

FETAL OTOPSİLERDE YARIK DAMAK - YARIK DUDAK VE EŞLİK EDEN ANOMALİLER

Cleft Lip and/or Palate in Fetal Autopsies: Spectrum of Associated Anomalies

Esra ÇOBANKENT AYTEKİN¹, Havva Serap TORU²

ÖZET

Amaç: Yarık dudak/damak (YD/D), yarık dudak ve yarık damak dahil olmak üzere yüz yarıkları coğrafi ve etnik faktörlere bağlı olarak 10000 doğumda 9,1 oranında görülen en yaygın konjenital kraniofasiyal anomalidir. Erkeklerde daha sık görülür. Etiyolojisi, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir yapıya sahiptir. YD/D, prognozu ve yönetimi önemli ölçüde etkileyebilen çeşitli konjenital anomalilerle birlikte bulunabilir. En sık ilişkili anomaliler arasında konjenital kalp defekti ve iskelet anomalileri bulunur. Bu çalışmanın amacı, fetüs otopsiğinde YD/D yaygınlığını ve eşlik eden diğer anomalileri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010 ile Ocak 2020 arasında YD/D olan 26 fetüs üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma değerlendirildi. Bu yıllar arasında 808 fetal otopsi raporu ve dosyası analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 808 fetal otopsi vakasının 26'sında (%3,2) YD/D tespit edilmiştir. Olguların %69,2'si (n=18) erkek, %30,8'i (n=8) kız olup, erkek cinsiyet baskınlığı saptandı. Olguların %26,9'u sadece yarık dudak, %7,7'si sadece yarık damak ve %65,4'ü YD/D içeriyordu. YD/D vakalarının %53,8'inde YD/D dışında anomali ve/veya malformasyon görülmüştür. En sık eşlik eden bulgu dismorfizm bulgusu olurken (%65,4); %42,3 oranı ile en sık gözlenen ilişkili sistem anomalisi kas iskelet sistem anomalileri oldu. Fenotipik özelliklerine göre aralarında Trizomiler, Fryns sendromu ve Edwards sendromu yer alan 10 sendromik olgu ve 4 amniyotik bant sekansı tespit edildi.

Sonuç: Fetal otopsi serileri, YD/D'ye eşlik eden anomalilerin spektrumu hakkında değerli bilgiler sağlar. Fetal otopsi hem prenatal tanıyı kesinleştirici hem de genetik hastalıklar açısından ön tanı koydurucu veriler sunar. Böylece annenin gelecekteki gebelik yönetimini ve ebeveynlerin danışmanlığını geliştirebilecek değerli bilgiler elde edilir.

Anahtar Kelimeler: Yarık Dudak; Yarık Damak; Fetüs; Otopsi; Anomali

ABSTRACT

Objective: Cleft lip/palate (CL/P), including cleft lip and cleft palate, is the most common congenital craniofacial anomaly, occurring at a rate of 9.1 per 10,000 births, depending on geographic and ethnic factors. Its incidence in males is nearly twice that in females. Its etiology is multifactorial, involving genetic predisposition and environmental influences. CL/P may be associated with a wide variety of congenital anomalies that can significantly affect its prognosis and management. The most common associated anomalies include congenital heart defects and skeletal anomalies. The aim of this study is to evaluate the prevalence of cleft lip and palate and other associated anomalies in fetal autopsies.

Material and Methods: A retrospective study conducted on 26 fetuses with CL/P between January 2010 and January 2020 was evaluated. During these years, 808 fetal autopsy reports and files were analyzed.

