

DUDAK VE DAMAK YARIKLI 142 HASTANIN ETYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Mehmet BEKERECİOĞLU, Mustafa TERCAN, Bekir ATİK, Önder TAN, Nazım DURAK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Van, Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Ayrı iki klinik durum olan dudak-damak yarıkları ve izole damak yarıkları, sık karşılaşılan heterojen konjenital malformasyonlardır. Sendromik olmayan olgular multifaktöryel kalıtım gösterir. Çevresel etkenler, annenin geçirdiği infeksiyonlar, bazı ilaçlar, beslenme durumu, anne-baba yaşı ve genetik faktörler yarık dudak-damak etyolojisinde rol oynar.

Çalışmamızda, sendromik olguları içermeyen 142 dudak-damak yarık malformasyonlu hastaların etyolojik araştırılmasında, ilk trimesterde annenin ilaç kullanımı, annenin geçirdiği infeksiyonlar, annenin alkol kullanımı ve sigara içimi, doğum sırası (kaçıncı çocuk olduğu), anne-baba yaşı, sosyo-ekonomik düzey, annedeki hastalıklar, geçirdiği travma ve x-ray alımı sorgulandı. Van ilinde yapılan bu çalışmada, bilgiler oluşturulan standart form ile sağlandı. Değerlendirme, bu formlar ile sağlandı. Olgularımızın yaklaşık üçte birinde (%30.98), ilk trimesterde çeşitli ilaç kullanımı saptanırken, anne-baba akrabalık oranı ulusal orandan oldukça yüksek olarak (%53.52) belirlendi. Aynı zamanda düşük sosyo-ekonomik düzey ve kapalı toplumun özelliklerini yansıtan diğer bulgular da saptandı.

Anahtar Kelimeler: Yarık damak, Yarık dudak, Etiyoloji, Konjenital anomali

GİRİŞ

Dudak-damak yarıkları sık görülen konjenital malformasyonlardandır. Dudak yarığı ile birlikte olan damak yarığı (CLP) ve izole damak yarığı (CP) birbirinden farklı iki klinik durumdur ve aynı zamanda embriyolojik, etyolojik ve epidemiyolojik bazı farklılıklar gösterir¹. CLP çevresel ve genetik etkenlerle multifaktöryel geçiş gösterdiği gibi Mendel kalıtımı ile, tek gen hastalığı veya kromozom hastalığına eşlik eder şekilde de görülebilir². Çevresel etkenler, ilk trimesterde kullanılan bazı ilaçlar (antikonvulsanlar, steroidler, antiemetikler, antimetabolitler, aminopterin, salisilat, busulfan)^{3,4}, ilk trimesterde annenin geçirdiği toxoplazma ve rubella infeksiyonları⁵, annenin alkol alımı ve sigara kullanımı^{6,7}, doğum sırası⁸, ileri anne-baba yaşı⁹, anne-baba akrabalığı^{5,8}, annenin şeker hastalığı^{5,10}, vitamin A

SUMMARY

Etiologic Aspect of Cleft Lip and Palate in 142 Patients

The cleft lip-palate and cleft palate are common heterogen malformations. Multifactorial inheritance has been identified especially in non-syndromic cleft anomalies. Environmental factors, maternal infections, some drugs, nutrition, parent's age and parental consanguinity, and genetic factors may be responsible in the etiology of cleft lip-palate.

The etiologic factors of 142 patients with non-syndromic cleft lip-palate malformations were investigated in this study. The history of drug use in the first trimester, maternal infections, alcohol intake, smoking, rank of birth, parent's age, socio-economic status, non-infectious maternal diseases, trauma and x-ray were determined in these patients. Maternal drug use in the first trimester was identified approximately in one third of the cases (%30.98). The presence of parental consanguinity was found higher (%53.52) than national consanguinity frequency. The low socio-economic status was also determined concerning of the cleft malformations. The etiology of cleft's patients was found to be multifactorial in our study.

Key Words: Cleft palate, Cleft lip, Etiology, Congenital abnormality

eksikliği veya fazlalığı^{1,3,5} gibi faktörlerin etkileri bilinmektedir. Deneysel olarak yarık malformasyonu oluşturulmuş bazı ajanların insanlardaki teratojenik etkileri tam olarak bilinmemektedir. Düşük sosyo-ekonomik düzey ile bağlantılı kötü beslenmenin yarık malformasyon riskini arttırdığı bilinmektedir^{11,12}. Folik asit destekli besinler ile beslenmede ise yarık malformasyon insidansı ve nöral tüp defektleri görülme riski büyük oranda azalmıştır^{13,14}.

