik bilginin aktarımı, gereken zamanda genin harekete geçerek doğru şifreyi, proteini üretecek olan yapılara göndermesi demektir. Bireyin, kalıtsal özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlayan genetik şifre, herhangi bir nedenden dolayı bozulabilir ve kalıcı değişikliklere sebep olur. Canlının dış görünümüne, yani fenotipine de yansıyan bu değişikliklere mutasyon denir. Toplumda %1'den daha nadir görülen durumlardır. Bu durumda DNA'nın sentezlediği protein veya enzim bozulur. Böy-

* Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı.

** Öğretim Üyesi, Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı.

lece canlının, proteinden dolayı yapısı, enzimlerinden dolayı metabolizması değişebilir. Eğer genetik varyasyon toplumun %1'inden daha çoğunda görülüyorsa buna polimorfizm denir. Polimorfizmi mutasyondan ayıran da görülme sıklığındaki bu farktır.²

DUDAK VE DAMAĞIN EMBRİYO-LOJİK GELİŞİMİ

Yüzün şeklini verecek olan yapılar intrauterin 4. haftanın içinde stomodeum adı verilen ilkel ağız kavitesi içinde ve çevresinde oluşmaya başlamaktadır. Maksilla ve mandibula, brankiyal arklar adı verilen kabarıklıklar içerisinde toplanmış nöral krest hücrelerinin ilgili bölgelere göç etmesiyle şekillenmeye başlarlar. Yüz gelişimi ortalama 4. ve 10. haftalar arasında devam eden oldukça kompleks bir süreçtir.

İlk basamak alt çene ve alt dudağın oluşmasıdır (4. hafta). 2 parça olan mandibula birleşir. Mandibuler ve maksiller çıkıntılar birleşip ağız köşesini yaparlar. Birleşme olmaz ise transversal yüz meydana gelir (5. hafta). Yine aynı dönemde nazal yapılar şekillenmeye başlar ve ileride nostriller ve nazal kaviteleri oluşturacak iki nazal çukur meydana gelir (5. Hafta). 6 hafta'da sağ-sol maksiller çıkıntılar ile iç nazal çıkıntının birleşmesi sonucunda primer damak meydana gelir. Birleşmede sorun olursa tek veya çift taraflı dudak ve alveol yarıkları meydana gelir. 6. haftanın sonunda üst dudağın oluşumu tamamlanmaya yaklaşmışken maksiller kabarıklıkların aralarında nazolakrimal sulkus oluşur. Bu sulkus daha sonra nazolakrimal kanalı meydana getirecektir. Birleşme tamamlanmazsa oblik yüz yarıkları ortaya çıkar. Sekonder damak foramen incisivumun posteriorundaki sert ve yumuşak damak bölgelerine verilen addır ve medial nazal kabarıklıklardan mediale doğru uzanan yapıların (palatal shelves, palatal raflar) birleşmesi ile oluşmaktadır. Bu yapılar başta oblik olarak ağız boşluğuna doğru uzanmaktadırlar. Gelişimin ilerlemesi ile horizontal pozisyona geçerek ortaya doğru ilerler ve birleşirler. Birleşme gerçekleşmez ise sekonder damak yarıkları meydana gelir. Damak oluşumu (palatogenez), 5. haftada başlamasına rağmen gelişim 12. haftanın sonuna kadar sürmekte fakat 6. ve 9. haftalar arasındaki dönem kritik dönem olarak bilinmektedir.³

Uzantıların birleşme teorisi, ilk olarak 1808 yılında Meckel tarafından ortaya atılmıştır.⁴ Klasik teori 5. ve 8. haftalar içinde tüm kabarıklıkların parmaklı uzantılar şeklinde büyüyüp birleştiklerini öne sürmüştür. Thomas Mullen (1931) uzantıların birleşme mekanizmasını ektoderm yüzeylerinde dejenerasyonu başlaması ve karşılıklı mezoderm göçü ile tek parça halinde mezenkim oluşmasıyla açıklamıştır.⁵ Mezenkim farklılaşması ile bağ dokusu oluşmaktadır. Teori, 1910 yılında, Fleischman'ın mezoderm tarafından işgal edilemeyen karşılıklı ektoderm tabakalarının yok olmaması sonucu dudak yarıklarının oluştuğuna dair hipotezden türemiştir. Bu teorinin en önemli savunucularından biri Veau (1935) olmuştur.⁶ Bu teori, Stark (1972) tarafından da desteklenmiştir. Epitelyal duvar hipotezinden yararlanarak kabarıklıkların iki kat ektoderm ile örtülü olduğu ve mezodermal göç sırasında bu örtünün göç sırasında yırtılıp yok olduğu ifade edilmiştir.⁵ Herhangi bir yüz yarığı olgusunda mezodermal göç ya çok zayıf olmakta ya da gecikmektedir.