Results: In our study, CL/P was detected in 26 (3.2%) of the 808 fetal autopsy cases. 69.2% of cases (n=18) were male and 30.8% (n=8) were female, indicating a male predominance. Of the cases, 26.9% (n=7) had cleft lip only, 7.7% (n=2) had cleft palate only, and 65.4% (n=17) had both cleft lip and cleft palate. In 53.8% of the CL/P cases, additional anomalies and/or malformations other than CL/P were present. Associated anomalies were most frequently detected in fetuses with both cleft lip and cleft palate (64.3%). The most common associated finding was dysmorphism (65.4%), while the most frequently observed associated system anomaly was musculoskeletal system anomalies (42.3%) anomalies were present. Based on phenotypic characteristics, 10 syndromic cases, including Trisomies, Fryns Syndrome, and Edwards Syndrome, and 4 amniotic band sequences were identified.

Conclusion: Fetal autopsy series provide valuable information about the spectrum of anomalies associated with CL/P. Fetal autopsy provides data that both confirms prenatal diagnosis and provides preliminary diagnostic data for genetic diseases. This provides valuable information that can improve the mother's future pregnancy management and parental counseling.

Keywords: Cleft Lip; Cleft Palate; Fetüs; Autopsy; Anomaly

¹Konya Numune Hastanesi,
Patoloji Kliniği,
Konya,
Türkiye.
²Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Antalya,
Türkiye.

Esra ÇOBANKENT AYTEKİN, Uzm. Dr.
(<https://orcid.org/0000-0002-0500-7987>)
✉ esracobankent@hotmail.com

Havva Serap TORU, Prof. Dr.
(<https://orcid.org/0000-0002-4438-0434>)
✉ serap_toru@yahoo.com

İletişim:

Uzm. Dr. Esra ÇOBANKENT AYTEKİN
Konya Numune Hastanesi, Patoloji
Kliniği, Konya, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 07.11.2025

Kabul tarihi/Accepted: 12.01.2026

DOI: 10.16919/bozoktip.1826348

Bozok Tıp Derg 2026;16(1):87-93
Bozok Med J 2026;16(1):87-93

GİRİŞ

Yarık dudak ve damak (YD/D) tipleri, sadece yarık dudak, sadece yarık damak ve YD/D şeklinde olup bu anomaliler; coğrafi ve etnik faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte 10.000 doğumda 9,1 oranında görülen en yaygın konjenital kraniyofasiyal anomalilerdir (1,2).

Etiyolojisinde genetik yatkınlık ve çevresel etkiler olmak üzere multifaktöriyel bir yapı vardır (3). Kesin mekanizmalar henüz net olmasa da, hem kalıtsal faktörler hem de yüz gelişiminin kritik döneminde (gebeliğin ikinci ve üçüncü ayları) teratojenik maruziyetler rol oynamaktadır. Sigara, alkol tüketimi, gebelik öncesi diyabet, anti-konvülsan kullanımı ve folat eksikliği gibi çeşitli maternal durumlar ve maruziyetler majör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Dahası, ileri anne yaşı kromozomal anormalliklerin ve plasenta disfonksiyonunun artmasıyla ilişkilendirilirken psikolojik stres, olumsuz obstetrik öykü ve gebelik hipertansiyonu da riske katkıda bulunabilir (3-6).

YD/D izole anomaliler olacağı gibi prognozu ve tedavi yönetimini önemli ölçüde etkileyebilen çok çeşitli konjenital anomalilerle birliktelik gösterebilir. Sonuç olarak, doğum öncesi YD/D tanısı konulan birçok fetüs, eşlik eden ölümcül anormalliklerin varlığı nedeniyle terme ulaşmamaktadır. Bu vakalar, intrauterin veya erken neonatal ölüm veya gebeliğin sonlandırılması riski altındadır (7-9). YD/D izole vakalar çoğunluğu oluşturur ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara kıyasla daha fazladır (8). İzole olmayan yarıklar sıklıkla tanımlanmış bir sendromun parçasıdır ve sıklıkla kromozomal anormalliklerle bağlantılıdır (5,8,10,11). Veri toplama sürecindeki farklılıklar nedeniyle bildirilen sıklık oranları büyük ölçüde değişmekle birlikte anomaliler ile birliktelik görülme sıklığı %1,5 ile %63,4 arasındadır (2,8,12-15). En sık ilişkili anomaliler arasında YD/D dışı yüz anomaliler, nöral tüp defektleri (NTD), konjenital kalp defektleri, iskelet anomalileri, ve genitoüriner malformasyonlar bulunur (8,13-17). Sendromik vakalarda YD/D, Trizomi 18, Trizomi 13, Fryns Sendromu, Van der Woudesendromu, Pierre Robin sekansı ve 22q11.2 delesyon sendromu gibi iyi tanımlanmış klinik tabloların bir bileşenidir (5,10,11,18,19). İzole olmayan YD/D'ye sahip birçok fetüs doğuma ulaşamayabilir; intrauterin ya da erken neonatal ölümle karşı karşıya kalabilir (9).

