



DERLEME / REVIEW

Orofasiyal Yarıklar: Prenatal Tanı ve Postnatal Tedavi

Orofacial Clefts: Prenatal Diagnosis and Postnatal Management

ÖZET

Orofasiyal yarıklar, uzun dönem morbidite ve sağlık maliyetleri açısından önemli sonuçlar doğuran ve oldukça sık görülen doğumsal anomaliler arasında yer alır. Orofasiyal yarıkların genel görülme sıklığı 10.000 doğumda 9,92 olarak tahmin edilmektedir. Bu derlemede orofasiyal yarıkların etiopatogenezi, prenatal tanısı ve tedavisi özetlenecektir (*Türk Ortodonti Dergisi 2011;24:139-149*)

Anahtar Kelimeler: DDY, Prenatal tanı, Ultrasonografi.

Gönderme: 20.06.2010
Kabul: 19.08.2010

SUMMARY

Orofacial clefts are among the most common congenital malformations which have significant consequences in terms of long term morbidity and health care costs. The overall prevalence of orofacial clefts is estimated to be 9.92 per 10000 births. This review outlines some aspects of etiopathogenesis, prenatal diagnosis and management of the condition. (Turkish J Orthod 2011;24:139-149)

Key Words: CLP, Prenatal diagnosis, Ultrasonography.

Submitted: 20.06.2010
Accepted: 19.08.2010



Doç. Dr. Ebru TARIM
Dr. Cantekin İSKENDER

GİRİŞ

Orofasiyal yarıklar en sık görülen kraniofasiyal doğum defektleridir ve insanlarda en sık görülen doğumsal malformasyonlardan biridir (1). Bu durum konuşmayı, işitmeyi ve yüz görünümünü etkiler. Orofasiyal yarıklı çocukların doğumdan itibaren başlayan multidisipliner ve oldukça pahalı olan bir bakıma ihtiyaçları vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde dudak damak yarıklı (DDY) bir bireyin hayatı boyunca tıbbi tedavisi için ödeyeceği para yaklaşık olarak 100.000 dolardır (2). Orofasiyal yarıklı hastaların kozmetik ve fonksiyonel açıdan başarılı bir şekilde tedavi edilmeleri mümkündür. Fakat tedavi süresinin uzun olması ve morbidite riski hastayı ve ailesini olumsuz yönde etkilemektedir.

INTRODUCTION

Orofacial clefts are the most common craniofacial birth defects and one of the most common congenital malformations in humans (1). The condition affects speech, hearing and facial appearance. Care for affected children requires multidisciplinary care beginning from birth and is costly. The average lifetime medical cost for treatment of one individual affected with a cleft lip ± palate (CLP) is approximately \$100,000 (2). Successful treatment of cosmetic and functional aspects of orofacial cleft anomalies is possible. However requirement of a prolonged care and morbidity associated with the condition poses a significant burden to the affected individual and family.

Başkent Üniv., Tıp Fak.,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
A.D., Adana / Başkent Univ.,
Faculty of Medicine, Dept. of
Obstetrics and Gynecology,
Adana, Turkey

Yazışma Adresi/ Corresponding Author:

Dr. Ebru Tarım
Ataköy Evleri, Belediye Evleri
Mah. Çimentepe Apt. Kat:7 No:39
Seyhan / Adana TURKEY
Tel: +90 532 657 8002
E-posta: eatarim@hotmail.com