İnsanlarda teratojenik etkili, yarık malformasyonu oluşturan birçok ajan bilinmektedir. CLP etyolojisinde rol oynayabilen bu faktörlerden birçoğunun engellenebilir olduğu görülmektedir. Bu çalışmada Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde saptanan 142 yarık dudak-damaklı hastaların etyolojik faktörleri üzerinde tartışma yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Ağustos 1995 ve Kasım 2000 tarihleri arasında, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalına başvuran 142 yarık dudak-damaklı hasta etyolojik açıdan değerlendirildi. Hastalar ile ilgili bilgiler, daha önceden hazırlanan formlardan elde edildi. Bilinen bir sendromun parçası olmayan yarık dudak-damak malformasyonlu hastalar etyolojik açıdan, ilk trimesterde ilaç kullanımı ve ilacın cinsi, annenin geçirdiği infeksiyonlar ve sistemik hastalık varlığı (diabetes mellitus), ilk trimesterde geçirilen travma ve alınan x-ray, annenin sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Hastanın kaçınıcı çocuk olduğu (doğum sırası), yarık anomalili çocuk doğduğunda anne-baba yaşı (35 yaşın üzeri yaşlı anne-baba olarak değerlendirildi), anne-baba akrabalığı ve ailenin sosyo-ekonomik düzeyi sorgulandı. Bu bilgileri içeren formlar gözden geçirilerek, hastalar etyolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalar, yarık dudak ve/veya damak yarığı (CLP), izole yarık dudak (CL) ve izole yarık damak (CP) olarak sınıflandırıldı. Hastaların 69'u (%48.59) CLP, 46'sı (%32.39) izole CP ve 27'si (%19.02) izole CL idi. İlk trimesterde ilaç kullanım öyküsü CLP'li hastaların 25'inde (%36.23), izole CP'li 12 (%26.08) hastada ve izole CL'li 7 (%25.92) hastada saptandı. Kullanılan bu ilaçlar asetil salisilik asit veya metimazol sodyum içeren ağrı kesiciler, çeşitli antibiyotikler, multivitamin preparatları, demir preparatları, antiemetikler, antikonvulsan (diazepam), kortikosteroid (allerji için kullanılmış) ve antihipertansifleri içeriyordu.

CLP'li 2 hastada geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ) ve 1 hastada toxoplazma infeksiyonu, izole CP ve izole CL'li birer hastada ise geçirilmiş ÜSYE hikayesi vardı.

Annenin sigara kullanımı CLP'li 1, izole CP'li 2 olgunun etyolojisinde saptandı.

Annede diabetes mellitus sadece izole CL'li bir olgunun annesinde belirlendi.

Annede travma (yüksekten düşme ve darp) CLP'de 2, izole CP ve izole CL'li birer annede saptandı. İlk trimesterde x-ray alımı CLP'li bir annede saptandı ve bu annenin aynı zamanda travma öyküsü de vardı.

Dördüncü doğum ve daha yukarıya yüksek doğum sırası olarak değerlendirilmeye alındı. Çalışmamızda en fazla 12 doğuma rastlandı.

Yarık malformasyonlu olguların doğumundaki anne-baba yaşı dikkate alınarak, 35 yaş ve üzeri yaşlı anne-baba olarak değerlendirildi. Yaşlı anne-baba CLP'li 2, izole CL ve izole CP'li birer olguda saptandı.

Anne-baba akrabalığı CLP'li 36 olguda (%52.17), izole CP'li 27 olguda (%58.69) ve izole CL'li 13 olguda (%48.14) gözlemlendi.

Sosyo-ekonomik düzey araştırılmasında, CLP'de 33 olguda (%47.82), izole CP'li 7 (%15.21) ve izole CL'li 8 (%29.62) olguda düşük düzey saptandı.

Sendromik olmayan 142 yarık dudak-damak malformasyonlu olgunun etyolojik olarak değerlendirilmesi tablo 1'de sunulmuştur.

ETYOLOJİK FAKTÖRLER	CLP=69		CP		CL	
	n	%	n	%	n	%
İLAÇLAR	25	36.23	12	26.08	7	25.92
Ağrı kesiciler	5	7.24	3	6.52	3	11.11
Antibiyotikler	6	8.69	2	4.35	0	0
Multivitamin preparatları	3	4.34	2	4.35	2	7.40
Demir preparatları	5	7.24	3	6.52	0	0
Antiemetikler	4	5.79	1	2.17	0	0
Kortikosteroid	1	1.44	0	0	1	3.70
Antihipertansif	0	0	0	0	1	3.70
Antikonvulsan	1	1.44	1	2.17	0	0
ANNENİN İNFEKSİYONU	3	4.34	1	2.17	1	2.17
Toxoplazma	1	1.44	0	0	0	0
ÜSYİ	2	2.88	1	2.17	1	2.17
DOĞUM SIRASI (++)	14	20.28	13	28.26	8	29.62
4	3	4.34	5	10.86	2	7.40
5	5	7.24	2	4.34	4	14.81
6	2	2.88	3	6.52	1	3.70
7	1	1.44	0	0	0	0
8	1	1.44	1	2.17	0	0
9	1	1.44	0	0	0	0
10	0	0	0	0	1	3.70
11	0	0	1	2.17	0	0
12	1	1.44	1	2.17	0	0
ANNENİN SİGARA İÇİMİ	1	1.44	2	4.34	0	0
YAŞLI ANNE-BABA (35 yaş üzeri)	2	2.88	1	2.17	1	3.70
ANNE-BABA AKRABALIĞI	36	52.17	27	58.69	13	48.14
DÜŞÜK SED	33	47.82	7	15.21	8	29.62
ANNEDE DİABET	0	0	0	0	1	3.70
PRENATAL TRAVMA 3.70	2	2.88	1	2.17	1	
PRENATAL X-RAY	1	1.44	0	0	0	0