Bu ilişkilerin tanınması, kapsamlı klinik değerlendirme, erken multidisipliner tedavi ve uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, fetüs otopsilerinde yarık dudak- yarık damak yaygınlığını ve eşlik eden diğer anomalileri değerlendirmektir. Anomalili fetus ve bebek olgularında prenatal görüntüleme, genetik inceleme ve postmortem inceleme kesin tanı için gereklidir. Fetal otopsi hem prenatal tanıyı kesinleştirici hem de genetik hastalıklar açısından ön tanı koydurucu veriler sunar. Böylece annenin gelecekteki gebelik yönetimini ve ebeveynlerin danışmanlığını geliştirebilecek değerli bilgiler elde edilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, Helsinki Bildirgesi uyarınca, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir. Kurulun 30 Ekim 2025 tarihinde aldığı onay (karar numarası: TBAEK-1013), önerilen araştırmanın, tıbbi araştırma için tüm bilimsel ve etik standartları (ETOK) karşıladığını doğrulamıştır. Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında bir üçüncü basamak üniversite hastanesi patoloji bölümünde gerçekleştirilen pediatrik ve perinatal otopsi vakalarını içermektedir.

Toplam 808 otopsi raporu incelenmiştir. Bu otopsi vakaları arasında, YD/D anomalisi olan 26 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Veri kaynakları otopsi raporları, radyografiler, fotoğraflar, makroskobik ve mikroskobik bulgular ve klinik kayıtlardan (moleküler analiz, gebelik haftası, anne yaşı ve akrabalık) oluşmaktadır.

Tüm fetal otopsiler, ebeveyn onayı ve klinik bilgiler doğrulandıktan sonra taze materyal üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her fetüs için bir bebek gramı radyografisi çekilmiştir. Standart antropometrik ölçümler (baş-topuk, baş-popo, baş çevresi, ayak uzunluğu, kilo) referans çizelgeleriyle (Wigglesworth) karşılaştırıldı. Vakalar yarık dudak, yarık damak ve yarık dudak/damak şeklinde önce tiplerine göre gruplandırıldı. Daha sonra vakalar izole ve anomali ilişkili iki grup altında gruplandırıldı. YD/D tek başına gözlemlenirse vaka izole grupta değerlendirildi. Bir veya daha fazla ek anomali mevcut olduğunda anomali ilişkili olarak değerlendirildi. Anormallikler de ana organa göre sistem sistem gruplandırıldı.

Kranial, torasik ve abdominal boşluklar en blok

diseksiyon ile açıldı. Grade 3 masere olan fetuslar hariç tüm organlar ölçüldü, tartıldı, fiksasyona tabi tutuldu ve makroskopik olarak incelendi. Her birinden alınan temsili örnekler histoloji için işlendi. Organlar olası yeniden değerlendirme için fiksatifte saklandı. Kesitler H&E ile boyandı; gerektiğinde ek histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayım ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. Veri temizleme, düzenleme ve analizi Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) ve IBM SPSS Statistics sürüm 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 808 fetal otopsi vakasının 26'sında (%3,2) YD/D tespit edilmiştir. Ortalama anne yaşı 31 yıl olup (aralık:20-44), ortalama gebelik haftası 19,04 hafta (aralık: 12-29) olarak hesaplandı ve olguların çoğunun ilk trimesterde olduğu izlendi. Olguların %69,2'si (n=18) erkek, %30,8'i (n=8) kız olup, erkek cinsiyet baskınlığı saptandı. Olguların %26,9'u (n=7) sadece yarık dudak, %7,7'si (n=2) sadece yarık damak ve %65,4'ü (n=17) hem yarık dudak hem yarık damak içeriyordu (Tablo 1). YD/D vakalarının 14'ünde (%53,8) YD/D dışında anomali ve/veya malformasyon görülmüştür (Şekil 1). İlişkili anomaliler en sık yarık dudak ve yarık damak her ikisini içeren fetüslerde (%64,3) tespit edilmiştir. En sık eşlik eden bulgu dismorfizm bulgusu olurken (%65,4);