DUDAK DAMAK YARIKLARI VE GENETİK İLİŞKİSİ

Dudak damak yarıkları önemli medikal, psikolojik, sosyal ve ekonomik kolları olan yaygın konjenital bir anomalidir. Dudak damak yarıkları gibi doğumsal defektlerin etiyojisinin bilinmesi, tedavilerin geliştirilmesi ve koruyucu yaklaşımlar açısından önemli bir adımdır. Birçok doğumsal defektin altında yatan sebep genetikdir. Tek bir genin dominant ya da resesif olarak etkili olabileceği gibi farklı genlerin ve çevresel faktörlerin de payı olabilir. Tüm bunlar hastalıkların basit ve kompleks mekanizmaları olduğu gerçeğini ortaya çıkarır.⁷

Basit genetik hastalık herkeste aynı genin mutasyonu sonucu oluşabilir ve hastalıktan major bir gen sorumludur. Kompleks bir genetik hastalık ise multiple mutasyonlar ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşur.

Hem genetik, hem çevresel faktörlerin etiyojide rol oynadığı düşünülmekte ve dudak damak yarıklarının büyük bir kısmında multifaktöriyel kalıtımın geçerli olduğu bilinmektedir. Multifaktöriyel etiyojideyi açıklamak için 1960'larda multifaktöriyel eşik modeli ile-

ri sürülmüş. Buna göre herhangi bir duruma olan genetik yatkınlık çeşitli genlerce kontrol edilmekte ve malformasyon oluşum eşiği hem genetik hem çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Eşiği aşanlarda fenotipik olarak hastalık açığa çıkarken, diğerleri fenotipik olarak normal olmaktadır.⁵

Multifaktöriyel hastalıklar için kullanılan yatkınlık kelimesi, bir kişide defektin ya da hastalığın gelişmesi için genetik ve çevresel faktörlerin toplamını ifade eder. Toplumda kişilerin bir hastalığa yatkınlığı normal dağılım gösterir. Bu yatkınlık eşik değerini aştığında hastalık ortaya çıkar.

Dudak damak yarıklarının da sendromik (basit) ve nonsendromik (kompleks) tipleri vardır. Herhangi bir sendromla birlikte görülen dudak-damak yarıklarına (S-DDY) bu derlemede yer verilmeyecektir. Ancak bu sendromların en sık rastlananları Van der Woude Syndrome, Ektodermal Displasi ve X'e Bağlı Yarık Damak Ankyloglossia'dır.

Sendromik Olmayan Dudak Damak Yarıkları

Sendromik olmayan dudak damak yarıkları (NS-DDY) kompleks tipte bir genetik hastalığa örnektir. Hastalanmış bireylerin çoğunda bir aile hikayesi yoktur ve kalıtım paternleri incelendiğinde basit bir Mendel tipi kalıtım izlenmez. Ancak birinci derece akrabalar arasında görülme riskinin 40 kat daha fazla olması ve tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre daha büyük bir uyumun izlenmesi NS-DDY'nin genetik kökeninin göstergelerinden biridir.

Çalışmalar 3-14 genin etkileşerek NS-DDY'yi kompleks heterogenez bir hastalık yaptığını gösterir. Aynı genin mutasyonuna sahip çok az insan olması ve olası farklı genetik alt kümeleri tanımlayacak metodların olmaması sorunlu genlerin belirlenmesini zorlaştırır.