CLP: dudak ve/veya damak yarığı, CP: izole yarık damak, CL: izole yarık dudak
ÜSYİ: üst solunum yolları infeksiyonu, SED: sosyo-ekonomik düzey

TARTIŞMA

Çevresel ve genetik faktörlerin dudak-damak yarıklarının etyolojisinde rol aldığı bilinmekte ve bu olguların çoğunda multifaktöryel kalıtımın geçerliliği kabul edilmektedir^{1,8,12}. Deneysel olarak yarık malformasyonuna neden olduğu gösterilmiş çoğu ilaçtan bazıları insanlarda teratojen etkilidir. İnsanlarda, ilk trimesterde fenitoin ve diazepam gibi antikonvulsif ilaç alımının yarık malformasyon riskini arttırdığı bilinmektedir^{3,4}. Vitamin A fazlalığı veya azlığı, antiemetikler, kortikosteroidler, çeşitli vitamin eksiklikleri, antiemetikler, nikotin ve alkolün yarık

malformasyonuna neden olduğu gösterilmiştir^{3,5-7,15,16}. Bu çalışmada, ilk trimesterde ilaç kullanımı toplam 44 (CLP'li 25+ izole CP'li 12 + izole CL'li 7) olguda (% 30.98) saptanmıştır. Bu yüksek oran, bölgenin düşük sosyo-ekonomik düzeyi ile ilgili olarak bilinçsiz ilaç kullanımına bağlı olabilir.

Toxoplazma ve rubellanın yarık anomalisi yaptığı bilinmektedir⁵. CLP'li bir olguda saptanan ve ilk trimesterde geçirilmiş toxoplazma enfeksiyonunun yanında, geçirilmiş ÜSYİ diğer gruplarda da gözlemlendi. Ancak ÜSYİ'nin karakteristiği saptanamadı.

Sigara kullanan annelerin çocuklarında yarık anomalisi riskinin arttığı gösterilmiştir^{6,7}. Çalışmamızın yapıldığı bölgede tütün içimi ve sigara tüketiminin oldukça fazla olduğu gözlenmesine rağmen toplam 3 olgunun (% 2.11) annesinde sigara içim hikayesi vardı.

Annenin diabetik olmasının yarık anomalisine yol açtığı düşünülmektedir⁹. Olgularımızdan sadece birinde (izole CL'li) annede diabet öyküsü vardı.

Prenatal travma ve x-ray alımının, özellikle ilk trimesterde teratojenik etkisi klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır^{5,8-10}. CLP'li 2, izole CL ve izole CP'li birer hastada eksternal travma öyküsü vardı. Bu travmalar, amnion sıvısı kaybına yol açarak anomaliye neden olmuş olabilir. CLP'li hastanın birinde travma sonrası x-ray çekilmesi hikayesi de vardı.

İleri anne-baba yaşı ve anne-baba akrabalığının yarık dudak-damak etyolojisindeki yeri bilinmektedir^{8-10,12}. Çalışmamızda ileri yaşta anne-baba (35 yaş ve üzeri) toplam 4 olguda (%2.81) saptanmıştır. Anne-baba akrabalığının görülme sıklığının kapalı toplumlarda daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiş ve canlı doğumlarda konjenital malformasyon riskinin arttığı gösterilmiştir^{11,17,18}. Yurdumuzda akraba evliliği oranı %21.1 olarak belirtilmiştir¹⁹. Çalışmamızda ise CLP'de %52.17, izole CP'de %58.69 ve izole CL'de %48.14 olarak saptandı. Toplamda ise % 53.52 olarak gözlemlendi. Akraba evliliği olan CLP'li çocukların soygeçmişinde %14.49, CL'de %18.5 ve CP'de ise %13.04 olarak yarık anomalisi hikayesi varken 142 hastanın 21'inde (%14.78) vardı. Bu veriler ulusal ve uluslararası literatüre göre oldukça yüksektir. Çalışmanın yapıldığı bölgenin tipik bir kapalı toplum olması bu verilerin yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