Tablo 1. Fetal otopsilerde yarık damak yarık dudak patolojilerine ait tanımlayıcı bulgular

	Tüm olgular	İzole	Anomali ilişkili
	n (%)	n (%)	n (%)
Yarık dudak + yarık damak	17 (65,4)	8 (66,7)	9 (64,3)
Sadece yarık dudak	7 (26,9)	3 (25,0)	4 (2,6)
Sadece yarık damak	2 (7,7)	1 (8,3)	1 (7,1)
Toplam	26 (100)	12 (46,2)	14 (53,8)



Şekil 1.

- 1A) Gestasyonel haftası (21 hafta) ile uyumlu vücut ölçülerine ve ağırlığa sahip kız fetüs
- 1B) Direk grafi
- 1C) Yarık damak - yarık dudak deformitesi
- 1D) Oligodaktili sağ-sol el (hipoplastik parmaklar, dijital agenezis)
- 1E) Nöral tüp defekti (ensefalosel), sol oksipitotemporoparietal bölge
- 1F) Subpulmoner (Taussig-Bing) tip çift çıkışlı sağ ventrikül
- 1G) Sağ ayak (hipoplastik parmak ve dijital agenezis)

%42,3 oran ile en sık gözlenen ilişkili sistem anomalisi kas iskelet sistem (KİS) anomalileri oldu (Tablo 2). Dismorfizm bulguları arasında düşük kulak (n=5), kulak gelişim anomalisi (n=1), yarık burun (n=3), burun hipoplazi/aplazi (n=3), göz-göz kapağı dismorfizmi (n=2), mikrognati (n=2) ve hipertelorizm (n=1) izlendi. KİS anomalileri içinde en sık parmak anomalileri tespit edilmiştir (n=7). Ekstremitte pozisyon değişiklikleri (n=6), rizomeli (n=2), sternum gelişim defekti (n=1), skolyoz (n=1), el/ayak agenezi (n=1), radius hipoplazisi ve tibia agenezi (n=1) diğer KİS anomalileriydi. Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri arasında nöral tüp defekti (n=3), hidrosefali (n=1) ve holoprozensefali (n=1) izlendi. Genitoüriner sistem (GÜS) anomalileri arasında renal agenezi (n=2), renal hipoplazi (n=1) ve ambigus genitale (n=1) izlendi. Solunum sistem (SS) anomalileri arasında akciğer agenezi (n=1) ve diafragma agenezisi (n=1) izlendi. Gastrointestinal sistem (GİS) anomalileri arasında ön davar defekti (n=3) ve 1 olguda ektoptik pankreas izlendi. Kardiyovasküler sistem (KVS) anomalileri (n=3) arasında büyük arter transpozisyonu (n=1), subpulmoner (Taussig-Bing) tip çift çıkışlı sağ ventrikül ve lenfanjioma (n=1) izlendi. 1 olguda göbek kordonunda 1 arter 1ven izlendi. Bunların dışında 1 olguda ektoptik dalak ve ektoptik timus izlendi. 26 olguda toplam 40 sistem anomalisi izlendi. Bunların bir kısmı bir arada görülüp fenotipik özelliklerine göre aralarında Trizomiler, Fryns sendromu ve Edwards sendromu yeralan 10 sendromik olgu ve 4 amniyotik bant sekansı tespit edildi (Tablo 3). YD/D anomalisi ilişkili sıklığımız %53,8 olup bu sonuç literatürden yüksek bulunmuştur (2,9,14).

