

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRENATAL VEYA POSTNATAL DÖNEMDE SAPTANAN
OROFASİYAL YARIKLANMA DEFECTLERİNDE TANISAL
DAĞILIM VE GENETİK ETİYOLOJİ**

Dr. Işıl BİLGİÇ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2019**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRENATAL VEYA POSTNATAL DÖNEMDE SAPTANAN
OROFASİYAL YARIKLANMA DEFECTLERİNDE TANISAL
DAĞILIM VE GENETİK ETİYOLOJİ**

Dr. Işıl BİLGİÇ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER' e,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı desteklerden dolayı Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE' ye,

Çalışmamın istatistiksel analiz aşamasında sabırla çalışan Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm hocalarıma,

Beni yetiştiren, bugüne gelmemde özveri ve sabırları ile her zaman yanımda olan sevgili annem Gülay ZARALIOĞLU ve babam İbrahim ZARALIOĞLU'na,

Sabriyla hep destekçim olan, sevgili eşim, hayat arkadaşım Ahmet Alp BİLGİÇ'e,

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Işıl BİLGİÇ

ÖZET

Bilgiç I. Prenatal veya postnatal dönemde saptanan orofasiyal yarıklanma defektlerinde tanısal dağılım ve genetik etiyoloji, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019. Doğumda en sık görülen konjenital anomaliler arasında yer alan orofasiyal yarıklar embriyonel dönemde yüz oluşumuna katılan yapıların füzyon defektlerinden meydana gelirler. Genel olarak bu anomaliler üç grup altında incelenirler; yarık dudak, yarık damak ve yarık dudak ve yalnız yarık damak. Bununla beraber diğer yüz yarıkları da vardır. Orofasiyal yarıklanma defektleri, hasta ve aile bireyleri için her zaman endişe verici bir durum olmuştur. Bu çalışmanın amacı orofasiyal yarıklanma defekti olan hastaların klinik bulgularını değerlendirmek, tanısal dağılımlarını belirlemek ve etiyolojik nedenleri araştırmaktır. Araştırma popülasyonu Eylül 2008-Temmuz 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'na prenatal veya postnatal dönemde saptanan orofasiyal yarıklanma defekti nedeniyle başvurmuş olan 520 hastadan oluşmuştur. Bu hastalardan 271'inin (%52,1) kız, 249'unun (%47,9) erkek olduğu, tüm hastaların %54,2'sini (n=282) izole damak yarıkları, %38,8'ini (n=202) dudak ve damak yarıkları %4,8'ini (n=25) izole dudak yarıkları, %2,2'sini (n=11) diğer yüz yarıkları ise oluşturduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımı dudak ve damak yarık tipleri arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,514). Hastaların tanısal dağılımında %87,9'unun (n=457) sendromik, %12,1'inin (n=63) izole olduğu, sendromik olan hastaların %55,1'inin (n=252) izole damak yarığı, %38'inin (n=174) yarık dudak ve damak, %4,3'ünün (n=20) izole yarık dudak olduğu saptanmıştır. Genetik tanıları açısından yapılan değerlendirmede hastaların %14'ünde (n= 64) tek gen hastalıkları, %6,3'ünde (n=29) mikrolelesyon/delesyon ve duplikasyon sendromları, %4,4'ünde (n=20) kromozom anomalileri ve %17,5'inde (n=80) diğer genetik tanıları saptanmıştır. Sendromik olup genetik tanı açısından sınıflandırılamayan grup hastaların %57,8'ini (n=264) oluşturmuştur. Eşlik eden diğer anomaliler açısından yapılan değerlendirmede, hastaların %67,2'sinde (n=272) kardiyovasküler sistem anomalileri, %49,4'ünde (n=121) santral sinir sistem anomalileri ve %45,2'sinde (n=56) vertebra anomalilerinin eşlik ettiği saptanmıştır. İzole damak yarığı olan

hastalarla, yarık dudak ve damak hastalarının işitme kaybı olduğu saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$).

Hastaların %85,1'ine ($n=246$) kromozom, % 54'üne($n=156$) FISH, %15,6'sına ($n=45$) mikrodizin ve %1'ine ($n=3$) tüm ekzom dizi analizleri, %10,4'üne ($n=30$) ise diğer genetik analizler yapılmıştır. Genetik tanı grupları ve sendromlardaki orofasiyal yarıklanma tiplerine göre bakıldığında; Kromozomal anomalilerinde en sık ($n=13$, %65) izole damak yarıkları, mikrodelesyon/delesyon ve duplikasyon grubunda %69 oranında ($n=21$) izole damak yarığı mevcuttu. Monogenik sendromlarda %53,1 ($n=34$) oranında izole yarık damak, diğer genetik nedenler ve sınıflandırılmayan sendromik hastalarda da benzer şekilde sırasıyla %75 ($n=64$) ve %47,3 ($n=125$) izole damak yarığı saptanmıştır. Sonuç olarak orofasiyal yarıkları olan çocukların ayrıntılı ve kapsamlı olarak multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi esas olmalıdır. Tıbbi özgeçmiş ve aile öyküsünün dikkatli alınması, antropometrik ölçümler ve fenotipik özelliklerin ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmesi, orofasiyal yarıklanmanın dudak ve damak morfolojisi ile beraber doğru bir şekilde tanımlanması hastalara sergilenen klinik yaklaşım, doğru tanı konulması, etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve tedavi yönetiminin planlanmasında oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Orofasiyal yarıklanma defekti, yarık damak, yarık dudak, genetik tanı.

ABSTRACT

Bilgic I Hacettepe University, Diagnostic distribution and genetic etiology of orofacial cleft defects detected during prenatal or postnatal period Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2019. Orofacial clefts are one of the most common congenital anomalies. The fusion defect of structures involved in facial formation in the embryonic period is generally examined under three general groups; cleft lip, cleft palate and cleft lip and cleft palate alone, but there are other facial clefts that cannot be categorized in these groups. Orofacial cleft defects have always been a concern for patients and their family members. The aim of this study was to evaluate the clinical findings of patients with orofacial cleft defect, to determine the diagnostic distribution and to investigate the etiologic causes. The study population consisted of 520 patients who were admitted to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Department of Pediatric Genetics for the first time between September 2008 and July 2018 due to orofacial cleft defects. Among all patients, 271 patients (52.1%) were female and 249 patients (47.9%) were male. The majority of isolated cleft palates were 54.2% (n = 282), but cleft lip and palate were found in 38.8% (n = 202) cleft lip and palate, isolated lip clefts in 4.8% (n = 25) and other facial clefts were found in 2.2% (n = 11) of all patients. Gender distribution did not show a significant difference between different cleft types (p=0.514). Syndromic patients were 87.9% (n = 457) all of the patients and 12.1% (n=63) of patients were isolated (nonsyndromic). Isolated cleft palate was 55.1% (n=252) of the syndromic patients, cleft lip and palate was 38% (n=174), cleft lip patients was 4.3% (n=20) of syndromic patients. Among genetic diagnoses, single gene disorders were the most common in 14% (n = 64). Microdeletion/deletion and duplication syndromes were found in 6.3% (n = 29), chromosomal anomalies in 4.4% (n = 20) and other genetic diagnoses in 17.5% (n = 80). The syndromic group which cannot be classified constitutes 57.8% (n: 264). Cardiovascular system anomalies were the most common associated anomaly and were seen in 67.2% (n=272) of the patients. Central nervous system anomalies were found in 49.4% (n=121) and vertebral anomalies in 45.2% (n=56) of all patients. Patients with cleft palate and cleft lip and palate patients had hearing loss, and it was found to be statistically significant (p=0.011). Of all patients 85.1% (n=246) had chromosome analysis, 54% (n=156) had

FISH analysis, 15.6% (n=45) had microarray analysis and 1% (n=3) had whole exome sequencing. Other genetic tests were done in 10.4% (n=30) of patients. When the genetic diagnostic groups and syndromes were evaluated according to orofacial cleft types; isolated cleft palate was the most common in chromosomal anomalies %65 (=13), as it was in the microdeletion/deletion and duplication groups. Cleft palate was found in 53.1% (n=34) of monogenic syndromes, 75% (n=64) of other genetic causes and 47.3% (n = 125) of non-classified syndromes, respectively. In conclusion, a detailed, comprehensive evaluation of all children with orofacial clefts is essential. A detailed history (medical and family) and physical examination, including correct anthropometric measurements, detailed phenotype analysis, accurate evaluation of lip and palate morphology, and getting data about the consanguinity status of individuals with similar complaints are quite essential in terms of accurate and timely diagnosis and proper management.

Key words: Orofacial cleft defect, cleft palate, cleft lip, genetic diagnosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Dudak ve Damak Anatomik Embriyolojisi	4
2.2.1. Dudak Gelişimi	4
2.2.2. Damak Gelişimi	7
2.3. Moleküler Embriyoloji	9
2.4. Orofasiyal Yarıklanma Defektleri Tanım Ve Terminoloji	10
2.5. Orofasiyal Yarıklanma Defektleri Epidemiyolojisi	12
2.6. Orofasiyal Yarıklanma Defektleri Etiyolojisi	12
2.6.1. Yaşam Şekli ve Çevresel risk faktörleri	13
2.6.2. Genetik nedenler	17
2.7. Yarık Damak Ve Dudak Sınıflaması	28
2.7.1. Davis ve Ritchie sınıflaması (1922)	29
2.7.2. Veau sınıflaması	30
2.7.3. Kernahan ve Stark sınıflaması	30
2.7.4 American Cleft Palate–Craniofacial Association (ACPA)	32
2.7.5. Tessier sınıflaması	33
2.8. Tedavi ve İzlem	34
2.9. Prenatal Tanı	35
2.10. Genetik Danışma	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Grubu	39

3.2. Veri Toplanması	40
3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri	42
3.4. Tanı Grupları	42
3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇ	108
7. KAYNAKLAR	112
8. EKLER	
EK-1 (Hasta değerlendirme formu)	



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH1C	: Alkol dehidrojenaz 1C
AUSG	: Ayrıntılı Ultrasonografi
BMP4	: Bone morphogenetic proteins 4
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CL	: Yarık dudak
CL/P	: Yarık dudak ve/veya damak
CLP	: Yarık damak ve yarık dudak
CP	: Yarık damak
ÇÇSV	: Çift çıkımlı sağ ventrikül
ECC	: Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık dudak /damak sendromu
FAS	: Fetal alkol sendromuna
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FISH	: Floresan in situ Hibridizasyon
FOXE1	: Forkhead box E1
GSTT1	: Glutasyon S-transferaz teta
GWAS	: Genom -Wide association studies
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
IRF6	: İnterferon düzenleyici faktör-6
Jag2	: Jagged 2
MDDS	: Mikrodelesyon, delesyon ve dublikasyon sendromu
MLPA	: Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu
MSX	: Msh homebox
MTHFR	: Metil tetrahidro folat redüktaz
MYT1	: Miyelin transkripsiyonunu kodlayan
NAT-1	: Asetil-N-transferaz
NOS3	: Nitrik oksit sentaz3
OAVS	: Oküloaurikulovertebral spektrum
OFCD	: Okülofasiyoioikardiyodental sendrom
OFD	: Orofasiyal dijital sendrom

OPD	: Oto-palato-dijital spektrum
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PFO	: Patent foramen ovala
RARA	: Retinoik asit reseptörü alfa
RUNX2	: Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2
SD	: Standart deviasyon
SHH	: Sonic Hedgehog
SLOS	: Smith-Lemli-Opitz sendromu
SOM	: Seröz otitis media
TCS	: Treacher Collins sendromu
TGF β ,	: Transforming growth factor- β
TP63	: Tümör protein 63
VSD	: Ventriküler septal defekt
VWS	: Van der Woude sendromu
WNT3	: Wingless-type
5HT-3	: 5 Hidroksi triptamin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Embriyonel dönem yüz gelişiminin şematik olarak gösterilmesi	5
2.2. A:7,5 haftalık embriyo başının frontal kesiti B: horizontal görünümü	8
2.3. Sekonder damağın kapanması	8
2.4 Yarık dudak /damak tipleri-yumuşak ve sert damak -ağız içerisinden görünümü	9
2.5: Yarık damak dudak tiplerine göre ayrılması	11
2.6. Prenatal dönemde ultrasonografik olarak yüz yarıklarının sınıflandırılması	28
2.7. Davis ve Ritchie sınıflaması	29
2.8. VEAU sınıflaması	30
2.9. ‘Y’ şeklinde alveol-dudak-damak yarığı	30
2.10 Kernahan and Stark sınıflaması	31
2.11 Kernahan ve Stark sınıflandırma ‘Y’ şeklinde sınıflama	32
2.12.Tessier Sınıflaması sınıflaması	33
2.13. Tedavi ve izlem	35
2.14. CP/CL sınıflamasına göre genetik tetkik algoritması	36
4.1. Hastaların bölgelere göre dağılımı ve akraba evliliklerinin dağılımı	46
4.2. Boy ölçümü persentil grafiği	53
4.3 Vücut ağırlığı ölçümü persentil grafiği	54
4.4 Baş çevresi ölçümü persentil grafiği	54
4.5.Orofasiyal yarıklanma defekti tipleri dağılımı	56
4.6. Hastaların etkilenen sistem sayısı	71
4.7. Eşlik eden sistem anomalilerin sıklığı	71

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
2.1 28. gün embriyo görüntüsü	6
2.2. CL-CP tipleri	11
2.3. Kernahan ve Stark sınıflaması (Y) ağız içinden görünüm	31



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Yüzün oluşumuna katkıda bulunan yapılar	5
2.2. Yarık dudak/yarık damak ve sendromlarla dağılımı	20
4.1. Hastaların demografik bilgileri	45
4.2. Anne -baba arasında akrabalık durumu ve akrabalık dereceleri	45
4.3. Hastaların prenatal izlemleri	47
4.4. Hastaların prenatal değerlendirmeleri	49
4.5. Maternal Hastalık Öyküsü	50
4.6. Maternal İlaç kullanımı	51
4.7. Paternal hastalık öyküsü	52
4.8. Ailede orofasiyal yarıklanma defekti öyküsü	52
4.9. Başvuru anındaki antropometrik ölçümleri standart sapma değerleri	53
4.10. Orofasiyal yarıklanmaların dudak,damak durumuna göre sınıflandırılması	55
4.11. Orofasiyal yarıklanma defekti tipleri	57
4.12. Sınıflama ve dudak /damak yarık durumu	57
4.13. Yarıklanma tipleri ve cinsiyet dağılımı	58
4.14 Fizik muayene bulguları	59
4.15. Hastaların transtorasik ekokardiyografi bulgular	62
4.16 Hastaların işitme değerlendirmesi	64
4.17. Santral sinir sistemi anomalileri	65
4.18. Göz muayenesi değerlendirme bulguları	66
4.19. Hastaların gelişimsel değerlendirilmeleri	67
4.20. Hastaların genitoüriner sistem anomalileri	67
4.21. Hastaların gastrointestinal sistem bulguları	68
4.22. Hastaların solunum yolu anomalileri	69
4.23. Hastaların ekstremit ve vertebra anomalileri	. 69
4.24. Eşlik eden kronik hastalıklar	70
4.25. Orofasiyal yarık tipleri ile sistem anomalilerinin karşılaştırılması	72
4.26. Sendromik ve izole yarıklanma defekti dağılımı	73
4.27. Sendromik ve izole yarıklanma defekti olan hastaların defekt tiplerine göre dağılımı	73

4.28. Sendromik / Sendromik olmayan hastaların demografik olarak karşılaştırılması	74
4.29. Hastaların tanısal dağılımı	75
4.30. Genetik tetkikler	75
4.31. Hastaların kromozom analizi sonuçları	76
4.32. Hastaların FISH analizi sonuçları	77
4.33. Hastaların Mikrodizin analizi sonuçları	77
4.34. Hastaların Tüm ekzon dizi analizi sonuçları	78
4.35. Diğer genetik analizler	78
4.36. İzole yarıklanma defekti olan hastaların genetik analizleri	79
4.37. Hastaların klinik ve laboratuvar genetik tanıları	80
4.38. Hastaların orofasiyal yarıklanma tiplerine göre tanısal dağılımı	82
4.39. Hastaların genetik tanı dağılımları ve ek anomalilerin karşılaştırılması	83
4.40. Sendromlar ve orofasiyal yarık tipleri	84

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Orofasiyal yarıklar en sık görülen doğumsal anomaliler arasında yer alırlar. Orofasiyal yarıklar arasında yer alan damak ve dudak yarıkları ise çocukluk yaş grubunda en sık görülen multifaktöriyel hastalık gruplarından birini oluştururlar. Genel olarak normal embriyogenezis sırasında meydana gelen, fasiyal çıkıntılar ve/veya palatin rafların yetersiz temas ve birleşmesine neden olan olayların orofasiyal yarıklara neden oldukları kabul edilir (1). Dudağın ve primer damağın, sekonder damaktan ayrı bir gelişimsel kökeni olması nedeniyle bu bölgedeki yarıklar, yarık damağın eşlik ettiği ve etmediği yarık dudak ve izole yarık damak olmak üzere temel olarak iki şekilde ele alınabilirler (1, 2). Patogeneze göre sınıflama yapıldığında damak ve dudak yarıkları malformasyonlar, deformasyonlar, disrupsiyonlar ve displaziler olarak sınıflanırlar (3). Damak ve dudak yarıklarının çoğu malformasyon sonucu oluşurlar. Bunların yaklaşık üçte ikisi medial nazal ve maksiller çıkıntıların füzyonundaki anormallikler (yarık damağın eşlik ettiği veya etmediği dudak), üçte biri de palatal rafların füzyonunda meydana gelen anormallikler (yarık damak) olarak görülür. Deformasyon, disrupsiyon ve displaziler ise daha nadiren orofasiyal yarıklanmaya neden olurlar.

Genel olarak orofasiyal yarıklar; yarık dudak (CL), yarık damak ve dudak (CPL), yarık damak (CP) veya yarık dudak ve/veya damak (CL/P) şeklinde görülürler (4). Bu yarıkların dışında diğer yüz yarıkları da vardır (5).

Yarık dudak; unilateral (sol, sağ, median) veya bilateral veya alveolar yarığın eşlik ettiği veya etmediği (komplet ve inkomplet) şeklinde olabilir. Yarık damak ise primer ve sekonder damağın etkilenme ve etkilenmemesine göre sırasıyla komplet veya inkomplet olabilir. Yarık damak submuköz şekilde de olabilir (4).

Tek taraflı dudak yarıkları arasında, sol taraflı dudak yarıkları sağa göre iki kat daha sık görülür. Yarık dudak ve/veya yarık damak ile dünyaya gelen çocukların %60-80 erkek cinsiyettedir. Bununla beraber izole yarık damak kadın cinsiyette artmış bir sıklıkta görülür (6).

Yüz morfolojisi konsepsiyon sonrası 4. ve 10. haftalar arasında belirlenir. Damak ve dudağın embriyolojik gelişimi gestasyonun 4. haftasında nöral krest hücrelerinin gelişmekte olan kraniyofasiyal bölgedeki mezenkimal dokuya doğru göçüyle başlar (7). Üst dudak oluşumu bundan 24 gün sonra başlar ve 37 günde

tamamlanır (4, 8). Prenatal dönemde damak gelişimi 6. haftada başlamakla beraber bu süreç 12. haftaya kadar devam eder (9). Yüz yarıkları embriyolojik olarak füzyonun olmadığı alanlarda meydana geleceği için mevcut bulgular antenatal dönemde ultrasonografi (USG) ile anlaşılabilir. Bu malformasyonlar prenatal dönemde ise sıklıkla 2. trimester içinde tanı alırlar (4).

Yarık dudak ve yarık damak gibi malformasyonlar etiyolojik temel bakımından son derece heterojendirler. Etiyolojide hem genetik hem de birtakım çevresel faktörler etkilidir (10). Sigara ve alkol kullanımı, beslenme, cinsiyet, maternal ve paternal yaş, ırk, enfeksiyonlar, ilaçlar, obezite ve erken gebelik haftalarında teratojen ajanlara maruz kalmak çevresel risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (11). Bugün yarık dudak ve yarık damak ile ilişkili 400'den fazla genetik sendrom tanımlanmıştır (2, 12).

Orofasiyal yarıklar etiyolojik nedenler doğrultusunda sendromik veya nonsendromik olabilirler. Sendromik orofasiyal yarıklarda sıklıkla ek fiziksel veya bilişsel anormallikler söz konusudur. Etiyolojiden tek bir genetik lokus, kromozom anomalileri veya teratojen maruziyeti sorumlu olabilir. Tanımlanmış sendromların yaklaşık %75'inin etiyolojisi bilinebilmektedir (13). Bununla birlikte sendromik olmayan orofasiyal yarıklar daha sık görülüp gen-çevre etkileşimleri sonucu ortaya çıkarlar (10).

Yarık dudak ve yarık damak olan hastaların izlemi multidisipliner bir şekilde yapılmalıdır. Etkilenmiş bireylerde tedavi yaklaşımının önemli bir parçasını yarığın onarımı oluştursa da bu bireylerin büyüme-gelişmelerinin, duyma ve konuşma fonksiyonlarının, psikososyal gelişimlerinin yakın bir şekilde izlenmesi gerekir. Ağız ve diş sağlığı takibi de özellikle önemlidir. Bunun yanısıra etkilenmiş bireylerin ihtiyaçları gelişim dönemlerine (prenatal dönem, yenidoğan dönemi, bebeklik dönemi, oyun çocukluğu-okul öncesi dönem, okul çocukluğu ve ergenlik dönemi gibi) göre incelenmelidir (5). Orofasiyal yarıklara doğru ve zamanında tanı koyulması hasta ve ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir. Bunun yanısıra genetik temeli saptanabilen durumlarda prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı imkanları da olacaktır.

Literatürde orofasiyal yarıklarla ilgili tanısal dağılım ve etiyolojinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bununla beraber ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış geniş hasta sayısı içeren, kapsamlı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı ocuk Hastanesi ocuk Genetik Hastalıkları Polikliniğı'ne başvuran, prenatal veya postnatal dönemde orofasiyal yarık saptanmış hastaların klinik bulgularını değerlendirmek, tanısal dağılımlarını belirlemek ve etiyolojik nedenlerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Dudak ve damak yarıkları insanlık tarihi kadar eski olup her çağın insanları tarafından farklı şekillerde tarif edilmişlerdir. Bu defektler, milattan önce Mısır mumyalarında ve Yunan heykellerinde karşımıza çıkmaktadırlar. Yapılan ilk tariflerin çoğunda yarık dudak hayvanlarla karşılaştırılmıştır. En popüler tanımlama, tavşan ağzına olan benzerliğinden dolayı “tavşan dudak” (labium leporinum) şeklindeki tanımlamadır. Fransız Rönesans dönemi cerrahlarından, Pierre Franco (1505-1578) ve Ambroise Pare’in (1510-1590) *Petit Traite* (1556) ve *Traite'des Hernies* (1561) adlı eserlerinde “ayrık dudak” ve “tavşan diş” terimleri kullanılmıştır. Özellikle Gutenberg tarafından basılan ilk kitap, cerrahi ders kitapları özelliğini taşımaktadır. Üç yüzyıl sonra, Joseph-François Malgaigne (1806-1865) yarık dudağı, “*Bec-De-Lie'vre*”, “tavşanın gagası” olarak adlandırmıştır. Amerikan Tıp Birliği’nin 1922 yılında St. Louis’de yaptığı toplantıda “tavşan dudak” terimi dışlanarak “dudağın konjenital yarığı” olarak yeniden adlandırılmıştır. Fakat bu terminolojik değişim süreci oldukça uzun sürüp 20. yüzyıla kadar devam etmiştir (14).

2.2. Dudak ve Damağın Anatomik Embriyolojisi

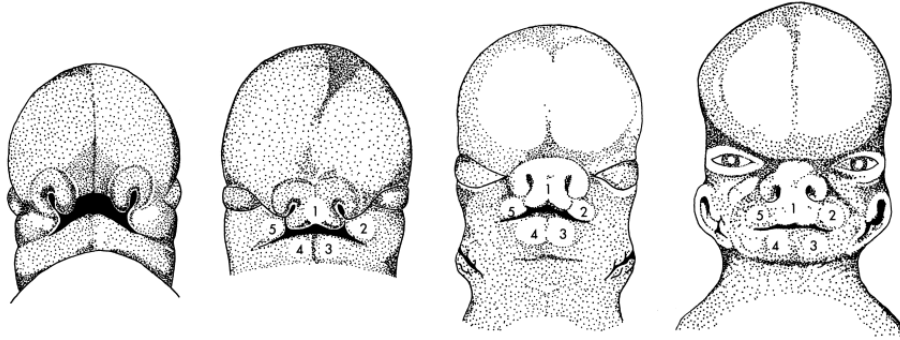
2.2.1. Dudak Gelişimi

Dudak ve damağın embriyolojik gelişimi gestasyonun dördüncü haftasında nöral krest hücrelerinin gelişmekte olan kraniofasial bölgedeki mezenkimal dokuya doğru göçüyle başlar (7). Mezenkimal dokuya olan göç sonucunda gelecekteki yüz yapılarının mezenkime katkıda bulunan nöral krest hücreleri, stomodeum olarak bilinen primitif ağız etrafında, bazı hücre topluluklarını oluşturacak şekilde çoğalır ve birikirler.

Beş haftalık bir gebelikte, embriyo üç mm uzunluğa ulaştığında, nöral plakanın çevresindeki ektoderm, nöral tüpü oluşturmak üzere kendi üzerinde katlanır (4, 8) ve ektodermal kaynaklı özel nöral krest hücreleri, özel ektomezenkimi oluşturmak üzere farklılaşırlar (9). Bu süreç içinde ektomezenkim, ilkel ağız boşluğunu çevreleyen ve frontontonazal, sol maksillar, sağ maksillar, sağ mandibular ve sol mandibular yapılar olmak üzere beş yüz çıkıntısının oluşumuna katılır (8). Gelişimin yaklaşık dördüncü

haftasında alın ve burun oluşumuna öncülük eden frontonazal çıkıntı belirmiş, bunun inferolateral kısmındaki medial nazal ve lateral nazal çıkıntıların hızlı proliferasyonu ile burun deliklerinin oluşacağı bölgeler invajinasyona uğramış görünürler.

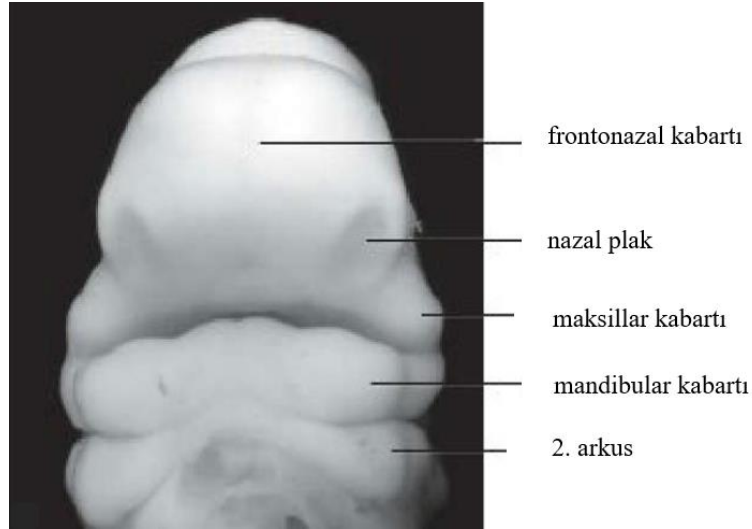
Gelişimin 37. gününde medial nazal çıkıntıların ortada buluşmasıyla gelecekteki üst dudak ve burun ucu meydana gelir. Gelişimin 41. gününde birinci faringeal arkten köken alan maksiller çıkıntılar, stomodeumun her iki yanında, frontonazal çıkıntının medial nazal çıkıntılarıyla birleşerek gelecekteki üst dudağın bütünlüğünü sağlarlar. Bu süreç sırasında meydana gelen hatalar yarık dudak ile sonuçlanır. Bütünlük sağlandıktan sonra maksiller çıkıntıdaki hücreler primer damağı işgal ederek çoğalırlar.



Şekil 2.1. Embriyonel dönem yüz gelişiminin şematik olarak gösterilmesi.:Sırasıyla 33. 45. 52. ve 60. günlerde; frontonazal (1), sol maksiller (2), sol mandibular (3), sağ maksiller (4) ve sağ mandibular (5) yapılar gösterilmiştir (11).

Tablo 2.1. Yüzün oluşumuna katkıda bulunan yapılar (7).

Embriyonik kabartı	Oluşturduğu yapı
Frontonazal	Alın, burun köprüsü, medial ve lateral nazal çıkıntılar
Maksiller	Yanaklar, üst dudağın lateral kısmı
Medial nazal	Üst dudak, frenulum, burun ucu
Lateral nazal	Burun kanatları
Mandibular	Alt dudak



Resim2.1. Embriyo (28. gün) görüntüsü (7).

Frontonazal kabartı, beynin orta çizgisinde gelişir. Embriyogenezin beşinci haftasında, frontonazal çıkıntının nazal bileşeni bilateral iki ektodermal kalınlaşma şeklinde nazal plağı oluşturur (4). Maksiller çıkıntıların mediale doğru büyümesinin bir sonucu olarak, iki medial nazal çıkıntı sadece yüzeyde değil aynı zamanda daha derin bir seviyede de birleşir. Bu iki birleştirilmiş çıkıntılar tarafından oluşturulan yapı intermaksiller bölümdür. Altıncı haftada üst dudağın filtrumunu oluşturan bir labial komponentten oluşur; dört kesici dişi taşıyan bir üst çene bileşeni ve üçgen şeklindeki primer damakta oluşan palatal bileşeni oluşturur (7). Altıncı hafta boyunca, ağzın her iki tarafındaki maksiller çıkıntılar ileri doğru büyürler ve üst dudak, maksillanın büyük bir kısmını, sekonder damağı oluşturur. Lateral üst dudağın oluşumuna yol açan medial nazal çıkıntılar birleşir. Primer damak, damağın foramen incisivumun ventralinde yer alırken, sekonder damak dorsalinde yer alır. Mandibular çıkıntılar mandibula ve alt dudağı oluştururlar.

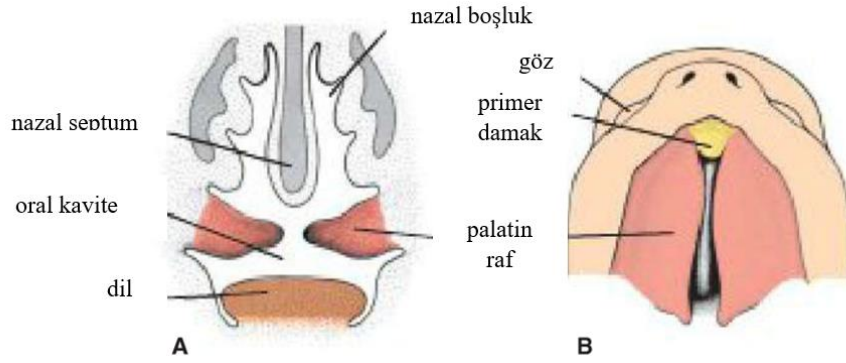
Yüz kabartılarının füzyonu postkonsepsiyonel dördüncü-altıncı haftalarda meydana gelir (4). Herhangi bir yüz kabartısı arasında füzyonun başarısız olması, yüz yarıklanmalarına neden olur. Bu durum tek veya iki taraflı meydana gelebilse de tipik olarak yan kesici dişin ve ilk premolar dişlerin birleştiği yerde meydana gelir (4, 7). Medial nazal çıkıntının maksiller çıkıntıyla birleşmesindeki hatalar sonucunda üst dudakta filtrumun lateralinde meydana gelen defektler yarık dudak ile sonuçlanır.

2.2.2 Damak Gelişimi

Prenatal dönemde damak gelişimi altıncı haftada başlamakla beraber bu süreç 12. haftaya kadar devam eder. Özellikle altıncı haftanın sonu ile dokuzuncu haftanın başı arasındaki dönem bu gelişim açısından oldukça önemlidir. Damak üç ayrı yapının birleşimiyle oluşur; frontanazal çıkıntının primer damağı oluşturan medial nazal çıkıntıları ve birinci faringeal arkın maksiller kısmından çıkan iki lateral palatal çıkıntı. Bu nedenle sert ve yumuşak damağın büyük kısmı birinci faringeal arkta meydana gelmiş olur.

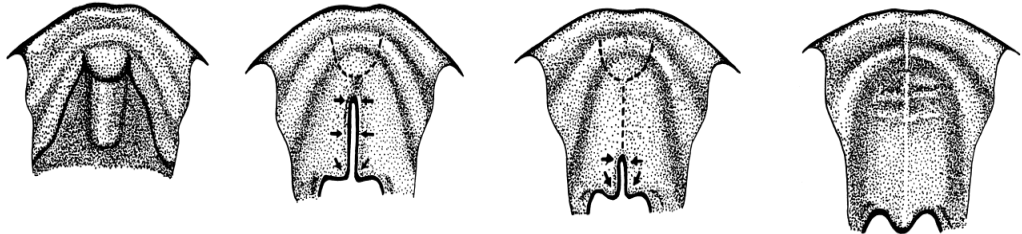
Primer ve sekonder damak gelişimi genel olarak iki aşamada gerçekleşir (9). Altıncı haftanın başında primer damak ve median palatal çıkıntılar (intermaksiller segment) gelişmeye başlar. Başlangıçta bu segment gelişmekte olan maksillanın, maksillar katlantılarının internal iç yüzeyleri arasında, medial nazal çıkıntıların ileri doğru gelişmesiyle üçgen biçimli mezenkim dokusu tarafından oluşturulur. Primer damak maksillanın ön orta çizgisinde premaksillar parçasını oluşturur. Bu yapı erişkinde sert damağın küçük bir kısmına karşılık gelir (9). Primer damak intermaksiller segmentten oluşmuş olmasına rağmen damağın ana kısmı maksillar segmentten çıkan raf benzeri iki çıkıntının birleşmesi ile meydana gelir (15).

Sekonder damak, damağın sert ve yumuşak kısımlarının ön taslağıdır. Sekonder damak maksillar kabartıların iç kısımlarından uzanan iki adet mezenkimal uzantıdan altıncı haftanın başından itibaren gelişmeye başlar (9). Başlangıçta bu yapılar ile lateral damak çıkıntıları dilin her iki tarafında inferomedial yönde uzanım gösterirler. Çene uzadıkça, dil kökü ağız boşluğunun alt kısmına doğru çekilir. Gelişimin yedinci ve sekizinci haftalarında lateral palatal çıkıntılar dilin üzerinde horizontal olacak şekilde bulunurlar (7, 9). Bu yerleşim değişikliği palatal uzantıların mezenkim dokusu tarafından salgılanan hiyaluronik asitin yayılmasını kolaylaştıracaktır (9).



Şekil 2.2. Embriyo başının (Yedi buçuk haftalık) görünümü (7) A: frontal kesiti, B: horizontal.

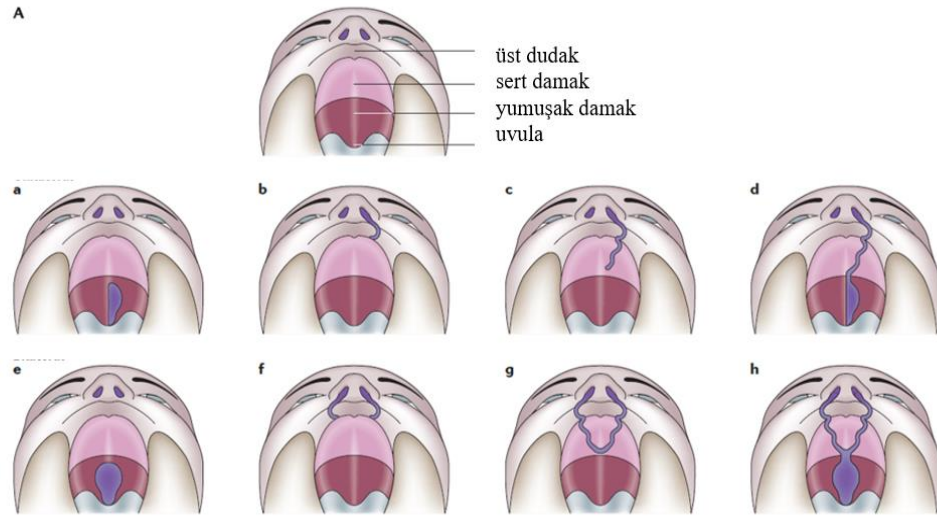
Primer damakta kemik dokusu gelişmesiyle kesici dişlerin yerleştiği maksillanın premaxillalar parçası meydana gelir. Bu arada sert damağı oluşturmak üzere palatal çıkıntılara doğru maksilla ve palatin kemikler genişleme gösterirler. Bu uzantıların posterior kısmı kemikleşmez. Bunlar nazal septumun altında arkaya doğru uzanarak kaynaşırlar ve konik şekilli uvulayı içerecek şekilde yumuşak damağı oluştururlar. Damak orta hattı, damak çıkıntılarının kaynaşma çizgisini belirtir (9).



Şekil 2.3. Sekonder damağın kapanmasının şematik olarak gösterilmesi (11).

Önde, raflar üçgen birincil damakla kaynaşır ve foramen incisivum birincil ve ikincil damaklar arasındaki orta hat işaretini oluşturur. Palatin raflar aynı zamanda, büyüyen nazal septum ve yeni oluşan damakla sefalik yönde birleşirler (7). Damağın orta düzlemde maksillanın ön kısmıyla damak çıkıntıları arasında küçük bir nazopalatin kanal devamlılığını sürdürür. Bu kanal yetişkinde sert damakta sağ ve sol küçük incisivum kanallarının ortak açılım yeri olan incisivum fossa olarak bilinir. Her iki tarafta köpek dişleri ve lateral kesici dişler arasında maksillanın alveolar çıkıntısından incisivum fossanın her iki tarafına doğru uzanan düzensiz bir suture bulunur (7). Gençlerde damağın anterior bölgesinde izlenebilen bu suture embriyonik primer ve sekonder damakların kaynaşma bölgesidir. Sert damak taslağının üstünde nazal

septum ile damak çıkıntıları arasında kaynaşma dokuzuncu haftada önden başlar ve 12. haftada arkada tamamlanır (15).



Şekil 2.4 Yarık dudak/damak tipleri-yumuşak ve sert damak-ağız içerisinden görünümü (16):a ve e, yumuşak damağın tek taraflı ve iki taraflı yarıklarını ; b, c ve d, tek taraflı yarık dudak ve damak derecelerini; f, g ve h iki taraflı yarık dudak ve damak derecelerini gösterir.

2.3. Moleküler Embriyoloji

Yarık damak ve yarık dudak embriyolojik, fonksiyonel ve genetik etiyoloji açılarından yakın ilişki içindedirler. Embriyolojik açıdan yüz gelişimi birçok genetik faktörü ilgilendiren, oldukça karmaşık ve sıkı kontrollü bir süreci izler. Bu süreçte çok sayıda çevresel faktörler de etkili olmaktadır. Nazal, maksiller ve mandibular çıkıntıların gelişimine neden olan nöral krest hücrelerinin farklılaşması, göçü ve çoğalması süreçlerinde çok sayıda moleküler düzenleyici yer alır. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), *WNT* ve *Sonic Hedgehog* (SHH) sinyalizasyonları özellikle önemlidir (17).

Sendromik olmayan yarık dudak ve damak gelişimi için yatkınlık oluşturan genetik değişiklikler özellikle son yıllarda keşfedilmeye başlanmıştır. Bunlar arasında TGF β ve TGF alfa gibi bazı büyüme faktörlerini kodlayan genler, *MSX1* ve *TBX22* gibi bazı transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler ve *CYP1A1*, *GSTM1*, *NATS*, *MTHFR*, *RARA* gibi besin ve ilaç metabolizmasındaki enzimleri kodlayan genler ve immün cevapta görevli proteinleri kodlayan *PVLR1* ve *IRF6* gibi genler sayılabilir

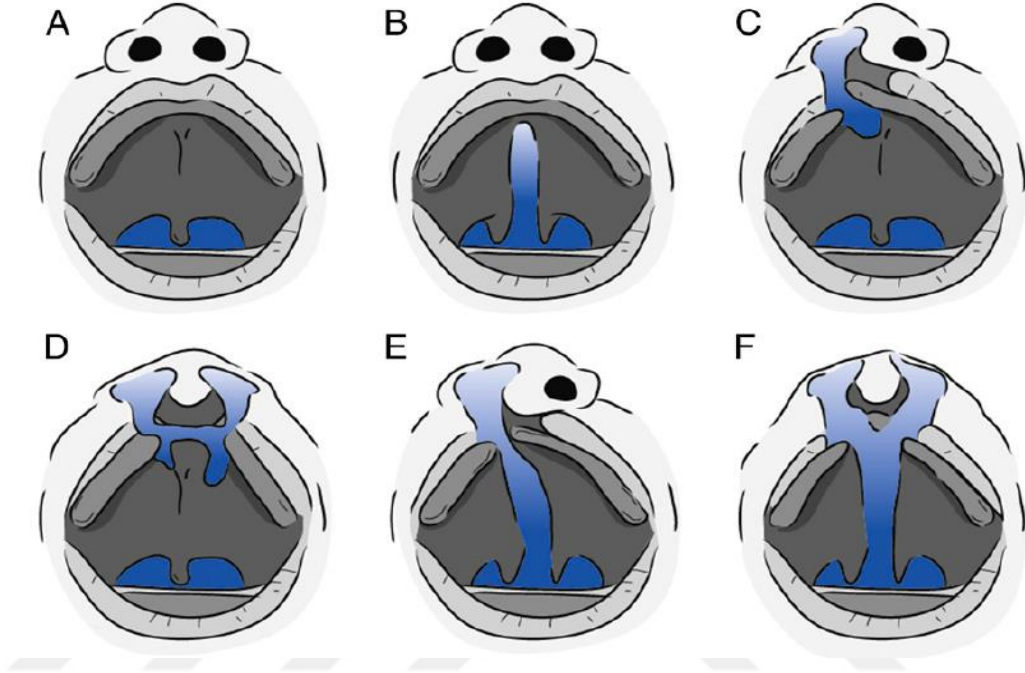
(18). Sendromik yarık dudak ve damağa yol açtığı bilinen gen mutasyonları arasında; FGFR1, TP63, MSX1, TBX22, PVRL1 ve PTCH1 yer alır. FGF8 ekspresyonu, mandibular ve frontonazal çıkıntıların yüzey epitelinde, nazal olukta bulunmuştur. Frontonazal çıkıntının yüzey ektoderminden salgılanan SHH, medial nazal çıkıntıların büyümesini uyarır. BMP4'ün medial nazal, lateral nazal ve maksiller çıkıntıların epitelindeki sentezi, üst dudak kapandığında temas eden bölgelere lokalizedir. BMP'lerin etkilerini Msx transkripsiyon faktörlerini aktive ederek ortaya çıkardıkları düşünülmektedir (11). Primer damak FGF, BMP, SSH ve retinoik asit tarafından kontrol edilen lateral epitelde ve altta yatan mezenkimde hızlı proliferasyon gösteren nazal plakların etrafında oluşur (19).