Epidemiyoloji

Orofasiyal yarıklar insanlarda görülen en yaygın kraniyofasiyal doğum defektlerindedir ve dünya çapında ortalama prevalansı 1/ 500 to 1/1000'dir. (3). Orofasiyal yarıklar izole, başka anomalilerle ilişkili ya da belirli bir sendromun bir parçası olabilirler. Yarıkların çoğu (yaklaşık %70) nonsendromik olarak kabul edilir (4). İzole damak yarıklarının başka bir anomali veya sendromla birlikte görülme sıklığı dudak damak yarığının görülme sıklığından daha fazladır. Damak yarıklarının %45'i başka bir anomaliyle ilişkili iken dudak yarıklarının sadece %29'u başka bir anomali ile ilişkilidir (5). Dudak damak yarıkları erkeklerde daha sık görülürken (%58) izole damak yarıkları kadınlarda daha sık gözlenir (%55) (18). 2000-2005 yılları arasında 30 ülkede 54 merkezden toplanan uluslararası perinatal veri tabanından yayınlanan son verilere göre dudak damak yarığının (DDY) genel görülme sıklığı 10.000 doğumda 9,92'dir. (6)

Embriyoloji ve Patogenez

İnsan yüzü büyük ölçüde kraniyal nöral krest hücrelerinden oluşmuştur. Dudak ve damak (ve diğer orta yüz yapıları) gelişimi, nöral krest hücrelerinin migrasyonu, büyüme ve farklılaşmasını içeren bir dizi karmaşık olaylar sonucunda gerçekleşir. Embriyonik merkezi sinir sistemi nöral krest hücrelerinin farklı segmental kraniokaudal birimlerinde gelişir (7). Nöral krest hücreleri yüz yapılarının embriyolojik kökenleri olan yüz çıkıntılarını oluşturmak üzere arka ve orta beyinden faringeal arka doğru göç ederler. Kraniyal nöral krest hücrelerinden beş yüz çıkıntısı oluşur: frontal çıkıntı ve birer çift maksiller ve mandibular çıkıntılar. Dördüncü haftanın sonunda frontonasal çıkıntının alt parçası medial ve lateral nazal çıkıntıları oluşturmak üzere nazal plakotlar tarafından bölünür (8). Fetal yaşamın 4. haftasında oluşan bu çıkıntılar yüz gelişiminin ilk işaretidir. Fetal yüz gelişiminde ilk olarak alt çene ve alt dudak oluşur. Alt çene ve dudak mandibular çıkıntılarının füzyonu sonucu oluşur ve hamileliğin 4. haftasında tamamlanır. Alt çene ve dudak yarıkları oldukça az gözlenir. Bu kadar az görülmesinin nedeni alt çenenin oluşumunun

Epidemiology

Orofacial clefts are the most common craniofacial birth defects in human with an average worldwide prevalence at birth of 1/ 500 to 1/1000 (3). Orofacial clefts can be isolated, associated with other anomalies or part of recognized syndromes. The majority of clefts, (almost 70 %) are regarded as non – syndromic (4). Isolated cleft palate (CP) is more frequently associated with other anomalies or syndromes than CLP. While 45 % of isolated CP is associated with other anomalies, such association is observed in 29 % of cleft lip (CL) (5). CLP is more frequent in males (58 %) whereas isolated CP is predominant in females (55 %) (18). According to recently published data from the international perinatal database of typical oral clefts during the period 2000-2005 from 54 registries in 30 countries; the overall prevalence of CLP was 9.92 per 10000 births (6).

Embryology and Pathogenesis

The human face is largely the product of the cranial neural crest cells. Development of the lip and palate (as well as other midline facial structures) occurs as a result of complex events which include formation, migration, growth and differentiation of neural crest cells. Embryonic central nervous system develops in discrete segmental cranio-caudal units of neural crest cells (7). Neural crest cells derived from hindbrain and midbrain migrate through pharyngeal arches to form facial prominences which are the embryological origins of facial structures. Cranial neural crest cells populate five facial prominences: Frontonasal prominence, paired mandibular and maxillary processes. By the end of fourth week the lower portion of the frontonasal prominence is further divided by nasal placodes to form medial and lateral nasal processes (8). Appearance of these prominences occurs around the fourth week of fetal life and is the first sign of facial development. Generation of lower jaw and lip is the earliest event in fetal facial development. Lower jaw and lip form by fusion of two mandibular processes and is



çok erken tamamlanması ve kompleks bir yapı olmaması olabilir (9).