TARTIŞMA

Çalışmamızda 808 fetal otopsi vakasının 26'sında (%3,2) YD/D tespit edilmiştir. Ceylaner ve ark. 2407 fetal otopsiyi değerlendirdikleri çalışmalarında bu oran %0,5 olarak bulunmuş olup bizim oranımız daha yüksek bulunmuştur (20). Bu oranın farklı oluşu farklı çevresel faktörlerin varlığına ve etyolojik etkenlere bağlanabilir. Olguların %69,2'si (n=18) erkek, %30,8'i (n=8) kız olup, erkek cinsiyet baskınlığı literatürle uyumlu olarak bulunmuştur (8, 9, 17). Olguların %26,9 (n=7) sadece yarık dudak, %7,7 (n=2) sadece yarık damak ve %65,4 (n=17) hem yarık dudak hem yarık damak içeriyordu. Zhou ve ark. doğum kusurları gözetimine dayalı YD/D ile ilişkili perinatal ölümler üzerine yapılan ilk sistematik araştırmalarında yarık dudak, yarık damak ve YD/D oranları sırasıyla %24,67, %36,79 ve %38,54 olarak saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda bu oranlar %26,9; %7,7 ve %65,4 şeklinde olup diğerlerine oranla YD/D daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada anomali birliktelik oranı yarık damakta ve YD/D'de daha yüksek bulunurken bizim çalışmamızda birbirine yakın oranlar bulunmuştur.

Mevcut fetal otopsi serimizde olguların %53,8 ek anomaliler görüldü. Önceki çalışmalar YD/D 'de ilişkili anomalilerin oldukça değişken oranlarda olduğunu göstermiştir (2,8,9,17,21-23). Rawashdeh ve Abu-Hawas Asya popülasyonlarında ilişkili anomali sıklığı %14 ve Yi ve ark. çok daha düşük olup %1,5 olarak bildirilmiştir (22,23). Stoll ve ark. %26'lık bir sıklık bildirmiş ve en sık görülen ilişki olarak kardiyovasküler sistem (KVS) anomalileri, özellikle de atriyal septal defektleri belirlemiştir (21). Calzolari ve ark. Avrupa

Tablo 2. Fetal otopsielerde eşlik eden anomalilere ait tanımlayıcı bulgular

	n	%
Dismorfizm	17	65,4
Kas iskelet sistemi	11	42,3
Gastrointestinal sistem	4	15,3
Genitoüriner sistem	4	15,3
Solunum sistemi	2	7,7
Kardiyovasküler sistem	3	11,5
Merkezi sinir sistemi	5	19,2
Sendromik hastalık	10	38,5
Nöral tüp defekti	3	11,5
Toplam	26	100,0