Yüz taslaklarında *Wingless-Type 3* (Wnt3) ve Wnt9b ekspresyonu, füzyondan önce medial ve lateral nazal ve maksiller çıkıntıların epitelinde ve komşu mezenkiminde WNT sinyalini aktive eder. Birinci faringeal arkın, maksiller ve mandibular bileşenlere ayrılması DLX transkripsiyon faktörleri aracılık eder. Nöral krest hücrelerinin ve mandibular morfogenezin devamı için faringeal ektodermde ilave bir SHH ekspresyonu alanı gereklidir (11). Dudak ve primer damak oluşumuna katkıda bulunan füzyon olayları apoptozis ve epitelyal mezenkimal dönüşümün bir kombinasyonunu gerektiriyor gibi gözükse de moleküler kontrolleri kapsamında gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu olayların, SHH, MSH homebox 1 (MSX1) ve MSX2 ve Tümör Protein 63 (TP63) ile kısmen BMP4 ve FGF sinyalizasyon yollarını içerdiği düşünülmektedir (2).

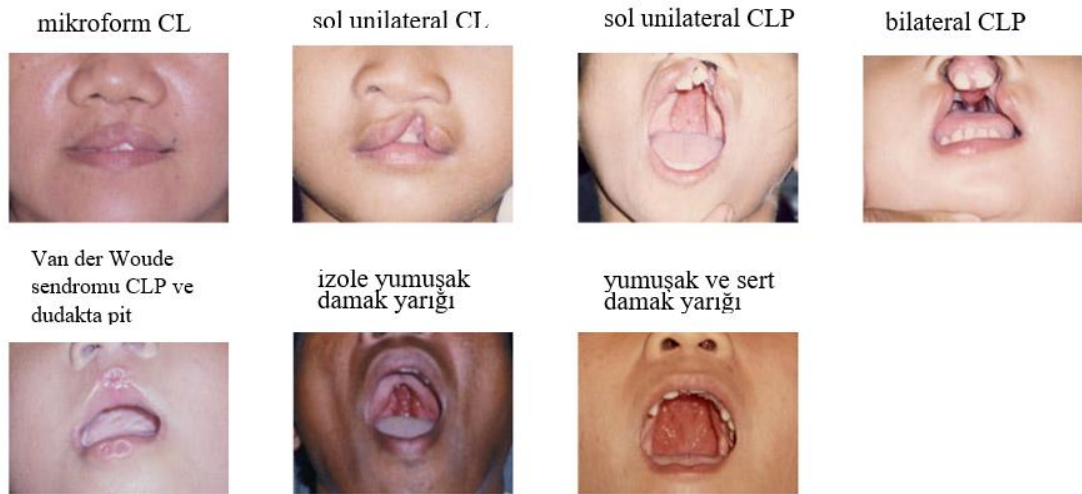
2.4. Orofasiyal Yarıklanma Defektleri Tanım Ve Terminoloji

Orofasiyal yarıklar en sık görülen doğumsal anomaliler arasında yer alırlar. Embriyonel dönemde yüz oluşumuna katılan yapıların füzyon defektinden meydana gelirler (4). Yarık dudak ve/veya damak (CL/P) bulundukları yer ve şiddetlerine göre değişkenlik gösterirler. Genel olarak üç grup vardır; yarık dudak (CL), yarık damak ve yarık dudak (CLP) ve yalnız yarık damak (CP). CL/P, çocuğun ihtiyaçlarını daha da karmaşık hale getirebilecek birçok sendromdan biriyle ilişkilendirilebilir. CL/P'li hastaların tanısı ve bakımı, doğum öncesi başlayıp erişkin döneme kadar devam etmektedir (5).

Yarık dudak; tek taraflı (sol-sağ), median, bilateral (alveolar yarık olan-olmayan), komplet, inkopmlet olarak, Yarık damak, primer ve sekonder damağın etkilenme durumuna göre; komplet, inkomplet ve bunların içinde submukoz yarıklar olarak gruplandırılır, ayrıca bifid uvula da görülebilir (4).



Şekil 2.5: Yarık damak dudak tiplerine göre ayrılması (20),(A: normal B: sadece yarık damak C: unilateral yarık dudak ve alveol D: bilateral yarık dudak ve alveolus E: unilateral yarık dudak ve damak F:bilateral yarık dudak ve damak)



Resim2.2. CL-CP tipleri (20)

2.5. Orofasiyal Yarıklanma Defektleri Epidemiyolojisi

Orofasiyal yarıklanmalar baş-boyun bölgesinin en sık görülen konjenital malformasyonlarından (21). Bu malformasyonlar genel olarak yarık dudak, yarık dudak ve damak veya yarık damak olarak sınıflandırılırlar. Canlı doğumlarda 1:700 oranında görülürler (21). Genel CL/P, insidansı 1-2/1000 çocuktur. CP insidansı yaklaşık 1/1500'dür. Görülme sıklığı ırklar arasında değişkenlik gösterir: Asyalılarda 2:1000, Kafkasyalılarda 1:1000 ve Afrikalılarda 0,3:1000 sıklıkta görülmektedir (4). Amerika yerlileri arasında sıklık 3,6:1000'dir. Bununla beraber Afroamerikalılarda sıklık 0,3: 1000 olarak bildirilmektedir. Genel olarak beyaz ırkta daha sık görülür (4, 22). Yarık dudak ve/veya yarık damak ile dünyaya gelen çocukların % 60-80 erkek cinsiyettedir. İzole damak yarıkları kadın cinsiyette artmış sıklıktadır. İzole CL %21, CL/P %46 ve izole CP %33 oranında görülmektedir (22).

Yarıkların dağılımı; %21 CL, %40-50 CLP (%38 tek taraflı, %12 bilateral) ve %30-35 CP (%38 tek taraflı, %12 bilateral) olarak bildirilmektedir. Orofasiyal yarıklanmaların %30-33'ü CP olacak şekildedir (4, 22). Yarıklar 6:3:1 oranlarında sırasıyla tek taraflı sol, tek taraflı sağ ve iki taraflı olarak ortaya çıkarlar. Tek taraflı dudak yarıklarının sol taraflı dudak yarıkları sağa göre 2:1 oranında daha yaygındır (6). Tek taraflı dudak yarıkları bilateral yarıklara göre 9:1 oranında daha sık görülürler (4). Tek taraflı dudak yarıklarının % 68'ine damak yarıkları eşlik etmektedir. Bilateral dudak yarıklarının % 86'sına damak yarığı da eşlik eder(22).

Monozigot ikizinde görülme sıklığı kardeş öyküsü ve dizigotik ikizlere göre yüksektir. Olguların %15-25'inde pozitif aile öyküsü vardır (11).

CL/P'li çocuklar eşlik edebilecek bir sendromlar ve anomaliler açısından CP'ye göre daha az riski altındadır. sadece CP olan çocuklarda %50'sinde CL/P'li çocukların tahmini % 30'unda eşlik eden bir sendromu vardır (5).

2.6. Orofasiyal Yarıklarda Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerde orofasiyal yarıklanma defekti olan ve özellikle nonsendromik olan hastalar önemli bir mortalite nedeni olmamakla birlikte etkilenen çocuklarda önemli bir sorun yaratmaktadır. Bu durum özellikle sosyoekonomik durumu düşük olan aileler için önemli bir mali yük getirmektedir. Bu bireyler beslenme, konuşma, işitme ve sosyal bazı problemlerle karşı karşıya kalabilirler (23).

Orofasiyal yarıklanma defektleri sıklıkla multifaktoriyel özellikte olup etiolojide genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur (10). Etiolojide özellikle moleküler temelli sebepler büyük ölçüde henüz tam olarak bilinmemektedir (23). Orofasiyal yarıklar nadiren de olsa multiple konjenital anomalilerin veya bazı tek gen hastalıklarının bir bileşeni olarak veya teratojenik bir maruziyetin sonucunda meydana gelirler. Nonsendromik orofasiyal yarıklar daha sık görülüp gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkarlar (10).

2.6.1.Yaşam Şekli ve Çevresel Risk Faktörleri

Sigara içmek veya dumanına maruz kalmak, alkol kullanımı, beslenme bozuklukları, cinsiyet, maternal ve paternal yaş, ırk, enfeksiyon maruziyeti, ilaçlar, obezite ve erken gebelik haftalarında iş yerinde veya evde teratojen ajanlara maruz kalmak çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır (11).

Sigara kullanımı: Maternal sigara kullanımı bir çok çalışmada yarık damak ve dudak etiolojisinde çevresel sebepler içinde bulunduğu saptanmış, bu durum yapılan metanalizlerle kanıtlanmıştır. Anne, hamilelik sırasında sigara içiyorsa, CL/P'li bir çocuğa sahip olma riski yaklaşık %30 oranında ve CP'li bir çocuğa sahip olma riskinde %20 oranında artmıştır (24). Maternal sigara içiciliği dudak, alveol ve damağın gelişimini çeşitli şekillerde etkileyebilir (25). Sigara dumanı nikotin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, katran, karbon partikülleri ve karbon monoksit içerir. Embriyonik dokuların maruz kalması, içilen sigara sayısına, inhalasyon sıklığına, inhalasyonun derinliğine ve maternal embriyonik transfer ve metabolizmaya bağlıdır. Anne sigara içiciliği anne ve çocuğun sağlığını olumsuz yönde etkiler; düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, plasenta previa, neonatal mortalite ve doğum komplikasyonları riski vardır (26). Dudak, alveol ve damağın gelişimini çeşitli şekillerde etkileyebilir. İlk olarak, toksik maddeler biyotransformasyon enzimlerinin aktivitesinden bağımsız olarak ilgili dokulara doğrudan ulaşp zarar verebilir. İkinci olarak, maternal biyotransformasyon enzim aktivitesi, sigara dumanı veya türevleri içindeki bileşiklerin embriyoya ulaştığı CYP1A1 veya GSTT1 genlerinde genetik polimorfizmler nedeniyle bulunmayabilir veya çok aktive olabilir. Üçüncüsü, bu bileşikler embriyodaki CYP1A1 ve glutatyon S-transferaz teta1 (GSTT1) deki polimorfizmler nedeniyle aktifleştirilebilir veya bulunmayabilir. Bu

biyotransformasyon yollarının kombinasyonları çeşitli seviyelerde embriyonik maruz kalma ve hasar ile sonuçlanacaktır (25). Perikonsepsiyonel dönemde maternal sigara içimine maruz kalma risklerinin artması; bazı metabolik yollarındaki genlerin CL/P, CP gelişiminde rol oynama ihtimalini arttırmaktadır. Spesifik olarak, GSTT1 veya nitrik oksit sentaz 3 (NOS3) genlerindeki markırların, anne içiciliği varlığında CL/P, CP riskini etkilediği görülmektedir. GSST1 geni çevresel etkenlerle etkileşim sonucu kromozom kırıkları ve kanserle ilişkilendirilmiştir (26). Maternal sigara kullanım öyküsü durumunda erkek çocuklar, kız çocuklarla karşılaştırıldığında 3.5 kat daha fazla orofasiyal yarıkla doğma şansına sahiptir (23).

Alkol kullanımı: Maternal alkol kullanımının fetal alkol sendromuna (FAS) yol açtığı çok iyi bilinmekle birlikte (27), orofasiyal yarıklanma defekti ile ilişkisi gösterilmiştir ancak mekanizması net değildir (28). Alkol metabolizmasındaki genetik değişimin bu ilişkiyi nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir (27). Fetal alkol sendromu (FAS), büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik ve çok sayıda kraniofasiyal ve nöronal anomalilerle ilişkilidir. Bu anomalilerin tipi ve şiddeti maternal etanole maruz kalma süresi ve dozu ile ilişkilidir. FAS, etanolün neden olduğu hücre ölümü nedeniyle kranial nöral krest hücrelerinin kaybıyla birlikte, tipik kraniofasiyal fenotipiyle sonuçlanır (29). Alkol dehidrojenaz 1C (ADH1C) genindeki varyantlar, alkol ve yarıklar arasındaki ilişkisi gösterilmiş olup alkol metabolize edici fenotipleri kodlayan alkol dehidrojenaz 1C (ADH1C) haplotiplerine göre alkol tüketimi ile oral yarıklık riski arasındaki ilişki gösterilmiştir. Alkol dehidrojenaz (ADH) etanolü asetaldehite oksidize eder, bu daha sonra aldehit dehidrojenaz ile asetata okside edilir, iki amino asit farklılığına sahip ADH1C geninin büyük bir varyantı, bir kişinin alkolü oksitleme kapasitesinde fonksiyonel değişiklikler üretir (3). Bu gen varyantı, kolon ve rektumun alkolle ilişkili kanserleri, yemek borusu baş ve boynun kanserlerinde artmış riski ile ilişkilendirilmiştir. Alkol tüketimi daha düşük folat ve daha yüksek homosistein düzeyleri ile de ilişkilendirilmiştir (30).

Folik asit: Folat, DNA metilasyonu sürecinde önemli bir bileşendir ve eksikliği bir dizi anomaliye sebep olur (31). Folik asit içeren multivitaminler ile perikonsepsiyonel takviye, kardiyovasküler defekt, orafasiyal yarıklar, üriner sistem ve ekstremitelerdeki anomalileri gibi nöral tüp defektleri dışındaki konjenital

malformasyonların riskini azaltabilir (32). Bunlar arasında en dikkat çeken örnekler nöral tüp defektleri ve kardiyak malformasyonlar olsa da, CL/P de bu grup içinde yer alır (31). Genetik epidemiyolojik çalışmalar, folat yolundaki enzimlerin gen polimorfizmlerine de odaklanmıştır. Bu çalışmalar aynı zamanda folat eksikliği ile CL/P arasındaki ilişkiyi de desteklemektedir. Özellikle, asetil-N-transferaz (NAT-1) polimorfizmi için homozigot olan ve maternal multivitaminlerin erken gebelikte alınmadığı fetüsler arasında, CL/P riski iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33). Folat metabolizması yolundaki önemli bir enzim olan metil tetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) polimorfizmleri de oldukça önemlidir (34). Çeşitli ilaçlar folik asit metabolizmasını bozarak etki gösterebilirler. İki genel folik asit antagonisti grubu vardır. Bir grup, folatı enzimden ayıran ve böylece folatın daha aktif metabolitlerine dönüşümünü bloke eden aminopterin, metotreksat, sulfasalazin, pirimetamin, triamteren ve trimetoprim dahil dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinden oluşur. Folik asit antagonistlerinin ikinci grubu, folat metabolizmasındaki çeşitli diğer enzimleri etkileyebilir, folat emilimini bozabilir veya folat metabolizmasını arttırabilir. Öncelikle antiepileptik ilaçlar olan bu folik asit antagonistleri arasında karbamazepin, fenitoin, primidon ve fenobarbital bulunur (32). Diyet ve multivitamin desteği ile folik asit alımı söz konusu olduğu için bazı çalışmalarda CP sıklığını azaltmadığı göstermiş olsa da folik asit alımı orofasial yarıklanma defektleri açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir (19).

Maternal Yaş: İleri anne yaşı >35 yaş ve erken gebelik yaşı <20 yaş CL/P insidansında artış ile ilişkilendirildiği gibi CP bir ilişki net gösterilememiştir (35). Özellikle Artmış anne yaşı, hem kromozomal hem de kromozomal olmayan anormallikler için bir risk faktörüdür (36). Bu yüzden orofasiyal anomalilere eşlik edebileceği düşünülmektedir (37).

Paternal Yaş: İleri paternal yaşı ileri maternal yaşı artırmış CL/P riskini yansıttığı düşünülmektedir. İleri baba yaşının (> 40 yaş) (37), Akondroplazi, Apert Sendromu ve Nörofibromatozis gibi farklı hastalıklarda risk artışı ile ilişkili olduğu ve CLP ile bir ilişkinin mümkün olduğu bilinmektedir. MSX1 ve CLP'deki mutasyonların ilişkisi, Apert sendromunda gözlenen paternal yaş ile CLP arasındaki ilişkinin

hipotezini desteklemektedir (37). Tek gen hastalıkları, babada ki mutasyonlar artmış risk oluşturabildiğinden, artışın bir kısmı tek gen kusurları ile ilgili olabilir (36).

Maternal Enfeksiyonlar

İlk trimestırda geçirilen rubella ve toksoplazma enfeksiyonları orafasiyal yarıklanmalarla ilişkili bulunmuştur (22).

Radyasyon: Pelvik radyasyon sonrası abortus, IUGR, nöral tüp defektleri ve göz anomalileri ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber benzer ilişki yarık dudak/damak ve yarık damak ile tam olarak gösterilememiştir. Etkilenme için eşik değerin 5 Rad olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber daha düşük radyasyon dozlarının embriyo için herhangi bir risk oluşturmadığı söylenememektedir (38).

İlaçlar: Erken gebelikte multivitamin takviyelerinin maternal kullanımı, orofasiyal yarık riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (2). Bununla beraber riboflavin ve yüksek doz A vitamini kullanımının yüz yarıkları insidansını artırdığı gösterilmiştir (39). Özellikle retinoik asit teratojenik olup akne tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç kullanımı fetal kardiyak anomali, nöral tüp defekti ve orofasiyal yarıklara sebep olmaktadır (40).

- Antikonvülsan ilaçlar, özellikle fenitoin, sodyum valproat, topiramat, diazepam ve fenobarbital bu anomalilerin riskini artırır (41). Topiramat teratojenik bir ajan olup yarık damak, yarık dudak, Fallot tetralojisi, el malformasyonu, üreteral darlık, pilorik darlık, üst ekstremité anomalileri, brakidaktili ve hidrosefaliye sebep olur (42). Gebeliğin ilk trimestırında valproik asit maruziyetinin özellikle izole yarık damak ve izole yarık dudak sıklığını artırdığı gösterilmiştir (43).
- Ondansetron: Potent selektif bir 5 hidroksi triptamin (5HT3) reseptörüdür. Hiperemesis gravidarumda 2. basamak tedavi seçeneği olarak refrakter kusmalarda önerilir. Yarık damak etiyojisinde net olmasa da artışa sebep olduğu gösterilmiştir (44).
- Kortikosteroid: Gebelikte maternal kortikosteroid kullanımı özellikle ilk trimesterda kullanımı orafasial 3 ile 6 kat arasında yarık riskini arttırmaktadır

(2, 45-47). Özellikle CLP görülme riskinde artışa sebep olurken CP riskini artırmaz (47).

- Folik asit antagonistleri; metotreksat karbamazepin, fenitoin, primidon ve fenobarbital.
- Antibakteriyel ilaçlar: Penisilinler, eritromisinler ve sefalosporinler gebelikte yaygın olarak kullanılan antibiyotikler olup fetal anomalilerle ilişkilendirilmemişlerdir. Sulfonamid ve nitrofurantoinlerin ise konjenital anomalilerle birlikteliği gösterilmiştir. Özellikle tetrasiklin ve nitrofurantoin kullanımının yarık dudak ve damak riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (48).

Diğer: Obezite, gestasyonel diyabet ve gebelik öncesi diyabet yarık damak ve dudak gibi anomalilere yol açmaktadır (19). Gebelik öncesi tip 1 veya tip 2 diyabetis mellitus öyküsü olan hastalarda konjenital anomaliler açısından yapılan çalışmalarda yarık dudak/damak sıklığında anlamlı artışa sebep olduğu gösterilmiştir (49). Gebelik öncesi vücut kitle indeksi 30 veya daha fazla olan kadınlarda yarık damak anomalilerinin artmış sıklıkta olduğu gösterilmiştir (50).

2.6.2. Genetik nedenler

Yarık damak ve/veya dudak, 400'den fazla genetik sendromun bir özelliği olarak bildirilmektedir. İzole yarık damak ise çok daha fazla sayıda anomalinin bir bileşeni olarak kaydedilmektedir (2). Son yıllarda genetik ve moleküler biyoloji alanlarında yaşanan gelişmeler orofasiyal yarıklanmaların bir kısmının genetik temelini aydınlatılmasına olanak tanımıştır. Bu genler arasında IRF6, MSX1, TP63, BMP4, DLX4, OFC13, OFC14, OFC2, SUMO1, OFC4, OFC1, OFC12, NECTIN1, OFC9 ve OFC3 yer alır.

Sendromik Olmayan Orofasiyal Yarıklar

Genetik faktörler yarık dudak ve/veya yarık damak etiyojisinde önemli bir rol oynar; çünkü farklı popülasyondan her beş hastadan birinde CL/P olan aile öyküsü mevcuttur (22). Günümüzde sendromik olmayan CLP'nin fenotipik spektrumunun daha önce gerçekleştirilenden daha karmaşık olduğu ve CLP'si olan bir bireyde

"etkilenmemiş" akrabalarında gözlenen çeşitli subklinik fenotipik özellikleri incelenmesi gerekliliğini ön plana çıkartmaktadır (20). Son çalışmalar, farklı palatogenez basamakları sırasında palatal raf epitel ve mezenkim arasında faaliyet gösteren birçok moleküler ağ tanımlamıştır. Bu ağlar arasında birtakım sinyal molekülleri ve bazı büyüme faktörleri (SHH), *transforming growth factor-β* (TGFβ) ailesi, BMPs, FGFs ve reseptörleri (22). Bunların yanısıra Forkhead box E1 (FOXE1) genini çevreleyen bölgenin de anlamlı olduğu bilinmektedir (20).

Palatal rafın dil-çene füzyonunda, Jag2 ekspresyonunun ciddi şekilde azaltılması, böylece Notch ailesi reseptörleri için bir ligand kodlanması ve farelerin burun epitelinde ektopik TGFy3 üretimi ayrıca X'e bağlı yarı damak ve ankiloglossili ailelerde TBX22'deki mutasyonlar bildirilmiştir. Pax9, Pitx1 veya Osr2'deki mutasyonlar başarısız palatal yükselmeye ve yarı damağa neden olabilir. GABA'nın damak gelişimindeki etkisi, diğer kraniyofasiyal malformasyonlar olmadan CP geliştiren GABA reseptörünün β3 subünitesinde yoksun olan farelerin genetik çalışmaları ile gösterilmiştir (22).

Palatal kemiklerin belirli bir yüksekliğe ulaştıktan sonra karşılıklı birleşmemesi MSX1 ve LHX8'deki mutasyonlar, CNC ve epitel hücrelerinde TGFbr2'nin koşullu olarak inaktivasyonu anormal palatal raf gelişimi ile sonuçlanır. Hücre-hücre yapışması için gerekli olan CDH1/E kadherinin mutasyonları, Son zamanlarda kalıtsal ailesel kanser öyküsü olan ailelerde CL/CP' de ilişkilendirilmiştir (22).

Orofasiyal yarı olgularının çoğuna ek anomali eşlik etmez. Bu durumda "non sendromik" orafasiyal yarıklardan söz edillir. Tüm CL/P vakalarının % 70'i ve tüm CP vakalarının %50'si olarak kategorize edilir CLP'nin CL ile iki kat daha sık olduğu görülmüştür (51). Tanımlanmış birkaç gen ve gen lokusu olsa da klasik Mendelian kalıtım ile ilgili bir kanıt yoktur (13). Bir çok gen veya lokusun etiyolojide rol oynadığı düşünülmese de, herhangi bir tek gene atfedilen klasik Mendel kalıtımına dair bir kanıt yoktur. Transforming growth factor alfa dahil (TGFA, 2p13), TGFB3 (14q24), Retinoik asit reseptörü alfa (RARA, 17q12), B hücreli lösemi/lenfoma ,MSX-1 (4p16, 4q31, 6p23), interferon düzenleyici faktör-6 (IRF6), runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) ve 1p36 (SKI / MTHFR), 6p23-24 (OFC1), 2q13 (OFC2) ve 19q13.2 (OFC3) ve 4q25-4q31.3 ve 17q21 gibi diğer lokuslar üzerinde

kromozomlar üzerinde orofasiyal yarıklanma defektleri ile ilişkili birkaç gen bölgesi tanımlanmıştır(22). Genom asosiasyon çalışmalarında (*Genome-Wide Assosiation Studies*, GWAS) Nonsendromik CL/P gibi durumlarda aday genleri ve bu genlerin lokalizasyonunu tanımlama da yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Özellikle kromozom 8q24 ile CL/P arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (52). Kraniofasiyal dokularda aktivite gösteren birkaç bölge tanımlanmıştır. Bu bölgelerin, uygun kraniofasiyal gelişim için kritik olan birçok düzenleyici unsuru içerdiği hipotezini ortaya koymuştur (13). Kromozom 10q25 üzerinde yer alan VAX1 ve 17q22 üzerinde yer alan NOG genleri ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (53).

Genomik yeniden düzenlemeler, kromozomların yanlış rekombinasyonundan ve kromozomlar içinde veya arasında meydana gelebilecek inversiyonları translokasyonları delesyon ve duplikasyonlardan kaynaklanır. Dengeli yeniden düzenlemelere sahip hastalarda kırık noktalarının analizi CLPTM1, SATB2, SUMO1 ve FGFR1'i CL / P için aday genler olarak tanımlamış ve potansiyel risk olarak 9q ve 17q lokasyonu ifade edilmiştir (13).

Dudak ve damağın subklinik fenotipleri arasında, orbikularis oris kasının defektleri olan mikroform yarıklar (doğuştan iyileşmiş yarık dudak olarak da bilinir) bifid uvula, submuköz yarık damak ve velopharyngeal yetmezlik. vardır (54). Bu subklinik fenotipler, dudak/damak yarıklarının olduğu ailelerde gözlenen eksik penetrasyon veya belirgin Mendel kalıtım modellerinin eksikliğini açıklamaya yardımcı olabilir. Monozigotik ikiz çiftlerinde etkilenen ve etkilenmeyen ikizler için tekrarlama risk büyük ölçüde aynıdır (55).

Sendromik Orofasiyal Yarıklar:

Orofasiyal yarıkların sendromik olarak adlandırılması genellikle ek fiziksel veya bilişsel anormalliklerin varlığına dayanır. Bunlar tek bir genetik lokusun, kromozomal anormalliklerin veya teratojenlerin mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Tarif edilen sendromlardan % 75'inin, tek bir genetik lokaldeki Mendel kalıtımından kaynaklanan yüzlerce sendrom dahil olmak üzere bilinen bir genetik nedeni vardır (13).

Tablo 2.2. Yarık dudak/yarık damak ve sendromlarla dağılımı (20)

Yarık dudak ± yarık damak	Yarık damak
- Otozomal dominant gelişimsel malformasyonlar sağırılık ve distoni sendromu → ACTB - Ailesel mide kanseri and CLP sendromu → CDH1 - Kranyofrontonazal sendromu → EFNB1 - Roberts sendromu → ESCO2 - Holoprosensefali → GLI2 - Oro-fasiyal-dijital sendrom → GLI3 - Hidroletalus sendromu → HYLS1 - Van der Woude/popliteal pterygium sendromu → IRF6 - X-linked mental retardasyon ve CL/P sendromu → PHF8 - Gorlin sendromu → PTCH1 - CLP, ektodermal displazi → PVRL1 - Holoprosensefali → SHH - Holoprosensefali → SIX3 - Brankio-okülo-fasiyal → TFAP2A - Holoprosensefali → TGIF1 - Ektrodaktili-ektodermal displazi-yüz yarıkları → TP63 - Ankilobilaferon-ektodermal displazi-yüz yarıkları → TP63 - Tetra-amelia ve CLP → WNT3	- Okülofasiyokardiyodental sendrom → BCOR - CHARGE sendromu → CHD7 - Lethal ve Escobar multiple pterygium sendromu → CHRNG - Stickler tip 1 → COL2A1 - Stickler tip 2 → COL11A1 - Stickler tip 3 → COL11A2 - Desmosterolosis → DHCR24 - Smith-Lemli-Opitz sendromu → DHCR7 - Miller sendromu → DHODH - Kranyofrontonazal sendrom → EFNB1 - Kallmann sendromu → FGFR1 - Crouzon sendromu → FGFR2 - Apert sendromu → FGFR2 - Otopalatodijital tip 1 ve 2 → FLNA - Larsen sendromu; atelosteogenezis → FLNB - Hereditör lenfödem-distikiyazis → FOXC2 - Bamforth-Lazarus sendromu → FOXE1 - Oro-fasiyal-dijital sendrom → GLI3 - Van der Woude/popliteal pterygium sendromu → IRF6 - Andersen sendromu → KCNJ2 - Kabuki sendromu → MLL2 - Cornelia de Lange sendromu → NIPBL - X-linked mental retardasyon → PQBP1 - İzole yarık damak → SATB2 - Diastrofik Displazi Sendromu → SLC26A2 - Kampomelik Displazi sendromu → SOX9 - Pierre Robin → SOX9 - DiGeorge → TBX1 - X-linked yarık damak ve ankiloglossi → TBX22 - Treacher Collins → TCOF1 - Loeys-Dietz → TGFBR1, TGFBR2 - Saethre-Chotzen → TWIST1
Median dudak yarığı	
- Opitz G/BBB → MID1 - Oro-fasiyal-dijital sendrom tip I → OFD1	

Abruzzo-Erickson (ABERS): Abruzzo Erickson sendromu (OMIM# 302905) X'e bağı CHARGE benzeri sendromlu ailede Pauws ve ark (2013) aday gen TBX22'yi analiz etmiş ve hastalık ile ayrılan ve dbSNP veritabanında veya 539 kontrol kromozomunda bulunmayan bir intronik sekans varyantı tanımlamıştır (56). TBX22'deki mutasyonlar, klasik X'e bağı yarık damak fenotipleri bulunan hastalarda da tanımlanmıştır. Klinik olaak yarık damak, kolobom, hipospadias, sağırılık, kısa boy ve radyal sinostoz eşlik eder (57).

Andersen Sendromu (ATS): (OMIM #301500) Periyodik paralizi, uzun QT aralığı ,ventriküler aritmi karakterize düşük kulaklar, mikrognați ve klindaktili gibi klinik belirtileri olan nadir bir hastalıktır. Birçok vaka sporadik olsa da AS otozomal dominant olarak kalıtılır. Tanı karakteristik klinik ve EKG bulguları olan ve/veya KCNJ2'de patojenik bir varyantın tanımlandığı bir bireyde konur (58). Hipertelorizm, küçük mandibula, sindaktili, klindaktil, yarık damak ve skolyoz gibi orafasiyal ve ekstremitte anomalileri eşlik edebilir (59).

Apert Sendromu: 10q26.13. kromozomunda FGFR2 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanır. (OMIM #101200) Otozomal dominant kalıtılır. Brakisefali yüksek alın yassı oksiput; özellikle koronal sütürün kraniosinostozu, fontanel genişliği ve geç kapanması düz yüz supraorbital yatay oluk, sık orbita kesikli kaşlar, hipertelorizm, şaşılık palpebral fissürlerin aşağı eğimli olmaso küçük burun, maksiller hipoplazisi, yarık damak ya da dar damak ve mediyan çukur, damak yarığıyla birlikte olan veya olmayan, bifid uvula (60), diş anomalileri ,ekstremitte anomalileri, kutanöz sindaktili, polidaktili, geniş distal falanksılar ve baş parmak, vertebral füzyon ile karakterizedir, santral sinir sistemi bulguları korpus callosum agenezisi, septum pellicidum aplazisi eşlik eder (61).

CHARGE sendromu: CHARGE sendromuna (OMIM #214800) CHD7'de 8q12 kromozomunda heterozigot mutasyon neden olur (62). Kolobom, kardiyak anomali, koanal atrezi, mental retardasyon, genital anomaliler, kulak anomalileri ile bilikte görülür.yarık damak ve dudak eşlik eden vakalar gösterilmiş olup özellikle yarık damakla bilikteliği mevcuttur (20, 63).

Cornelia De Lange Sendromu (CDLS) :(OMIM #122470) Beş gen (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 ve HDAC8) CDLS sendrom ile ilişkilendirilmiştir (64). Tipik yüz özellikleri, büyüme ve zeka geriliği, üst ekstremité defektleri, hirsutizm, gastrointestinal ve diğer visseral sistem tutulumu ile birlikte (65). Kendine özgü yüz özellikleri mikrosefali, brakisefali sinofris, uzun kirpikler, ensede düşük saç çizgisi, küçük burun, antevert nostriller, uzun filtrum, mikrognati ince dudaklar yüksek veya yarı damak tipik özelliklerindendir (64).

Crouzon sendromu: (OMIM #123500), 10q25-26 kromozomunda fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2'yi (FGFR2) kodlayan gendeki heterozigot mutasyon neden olur (61). FGFR-3 4p16.3 de de mutasyon tanımlanmıştır (66). Otozomal dominant kalıtılır. Optik atrofi, sık orbita, hipertelorizm, kraniyosinosis, brakisefali, frontal bossing, maxillar hipoplazi damakta yarıyla birlikte olan ve olmayan, mandibular prognatizm, iletim tipi işitme kaybı, konjonktivit ve keratite maruz kalma ve papağan benzeri burun gibi klinik özellikler gösterir (61).

22q11.2 Mikrodelesyon Sendromu: DiGeorge Sendromu, Velokardiyofasial Sendrom-Shprintzen Sendromu, konotrunkal anomali yüz sendromu gibi değişik adlarla bilinir. DiGeorge sendromu (OMIM #188400), 22q11.2 üzerindeki 1,5 ila 3,0 Mb heterozigot delesyonundan kaynaklanır. Özellikle TBX1 geninin haploid eksikliği fiziksel malformasyonların çoğundan sorumludur (67). Konjenital kardiyak defektler (konotrunkal malformasyonlar), timus hipoplazisi, yarı damak, bifid uvula uvulavelofaringeal yetmezlik, paratiroid disfonksiyonu ve buna bağlı hipokalsemi, dismorfik yüz özellikleri ve immün yetmezlik klinik özellikleridir (68). Ek olarak işitme kaybı, böbrek anomalileri, laringoözofagial anomaliler otoimmün hastalıklar ve iskelet anomalileri eşlik edebilir (67). Del 22q11.2 Stickler sendromundan sonra Pierre Robin sekansına en sık yol açan ikinci sendromdur (68).

Kabuki Make-Up Sendromu: (OMIM #147920), 12q13 kromozomunda MLL2 (KMT2D) genindeki heterozigot mutasyondan veya Xp11.3. kromozomunda KDM6A'da heterozigot veya hemizigot varyanttan kaynaklanır (69, 70). Zihinsel yetersizlikle birlikte postnatal dönemde cücelik, alt göz kapaklarının eversiyonu, uzun palpebral fissürler, geniş ve basık burun ucu, büyük belirgin kulak kepeçeleri, yarı damak veya yüksek kemerli damak, skolyoz, kısa beşinci parmak, fetal parmak pedlerinin

kalıcılığı, ile karakterize olan dış görünüm vertebra, el ve kalça eklemleri ve bebeklik döneminde tekrarlayan otitis media görülür (71).

Okülofasiyokardiyodental Sendrom (OFCD): OFCD sendromu (OMIM #300166), mikroftalmi, konjenital katarakt, yüz dismorfik özellikleri, konjenital kalp defektleri ve diş anomalileri ile karakterize, erkeklerde ölümcül seyreden nadir görülen X'e bağlı dominant kalıtılan bir sendromdur. Xp11.4'te yer alan BCOR'daki (BCL6 co-represor) mutasyonların, OFCD sendromuna neden olduğu tarif edilmiştir (72).

Oro-fasiyal-dijital Sendrom (OFD): (OMIM #311200) Orofasiyodijital sendrom I (OFD1), kromozom Xp22'deki OFD1 genindeki mutasyondan kaynaklanır. Serebellar anomaller, dil anomalileri, mikrognati, median yarık dudak, damak, dental anomaliler, hipertelorizm, telekantus aşağı eğimli palpebral fissürler, burun kanadı hipoplazisi, brakidaktili, sindaktili beşinci parmakta klinodaktili Diğer parmakların radyal veya ulnar sapması, tek taraflı baş parmakta duplikasyon klinik prezantasyonudur. Ayrıca milia, polikistik böbrek ve zihinsel yetersizlik eşlik edebilir (73). Onüç farklı OFD tipi mevcuttur (74).

Oto-Palato-Dijital Spektrum (OPD): Otopalatodijital spektrum bozuklukları temelde değişken şiddette bir iskelet displazisi ile karakterize heterojen bir bozukluk grubu olan spekturumdur. OPD1 Xq28 kromozomunda filamin A'yı kodlayan gendeki mutasyondan kaynaklanır. OPD1, OPD2, frontometafiziyel displazi (FMD), Melnick-Needles (MNS) sendromu, pigmente cilt defekti ile birlikte terminal kemik displazisi olmak üzere 5 gruptur (75). OPD1 (OMIM #311300) ve OPD 2'ye (OMIM #304120) yarık damak eşlik eder (76).

Pierre Robin Sekansı (PRS): Pierre Robin sekansı, mandibular hipoplazi, yarık damak, glossopitozis ve neonatal dönemde hayatı tehdit eden obstrüktif apne ve beslenme zorluklarına yol açan içeren bir kraniofasiyal anomalidir. Etiyoloji net olarak bilinmemektedir. Otozomal resesif olarak kalıtılır ayrıca X'e bağlı bir form ve trizomi 18 ve diğer sendromlarla ilişkilendirilmiştir. 2q24.133.3, 4q32-qter, 11q21-23.1, 17q21-24.3. gibi lokasyonlar saptanmış olup ayrıca kromozom 2q31'de GAD67,

PVRL1 geni 11q23-q24 lokusunda ve SOX9 geni 17q24.3-q25.1 gibi bir çok önemli aday gen saptanmıştır (77).

Stickler Sendromu (STL): Stickler sendromu, miyopi, katarakt ve retina dekolmanının oküler bulgularını içerebilen bir bağ dokusu bozukluğudur. Hem iletim hem de sensorinöral işitme kaybı, midfasial hipoplazi basık burun köprüsü, mikrogati, retrognati, yarık dudak ve/veya damak, bifid uvula, retinal veya vitreal anomaliler, altı yaşından önce miyopi, pektus ekskavatum, mitral valv prolapsusu, araknodaktili, irregüler femur epifizi, spondiloepifizyal displazi eşlik eder (61). Stickler sendromunun tanısı klinik olarak konur. Kesin klinik tanı kriterleri yoktur COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3 patojenik varyantları Stickler sendromu ile ilişkilendirilmiştir (78). STL1 (OMIM # 108300); STL1, nonsendromik oküler; 12q13.11 üzerinde COL2A1 geninde mutasyon otozomal dominant, STL2 (OMIM #604841) 1p21.1 üzerinde COL11A1 geninde otozomal dominant STL4 (OMIM # 614134) 6q13 üzerinde COL9A1 genindeki mutasyonla STL 5 (OMIM #614284) 1p34.2 üzerinde COL9A2 geninde mutasyonla otozomal resesif kalıtılır (61).

Kamptomelik displazi (OMIM #114290) 17q24 üzerindeki SOX9 geninde heterozigot mutasyondan kaynaklanır. Otozomal dominant kalıtılır (79). Büyüme geriliği geniş ön fontanel, düşük yerleşimli kulaklar işitme kaybı, hipertelorizm, kısa palpebral fissürler ve yarık damak, tibiada bowing, kalça çıkıklığı, kısa fibula, talipes ekinavrus, kifoskolyoz küçük iliyak kanatlar klinik olarak görülür. Genitoüriner sistem ve santal sinir sistemi anomalileri eşlik edebilir (61).

3 MC Sendromu (3MC): (OMIM #257920) 3MC1, 3q27.3 kromozomdaki MASP1 geninde homozigot mutasyondan oluşmaktadır. Otozomal resesif kalıtılır. '3MC sendromu' terimi daha önce sırasıyla Carnevale, Mingarelli, Malpuech ve Michels sendromları olarak adlandırılan 4 nadir otozomal resesif bozukluğu kapsar. 3MC2 (OMIM # 265050) 2q53.3 kromozomundaki COLEC11 genin, 3MC3 (OMIM #248340) 8q24.12 kromozomunun COLEC10 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (80). Bu sendromların temel özellikleri hipertelorizm, blefarofimoz, blefaropitoz ve yüksek kemerli kaşları içeren fasiyal dismorfizmdir. Yarık dudak ve damak, doğum sonrası büyüme eksikliği, bilişsel bozulma ve işitme

kaybı, kraniosinotoz, radioulnar, sinositoz, vertebral, genital vezikorenal anomaliler da görülmektedir (81).