Primer ve sekonder damak ve üst dudak gelişimi uzun ve karmaşık bir dizi olay sonucu gözlenir. Primer damak, damağın insiziv foramenin ön kısmında bulunan parçasıdır. Medial nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntılarının birleşmesiyle primer damak ve üst dudak birlikte oluşur. Bu birleşme intrauterin hayatın 5. ve 6. haftalarında olur (10). Sekonder damağın (damağın insiziv foramenin arkasında kalan kısmı) gelişimi gebeliğin 6. haftasında başlar. Sekonder damağın gelişimindeki ilk olay lateral palatal çıkıntılarının büyümesidir Lateral palatinal çıkıntılar maksiller çıkıntılardan gelişirler. Hamileliğin 7. haftasında bu palatal çıkıntılar yükselir ve horizontal olarak birbirlerine yaklaşır. Daha sonra bu iki parça birbiriyle, nazal septum ve primer damakla birleşir. Füzyon önde başlar, arkaya doğru ilerler ve gebeliğin yaklaşık 12. haftasında tamamlanır (10).

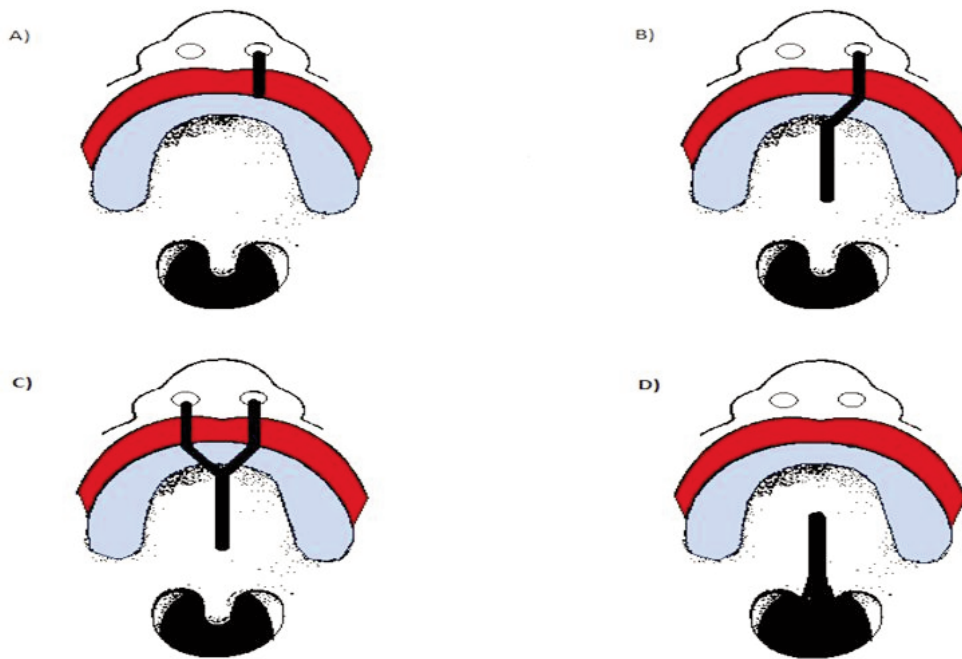
Orofasiyal yarıkların fenotipik spektrumu geniştir. Sadece dudak, dudak ve damak ya da sadece damak etkilenmiş olabilir (Şekil 1). Bu kategorilerden her biri ayrıca tam ya da tam olmayan ve tek ya da çift taraflı olabilir.

Embriyolojik kökleri farklı olduğu için dudak yarıkları ve damak yarıkları ayrı ayrı görülebilir. Orofasiyal yarıkların teratojenik, genetik ve gelişimsel anomalileri içeren çok

completed around the 4th week of gestation. Clefts of lower lip and jaw are extremely rare. The robustness of this event can be explained by its earlier completion and relative lack of complexity (9).