Tablo 3. Fenotipik özelliklerin olası sendromik tanıları

Olası sendrom tanısı	Dismorfizm bulguları	Tanısal olabilecek bulgular
Trizomi 13 (Patau sendromu)	Sol göz açıklığı ve göz kapakları gelişmemiş	-YD/D - sol renal agenezisi -ektopik pankreas dokusu -göbek kordonunda 1 arter 1 ven
Trizomi 18 (Edwards sendromu)	Displastik kulak	-yarık dudak -omfaloselel -her iki el ve ayakta oligodaktili fleksiyon kontraktürü, radius hipoplazisi
Trizomi 13 (Patau sendromu) trizomi 18 (Edwards sendromu)	Düşük kulak	-YD/D -omfaloselel
Trizomi 13(Patau sendromu)	Düşük kulak	-komplet tipte YD/D -renal hipoplazi
Meckel-gruber sendromu		-yarık dudak. - hidrosefali, - sol akciğer agenezisi. - bilateral renal agenezisi
Trizomi 13	Düşük kulak	- komplet tipte YD/D -renal hipoplazi
Fryns sendromu		-yarık damak -anensefali -gastroşizis -dirseklerde hiperpleksiyon, skolyoz ve fırlak topuk deformitesi -sol ayakta 1, 2, 3, 4. Parmaklarda füzyon 5. Parmak rudimente, kısa tibia deformitesi -diyafragma -büyük damar transpozisyonu,
Thanatophoric displazi	Burun orta hatta yarıklanma	--YD/D - Rhizomelik ekstremiteler , fıçı göğüs, platispondili, femurda " fransız telefonu ahizesi " görünümü (radyolojik) femur büyüme plağında düzensizlik ve kontrosit kolonlarında azalma (mikroskopik)
Digeorge sendromu		-Yarık damak -ortadan füzyon içermeyen iki ayrı timik doku -intrapankreatik dalak
Trizomi 13	Düşük kulak ve burun kökü basıklığı	-Yarık dudak -Servikal kistik lenfanjiom -Holoproensefali
Amniyotik Band sekansı Trizomi 13		-YD/D - Nöral tüp defekti (ensefalosel) - Oligodaktili sağ ve sol el (hipoplastik parmaklar, digital agenezis)
Amniyotik bant sekansı	Düşük kulak	-YD/D -Sağ kolda amniyotik band -Sağ ön kol hipoplazisi -Oligodaktili
Amniyotik bant Sekansı	Düşük kulak	Yarık dudak El-ayak agenezisi
Amniyotik bant Sekansı		-YD/D -NTD (meningomyeloselel) frontal bölge -Hipoplazik parmaklar, sol el 2. , 3. ve 4. parmak, sol ayak 1. Parmak -Sağ ayakta amniyotik band

popülasyonlu retrospektif bir çalışmada YD/D vakalarının %47'sinin izole olmadığını, çoğunlukla MSS, KİS ve 3. Sırada KVS anomalileri içerdiğini gözlemlediler (2). Serimizde KVS anomalisi oranı daha düşük olmakla birlikte, KİS ve kraniyofasiyal bulguların daha yüksek oranda saptandığı 3. sırada ise çoğunluğunu NTD'lerin oluşturduğu MSS anomalileri görülmüştür. Benzer şekilde, Sekhon ve ark. çalışmalarında en sık fasiyal dismorfizmin bunu takiben KİS ve MSS anomalilerinin, Lilius ve ark. ise KİS anomalilerinin baskın bulgu olduğunu bildirmiştir (8).

Bölgesel çeşitliliğe ve çalışılan populasyon çeşitliliğine bağlı olarak değişmekle birlikte çoğu yazar bizim çalışmamızda da olduğu gibi MSS, yüz bölgesinin, ekstremitelerin ve KVS'nin en sık etkilenen sistemler olduğu konusunda hemfikirdir (2,8,13,16,17,22).

Sendromik ilişkiler bir diğer önemli boyuttur. Serimizde fenotipik özellikleri dikkate alındığında trizomi 13, trizomi 18 (Edwards sendromu) ve Fryns sendromu dahil olmak üzere 10 olguda sendrom, dört olguda amniyotik bant sekansı görüldü. Benzer sendromik spektrumlar literatürde bildirilmiştir (2,8,11,19). Bu gözlemler, YD/D'nin genellikle izole bir anomaliden ziyade çoklu sistem bozukluğunun bir parçasını temsil ettiğini ve yüz morfogenezinin kritik döneminde mezodermal ve ektodermal göçün ortak bozulmalarını içerdiğini desteklemektedir. Ayrıca eş zamanlı ortak etiyolojik etken nedeni ile de farklı sistem anomalileri eş zamanlı görülebilir. Örneğin folik asit eksikliği hem NTD hem de YD/D ortak etiyolojik neden olabilir ya da kromozomal defektler eş zamanlı birçok anomaliye neden olabilir.