Popliteal Pterygium Sendromu: Otozomal dominant olarak kalıtılır (OMIM #119500). Kromozom 1q32 üzerinde interferon düzenleyici faktör-6'yı (IRF) kodlayan gendeki heterozigot mutasyonundan kaynaklanır. Popliteal pterygium (genellikle bilateral) interkrural ptergium, ayaklarda hipoplazi veya agenezi, valgus deformiteleri, sindaktili, genitoüriner anomaliler (kriptorşidizm, yarık skrotum veya skrotumun yokluğu, inguinal herni, labia majoranın hipoplazisi veya aplazisi) ve oral anomaliler (yarık dudak-damak, singnati ve alt labial çukurlar gibi). Ayrıca göz kapaklarının adezyonu da olabilir (82).

Saethre-Chotzen Sendromu (SCS): 7p21.1 lokusunda TWIST transkripsiyon faktörü genindeki mutasyon nedeniyle otozomal dominant kalıtılır. (OMIM #101400) 10q26.13 lokusun FGFR3 genindeki bir mutasyon nedeniyle otozomal dominant kalıtılan Muenke sendromu ile fenotipik örtüşme gösterir. Kroniosinotoz ve kraniofasial anomalilerle karakterizedir (83). Aşağı eğimli palpebral fissürler, epikantus, blefarofimozis, hipertelorizim var olmakla birlikte Saethre-Chotzen sendromlu hastalarda kulaklar çok karakteristiktir. Küçük ve düşük yerleşimli dönük olup, işitme kaybıyla birlikte olabilir, özellikle iletim tipi işitme kaybı gösterebilirler. Burun geniş, basık burun köprüsü vardır. Gözyaşı kanalı darlığı oluşabilir. Orta yüz hipoplazisi, maloklüzyon ve yüksek damak, düşük saç çizgisi vardır (84). İkinci, üçüncü el parmakları arasında parsiyel kutanöz sindaktili karakteristiktir, Distal falankslarda duplikasyon, halluks valgus eşlik edebilir (85). Genellikle her iki elde smian çizgisi bulunur. Mental retardasyon nadir de olsa eşlik edebilir (84).

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS): Kolesterol biyosentezindeki metabolik defekt 7-dehidrokolesterolü kolesterole dönüştüren enzim olan Δ^7 -dihidrokoolesterol redüktaz aktivitesinde azalmaya bağlıdır ve belirgin derecede eksik plazma ve doku kolesterol seviyelerine ve 7-dehidrokolesterol (kolesterol öncülü) birikmesine neden olur (86). DHCR7 geninin kromozom 11q13 deki homozigot veya kompond heterozigot mutasyonu SLOS ile ilişkilendirilmiştir (OMIM #270400),

otozomal resesif geçişlidir. Düşük doğum ağırlığı mikrosefali mikrognati bitemporal darlık düşük yerleşimli kulak, katarakt hipertelorizm, antevort burun kanatları ,yarık damak hipoplastik dil, diş anomalileri, 2. 3. parmak arasında sindaktili polidaktili, kardiyak anomaliler hipospadias, mikropenis gibi genital anomaliler, santral sinir sistemi anomalileri ile karakterizedir (87).

Treacher-Collins Sendromu (TCS): (OMIM#154500) 5q32-q33 kromozomunda 'treacle' geninde (TCOF1) heterozigot mutasyonundan, 13q12 kromozomunda POLR1D geninde 6p21 kromozom POLR1C mutasyonundan otozomal dominant kaynaklanır (88). Aşağı eğimli palpebral fissürler , göz kapağı koloboması, mikrognati, mikrotia ve kulakların malformasyonları, hipoplastik zigomatik mandibular kemik makrostomi bulunmakla birlikte iletim tipi işitme kaybı ve yarık damak sıklıkla bulunur (89).

Okülo-aurikulo-vertebral spektrum (OAVS): (OMIM #164210) OAVS etiyoloji oldukça heterojendir (90). Çoğunlukla sporadik kalıtılır. Bunun bir sonucu olarak, hemifasiyal mikrozomi, birinci ve ikinci faringeal ark anomalileri, facio-auriculo-vertebral sendrom ve Goldenhar sendromu gibi bu karmaşık anomali spektrumunu tanımlamak için birçok terim kullanılmıştır. Kranyofasiyal anormallikler arasında işitme kaybı ile birlikte olabilen asimetrik kulak anomalileri (preauriküler pit ve çukurlar, kulak displazisi, anotia, mikrotia), yüz asimetrisine neden olan hemifasiyal mikrozomi, orofasiyal yarıklar, oküler defektler (epibulbar dermoidler, mikroftalmi, üst göz kapağı kolobomu) ve vertebral anormalliler hemifasiyal mikrozominin 14q32. kromozomda otozomal dominant kalıtıldığı da gösterilmiştir (91). Yüzdeki anormalliler genellikle tek taraflı sınırlıdır. İki taraflı tutulum mevcut olduğunda, çoğu bir tarafta daha şiddetli ekspresyon ile asimetrik tutulum gösterir. Sağ taraf daha sık etkilenir. Kardiyak, genitoüriner ve serebral malformasyonlar gibi diğer özellikler de bildirilmiştir (92).

OPITZ GBBB Sendromu: (OMIM # 300000) X linked form ve otozomal dominant kalıtılan formları vardır. Kromozom 2q21.3 ve X2p22 üzerinde MID1 lokusundaki mutasyondan kaynaklanır hipertelorizm, hipospadias, yarık dudak/

damak, laringotrakeoözofageal anormallikler, imperfora anüs, gelişme geriliği ve kardiyak defektlerle karakterize orta hat malformasyon sendromlarındandır (61).

Van der Woude Sendromu (VWS): Van der Woude sendromu (OMIM #119300) alt dudak çukur ve/veya pit ve yarık dudak ve/veya yarık damak (CL/P, CP) ile karakterize gelişimsel bozukluktur (93). Otozomal dominant kalıtımı tanımlanmıştır. En sık görülen yarık dudak/damak sendromudur (94). VWS 2, kromozom 1p36'da GRHL3 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanmaktadır (95).

X'e Bağlı Yarık Damak Ve Ankiloglossi (CPX): Ankiloglossiya (CPX) içeren veya içermeyen X'e bağlı yarık damak(OMIM #303400), Xq21 kromozomu üzerindeki TBX22 genindeki mutasyondan kaynaklanır. Yarık damak palatofaringeal yetmezlik eşlik eder (96).

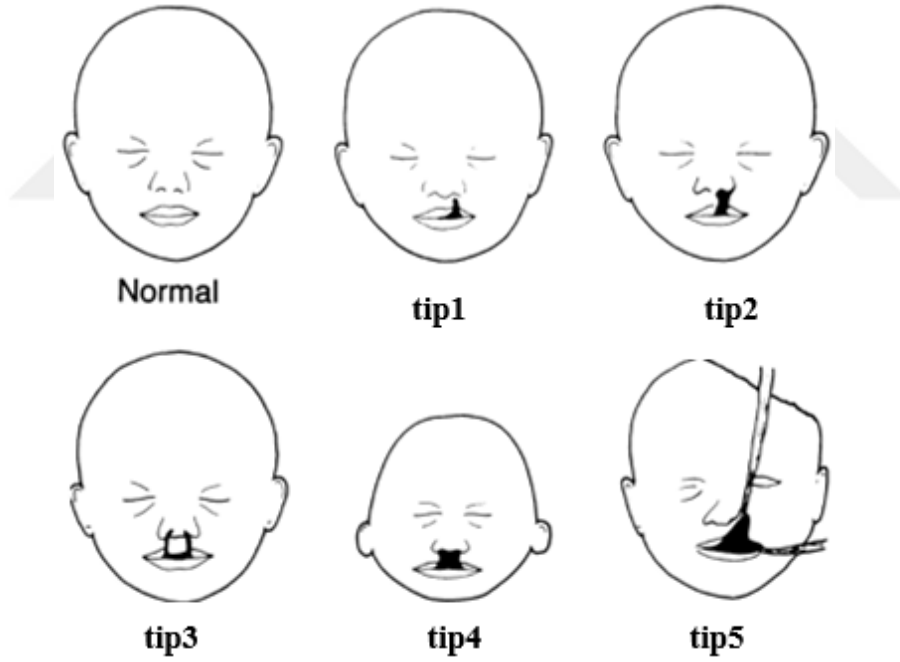
X'e Bağlı Zihinsel Yetersizlik Siderius Type: Sendromik mental retardasyonlardan olup Xp11.22. kromozomda PHF8 geninde ki mutasyondan kaynaklanır (OMIM #300263). Yarık dudak ve veya yarık damak klinik birlikteliği vardır (97). Uzun yüz, belirgin supraorbital köprü geniş burun ucu , Retraktıl testis, torakal kifoz,ince uzun eller, ayak 1. parmaklarda kısalık, gelişme geriliği, dizartik net olmayan konuşma görülmektedir (98).

Ektrodaktili, Ektodermal Displazi Ve Yarık Dudak/Damak Sendromu (ECC): (OMIM #129900) 7q11.2-q21.3 kromozomu ile ilişkilendirilmiştir. Otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu sendromun başka bir formu EEC3, TP63 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (99). El ve ayaklarda bölünmüş görünüm diğer parmaklarda sindaktili, ektodermal bileşeni olarak ise hipotrikozlu saç, hipopigmentasyon, kaş ve kirpiklerin seyrek oluşu daktriosistit lakrimal kese aplazisi, hipodontili dişler, enamel hipoplazisi ve mikrodonti, tırnak hipoplazisi kliniği oluşturur. Genitoüriner sistem anomalileri düşük oranda zihinsel yetersizlik eşlik edebilir (100, 101).

2.7. Yarık Damak Ve Dudak Sınıflaması

Yarık dudak deformitesinin doğru sınıflandırılması; hastalığın sınıflandırılmasında, tedavi planlamasında ve cerrahi sonuç verilerinin zaman içinde ve merkezler arasında karşılaştırılmasında kritik öneme sahiptir. Farklı sınıflamalar mevcuttur (102). DDY’nda ilk sınıflama çalışmaları Ritchie ve Staige Davis, Veau, Brophy, Sherman ve Thompson tarafından yapılmıştır. Günümüzde kullanılan sınıflama, embriyonel oluşum teorisinedayanan Kernahan sınıflamasıdır. Bu sınıflamada, ayırmada kullanılan sınır, foramen incisivumdur (103).

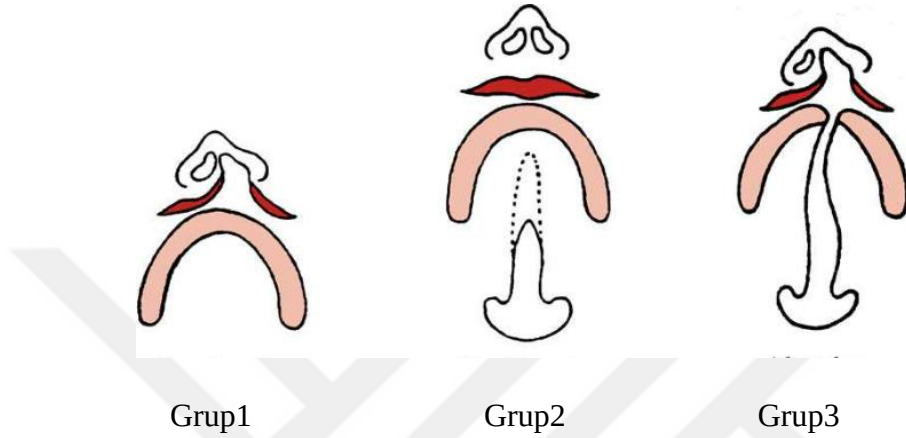
Prenatal dönemde obstetrik USG ile yüz anomalilerini tespit etmek mümkün olup Doğum öncesi bir sonografik sınıflandırma sistemi Nyberg ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (104).



Şekil 2.6. Prenatal dönemde ultrasonografik olarak yüz yarıklarının sınıflandırılması (104). (Tip 1, yarık damaksız yarık dudak; tip 2, tek taraflı yarık dudak ve damak; tip 3, bilateral yarık dudak ve damak; tip 4, orta hat yarık dudak ve damak; ve tip 5, amniyotik bantlar veya uzuv-vücut-duvar kompleksi ile ilişkili yarık)

2.7.1. Davis ve Ritchie sınıflaması (1922)

Davis ve Ritchie, alveoler çıkıntıyı kategorizasyonları için bir ayırma çizgisi olarak kullanarak, dudak, alveol ve damak hakkında ayrı açıklama sağlayan basit bir üç grup sistemi önermiştir (14).

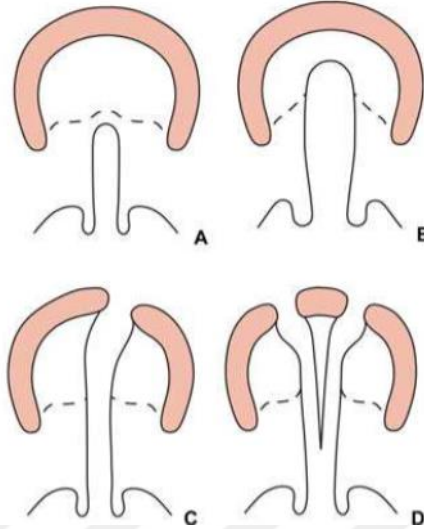


Şekil 2.7. Davis ve Ritchie sınıflaması (105)

- Grup1: Prealveolar yarık (dudağı etkileyen yarıklar)
 1. Unilateral (sağ/sol-komplet/inkomplet)
 2. Bilateral (sağ: komplet/inkomplet, sol: komplet/inkomplet)
 3. Median (komplet/inkomplet)
- Grup 2: Postalveolar yarık (damağı etkileyen yarıklar)
 1. Yumuşak damak
 2. Sert damak
- Grup 3: Alveolar yarık alveoler süreci içeren herhangi bir yarık
 1. Unilateral (sağ/sol-komplet/inkomplet)
 2. Bilateral (sağ: komplet/inkomplet, sol: komplet/inkomplet)
 3. Median (komplet/inkomplet)

2.7.2. Veau sınıflaması

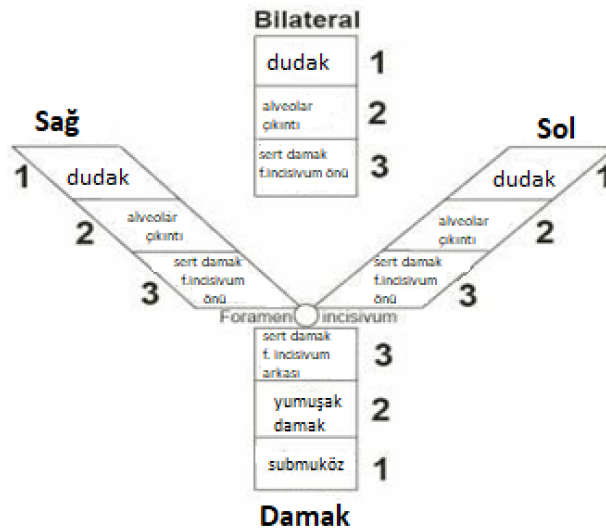
1931'de Victor Veau yarık damakların değerlendirilmesi ve yönetimi ile ilgili yeni bir sınıflama oluşturmuştur (14). Primer ve sekonder damağı anatomik olarak yarık bölgesine göre ayırmıştır (106). Dört morfolojik form söz konusudur.



Şekil 2.8. VEAU sınıflaması (106):A: Yumuşak damak yarıkları, B: Yumuşak ve sert damak yarıkları (incisive foramene kadar), C: Yumuşak ve sert damak yarıkları alveol boyunca tek taraflı olarak uzanan, D: Alveol boyunca iki taraflı uzanan yumuşak ve sert damak yarıkları.

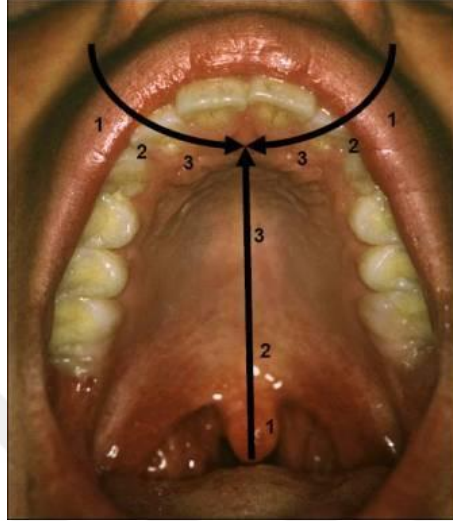
2.7.3.Kernahan ve Stark sınıflaması

1971 yılında Kernahan ve Stark foramen incisivum referans alınarak dışardan dudak yarığı görünümü ve damak yarığını “Y” şeklinde sınıflandırmıştır.

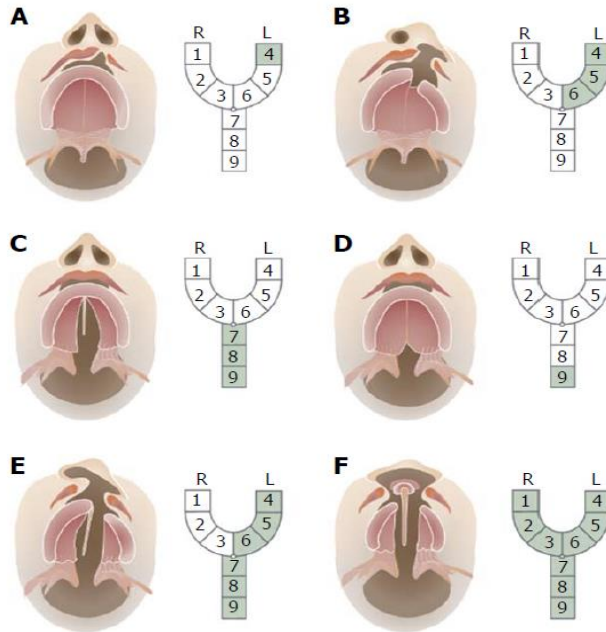


Şekil 2.9. Y şekil alveol-dudak-damak yarığı (107)

Her bir etkilenen alan, 1-9 arasında farklı bir anatomik yapıyı temsil eder (14). Yarık, “Y” şeklinde şematik olarak gösterilen primer ve sekonder damağın embriyolojik gelişimi ile ilgili olarak kategorize edilir. Premaksillanın çıkıntı derecesi ve velofaringeal durum dahil edilmiştir (108).

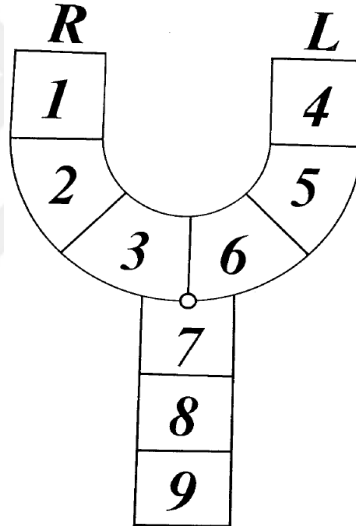


resim 2.3. Kernahan ve Stark sınıflaması (Y=ağız içinden görünüm (107). Primer damak yarığı (incisive foramen önünde). Sekonder damak yarığı (incisive foramen arkasında) olacak şekilde ilk aşamada 2’li bir sınıflandırma gerçekleştirmiştir (103).)



Şekil 2.10 : Kernahan and Stark sınıflaması (4)

1. Sadece primer damak yarıkları (dudak ve premaksilla) (108);
 - a) Unilateral (total, subtotal)
 - b) Median (total premaksilla yok, subtotal premaksilla, rudimenter)
 - c) Bilateral (total, subtotal)
2. Sadece sekonder damak yarıkları;
 - a) Total
 - b) Subtotal
 - c) Submuköz
3. Primer ve sekonder damağın birlikte yarıkları;
 - a) Unilateral (total, subtotal)
 - b) Median (total, subtotal)
 - c) Bilateral (total, subtotal)



Şekil 2.11. Kernahan ve Stark sınıflandırma Y şeklinde sınıflama(109) Kernahan'ın çizgili Y'si ve ardından Elshahy (1973) ve Millard (1976) tarafından yapılan değişikliklerle günlük klinik uygulamada pozisyonunun korunmasına sağladı (14).

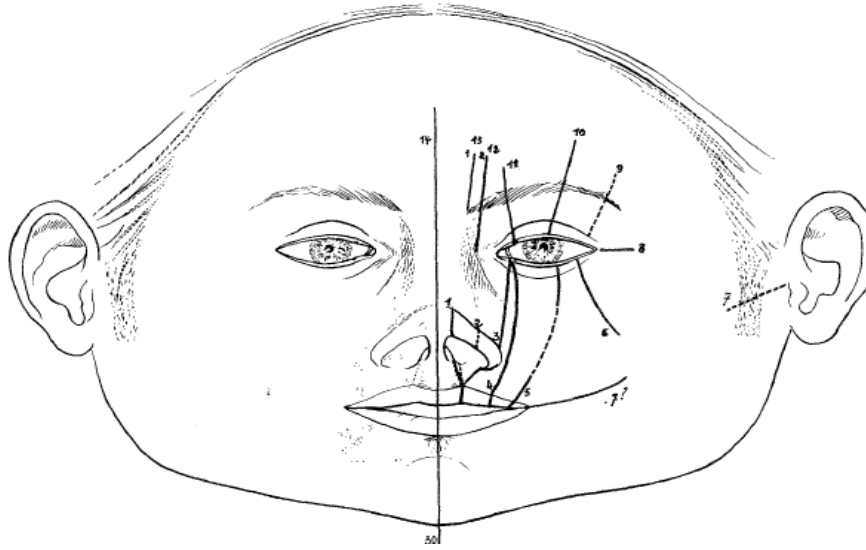
2.7.4 American Cleft Palate–Craniofacial Association (ACPA)

Anatomiye tanımlayan “LAHSHAL”, palindromik sınıflandırması meydana getirilmiştir (102). Sağdan sola bilateral dudak (L) Alveolus (A), sert (H) ve yumuşak (S) tanımlanır. İlk harf karakteri sağ dudak ve son harf sol dudak içindir. LAHSHAL kodu büyük harfle komplet yarığı, küçük harfle inkomplet yarığı tanımlamıştır. Örneğin, tam bir sağ taraflı tek taraflı yarık dudak, alveolus, sert ve yumuşak damak

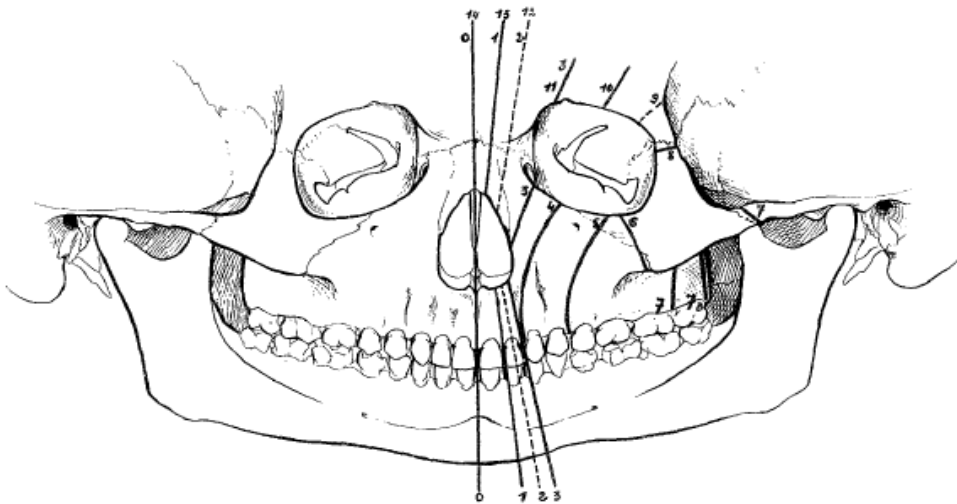
“LAHS olarak kodlanır. Bugün Amerikan Yarık Damak-Kraniyofasiyal Derneği bu sınıflamayı kullanmaktadır (19).

2.7.5. Tessier sınıflaması

Cl/P sınıflamaları diğer yüz yarıklarının içermediği için yüz yarıkları için tam bir sınıflama değildir. Diğer tanımlanmamış yüz yarıkları için Tessier sınıflaması tanımlanmıştır (14). Kraniyo-fasiyal yarıklar, orbito-maksiller ve lateral fasiyal yarıklar, yarık damak durumuyla karşılaştırıldığında nadir görülen malformasyonlardır (110).



Şekil A



Şekil B

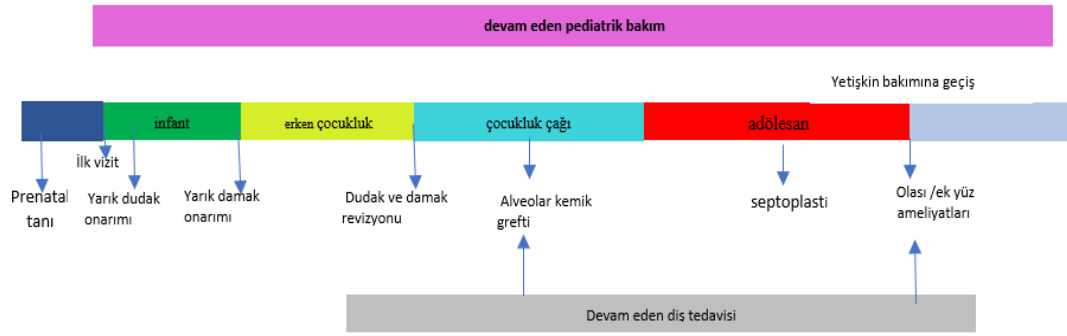
Şekil 2.12. Tessier Sınıflaması A-B: Kraniofasial yarıklar yumuşak doku ve iskeletteki sınıflaması (110)

2.8.Tedavi ve İzlem

Klinikte orofasiyal yarıklar multidipliner bir şekilde değerlendirilmeli ve tedavi yaklaşımı da yine multidisipliner bir şekilde yürütülmelidir. Bu bireylerdeki tedavi ve takip doğum hatta doğumdan önce başlayıp, yetişkinlik dönemine kadar devam etmektedir. Doğum anında çeşitli havayolu problemleri ile başlayabilen bu süreç sonraki dönemlerde de devam edebilir. Sonrasında doğabilecek beslenme problemleri ağız yapısına uygun çeşitli beslenme aparatları ile aşılabılır. Pediatrik yaş döneminde; çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, plastik cerrahı, ortodontist, diş hekimi, odyolog, kulak burun boğaz uzmanı hekimleri, genetik uzmanları, konuşma terapistleri ile multidisipliner yaklaşım gerekir. Tedavi ve izlem algoritması şekil 2.14' de gösterilmiştir (5).

Ameliyatın zamanlaması, malformasyonun derecesine ve seçilen ameliyatın türüne göre değişir. Dudak onarımı genellikle bebek 3 aylık olduktan sonra yapılmaktadır, damak onarımı takiben 6 ayda yapılmaktadır. Damak yarıkları onarımı 12-18 ay içinde tercihen konuşmaya başlamadan yapılmalıdır. Bilateral yarık dudak/damak simetrik onarımın sağlanması için her iki taraf aynı seansta onarılmaktadırlar. Bir ile beş yaş arasında ikinci prosedür olarak kolumella uzatılması yapılarak iki aşamalı onarım yapılmaktadır (22). Orta kulak ile ilgili problemler sık görülmesi sebebiyle ve genellikle damak ameliyatı sırasında ventilasyon tüpleri yerleştirilir(11). Ameliyat için 10'lar kuralı vardır. Ağırlık 10 pound üzerinde (4500 gr), Hb 10 gr /dl 'nin üzerinde, yaşı 10 hafta üzerinde olmalı şeklindedir. Damak yarığı onarımlarında *Von Langenback*, *Double opposing Z Plasty* , *Veau–Wardill–Kilner palatoplasty* *Two-flap palatoplasty*, dudak ayrığı onarımlarında *Millar* ve *Tennison* yöntemleri kullanılır (22, 111). Diğer yüz yarıkları malokluzyon, maksiller,mandibuler anomaliler için ek cerrahi işlemler planlanır (22).

Cerrahi yaklaşımlar sonrasında, konuşma işitme dil terapileri ve adolesan erişkinlik dönemlerinde en sık karşılaabilecek sorunlara yönelik destek tedavi ile devam etmektedir (5).



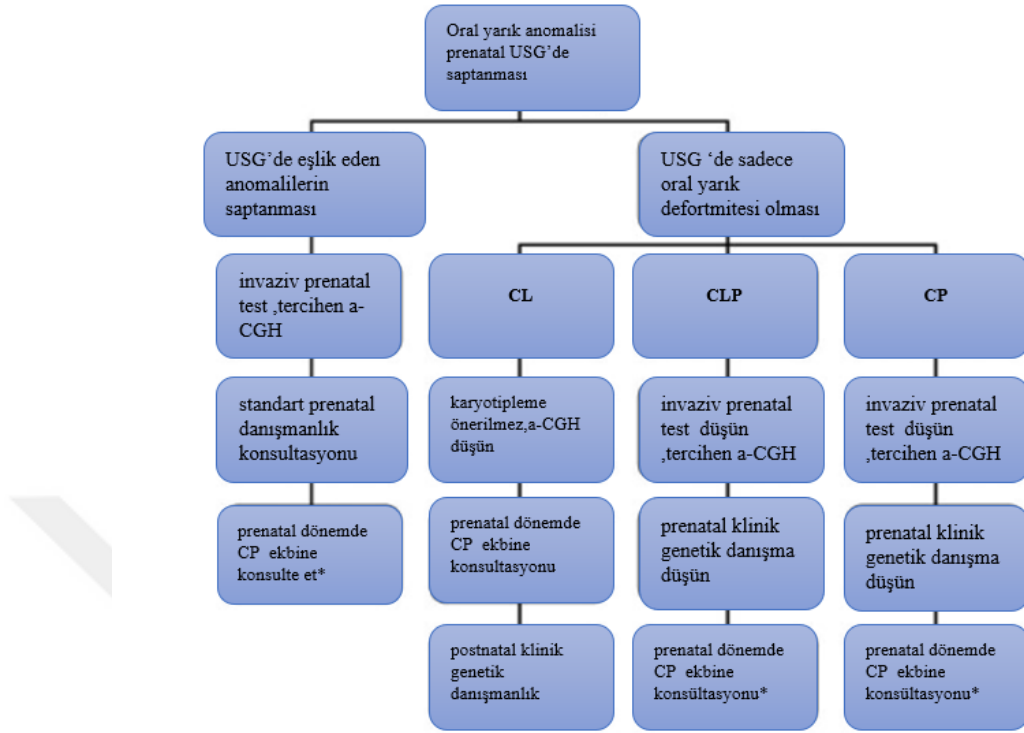
Şekil 2.13. Tedavi ve izlem

2.9 Prenatal Tanı

Yüz yarıkları embriyolojik olarak füzyonun olmadığı alanlardan oluşacağı için antenatal dönemde ultrasonografi (USG) ile anlaşılabilir. Prenatal dönemde ise sıklıkla 2. Trimester tanı alırlar (4). Bu malformasyonların bir kısmına genellikle ek anomaliler eşlik ederken bir kısmı izole olarak saptanırlar (2).

Transabdominal iki ve üç boyutlu ultrasonografi teknolojisi ve obstetrik pratikte kullanımındaki gelişmeler, CL/P ve eşlik eden anomalileri olan/olmayan orafasiyal yarıklara günümüzde doğum öncesi daha sık tanı konulmaktadır (21). Prenatal sonografik sınıflandırma sistemi Nyberg ve arkadaşları tarafından önerilmiştir(4). Bu sınıflama primer ve sekonder damağın durumuna göre 4 gruba ayrılmıştır. Tip 1: İzole CL tip, tip 2: Unilateral CLP, tip 3: Bilateral CLP, tip 4: Median CLP tip 5: Diğer yüz yarıkları şeklindedir(104).

Fetal MRG ek anomali şüphesi halinde tam olarak gösterebilmek adına yapılabilir. Fetal EKO tanı da yardımcı olup, fetal anomali durumunda fetal karyotip analizi yapılabilir (22)



Şekil 2.14 CP/CL sınıflamasına göre genetik tetkik algoritması (21). (Normal bir karyotip doğrulanırsa veya invaziv genetik test reddedilirse (a-CGH, *Array Comparative Genomic Hybridization*)

2.10. Genetik Danışma

Dudak dudakları ve/veya damaktan (CL/P) etkilenen bireyler ve aileleri için genetik hizmetler klinik bakımın önemli bir parçasıdır. Ancak bu hizmetin nasıl sunulması gerektiği konusunda tartışmalar vardır. Multifaktoriyel yarıklar göreceli olarak düşük nüks riskine sahiptir ve bu nedenle rutin genetik testler genellikle herhangi bir anormalliği ortaya çıkarmaz. Çoğunluğu sadece damak yarığı olan yarıkların %50'sinde ek malformasyonlar, büyüme problemleri ve/veya gelişme geriliği vardır. Bu sendromik formlar, kromozomal anormallikler, tek gendeki değişiklikler ve/veya gebelik esnasında kullanılan belirli ilaçlar gibi belirli çevresel faktörlerden dolayı olabilir. Sendromik yarıkların yönetimi son derece karmaşık olabilir ve rutin yarık bakımına ek olarak ilişkili tıbbi komplikasyonların taranmasını ve çocuğun büyüme ve gelişiminin düzenli olarak izlenmesini içerir. Genetik testler, tedavinin yönlendirilmesine rehberlik ederek doğru tanı konmasında yardımcı olması

dışında, hastanın bakımı ve ebeveynler ve diğer aile üyeleri için nüks riskinin değerlendirilmesi için oldukça önemlidir (112).

Günümüzde orofasiyal yarıklanmaların gelişiminde genetik yatkınlığı ölçebilen genetik tetkikler mevcut değildir. Çevresel risk faktörleriyle karşı karşıya kalınması önlenmeye çalışılmalıdır. Belirli bir sendrom, bir tek gen hastalığı veya bir kromozom hastalığı ile ilişkilendirilmemiş yarıklarda multifaktöriyel kalıtım modeline dayanarak oluşturulmuş ampirik riskler üzerinden genetik danışma verilmelidir.

Doğumsal anomalilerin bir çoğu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Ailelerdeki nüks oranları nispeten düşüktür. Etkilenen bir çocuğun da etkilenen bir kardeşinin olması riski tipik olarak %5'ten düşüktür. Yarık dudak, yarık damak veya ikisinin birleşimi, coğrafi kökene göre prevalansta değişen bir durumdur. İzole yarık dudak veya damak yarıklarıyla birlikte olan tüm anomalilerin yaklaşık % 70'ini oluşturur; geri kalan % 30, diğer doğumsal anomalileri içerir ve 200'den fazla mendeliyen (otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı) hastalıklar, kromozomal, teratojenik ve sporadik koşullar sorumludur (113).

Sendromik olmayan CL/P'in tekrarlama riski ebeveyn ve etkilenmiş kardeş öyküsü olmadığında yaklaşık %0,1'dir (genel populasyon insidansı). Bir tane etkilenmiş çocuk olması durumunda tekrarlama riski yaklaşık %4, iki tane etkilenmiş çocuk olması durumunda %9'dur. Etkilenen bir ebeveyn, daha önce etkilenmiş çocuk yoksa yaklaşık %4, etkilenmiş bir çocuk varsa yaklaşık %17, etkilenen iki çocuğu varsa yaklaşık %25 oranında tekrarlama riski vardır. Etkilenen iki ebeveyn ve etkilenmiş çocuk yoksa risk yaklaşık %35, etkilenmiş bir çocuk varsa %45, iki çocuk da etkilenmişse yaklaşık %50 rekürrens riski vardır. Birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda öykü varsa sırasıyla %4, %0,7 ve %0,4 risk söz konusudur.

Nonsendromik CP için nüks riski; etkilenmeyen ebeveyn ve çocuk yoksa yaklaşık %0,04 (genel popülasyon riski), etkilenmiş bir çocuk varsa yaklaşık %3,5, iki çocuk varsa yaklaşık %13 oranındadır. Etkilenen bir ebeveynle birlikte etkilenmiş çocuk yoksa yaklaşık %3,5 etkilenmiş bir çocuk varsa %10 iki çocuk etkilenmişse %24 oranında risk vardır. Etkilenen iki ebeveyn varsa etkilenmiş çocuk yoksa yaklaşık %2,5, etkilenmiş bir çocuk varsa %40, iki çocuğu varsa %45 oranında artmış risk vardır (22).

Orofasiyal yarıklanma alanındaki önceki çalışmalar, genetik danışma konusunda algı ve beklentilerin yönetilmesinin önemini ve ayrıca sağlık uzmanlarının genetik bilgi sunarken yüksek düzeyde bilgi ve duyarlılığa sahip olma ihtiyacını vurgulamıştır. Kromozom analizi, mikrodizin analizi ve tüm ekzom dizi analizi gibi yeni teknolojilerin ortaya çıkmasıyla, ailelere aktarılacak bilgiler daha karmaşık hale gelmiştir. Bu bilgileri aileye doğru bir şekilde aktarmak önemli bir beceri ve bilgi gerektirmektedir (114, 115).

Etkilenen bireyler ve aile bireyleri de, genetik konsültasyona ve başa çıkma sürecini kolaylaştırmak için desteğe katıldıktan sonra multidisipliner bir takip gerektirir. Genetik açıdan sevk, konsültasyon ve takip bu nedenle dikkatli bir şekilde ele alınmalı ve yönetilmelidir (116).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'ne 01 Eylül 2008 ve 01 Eylül 2018 tarihleri arasında "prenatal veya postnatal dönemde saptanan orofasiyal yarıkla" başvurmuş olan hastalar alınmıştır. Bu çalışmanın amacı bu tarihler arasındaki 10 yıllık süre içerisinde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, prenatal veya postnatal dönemde orofasiyal yarık saptanan hastaların klinik bulgularını değerlendirmek, tanısal dağılımlarını belirlemek ve etiyolojik nedenlerini araştırmaktır.

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmaya Dahil Edilme Koşulları:

- i. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği'ne 1 Eylül 2008-1 Eylül 2018 yılları arasında başvurmuş olmak,
- ii. İzole veya sendromik orofasiyal yarıklanmanın prenatal veya postnatal dönemde saptanmış olması,
- iii. Hastaların Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları tarafından izleniyor olmaları,

Çalışmaya Dahil Edilmeme Koşulları:

- i. Hastanın tıbbi verilerine ulaşılamaması durumunda hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine ait hasta arşivinden ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri hastane kayıtları üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar ile ilgili veriler; Hacettepe Üniversitesi Hasta Dosyası Arşivi, Hacettepe Üniversitesi “Nükleus” veritabanı ve Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Hasta Arşivi'nden elde edilerek EK-1'deki hasta değerlendirme formuna göre toplanmış olup *excell* dosyalarında kayıtlı tutulmuştur. Bu çalışma kapsamına 520 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 92'sinin Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim

Dalı’nda kayıtlı olduğu bilinen dosyalarına ulaşamamış, bu hastaların verilerine Hacettepe Üniversitesi “Nükleus” veritabanından ulaşılmıştır. Hastaların 428’inin bilgileri Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı’nda kayıtlı dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi “Nükleus” veritabanındaki kayıtlarından ulaşılmıştır.

3.2. Veri toplanması

Hasta bilgileri dosya ve “Nükleus” kayıtlarından retrospektif olarak şu şekilde toplanmıştır; hastaların demografik bilgileri (etnik köken, yaşadığı bölge cinsiyet, başvuru yaşı, moleküler ve klinik tanı yaşı, güncel yaşı), anne yaşı, gebelikte geçirilen hastalıklar, annenin kronik hastalıkları ve baba arasında akrabalık durumu ve varsa derecesi, baba yaşı ve babanın kronik hastalıkları, anne, baba, kardeş ve diğer akrabalarda yarık dudak/damak öyküsü, yarık dudak/damak olan bireylerin akrabalık dereceleri, antenatal öyküdeki özellikler (gestasyonel diyabetes mellitus, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel hipotiroidi, radyasyon maruziyeti, maternal sigara, alkol ve ilaç kullanımı, folik asit kullanımı) gestasyonel tarama testleri (2’li ve 3’lü test sonuçları ve diğer taramalar), fetal ultrasonografi, ayrıntılı ultrasonografi, fetal karyotip analizi (amniyosentez, koryon villus biyopsisi, kordosentez), fetal ekokardiyografi, polihidramnios veya oligohidramnios varlığı, prenatal tanı durumu, natal öyküdeki özellikler, doğum ağırlığı, persentil ve Z skoru gebelik haftası göz önünde bulundurularak *Fenton* büyüme eğrisine göre değerlendirilmiştir, doğumdaki gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı (gram), doğum ağırlığı persentil, doğum ağırlığı Z skoru (standart sapma) kaydedilmiştir. Başvuru anındaki antropometrik ölçümler değerlendirilirken persentil ve SDS’ye göre Z skoru hesaplaması yapılmıştır. Bu hesaplamalar sırasında CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) tarafından belirlenen çizelgeler kullanılmıştır. Üç yaş altındaki çocuklar için boy persentili ve standart deviasyonu “Olca Neyzi’ye” göre hesaplanmıştır. Ağırlık, ağırlık persentili, ağırlık Z skoru (standart deviasyon), boy (cm), boy persentili (santimetre), boy Z skoru (standart deviasyon), baş çevresi, baş çevresi persentili, baş çevresi Z skoru (standart deviasyon) kaydedilmiştir.

Orofasiyal yarıklanma defekti sınıflaması sırasında VEAU, Kernahan-Stark ve ACPA sınıflamalarından faydalanılmıştır. Orofasiyal yarıklanma defektleri; yarık dudak (sol, sağ, median, bilateral, komplet, inkomplet), yarık dudak ve damak ve izole

yarık damak (komplet, inkomplet, submuköz) olarak sınıflandırılmıştır. Diğer yüz yarıkları Tessier sınıflaması ile kayıt edilmiştir.