Development of primary and secondary palate and upper lip involves a longer and more complex series of events. Primary palate is the portion of palate and alveolus anterior to the incisive foramen. The primary palate and upper lip are formed together when medial nasal processes merge with maxillary processes. This event takes place during the 5th and 6th weeks of intrauterine development (10). Development of secondary palate (that portion of palate posterior to incisive foramen) begins at 6th gestational week. The initial event of secondary palatal development is the growth of lateral palatine processes. These processes initially form as ingrowths from maxillary prominences. They elevate and assume horizontal orientation during the 7th week of development. Then they fuse with one another, with nasal septum and primary palate. The fusion begins anteriorly, progresses backwards and is complete at about 12th gestational week (10).

Phenotypic spectrum of orofacial clefts can be broadly defined as those that affect



Şekil 1. Orofasiyal Yarıklar:
A) Dudak yarığı,
B) Tek taraflı dudak ve damak yarığı,
C) Çift taraflı dudak damak yarığı, D) İzole damak yarığı.

Figure 1. Orofacial clefts
A) CL, B) Unilateral CL and CP, C) Bilateral CL and CP, D) Isolated CP.



faktörlü bir etiyolojileri vardır. Normal popülasyona göre kardeşlerde DDY'nin görülme sıklığının yaklaşık olarak 30 kat artmış olması orofasiyal yarıklarda genetiğin rolünün olduğunu göstermektedir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde bu oranın %40 olması genetiğin rolünü destekler (11). Şu anda dudak damak yarığının gözlemlendiği 300'den fazla genetik sendrom tanımlanmıştır (12). Moleküler biyolojideki son gelişmeler ile 14'ten fazla genin de bu anomali ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (13).

Aynı zamanda annenin sigara kullanması, folik asit eksikliği, steroid ve retinoid kullanımı gibi bazı çevresel ve teratojenik faktörlerin dudak damak yarığı oluşumuna neden olabileceğine dair kanıtlar da vardır (14). Kapsamlı araştırmalara rağmen orofasiyal yarıkların (özellikle sendromik olmayan türlerinin) kesin etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Bunun nedeni yüz gelişiminin çok karmaşık ve çeşitli olayları içeren bir süreç olmasıdır.

Prenatal Tanı

Ultrasonografi dudak damak yarıklarının prenatal tanı ve görüntülemesinde kullanılan evrensel bir yöntemdir. Üç boyutlu sonografiler gelişmeden önce dudak damak yarıklarının tespitinde yaygın olarak kullanılan tek yöntem 2 boyutlu sonografilerdir. Dudak yarıklarının tespitinde 2 boyutlu sonografilerin hassasiyeti %70, özgünlüğü ise neredeyse %100'dür (21). Ancak izole damak yarıklarını belirlemesi dudak yarıklarını belirlenmesi kadar kolay değildir.

Son zamanlarda yapılan bir literatür taraması izole damak yarığının tespit oranının %0 ile %7 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (16). Üç boyutlu görüntüleme özelliği 1990'ların sonlarına doğru sonografi cihazlarına entegre edilmiştir ve bu özellik şu anda sonografi cihazlarında yaygın olarak bulunmaktadır (15). Fetal görüntünün tanınması ve yorumu 3 boyutlu ultrasonografi ile daha kolaydır. Üç boyutlu ultrasonografi ile tarama artırılarak daha tutarlı bir yüz görüntülemesi elde edilebilir (Şekil 2). Üç boyutlu ultrasonografinin diğer avantajı ise fetal damağın görüntülenebilmesidir. Fetal damağın başarılı bir şekilde görüntülenebilmesi için 3 boyutlu

the lip only, both the lip and palate, or the palate alone (Figure 1). Each category is further subdivided into complete or incomplete, and unilateral or bilateral clefts. CL or CP can be seen individually because of distinct embryological origins. Orofacial clefting has a multifactorial etiology that includes teratogens, genetically and developmental abnormalities. The genetic role for this orofacial clefting is indicated by the fact that the sibling risk for CLP is approximately 30 times higher than that for the normal population prevalence. Moreover, 40 % concordance rate in monozygotic twins provides further support for a genetic origin (11). Currently, more than 300 genetically syndromes that involve CLP have been identified (12). With recent advances in molecular biology more than 14 genes were also detected to be associated with this anomaly (13).