Anomali birlikteliği olan fetuslarda özellikle yaşamla bağdaşmayacak şekilde birçok anomalinin bir arada varlığı ölü doğum riskini artırmakla birlikte çalışmamızda da görüldüğü gibi izole yarık damak yarık dudak vakalarında da ölüm görülmüştür. Heinke ve ark.'nın Ulusal Doğum Kusurları Önleme Çalışması'nda ki bulgularına göre ölü doğum riski, belirli konjenital anomali türlerine göre önemli ölçüde değişmektedir. 1000 etkilenen fetüste bu risk 11 ile 490 arasında değişmekte olup bu oran genel popülasyondaki normal ölü doğum riskine göre önemli ölçüde yüksektir. Özellikle, yarık damaklı veya yarık dudak ve iskelet sistem defektleri gibi genellikle yaşamla uyumlu kabul edilen anomalilerde bile beklenmedik

şekilde yüksek ölü doğum riski görülmüştür (19). Bu sonuçlar, ek maternal, fetal veya çevresel faktörlerin yapısal anomaliyle etkileşime girerek fetal sağkalımı tehlikeye atabileceğini düşündürmektedir. Mesela, göbek kordonu daralmasına neden olan amniyotik bantlar, annede gebelik öncesi diyabet veya teşhis edilmemiş kromozomal ve genetik anormallikler gibi ortak etiyolojik mekanizmalar, hem konjenital anomalilere hem de ölü doğumlara yatkınlık yaratabilir. Ayrıca, yapısal anomalileri olan fetüsler obstetrik komplikasyonlara daha yatkın olabilir ve bu da intrauterin ölüme karşı duyarlılıklarını artırabilir.

SONUÇ

Sonuçlarımız YD/D ile ilişkili anomali spektrumu hakkında otopsi temelli kanıtlar sunmaktadır. Kas-iskelet sistemi ve dismorfik bulguların baskınlığı ve birden fazla anomalilerin bir arada olduğu sendromik vakaların tanımlanması, kapsamlı fetal muayenenin önemini vurgulamaktadır. Bu ilişkilerin belirlenmesi, daha doğru genetik danışmanlığı, hedefli doğum öncesi gözetimi ve kraniyofasiyal yarıkları sistemik malformasyonlara bağlayan gelişimsel yolların daha iyi anlaşılmasını desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif tasarımı ve nispeten küçük örneklem büyüklüğü, daha az sıklıkta görülen ilişkileri veya ince fenotipik bulguları tespit etmede istatistiksel gücü kısıtlamış olabilir. İkinci olarak, sitogenetik ve moleküler analizler çoğu vaka için mevcut olmadığından, sendromik tanıları doğrulama veya yeni genetik değişiklikleri tespit etme yeteneği sınırlıdır. Üçüncü olarak, çalışma popülasyonu fetal otopsilere oluşturduğu için, bulgular şiddetli veya ölümcül YD/D formlarını aşırı temsil ediyor olabilir ve doğrudan canlı doğan bebeklere genelleştirilemez. Ayrıca, ilaç maruziyeti, beslenme durumu ve çevresel risk faktörleri gibi maternal klinik veriler sistematik olarak kaydedilmemiştir ve bu da çok faktörlü etyolojilerin değerlendirilmesini engellemiştir.

Gelecekteki araştırmalar, YD/D oluşumunun altında yatan gelişimsel yolları ve sistemik ilişkilerini aydınlatmak için kapsamlı genomik testler, yüksek çözünürlüklü doğum öncesi görüntüleme ve prospektif klinik takibi entegre etmelidir. Standartlaştırılmış tanı protokolleri oluşturmak ve