Fizik muayene bulguları kayıtlardan sistematik olarak (genel görünüm, cilt, baş boyun, göz, burun, kulak, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ekstremiteler, abdomen, nörolojik muayene) ayrı ayrı değerlendirilerek kaydedilmiştir. Konjenital kalp hastalığı, ekokardiyografi bulguları, işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi bulguları, ek anomaliler varlığı sistemlere ayrılarak (solunum sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi, iskelet sistemi ve vertebra) bulgular ve görüntüleme yöntem sonuçlarına göre sınıflandırılmıştır. Hastaların gelişimsel değerlendirmeleri (Denver 2 Gelişimsel Tarama Testi sonuçları) ve zihinsel yetersizlik açısından değerlendirme sonuçları (WISC-R) kaydedilmiştir.

Sendromik ve nonsendromik ayırımı eşlik eden hastalık ve diğer anomali varlığına göre yapılmıştır. Yapılan genetik analizler; kromozom analizi, FISH analizi, mikrodizin analizi, tüm ekzom dizi analizi ve kullanılan diğer genetik analiz yöntemlerinin sonuçları ile değerlendirilmiştir.

Bu analizlerden;

Kromozom analizi: Bölünebilen hücrelerin incelenmesi esasına dayanır. Kromozom eldesi için hücre kültürleri hazırlanır. Sitogenetik çalışmalar için en kolay çalışılabilen doku kandır. Mitoz durdurucu ajanların eklenmesi, hücrelerin fiksasyonu sonrası çeşitli boyama ve bantlama teknikleri ile elde edilen kromozomların incelenmesiyle analizler yapılır.

FISH (Floresan in situ Hibridizasyon) analizi: DNA veya RNA nükleik asit dizisinin radyoaktif veya nonradyoaktif olarak işaretlenmiş maddeler ile kromozom veya interfaz düzeyinde hibridizasyon esasına dayanan bir yöntemdir. Sonuçlar floresan bir mikroskop kullanılarak incelenir.

Mikrodizin analizi: Genomik DNA ve RNA'nın referans genom ile karşılaştırılmasını hedefleyen bir yöntemdir. Kromozom analizinde tespit edilemeyen kriptik sitogenetik anomaliler tespit edilebilir. Anomaliler daha iyi karakterize edilir tanımlama daha başarılıdır.

Tüm ekzom dizi analizi (Whole Exome Sequencing, WES): OMIM istatistiklerine göre günümüzde 24.500'den fazla tek gen hastalığı bulunmakta olup, bunların nerdeyse üçte ikisinin moleküler temeli bilinmemektedir. WES

platformlarının gelişmesine bağlı olarak birçok hastalığın moleküler temelini anlaşılmada büyük ilerlemeler kaydedilmeye başlanmıştır. WES teknolojileri ile tüm genom ve tüm ekzom dizilenmesinin yanısıra hedefe yönelik olarak oluşturulan WES panelleri ile etiyolojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda dizilenebilmektedir.

Diğer genetik analiz yöntemleri:

MLPA (Multipleks Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu): Tek gen hastalıklarının ya da tek nükleotid değişimleri açısından taranıp normal bulunan ve büyük delesyon/duplikasyondan şüphelenilen hastalıkların tanısında kullanılır.

DNA dizi analizi: Bir DNA parçacığının baz dizisinin belirlenmesi amacıyla kullanılan yöntemlerin başında gelir.

PCR (polimeraz zincir reaksiyonu): Hücre içinde doğal olarak gerçekleşen DNA replikasyonunun tüp içinde taklit edilmesiyle istenilen bir bölgenin çok fazla sayıda çoğaltılmasını sağlayan bir yöntemdir.

Hastaların genetik tanıları; genetik laboratuvar tanısı ve klinik genetik tanısına göre sınıflandırılmıştır.

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Kayıt no: GO 18/720, 11.9.2018).

3.4. Tanı Grupları

Hastalar; izole orofasiyal yarığı olan hastalar veya **sendromik orofasiyal yarığı olan hastalar** şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastalar aynı zamanda altta yatan etiyolojiye göre; **kromozom anomalisi olan hastalar, mikrolelesyon,delesyon ve/veya duplikasyonu olan hastalar, monogenik sendromu olan hastalar**, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktoriyel sendromlar **diğer genetik hastalıklar** şeklinde ve son olarak sendromik olup herhangi bir laboratuvar veya klinik tanısı olmayan hastalar olacak şekilde sınıflandırılmışlardır.

3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçların $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Araştırma popülasyonu ilk kez Eylül 2008 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na orofasiyal yarıklanma defekti nedeniyle başvurmuş olan 520 hastadan oluşmuştur. Hastaların yaş aralığı 1 gün ile 18 yıl aralığında olup, ortalama yaş $2,2 \pm 3,4$ yıl olarak saptanmıştır. Tüm popülasyonda 271 hastanın (%52,1) kız, 249 hastanın (%47,9) erkek olduğu saptanmıştır. Hastaların %17,1'i (n=69) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre düşük (*Small for Gestational Age*, SGA), %75,7'si (n=305) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre normal (*Appropriate for Gestational Age*, AGA) ve %7,2'si (n=29) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre yüksek (*Large for Gestational Age*, LGA) olduğu saptanmıştır. Hastaların %2'sinin (n=8) 29. gebelik haftasından önce, %8,9'unun (n=36) 29-34. gebelik haftaları arasında, %19,4'ünün (n=78) 34-37. gebelik haftaları arasında, %69,7' sinin (n=281) 37. gebelik haftasından sonra doğduğu görülmüştür.

Maternal yaş bilgisine ulaşılan 478 hastanın %79,9'unun (n=382) gebelik sırasında 35 yaş altında, %20,1'inin (n=96) 35 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Paternal yaş bilgisine ulaşılan 441 hastanın %53,1'unun (n =234) 35 yaş altında, %46,9'inin (n=207) 35 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Ebeveynler arasında akraba evliliği durumu bilgisine ulaşılan 478 hastanın %44'ünde (n=146) akraba evliliği olduğu, bunun çoğunluğunun (%69,3 n=82) 3. derece akraba evliliği olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.).

Değerlendirilen hasta popülasyonunu Türk toplumu oluşturduğu için yaşadıkları coğrafi bölgesi bilinen 505 hastanın %55,4'ü (n=280) İç Anadolu Bölgesi, %13,3'ü (n=67) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %11,3'i (n=57) Karadeniz Bölgesi, %6,3'ü (n=32) Akdeniz Bölgesi, %5,5'i (n=28) Marmara bölgesi, %4,8'i Doğu Anadolu Bölgesi ve %3,4'ü (n=17) Ege Bölgesi'nden başvurmuştur. Başvurdukları bölgelerdeki akraba evlilikleri ve mevcut hasta sayısı oranlandığında Güneydoğu Anadolu bölgesi %58 (n=34) sıklıkta saptanmış olup mevcut hasta popülasyonundaki akraba evliliği sıklığı İç Anadolu bölgesinde %52,1 (n=74) artmıştır (Şekil4.1).

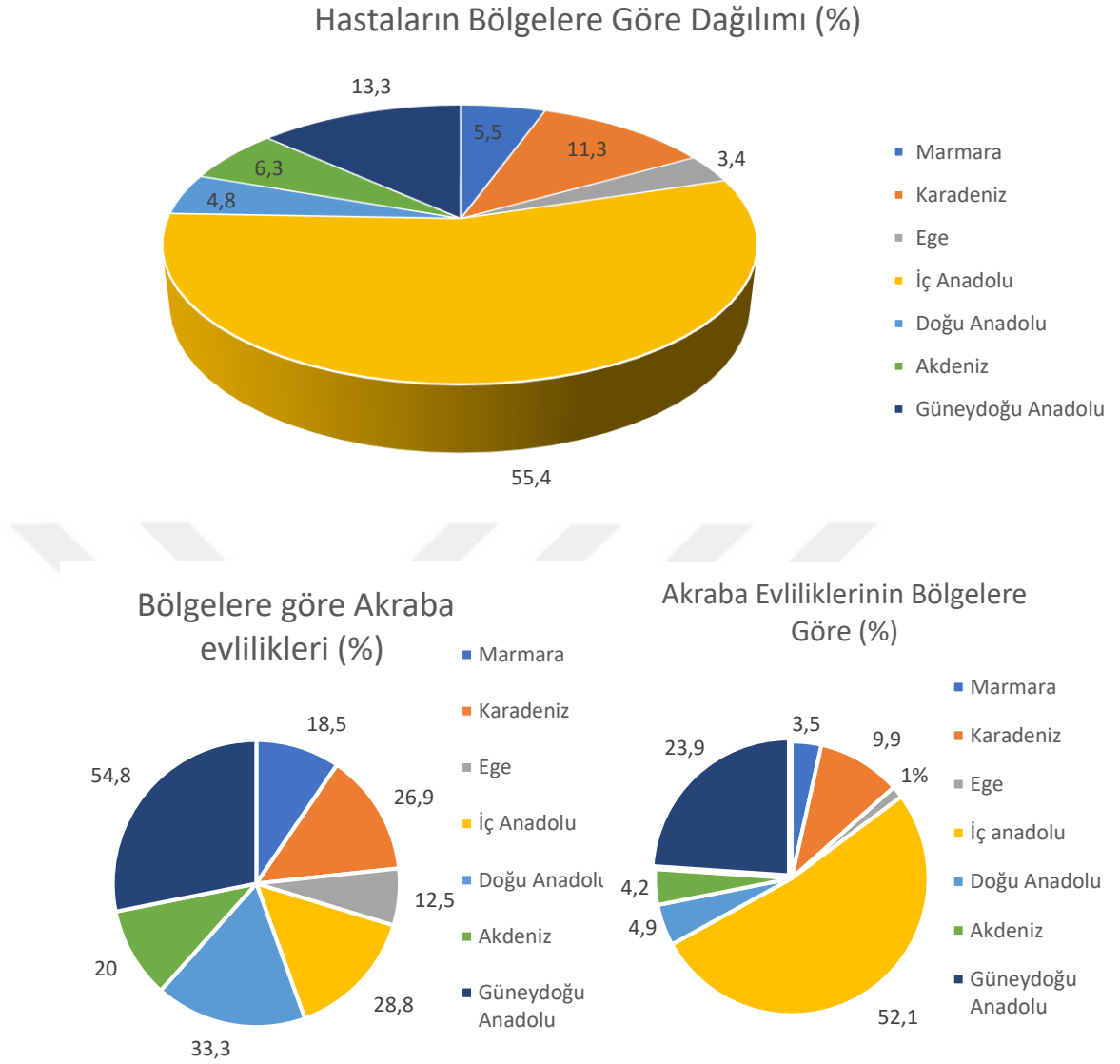
Tablo 4.1. Hastaların demografik bilgileri

Demografik Bulgular	n=520	%
Yaş, (yıl, ortalama±Standart Sapma)	2,2±3,4 yıl	-
Yaş (yıl, min-max)	1gün,18 yıl	
Cinsiyet		
Kız	271	52,1
Yaş, (yıl, ortalama±Standart Sapma)	2,1±3,3 yıl	
Erkek	249	47,9
Yaş, (yıl, ortalama±Standart Sapma)	2,2±3,4 yıl	
Ülke	n=520	
Türkiye	513	98,7
Suriye	8	8
Rusya	2	2
Irak	2	2
ABD	2	2
Doğum Haftası	n=403	
<29 hafta	8	2,0
29-34 hafta	36	8,9
34-37 hafta	78	19,4
>37 hafta	281	69,7
Doğum Ağırlığı	n=403	
SGA	69	17,1
AGA	305	75,7
LGA	29	7,2
Doğum ağırlığı (ortalama Z skoru ±standart sapma)	-2,7±1,3	
Maternal yaş (yıl)	n=478	
<35 yaş	382	79,9
≥35yaş	96	20,1
Maternal yaş (ortalama ±standart sapma)	29±6 yıl	-
Paternal yaş	n=441	-
<35 yaş	234	53,1
≥35yaş	207	46,9
Paternal yaş ortalama ±standart sapma	34±6 yıl	-

SGA=Small for Gestational Age, AGA=Appropriate for Gestational Age, LGA=Large for Gestational Age

Tablo 4.2. Anne -baba arasında akrabalık durumu ve akrabalık dereceleri

Akrabalık durumu	n=478	%
Yok	332	56
Var	146	44
Akrabalık derecesi	n=120	
2.Derece akraba	4	3,3
3.Derece akraba	83	69,1
3.Derece üzeri	33	27,5
Aynı Köy	26	7



Şekil 4.1. Hastaların Bölgelere göre dağılımı ve akraba evliliklerinin dağılımı

Prenatal izlem kayıtlarına ulaşılan 454 hastanın %96,2'si (n=437) takipli gebelikten doğduğu saptanmıştır. Folik asit kullanımı kayıtlarına ulaşılan 54 hastanın %24'ünün (n=13) annesinin folik asit kullandığı saptanmıştır. Annesi folik asit kullanmayan 41 hastanın %53,2'sinin (n=22) izole CP, %43,9'unun (n=18) CLP, %4'ü nün (n=1) izole damak yarığı olduğu saptanmıştır. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) kayıtlarına ulaşılan 266 hastanın annesinde %2,7 (n=7) oranında GDM saptanmıştır, bu hastaların %71,4'ünde (n=5) CP, %28,6'sında (n=2) CLP olduğu görülmüştür. Gestasyonel hipertansiyon (GHT) kayıtlarına ulaşılan 265 hastanın annesinde %4,2 (n=11) oranında GHT olduğu, bu hastaların %72,7'si (n=8)

CP, %18,2'si (n=2) CLP, %9,1'i (n=1) CL'dir. Gebelik izleminde guatr öyküsü kayıtlarına ulaşılan 226 hastanın annesinde %4,9 (n=11) oranında guatr olduğu ve bunların %54,9'u (n=8) CP, %37,2'si (n=2) CLP ve %1,9'unun (n=1) diğer yüz yarıkları olduğu saptanmıştır. Prenatal izlemleri sırasında maternal sigara kullanımı kayıtlarına ulaşılan 185 hastanın %5'inde (n=5) maternal sigara kullanımı olduğu, bu hastaların %75'inde (n=3) CLP, %12,5'inde (n=1) CP, %12,5'inde (n=1) CL olduğu saptanmıştır. Maternal alkol kullanımı kayıtlarına ulaşılan 285 hastada alkol kullanımı öyküsü olan olmamıştır. Radyasyon maruziyeti kayıtlarına ulaşılan 183 hastanın %4,4'ünde (n=8) radyasyon maruziyeti olup, bu hastaların %75'inde (n=6) CP, %12,5'inde (n=1) CLP ve %12,5'inde (n=1) CL saptanmıştır. Travma öyküsü kayıtlarına ulaşılan 182 hastanın %0,5'nin (n=1) annesinde prenatal dönemde travma öyküsü olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların prenatal izlemleri

Prenatal izlem		
Takipli gebelik	n=454	%
yok	17	3,2
var	437	96,2
Folik asit kullanımı	n=54	
yok	41	76
var	13	24
Gestasyonel diyabetis mellitus	n=266	
yok	259	97,3
var	7	2,7
Gestasyonel hipertansiyon	n=265	
yok	254	95,8
var	11	4,2
Guatr	n=226	
yok	215	95,1
var	11	4,9
Sigara kullanımı	n=185	
yok	181	97,3
var	4	2,7
Alkol kullanımı	n=185	
yok	185	100
Radyasyon maruziyeti	n=183	
yok	175	95,6
var	8	4,4
Travma öyküsü	n=182	
yok	181	99,5
var	1	0,5

Prenatal izlem sırasında yapılan hastaların %19,2'sinin (n=70) prenatal tanısı mevcut olup, tarama testlerinden ikili tarama testi kayıtlarına ulaşılan 229 hastanın %8,3'ünde (n=19) anormal sonuç, üçlü tarama testi kayıtlarına ulaşılan 219 hastanın %8,7'sinde (n=19) anormal sonuç saptanmıştır. Hastaların prenatal örnekleme kayıtlarından 258 hastanın amniyosentez bilgisine ulaşılmış olup %9,3'üne (n=24) amniyosentez yapılmış, üç hastada anormal veri saptanmıştır. Kordosentez bilgisine ulaşılan 258 hastanın sadece bir tanesine kordosentez yapılmış ve normal sonuçlanmıştır. Toplam 25 hastaya prenatal invaziv işlem uygulanmış olup, fetal karyotip analizi sonuçlarından (n=8) %37,5 (n=3) anormal sonuçlanmıştır. Bunların %12,5'i (n=1) Trizomi 13, %12,5'i (n=1) 22q delesyonu ve %12,5'inin (n=1) 7q duplikasyonu olduğu görülmüştür.

Ayrıntılı ultrasonografi (AUSG) kayıtlarına ulaşılan 293 hastanın %50,5'inde (n=14) anormal ultrasonografi bulgusu mevcut olup, %46 hastada (n=70) orofasiyal yarıklanma defekti, %17,1 hastada (n=26) santral sinir sistemi anomalisi, %9,2'inde (n=14) ekstremitte anomalisi, %13,1'inde (n=20) polihidramniyoz ve %7,8'inde (n=9) oligohidramniyoz saptanmıştır. Fetal ekokardiyografi (EKO) kayıtlarına ulaşılan 256 hastanın üçünde EKO sonucu anormal sonuçlanmıştır (Tablo 4.4).

Maternal sağlık durumu ile ilgili 368 hastanın kayıtlarına ulaşılmıştır. Kayıtlarına ulaşılan hastalardan %18,5'inin (n=96) maternal kronik hastalık öyküsünün olduğu ve %15,5'inin (n=15) maternal endokrinolojik hastalığının olduğu saptanmıştır. Ondört hastada gebelik sırasında enfeksiyon öyküsünün olduğu, bunlardan %57,1'in (n=8) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirdiği öğrenilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Hastaların prenatal değerlendirmeleri

Antenatal Değerlendirme		%
Prenatal tanı	n=364	
Yok	294	80,8
Var	70	19,2
Tarama testleri		
2 li tarama testi	n=229	44,0
Yok	67	29,2
Var ve Normal	143	62,5
Var ve Anormal	19	8,3
3 lü tarama testi	n=219	42,1
Yok	85	38,8
Var ve Normal	115	52,5
Var ve Anormal	19	8,7
Amniyosentez	n=258	%
Yok	234	90,7
Var	24	9,3
Kordosentez	n=252	%
Yok	251	99,6
Var	1	0,4
Koryon villus incelemesi	n=0	0
Fetal Karyotip sonuçları	n=8	33,3
13. kromozomda delesyon	1	12,5
46,XX,del22(q13.1-q13.33),45 XX,45 XX,-22	1	12,5
46,XY.dup(7)(q11.2q22)(14)/46XY(7)	1	12,5
Normal	5	62,5
Ayrıntılı USG	n=293	%
Yok	57	19,5
Normal	88	30,0
Anormal	148	50,5
Anormal Fetal USG sonuçları	n=152	%
Orofasiyal yarıklanma defekti	70	46,0
Santral sinir sistemi anomalileri	26	17,1
Polihidroamnioz	20	13,1
Ekstremitte anomalileri	14	9,2
Oligohidroamnioz	12	7,8
IUGR	9	5,9
Dismorfik yüz bulguları	5	3,2
Ürogenital sistem anomalileri	4	2,5
Abdominal anomaliler	3	1,9
Plasental yetmezlik	1	0,6
Kistik higroma	1	0,6
İntrakardiyak kitle	1	0,6
Fetal hareketlerde azalma	1	0,6
Fetal asit	1	0,6
Amniyotik band	1	0,6
Fetal EKO	n=256	%
Yok	250	97,7
Var	6	2,3
Anormal Fetal EKO sonuçları	n=3	%
Hipoplastik sol kalp	2	%66,7
VSD	2	%66,7

Tablo 4.5. Maternal hastalık öyküsü

Maternal hastalık	n=520	%
Yok	372	71,5
Var	96	18,5
Bilinmiyor	52	10
Maternak Kronik Hastalıklar		
Endokrinolojik hastalık	15	15,6
Nörolojik hastalık	5	5,2
Gastroenterolojik hastalık	5	5,2
Hematolojik hastalık	4	4,16
Kromozomal anomali	3	3,12
Astım	3	3,12
Romatolojik hastalık	3	3,12
Hipertansiyon	2	2,08
Ekstremitte anomalisi	2	2,08
Alerjik hastalıklar	1	1,04
Renal anomali	1	1,04
İşitme kaybı	1	1,04
Konjenital katarakt	1	1,04
Psikiyatrik hastalık	1	1,04
Kalp hastalıkları	1	1,04
Osteoporoz	1	1,04
Situs inversus totalis	1	1,04
Zihinsel yetersizlik	1	1,04
Hiperlipidemi	1	1,04
Hematolojik hastalık	1	1,04
Enfeksiyon Öyküsü		
İYE	8	57,1
Üst solunum yolu enfeksiyonu	2	14,3
Akciğer enfeksiyonu	1	7,1
Genital mantar enfeksiyonu	1	7,1
Hepatit B taşıyıcı	1	7,1
Malta humması	1	7,1

Prenatal izlem sırasında maternal ilaç kullanımı kayıtlarına ulaşılan 295 hastanın %25,4'ünde (n=75) maternal ilaç kullanımı saptanmıştır. İlaç kullanımı saptanan annelerin %5,4'ünün (n=12) enoksaparin sodyum, %4,6'sının (n=10) antibiyotik ve %3,7'sinin (n=8) levotiroksin sodyum kullandığı saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Maternal ilaç kullanımı

İlaç kullanımı	n=295	%
Var	220	74,6
Yok	75	25,4
Enoksaparin sodyum	12	5,4
Antibiyotik	10	4,6
Levotiroksin sodyum	8	3,7
İnsülin	5	2,3
Parasetamol	5	2,3
Metildopa	4	1,9
Progesteron	4	1,9
Asetilsalisilik asit	3	1,4
Diğer tiroid tedavisi	3	1,4
Metoklopramid	3	1,4
Nifedipin	2	1,0
Sodyum-Aljinat	2	1,0
Psikiyatri ilaçları	2	1,0
Antidiyaretik ilaç	1	0,5
Antihipertansif	1	0,5
Astım tedavisi	1	0,5
Bemiparin sodyum	1	0,5
Brucella tedavisi	1	0,5
Fluokortolon	1	0,5
Göz damlası	1	0,5
Hiyosin-N-butilbromür+parasetamol	1	0,5
Kalsitriol	1	0,5
Lamotrijin	1	0,5
Malta humması tedavisi	1	0,5
Metamizol sodyum	1	0,5
Nifedipin	1	0,5
Nitrofurantoin	1	0,5
Ondansetron	1	0,5
Prednol	1	0,5
Sertalizumab	1	0,5

Paternal sağlık durumu ile ilgili kayıtlarına ulaşılan 456 hastanın, %6,3'ünün (n=33) babasında bilinen hastalık öyküsü olup %19,2'sinde (n=5) kalp hastalığı ve %15,4'sinde (n=4) kromozom anomalisi saptanmıştır (Tablo.4.7).

Ailede orofasiyal yarıklanma defekti öyküsü kayıtlarına ulaşılan hastaların %1,3'ünün (n=7) babasında, %1,2'sinin (n=6) annesinde orofasiyal yarıklanma defekti saptanmıştır. Hastaların %5,4'ünde (n=28) orofasiyal yarıklanma defekti olan kardeş öyküsü olduğu, ikiz kardeşi olan 27 hastanın %18,6'sının (n=5) ikiz

kardeşinde orofasiyal yarıklanma defekti saptandığı görülmüştür. Akrabalarında orofasiyal yarıklanma defekti olan birey sayısı 25’dir (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Paternal hastalık öyküsü

Paternal Öykü	n=520	%
Paternal hastalık		
Yok	420	80,8
Var	33	6,3
Exitus	3	0,6
Bilinmiyor	64	12,3
Paternal kronik hastalıklar	n=26	
Kalp hastalıkları	5	19,2
Kromozom anomalisi	4	15,4
Endokrinolojik hastalık	3	11,5
Renal anomali	2	7,7
İşitme kaybı	2	7,7
Göz hastalıkları	2	7,7
Gastroenterolojik hastalık	2	7,7
Dermatolojik hastalıklar	1	3,9
Romatolojik hastalık	1	3,9
Hipertansiyon	1	3,9
Psikiyatrik hastalık	1	3,9
Mingie sendromu	1	3,9
Diğer	1	3,9

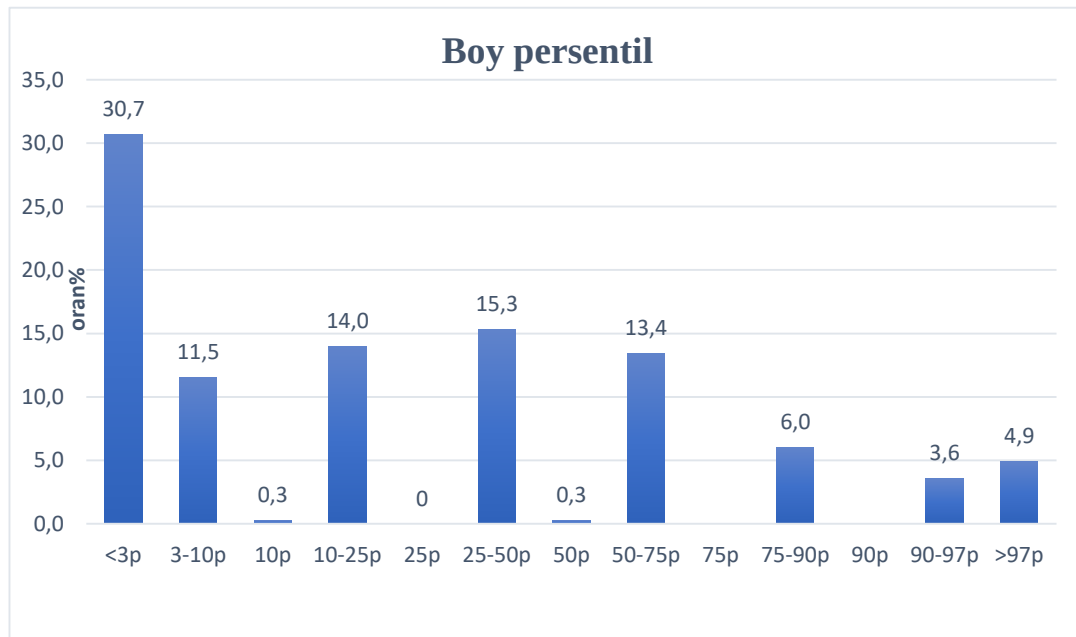
Tablo.4.8 Ailede orofasiyal yarıklanma defekti öyküsü

Aile Öyküsü	n=520	%
Annede yarıklanma defekti	6	1,2
Babada yarıklanma defekti	7	1,3
Kardeşte yarıklanma defekti	486	%
Yok	458	94,2
Var	28	5,8
İkiz öyküsü	n=27	%
İkiz kardeş	5	18,6
Akrabalarında yarıklanma defekti	n=25	
2. derece	6	24,0
3. derece	7	28,0
3.derece üzeri	12	48,0

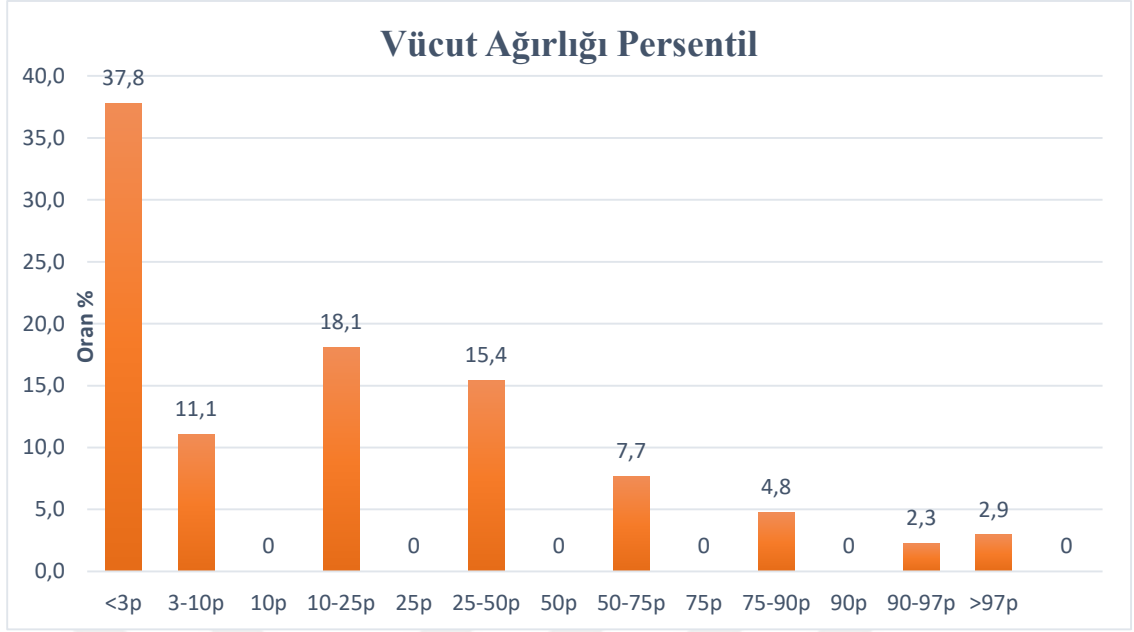
Antropometrik değerlendirmelere bakıldığında 442 hastanın vücut ağırlığı, 365 hastanın boy uzunluğu, 406 hastanın baş çevresi ölçümü verisine ulaşılmıştır. Vücut ağırlığı ortalama 2879 ± 700 gr'dır. Boy ölçümü ortalama $\pm$ standart sapma $72 \pm 25,6$ cm, baş çevresi ortalaması $42,7 \pm 6$ cm'dir. Üç yaşından küçük hastaların baş çevresi ölçümleri Z skoru $-1,03 \pm 2,13$, 3 yaş ve üzeri hastaların $-1,4 \pm 1,95$ dir (Şekil 4.2, 4.3, 4.4) (Tablo 4.9) .

Tablo 4.9. Başvuru sırasındaki antropometrik ölçümlerin standart sapma değerleri

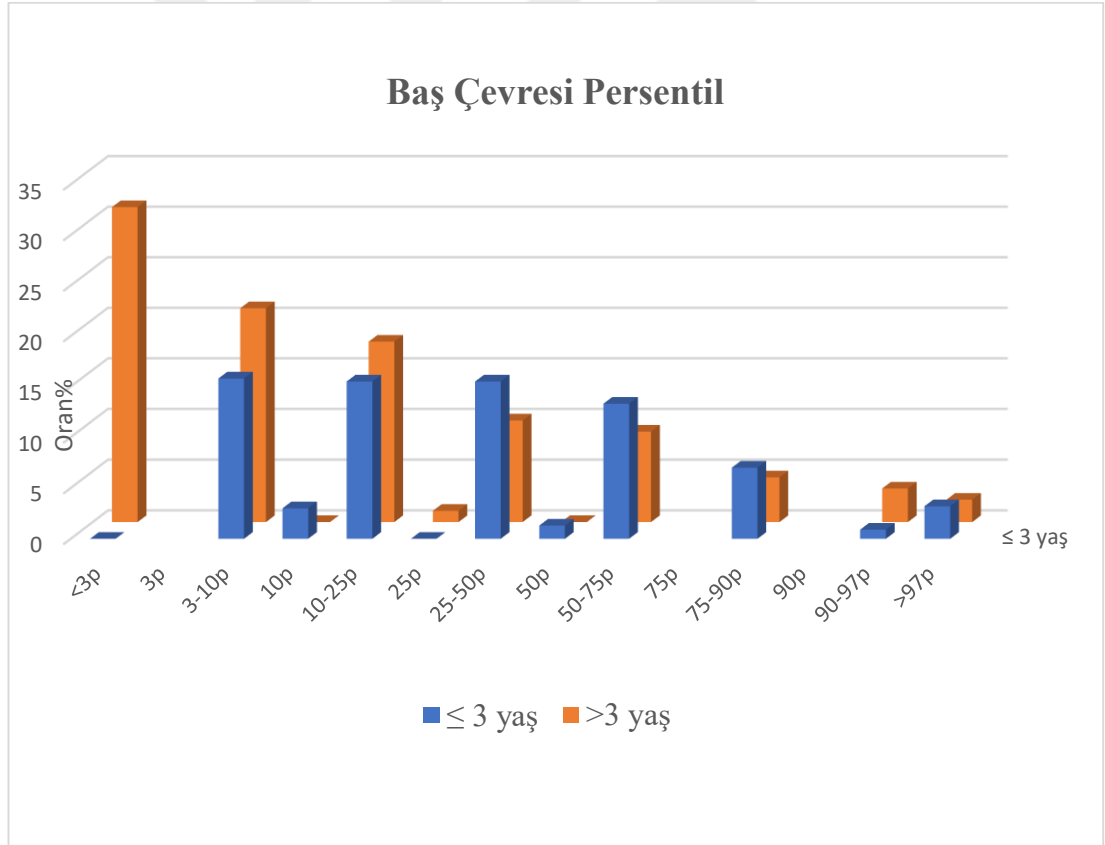
Antropometrik ölçümler	n	Min-Max
Doğum ağırlığı ortalama	n=403	
Gram (gr)/Z skoru	2879 ± 700 gr	870-5070
Standart sapma	$-2,7 \pm 1,3$	
Vücut ağırlığı ortalama	n=42	
Kilogram(kg)/Zskoru	$10 \pm 9,3$ kg	1,2-64
Standart sapma	$-1,5 \pm 2,2$	
Boy ortalama	n=365	
Santimetre (cm) /Z skoru	$72 \pm 25,6$ cm	37,5-174
Standart sapma	$-1,09 \pm 2,1$	
Baş çevresi ortalama	N:405	
Santimetre/Z skoru	$42,7 \pm 6$ cm	28-58
<3 yaş Baş çevresi ortalama Z skoru	n=315	
$\pm$standart Sapma	$-1,03 \pm 2,13$	
≥ 3 yaş Baş çevresi ortalama Z skoru	n=90	
$\pm$standart Sapma	$-1,4 \pm 1,95$	



Şekil 4.2. Boy ölçümü persentil grafiği



Şekil 4.3 Vücut ağırlığı ölçümü persentil grafiği



Şekil 4.4 Baş çevresi ölçümü persentil grafiği

Orofasiyal yarıklanma defekti olan hastalar yarık dudak, yarık dudak ve damak, yarık damak ve diğer yüz anomalileri şeklinde sınıflandırılmış olup bazı diğer

yüz yarıklarına dudak yarıkları da eşlik etmektedir. Sadece dudak yarığı olan, damak yarığı eşlik etmeyen yarıklanmalar izole dudak yarığı, sadece damak yarığı olup dudak yarığı eşlik etmeyen yarıklanmalar izole damak yarığı olarak değerlendirilmiştir. Beşyüzyirmi hastadan oluşan çalışma popülasyonunun %45’inde (n=234) dudak yarığı; %93,5’inde (n=486) damak yarığı mevcuttu. Dudak yarıklarının %60,7’si (n=142) komplet, %28,6’sı (n=67) inkompletti. Tek taraflı dudak yarıklarının %53,4 (n=125) oranında daha sık olduğu, bunlar içinde sol taraflı dudak yarıklarının %57,9 (n=72) sıklıkta olduğu saptanmıştır. Damak yarıklarının %69,8’inin (n=363) komplet yarık olduğu saptanmıştır. Dudak yarıklarında %2,6 (n=6) oranında saptanan “diğer” kategorisi içinde, diğer yüz yarıklarında mevcut olan ve sol-sağ, median olarak sınıflandırılmayan, ağız köşesi veya diğer dudak bölgelerini içeren dudak yarığı defektleri yer almıştır (Tablo 4.10).

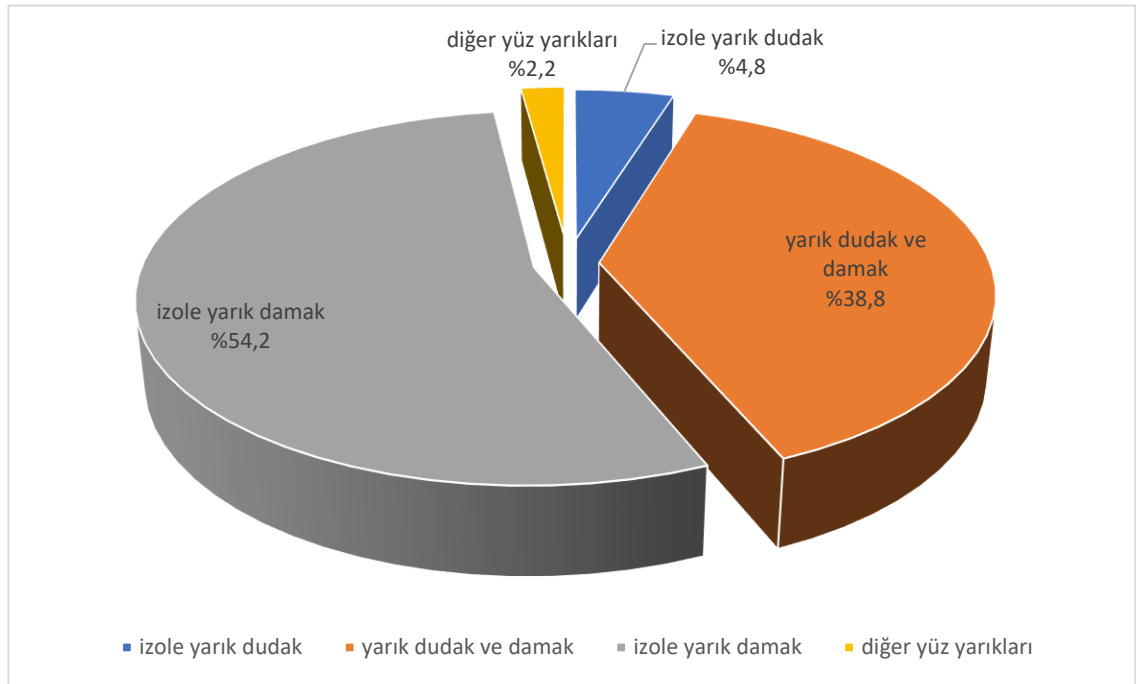
Tablo 4.10. Orofasiyal yarıklanmaların dudak, damak etkilenmesine göre sınıflandırılması

Dudak ve damak yarığı sınıflaması	n	%
Yarık dudak	n=520	
Yok	286	55
Var	234	45
Yarık dudak	n=234	%
Komplet	142	60,7
İnkomplet	67	28,6
Bilinmiyor	25	10,7
Yön	n=234	%
Tek taraflı	125	53,4
Sol	72	57,6
Sağ	53	42,4
Median	15	6,4
Bilateral	79	33,7
Diğer	7	2,9
Bilinmiyor	8	3,4
Yarık damak	n=520	%
Yok	34	6,5
Var	486	93,5
Yarık damak	n=486	%
Komplet	363	69,8
İnkomplet	78	14,4
Submuköz	23	4,7
Bilinmiyor	22	4,2

Orofasiyal yarıklanma defekti olan hastaların %54,2'sinde (n=282) izole damak yarıkları en sık saptanmıştır. İzole damak yarıklarının %61'ini (n=172) komplet damak yarıkları çoğunlukta oluşturmaktadır. Hastaların %38,8'inde (n=202) yarık dudak ve damak, %4,8'inde (n=25) izole dudak yarıkları saptanmıştır. Diğer yüz yarıkları hastaların %2,2'sinde (n=11) mevcuttur (Şekil 4.5). İzole yarık dudak saptanan hastaların defektlerinin %56'sı sol taraflı (n=14) %20'si (n=5) sağ taraflı, %12'si (n=3) bilateral, %12'si (n=3) medianıdır. Dudak ve damak yarığı olan hastaların tek taraflı yarıklarında sol tarafta olanlar (n=58, %54,7), sağ tarafta olanlara göre (n=48, %45,2) daha sık saptanmıştır. Bilateral dudak ve damak yarıkları %37,6'sında (n=76) olup bunların %6'sını (n=12) median yarıklar ise oluşturmaktadır (Tablo 4.11).

Diğer yüz yarıkları grubunda altı hastanın Tessier sınıflamasına göre yarıklanma defekti belirtilmiş olup; üç hastada Tessier 7, bir hastada Tessier 5, bir hastada Tessier 1-4 bilateral yüz yarığı ve bir hastada Tessier 4-10 saptanmıştır. Dört hastada diğer yüz yarığı tipi hakkında bilgi olmayan yüz yarığı, bir hastada fasiyal yarık ve dil yarığı olduğu görülmüştür.