There is also evidence that certain environmental and teratogenic factors such as maternal smoking, folate deficiency, steroids and retinoid exposure may predispose to CLP (14). Despite extensive research, the exact etiology for orofacial clefts (particularly non syndromic variants) remains largely unknown. This is mainly due to the diversity and complexity of the events involved in facial development.

Prenatal Diagnosis

Ultrasonography is used universally for prenatal screening and diagnosis of CLP. Before the introduction of 3-Dimensional (3D) sonography, 2-dimensional (2D) sonography was the only widely used method to detect CLP. Diagnostic accuracy of 2D ultrasonography for detection of CL is high yielding a sensitivity of 70 % or greater and specificity of almost 100 % (21). However detection of isolated CP without CL is not as straightforward. A recent literature review revealed that the detection rate for isolated CP ranged from 0 % to 7% (16). 3D imaging feature was integrated in sonographic instruments by the end of 1990s (15). This feature is now widely available. Recognition and interpretation of the fetal



Şekil 2. Fetüsün yüzünün 3 boyutlu görüntüsü.

Figure 2. 3D sonographic view of fetal face.

ultrasonografinin ilk trimesterden sonra tercihen 20. ve 24. haftalar arasında yapılması önerilmektedir (15).

Üç boyutlu ultrasonografi ile fetal damak ve diğer kraniyofasiyal yapılar yüksek kalitede görüntülenebilir ve böylece orofasiyal yarığın tanısı daha doğru ve güvenilir bir şekilde konur ve yarığın anatomisi daha doğru değerlendirilir.

Fetal manyetik rezonans görüntüleme (MR) fetal anomalilerin tespitinde kullanılan etkili başka bir tanı aracıdır. Fetal MR amniyotik sıvı hacminden, fetüsün pozisyonundan ve annenin vücut postüründen daha az etkilenir (17). Ayrıca küçük yapıların görüntülenmesi için kemik yapılar ihtiyacı yoktur. Fetal MR'ın merkezi sinir sistemi anomalilerinin tanısında ultrasonografiden daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (18). Bu yöntem ile damak ve dudakların ayrıntılı değerlendirilmesi mümkündür. Aynı zamanda MR tespit edilen yarığın kapsamı hakkında ek bilgi sağlar. Ancak orofasiyal yarıkların tanısında bu tekniğin tanısallığı henüz tespit edilememiştir.

Tedavi

a) Prenatal dönem

DDY rutin tarama sırasında tespit edilebilir. Ayrıca başka bir fetal anomali nedeni ile yapılan ultrasonografi sırasında tespit edilebilir (Şekil 3). Orofasiyal yarığın prenatal tespiti sonrasında, klinik araştırma

image is easier with 3D sonography. With 3D sonography, a more consistent facial image without increasing the scanning can be obtained (Figure 2). Another major advantage of this modality over 2D sonography is that it enables visualization of fetal palate. It is suggested that the examination should be performed beyond the first trimester preferentially between 20 to 24 weeks of gestation to visualize the fetal palate successfully (15). High quality images of fetal palate and other craniofacial structures by 3D sonographic imaging enables more precise evaluation of cleft anatomy thereby provides more reliable and accurate diagnosis of orofacial clefts.