doğum öncesi danışmanlığı iyileştirmek için patoloji, genetik ve perinatoloji birimleri arasında çok merkezli iş birliği şarttır. Morfolojik, genetik ve epidemiyolojik verilerin bir araya getirilmesiyle gelecekteki çalışmalar risk sınıflandırmasını iyileştirebilir ve kompleks veya sendromik YD/D anomalilerinin erken teşhisine ve önlenmesine katkıda bulunabilir.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;54(2):175-88.
- Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F, et al. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(6):528-37.
- 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.
- Chen X, Lin L, Zhong Q, Wu H, Zheng Z, Zhang B, et al. Factors related to the occurrence of fetal birth defects and the construction of a Nomogram model. *Pediatric Health Med Ther*. 2024;Volume 15:289-98.
- Paaske EB, Garne E. Epidemiology of orofacial clefts in a Danish county over 35 years - Before and after implementation of a prenatal screening programme for congenital anomalies. *Eur J Med Genet*. 2018;61(9):489-92.
- Farladansky-Gershnel S, Gluska H, Halevi N, Kotser N, Sharon-Weiner M, Schreiber H, et al. Cleft Lip and/or Cleft Palate: Prenatal Accuracy, Postnatal Course, and Long-Term Outcomes. *Children (Basel)* 2022;9(12):1880.
- Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses - Bergé - 2001 - *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(5):422-31.
- Sekhon PS, Ethunandan M, Markus AF, Krishnan G, Rao CB. Congenital Anomalies Associated with Cleft Lip and Palate—An Analysis of 1623 Consecutive Patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(4):371-78.
- Zhou X, Jiang Y, Fang J, Wang H, Xie D, Kuang H, et al. Incidence of cleft lip and palate, and epidemiology of perinatal deaths related to cleft lip and palate in Hunan Province, China, 2016-2020. *Sci Rep*. 2023;13(1):10304.
- Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, Mink Van Der Molen AB, Van Den Boogaard M-JH. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *J Med Genet*. 2012;49(8):490-8.
- Lilius GP. Clefts with Associated Anomalies and Syndromes in Finland. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*.1992;26(2):185-96.
- Vibert F, Schmidt G, Löffler K, Gasiorek-Wiens A, Henrich W, Verlohren S. Accuracy of prenatal detection of facial clefts and relation between facial clefts, additional malformations and chromosomal abnormalities: a large referral-center cohort. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;309(5):1971-80.
- Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of Cleft Lip and Palate and Risks of Additional Malformations. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998;35(1):40-5.
- Shafi T, Khan MR, Atiq M. Congenital heart disease and associated malformations in children with cleft lip and palate in Pakistan. *Br J Plast Surg*. 2003;56(2):106-9.
- Manzoor U, Saad M, Ali S, Bano S, Shahzad U, Zain M. Prevalence and Types of Congenital Anomalies in Singleton Pregnancies at a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. 2024;16(12):e76506.
- Abdollahi Fakhim S, Shahidi N, Lotfi A. Prevalence of Associated Anomalies in Cleft Lip and/or Palate Patients. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(85):135-9.
- Yan S, Yu Q, Zhou H, Huang R, Wang Y, Ma C, et al. Association of prenatal Cleft Lip and Palate ultrasound abnormalities with copy number variants at a single Chinese tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):152.
- Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH. Craniofacial Syndromes: *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(1):128e-53e.
- Heinke D, Nestoridi E, Hernandez-Diaz S, Williams PL, Rich-Edwards JW, Lin AE, et al. Risk of Stillbirth for Fetuses With Specific Birth Defects. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):133-40.
- Ceylaner G, Ceylaner S, Günyeli İ, Ekici E, Celasun B, Danışman N. Evaluation of 2407 fetuses in a Turkish population. *Prenat Diagn*. 2007;27(9):800-7.
- Stoll C. Malformations congénitales: fente labiale et/ou palatine. *Arch Pediatr*. 2000;7:361-4.
- Rawashdeh MA, Jawdat Abu-Hawas B. Congenital Associated Malformations in a Sample of Jordanian Patients With Cleft Lip and Palate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(10):2035-41.
- Yi NN, Yeow VK, Lee ST. Epidemiology of cleft lip and palate in Singapore--a 10-year hospital-based study. *Ann Acad Med Singap*. 1999;28(5):655-9.