Yarık dudak ve damak sınıflaması (komplet, inkomplet ve submuköz) Tablo 4.12 de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Orofasiyal yarıklanma defekti tipleri dağılımı

Tablo 4.11. Orofasiyal yarıklanma defekti tipleri

SINIFLAMA	n=520	%
İzole yarık dudak	25	4,8
Tek taraflı sol	14	56,0
Tek taraflı sağ	5	20,0
Bilateral	3	12,0
Median	3	12,0
Yarık dudak ve damak	202	38,8
Tek taraflı dudak ve damak	106	52,4
Sol	58	54,7
Sağ	48	45,2
Bilateral dudak ve damak	76	37,6
Median dudak ve damak	12	6,0
Bilinmiyor	8	4,0
İzole yarık damak	282	54,2
Komplet	172	61,0
İnkomplet	22	7,8
Submuköz	72	25,5
Bilinmiyor	16	5,7
Diğer Yüz Yarıkları	11	2,2

Tablo 4.12. Sınıflama ve yarık dudak/damak durumu

	Dudak yarığı			Damak yarığı				n=520
	Komplet	İnkomplet	Bilinmi-yor	Komplet	İnkomplet	ubmuköz	Bilinmi-yor	
İzole yarık dudak	7	15	3	-	-	-	-	25
Sol	3	9	2	-	-	-	-	14
Sağ	2	3	-	-	-	-	-	5
Bilateral	1	2	0	-	-	-	-	3
Median	1	1	1	-	-	-	-	3
Yarık dudak ve damak	131	48	22	189	6	1	6	202
Tek taraflı	69	32	6	99	4	1	2	106
Sol	40	15	3	56	2	-	-	58
Sağ	29	16	3	43	2	1	2	48
Bilateral	57	10	8	76	-	-	-	76
Median	5	7	-	10	2	-	-	12
Bilinmiyor	-	-	8	4	-	-	4	8
İzole yarık damak	-	-	-	172	22	72	16	282

Cinsiyet dağılımı, dudak ve damak yarık tipleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,514$). İzole yarık dudak

olan hastaların %56'sı kız (n=14), %44'ü (n=11) erkek cinsiyettedir. Yarık dudak ve damak hastalarında %52'sini (n=105) erkek cinsiyet çoğunlukta oluşturmaktadır. İzole yarık damak kızlarda (n=154, %54,6) erkeklere (n=125, %45,6) göre daha sık görülmüştür. Orofasiyal yarıklanma tipleri ile akrabalık arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,492) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 .Yarıklanma tipleri ve cinsiyet dağılımı

Tanısal dağılım	İzole yarık dudak	Yarık dudak ve damak	İzole yarık damak	Diğer yüz yarıkları	p
Cinsiyet					0,514
Kız	14 (56,0)	97 (48,0)	154(54,6)	6(54,5)	
Erkek	11 (44,0)	105 (52,0)	128 (45,6)	5(45,5)	
Akrabalık					0,492
Yok	17 (81,0)	130 (67,0)	177 (70,0)	8 (80,0)	
Var	4 (19,0)	64 (33,0)	76 (30,0)	2 (20,0)	

Tüm hastaların (n=520) fizik muayene bulgularına ulaşılmıştır. Genel görünüm değerlendirmesi hastanın inspeksiyonla ilk incelemesidir. Dismorfik bulguların olması durumunda anormal olarak değerlendirilmiştir. Buna göre genel görünüm %77,5'i (n=403) anormal, %22,5'i (n=117) normal olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %24,4'ünde (n=127) anormal cilt bulgusu saptanmıştır. Bu bulgular arasında en sık; tırnak anomalisi (n=22, %4,2), skintag (n=18, %3,5) ve *cafe-au lait* makül (n=17, %3,3) yer almaktadır. Hastaların %68,8'inde (n=358) anormal baş bölgesi muayene bulguları saptanmış olup, en sıklıkla mikrognati (n=159, %30,6), retrognati (n=135, %26,0) ve mikrosefali (n=117, %22,5) saptanmıştır. Hastaların %51,2'sinde (n=266) anormal göz bulguları olup; hipertelorizm (n=68, %13,1), palpebral aralıkların yukarı eğimli olması (n=47, %9,0) ve epikantus (n=42, %8,1) sıklıktadır. Hastaların %26,2'sinde (n=136) anormal kulak bulgusu saptanmış olup en sık heliks anomalisi (n=51, %9,8) bulunmuştur. Hastaların %42,9'unda (n=123) burunda anormallik saptanmış olup en sık burun kökü basıklığı (n=80, %15,4) saptanmıştır. Yüzde dokuz (n=47) hastada anormal boyun bulgusu mevcut olup; kısa boyun (n=31, %6,0) sıklıktadır. Hastaların %10,4'ünde (n=54) göğüs kafesi anomalisi mevcut olup en sık (n=22, %4,2) pektus ekskavatum saptanmıştır. Kardiyovasküler sistem değerlendirmesinde hastaların %1,7'sinde (n=9) ek ses ve %12,1'inde (n=63) üfürüm saptanmıştır. Anormal ekstremité bulguları hastaların %39,6'sında (n=206)

saptanmıştır. Bunlar arasında; sindaktili (n=33, %6,3), klinodaktili (n=33, %6,3) ve skolyoz (n=26, %5) en sıklıkla saptanmıştır. Hastaların %9,2'sinde (n=48) anormal abdominal bulgu saptanmakla birlikte en sıklıkla organomegali (n=19, %3,7) ve umbilikal herni (n=17, %3,3) tespit edilmiştir. Hastaların %16,3'ünde (n=85) anormal üriner sistem muayene bulgusu saptanmıştır. Bunlar arasında kriptorşidizm (n=42, %8,1) çoğunluktadır. Hastaların %13,5'inde (n=70) nörolojik muayene anormaldir. Bunlar arasında, hipotoni (n=32, %6,2) ve fasiyal asimetri (n=13, %2,5) en sık olarak saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Fizik muayene bulguları

Fizik Muayene	n=520	%		n=520	%
Genel Görünüm					
Normal	117	22,5	Baş Bölgesi Bulguları		
Anormal	403	77,5			
Cilt Bulguları			Normal	162	31,2
Normal	393	75,6	Anormal	358	68,8
Anormal	127	24,4	Mikrognati	159	30,6
Tırnak anomalisi	22	4,2	Retrognati	135	26,0
Cafe au lait makül	18	3,5	Mikrosefali	117	22,5
Skintag	17	3,3	Belirgin alın	44	8,5
Hemanjiyom	17	3,3	Malar hipoplazi	33	6,3
Dimple	14	2,7	Üst dudak ince	29	5,6
Alında hipertrikozis	12	2,3	Brakisefali	25	4,8
Hırşutizm	10	1,9	Yüksek damak	23	4,4
Pigment anomalisi	10	1,9	Hemifasiyal mikrozomi	16	3,1
Mongol lekesi	10	1,9	Bitemporal darlık	15	2,9
Seyrek saç	6	1,2	Metopik sütür belirgin	13	2,5
Aplasia cutis	4	0,8	Makrosefali	12	2,3
Nodül	3	0,6	Dar alın	12	2,3
Sakral kıllanma	3	0,6	Dudakta pit	11	2,1
Alopesi	3	0,6	Bifid uvula	9	1,7
Anormal whorl	3	0,6	Prognatizm	6	1,2
İktiyozis	2	0,4	Plagiosefali	6	1,2
Kunze tip circumferential skin crease	1	0,2	Kraniyosinostoz	6	1,2
Beyaz perçem	1	0,2	Frontal bossing	6	1,2
Kutis laksa	1	0,2	Anormal diş yapısı	6	1,2
Göz Bulguları			Mikrostomi	5	1,0
Normal	254	48,8	Dolikosefali	5	1,0
Anormal	266	51,2	Trigonasefali	4	,8
Hipertelorizm	68	13,1	Sivri çene	4	0,8
			Mandibuler kemik hipoplazisi	4	0,8

Tablo 4.14 (Devam) Fizik muayene bulguları

Yukarı eğimli palpebral aralık	47	9,0	Makroglossi	4	0,8
Epikantus	42	8,1	Zigomatik kemik hipoplazisi	3	0,6
Aşağı eğimli palpebral aralık	40	7,7	Üçgen yüz görünümü	3	0,6
Kaş anomalisi	27	5,2	Uzun yüz	3	0,6
Mikroftalmi	23	4,4	Orta yüz hipoplazisi	3	0,6
Derin yerleşimli gözler	19	3,7	Makrostomi	3	0,6
Sinofris	18	3,5	Hidrocefali	3	0,6
Hipotelorizm	17	3,3	Glossopitozis	3	0,6
Mavi sklera	17	3,3	Ensefalosel	3	0,6
Anoftalmi	12	2,3	Kaput kuadratum	3	0,6
Palpebral aralık dar	12	2,3	Ağız köşesi aşağı eğimli	3	0,6
Pitozis	11	2,1	Skafocefali	2	0,4
Korneal anomali	9	1,7	Meningomiyelosel	2	0,4
İris kolobomu	7	1,3	Spina bifida	1	0,2
Gri sklera	6	1,2	Meningosel	1	0,2
Bilefarofimozis	6	1,2	Lobüle ve yarık dil	1	0,2
Epibulbar dermoid	6	1,2	Kulak Bulguları		
Kapak anomalisi	6	1,2	normal	384	73,8
Telekantus	4	0,8	anormal	136	26,2
Nistagmus	4	0,8	Heliks anomalisi	51	9,8
Kapak kolobomu	4	0,8	Kulaklar antevart	40	7,7
Orbita sığ	3	0,6	Düşük kulak	26	5,0
Badem göz	2	0,4	Preauriküler pit	25	4,8
Aniridi	1	0,2	Dışkulakyoluatrezisi	17	3,3
İris heterokromisi	1	0,2	Malformekulak	16	3,1
Katarakt	1	0,2	Arkayarotasyon	15	2,9
Kriptoftalmus	1	0,2	Kulak boyutlarında anomali	11	2,1
Buftalmus	1	0,2	Kulak posterior yerleşimli	3	0,6
Burun anomalileri			Kulak memesinde crease	2	0,4
Normal	297	57,1	Boyun anomalileri		
Anormal	223	42,9	Normal	473	91,0
Burun kökü basık	80	15,4	Anormal	47	9,0
Burun kökü geniş	60	11,5	Kısa boyun	31	6,0
Tübüler burun	29	5,6	Düşük arka saç çizgisi	11	2,1
Uzun filtrum	27	5,2	Trakeostomi	6	1,2
Bülböz burun	19	3,7	Tortikollis	4	0,8
Burun kökü belirgin	19	3,7	Yele boyun	4	0,8
Burun köprüsü kısa	14	2,7	Ensele ödem	1	0,2
Buru köprüsü belirgin	14	2,7	Göğüs anomalileri		
Kısa filtrum	11	2,1	Normal	466	89,6
Burun ucu kalkık	11	2,1	Anormal	54	10,4

Tablo 4.14 (Devam) Fizik muayene bulguları

Kolumella belirgin	10	1,9	Pectus ekskavatum	22	4,2
Ala nazi hipoplazisi	10	1,9	Meme başı ayırık	12	2,3
			Pektus karinatum	10	1,9
Burun köprüsü geniş	9	1,7	Aksesuar meme başı	7	1,3
Antevert burun kanadı	8	1,5	Göğüs kafesi asimetrisi	6	1,2
Burunda yarık	7	1,3	<i>Inverted</i> meme başı	5	1,0
Burun köprüsü basık	5	1,0	Dar göğüs kafesi	1	0,2
Gaga burun	4	0,8	Pektoral kas hipoplazisi	1	0,2
Koanal atrezi	4	0,8	Kardiyovasküler sistem		
Burun ucu basık	3	0,6	Ek ses	9	1,7
Nazal hipoplazi	3	0,6	Üfürüm	63	12,1
Silendirik burun	2	0,4	Abdominal Bulgular		
Sivri burun	1	0,2	Normal	472	90,8
Ekstremiteler			Anormal	48	9,2
Normal	314	60,4	Umblikalherni	17	3,3
Anormal	206	39,6	Hepatomegali	15	2,9
Sindaktili	33	6,3	Gastrostomi-kolostomi-PEG	11	2,1
Klinodaktili	33	6,3	Anal atrezi	9	1,7
Skolyoz	26	5,0	Omfalosel	5	1,0
Tek palmar çizgi	22	4,2	Splenomegali	4	0,8
Pes ekinovarus	21	4,1	Diastozis rekti	2	0,4
Pes planus	16	3,1	Umblikus anomalisi	2	0,4
Eklem laksitesisi	16	3,1	Üriner Sistem anomalileri		
Kamptodaktili	12	2,3	Normal	435	83,7
İnce uzun parmaklar	22	4,2	Anormal	85	16,3
Polidaktili	11	2,1	Kriptorşidizm	42	8,1
			İnguinal herni	16	3,1
Eklem kontraktürü	11	2,1	Mikro penis	8	1,5
Overriding	10	1,9	Hidrosel	8	1,5
Geniş başparmak	7	1,3	Sığ skrotum	4	0,8
Brakidaktili	6	1,2	Labio-skrotal katlanma defekti	3	0,6
Kifoz	5	1,0	Klitteromegali	2	0,4
Baş parmak proksimal yerleşimli	5	1,0	Ambigus genitale	2	0,4
Metakarp/metatars kısalığı	4	0,8	Fimozis	2	0,4
Distal <i>tapering</i>	4	0,8	Labium hipoplazisi	2	0,4
Ektrodaktili	4	0,8	Küçük testis	1	0,2
Sandal gap	4	0,8	Bifid skrotum	1	0,2
Rizomeli	3	0,6	<i>Chordee</i>	1	0,2
Pes valgus	3	0,6	Vajinal anomali	1	,2
Hemihipertrofi	3	0,6	Labial sineşi	1	0,2

Tablo 4.14 (Devam) Fizik muayene bulguları

Artrogripozis	3	0,6	Labium hiperplazisi	1	0,2
Baş parmak hipoplazisi	3	0,6	Nörolojik Muayene		
Bifid başparmak	3	0,6	Normal	450	86,5
Fetal ped	3	0,6	Anormal	70	13,5
Femurkısalığı	3	0,6	Motor güç		
Fakomeli	3	0,6	Normal	477	91,7
Mikromeli	2	0,4	Hipertonik	11	2,1
Kubitusvalgus	2	0,4	Hipotonik	32	6,2
Clenched hand	2	0,4	Derin Tendon Refleksleri (DTR)		
Araknodaktili	2	0,4	Normal	514	98,8
Distal falanks hipoplazik	2	0,4	Artmış DTR	1	0,2
Popliteal ptergium/web	2	0,4	Azalmış DTR	5	1,0
Mezomeli	1	0,2	Fasial asimetri	13	2,5
Delta falanks	1	0,2	İstemsiz hareketler	1	0,2
Baş parmak geniş	1	0,2			
Baş parmak distal erleşimli	1	0,2			

Transtorasik ekokardiyografi kayıtlarına ulaşılan 404 hastanın %67,2'sinin (n=272) incelemesi anormal sonuçlanmıştır. Soldan sağa şantlı asiyanotik kalp hastalıkları %86,3 (n=235) sıklıktadır. Bu grubun içinde en sık (n=128, %54,4) atrial septal defekt olduğu saptanmıştır. İkinci sıklıkta (n=92, %39,1) patent foramen ovale, üçüncü sıklıkta (n=49,6, %19,6) patent duktus arteriyozus saptanmıştır. Obstruktif lezyonel kapak hastalıkları hastaların %22'sinde saptanmış olup bu grubun %26,7'sinde (n=16) mitral yetmezlik, ikinci sıklıkta aort koarktasyonu ve pulmoner stenoz (n=13, %21,7) saptanmıştır. Hastaların %10,7'sinde (n=29) kardiyomiyopati, %5,1'inde (n=14) siyanotik kalp hastalıkları ve %3,8'inde (n=10) pulmoner hipertansiyon saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların transtorasik ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi	n=20	%
Yok	116	22,3
Var	404	77,7
Normal	132	32,7
Anormal	272	67,3
Soldan sağa şantlı asiyanotik kalp hastalıkları	n=235	86,3
Atriyal septal defekt	128	54,4
Patent foramen ovale	92	39,1

Tablo 4.15.(Dvam) Hastaların transtorasik ekokardiyografi bulguları

Patent duktus arteriyozus	46	19,6
Ventriküler sepral defekt	43	18,3
Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomali	1	0,4
Aortikopulmoner fistül	1	0,4
Atriyo-ventriküler septaş defekt	1	0,4
Obstruktif lezyonal kapak hastalıkları	n=60	22,0
Mitral yetmezlik	16	26,7
Pulmoner stenoz	13	21,7
Aort koarktasyonu	13	21,7
Biküspit aorta	7	11,7
Aort yetmezliği	6	10
Triküspit yetmezliği	6	10
Mitral kapak anomali	3	5,0
Pulmoner kapak anomali	3	5,0
Hipoplazik aorta	3	5,0
Mitral kapak prolapsusu	2	3,3
Aort stenozu	1	1,7
Kardiyomiyopati	n=29	10,7
Sol ventrikülde trabekülasyon artışı	20	67,0
Sol ventrikül konsantrik hipertrofi	5	17,2
Dilate kardiyomiyopati	2	6,9
<i>Noncompaction</i> kardiyomiyopati	1	3,4
Biventriküler konsantrik hipertrofi	1	3,4
Siyanotik kalp hastalıkları	n=14	5,1
Fallot tetralojisi	5	35,7
Pulmoner arter hipoplazisi	4	28,6
Çift çıkımlı sağ ventrikül	2	14,2
Hipoplastik sol kalp	2	14,2
Sağ ventrikül çıkım yolu darlığı	1	7,1
Tek ventrikül	1	7,1
Pulmoner hipertansiyon	n=10	3,8
Dekstropozisyon	n=1	0,4
Dekstroardi	n=1	0,4
Aberan sol subklavyen arter	n=1	0,4
Kardiyomegali	n=1	0,4
Perikart içi kitle	n=2	0,7
Diğer	n=10	3,8
Atriyal septal anevrizma	1	12,5
Atipik duktus	1	12,5
Persistan sol superior vena kava sendromu	3	37,5
Sağ atriyumda chiari ağı	1	12,5
Sağ arkus aorta	1	12,5
Atriyal izomerizm	1	12,5

İşitme değerlendirmesi kayıtlarına ulaşılan 375 hastanın %41,6'sında (n=156) işitme kaybı saptanmıştır. İletim tipi işitme kaybı sensorinöral işitme kayıplarından daha sıktır. İşitme kaybı olan hastaların (n=156) yarısından fazlasında (n=80, %51,2) bilateral iletim tipi işitme kaybı söz konusudur (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların işitme bulgularının değerlendirilmesi

İşitme değerlendirmesi	n:375	%
İşitme kaybı yok	219	58,4
İşitme kaybı var	156	41,6
Tek taraflı İTİK	40	25,6
Bilateral İTİK	80	51,2
Tek taraflı SNIK	3	1,9
Bilateral SNIK	20	12,8
Mix tip	6	3,8
Tipi bilinmeyenler	7	3,1

İTİK: İletim tipi işitme kaybı; SNIK: Sensörinöral işitme kaybı

Santral sinir sistemi bulgularının kayıtlarına ulaşılan 245 hastanın %49,4'ünde (n=121) anomali saptanmıştır. Bunlar içinde en sıklıkla (n=46, %23,8) korpus kallosum anomalisi saptanmıştır. İkinci sıklıkta (n=41, %21,2) beyaz cevher anomalileri, üçüncü sıklıkta (n=15, %7,5) migrasyon anomalileri ve azalan sıklıkla serebellar anomaliler (n=12, %6,2), kistik malformasyon (n=11, %5,7), septum pellucidum anomalisi (n=8, %4,1), nöral tüp defektleri (n=7, %3,6), kortikal anomaliler (n=6, %3,1), hipofiz bezi anomalileri (n=5, %2,6), beyin sapı anomalisi (n=5, %2,6) ve kranyum anomalisi (n=4, %2,1) saptanmıştır.

Korpus kallosum anomalileri içinde %39,1 oranında (n=18) korpus kallosum agenezisi artmış sıklıktadır. Beyaz cevher anomalileri içinde hipomiyelinizasyon (n=11, %26,8), ventriküler anomalilerden hidrocefali (n=13, %39,4) ve migrasyon anomalilerinden polimikrogiri (n=6, %40) de sık olarak saptanmıştır. Serebellar anomalilerden Dandy Waker malformasyonu (n=3, %25) ve Chiari 1 malformasyonu (n=3, %25); kistik malformasyonlardan intrakraniyal kist (n=7, %63,8), beyin sapı anomalilerinden beyin sapı hipoplazisi (n=4, %80) en sık görülen anomalilerdir. Diğer saptanan santral sinir sistemi anomalileri Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Göz muayenesi kayıtlarına ulaşılan 288 hastanın %34'ünde (n=98) anormal göz değerlendirme verileri saptanmıştır. Bu hastaların %24,6'sında (n=31) retinal anomaliler saptanmış olup bu hastaların %74'ünde (n=23) retinal damar anomalisi ve

%18,3'ünde (n=23) orbital anomaliler saptanmıştır. Bu hastaların %47,8'inde (n=11) anoftalmi bulgusu vardır (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Santral sinir sistemi anomalileri

SSS anomalisi	n=245	%	Şizensefali	1	6,7
Yok	124	50,6	Serebellar anomaliler	n=12	6,2
Var	121	49,4	Serebellar displazi	2	16,7
Korpus kallosum malformasyonu	n=46	23,8	Serebellar tonsiler ektopi	1	8,3
Agenezi	18	39,1	Serebellar venöz anomali	1	8,3
Hipoplazi	13	28,3	Chiari 1 malformasyonu	3	25,0
Hipogenezi	7	15,2	Chiari 2 malformasyonu	1	8,3
Disgenezi	6	13,0	Chiari 3 malformasyonu	1	8,3
Atrofi	2	4,3	Dandy Walker malformasyonu	3	25,0
Beyaz cevher anomalileri	n=41	21,2	Kistik malformasyon	n=11	5,7
Hipomiyelinizasyon	11	26,8	İntrakranial kist	7	63,6
Serebral atrofi	10	24,4	Koroid pleksus kistleri	3	27,3
T2 nonspesifik sinyal artışı	7	17,1	Ekstraksiyel kitle	1	9,1
İntrakranial kanama	4	9,8	Nöral tüp defektleri	n=8	4,1
Serebral displazi	4	9,8	Ensefalosel	3	37,5
İntrakranial kalsifikasyon	2	4,9	Tethered kord	2	25,0
HİE	2	4,9	Meningomyelosel	1	12,5
Lökodistrofi	2	4,9	Meningosel	1	12,5
Sitotoksik ödem	1	2,4	Syringohidromiyeli	1	12,5
Subkortikal gliotik odak	1	2,4	Kortikal anomaliler	n=6	3,1
Optik sinir ve kiazma atrofisi	1	2,4	Kortikal gelişim malformasyonu	3	50,0
Periventriküler heterotopi	1	2,4	Displastik korteks	2	33,3
Lentikülositrat vaskülopati	1	2,4	Subkortikal heterotopi	1	16,7
Periventriküler lökomalazi	1	2,4	Septum pellicidum anomalisi	n=7	3,6
Ventrikül Anomalileri	n=33	17,1	Kavum septum pellisidum	4	57,1
Hidrosefali	13	39,4	Septum pellisidum agenezisi	3	42,9
Ventriküllerde genişleme	12	16,7	Hipofiz bezi anomalileri	5	2,6
Subaraknoid genişleme	8	24,2	Ektopik nörohipofiz	3	60,0
Konjenital ventrikülomegali	1	3,0	Hipofizer hipoplazi	2	40,0
Kolposefali	1	3,0	Beyin sapı anomalileri	n=5	2,6
Yaygın migrasyon anomalileri	n=15	7,8	Beyin sapı hipoplazisi	4	80,0
Polimikrogiri	6	40,0	Beyin sapı disgenезis	1	20,0
Haloprozensefali	6	40,0	Kranium	n=4	2,1
Pakigiri	2	13,3	Kranium bifidum	2	50,0
Agiri	2	13,3	Kraniosiositoz	1	25,0
			Kafatası kemiklerinde anomali	1	25,0

Tablo 4.18. Göz muayenesi bulguları

Göz muayenesi bulguları	n=288	%
Yok	190	66,0
Var	98	34,0
Retina	n=31	24,6
Retinal damarlarda anomali	23	74,2
Prematüre retinopatisi	3	9,7
Retinal pigment anomalisi	2	6,5
Koroid kolobomu	2	6,5
Persistan hiperplastik primer vitreus	1	3,2
Orbita	n=23	18,3
Anoftalmi	11	47,8
Mikroftalmi	4	17,4
Retinitispigmentoza	1	4,3
Amlbiyopi	1	4,3
Enoftalmi	1	4,3
Nazolakrimal kanal tıkanıklığı	7	30,4
Kapak anomalisi	n=20	15,9
Bleforafimozis	2	10,0
Pitozis	4	20,0
Epubulbar dermoid	2	10,0
Kistik yapı	1	5,0
Ektropiyon	1	5,0
Entropiyon	1	5,0
Kapak kolobomu	1	5,0
Diğerkapakanomalileri	8	40,0
Kırma kusuru	n=14	11,0
Katarakt	n=10	7,9
Optik sinir	n=10	7,9
Optik diskte solukluk	2	20,0
Görme kaybı	9	90,0
İnce optik sinir	1	10,0
İris Kolobomu	n=7	5,6
Göz hareketlerinde anormallik	n=6	4,8
Bakış kısıtlılığı	2	33,3
Strabismus	2	33,3
Nistagmus	2	33,3
Kornea	n=3	2,4
Mikrokornea	1	33,3
Nefelyon	1	33,3
Sklerokornea	1	33,3
Glokom	n=1	0,8
Lökokori	n=1	0,8

Hastaların gelişimsel değerlendirilmelerine göre, Denver II Gelişimsel Tarama Testi yapılan 313 hastanın %47'sinde (n=147) global gelişme geriliği saptanmıştır. Bu hastaların %27'sinde izole konuşma alanında gerilik vardır. Kayıtlarına ulaşılan 199 hastanın %15,6'sında (n=31) zihinsel yetersizlik olup; bunların %64,5'inde (n=20) hafif, %3'ünde (n=9) orta, %6,4'ünde (n=2) ağır zihinsel yetersizlik saptanmıştır. Ağır zihinsel yetmezlik olan bir hastada haloprozensefali sekansı tanısı olup diğer hastanın tanısı yoktur (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hastaların gelişimsel değerlendirilmeleri

Gelişimsel değerlendirme	n=520	%
Global gelişme geriliği	n=313	
Yok	166	53,0
Var	147	47,0
İzole konuşma geriliği	45	27,0
Zihinsel Yetersizlik	n:199	%
Yok	136	68,4
Var	31	15,6
Hafif zihinsel yetersizlik	20	64,5
Orta zihinsel yetersizlik	9	3,0
Ağır zihinsel yetersizlik	2	6,4

Genitoüriner sistem anomalisi ve görüntüleme teknikleri kayıtlarına ulaşılan 240 hastanın %34,1'inde (n=82) genitoüriner sistem anomalisi saptanmıştır. Bu hastaların %17,1'inde (n=14) börek toplayıcı sistemde dilatasyon, %17,1'inde (n=14) nefrolitiazis ve %9,8'inde (n=8) renal agenezi saptanmıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hastaların genitoüriner sistem anomalileri

Genitoüriner sistem anomalileri	N:240	%
Yok	158	65,8
Var	82	34,1
Böbrek toplayıcı sistemde dilatasyon	14	17,1
Nefrolitiazis	14	17,1
Renal agenezi	8	9,8
Böbrek boyutlarında anormallik	7	8,5
Böbrek parankim ekojenitesinde artış	6	7,3
VUR	6	7,3
Pelvikaliksiyel genişleme	6	7,3
Ektopik böbrek	5	6,1
Hidroüreteronefroz	5	6,1
At nalı böbrek	3	3,7

Tablo 4.20. (Devam) Hastaların genitoüriner sistem anomalileri

İnmemiş testis	3	3,7
Medüller nefrokalsinozis	2	2,4
Basit kortikal kist	2	2,4
İç genitya yokluğu	2	2,4
Üreteral darlık	2	2,4
Ambigus genitale	2	2,4
Rektovajinal fistül	2	2,4
Renal vasküler anomali	1	1,2
Çift toplayıcı sistem	1	1,2
Prostat bezi kisti	1	1,2
Mesane duvar anomalisi	1	1,2
Multikistik dispilastik böbrek	1	1,2
Nörojen mesane	1	1,2

Gastrointestinal sistem değerlendirmesi verisine ulaşılan 225 hastanın %28'inde (n=63) anomali saptanmıştır. Bu hastalar arasında en sıklıkta (n=28, %44,4) yutma disfonksiyonu, ikinci sıklıkta (n=8, %12,7) anal atrezi ve üçüncü sıklıkta (n=7, %11,1) hepatomegali saptanmıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hastaların gastrointestinal sistem bulguları

GİS bulgusu	n=225	%
Yok	162	72,0
Var	63	28,0
Yutma disfonksiyonu	28	44,4
Anal atrezi	8	12,7
Hepatomegali	7	11,1
GÖRH	6	9,5
Omfalosel	5	7,9
Özofagus atrezisi	3	4,8
Splenomegali	3	4,8
Hepatosteatoz	2	3,2
TÖF	1	1,6
Özofagusda aberan vasküler yapı	1	1,6
Pilor stenozu	1	1,6
Kolelitiyazis	1	1,6
Anüler pankreas	1	1,6
Dalak kisti	1	1,6
Konjenital megakolon	1	1,6
Portal ven dilatasyonu	1	1,6
Chilaiditi sendromu	1	1,6
Volvulus	1	1,6
Karaciğerde hemanjiom	1	1,6

Solunum yolu anomalisi olan 12 hastanın %50'sinde (n=6) laringomalazi saptanmıştır (Tablo 4.22).

Ekstremit ve vertebra anomalileri ile ilgili kayıtlarına ulaşılan 124 hastanın %45,2'sinde (n=56) anormal bulgu saptanmıştır. Bu hastaların %50'sinde (n=28) skolyoz, %16'sında (n=9) vertebral füzyon anomalisi saptanmıştır (Tablo 4.23).

Tablo:4.22. Hastaların solunum yolu anomalileri

Solunum yolu anomalileri	N:400	%
Yok	388	97
Var	12	3
Laringomalazi	6	50,0
Trakeomalazi	3	25,0
Pulmoner hipoplazi	2	16,7
Diafragma hernisi	1	8,3

Tablo 4.23. Hastaların ekstremit ve vertebra anomalileri

Ekstremit ve vertebra anomalisi	n=124	%
Yok	68	54,8
Var	56	45,2
Skolyoz	28	50
Vertebralarda füzyon anomalisi	9	16
Kifoz	7	12,5
Kosta füzyon anomalisi	5	8,9
Diğer kosta anomalileri	3	5,4
Kalça displazisi	2	3,6
Bifid kosta	2	3,6
Ekstremit agenezisi	2	3,6
Spina bifida	2	3,6
Hemivertebra	1	1,8
Femur hipoplazisi	1	1,8
Vertebralarda gagalaşma	1	1,8
Vertebralarda kalınlaşma	1	1,8
Pelvis hipoplazisi	1	1,8
Servikal indentasyon	1	1,8
Osteokondromatozis	1	1,8
Radius dislokasyonu	1	1,8
Osteopeni	1	1,8
Vertebralarda gelişim anomalisi	1	1,8

Orofasiyal yarıklanma defekti dışında eşlik eden ek anomaliler açısından hastaların %88,8'inde (n=462) kronik hastalık saptanmıştır. Hastaların %40,5'inde (n=45) endokrinolojik hastalıklar söz konusudur. Endokrinolojik hastalıklar arasında

en sıklıkla, hipotiroidi (n=14, %31,1), boy kısalığı (n=9, %20) ve multiple hipofizer hormon eksikliği (n=5, %11,1) saptanmıştır.

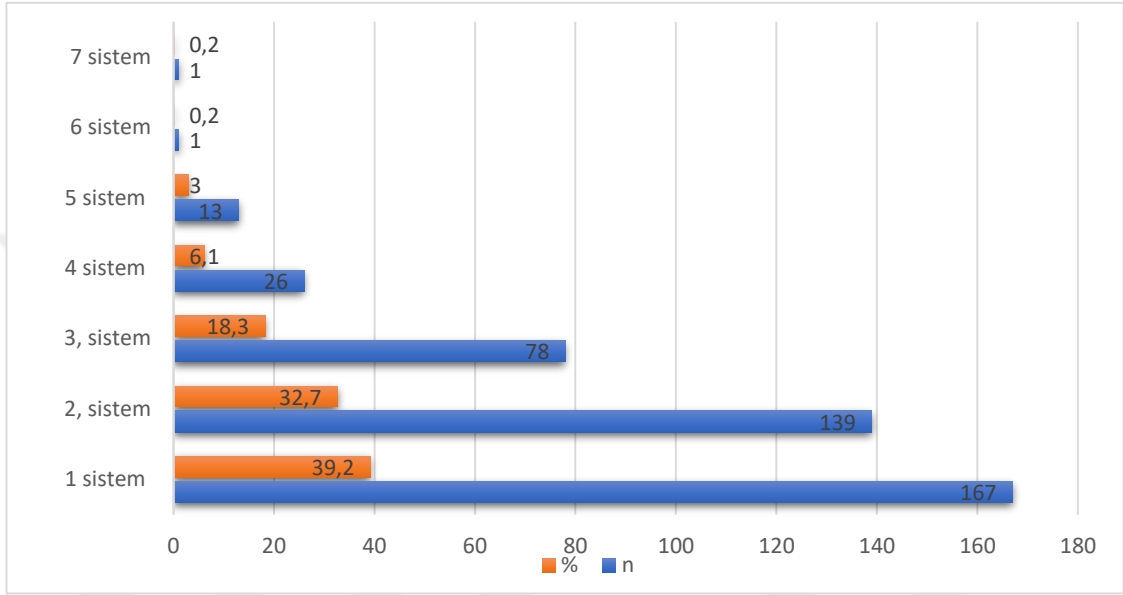
Hastaların %28,8'inde nörolojik hastalık vardır. Nörolojik hastalıkların %81,1'i (n=26) epilepsidir. Hematolojik ve onkolojik hastalıklar hastaların %9,9'unda (n=11), nefrolojik hastalıklar %7,2'sinde (n=8), gastroenterolojik hastalıklar %3,6'sında (n=4) ve göğüs hastalıkları ise hastaların %3,6'sında (n=4) saptanmıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Eşlik eden kronik hastalıklar

Ek kronik hastalık	n=520	%			
Yok	58	11,2			
Var	462	88,8			
Kronik hastalıklar					
Endokrinolojik	n=45	%40,5			
Hipotiroidi	14	31,1	Hipereozinofilik sendrom	1	9,0
Boy kısalığı	9	20,0	Dil kökünde kitle	1	9,0
MHHE	5	11,1	Nörolojik	n=32	%28,8
Santral diabetes insipitus	4	8,9	Epilepsi	26	81,1
Adrenal yetmezlik	3	6,7	Hipotonik infant	2	6,2
Hipoparatiroidi	3	6,7	NF1	2	6,2
Büyüme geriliği	2	4,4	Musküler distrofi	1	3,0
Hipokalsemi	2	4,4	Serebral palsy	1	3,0
Biotidinaz eksikliği	1	2,2	Joubert sendromu	1	3,0
Büyüme hormon eksikliği	1	2,2	İmmunolojik	n=3	2,7
Hipogonadotropik hipogonadizm	1	2,2	İmmün yetmezlik	2	66,7
Primer amenore	1	2,2	CD4 eksikliği	1	33,3
Puberte prekoks	1	2,2	KİT	1	33,3
Timus agenezisi	1	2,2	Göğüs hastalıkları	n=4	%3,6
Tiroid bezi agenezisi	1	2,2	Pulmoner hemosiderozis	1	25
Tiroid bezi hipoplazi	1	2,2	BPD	1	25
Hematolojik-Onkolojik	n=11	9,9	Kistik fibrozis	1	25
Diamond Blackfan anemisi	2	18,1	Sık akciğer enfeksiyonu	1	25
Glanzman trombosi	1	9,0	Nefrolojik	n=8	%7,2
Hemanjiom	1	9,0	Kronik börek yetmezliği	3	37,5
Hemolitik anemi	1	9,0	FSGS	3	37,5
ITP	2	18,1	Nefrotik sendrom	1	12,5
Nonhodgkin lenfoma	1	9,0	Renal transplantasyon	1	12,5
Siklik nötropeni	1	9,0	Proteinüri	1	12,5
Retinablastom	1	9,0	RTA	1	12,5
Trombositopeni	1	9,0	Gastroenteroloji/Metabolik	n=4	%3,6
			Wilson	2	50
			Malnutrisyon	1	25
			MPS	1	25
			Diğer	n=4	%3,6

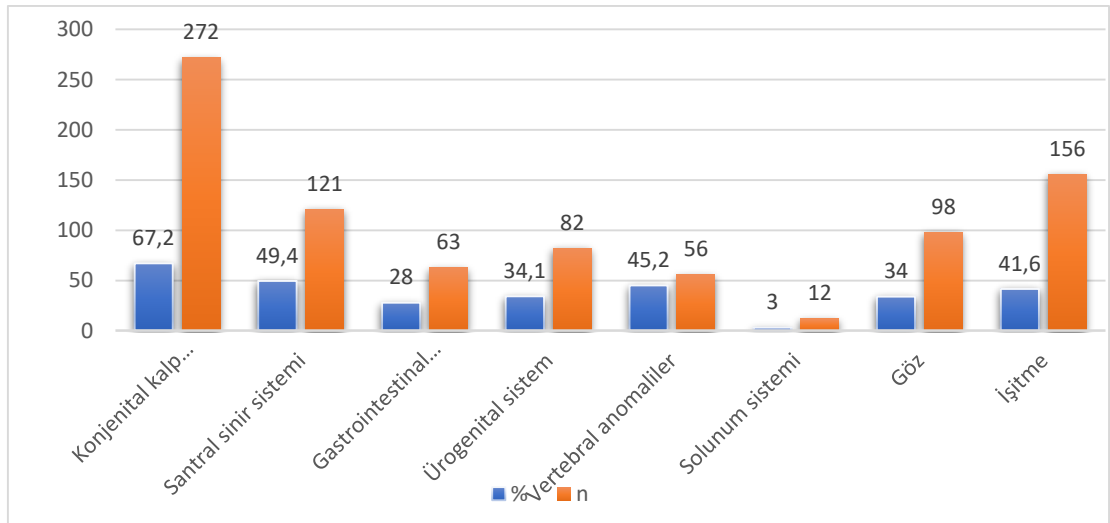
Hastaların kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi, kas iskelet sistemi, göz ve işitme

değerlendirmelerinin sonucunda birden fazla organ sisteminin etkilendiği 425 hasta (n=520, %82) saptanmıştır. Hastalardan 167'sinin (%39,2) tek bir organ sistemi tutulumu vardır. Birden fazla organ sistemi tutulumu olanların içinde iki sistem tutulumu olan 139 hasta (%32,7), üç sistem tutulumu 78 hasta (18,3), dört sistem tutulumu olan 26 hasta (%6,1), beş sistem tutulumu olan 13 hasta (%3) ve altı ve yedi sistem tutulumu olan birer hasta (%2) saptanmıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hastalarda etkilenen organ sistemi sayısı

Kardiyovasküler sistem anomalileri hastaların %67,2'sinde (n=272) görülmüş olup birinci sıklıktadır. İkinci sıklıkta (n=121, %49,4) santral sinir sistem anomalileri ve üçüncü sıklıkta (n=56, %45,2) vertebra anomalileri saptanmıştır (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Eşlik eden sistem anomalileri sıklığı.

Orofasiyal yarıklanma tipleri ile eşlik eden diğer organ sistemi anomalileri karşılaştırıldığında tüm yarıklanma defekti gruplarında en sık olarak kardiyovasküler sistem anomalileri saptanmıştır. İzole damak yarığı olan hastaların %47'sinde (n=99), yarık dudak ve damak hastalarının %37,2'sinde (n=54) işitme kaybı mevcut olup bu durum diğer yarıklanma defeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,011) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Orofasiyal yarık tipleri ile sistem anomalilerinin karşılaştırılması

	İzole dudak yarığı (n=25)(%)	Yarık dudak ve damak (n=202)(%)	İzole damak yarığı (n=282)(%)	Diğer yüz yarıkları (n=11)(%)	p
Konjenital kalp hastalığı	14 (73,7)	103 (65,2)	148 (67,9)	7 (77,9)	0,764
Santral sinir sistemi anomalisi	10 (71,4)	50 (49,5)	58 (46,4)	3 (60)	0,322
Gastrointestinal sistem anomalisi	1(10)	28 (43,3)	36 (55,4)	0(0)	0,231
Ürogenital sistem anomalisi	4 (36,4)	30 (33,7)	48 (36,1)	0(0)	0,276
Solunum sistemi anomalisi	0 (0)	2 (1)	9 (3,2)	0(0)	0,401
Vertebral anomaliler	3 (50)	26(51)	26 (39,4)	1 (100)	0,389
Göz anomalisi	5 (50)	44 (37,6)	44 (52,8)	5(3,1)	0,133
İşitme kaybı	3 (23,1)	54 (37,2)	99 (47,1)	0(0)	0,011*

Orofasiyal yarıklanma defektleri tanısal dağılımında hastalar izole ve sendromik olarak gruplandırılmıştır. İzole (nonsendromik) orofasiyal yarıklanma defektleri mevcut ek hastalık ve eşlik eden organ, sistem anomalileri olmayan hastalar olarak, eşlik eden hastalık ve/veya anomali olması durumunda ise sendromik olarak tanımlanmıştır. Buna göre hastaların %87,9'unun (n=457) sendromik, %12,1'inin (n=63) izole orofasiyal yarıklanma defekti olduğu saptanmıştır. Sendromik olan 457 hastadan 193'nün (%42,2) klinik ve/veya laboratuvar genetik tanısı vardır. (Tablo 4.26).