Dudak ve Damak Yarıklarının Oluşumundan Sorumlu olan ve Aday olan Genler

Bugüne kadar dudak damak yarıklarının oluşumundan sorumlu olduğu tespit edilmiş (T-box transcription factor-22, Poliovirus receptor-like-1 ve Interferon regulatory factor-6) ve halen aday gen olarak kabul edilen (Trans-

forming growth factor-alpha, Drosophila msx homeobox homolog-1, 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase, Transforming growth factor-beta-3 ve diğer aday genler) genler üzerinde pek çok genetik çalışma yapılmıştır. Kimi araştırmacılar bu genler ile hastalık arasında pozitif, kimileri de negatif ilişki bulmuştur.⁸

Halen aday genler ile oral yarıkların arasında keskin bir bağlantı bulunamamıştır. Hastalığın meydana gelmesinde birden fazla gen, hatta gen gruplarının çevre faktörleri ile etkileşimi olduğu bir gerçektir. Bu konuda daha fazla populasyon taramasına ihtiyaç duyulmaktadır. Türkiye'de konu ile ilgili yapılmış çok az sayıda istatistiksel çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Gazi Üniversitesi hastanesinde 1988 - 2005 yılları arasındaki 17.259 canlı doğumların 5/10.000'inde oral dudak-damak yarığı saptanmıştır.⁹ Hacettepe Tıp Fakültesinde yapılan başka 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 Ancak, her iki çalışmada da vakaların genetik temellerine dayalı bilgiler bulunmamaktadır. Aşlar ve arkadaşları (2013) MTHFR geninin Türk toplumunda DDY oluşumu üzerine etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmayı kısa bir süre önce yayınlamışlardır.¹⁰ Ülkemizde genetik analiz temeline dayalı daha fazla sayıda aile veya populasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

DUDAK DAMAK YARIKLARININ OLUŞUMUNDA ROL OYNADIĞI TESPİT EDİLEN GENLER

• T-box transcription factor-22 (TBX22; lokus Xq21.1)

Braybrook ve arkadaşları, geniş bir İzlanda ailesinde ve farklı ülkelerdeki daha küçük ailelerde x-linked damak yarığının oluşumunda TBX22 geninin etkisini gösteren bir çalışma yayınlamıştır.¹¹ Hayvan çalışmaları palatal rafaların oblik konumdan horizontal pozisyona geçmek üzere eleve olduğu dönemde TBX22 ekspresyonunun baskılandığını ve sonucunda damakta yarık meydana geldiğini göstermiştir. Kardeşler arasında yapılan bir diğer çalışmanın sonuçları da TBX22 geninin sadece damak yarığından değil, sendromik olmayan dudak yarı-

ğından da sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.¹²

- **Poliovirus receptor-like-1 (PVRL1; lokus 11q23.3)**

19q13'de lokalize olan PVRL1 ve PVRL2 nonsendromik yarık etiyojisinde rol alan sorumlu genler arasına son zamanlarda eklenen genlerdendir. PVRL1 önce human poliovirus receptör (PVR)'ün benzeşeni olarak tanımlanmış ve sonra poliovirus receptör related 1 olarak isimlendirilmiştir.

PVRL1 damak oluşumu sırasında orta kenar epiteli bölgesinde (medial edge epithelium) eksprese olur. Bu genin ürünü olan protein epitelyal dokulardaki hücre-hücre bağlantılarını oluşturan protein komplekslerinin plazma membran komponentlerinden biridir. Bu gendeki bir mutasyon veya polimorfizm damak yarıklarının oluşumasebep olacaktır. PVRL1 mutasyonu, Margarita adasında ektodermal displazi ve yarık sendromuna (CLPED1) neden olmuştur.^{13,14}

Kuzey Venezuela'dan çıkan bir çalışmada PVRL1 geninin sadece damakta değil, dudakta da etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵

- **Interferon regulatory factor-6 (IRF6; lokus 1q32)**

IRF (İnterferon regulatory transcription factor) interferonların transkripsiyonunu düzenleyen proteinlerdir. IRF6, interferon regulatory transcription factor (IRF) ailesinin bir üyesidir ve bağ dokusu formasyonu ile ilgilidir.

IRF6 geninin, üst dudak ve primer damak oluşumu sırasında ektoderm füzyonunda etkili olduğu rapor edilmiştir. IRF6 gen mutasyonunun, Van der Woude sendromunun oluşumunda da rol oynadığı bilinmektedir.¹⁶ Dolayısıyla vakaların yaklaşık %85'inde yarık dudak ve damakla beraber alt dudak piti, %15'inde alt dudak piti olmadan izole yarık izlenmiştir.¹⁷ Son zamanlarda IRF6'daki single nucleotide polymorphisms (SNPs) ve nonsendromik dudak damak yarıkları arasında linkage disequilibrium olarak bilinen iki ya da daha fazla lokus üzerindeki alellerin arasındaki sıradan olmayan ilişkiye dair bilgiler rapor edilmiştir. İnce Asyalı, Avrupalı, Güney Amerikalıların

da bulunduğu 10 populasyon çalışmasında IRF6'da ve çevresindeki 36 SNPs incelenmiştir. Değişen SNP aktarımı bütün populasyonlarda tespit edilmiştir.¹⁸

IRF6 geni ağırlıklı olarak sendrom ile birlikte izlenen dudak damak yarıklı vakalarda etkili olsa da, sendromu bulunmayan yarık vakalarında da etkin bulunmuştur.