Düşük sosyo-ekonomik düzeyin, kötü ve dengesiz beslenmeyle ilgili olarak yarık malformasyon riskini arttırdığı bilinmektedir^{8,12}. A vitamininin eksiklik veya fazlalığında yarık anomalisi riski artarken, folik asitin kullanılması (0.4 mg/gün) yarık gelişme insidansını %25-50 oranında azaltmıştır (14,20). Ayrıca folik asitin, nöral tüp defekti oluşma riskini de %40-60 oranında düşürdüğü belirtilmiştir (13). Çalışmamızın yapıldığı bölgenin düşük sosyo-ekonomik düzeyi bilinen bir gerçektir. Düşük sosyo-ekonomik düzey, CLP'de %47.82, izole CP'de %15.21 ve izole CL grubunda ise %29.02 olarak

saptanmıştır.

Yüksek doğum sırasının yarık anomalisi riskini arttırdığı düşünülmektedir^{8,18,19}. Doğum sıralamasında, dördüncü çocuk ve yukarısı yüksek doğum sırası olarak değerlendirilerek, dördüncü çocuktan onikinci çocuğa kadar sıralama yapıldı (Tablo 1). Bu bölgenin kırsal alanının fazla olması ve kapalı toplum olma özelliklerine paralel olarak çocuk sayısının fazla olduğu gözlemlendi.

Yarık dudak-damağın etyolojisinde kontrol edilebilir faktörlerin de bulunması nedeniyle insanların bu konuda daha da eğitilmesi gerekmektedir. Plastik cerraha düşen görev sadece dudak veya damak onarımı yapmak değil aynı zamanda insanların eğitilmesine de katkıda bulunmak olmalıdır.

Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

GAZİANTEP

KAYNAKLAR

1. McCarthy JG, Cutting CB, Hogan VM: Introduction to facial clefts. In McCarthy JG (ed), Plastic Surgery, WB Saunders Co, Philadelphia, pp 2437-2450, 1990.
2. Tunçbilek G: Dudak-damak yarıklarında kalıtım ve epidemiyoloji. Erk Y, Özgür F (eds), Dudak Ve Damak Yarıkları, İşkur Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara, s 7-16, 1999.
3. Johnston MC, Millicovsky G: Normal and abnormal development of the lip and palate. Clin Plast Surg 12: 521, 1985.
4. Johnston MC, Bronsky PT, Millicovsky G: Embriogenesis of cleft lip and palate. In McCarthy JG (ed), Plastic Surgery, WB Saunders Co, Philadelphia, pp 2515-2552, 1990.
5. Başaklar C: Konjenital Malformasyonlar, Başaklar C (ed), Langman's Medikal Embriyoloji, Altinci baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, s 109-131, 1993.
6. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S, et al: Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Am J Public Health 90: 415, 2000.
7. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR: Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. Plast Reconstr Surg 105: 485, 2000.
8. Moore KL: The causes of human congenital malformations. In Moore KL (ed), The Developing Human Embriology Clinically Oriented Embriology, WB Saunders Co, Philadelphia, pp 131-158, 1988.
9. Natsune N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W: Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. Br J Oral Maxillofac Surg 38: 23, 2000.
10. Jones MC: Facial clefting-etiology and developmental pathogenesis. Clin Plast Surg 20: 599, 1993.
11. Rajabian MH, Sherkat M: An epidemiologic study of oral clefts in Iran: analysis of 1669 cases. Cleft Palate Craniofac J 37: 191, 2000.
12. Munay JC: Face facts: genes, environment and clefts. Am J Human Genet 57: 227, 1995.

13. Daly S, Mills JL, Molloy AM: Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 350: 1666, 1997.
14. Natsune N, Nagatsu Y, Akijama Y, Kawai T: Influence of folic acid on pregnant women. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37: 421, 1999.
15. Carmichael SL, Shaw GM: Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 86: 242, 1999.
16. James WH: Are oral clefts a consequence of maternal hormone imbalance? Evidence from the sex ratios of sibs of probands. *Teratology* 62: 342, 2000.
17. Naderi S: Congenital abnormalities in newborns of consanguineous and nonconsanguineous parents. *Obstet Gynecol* 53: 195, 1979.
18. Millard DR: Incidence of clefts in the world. In Millard DR (ed), *Cleft Craft*, Little Brown and Company, Boston, pp 57-67, 1976.
19. Tunçbilek E, Koç I: Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 58: 321, 1994.
20. Bianchi F, Calzori E, Civilli L, Cordier S, et al: Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid. *Epidemiol Prev* 24: 21, 2000.