Sendromik ve izole olarak değerlendirilen hasta grubunun her ikisinde de izole damak yarığı olan hastalar sıklıktadır. Sendromik olan hastaların %55,1'inde (n=252)

izole damak yarığı, %38'inde (n=174) dudak ve damak yarığı ve %4,3'ünde (n=20) izole dudak yarığı saptanmıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.26. Sendromik ve izole yarıklanma defektlerinin dağılımı

	n=520	%
İzole orofasiyal yarıklar	63	12,1
Sendromik orofasiyal yarıklar	457	87,9
Genetik tanısı olan	193	42,2
Genetik tanısı olmayan	264	57,8

Tablo 4.27. Sendromik ve izole yarıklanma defekti olan hastaların defekt tiplerine göre dağılımı

	Sendromik YDD (n=457), %	İzole YDD (n=63), %
İzole yarık dudak	20 (4,3)	5 (7,9)
Yarık dudak ve damak	174 (38)	28(44,4)
İzole damak	252(55,1)	30(47,6)
Diğer yüz yarıkları	11(2,4)	-

Sendromik olan hastalar içinde kız cinsiyet (n=256, %51,6) daha sık olsa da iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0,506). Sendromik olan hastaların %68'inin miyadında doğduğu saptanmıştır. Sendromik yarıklanma defekti olan hastalar ile izole yarıklanma defekti olan hastaların gestasyonel yaşları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0.194). Sendromik olan hastaların SGA/AGA/LGA olmaları arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,09). Sendromik olan hastalar daha sıklıkla AGA olarak doğmuşlardır. Sendromik olarak sınıflandırılan hastaların ileri anne ve baba yaşı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,433). Sendromik olan hastaların %31,7'sinde ebeveynleri arasında akrabalık olduğu saptanmıştır. Sendromik ve nonsendromik hastaların ebeveynlerinin akrabalık durumu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.152) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Sendromik/Sendromik olmayan hastaların demografik olarak karşılaştırılması

	Sendromik n=457 n (%)	İzole n=63 n (%)	p değeri
Cinsiyet			0,506
Kız	236 (51,6)	35(55,6)	
Erkek	221(48,4)	28(44,4)	
Gebelik haftası			0,194
<37	110 (31,4)	12 (22,6)	
≥37	240 (68,6)	41 (77,4)	
SGA/LGA/AGA			0,009*
SGA	66 (18,9)	3 (5,7)	
AGA	256 (73,1)	49 (92,5)	
LGA	28 (8,0)	1 (1,9)	
Baba yaşı			0,433
<35	201 (52,3)	33 (57,9)	
≥35	183 (47,7)	24 (42,1)	
Anne yaşı			0,986
<35	334 (79,9)	48 (80,0)	
≥35	84 (20,1)	12 (20,0)	
Akrabalık			0,152
Yok	287 (69,5)	45 (77,6)	
Var	133 (31,7)	13 (22,4)	

Sendromik olarak değerlendirilen yarık dudak ve damak hastalarının %42,2'sinin genetik tanısı olduğu saptanmıştır. Genetik tanısı olan hastaların %28,2'sinin (n=55) laboratuvar tanısı olup, %85,7'sinin (n=170) klinik genetik tanısı vardır. Genetik tanılar içerisinde tek gen hastalıkları %14 (n=64) oranındadır. Mikrodelesyon/delesyon/duplikasyon sendromları %6,3'ünde (n=29), kromozomal anomaliler %4,4'ünde (n=20), diğer genetik tanılar %17,5'inde (n=80) saptanmıştır. sendromik olup herhangi bir laboratuvar veya klinik tanısı olmayan hastalar sendromik olup sınıflandırılmayan grup olarak adlandırılmış olup bu grup hastaların %57,8'ini (n=264) oluşturmaktadır. Sendromik olup sınıflandırılmayan gruptaki hastaların %40'ının (n=106) genetik analizi bulunmamaktadır. Bu hastaların %31'i (n=82) tekrar başvurusu olmayıp, %9'unun (n=24) birden fazla başvurusu mevcut olup, genetik analizi olmadığı saptanmıştır. Sınıflandırılmayan gruptaki hastaların %58,9'una (n=155) genetik analiz yapılmış olup üç hastada anormal sonuç saptanmıştır. Bu

sonuçlardan 1 hastada 14q12 duplikasyonu *LAMB2* mutasyonu saptanmıştır fakat yarıklanma defektleriyle ilişkilendirilmemiştir (Tablo 4.29).

Tablo.4.29. Hastaların tanısal dağılımı

Klinik/Laboratuvar genetik tanı	n=193	%
Laboratuvar tanısı olan	55	28,2
Klinik genetik tanısı olan	170	85,7
Klinik ve laboratuvar genetik tanısı olan	31	15,9
Genetik tanıların dağılımı	n=457	%
Kromozomal anomaliler	20	4,4
Mikrodelesyon/delesyon/duplikasyon sendromları	29	6,3
Tek gen hastalıkları	64	14,0
Diğer	80	17,5
Sınıflandırılmayan sendromik	264	57,8

Orofasiyal yarıklanma defekti olan 520 hastanın %55,6'sının (n=289) genetik tetkiki vardır. Bu tetkiklerin %85,1'ini kromozom analizi oluşturmaktadır. Kromozom analizi olan hastaların %11,8'inde (n=29) sonuç anormaldir. Genetik tetkik yapılan hastaların % 54'ünde FISH analizi vardır. FISH analizi yapılan hastaların %9'unda (n=14) sonuç anormaldir. Genetik tetkik yapılan hastaların %15,6'sında mikrodizin analizi yapılmış, bu hastaların %37,7'sinde (n=17) sonuç anormal saptanmıştır. Üç hastaya (%1) tüm ekzom dizi analizi yapıldığı ve ikisinde (%66,7) patolojik sonuç saptandığı tespit edilmiştir. Diğer genetik analizler, genetik tetkik yapılan hastaların %10,4'üne (n=30) yapılmış olup, bunların %36,7'si anormal sonuçlanmıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Genetik tetkikler

Genetik tetkik	n=520	%
Yok	231	44,4
Var	289	55,6
Kromozom analizi	n=246	85,1
Normal	217	88,2
Anormal	29	11,8
FISH analizi	n=156	54,0
Normal	142	91
Anormal	14	9,0
Mikrodizin analizi	n=45	15,6
Normal	28	62,2

Tablo 4.30.(Devam) Genetik tetkikler

Anormal	17	37,7
Tüm ekzom dizi analizi	n=3	1,0
Normal	1	33,3
Anormal	2	66,7
Diğer genetik testler	n=30	10,4
Normal	20	66,6
Anormal	10	33,3

Anormal karyotip analizi bulguları olan 29 hastanın %13,7'sinde trizomi 13 saptandığı görülmüştür. Bu hastaların (n=4) %6,9'u (n=2) 47,XY,+13 ve %6,9'u (n=2) 47,XX,+13'tür.

Tablo 4.31 Hastaların kromozom analizi sonuçları

Kromozom analizi sonuçları	n=246	%47,3
Normal	217	88,2
Anormal	29	11,8
Anormal kromozom analizi sonuçları	n=29	%
47,XX,+13	2	6,9
47,XY,+13	2	6,9
46,XY,9qh	2	6,9
45,X(23)47,XXX(2)	1	3,4
45,X,dic(Y;20)(q11.21;p13)	1	3,4
45,Xder(1)(inv1)p13q44)t(1;4)(q44;p11)	1	3,4
46,XX 4q terminal bölge delesyonu	1	3,4
46,XX,del(2)(q35)	1	3,4
46,XX,der(18)t(10;18)(q25q23)	1	3,4
46,XX,der(21)t(14;21)(q13;q11.2)	1	3,4
46,XX,der(7),t(7;14)(q22;24,3)	1	3,4
46,XX,der(8)t(7;8)(q31;p23.1)	1	3,4
46,XX,inv(7)(q11.23q22),del(13)(q14.1q22)	1	3,4
46,XX,r(22)(::p13->q12::)	1	3,4
46,XX,rec(4(dup(4q)inv(4)(p16.1q32.3)mat	1	3,4
46,XX,t(21;21)(q22.3;q22.3)	1	3,4
46,XXder(7)t(?;7)(?;p15)	1	3,4
46,XY,add(21)(q22.3)	1	3,4
46,XY,del(12)(p13.1 p13.2)	1	3,4
46,XY,del(18)(q22)	1	3,4
46,XY,der(5)t(5;13)(p15.3;q22)pat	1	3,4
46,XY,t(3;11;6)(p21;q21;23)	1	3,4
46,XY,t(6;8)(q25;q23)	1	3,4
47,XX,der(22),t(11;22)(q23,3;q11.1)mat	1	3,4
47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)	1	3,4

Anormal FISH analizi bulgusu saptanan 13 hastanın %61,5'inde (n=8) 22q11.2 delesyonu saptanmıştır. Diğer anormal FISH analizi bulguları Tablo 4.32'de gösterilmiştir.

Tablo 4.32. Hastaların FISH analizi sonuçları

FISH analizi sonuçları	n=155	%
Normal	142	91,6
Anormal	13	8,4
Anormal FISH sonuçları	n=13	%
22q11.2 delesyonu	8	61,5
1p36 delesyonu	1	7,7
9q duplikasyonu	1	7,7
17p11.2 delesyonu	1	7,7
20p subtelomerik delesyon	1	7,7
22q subtelomerik delesyonu	1	7,7
22q11.2 duplikasyonu	1	7,7

Anormal mikrodizin analizi bulgusu saptanan 18 hastanın duplikasyon ve delesyon bölgeleri büyüklüklerine (kb) göre kayıt edilmiş olup Tablo 4.33'te gösterilmiştir.

Tablo 4.33. Hastaların mikrodizin analizi sonuçları

Mikrodizin analizi sonuçları			n=46	%
Normal			28	5,4
Anormal			18	3,8
Bölge	Duplikasyon/delesyon	Büyüklük (kb)	n	%
1p12-	del	1,786	1	5,5
1q43q44-	del	6,912	1	5,5
3p26.3p24.1	dup	28,196	1	5,5
3q26.33-q29	del	12,049	1	5,5
4p16.3p16.1	del	10,174	1	5,5
4q32.3q35.2	dup	20,925	1	5,5
5p15.33p15.3	del	4,747	1	5,5
5p15.33p15.3	del	4,747	1	
7p21.1-p21.1	del	13436	1	5,5
8p22	del	2,733	1	5,5
9p24.3p22.1	del	19,043	1	5,5
3p26.3p24.1	dup	28,196	1	5,5
3q26.33-q29	del	12,049	1	5,5
4p16.3p16.1	del	10,174	1	5,5
4q32.3q35.2	dup	20,925	1	5,5

Tablo 4.33. (Devam) Hastaların mikrodizin analizi sonuçları

11q23.3q25-	dup	18,226	1	5,5
12q21.2-q21.31	dup	1412	1	5,5
13q12.11-q12.13-	del	6317kb	1	5,5
14q12	dup	-	1	5,5
17p11.2	del	3,794	1	5,5
18q21.32q23	del	20,778	1	5,5
18q22q1q23	del	11,686	1	5,5
20p13 -	del	591	1	5,5
22q11.1q11.21	dup	2796	1	5,5
22q11.1q11.21-	dup	3,828	1	5,5
22q11.1-q11.21-	dup	2292	1	5,5
22q11.21	del	3.012	1	5,5
Yq11.21q11.23-	del	13,442	1	5,5
Yq11.221q11.23-	del	10,800	1	5,5

Tüm ekzom dizi analizi yapılan ve anormal sonuç saptanan iki hastanın birinde COL11A1 geninde heterozigot mutasyon saptanarak Stickler sendromu tip 2, diğer hastada ise EFTUD geninde heterozigot mutasyon saptanarak *Mandibulofacial dysostosis*, *Guion-Almeida* tip tanıları konduğu saptanmıştır (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Hastaların tüm ekzom dizi analizi sonuçları

Tüm ekzom dizi analizi	n=3	%
Normal	1	33,3
Anormal	2	66,7
COL11A1- c.3637-1G>C;Chr1(GRCh37):g.103388946C>G heterozigot varyant EFTUD2-c.326T>G(p.Leu109Ter) heterozigot mutasyonu		

Diğer genetik analizler değerlendirildiğinde (n=30) hastaların %33,3'sinin (n=10) anormal sonucuna ulaşılmıştır. DNA dizi analizinde üç hastada *TP63* mutasyonu saptanmıştır. MLPA analizlerinde (n=7) 22q11.21 delesyonu (n=1), 4p16.3 delesyonu (n=1) ve 5p15.33 duplikasyonu (n=1) saptanmıştır. QF-PCR ile bir hastada trizomi 13, Y mikrolelesyonu analizinde bir hastada Y mikrolelesyonu saptanmıştır (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Diğer genetik analizler

Diğer genetik analizler	n=30	%
Normal	20	66,6
Anormal	10	33,3
DNA dizi analizi	n=13	%
IRF6 geni 9. ekzonda c1271C>G (p.S424*) (heterozigot)	1	6,7

Tablo 4.35. (Devam) Diğer genetik analizler

TP63 geni 7. ekzonunda c.953G>A (p.Arg318His) (heterozigot)	1	6,7
TP63 geni 7. ekzonunda c95G>A (p.Arg318His) (heterozigot)	1	6,7
TP63 geni 14. ekzonunda c.1802T>C (p.I1e601Thr) (heterozigot)	1	6,7
LAMB 2 geni c.5293G>A (p.A1765T)(heterozigot)	1	6,7
MLPA	n=7	%
22q11.21 delesyonu	1	14,2
4p16.3 delesyonu	1	14,2
5p15.33 duplikasyonu	1	14,2
QF-PCR	n=4	%
Trizomi13	1	0,25
Y mikrodelsiyon	n=2	%
AZFb,AZFc-d,AZFc-DAZ bölgelerinde delesyon	1	0,5

İzole yarıklanma defekti olan 63 hastanın %60,3'üne (n=38) genetik analiz yapılmış olup, bunların %30,1'inin (n=19) kromozom analizi, %27'sinin (n=17) FISH analizi ve %3,2'sinin (n=2) mikrodizin analizi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. İzole yarıklanma defekti olan hastaların genetik analizleri

İzole YD	n=63	%
Genetik analiz var	25	39,7
Genetik analiz yok	38	60,3
Kromozom analizi	19	30,1
FISH analizi	17	27,0
Mikrodizin analizi	2	3,2
Tüm ekzom dizi analizi	-	-
Diğer genetik analiz	-	-

Hastaların klinik ve laboratuvar genetik tanıları ve alt grupları Tablo 4.37'deki gibidir. Tanısı olan sendromik olarak sınıflandırılan hasta grubu içinde diğer genetik sendromlar (tanımlanmış genetik sebep olmayan fakat genetik-çevre etkileşimi sonucu olduğu düşünülen sendromlar) (n=80, %17,5) birinci sıklıkta saptanmıştır. Bu grupta Pierre Robin sekansı (n=52, %65) ve okülo-aurikülo-vertebral spektrum (OAVS) (n=12, %23) en sıktır. Tanı grupları içinde ikinci sıklıkta monogenik sendromlar (n=64, %14) yer almaktadır. Bu grubun içinde frontonazal displazi (n=7, %10,9) ve Treacher Collins sendromu (n=6, %9,4) en sık olarak saptanmıştır. Üçüncü sıklıkta mikrodelsiyon, delesyon ve duplikasyon sendromları (n=29, %6,3) saptanmıştır. Bu grup içinde 22q11.21 delesyonu (n=10, %34,5) en sıktır. Dördüncü sıklıkta kromozom anomalileri (n=20, %4,4) görülmekte olup, bu grupta trizomi 13 beş hastada (%25), Down sendromu iki (%10) hastada saptanmıştır (Tablo 4.37). Bunların dışında bir hastada kromozom anomalisi olarak derivatif kromozom 6 (kromozom 6 ve

kromozom 8 arasında translokasyon) ve başka bir hastada 22q11.1 duplikasyon-13q11q12.3 delesyonu saptanmıştır. Bu durumda klinik olarak ek anomaliler olması sebebiyle multiple malformasyon sendromu olabileceği düşünülmüştür. Mikrodelesyon/delesyon/duplikasyon grubunda değerlendirilen iki hastada sırasıyla 8p22 delesyonu ve 5p15.33p15.3 delesyonu saptanmış olup klinik olarak bu hastalarda OAVS olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 4.37. Hastaların klinik ve laboratuvar genetik tanıları

Klinik ve laboratuvar genetik tanıları	n	%
Kromozomal Anomaliler	n= 20	4,4
Trizomi 13	5	25
Down sendromu	2	10
Parsiyel trizomi 14, parsiyel monozomi 21	1	5
Kısmi trizomi 10q ve kısmi monozomi 18q	1	5
Derivatif kromozom 6	1	5
47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)	1	5
46,XX,der(7),t(7;14)(q22;q24,3)	1	5
46,XX,der(8)t(7;8)(q31;p23.1)	1	5
Halka kromozom 22	1	5
Derivatif kromozom 8-kısmi trizomi 9	1	5
Turner Sendromu	1	5
46,XY,der(5)t(5;13)(p15.3;q22)pat	1	5
46,XY,t(3;11;6)(p21;q21;23)	1	5
46,XX,inv(7)(q11.23q22),del(13)(q14.1q22)	1	5
46,XY,add(21)(q22.3)	1	5
Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu	n=29	6,3
22q11.21 delesyonu	10	34,5
22q11.1q11.21 duplikasyon,	3	10,3
Yq11.221q11.23 delesyonu,	2	6,9
18q22q1q23 delesyonu	1	3,4
1p12 delesyonu	1	3,4
20p13 delesyonu	1	3,4
2q35 delesyonu	1	3,4
3q26.33-q29 delesyon	1	3,4
4q terminal bölge delesyonu	1	3,4
8p22 delesyon	1	3,4
1q43q44 delesyonu	1	3,4
1p36 delesyonu	1	3,4
3p26.3p24.1 duplikasyon	1	3,4
17p11.2 delesyon	1	3,4
13q11q12.3 delesyon	1	3,4
13q12.11-q12.13 delesyon	1	3,4
5p15.33p15.3 delesyon	1	3,4

Tablo 4.37.(Devam) Hastaların klinik ve laboratuvar genetik tanıları

5p15.33 duplikasyon	1	3,4
12q21.2-q21.31 duplikasyonu	1	3,4
18q21.32q23 delesyon	1	3,4
9p24.3p22.1 delesyon	1	3,4
11q23.3q25 duplikasyon	1	3,4
Smith-Magenis Sendromu	1	3,4
Wolf-Hirschhorn sendromu	1	3,4
Beckwith Wideman sendromu	1	3,4
Monogenik Sendromlar	n=64	14,0
Frontonazal displazi	7	10,9
Treacher Collins sendromu	6	9,4
Orofasiyal dijital sendrom	5	7,8
Orofasiyal dijital sendrom tip1	2	0,4
Kabuki sendromu	4	6,3
Michels sendromu	4	6,3
Van de Woude Sendromu	4	6,3
Carnevalle sendromu	3	4,7
Cornelia de Lange sendromu	3	4,7
EEC sendromu	3	4,7
Stickler sendromu	3	4,7
Stickler sendromu tip 2	1	33,3
<i>Ankyloblepharon-Ectodermal Defects-Cleft Lip/Palate</i>	2	3,1
Charge sendromu	2	3,1
Escobar Sendromu	2	3,1
Serebrofasiotorasik sendrom	2	3,1
Apert sendromu	1	1,6
Catel manzke sendromu	1	1,6
Fraser sendromu	1	1,6
Malpuech sendromu	1	1,6
Mandibulofasiyal dizostozis, Guion-Almeida tip	1	1,6
Nager sendromu	1	1,6
<i>OSMED (otospondylomegapiphyseal dysplasia)</i>	1	1,6
Otopalatodijital sendrom	1	1,6
Popliteal ptergium	1	1,6
Rizomelik tip Kondrodisplazi Punktata	1	1,6
Rubinstein-Taybi Sendromu	1	1,6
Saethre Chotzen Sendromu	1	1,6
Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson	1	1,6
Schwartz-Jampel sendromu	1	1,6
Diğer (Multifaktöriyel)	n=80	17,5
Pierre-Robin sekansı	52	65
OAVS	12	23
Klippel Feil sekansı	5	6,3
Amniyotik band sekansı	4	5,0
Aksiyal Mezodermal kompleks	2	2,5
VACTERL assosiasyonu	1	1,3

Tablo 4.37.(Devam) Hastaların klinik ve laboratuvar genetik tanıları

Haloprozensefali sekansı	1	1,3
Oculoauriculofrontonazal sendrom	1	1,3
Ankyloglossia Superior sendromu	1	1,3
Juberg Hayward sendromu	1	1,3
Maksillonazal dizostozis (Binders fenotip)	1	1,3
Nasal arinia	1	1,3
Nazal hemihoplazi	1	1,3
Vacterl asosiasyonu	1	1,3
Sınıflandırılmamış Sendromik	n=264	57,8

Hastaların tanısal dağılımına bakıldığında izole yarık dudak olan hastalar sıklıkla %65'i sendromik sınıflandırılmayan grubundadır. Tanısı olan izole yarık dudak hastaların %15'i (n=3) monogenik sendromlar grubundadır. Yarık dudak ve damak olan hastaların %70,7 sendromik olup sınıflandırılmayan grupta olup genetik tanısı olanların %13,8'i (n=24) monogenik sendromlar grubunda sık görülmektedir. İzole yarık damak olan hastaların %49,6'sı sendromik sınıflandırılmayan gruptadır fakat diğer gruplardan farklı olarak %23,8 (n=60) oranında diğer genetik hastalıklar grubunda sıklıkta değerlendirilmiştir. Nadir görülen diğer yüz yarıkları diğer tüm orofasiyal yarıklanma defektlerinden farklı olarak %36,4 oranında (n=4) diğer genetik sendromlar grubunda sıklıkta olduğu saptanmıştır (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Hastaların orofasiyal yarıklanma tiplerine göre tanısal dağılımları

Tanısal dağılım	İzole yarık dudak (n)(%)	İzole yarık dudak (n)(%)	İzole yarık dudak (n)(%)	Diğer yüz yarıkları (n)(%)
Kromozomal anomaliler	1(5)	6(3,4)	13(5,2)	0(0)
Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları	1(5)	7(4)	20(7,9)	1(9,1)
Monogenik sendromlar	3(15)	24(13,8)	34(13,5)	3(27,3)
Diğer	2(10)	14 (8)	60(23,8)	4 (36,4)
Sendromik sınıflandırılmayan	13(65)	123(70,7)	125(49,6)	3(27,3)

Kromozom anomalisi olan hastaların %82,4 (n=14) konjenital kalp hastalığı diğer tanı gruplarına göre oransal olarak yüksek saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Santral sinir sistemi anomalisi tanı grupları oransal olarak benzer saptanmıştır belirgin fark yoktur. Monogenik sendromlar ve sınıflandırılmayan sendromlarda göz ile ilgili anomali görülmesi oransal ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,037). Tanı dağılımına göre ek anomalilerin karşılaştırması tablo 4.39’da gösterilmiştir.

Tablo 4.39. Hastaların genetik tanı dağılımları ve ek anomalilerin karşılaştırılması

Tanısal dağılım	KA n=20(%)	MDD n=29(%)	MS n=64(%)	Diğer n=80(%)	SS n=264(%)	p
Konjenital kalp hastalığı	14(82,4)	18(69,2)	33(66)	40(65,5)	134(66,0)	0,729
Santral sinir sistemi	7(58,3)	11(57,9)	18(47,4)	17(42,5)	66(55,9)	0,567
Gastrointestinal sistem	4(50)	6(28,6)	88(24,2)	8(19,5)	39(35,5)	0,224
Ürogenital sistem	4(44,4)	10(41,7)	11(32,4)	11(23,4)	43(40,6)	0,286
Solunum sistemi	0(0)	18(3,4)	2(3,1)	38(3,8)	5(19,0)	0,671
Vertebral anomaliler	2(66,7)	7(43,8)	14(58,3)	12(60,0)	20(37,0)	0,260
Göz	3(27,3)	4(18,2)	21(48,8)	12(26,1)	5(42,4)	0,037*
İşitme	7(58,3)	11(42,3)	16(34,8)	38(58,5)	77(41,6)	0,075

(KA: Kromozomal anomaliler, MDD: Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu. SS: Sendromik olup sınıflandırılmayan

Genetik tanı grupları ve sendromlardaki orofasiyal yarıklanma tiplerine göre bakıldığında; kromozomal anomalilerinde en sık (n=13, %65) izole damak yarıkları görülmektedir. Bu grupta en sık görülen sendrom trizomi 13’tür. Bu hastaların %80’inde (n=4) izole damak yarığı, %20’sinde (n=1) izole dudak yarığı saptanmıştır. Mikrodelesyon/delesyon/duplikasyon grubunda yer alan hastaların %69’unda (n=21) damak yarığı mevcuttur. En sık saptanan 22q11.2 delesyonunun %90’ında (n=9) yarık damak, %10’unda (n=1) yarık dudak ve damak tespit edilmiştir. Monogenik sendromların %53,1’inde (n=34) yarık damak görülmüştür. Bu grup içinde en sık saptanan sendrom olan frontonazal displazi hastalarının %71,4’ünde (n=5) yarık dudak ve damak eşlik etmektedir. Diğer genetik nedenler ve sınıflandırılmayan sendromik hastalarda da benzer şekilde sırasıyla %75 (n=64) ve %47,3 (n=125)

sıklıkta damak yarığı saptanmıştır. Diğer genetik nedenler grubu içinde ye alan Pierre Robin sekansı ve oküloaoaurikülovertebral spektrumda da yarık damak olduğu görülmüştür (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Sendromlar ve orofasiyal yarıklanma tipleri

Orofasiyal yarıklanma tipleri	İzole dudak (%)	Dudak ve damak (%)	İzole damak (%)	Diğer (%)	toplam
Kromozomal Anomaliler	1(5)	6(30)	13(65)	-	20
Trizomi 13	1(20)	-	4(80)	-	5
Down sendromu	-	1(50)	1(50)	-	2
Parsiyel trizomi 14, parsiyel monozomi 21	-	1(100)	-	-	1
Kısmi trizomi 10q ve kısmi monozomi 18q	-	1(100)	-	-	1
Derivatif kromozom 6	-	1(100)	-	-	1
47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)	-	-	1(100)	-	1
46,XX,der(7),t(7;14)(q22;q24,3)	-	1(100)	-	-	1
46,XX,der(8)t(7;8)(q31;p23.1)	-	-	1(100)	-	1
Halka kromozom 22	-	1(100)	-	-	1
Derivatif kromozom 8-kısmi trizomi 9	-	-	1(100)	-	1
Turner Sendromu	-	-	1(100)	-	1
46,XY,der(5)t(5;13)(p15.3;q22)pat	-	-	1(100)	-	1
46,XY,t(3;11;6)(p21;q21;23)	-	-	1(100)	-	1
46,XX,inv(7)(q11.23q22),del(13)(q14.1q22)	-	-	1(100)	-	1
46,XY,add(21)(q22.3)	-	-	1(100)	-	1
Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu	1(3,4)	7(24,1)	21(69)	1(3,4)	N:29
22q11.21delesyonu	-	1(10)	9(90)	-	10
22q11.1q11.21 duplikasyonu	-	1(25)	2(75)	-	3
Yq11.221q11.23 delesyonu	-	-	1(100)	-	2
18q22q1q23 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
1p12 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
20p13 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
2q35 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
3q26.33-q29 delesyonu	-	1(100)	-	-	1
4q terminal bölge delesyonu	-	-	1(100)	-	1
8p22 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
1q43q44 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
1p36 delesyonu	-	1(100)	-	-	1
3p26.3p24.1 duplikasyonu	-	-	1(100)	-	1
17p11.2 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
13q11q12.3 delesyonu	-	1(100)	-	-	1
13q12.11-q12.13 delesyonu	-	-	1(100)	-	1
5p15.33p15.3 delesyonu	-	-	-	1(100)	1
5p15.33 duplikasyonu	-	-	1(100)	-	1
12q21.2-q21.31 duplikasyonu	1(100)	-	-	-	1

Tablo 4.40. (Devam) Sendromlar ve orofasiyal yarıklanma tipleri

18q21.32q23 delesyonu	-	1(100)	-		1
9p24.3p22.1 delesyonu	-	-	1(100)		1
11q23.3q25 duplikasyonu	-	-	1(100)		1
Smith-Magenis sendromu	-	-	1(100)	-	1
Wolf-Hirschhorn sendromu	-	1(100)	-	-	1
Beckwith Wideman sendromu	-	1(100)	-	-	1
Monogenik Sendromlar	3(4,7)	24(37,5)	34(53,1)	3(4,7)	n=64
Frontonazal displazi	-	5(71,4)	1(10,3)	1(10,3)	7
Treacher Collins sendromu	-	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	6
Orofasiyal dijital sendrom	1(25)	-	3(75)	1(25)	5
Orofasiyal digital sendrom tip1	1(50)	-	1(50)	-	2
Kabuki sendromu	-	1(25)	3(75)	-	4
Michels sendromu	-	3(75)	1(25)	-	4
Van der Woude sendromu	-	1(33,3)	2(66,7)	-	4
Carnevalle sendromu	-	1(33,3)	2(66,7)	-	3
Cornelia de Lange sendromu	-	-	3(100)	-	3
EEC sendromu	1(33,3)	2(66,7)	-	-	3
Stickler sendromu	-	-	2(100)	-	3
Stickler sendromu tip 2	-	-	1(100)	-	1
Ankyloblepharon-Ectodermal Defects-Cleft Lip/Palate	-	2(100)	0	0	2
Charge sendromu	1(50)	-	1(50)	-	2
Escobar sendromu	-	-	2(100)	-	2
Serebrofasiotoraksik sendrom	-	2(100)	-	-	2
Apert sendromu	-	-	1(100)	-	1
Catel manzke sendromu	-	-	1(100)	-	1
Fraser sendromu	-	1(100)	-	-	1
Malpuech sendromu	-	-	-	-	1
Mandibulofacial dysostozis, Guion-Almeida tip	-	1(100)	-	-	1
Nager sendromu	-	1(100)	-	-	1
OSMED (otospondylomegapiphyseal dysplasia)	-	-	1(100)	-	1
Otopalatodijital sendrom	-	-	1(100)	-	1
Popliteal ptergium	-	1(100)	-	-	1
Rizomelik tip Kondrodisplazi Punktata	-	-	1(100)	-	1
Rubinstein-Taybi sendromu	-	-	1(100)	-	1
Saethre Chotzen sendromu	-	-	1(100)	-	1
Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson	-	-	1(100)	-	1
Schwartz-Jampel sendromu	-	1(100)	-	-	1
Diğer(Multifaktoriyel)	2(2,5)	14(17,5)	64(75)	4(5)	N:80
Pierre-Robin sekansı	-	3(5,9)	48(94,1)	-	51
OAVS	1(10)	3(30)	5(50)	1(10)	10
Klippel Feil sendromu	-	1(20)	4(80)	-	5
Amniyotik band sekansı	1(25)	2(50)	-	1(25)	4
Aksiyal Mezodermal kompleks	-	-	1(50)	1(50)	2

Tablo 4.40. (Devam) Sendromlar ve orofasiyal yarıklanma tipleri

VACTERL assosiasyonu	-	-	1(100)	-	1
Haloprozensefali sekansı	-	1(100)	-	-	1
Oculoauriculofrontonazal sendrom	-	1(100)	-	-	1
Ankyloglossia Superior Sendromu	-	-	1(100)	-	1
Juberg Hayward sendromu	-	1(100)	-	-	1
Maksillonazal dizostozis-Binders fenotip	-	1(100)	-	-	1
Nasal arinia	-	-	1(100)	-	1
Nazal hemihipoplazi	-	-	-	1(100)	1
Multiple malformasyon sendromu		2(100)			2
Sınıflandırılmamış sendromik	13(4,9)	123(46,6)	125(47,3)	3(1,1)	n=264

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada; prenatal veya postnatal dönemde orofasiyal yarıklanma defekti saptanmış hastaların ayrıntılı fizik muayene bulgularının incelenmesi, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, elde edilen bilgiler ışığında bu hasta grubundaki tanısal dağılımların belirlenmesi, etiyolojik nedenlerin araştırılması ve genetik ve çevresel faktörlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Doğumda tanınabilir doğum defekti veya konjenital malformasyon sıklığı yaklaşık her 40 canlı doğumda bir olup tüm yenidoğanların yaklaşık %2,5'inde konjenital anomali saptanmaktadır. Bu yenidoğanların yaklaşık yarısında tek veya izole bir anomali bulunurken, diğer yarısında çoklu malformasyonlar söz konusudur (12). Bunun yanısıra ilk beş yaş içinde bütün çocukların %2-3'ünde doğumda farkedilmeyen bazı anomaliler saptanabilir. Böylece konjenital anomalilerin tüm çocukların yaklaşık %4-6'sını etkilediği söylenebilir (117). Konjenital anomaliler ilk bir yaş içinde meydana gelen ölümlerinin %20-30'undan, yenidoğan döneminden sonra meydana gelen ölümlerin %30-50'sinden sorumludur (118). Bütün konjenital anomalilerin yaklaşık %75'inde kraniyofasiyal ve boyun yapılarının etkilendiği, bu kraniyofasiyal anomaliler arasında özellikle dudak ve damak yarıkları gibi orofasiyal yarıklanmaların sık görüldüğü bilinmektedir. Orofasiyal yarıklanma defektleri, etnik faktörlerin insidans üzerindeki etkileri nedeniyle dünya genelinde değişen sıklıkta görülürler. İnsidans Asyalılar (~1/500) ve yerli Amerikalılarda (~1/300) en yüksek, Afro-Amerikalılarda (~1/2.500) en düşüktür (12). Genel olarak bu anomalilerin sıklığı her 1000 canlı doğumda Amerikalılarda 2, Asyalılarda 1,5, Hintlilerde 1 ve Afrikalılarda 0,3 olarak bildirilmektedir (10). Bazı anomalilerin sıklığı diğerlerinden farklı olabilir. Örneğin, beyaz ırkta yarık damağın eşlik ettiği veya etmediği yarık dudak (CL/P) her 750 canlı doğumda bir görülürken, yarık damak her 2500 canlı doğumda 1 görülür (12). Bu anomaliler gelişmiş ülkelerde önemli bir ölüm nedeni olmasalar da etkilenen bireylerde ciddi morbiditeye neden olurlar. Bunun yanısıra hem aile hem de toplum için önemli bir ekonomik yük oluştururlar. Etkilenmiş bireyler; çeşitli cerrahiler, ortodontik diş tedavisi, konuşma terapisi ve psikososyal destekler ile değişen derecelerde düzeltilebilen beslenme, konuşma, işitme ve sosyal hayatta farklı sorunlarla karşı karşıya kalırlar (20).

Embriyoda yüz gelişimi sırasında birçok genetik faktör ile beraber çevresel faktörlerin de etkili olduğu, bu nedenle bazı genetik mekanizmalardaki hataların hem CP hem de CLP ile sonuçlanabileceği bilinmektedir. Bu nedenle orofasiyal yarıklanmalarda etiyoloji oldukça karmaşıktır. Bunun yanısıra cinsiyet, ırk, prenatal dönemde teratojen, ilaç, radyasyon ve enfeksiyon maruziyeti, maternal kronik sistemik hastalıklar, maternal ve paternal yaş, ailede benzer anomali öyküsünün olması gibi diğer bazı faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Damak ve dudak füzyonunda çok sayıda gen ve farklı sinyalizasyon yolları rol oynamaktadır. Bu konuda altta yatan etiyolojinin daha iyi anlaşılabilmesine yönelik insan ve hayvan çalışmaları devam etmektedir (15).

Yarık dudak veya yarık dudak ve damak etiyolojisinde cinsiyet dağılımları içinde erkek cinsiyette sık görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Buna karşılık, izole yarık damak, kadınlarda iki kat daha yaygındır (4). Yapılan bir çalışmada orofasiyal yarıklanma defekti olan 1623 hastanın 1035 (%64) erkek ve 588 (%36) kadın olarak saptanmış, erkek kadın oranı 1,8:1 olarak belirtilmiştir (119). Bizim çalışmamızda orofasiyal yarıklanma defekti kadınlarda % 52 oranında saptanmış olup, erkek kadın cinsiyet oranı 1,1:1'dir. Emrionik dönemde damak kapanmasının erkeklere göre bir hafta geç meydana gelmesinin ve kadınlardaki cinsiyet hormonlarının hem dudak hem de damak için artmış yarıklanmada rol oynadığı düşünülmektedir (19).

Intrauterin dönemindeki büyüme ekstrauterin hayattaki büyümeyi etkilemektedir. Prenatal dönemde maternal faktörlerin yanısıra yarıklanma defekti olan hastalarda, doğum sonrası beslenme duurma, yutma disfonksiyonları ve geçirilen cerrahi işlemler büyümeyi etkiler (120). Genetik faktörlerin büyüme üzerine etkisi yapılan çalışmalarla ilgi çekmektedir. Sharpe ve Ferguson tarafından yapılan bir çalışmada TGF- β , TGF-alfa, FGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin etkisi gösterilmiştir. Bu faktörler in vitro çalışmalarda damak mezenkim hücreleri tarafından spesifik hücre dışı matriks moleküllerinin sentezini ve bu moleküller için reseptörlerin epitel hücrelerinde görünmesi uyarır (121). Retinoik asidin, muhtemelen FGF reseptörü ve ligandı arasındaki ilişkiye müdahale ederek tavuk embriyolarında yarıklanmaya neden olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (122).

Büyüme ve orofasiyal yarıklanma defekti arasındaki ilişkiyi gösteren başka bir çalışmada, yarıklanma defekine eşlik eden ek malformasyonları olmayan bebeklerin

%5.6' sında, ek malformasyonları olan bebeklerin ise %31.2'sinin 2500 gr altında olduğu saptanmış. Ek malformasyonları olmayan bebeklerin %5,1'inde, ek malformasyonu olan bebeklerin %20.6'sında preterm doğum öyküsü olduğu gösterilmiş, ayrıca ek malformasyonu olan ve doğum ağırlığı 2500 gr'ın altındaki bebeklerin % 46.2'si, 37. gebelik haftasından önce doğmuştur (123). Çalışmamızda doğum ağırlığı kayıtlarına ulaşılan 403 hastanın %75,7'sinin AGA, %17,1'inin (n=69) ise SGA olduğu, ortalama doğum ağırlığının ise 2879 ± 700 gr olduğu saptanmıştır. Sendromik olan hastalar içinde prematüre (n=110, %31,4) ve term doğan hastalar karşılaştırıldığında (n=240, %68,6) arasında sayısal olarak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,194). Ayrıca çalışmamızda AGA olan hastalar gerek sendromik gerek nonsendromik grupta SGA ve LGA olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı çoğunlukta idi (p=0,009).

Akraba evlilikleri orofasiyal yarıklanma defekti gibi çeşitli malformasyonların daha sık görülmesine neden olabilir. Akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlardan biri olan Pakistan'da yapılan bir çalışmada eşlik eden malformasyonu olan grupta hastaların %74'ünde ebeveynler arasında akraba evliliği olduğu, bunların %89'unun da 1. kuzen evliliği olduğu, çalışmadaki farklı yarı grupları (yarık dudak, yarık damak ve dudak ve yarık damak) arasında akraba evliliği oranları açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (124). Ülkemizdeki nüfus verilerine bakıldığında akraba evliliği oranı %23,2'dir (125). Akraba evlilikleri otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır. Ulusal nadir hastalık insidansının bilinmediği ülkemizde 5-6 milyon bireyin nadir hastalıklardan etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu çalışmamızda 478 hastanın akraba evliliği verisine ulaşılmış olup, bu hastaların %44'ünün (n=146) ebeveynleri arasında akraba evliliği olduğu saptanmıştır. Akraba evliliklerinin çoğunluğunu (n=83, %69) 3. dereceden akrabalıklar (birinci derece kuzen evliliği) oluşturmaktadır. Sendromik olan hastaların %31,7'sinde (n=113), sendromik olmayan hastaların %22,4'ünde (n=13) akraba evliliği olduğu saptanmıştır. Sendromik ve sendromik olmayan hastaların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,152).

Prenatal izlemlerde maternal öykünün doğru alınması önemlidir. Maternal sigara kullanımının yarık damak ve dudak etiyolojisinde çevresel sebepler arasında yer aldığı yapılan metanalizlerle kanıtlanmıştır. Little ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz

çalışmasında, gelişmiş ülkelerde gebelik esnasında sigara kullanım oranı %24, gelişmekte olan ülkelerde %7 olduğu göstermiş, %24 oranında maternal sigara kullanımı olan hastaların %7,5'inde CLP, %5'inde CP saptanmıştır. CL/P'li bir çocuğa sahip olma riski yaklaşık % 30 oranında ve CP'li bir çocuğa sahip olma riskinde % 20 oranında arttığı kontrol grubuna kıyasla arttığı gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda 186 hastanın annesinin sigara kullanımı öyküsü içinde %2,7'sinde (n=4) sigara kullanımı öyküsü pozitif. Bu dört hastanın üçünde CLP, bir hastada CP olduğu saptanmıştır.

Gebeliğin erken döneminde folik asidin nöral tüp defekti riskini azalttığı bilgisi son yıllardaki önemli halk sağlığı gelişmelerinden biridir. Folik asit eksikliğinin nöral tüp defekti ile ilişkilendirilmesinden önce sıçanlarda yapılan çalışmalarda bu durumun yüz yarıklarına sebep olduğu bilinmekteydi. Bununla birlikte, insanlarda yüz yarıkları tipi ve folik asit eksikliği arasındaki ilişki çalışmaları arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Wilcox ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada folik asit kullanımının CL/P ve CP riskini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (126). Butali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada folik asit kullanımının benzer şekilde CL/P riskini azalttığı, farklı olarak CP üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (34). Bizim çalışmamızda 54 hastanın folik asit kullanım bilgisine ulaşılmış olup %76'sında (n=41) folik asit kullanımı olmadığı saptanmıştır. Annesi folik asit kullanmayan 41 hastanın %53,2'sinin (n=22) CP, %43,9'unun (n=18) CLP, %4'ünün (n=1) CL olduğu saptanmıştır.

Bir çok çalışmada hayvan modelleri üzerinde maternal alkol tüketimi ile orafasiyal yarıklar arasındaki pozitif ilişki desteklenmiştir. İnsanlar üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, alkol ile sigara kullanımı, folik asit düzeyini azalttığı için folik asit ile kullanımının farklılıklar oluşturabileceği gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda prenatal dönemde alkol kullanımı öyküsü hiçbir hastanın annesinde saptanmamıştır.

Radyasyon maruziyetinin yapılan çalışmalarda doğrudan orofasiyal yarıklanma defekti üzerine etkisi gösterilememiş olup, pelvik radyasyon sonrası kromozomal anomaliler, büyüme faktörlerinin etkilenmesi sebebiyle intrauterin gelişme geriliği, nöral tüp defektleri ve çeşitli anomalilerin oluşabileceği

bildirilmektedir (38, 127). Bizim çalışmamızda hastaların %4,4'ünde radyasyon maruziyeti saptanmıştır. Bu hastalarda çoğunlukla CP (n=6, %75) vardı.