DUDAK DAMAK YARIKLARININ OLUŞUMUNDA ADAY GENLER

- **MSX homeobox homolog-1 (MSX1; lokus 4p16)**

MSX1 olarak da bilinen Msh homeobox 1 insanlarda MSX1 geni olarak kodlanan bir proteindir. Araştırmalar bazı populasyonlarda MSX1 mutasyonlarının nonsendromik dudak damak yarıklarına katkıda bulunduğunu göstermiş. Bu sebeple pek çok deneysel DDY çalışmasında MSX1 geni mutasyona uğratılmış fareler kullanılmıştır. Kol bacak oluşumunda, baş-yüz bölgesinin gelişiminde, özellikle odontogenezis rol oynar. Eskiden Homeobox 7 olarak bilinen bu genin mutasyonu; nonsendromik dudak damak yarıkları, Witkop sendromu,¹⁹ Wolf-Hirschorn sendromu ve otozomal dominant hipodonti ile ilişkilendirilir.

MSX1 inaktivasyonu farelerde yarık damak, diş agenesizi ile sonuçlanmış, maxilla fenotipini kısaltmıştır.²⁰ Bu bulgu herediter diş agenesizi olan Alman bir ailede MSX1 mutasyonunu tanımlamaya yardımcı olmuştur ve bu gendeki mutasyonun nonsendromik dudak damak yarıklarında kısmen etiyojik olabileceği ileri sürülmüştür.²¹ Çalışmalar MSX1'de ki DNA varyasyonlarının yarık dudak, damakla ilişkili olduğunu ve nonsendromik orafasiyal yarıklı hastaların %2'sinde bu mutasyon izlendiğini göstermiştir.²²⁻²³ Bulgular MSX1'in hem primer hem sekonder palatogenezde rol oynadığını rol oynadığını göstermiştir. Farklı populasyon çalışmalarında MSX1'in rolü desteklenmiştir.²⁴⁻²⁶

Taştan ve arkadaşlarının 71 dudak damak yarıklı birey ve 80 kişilik kontrol grubundan oluşturdukları çalışmada Türk populasyonunda MSX1 geninin 4 varyantı ile DDY arasındaki ilişkiyi incelemişler. Araştırmacılar, iki gen bölgesinin (MSX1-SNP4 ve MSX1-SNP5) mutasyonlarının Türk populasyonunda dudak

damak yarıklarının oluşumunu tetiklediğini tespit etmişlerdir.²⁷ Yine çok farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda MSX1 geni ile dudak-damak yarıkları arasında sıkı ilişki bulunduğu rapor edilmiştir.

Dudak-damak yarıklarının etiyolojisinde MSX1 geninin diğer genlerle olan ilişkileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Jugessur ve ark. (2003), TGFA TaqI'in MSX1 CA genotipini değiştirebileceğini göstermişlerdir.²⁶

• **Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR; lokus 1p36.3)**

Nöral tüp defektleri ile folik asit eksikliğinin ilişkili olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

5,10 Metylenetetrahidrofolate reductase (MTHFR) enzimi folat metabolizması içinde 5,10-metylenetetrahidrofolate'ı 5-methyltetrahidrofolate'a çevirmekten sorumludur. MTHFR C677T tek-nükleotid polimorfizmi nöral tüp defektleri ile ilişkili bulunmuştur.²⁸ MTHFR C677T genotip bulunan anne adayının dudak damak yarıklı bir bebek sahibi olma ihtimali 4.6 kat daha fazla olarak rapor edilmiştir.²⁹ Hamilelik döneminde mevcut olan folik asit eksikliğinin MTHFR üzerinden dudak damak yarığı oluşturma ihtimali ise 10 kat fazla olarak bulunmuştur.³⁰ Ülkemizde yayınlanan yeni bir çalışmada da MTHFR C677T polimorfizminin Türk popülasyonunda dudak damak yarığı oluşturma ihtimali istatistik olarak önemli düzeyde bulunmuştur.¹⁰