GDM hamilelik sırasında başlangıçta veya gebeliğin ilk kontrolü sırasında tanınan, değişken şiddetli hiperglisemi ile sonuçlanan bir glukoz intoleransı olarak tanımlanır. ABD'de tüm gebeliklerin %7'si GDM ile komplikedir (128). Arianne ve arkadaşlarının bir çalışmasında 4873 GDM hastası değerlendirilmiş olup GDM preeklampsi, makrozomi, hiperinsülinemi, hipokalsemi, solunum sıkıntısı, ölü doğum ve doğum travması gibi çeşitli maternal ve perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Banhidity ve arkadaşlarının ile Mandal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu durumun CLP ve CP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49, 50). Bizim çalışmamızda GDM bilgisine ulaşılan 266 hastanın %2,7 gibi düşük bir oranında GDM öyküsü olduğu ve bu hastaların %72,7'sinde (n=8) CP olduğu saptanmıştır.

Preeklampsi fetal büyüme geriliği ve erken doğum ile yenidoğan morbidite ve mortalitesinde artışla ilişkilidir. Konjenital anormallikler ve preeklampsi ile komplike olan hamilelikler arasındaki ilişki genellikle düşük olasılıklıdır, çünkü preeklampsinin başlaması gebeliğin ikinci bölümünde iken, çoğu konjenital anormaller için kritik dönem başlangıç gebelik haftalarıdır (129). Kimberly ve arkadaşlarının yaptığı 3308 hastadan oluşan kohort çalışmasında gestasyonel hipertansiyon öyküsü, orofasiyal yarıklanması olan hastalarda anlamlı ölçüde yüksekti (130). Çalışmamızda gestasyonel hipertansiyon verisine ulaşılan 265 hastanın %4,2'sinde gestasyonel hipertansiyon olduğu, hiçbir hastada preeklampsi öyküsü olmadığı saptanmıştır.

Hipotiroidi gebelikteki en sık tiroid bozukluğudur ve tüm gebelerin %3-5'ini etkiler (131). Bu durumun orofasiyal yarıklanma ile ilişkisi henüz gösterilmemiştir. Hipotiroidinin daha çok serebral palsi ve zihinsel yetersizlik riskini artırdığı bilinmektedir (132). Bizim çalışmamızda gestasyonel dönemde guatr öyküsüne ulaşılan 226 hastanın %4,2'sinde guatr saptanmış olup bu hastalar çoğunlukla CP (n=8, %54,9) olanlardır.

İleri paternal ve maternal yaşın orofasiyal yarıklanma riskini arttırdığı düşünülmektedir. Snijder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 35-42 yıl aralığındaki gestasyonel yaş kromozomal anomalilerin görülme sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. Özellikle trizomi 13, trizomi 18 ve trizomi 21'de artmış insidans gösterilmiştir (133). Camilla ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptığı bir çalışmada

maternal ve paternal ileri yaş CL/P ile ilişkisi gösterilmiş, izole CP ileri baba yaşı ilişkilendirilmiştir. Fakat bu çalışmada ileri baba yaşı >49, ileri anne yaşı >39 olarak alınmıştır. Son güncel çalışmalarda ise 35 yaş üzeri, ileri maternal ve paternal yaş olarak kabul edilmiş, 35 yaş üzerinin her iki cinsiyette de artmış konjenital malformasyon sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 134). Bizim çalışmamızda ileri maternal ve paternal yaş 35 yaş ve üzeri olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubumuzda annelerin ortalama yaşı (n=478) 29 ± 6 yıl olup, 35 ve üzeri yaş grubu kohortun %20,1'ini (n=96) oluşturmaktaydı. Babaların ortalama yaşı (n=441) 34 ± 6 yıl olup 35 ve üzeri yaş grubu kohortun %46,9'unu (n=207) oluşturmaktaydı. Sendromik ve izole orofasiyal yarıklanma grupları ileri maternal yaş ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,986). Aynı şekilde ileri paternal yaş ile sendromik veya izole orofasiyal yarıklanma defektleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,433).

Gebelikte kullanılan ilaçlar teratojenik etkisine göre sınıflandırılmış ve ilaçların organ malformasyonuna neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Hardy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her 164 gebeden biri X grubu (hamilelikte kullanılması yasak) ilaç kullandığı gösterilmiştir. En sık kullanılan ilaçlar analjezik ve antipretik ilaçlardır. Bu grubu antimikrobiyal ve antiemetik ilaçlar izlemiştir (134). Özellikle ilk trimestrda ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Kortikosteroidlerin gebelikte kullanımının orofasiyal yarıklanma etiyolojisinde yeri vardır. Kallen tarafından yapılan bir çalışmada sulfasalazin, antikonvülzan ve glukokortikoidlerin (topikal ve sistemik) kullanımı ile orofasiyal yarıklanma defekti ilişkilendirilmiş, kortikosteriod kullanımının %44 gibi yüksek bir risk artışına sebep olduğu belirtilmiştir (46). Bizim çalışmamızda maternal ilaç kullanımı verisine ulaşılan 295 hastanın %25'inde (n=75) gestasyonel ilaç kullanım öyküsü saptanmıştır. Bu ilaçlar arasında en sıklıkla; enoksaparin sodyum (n=12, %5,4), antibiyotik (n=10, %4,6) ve levotiroksin sodyum (n=8, %3,7) saptanmıştır. Yarı damak mevcut olan bir hastanın annesinde gestasyonel kortikosteroid kullanım öyküsü vardı. Özellikle düşük moleküler ağırlıklı heparin, gebelikte antikoagülasyon için tercih edilen maddelerdir, çünkü yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle transplasental geçiş göstermezler. Hem heparinle hem de warfarin emzirme döneminde bebekler için güvenli olduğu kanıtlanmıştır (135).

Fetal yüz yaklaşık 16 hafta sonra transabdominal ultrasonografi ile başarılı bir şekilde görüntülenebilir. Yarık dudak ve/veya damakla doğan toplam 270 çocuk hastada yapılan bir çalışmada %8,5'nin (n=23) gestasyonel 20. haftadan önce yapılan ultrasonografi ile tanı aldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ultrasonografinin özgüllüğü %100 ve duyarlılığı %17,5 olarak değerlendirilmiştir (136). Antenatal dönemde saptanan yarıklanma defekletine diğer malformasyon eşlik ettiği durumlarda yapılan invaziv prenatal testlerde kromozomal anomaliler %50,7 sıklıkla görülmüştür (21). Bizim çalışmamızda fetal ultrasonografi verisine ulaşılan 152 hastanın %46'sında (n=70) orofasiyal yarıklanma defekti antenatal izlemlerde saptanmıştır. Toplam 25 hastaya prenatal invaziv işlem uygulandığı, yapılan fetal karyotip analizi sonuçlarından %37,5 (n=3) anormal karyotip analizi sonucu saptanmıştır.

Orofasiyal yarıklanma defekleri etiyolojisi içinde gen çevre ilişkisi çalışmalara konu olmaya devam etmekle birlikte kalıtım şekli sendromik olmayan vakalarda dahi aile içinde tekrarlama riski düşük de olsa vardır. Macaristan'da CL/P ve CP olan bir aile çalışmasında genel popülasyona göre birinci derece akrabalar 47 kat, ikinci derece akrabalar yedi kat ve üçüncü derece akrabalar üç kat artmış riske sahiptir. Bu çalışmadaki hasta grubunun ebeveynlerinde görülen orodasiyal yarıklanma defekti oranı %1,92'dir. Birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda orofasiyal yarıklanma defekti ise sırasıyla % 78, % 82 ve %84'ünde görülmüştür (137). Yapılan bir başka çalışmada birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda bu anomalinin görülmesindeki riskler sırasıyla; %4, %0,7 ve %0,4 olarak saptanmıştır (22). Bir çalışmada monozigotik ikizlerde CL/P, CP birlikteliği %40 ile %60 arasında değişmekte olup, dizigotik ikizlerde bu oran %5 olarak saptanmıştır (138). Anne ve baba, kardeşte CL/P, CP öyküsü olmaması halinde görülme riski %0,1'dir (genel popülasyon riskine benzer) (139). Bizim çalışmamızda orofasiyal yarıklanma defekti etkilenmiş bireylerin annelerinin %1,2'sinde, babalarının ise %1,3'ünde saptanmıştır. Hastaların %5,7'sinde pozitif kardeş öyküsü olup, ikiz kardeşi olan 27 hastanın %5,8'inin kardeşinde yarıklanma defekti vardı. Bu çalışmada ikinci, üçüncü ve üçüncü derece üzeri akrabalarda orofasiyal yarıklanma defekti görülme sıklığı sırasıyla %3,3, %69,1, %27,5'dir.

Orofasiyal yarıklanma defekti olan 280 hasta ile yapılan bir çalışmada yarık dudak ve damak, diğer yarık tiplerine göre daha yüksek bir oranda saptanmıştır. Birinci

sıklıkta sol taraf yarık dudak ve damak, ikinci sıklıkta bilateral yarık dudak ve damak saptanmıştır (140). Orofasial yarıklanma tiplerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada 2146 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %48'inde yarık dudak ve damak, %30'unda izole yarık dudak ve %22'sinde izole yarık damak olduğu bildirilmiştir. Yarık dudak ve damak olan hastalarda dudak yarığının tipine göre değerlendirildiğinde sol taraf dudak yarıkları (%27), sağ taraf dudak yarıklardan (%12) daha sık görülmüş, izole damak yarıkları hariç, tüm yarık tipleri erkek cinsiyette daha yüksek bir sıklıkta saptanmıştır. Hasta popülasyonunun %54'ünün erkeklerden oluştuğu, cinsiyetler arasında yarık prevalansında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bu çalışmada gösterilmiştir (141). Shapira ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada yarık dudak ve damak erkek cinsiyette, izole yarık damak ise kızlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Yarık dudak ve damak olan erkek:kız oranı 2:1 olarak saptanmıştır. Tek taraflı dudak yarıkları bilateral olan dudak yarıklarına göre sekiz kat daha sık saptanmış olup sol taraflı dudak ve damak yarığı olan hastalar sağ taraflı yarıklanması olan hastaların %50'sinden fazla ve sol taraf dudak yarıkları bilateral dudak yarıklarına göre daha sık saptanmıştır (142).

Shprintzen ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada hastaların %58'inde ($n=580$) yarık damak, bu hastaların %33'ünde ise komplet damak yarıkları bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızda orofasial yarıklanma defekti olan hasta popülasyonun ($n=520$) %54,2'sinde ($n=282$) izole yarık damak olup, bu hastaların %69,8'inde ($n=363$) komplet yarık damak saptanmıştır. Yarık dudak ve damak hastaların %38,8'ünde ($n=202$) görülmüştür. Tek taraflı dudak ve damak yarığı hastaların %52,4'ünde ($n=106$) görülmüş olup bu hastaların %54,2'sinin ($n=58$) benzer şekilde sol taraf dudak yarığının olduğu anlaşılmıştır. Bilateral dudak ve damak yarıkları dudak ve damak yarıklarının %37,6'sını ($n=76$), median yarıklar ise %6'sını ($n=12$) oluşturmaktadır. İzole dudak yarığı olan 25 hastanın %56'sında ($n=14$) sol taraflı yarık görülmüştür. Ayrıca hasta popülasyonumuzda cinsiyet dağılımı dudak yarık tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,514$). İzole yarık dudak kız cinsiyette ($n=14$, %56), yarık dudak ve damak ise erkek cinsiyette ($n=105$, %52) daha sık görülmektedir. İzole yarık damak kızlarda ($n=154$, %54,6), erkeklere göre ($n=125$, %45,6) sık olduğu görülmüştür.

Yarık dudak, yarık dudak ve damak ve izole yarık damak yarıkları, diğer konjenital anomalilerle sıklıkla ilişkilidir (144). Bütün yarıkların yaklaşık %50'si izole olarak görülür ve etiyolojide sıklıkla çok sayıda gen ve çevresel faktör etkileşiminin söz konusu olduğu multifaktoriyel kalıtım ile karakterizedir (116). Ek anomalisi olan bireylerin oranı çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterir, ancak genel olarak, izole yarık damak olan kişilerde daha sık görülmektedir. Avrupa'da izole yarık damak olan yaklaşık 4000 kişinin katıldığı EUROCAT veri tabanlı bir çalışmada, vakaların %55'i izole olarak değerlendirilmiş, %18'i diğer anomalilerle birlikte ve %27'si bilinen sendromların bir parçası olarak kaydedilmiştir (144). 5000'den fazla hastadan oluşan başka bir çalışmada, vakaların %71'i izole olarak değerlendirilmiş ve %29'u diğer anomalilerle birlikte görülmüştür (145).

CLP, CP ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir sıklıkta izole halde bulunur (146). Bununla beraber son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ek anomalilerin %26,2 ile %36,8 arasındaki sıklıklarda eşlik edebileceği bildirilmiştir (123, 147). Avrupa Konjenital Anomaliler Sürveyans Sistemi olarak da adlandırılan EUROCAT sisteminin yaptığı bir analizde, CLP'nin %71 hastada izole, %29 hastada ise eşlik eden anomalilerle beraber görüldüğü bildirilmiştir (145). Yapılan bir başka çalışmada ise diğer sistem anomalilerinin izole yarık dudakta %41,4, yarık damak ve yarık dudakta ise %66 kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (148). Yarık dudak ve damak, yarık damak olan hastaların, bildirilen insidans ve ilişkili malformasyon tipleri farklı çalışmalar arasında değişiklik gösterse de bu anomaliler sıklıkla ek konjenital anomalilerle birlikte (149). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan uluslararası istatistikler, CLP nin daha sık görüldüğü, fakat izole CP'li hastaların % 50'sinin ilişkili bir konjenital malformasyona sahip olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, CL/P'li hastaların % 5-10'unda eşlik eden bir konjenital anomali olduğu belirtilmiştir (150, 151). Fakat çalışmalarda anomaliler ve orofasiyal yarıklanma tipi arasında ortak bir sonuç yoktur. Bir çalışmada ek malformasyonu olan 240 (%14,8) hasta olup, bu ek anomaliler erkek cinsiyette daha sık (n=139, %58) bildirilmiştir. Tek taraflı yarık dudak ve damak yarıklarının anomalilerle birlikteliği en sık (89 hasta, %37) iken ikinci sıklıkta ise izole yarık damak (54 hasta, % 23) görülmekteydi.

Milerad ve arkadaşları tarafından İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada orofasiyal yarığı olan 616 hastanın %21'inde izlem ve tedavi gerektiren ek

malformasyon saptanmıştır. Bu ek anomaliler arasında ekstremit ve vertebra anomalileri (%33) ile konjenital kalp hastalıkları (%24) en sık olarak saptanmıştır. İlişkili malformasyonlar yarık dudak ve damağı olan bebeklerde (% 28), izole yarık damak (% 22) veya izole yarık dudak (% 8) olan bebeklere göre çok daha yüksek bir sıklıkta saptanmıştır (152). Shprintzen ve arkadaşları tarafından orofasiyal yarıklanması olan 1000 hasta ile yapılan bir çalışmada baş ve boyun bölgesindeki malformasyonların en sık ilişkili malformasyonlar olduğunu bildirilirken, anomalilerle en az ilişkili olarak yarık dudak (%45) en fazla ilişki ise yarık damak (%72) hastalarında olduğu gösterilmiştir (143). Lilius ve arkadaşlarının 1586 hasta ile yaptığı bir çalışmada ekstremit malformasyonlarının %29,8 oranında daha sık eşlik ettiğini, bunu %14,8 ile kardiyovasküler sistem hastalıklarının izlediğini bildirmiştir. Bu çalışmada eşlik eden malformasyonu olan 133 hastada CL/P olan grupta %1,6, CP olan grupta ise %8,4 oranında görüldüğü belirtilmiştir (153). Stoll ise ek olarak 321 orofasiyal yarıklanması olan hasta içinde merkezi sinir sistemi anomalilerinin %36,7 oranında sıklıkta olduğu ve CL/P hastalarında %66,6 oranında sıklıkla ek malformasyon eşlik ettiği gösterilmiştir (154). Çalışmalarda yarıklanma tipleri ve anomaliler arasında farklı sıklıkta ilişkiler gösterilmiştir. Çalışma grubumuzda hastaların %67,2'sine konjenital kalp hastalığı en sık eşlik eden anomaliydi. En sık konjenital kalp hastalığı ise sağdan sola şanlı asiyanotik kalp hastalıkları olup alt gruplarından ASD en sık olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ek anomalisi olan hastaların %55,1'ini (n=252) izole yarık damak hastaları birinci sıklıkta oluşturmaktaydı, %38 'ini (n=174), yarık damak ve dudak hastaları %4,3 'ünü (n=20) izole yarık dudak, %2,4 'ünü (n=1) diğer yüz yarıkları oluşturmaktaydı. Anomalilerin eşlik etme sıklığı çalışmalardan farklı olarak kızlarda %51,6 (n=236) fazlaydı. Yarık dudak ve damak hastalarının tanısall dağılımında %87,9'u (n=457) sendromik, %12,1'i (n=63) izole olarak değerlendirilmiştir.

Orofasiyal yarığı olan çocuklarda konjenital kalp hastalığı genel pediatrik popülasyona göre daha yüksek bir sıklıkta eşlik eder. Bu birliktelik farklı çalışmalarda çeşitli oranlarda %5,4-%15 gösterilmiştir. Brian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CL/P popülasyonundaki kardiyovasküler malformasyon oranı %10 olarak bildirilmiştir. Kardiyovasküler malformasyon CL grubunda %4 (n=4/102), CP grubunda %15 (n=17/115) ve CLP'de %11 (n=2/112) olarak bildirilmiştir. Kardiyak

malformasyonlar arasında septal defektler ön planda olup hastaların %9,1'inde PFO saptanmıştır (155).

Barbosa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 220 hastanın 24'ünde (%10,9) eşlik eden kardiyak anomali saptanmıştır. Bu hastalardan 21'inin verisine ulaşılmış, saptanan anomaliler arasında; mitral kapak prolapsu (n=7), atriyal septal defekt (n=6), patent duktus arteriyozus (n=4), ventriküler septal defekt (n=3), Fallot tetralojisi (n=2), pulmoner stenoz (n=1) ve bikuspid aort kapağı (n=1) olduğu bildirilmiştir. Konjenital kalp hastalıkları ve yarıklanma tipleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir (156).

Barrett ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada CL, CLP ve CP olan hastalar ile konjenital kalp hastalıkları karşılaştırıldığında sırasıyla PFO, ASD ve PDA artmış sıklıkta bulunmuş olup, yarıklanma tipleri ile konjenital kalp hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (150). Bizim çalışmamızda da orofasiyal yarıklanma tipleri ile konjenital kalp hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,764).

Gelişmekte olan prosensefalonda orta hat yapılarının erken kaybı kraniofasiyal anomalilere sebep olur. Dudakta meydana gelen birçok medyan yarığın holoprosensefali spektrumunun bir parçası olduğu düşünülür (157). Stoll ve arkadaşları tarafından bir çalışmada orofasiyal yarıklanması olan 207 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların %37,4'ünde en sıklıkla nöral tüp defektleri olmak üzere çeşitli santral sinir sistemi malformasyonları saptanmıştır (123). Yine yapılan bir başka çalışmada orofasiyal yarıklanma ile anensefali ve ensefaloselin ilişkili olduğu gösterilmiştir (158). Hidrosefalinin de orofasiyal yarıklanmalara eşlik edebileceği gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızda santral sinir sistemi ile ilgili yapısal anomali bilgisine 245 hastada ulaşılmış olup bu hastaların %49,4'ünde anormal bulgular olduğu görülmüştür. En sık olarak korpus kallosum malformasyonları hastaların %23,8'inde (n=46) saptanmıştır. Bu hastaların saptanan anomalileri arasında; korpus kallosum agenezisi (%39,1) ve korpus kallosum hipoplazisi (%28,3) yer almaktadır. İkinci en sık (n=41, %21,1) saptanan anomali beyaz cevher anomalileriydi. Bu grup içinde de hipomiyelinizasyonu olan 11 hasta saptanmıştır.

Orofasiyal yarıklanma defekti olan 1623 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada eşlik eden diğer anomalilerden oküler anomalilerin (en sıklıkla strabismus)

hastaların %17,3'ünde (n=75) eşlik ettiği bildirilmiştir (119). Millard ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada eşlik eden anomalisi olan 127 hastanın 12'sinde (%9,4) göz anomalisi saptanmıştır. Bu anomaliler arasında; koloboma (n=5), anoftalmi ve mikroftalmi (n=3), glokom (n=1), asimetrik pupil (n=1), pitozis (n=1), lakrimal kanal darlığı (n=1) saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda göz muayene bulgularına ulaşılan 288 hastanın %34'ünde (n=98) anormal göz bulgusu saptanmıştır. Saptanan göz bulguları arasında en sık retinal anomaliler (n=31, %24,6) ve retinal damarlardaki anormallikler (n=23, %74,2) yer almaktadır. Oküler anomaliler orta hat birleşme defektlerinde veya ilişkili sendromların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır.

Orta kulakta efüzyon, otitis media ve buna bağlı işitme kayıpları yarık damak hastalarında artmış bir sıklık ile ilişkilendirilmiştir. Damak ve östaki borusundaki defektten dolayı iç kulağın ventilasyonu bozularak işitme kayıplarına ve orta kulak anomalilerine sebep olduğu veya ameliyat komplikasyonu olarak karşımıza çıktığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (159). CP, CLP olan çocukların çoğunda tekrarlayan akut otitis media veya seröz otitis media (SOM) vardır. CLP'li bebeklerde SOM insidansının %40 ile %100 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada CP veya CLP'li çocukları üçte ikisinde çeşitli kulak ile ilgili sorunlarının olduğu bunların sıklıkla işitme kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Boğuk ve kısık ses gibi ses bozukluklarının yarıklanma defekti olmayan çocukların popülasyonundan daha sık olmadığı görülmüştür (160). Gani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %88,9'unda iletim tipi işitme kaybı, %7,9'unda sınırda işitme azlığı ve %3,2'sinde sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır (159). Çalışma grubumuzda 375 hastanın işitme değerlendirme kayıtlarına ulaşılmış, işitme değerlendirmesi yapılan hastaların %41,6'sında (n=156) işitme kaybı olduğu saptanmıştır. Literatürde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde %76,8'inde iletim tipi işitme kaybı ön planda saptanmıştır. İzole damak yarığı olan hastaların %47'sinde (n=99), yarık dudak ve damak hastalarının %37,2'sinde (n=54) işitme kaybı mevcut olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,011). Bu nedenle orofasiyal yarıklanma defekti olan çocukların tedavi ve izleminde Kulak-Burun-Boğaz uzmanı mutlaka aktif rol almalıdır. İşitmenin değerlendirilmesi, eşlik edebilecek nazal anomalilerin saptanması, solunum yolu bütünlüğünün sağlanması ve fonksiyonel ses bozukluklarının önlenmesi bu hastalarda özellikle önemlidir. Bunun yanı sıra bu

hastaların plastik ve rekonstrüktif cerrahı ve çene-yüz cerrahı ile beraber multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi ve ekipler arasında iyi işbirliği esastır (160).

Orofasiyal yarıklanmalar çeşitli işitme ve görme bozukluklarına, santral sinir sistemi anomalilerine, zihinsel yetersizliğe, öğrenme güçlükleri ve konuşma bozukluklarına sebep olabilmektedir. Milerad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 hastada (n=24/170, %14,1) özgül öğrenme güçlüğü ve zihinsel yetersizlik saptanmıştır (152). Zihinsel yetersizlik eşlik eden sendromların bir komponenti de olabilmektedir. Laumonnier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada X'e bağlı zihinsel yetersizlik ve yarık dudak/damağın birlikteliği *PHF8* (OMIM #300560, PHD Finger Protein 8) mutasyonlarıyla gösterilmiş, bu genin özellikle orta hat yapılarının oluşumu ve bilişsel gelişimdeki önemi yapılan bu çalışmada vurgulanmıştır (161). Bizim çalışmamızda %47'sinde (n=147) global gelişme geriliği, %15,6'sında (n=31) zihinsel yetersizlik saptanmıştır.

Orofasiyal yarıklanmaya eşlik eden anomalisi olan 240 hastanın değerlendirildiği çalışmada gastrointestinal sistem anomalleri (n=12, %3) ve ürogenital sistem anomalileri (n=9, %2) en nadir görülen anomaliler olarak bildirilmiştir (119). Milerad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 170 hastanın 21'inde (%12,3) gastrointestinal sistem anomalisi ve 11'inde (%6,4) renal anomali eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunun yanısıra bu hastalarda inguinal herni (%47,6) ve pilor stenozu (%14) ise daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Ürogenital sistem anomalileri içinde hastaların %36,3'ünde hipospadias, %27,2'sinde mikropenis ve %27,2'sinde üreteral anomali saptanmıştır (152). Çalışma grubumuzda genitoüriner sistem verisine ulaşılan 240 hastanın %34,1'inde anomali saptanmıştır. Bu hastaların %17,1'inde (n=14) börek toplayıcı sistemde dilatasyon, %17,1'inde (n=14) nefrolitiazis ve %9,8'inde (n=8) renal agenezi olduğu saptanmıştır. Abdominal sistem ile ilgili verisine ulaşılan 225 hastanın %28'inde (n=63) anomali saptanmış olup hastaların %44,4'ünde (n=28) yutma disfonksiyonu ve %12,7'sinde (n=8) anal atrezi saptanmıştır.

Dudak ve damak yarıkları bulunan 342 çocuğun ve yarıklanma defekti olmayan 800 çocuğun radyografik bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada yarıklanma defekti olan hasta grubunda servikal vertebralarda şiddetli konjenital sinostoz bulgusunun olduğu, bu durumun da sıklıkla izole yarık damakla ilişkili

olduğu gösterilmiştir (162). Bir başka çalışmada ise 16 hastada servikal kosta, dokuz hastada hemivertebra, dört hastada kifoskolyoz, iki hastada vertebral füzyon anomalisi ve bir hastada skolyoz bulgusu saptanmıştır (152). Çalışmamızda vertebra anomalisi verisine ulaşılan 124 hastanın %45,2'sinde (n=56) anormal bulgu saptanmış olup bunlar arasında en sıklıkla skolyoz (n=28, %50) saptanmıştır. Dudak ve damak yarıkları tipleriyle vertebra bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,389).

Kraniyofasiyal anomalilere solunum yollarının anotomik malformasyonları eşlik etmesi sebebiyle ameliyatlara esnasında hava yolu güvenliğini sağlamak güçlük oluşturmaktadır (163). Milerad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada orofasiyal yarıklanma defekti ve akciğer hipoplazisi olan bir vaka bildirilmiştir (152). Bizim çalışmamızda solunum yolu anomalisi olan 12 hastanın altısında (%50) laringomalazi saptanmıştır.

Orofasiyal yarıklanma anomalilerinde genetik etiyoloji oldukça heterojendir. Bu yarıklar genetik temel açısından değerlendirilirken izole yarık damak (CP) ve yarık damağın eşlik ettiği veya etmediği yarık dudak (CL/P) olarak incelenir (151). Özellikle CL/P klinik olarak tanınabilen yüzlerce sendromun bir bileşeni olarak görülebilir. Sendromik CL/P olarak adlandırılan bu grubunun tüm hastaların %5-7'sini oluşturduğu ve çok sayıda sendromu kapsadığı kabul edilir (2). Sendromik CL/P grubunda etiyoloji oldukça heterojen olup etiyolojide kromozom anomalileri, tek gen hastalıkları veya çevresel etkiler söz konusu olabilir. Eşlik eden diğer sistem anomalilerin yokluğunda kromozom hastalıkları izole yarık dudakta %1,8, CL/P'de ise %3,9'dur (148). CL/P'nin %93-95'ini sendromik olmayan izole grup oluşturur. Bu gruptaki anomaliler sıklıkla bir genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlere bağlı olarak meydana gelirler (multifaktöriyel kalıtım) (2). Yapılan çalışmalarda yarık dudak içeren yaklaşık 150 Mendellian hastalıklarının %50'si otozomal resesif, %40'ı otozomal dominant ve %10'u X'e bağlı geçiş gösterdiği gösterilmiştir (10). Sendromik olmayan orofasiyal yarıklar hem genetik hem de çevresel faktörleri içeren çok faktörlü bir etyolojiye sahiptir. Bir çok aday genin etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sebeple aday genlerle ilgili çalışmalar, iç içe geçen genetik mimariyi aydınlatmaya çalışmış olsa da bu çalışmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. En iyi bilinen genlerden bir tanesi interferon düzenleyici faktör 6 (IRF6, OMIM #607199) genidir.

Bu gen orofasiyal yarıklanma defektinde nedensel olarak tanımlanmıştır (164). Bizim çalışmamızda sendromik olarak değerlendirilen orofasiyal yarıklanma defekti olan 457 hastanın %42,2'sinin genetik tanısı olduğu görülmüştür. Genetik tanısı olan hastaların %28,2'sinin (n=55) laboratuvar tanısı olup, %85,7'sinin (n=170) klinik genetik tanısı vardır. Genetik tanılar içerisinde hastaların %14'ünde (n=64) tek gen hastalıkları, %6,3'ünde (n=29) mikrolelesyon/delesyon/duplikasyon sendromları, %4,4'ünde (n=20) ise kromozomal anomaliler ve %17,5'inde (n=80) diğer genetik tanılar saptanmıştır. Sendromik olup klinik ve laboratuvar genetik tanısı olmayan hastalar sınıflandırılmayan grup olarak değerlendirilmiştir. Bu grup hastaların %57,8'ini (n=264) oluşturmaktadır. Bu hastaların %31'inin (n=82) tekrar başvurusu olmayıp, klinik takipleri eksiktir, %9'unun (n=24) birden fazla başvurusu mevcut olup, DNA ve diğer biyolojik materyalleri, genetik analizleri olmadığı saptanmıştır. Sınıflandırılmayan gruptaki hastaların %58,9'una (n=155) genetik analiz yapılmış, üç hastada anormal sonuç saptanmış olup orofasiyal yarıklanmalarla ilişkilendirilmemiştir. Dosya kayıtlarındaki çalışmaya dahil edilen sistem değerlendirmelerinin eksik olması veri kaybına ve tanı konmada güçlükler sebeptir.

Çoğu çalışmada, orofasiyal yarıklanma defekti olan olguların yaklaşık %70'inin sendromik olmadığı, %30'unun ise sendromik olduğu bildirilmektedir. Sendromik olanların etiyolojisinde kromozomal anomalileri, 300'den fazla tanınabilir tek gen hastalığı, bazı teratojenik sebepler ve henüz kategorize edilmemiş sendromlar yer almaktadır. CLP'de anomalinin kromozom anomalilerine bağlı olması olasılığı diğer sistemleri ilgilendiren anomalilerin varlığında yükselir. Kromozomal anomalilere sekonder doğum anomalilerinin, spesifik delesyonlarla (4p16–14, 4q31–35 veya 1q25) veya duplikasyonlarla (3p26–21 veya 10p15–11) ilişkili olarak beş bölge tanımlanmıştır. Bununla birlikte, X kromozomu da dahil olmak üzere bir çok kromozomun yüz gelişiminde rol oynadığı öne sürülen çok sayıda geni barındırdığı ve orofasiyal yarıklanmalar için ortak bir noktayı temsil eden bu genlerdeki delesyon veya duplikasyonların yarıklanmalarla ilişkili olduğu açıktır (165).

Berge ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ultrasonografik olarak prenatal dönemde orofasiyal yarıklanma defekti saptanan 70 hastanın 63'ünde karyotip analizi yapılmıştır. Bu analizlerden bir kısmı (n=40) postnatal dönemde bir

kısmı ise (n=20) düşük materyallerinden yapılmış, fetüslerin 36'sında (%51) kromozom anomalisi saptanmıştır. Kromozom anomalisi sıklığı ve tipinin orofasiyal yarıklanma tipine göre değişiklik gösterdiği, etkilenmiş fetüslerde saptanan en sık kromozom anomalisinin trizomi 13 (%73) olduğu, bu fetüslerde en sık (% 82) median yarık olduğu, bilateral CLP'li 29 fetüsün 17'sinde (%59) kromozomal anomali saptandığı, bu kromozom anomalileri arasında; trizomi 18 (n=6), trizomi 13 (n=26), triploidi (n=1) ve marker kromozom (n=1) yer almıştır. Bilateral CLP'li 29 fetüsün 17'sinde (% 59), hepsi trizomi olmak üzere kromozom anomalisi saptanmıştır. Tek taraflı CLP'li fetüslerin %30'unda da trizomi 13 (% 75) en sıklıkla saptanmıştır (166).

Bizim çalışma grubumuzda hastaların %11,8'inde (n=29) kromozom anomalisi olduğu saptanmış olup, 20 hastada saptanan kromozom anomalisi klinik ile ilişkilendirilmiştir. Bu gruptaki hastaların %65'inde izole yarık damak vardır. Kromozom anomalisi tanı grubunda (n=20, %4,4) en sık trizomiler (trizomi 13, n=5, hastaların %25'i; trizomi 21, n=2, hastaların %10'u) saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda trizomi 13'ün üçüncü sıklıkta görülen sayısal kromozom anomalisi olduğu, genelde yaşamla bağdaşmadığı, bu vakalara sıklıkla mikroftalmi, yarık dudak ve damak, polidaktili, santral sinir sistemi anomalileri (haloprozensefali) ve kardiyak anomalilerin eşlik ettiği bildirilmiştir (167).

Mikrodelesyon/delesyon ve duplikasyon sendromları grubunda olan hastaların %34,5'inde 22q11.2 kromozomunun mikrodelesyonu (velokardiyofasiyal sendrom, DiGeorge sendromu ve konotrunkal anomali) bildirilmektedir. Bu mikrodelesyon sekonder damak yarıkları olan hastalar arasında en yaygın olanıdır (22). Bu çalışmamızda mikrodelesyon/delesyon ve duplikasyon sendromları grubunda (n=23, %6,3) kromozom 22q11.2 delesyonu (n=10, %34,5) diğer çalışmalara benzer şekilde yüksek bir oranda saptanmıştır. Kromozom 22q11.2 delesyonu en sık görülen mikrodelesyon sendromlarından olup yaklaşık her 3000 çocuktan 1'inin bu sendrom ile etkilendiği tahmin edilmektedir. Karakteristik yüz görünümü, kardiyak anomaliler, immun yetmezlik ve hipokalsemi en sık görülen bulgulardır (168).

Kromozom 22q11 delesyonu olan 100 hastadan oluşan bir çalışmada 25 hastada (%25) orofasiyal yarıklanma defekti saptanmıştır. Aynı fenotipik spektrum ile karakterize *TBX1* fonksiyon kazanımı mutasyonları da gözlenmiş olup *TBX1* aşırı ifadesinin 22q11.2 duplikasyonundan sorumlu olabileceği düşüncesini

desteklemektedir (167). Çalışmamızda 22q11.1q11.21 duplikasyonu %10,3 hastada, 2. sıklıkta, saptanmış olup, literatürde *Cat Eye* Sendromu veya *Schmid-Fracccaro* sendromu olarak bilinenen (OMIM #115470) 22. kromozomun uzun kolunun mutasyonları ile oluşan genetik bir hastalıktır. DNA mikroyarray analizinde 22q11.1 bölgesinde 3 OMIM geni içeren duplikasyon saptandığı gösterilmiştir (169) Mikrognoti, preaurikuler pit ve tagler, yarı damak, kolobom, dış kulak yolu anomalileri klinik bulgular olup, anorektal malformasyonlar ve kardiyovasküler sistem anomalileri eşlik etmektedir.

Orofasiyal yarıklanma defektleri ile birlikteliği sıkça ilişkilendirilen bir diğer durum *Wolf Hirschhorn* sendromudur. Bu sendrom kromozom 4'ün kısa kolunun delesyonu ile karakterize olup silinmiş bölgenin büyüklüğü ile ilişkili olarak oldukça değişken bir fenotipik spektrum söz konusudur (170). Bizim çalışma grubumuzda da bir hastada bu sendrom gösterilmiş olup bu hastada bilateral komplet yarı damak ve dudak olduğu saptanmıştır.

Kromozom 17p11.2 üzerinde yer alan RAI1 genini içeren delesyon veya RAI1 mutasyonunun neden olduğu Smith Magenis sendromu tanısı olan 31 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %9'unda yarı damak ve damak, %96'sında midfasiyal hipoplazi ve diş anomalileri gösterilmiştir. Bu hastalarda tersine dönmüş bir günlük sirkadiyen ritm görülmektedir (171). Bu çalışmamızda komplet damak yarığı olan bir hastada Smith Magenis sendromu olduğu saptanmıştır.

Beckwith Wiedemann sendromu (BWS) aşırı büyüme sendromlarından biridir. Bu sendrom hipoglisemi, makroglossi, omfolosel ve hemihipertrofi ile karakterizedir. Kromozom 11p15.5 bölgesinde yer alan bazı genlerin ifadesindeki anormallik sonucu meydana gelir (OMIM #130650). Yetmişdört BWS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %2,5'inde yarı damak saptanmıştır (172). Çalışmamızda dudak ve damak yarığı olan bir hastada BWS olduğu saptanmıştır.

Kromozom 1p36 delesyonu yaklaşık 1/5000 insidans ile en sık görülen mikroydelesyon sendromlarından biridir. Tipik kraniofasiyal özellikleri vardır. Midfasiyal hipoplazi, düşük kulak, sivri çene ve orofasiyal yarıklanma defektleri tipik özellikleridir. Hipotoni ve santral sinir sistemi anomalileri de sıkça görülmektedir (171). Yapılan bir çalışmada kromozom 1p36 delesyonu olan 13 hastanın ikisinde

yarık dudak ve damak saptanmıştır (173). Bizim çalışmamızda da bilateral dudak ve damak yarığı olan bir hastada kromozom 1p36 delesyonu olduğu saptanmıştır.

Monogenetik sendromlarla ilişkili orofasiyal yarıklanma defektleri arasında en sık görülenlerden biri Van der Woude sendromudur (VWS, OMIM #119300). Tüm yarık dudak ve damak yarığı vakalarının %2'sini oluşturur (13). Alt dudak çukurları ile çoğunlukla yarık dudak ve damak, yarık damak, hipodonti ile birlikte. Kromozom 1q32 üzerinde lokalize *IRF-6* mutasyonu Popliteal Ptergium (OMIM #119500) ile birlikte Van der Woude sendromuna da neden olur (19). VWS'li hastalara kolay tanı konması amacıyla yapılan bir çalışmada 22 VWS'li hasta değerlendirilmiş ve hastaların %86'sında dudakta "pit" saptanmıştır. Yarık fenotipleri olarak; bilateral yarık dudak ve damak (%32), tek taraflı yarık dudak ve damak (%32), submuköz yarık damak (%23) ve izole yarık sert ve yumuşak damak (%9) gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda VWS tanısı olan dört hasta olduğu, iki hastada yarık dudak damak, iki hastada yarık damak olduğu saptanmıştır. Bir hastada Popliteal pyergium sendromu tanısı vardır (174).

Literatürde orofasiyal yarıklanma sendromları etiyolojisinde tek gen hastalıklarından VWS en sıklıkla gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda monogenik sendromlar içinde (n=64, %14) en sıklıkla frontonazal displaziler (n=7, %10,9) saptanmıştır. Frontonazal displazi (OMIM #136760) kromozom 1p13 üzerinde lokalize *ALX-3* homozigot mutasyonundan kaynaklanır (175). Frontonazal displazi tanısı olan on erkek hasta ile yapılan bir çalışmada yarık dudak ve/veya damak, zihinsel yetersizlik, dil ve konuşma anomalileri ve ağır santral sinir sistemi tutulumu olduğu gösterilmiştir (176).

Çalışmamızda orofasiyal yarıklanma etiyolojisinde ikinci sıklıkta saptanan monogenik sendrom Treacher Collins sendromudur (TCS) (n=6, %9,4). TCS kromozom 5q32 kromozomu üzerindeki 'treacle' genindeki heterozigot mutasyon neden olur (OMIM #154500). TCS otozomal dominant şekilde kalıtılır ve hastaların %40'ında benzer şekilde etkilenen bir ebeveyn bulunur (177). Zigomatik kemik yarıklarıyla birlikte olan veya olmayan malar hipoplazi (%81), yarık damak (%28), yumuşak damak yarıkları veya anomalileri (%32) en sık görülen defektleridir. Dış kulak ve kulak yolu anomalileri (%36) eşlik etmektedir (167). Sekhon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki hasta TCS tanısı olmuş iki hastada izole yarık damak

saptanmıştır (119). Bizim çalışmamızdaki altı TCS tanısı olanların içinde bir hastada yarık dudak ve damak, dört hastada izole yarık damak ve bir hastada diğer yüz yarıkları saptanmıştır.

Fransa’da yapılan bir çalışmada orofasiyel yarıklanma defektleri kromozomal anomaliler, monogenik sendromlar ilişkisi araştırılmış olup izole yarık damak olup monogenik sendrom grubundaki bir hastada Orofasiyal Digital Sendrom 1 (OFD) saptanmıştır (178). Xp22 kromozomunun OFD genin mutasyonu ile oluşmaktadır (OMIM #311200). Karakteristik klinik belirtilere dayanarak günümüzde 13 farklı tip saptanmıştır. Lobule dil, orofasiyal yarıklanma defekti, el, ayak parmaklarında deformite, brakidaktili, klinodaktili klinik özelliklerindendir (179). Bizim çalışmamızda monogenik sendromlar içinde OFD üçüncü sırada (n=5, %7,8) saptanmış olup bir hastada izole yarık dudak, üç hastada izole yarık damak, bir hastada diğer yüz yarıkları saptanmıştır.

Kabuki sendromu (OMIM #147920) belirgin bir yüz görünümü, kalp anomalileri, iskelet anomalileri ve hafif-orta dereceli zihinsel yetersizlik ile karakterize çoklu malformasyonlardan oluşur (180). Vakaların yaklaşık %60’ına (MLL2) genindeki mutasyonlar neden olur (167). Eşlik eden anomaliler açısından 60 Kabuki sendromu olan hasta grubuyla yapılan çalışmada %10’unda (n=6) orofasiyal yarıklanma defekti ile birlikteliği gösterilmiştir, tüm hastalarda izole damak yarığı görülmüştür. (181). Çalışmamızda Monogenik sendromlar içinde Kabuki Sendromu dördüncü sıklıkta olup dört hastada saptanmıştır. Bu hastalardan üçünde izole yarık damak birinde yarık dudak ve damak vardır.

Pierre Robin sekansı orofasiyal yarıklanma defektlerinin alt grubudur. Mandibular hipoplazi, neonatal dönemde hayatı tehdit eden obstrüktif apne ve beslenme zorluklarına yol açan glossopitozu içeren bir kraniofasiyal anomalisidir. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte genetik etiyoloji ile ilgili bir çok aday gen gösterilmiştir (77). Finlandiya’da, Jakotsen ve arkadaşları tarafından orofasiyal yarıklanma defekti olan hastalarda yapılan bir çalışmada 345 hastada ek anomali saptanmış olup, 29 hasta Pierre Robin sekansı tanısı ile izlenmiştir ve bu hastaların hepsinde izole yarık damak mevcut olduğu saptanmıştır. “Pierre Robin ve genetik” için Medline araştırması, vakalarla ilgili genetik ve klinik bilgiler içeren makaleler, delesyonlar, duplikasyonlar, translokasyonlar, 1 ile 6, 10 ile 13 ve 16 ile 18

kromozomlarındaki mutasyonlar rol oynadığı gösterilmiştir (153). Başka bir çalışmada 1623 orofasiyal yarıklanma defekti olan hastanın 240'ında ek anomali saptanmış olup sekiz hastaya Pierre Robin sekansı tanısı konmuştur. Benzer şekilde bu çalışmada da yarıklanma tipi olarak izole yarık damak görülmekteydi (119). Bizim çalışmamızda “diğer sebepler” arasında değerlendirilen Pierre Robin sekansı (n=51, %63,7) bu grupta en sık saptanmıştır. Bu sekans düşünülen hastaların %5,9'unda (n=3) yarık dudak ve damak, %94,1'inde (n=48) izole damak yarığı saptanmıştır. Diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da Pierre Robin sekansı olan hastalarda çoğunlukla yarık damak anomalisi saptanmıştır.

Oküloaurikulovertebral spektrum (OAVS) (OMIM #164210) hemifasiyal mikrozomi ve gelişme geriliği ile karakterize bir hastalıktır. Değişkenlik gösteren kulak, göz ve vertebra anomalileri eşlik etmektedir. Son zamanlarda, miyelin transkripsiyonunu kodlayan (MYT1) retinoik asit yolağı içinde OAVS'ye katılan ilk gen olarak rapor edilmiştir (182). Almanya'da OAVS tanısı alan 53 vaka ile yapılan bir çalışmada 21 hastada %40 orofasiyal yarıklanma defekti saptanmıştır (90). Digilio ve arkadaşları tarafından yapılan OAVS ve eşlik eden anomalilerle ilgili çalışmada 87 hastanın 14'ünde (n=16) yarık dudak ve damak saptanmıştır (183). Bizim çalışmamızda “diğer nedenler” olarak sınıflandırılan grup ikinci sıklıkta saptanmış olup (n=10, %12,5), bu gruptaki hastaların %50'sinde izole yarık damak, %30'unda yarık dudak ve damak %10'unda izole yarık dudak ve %10'unda diğer yüz yarıkları olduğu saptanmıştır.

Klippel Feil sendromu karakteristik olarak kısa boyun, düşük arka saç çizgisi ve sınırlı boyun hareketliliğinden oluşur. Klippel Feil sendromu ve sert ve yumuşak damak yarıkları, nadir olarak birliktelik göstermekte olup hastaların %15-20'sinde yarık damak eşlik edebilmektedir (112). Bizim çalışmamızda beş hastada Klippel Feil sendromu (üçüncü sıklıkta) saptanmıştır. Hastaların %80'inde (n=4) yarık damak, %20'sinde (n=1) yarık damak ve dudak olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların kayıtları üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Bu nedenle bu hastaların güncel değerlendirmeleri yapılamamıştır. Hasta dosyalarından elde edilen verilerde eksiklik olması nedeniyle bir çok tanı grubunda düşük bir verim elde edilmiştir ayrıca verilerde

eksiklik olması nedeniyle birçok tanı grubunda daha yüksek bir popülasyonda çalışılmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız hastanemizde ve ülkemizde orofasiyal yarıklanma defektlerinin etiyolojik nedenlerin, klinik bulgularının ve tanısal dağılımlarının değerlendirildiği tek geniş kapsamlı retrospektif çalışmadır. Orofasiyal yarıklanma defektleri olan hastalar ve aile bireyleri açısından her zaman endişe verici bir durum olmuştur. Orofasiyal yarıkları olan çocukların ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi amacı bu sebeple esas olmalıdır. Tıbbi ve genetik öykü geçmişi, ayrıntılı fizik muayene, antropometrik ölçümler ayrıntılı fenotip analizi, doğru bir şekilde dudak ve damak morfolojisinin değerlendirilmesi, aile öyküsü, benzer öykü olan bireylerin akrabalık durumu etiyolojik faktörlerin belirlenmesinde, tanı ve tedavi yönetimi açısından oldukça önemlidir. Nedensel faktörlerin belirlenmesi hastaya ve aileye prognoz ve rekürrens riskinin tanımını içeren doğru danışmanlık sağlayacaktır. Yapılacak geniş ölçekli, retrospektif ve prospektif, kohort çalışmalardan elde edilen veriler, genetik ve çevresel sebepleri ve birbiriyle olan etkileşiminin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Saptanan sendromlar ve eşlik edebilecek anomalileri sıklıklarına göre sistematik olarak değerlendirmek hasta yönetimini kolaylaştıracaktır.

7. SONUÇ

- Orofasiyal yarıklanma defekti olan 271 hastanın (%52,1) kız, 249 hastanın (%47,9) erkek olduğu saptanmıştır.
- Maternal yaş bilgisine ulaşılan 478 hastanın % 20,1'inin (n=96), paternal yaş bilgisine ulaşılan 441 hastanın, %46,9'inin (n=207) 35 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür.
- Çalışmaya dahil edilen hastalardan 478 hastanın %44'ünde (n=146) ebeveynler arasında akraba evliliği olduğu, bunların %69,3'ünün (n=82) 3. derece akraba (birinci kuzen) evliliği olduğu görülmüştür.
- Hastaların %1,3'ünün (n=7) babasında, %1,2'sinin (n=6) annesinde orofasiyal yarıklanma defekti saptanmıştır. Hastaların %5,4'ünde (n=28) orofasiyal yarıklanma defekti olan kardeş öyküsü, 27 ikiz kardeşin %18,6'sında (n=5) orofasiyal yarıklanma defekti saptanmıştır. Birinci, ikinci, üçüncü, üçüncü ve üzeri derece akrabalarda görülen orofasiyel yarıklama defekti olan birey sayısı 25'tir.
- Hastaların %19,2'sinin (n=70) prenatal tanısı mevcuttur.
- Orofasiyal yarıklanma defekti olan hastaların %54,2'sini (n=282) izole damak yarıkları oluşturmaktadır. Yarık dudak ve damak hastaların %38,8'ünde (n=202), izole dudak yarıkları %4,8'inde (n=25), diğer yüz yarıkları ise %2,2'sinde (n=11) saptanmıştır.
- İzole yarık dudak hastalarının %56'sı sol taraflı (n=14), %20'si (n=5) sağ taraflı, %12'si (n=3) bilateral, %12'si (n=3) median yarıklanmalardır. Yarık dudak ve damak hastalarının tek taraflı yarıklanmaların %54,7'si sol taraflı olup sağ taraflı yarıklara göre (n=48, %45,2) daha sık görülmüştür. Bilateral dudak ve damak yarıkları dudak ve damak yarıklarının %37,6'sını (n=76), median yarıkları ise %6'sını (n=12) oluşturmaktadır.
- Cinsiyet dağılımı dudak ve damak, yarık tipleri arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,514). İzole yarık dudak olan hastaların %56'sı kız (n=14), %44'ü (n=11) erkek cinsiyettedir. Yarık dudak ve damak hastalarında %52 oranında (n=105) erkek, %48 (n=97) oranında kız cinsiyet saptanmıştır. İzole yarık damak grubunun ise % 54,6'sı (n=154) kız, %45,6'sı (n=125) erkektir.

- Ekokardiyografik incelemesi olan 404 hastanın %67,3'sinde (n=272) anormal sonuçlanmış olup Soldan sağa şantlı asiyanotik kalp hastalıkları %86,3 (n=235) sıklıktadır. Bu grubun içinde hastaların %54,4'ünde (n=128) ASD olduğu saptanmıştır
- Santral sinir sistemi anomalisi verisine ulaşılan 245 hastanın %49,4'ünde (n=121) anomali saptanmıştır. Bunlar içinde en sık korpus kallosum anomalisi (n=46, %23,8), ikinci sıklıkta %21,2'sinde (n=41, %21,2) beyaz cevher anomalileri (n=15, %7,5) üçüncü olarak migrasyon anomalileri,'sinde (n=12, %6,2) saptanmıştır.
- İşitme değerlendirmesi kayıtlarına ulaşılan 375 hastanın %41,6'sında (n=156) işitme kaybı saptanmış olup bunların %51,2'sinin (n=80) bilateral iletim tipi işitme kaybı olduğu görülmüştür.
- İzole damak yarığı olan hastaların %47'sinde (n=99), yarık dudak ve damak hastalarının %37,2'sinde (n=54) işitme kaybı mevcut olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011).
- Göz Muayenesi kayıtlarına ulaşılan 288 hastanın %34'ünde (n=98) anormal göz değerlendirme verileri saptanmış olup bunların %24,6'sında (n=31) retinal anomaliler saptanmıştır. Bunlar arasında en sık (n=23, %74) olarak retinal damar anomalisi vardır.
- Eşlik eden anomaliler açısından en sık (n=272, %67,2) kardiyovasküler sistem anomalileri görülmüştür. İkinci sıklıkta (n=121, %49,4) santral sinir sistemi anomalileri ve üçüncü sıklıkta (n=56, %45,2) vertebra anomalileri saptanmıştır.
- Farklı orofasiyal yarıklanma tiplerinin hepsine en sık olarak kardiyovasküler sistem anomalileri eşlik etmekteydi.
- Hastalarının tanısal dağılımında %87,9'unun (n=457) sendromik, %12,1'i nin (n=63) izole olarak değerlendirildiği saptanmıştır.
- Sendromik olan hastaların %55,1'inin (n=252) izole damak yarığı, %38'inin (n=174) yarık dudak ve damağı, %4,3'ünün (n=20) izole yarık dudağı olduğu saptanmıştır.
- Sendromik olan hastaların SGA/AGA/LGA arasında anlamlı ilişki vardır (p=0,09). AGA durumu hastalar arasında daha yüksek bir sıklıkta saptanmıştır.
- Genetik tanıları içerisinde tek gen hastalıkları %14 (n=64) oranındadır. Mikrodelesyon/delesyon ve duplikasyon sendromları %6,3'ünde (n=29), kromozomal anomaliler %4,4 'ünde (n=20) ve diğer genetik tanıları %17,5 'inde (n=80)

saptanmıştır. Sendromik olup klinik ve laboratuvar genetik tanısı olmayan hastalar sınıflandırılmayan grup olarak değerlendirilmiş olup bütün hastaların %57,8'ini (n=264) oluşturmaktadır. Sendromik olup sınıflandırılmayan gruptaki hastaların %40'ının (n=106) genetik analizi bulunmamaktadır. Bu hastaların %31'i (n=82) tekrar başvurusu olmaması tanı konmada güçlükler sebebi olmaktadır.

- Genetik tanısı olan hastaların %28,2'sinin (n=55) laboratuvar tanısı olup, %85,7'sinin (n=170) klinik genetik tanısı vardır. Genetik tanıları içerisinde tek gen hastalıkları %14 (n=64) oranındadır. Mikrodelesyon/delesyon/duplikasyon sendromları %6,3'ünde (n=29), kromozomal anomaliler %4,4'ünde (n=20), diğer genetik tanıları %17,5'inde (n=80) saptanmıştır.
- Orofasiyal yarıklanma defekti olan 520 hastanın %55,6'sının (n=289) genetik tetkiki var olup; bunların %85,1'i kromozom analizidir. Yapılan karyotip analizlerinin %11,8'i (n=29) anormaldir. Yapılan tetkiklerin %54'ü FISH analizi olup %9'u (n=14) anormaldir. Yapılan tetkiklerin %15,6'sı mikrodizin analizi olup bu analizlerin %37,7'si (n=17) anormaldir. Tetkiklerin %1'i (n=3) tüm ekzom dizi analizi olup bunların %66,7'si (n=2) anormaldir. Diğer genetik analizler tüm analizlerin %10,4'ünü (n=30) oluşturmakta olup bunların %33,3'ü (n=10) anormal saptanmıştır.
- Anormal karyotip analizi bulguları olan 29 hastanın %13,7'sinde trizomi 13 saptandığı görülmüştür. Bu hastaların (n=4) %6,9'u (n=2) 47,XY,+13 ve %6,9'u (n=2) 47,XX,+13'tür. QF-PCR ile bir hastada trizomi 13 saptanmış olup toplam 5 hastanın trizomi 13 tanısı vardır.
- Anormal FISH analizi bulgusu saptanan 13 hastanın %61,5'inde (n=8) 22q11.2 delesyonu saptandığı tespit edilmiştir.
- Anormal tüm ekzom dizi analizi sonucu saptanan iki hastanın birinde COL11A1 geninde heterozigot, diğerinde ise EFTUD geninde heterozigot mutasyon saptandığı görülmüştür.
- Tanısı olan sendromik olarak sınıflandırılan hasta grubu içinde “diğer genetik sendromlar “ (n=80, %17,5) birinci sıklıkta saptanmıştır. Bu grup içinde en sıklıkla Pierre Robin sekansı (n=52, %65) ve okülo-aurikülo-vertebral spektrum (OAVS) (n=12, %23) saptanmıştır.

- Tanı grupları içinde ikinci sıklıkta monogenik sendromların (n=64, %14) olduğu, bu grubun içinde frontonazal displazi (n=7, %10,9) ve Treacher Collins sendromunun (n=6, %9,4) yer aldığı görülmüştür.
- Tanı grupları içinde üçüncü sıklıkta mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları (n=29, %6,3) yer almaktadır. Bu grup içinde en sık (n=10, %34,5) olarak 22q11.21 delesyonu görülmüştür. Dördüncü sıklıkta (n=20, %4,4) kromozomal anomaliler görülmekte olup bu grup içinde de en sık olarak trizomi 13 (n=5, %25) yer almaktadır. Down sendromu ise ikinci sıklıkta (n=2, %10) saptanmıştır.
- Monogenik sendromlar ve sınıflandırılmayan sendromlarda göz ile ilgili anomali görülmesi sıklık ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,037).
- Kromozomal anomalilerinde en sık (n=13, %65) izole damak yarıkları görülmektedir. Mikrodelesyon/delesyon/duplikasyon grubunda yer alan hastaların %69'unda (n=21) damak yarığı mevcuttur. Monogenik sendromların %53,1'inde (n=34) yarık damak en sık görülmüştür. Diğer genetik nedenler ve sınıflandırılmayan sendromik hastalarda da benzer şekilde sırasıyla %75 (n=64) ve %47,3 (n=125) sıklıkta damak yarığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Wantia N, Rettinger G. The current understanding of cleft lip malformations. *Facial plastic surgery*. 2002;18(03):147-54.
2. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *The Lancet*. 2009;374(9703):1773-85.
3. Spranger Ja, Benirschke K, Hall J, Lenz W, Lowry RB, Opitz J, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms: recommendations of an international working group. *The Journal of pediatrics*. 1982;100(1):160-5.
4. Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol*. 2017;7(3):93-100.
5. Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU. The Primary Care Pediatrician and the Care of Children With Cleft Lip and/or Cleft Palate. *Pediatrics*. 2017;139(5).
6. Fraser F. The genetics of cleft lip and cleft palate. *American journal of human genetics*. 1970;22(3):336.
7. T.W.Sadler. *Medical Embriology*.
8. Sperber GH, Sperber SM, Guttmann GD. *Craniofacial embryogenetics and development: PMPH-USA; 2010*.
9. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human E-Book: Clinically Oriented Embryology With STUDENT CONSULT Online Access: Elsevier Health Sciences; 2011*.
10. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Human Molecular Genetics*. 1999;8(10):1853-9.
11. Stevenson RE. *Human malformations and related anomalies: Oxford University Press; 2015*.
12. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. 2020.
13. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(4):246-58.
14. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of cleft lip/palate: then and now. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2017;54(2):175-88.
15. Deshpande AS, Goudy SL. Cellular and molecular mechanisms of cleft palate development. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2019;4(1):160-4.
16. Muenke M. The pit, the cleft and the web. *nature genetics*. 2002;32(2):219.
17. Jiang R, Bush JO, Lidral AC. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2006;235(5):1152-66.
18. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of

- isolated cleft lip or palate. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(8):769-80.
19. Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee III W, Figueiredo JC. Epidemiology, etiology, and treatment of isolated cleft palate. *Frontiers in physiology*. 2016;7:67.
 20. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(3):167.
 21. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, Mink van der Molen AB, van den Boogaard MJ. 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.
 22. Chen H. Cleft Lip and/or Cleft Palate. In: Chen H, editor. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. New York, NY: Springer New York; 2017. p. 475-84.
 23. Martelli DRB, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2015;81(5):514-9.
 24. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82:213-8.
 25. van Rooij IA, Wegerif MJ, Roelofs HM, Peters WH, Kuijpers-Jagtman A-M, Zielhuis GA, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology*. 2001;12(5):502-7.
 26. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, Lozada A, et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;80(1):76-90.
 27. Boyles AL, DeRoo LA, Lie RT, Taylor JA, Jugessur A, Murray JC, et al. Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: a population-based case-control study in Norway, 1996–2001. *American journal of epidemiology*. 2010;172(8):924-31.
 28. Meyer KA, Werler MM, Hayes C, Mitchell AA. Low maternal alcohol consumption during pregnancy and oral clefts in offspring: the Slone Birth Defects Study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2003;67(7):509-14.
 29. Cartwright MM, Smith SM. Stage-dependent effects of ethanol on cranial neural crest cell development: partial basis for the phenotypic variations observed in fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995;19(6):1454-62.
 30. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *American journal of epidemiology*. 2007;166(7):775-85.

31. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *International journal of epidemiology*. 2008;37(5):1041-58.
32. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *New England journal of medicine*. 2000;343(22):1608-14.
33. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Periconceptional multivitamin intake during early pregnancy, genetic variation of acetyl-N-transferase 1 (NAT1), and risk for orofacial clefts. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2004;70(11):846-52.
34. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, et al. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: An individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2013;97(8):509-14.
35. Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Roman A, Gonzalez-Ibarra F, Osuna-Ramirez I, et al. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study. *Iranian journal of otorhinolaryngology*. 2017;29(93):189-95.
36. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen A-MN, Murray JC, et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2005;16(3):311.
37. Martelli DRB, da Cruz KW, de Barros LM, Silveira MF, Swerts MSO, Júnior HM. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2010;76(1):107-12.
38. Saxen I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *International Journal of Epidemiology*. 1974;3(3):263-70.
39. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991–1994. *American journal of epidemiology*. 2003;158(1):69-76.
40. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(14):837-41.
41. Shaw G, Wasserman C, O'Malley C, Lammer E, Finnell R. Orofacial clefts and maternal anticonvulsant use. *Reproductive Toxicology*. 1995;9(1):97-8.
42. Hunt S, Russell A, Smithson W, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2008;71(4):272-6.
43. Holmes L, Baldwin E, Smith C, Habecker E, Glassman L, Wong S, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22 Part 2):2152-8.

44. Colvin L, Gill AW, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia. *BioMed research international*. 2013;2013:909860.
45. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EJ. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2007;18(3):356.
46. Källén B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 2003;40(6):624-8.
47. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(6):585. e1-. e7.
48. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(11):978-85.
49. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Congenital anomalies*. 2010;50(2):115-21.
50. Mandal D, Manda S, Rakshi A, Dey RP, Biswas SC, Banerjee A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2011;59:486-9.
51. Gundlach KK, Christina M. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2006;34:1-2.
52. Grant SF, Wang K, Zhang H, Glaberson W, Annaiah K, Kim CE, et al. A genome-wide association study identifies a locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on 8q24. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(6):909-13.
53. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Baluardo C, Ferrian M, Herms S, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nature genetics*. 2010;42(1):24.
54. Neiswanger K, Weinberg SM, Rogers CR, Brandon CA, Cooper ME, Bardi KM, et al. Orbicularis oris muscle defects as an expanded phenotypic feature in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(11):1143-9.
55. Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Mølsted K, Sivertsen Å, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54 000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *Journal of medical genetics*. 2010;47(3):162-8.
56. Abruzzo MA, Erickson RP. Re-evaluation of new X-linked syndrome for evidence of CHARGE syndrome or association. *American journal of medical genetics*. 1989;34(3):397-400.

57. Pauws E, Peskett E, Boissin C, Hoshino A, Mengrelis K, Carta E, et al. X-linked CHARGE-like Abruzzo-Erickson syndrome and classic cleft palate with ankyloglossia result from TBX22 splicing mutations. *Clinical genetics*. 2013;83(4):352-8.
58. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(3):381-8.
59. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;71(3):663-8.
60. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss-Kay G, Hall CM, Poole MD, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *American journal of human genetics*. 1996;58(5):923.
61. Stein RA. Smith's recognizable patterns of human malformation. BMJ Publishing Group Ltd; 2007.
62. Wincent J, Holmberg E, Stromland K, Soller M, Mirzaei L, Djureinovic T, et al. CHD7 mutation spectrum in 28 Swedish patients diagnosed with CHARGE syndrome. *Clinical genetics*. 2008;74(1):31-8.
63. Mahdi E, Whitehead MT. Coronal clival cleft in CHARGE syndrome. *The neuroradiology journal*. 2017;30(6):574-7.
64. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange syndrome. *GeneReviews®[Internet]*: University of Washington, Seattle; 2016.
65. Liu J, Krantz I. Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clinical genetics*. 2009;76(4):303-14.
66. Ko JM. Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2016;59(3):187.
67. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Developmental disabilities research reviews*. 2008;14(1):3-10.
68. Ütine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K. Mikrodelesyon sendromları. *Small*. 2012;42:51.
69. Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, et al. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Human mutation*. 2013;34(1):108-10.
70. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *Journal of Medical Genetics*. 2019;56(2):89.
71. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of Pediatrics*. 1981;99(4):565-9.

72. Horn D, Chyrek M, Kleier S, Luttgen S, Bolz H, Hinkel GK, et al. Novel mutations in BCOR in three patients with oculo-facio-cardio-dental syndrome, but none in Lenz microphthalmia syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(5):563-9.
73. Ferrante MI, Giorgio G, Feather SA, Bulfone A, Wright V, Ghiani M, et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):569-76.
74. Gurrieri F, Franco B, Toriello H, Neri G. Oral–facial–digital syndromes: review and diagnostic guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2007;143(24):3314-23.
75. Verloes A, Lesenfants S, Barr M, Grange DK, Journal H, Lombet J, et al. Fronto-otopalatodigital osteodysplasia: clinical evidence for a single entity encompassing Melnick-Needles syndrome, otopalatodigital syndrome types 1 and 2, and frontometaphyseal dysplasia. *American journal of medical genetics.* 2000;90(5):407-22.
76. Leslie EJ, Marazita ML, editors. Genetics of cleft lip and cleft palate. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2013: Wiley Online Library.
77. Jakobsen LP, Knudsen MA, Lespinasse J, Garcia Ayuso C, Ramos C, Fryns JP, et al. The genetic basis of the Pierre Robin Sequence. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association.* 2006;43(2):155-9.
78. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet.* 1999;36(5):353-9.
79. Kwok C, Weller PA, Guioli S, Foster JW, Mansour S, Zuffardi O, et al. Mutations in SOX9, the gene responsible for Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal. *Am J Hum Genet.* 1995;57(5):1028-36.
80. Munye MM, Diaz-Font A, Ocaka L, Henriksen ML, Lees M, Brady A, et al. COLEC10 is mutated in 3MC patients and regulates early craniofacial development. *PLoS genetics.* 2017;13(3):e1006679.
81. Sirmaci A, Walsh T, Akay H, Spiliopoulos M, Şakalar YB, Hasanefendioğlu-Bayrak A, et al. MASP1 Mutations in Patients with Facial, Umbilical, Coccygeal, and Auditory Findings of Carnevale, Malpuech, OSA, and Michels Syndromes. *The American Journal of Human Genetics.* 2010;87(5):679-86.
82. Gorlin RJ, Sedano HO, Cervenka J. Popliteal pterygium syndrome . A syndrome comprising cleft lip-palate, popliteal and intercrural pterygia, digital and genital anomalies. *Pediatrics.* 1968;41(2):503-9.
83. Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Busse-Ratzka M, Kunz J, et al. Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(1):39-48.

84. de Heer IM, de Klein A, van den Ouweland AM, Vermeij-Keers C, Wouters CH, Vaandrager JM, et al. Clinical and genetic analysis of patients with Saethre-Chotzen syndrome. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;115(7):1894-902.
85. Trusen A, Beissert M, Collmann H, Darge K. The pattern of skeletal anomalies in the cervical spine, hands and feet in patients with Saethre-Chotzen syndrome and Muenke-type mutation. *Pediatric radiology*. 2003;33(3):168-72.
86. Battaile KP, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: the first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. *Molecular genetics and metabolism*. 2000;71(1-2):154-62.
87. Kelley RI, Hennekam RC. The smith-lemli-opitz syndrome. *Journal of medical genetics*. 2000;37(5):321-35.
88. Kadakia S, Helman SN, Badhey AK, Saman M, Ducic Y. Treacher Collins Syndrome: The genetics of a craniofacial disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(6):893-8.
89. Wise CA, Chiang LC, Paznekas WA, Sharma M, Musy MM, Ashley JA, et al. *TCOF1* gene encodes a putative nucleolar phosphoprotein that exhibits mutations in Treacher Collins Syndrome throughout its coding region. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(7):3110-5.
90. Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke H-J, Albrecht B, Horn D, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *European Journal of Medical Genetics*. 2005;48(4):397-411.
91. Kelberman D, Tyson J, Chandler D, McInerney A, Slee J, Albert D, et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. *Human genetics*. 2001;109(6):638-45.
92. Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva JM, Tassabehji M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet*. 2014;51(10):635-45.
93. Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *The European Journal of Orthodontics*. 2004;26(1):17-24.
94. Van Der Woude A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet*. 1954;6(2):244-56.
95. Peyrard-Janvid M, Leslie Elizabeth J, Kousa Youssef A, Smith Tiffany L, Dunnwald M, Magnusson M, et al. Dominant Mutations in GRHL3 Cause Van der Woude Syndrome and Disrupt Oral Periderm Development. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;94(1):23-32.
96. Marçano ACB, Doudney K, Braybrook C, Squires R, Patton MA, Lees MM, et al. *TBX22* mutations are a frequent cause of cleft palate. *Journal of Medical Genetics*. 2004;41(1):68.

97. Abidi F, Miano M, Murray J, Schwartz C. A novel mutation in the PHF8 gene is associated with X-linked mental retardation with cleft lip/cleft palate. *Clinical genetics*. 2007;72(1):19-22.
98. Siderius LE, Hamel BC, van Bokhoven H, de Jager F, van den Helm B, Kremer H, et al. X-linked mental retardation associated with cleft lip/palate maps to Xp11.3-q21.3. *American journal of medical genetics*. 1999;85(3):216-20.
99. South A, Ashton G, Willoughby C, Ellis I, Bleck O, Hamada T, et al. EEC (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia, Clefting) syndrome: heterozygous mutation in the p63 gene (R279H) and DNA-based prenatal diagnosis. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(2):216-20.
100. Augello M, Berg BI, Albert Muller A, Schwenzer-Zimmerer K. Two case reports with literature review of the EEC syndrome: Clinical presentation and management. *Case reports in plastic surgery & hand surgery*. 2015;2(3-4):63-6.
101. Penchaszadeh VB, de Negrotti TC. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome: dominant inheritance and variable expression. *Journal of medical genetics*. 1976;13(4):281-4.
102. Naran S, Kirschner RE, Schuster L, Basri O, Ford M, Goldstein J, et al. Simonart's band: its effect on cleft classification and recommendations for standardized nomenclature. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2017;54(6):726-33.
103. Kernahan DA, Stark RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1958;22(5):435-41.
104. Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology*. 1995;195(3):677-84.
105. Millard Jr DR. *Cleft Craft: The evolution of its surgery—Volume I: the unilateral deformity*. 1976.
106. Zhang Z, Stein M, Mercer N, Malic C. Post-operative outcomes after cleft palate repair in syndromic and non-syndromic children: a systematic review protocol. *Systematic reviews*. 2017;6(1):52.
107. Schwartz S, Kapala JT, Rajchgot H, Roberts GL. Accurate and systematic numerical recording system for the identification of various types of lip and maxillary clefts (RPL system). *The Cleft palate-craniofacial journal*. 1993;30(3):330-2.
108. Behar JM, Gallardo DDL, De La Cerda RM, Zamudio ST. A new classification approach: Center of integral care of cleft lip palate “SUMA” center (México). *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. 2017;4(3):20.
109. KERNAHAN DA. The striped Y—a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plastic and reconstructive surgery*. 1971;47(5):469-70.
110. Tessier P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *Journal of maxillofacial surgery*. 1976;4:69-92.

111. Shi B, Losee JE. The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *International journal of oral science*. 2015;7(1):14.
112. Subramaniam P, Babu KL, Sugnani S. Rare association of Klippel Feil syndrome with cleft palate and congenital cardiac deformities: a case report. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2010;35(2):213-6.
113. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, 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.
114. Ormond KE. From genetic counseling to “genomic counseling”. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2013;1(4):189.
115. Broder H, Trier WC. Effectiveness of genetic counseling for families with craniofacial anomalies. *The Cleft palate journal*. 1985;22(3):157-62.
116. Stock NM, MacLeod R, Clayton-Smith J. Delivering effective genetic services for patients and families affected by cleft lip and/or palate. *European Journal of Human Genetics*. 2019;1.
117. Ütine GE, Boduroğlu K. Konjenital anomalilerden korunma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56(1):28-37.
118. Policy MoDE. March of Dimes Editorial Policy [Available from: <https://www.marchofdimes.org/peristats/Peristats.aspx>].
119. Sekhon P, Ethunandan M, Markus A, Krishnan G, Rao CB. Congenital anomalies associated with cleft lip and palate—an analysis of 1623 consecutive patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2011;48(4):371-8.
120. Becker M, Svensson H, Källén B. Birth weight, body length, and cranial circumference in newborns with cleft lip or palate. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 1998;35(3):255-61.
121. Sharpe P, Ferguson M. Mesenchymal influences on epithelial differentiation in developing systems. *J Cell Sci*. 1988;1988(Supplement 10):195-230.
122. Richman JM, Delgado JL. Locally released retinoic acid leads to facial clefts in the chick embryo but does not alter the expression of receptors for fibroblast growth factor. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 1995;15(4):190-204.
123. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth M. Associated malformations in cases with oral clefts. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 2000;37(1):41-7.
124. Shafi T, Khan M, Atiq M. Congenital heart disease and associated malformations in children with cleft lip and palate in Pakistan. *British journal of plastic surgery*. 2003;56(2):106-9.
125. Enstitüsü HÜNE. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara. 2014.
126. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *Bmj*. 2007;334(7591):464.

127. Rimawi BH, Green V, Lindsay M. Fetal Implications of Diagnostic Radiation Exposure During Pregnancy: Evidence-based Recommendations. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2016;59(2):412-8.
128. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2016;34(1):3.
129. Nelson DB, Chalak LF, McIntire DD, Leveno KJ. Is preeclampsia associated with fetal malformation? A review and report of original research. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(18):2135-40.
130. Lebby KD, Tan F, Brown CP. Maternal factors and disparities associated with oral clefts. *Ethnicity & disease*. 2010;20(1 Suppl 1):S1-146-9.
131. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(3):228-37.
132. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996;334(13):821-7.
133. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal diagnosis and therapy*. 1995;10(6):356-67.
134. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Human Reproduction*. 2005;20(11):3173-7.
135. Yurdakök M. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review. *The Turkish journal of pediatrics*. 2012;54(3):207.
136. Shaikh D, Mercer NS, Sohan K, Kyle P, Soothill P. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *Br J Plast Surg*. 2001;54(4):288-9.
137. Czeizel A, Tusnady G. A family study on cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. *Human heredity*. 1972;22(5-6):405-16.
138. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical genetics*. 2002;61(4):248-56.
139. Kirschner RE, LaRossa D. Cleft lip and palate. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2000;33(6):1191-215, v-vi.
140. Nagase Y, Natsume N, Kato T, Hayakawa T. Epidemiological Analysis of Cleft Lip and/or Palate by Cleft Pattern. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2010;9(4):389-95.
141. Al Omari F, Al-Omari I. Cleft lip and palate in Jordan: birth prevalence rate. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 2004;41(6):609-12.
142. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *The Angle Orthodontist*. 1999;69(6):523-8.

143. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB, Opitz JM, Reynolds JF. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *American journal of medical genetics*. 1985;20(4):585-95.
144. Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ. Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 2004;41(3):244-9.
145. 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. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(6):528-37.
146. Mossey PA. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. 2002.
147. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983–1992. *American journal of medical genetics*. 1998;79(1):42-7.
148. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, van der Molen ABM, van den Boogaard M-JH. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *Journal of medical genetics*. 2012;49(8):490-8.
149. 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(2 Pt 1):180-6.
150. Barrett W, Diedericks B, Barrett C, Joubert G, Turton E. Congenital heart defects in children with cleft lips and/or palates at an academic hospital in central South Africa. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2019;25(2):23-9.
151. Mossey PA, Catilla EE. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. 2003.
152. 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(2):180-6.
153. Lilius GP. Clefts with associated anomalies and syndromes in Finland. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 1992;26(2):185-96.
154. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *J Med Genet*. 1991;28(5):325-9.
155. Harry BL, TeBockhorst S, Deleyiannis FW-B. The impact of congenital cardiovascular malformations on the assessment and surgical management of infants with cleft lip and/or palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2013;50(3):323-9.

156. Barbosa M, Rocha C, Katina T, Caldas M, Codorniz A, Medeiros C. Prevalence of congenital heart diseases in oral cleft patients. *Pediatric cardiology*. 2003;24(4):369-74.
157. Gillham J, Anand S, Bullen P. Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(4):410-5.
158. Rittler M, López-Camelo JS, Castilla EE, Bermejo E, Cocchi G, Correa A, et al. Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2008;45(5):525-32.
159. Gani B, Kinshuck A, Sharma R. A review of hearing loss in cleft palate patients. *International journal of otolaryngology*. 2012;2012.
160. Hocevar-Boltezar I, Jarc A, Kozelj V. Ear, nose and voice problems in children with orofacial clefts. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2006;120(4):276-81.
161. Laumonnier F, Holbert S, Ronce N, Faravelli F, Lenzner S, Schwartz CE, et al. Mutations in *PHF8* are associated with X linked mental retardation and cleft lip/cleft palate. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(10):780.
162. Ross R, Lindsay W. The cervical vertebrae as a factor in the etiology of cleft palate. *The Cleft palate journal*. 1965;2(3):273-81.
163. Nargozian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatric Anesthesia*. 2004;14(1):53-9.
164. Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2012;49(1):73-91.
165. Brewer C, Holloway S, Zawalynski P, Schinzel A, FitzPatrick D. A Chromosomal Deletion Map of Human Malformations. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(4):1153-9.
166. Berge S, Plath H, Van de Vondel P, Appel T, Niederhagen B, Von Lindern J, et al. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(5):422-31.
167. Jones KL, Jones MC, Del Campo M. SPEC-Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 12-Month Access, eBook: Expert Consult-Online and Print: Elsevier Health Sciences; 2013.
168. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *The Lancet*. 2007;370(9596):1443-52.
169. Sharma D, Murki S, Pratap T, Vasikarla M. Cat eye syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014203923.

170. Wang C, Ren H, Dong H, Liang M, Wu Q, Liao Y. 18q22.1-qter deletion and 4p16.3 microduplication in a boy with speech delay and mental retardation: case report and review of the literature. *Mol Cytogenet.* 2018;11:55.
171. Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, Edelman E, Trevors CD, Dupuis L, et al. Genotype–phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: Evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genetics in Medicine.* 2006;8(7):417-27.
172. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clinical genetics.* 1994;46(2):168-74.
173. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder F, Sutton VR, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 1997;61(3):642-50.
174. Lam AK, David DJ, Townsend GC, Anderson PJ. Van der Woude syndrome: dentofacial features and implications for clinical practice. *Australian Dental Journal.* 2010;55(1):51-8.
175. Twigg SRF, Versnel SL, Nürnberg G, Lees MM, Bhat M, Hammond P, et al. Frontorhiny, a Distinctive Presentation of Frontonasal Dysplasia Caused by Recessive Mutations in the ALX3 Homeobox Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2009;84(5):698-705.
176. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia, severe neuropsychological delay, and midline central nervous system anomalies: Report of 10 Brazilian male patients. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2009;149A(5):1006-11.
177. Chowchuen B, Jenwitheesuk K, Chowchuen PSP, Surakunprapha P. Challenges in evaluation, management and outcome of the patients with Treacher Collins syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(Suppl 6):S85-90.
178. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, Fattori D, Monga B, Dott B, et al. [Epidemiology of orofacial clefts (1995-2006) in France (Congenital Malformations of Alsace Registry)]. *Arch Pediatr.* 2012;19(10):1021-9.
179. Gurrieri F, Franco B, Toriello H, Neri G. Oral–facial–digital syndromes: Review and diagnostic guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2007;143A(24):3314-23.
180. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, et al. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2011;155(7):1511-6.
181. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics.* 2001;100(4):269-74.
182. Berenguer M, Tingaud-Sequeira A, Colovati M, Melaragno MI, Bragagnolo S, Perez ABA, et al. A novel de novo mutation in MYT1, the unique OAVS gene identified so far. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(9):1083-6.

183. Digilio MC, Calzolari F, Capolino R, Toscano A, Sarkozy A, de Zorzi A, et al. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008;146A(14):1815-9.



8. EKLER

EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

DEMOGRAFİK BİLGİLER					
Hasta Sıra No:		Cinsiyet:			
Dosya No:		Etnik köken:			
Doğum tarihi:		Yaşadığı şehir/bölge:			
Başvuru yaşı:		Gebelik haftası:			
Tanı Yaşı:		C/S /NSVY:			
Anne yaşı:		Baba yaşı:			
Annenin sağlık durumu hastalıkları:	*Gebelikte geçirilen *Kronik Hastalıklar	Babanın sağlık durumu:	*Kronik hastalıklar		
Anne-baba akrabalık durumu:		Yarık dudak /damak aile öyküsü:	Anne:		
			Baba:		
			Kardeşler		
			Akrabalar:		
ANTENATAL ÖYKÜ					
Gestasyonel DM:		Gestasyonel HT:			
Guatr:		Radyasyon maruziyeti:			
Maternal sigara,kullanımı :		Alkol/sigara:			
İlaç kullanımı:		Folik asit kullanımı			
Tarama Testleri:			Fetal USG→		
	*İkili tarama		AUSG→		
	*Üçlü tarama				
	*Diğer tarama testleri				
İnvaziv prenatal testler:			Fetal EKO:		
	amniyosentez				
	koryon villus biyopsisi				
Polihidramniosis :		Oligohidramniosis:			

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER			
- Doğum ağırlığı(gr) - Persentil - Z skoru		- Ağırlık (kg) - Persentil - Z skoru	
- Boy, (santimetre) - Persentil - Z skoru		- Baş(cm)çevresi - Persentil - Z skoru	
SINIFLAMA			
Yarık dudak :		Yarık dudak ve damak:	
Sağ		İzole damak yarığı :	
Bilateral		Komplet,	
Sol		İnkomplet	
Median		Submuköz	
Komplet/inkomplet		Diğer yüz yarıklar :	
FİZİK MUAYENE			
Genel görünüm:		Cilt bulguları:	
Baş muayenesi:		Boyun muayenesi:	
Göz muayenesi:		Burun muayenesi:	
Kulak muayenesi:		KVS muayenesi:	
Göğüs muayenesi:		Ekstremiteler muayenesi:	
Abdomen muayenesi:		Nörolojik sistem:	
Konjenital kalp hastalığı:		Ekokardiyografi:	
İşitme değerlendirmesi:		Göz muayenesi bulguları:	
EK ANOMALİLER			
Solunum sistemi :		Gastrointestinal sistem:	
Genitoüriner sistem,;		Santral sinir sistemi :	
Vertebral anomalileri:		Eşlik eden kronik hastalık :	
Gelişme geriliği:		Zihinsel yetersizlik:	
TANI VE GENETİK ANALİZLER			
Sendromik:			
Nonsendromik:			
Genetik analizler:			
➤ Kromozom analizi:			
➤ FISH analizi:			

➤ Mikrodizin analizi:	
➤ WES:	
➤ Diğer gen analizler:	
Tanı:	
Moleküler tanı:	
Klinik tanı:	