• **Transforming growth factor alpha (TGFA; lokus 2p13)**

TGFA bir memeli büyüme faktörüdür ve 2. kromozomun kısa kolunun 13. lokusunda (2p13) lokalize bir genidir. TGFA özellikle kanser hastalıklarında etkin bir gen olarak bilinmektedir. Ancak Cheneviz-Trench ve arkadaşları 1992 yılında bu genin dudak ve/veya damak yarıklarının oluşumunda rol oynayan aday genlerden biri olduğunu rapor etmişlerdir.³¹

Farelerde yapılan deneylerde craniofasial gelişim sırasında birleşen palatal rafların medial kenar epitelizeasyonunda TGFA geni etkisi izlenmiştir.³²

Avrupa'daki dudak damak yarıklı bireyler ile TGFA arasındaki ilişkinin büyüklüğü 0.62'dir. Yani TGFA marker alelinin heterozigot anne babadan hasta çocuklara aktarılma sıklığı %62'dir. Bu istatistik orofasiyal yarıklardaki TGFA etkisini göstermektedir.

• **Transforming growth factor beta 3 (TGF-β3; lokus 14q24)**

TGF-β üç farklı izoform TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 olarak ortaya çıkar. TGF-β3; hücre differansiyonu, proliferasyonu gibi pek çok hücre fonksiyonunu kontrol eden bir proteindir. Bağışıklık sisteminde, kanserde, Marfan sendromunda, diabette ve kalp hastalıklarında aktif rol oynar.

Palatal füzyondaki anahtar komponentlerden biri TGF-β3'dir. TGF-β3'ün palatal gelişim sürecindeki ekstraselüler matrix formasyonunda ve hücre adhezyonda görev alan molekülleri düzenlediği bilinmektedir. Dolayısıyla, TGF-β3 mutasyon veya polimorfizminin damak yarıklarına sebep olabileceği rapor edilmiştir.³³⁻³⁴

Fare palatogenezisi 12. ve 15. embriyonik günlerde meydana gelir. Palatal raflar, iki taraflı maxiller çıkıntılardan büyürler. 14. embriyonik gün civarında horizontal pozisyona yükselirler. Füzyondan önce orta hatta yapışik hale gelirler. Bu süreçlerin birleşmesinin ilk aşamasında medial edge epithelium (MEE) hücreleri her iki sürecin mezenşimini birbirinden ayıran midline epithelium seam'i (MES) oluşturur. Ardından MES mezenşimal devamlılığa izin verecek şekilde aşınmaya uğrar. TGF-β3 yıkımında palatal raflar normal büyür, normal ve simetrik yükselirler ve hatta 14. embriyonik günde orta hatta birbirlerine yaklaşır. Ancak füzyon başarısızdır ve mezenşimal devamlılık bozulur. Primer defekte epiteliyal malfonksiyon neden olur.³³

Farelerde yarıklı damakla birlikte izlenen TGF-β3 eksikliği insanlarda da TGF-β3 ve DDY arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalara yön vermiştir. Hayvan çalışmalarında inaktivasyonları sonucu orofasiyal yarıklı oluşturan ve TGF-β3 ve yakınındaki BMP4 ve PAX9 olarak bilinen iki genin de bu pozitif bulguya sebep olabileceği ya da sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Gelecekte sendromsuz dudak damak yarıklarında etkisi tespit edilen veya aday kabul edilen genler üzerine yapılacak çalışmalar mutlaka daha büyük popülasyonlar üzerinde ve/veya aileler üzerinde yürütülmelidir. Kalıtım riski taşıyan ebeveynler koruyucu önlemler, beslenme, yaşam tarzı ve kimyasallar konusunda bakımından bilgilendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Passarge E. Color Atlas of Genetics. Thieme, NY. Türkçe çevirmen ve çeviri Editörleri: Prof. Dr. Güven Lüleci, Prof. Dr. Meral Sakızlı, Prof. Dr. Özgül Alper, 3. Baskı, 2009
2. Bozkaya ÖG. Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18:2:147-53.
3. Moore KL., Persaud TVN. Klinik yönleriyle insan embriyolojisi. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Hakkı Dalçık, Prof. Dr. Mehmet Yıldırım. Nobel Tıp Kitabevi, 2009.
4. Meckel JF. Beitrage zur Gesichishte des menschlichen Foetus. Beitr Verlag Anat. 1808;1:72.
5. Millard R. Cleft craft: Bilateral and Rare Deformities. Little, Brown, 1976.
6. Veau V. Bec de Lievre. Hypothese sur la malformation initiale. Ann Anat Pathol Paris. 1935;12:389.
7. Dudak ve Damak Yarıkları. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Yücel Erk, Doç. Dr. Figen Özgür. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, 1999.
8. Kohli SS, Kohli VS. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. J Oral Maxillofac Pathol. 2012 Jan-Apr; 16(1): 64–72.
9. Uğar DA, Semb G. The prevalence of anomalies of the upper cervical vertebrae in subjects with cleft lip, cleft palate, or both. Cleft Palate Craniofac J. 2001;38(5):498-503.
10. Aşlar D, Özdiler E, Altuğ AT, Taştan H. Determination of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gene polymorphism in Turkish patients with nonsyndromic cleft lip and palate. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013 May 28. doi: pii: S0165 - 5876(13) 00181-X. 10.1016/j.ijporl. 2013.04.022. [Epub ahead of print]
11. Braybrook C et al. The T-box transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. Nat Genet. 2001;29:179–83.
12. 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;106:345–50.
13. Warrington A et al. Genetic evidence fort he role of loci at 19q13 in cleft lip and plate. J Med Genet 2006; 43:e26.
14. Suzuki K et al. Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia. Nat Genet. 2000;25:427–30.
15. Sözen MA, Suzuki K, Tolarova MM, Bustos T, Fernández Iglesias JE, Spritz RA. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. Nat Genet. 2001;29:141–2.
16. Burdick AB. Genetic epidemiology and control of genetic expression in van der Woude syndrome. J Craniofac Genet Dev Biol Suppl. 1986;2:99–105.
17. Kondo S et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. Nat. Genet. 2002;32(2):285–9.
18. Zucchero TM et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. N. Engl. J. Med. 2004;351(8):769–80.
19. Altuğ AT, İşeri H. Witkop tooth and nail syndrome and orthodontics. The Angle Orthodontist. The Angle Orthodontist 2008;78(2):370–380.
20. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. Nat Genet. 1994;6(4):348-56.

21. van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet.* 2000;24(4):342-3.
22. Jezewski PA et al. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):399-407.
23. Suzuki Y et al. In a Vietnamese population, MSX1 variants contribute to cleft lip and palate. *Genet Med.* 2004 May-Jun;6(3):117-25.
24. Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA: Genetic Factors and Orofacial Clefting. *Semin Orthod.* 2008; 14(2): 103-114.
25. Blanco R et al. Evidence of a sex-dependent association between the MSX1 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Chilean population. *Hum Biol.* 2001 Feb;73(1):81-9.
26. Jugessur et al. Variants of developmental genes (TGFA, TGFB3, and MSX1) and their associations with orofacial clefts: a case-parent triad analysis. *Genet Epidemiol.* 2003;24(3):230-9.
27. Taştan H, Özdiler E, Altug AT, Senol A, Halatlı E, Sancak Ö. IRF6 and MSX1 Gene Polymorphisms In Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. [SUBMITTED] *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*
28. van der Put NM et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet.* 1995;346:1070-1.
29. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Maternal MTHFR genotype contributes to the risk of non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet.* 2002;39:368-9.
30. van Rooij IA et al. Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol.* 2003;157:583-91.
31. Chenevix-Trench G et al. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci. *Am J Hum Genet.* 1992;51(6):1377-85.
32. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167-78.
33. Saleem S, Rajendran R, Moinak B, Anna J, Pramod BJ. Evidence for transforming growth factor-beta 3 gene polymorphism in non-syndromic cleft lip and palate patients from Indian sub-continent. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):e197-200.
34. Vieira AR, Orioli IM. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate. *ASDC J Dent Child.* 2001;68(4):272-9, 229.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Erhan ÖZDİLER
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti Anabilim Dalı,
06500 Beşevler, ANKARA
Tel: 0 (312) 296 56 47
Faks: 0 (312) 212 39 54
E-mail:ozdiler@ankara.edu.tr