Fetal magnetic resonance imaging (MRI) is another effective diagnostic tool in detecting fetal anomalies. Fetal MRI is less dependent than sonography on optimal amniotic fluid volume, fetal position, and maternal body habitus (17). Additionally, visualization of small structures on MRI is not limited by bone shadowing. Fetal MRI has been proven to be superior to ultrasonography in diagnosis of CNS anomalies (18). Detailed evaluation of palate and lip is possible with this modality. MRI also provides additional information regarding the extent of clefting detected by sonography. However the



orofasiyal yarığın genişliği ve ilişkili fetal anomalilerin varlığının tespitine odaklanmalıdır. Çünkü yarığın fetüsteki etkisi sadece yarığın varlığına değil daha çok ilişkili anomalilerin yapısına bağlıdır (19). Dolayısıyla DDY ile ilişkili başka malformasyonlar da olabileceği düşüncesiyle fetüsün tüm organ ve sistemlerinin tam olarak incelenmesi gereklidir. Bu tip bir durumda etkilenmiş fetüslerin ileri tetkik için bir üst merkeze yönlendirilmesi mantıklı gözükmektedir. Çünkü tecrübeli ultrasoncular tarafından yapılan muayeneler DDY ve ilişkili anomalilerin tespit edilmesinde daha hassastır (20).

DDY'li ve bununla ilişkili anomalileri olan hastalarda kromozomal anomali görülme insidansı %30'dur. Tek taraflı dudak damak

diagnostic accuracy of this technique for detecting orofacial clefts is yet to be determined.

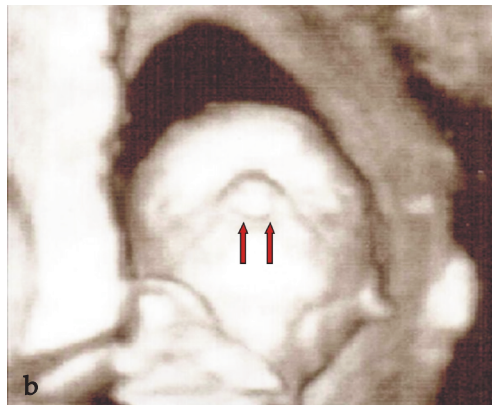
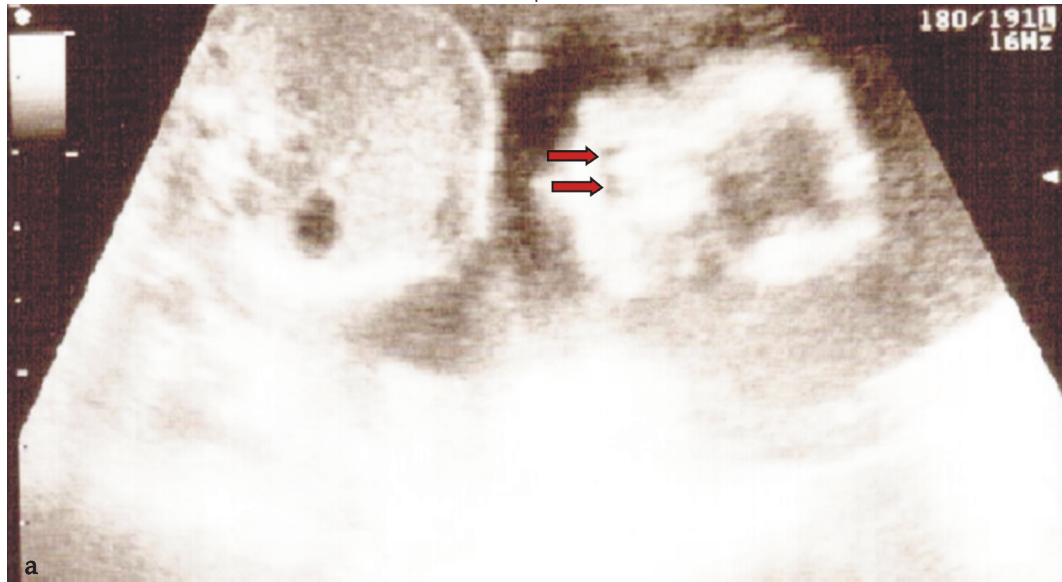
Management

a) Prenatal period

CLP can be detected primarily during routine screening. It can also be detected during referral sonography at a tertiary center due to another fetal anomaly (Figure 3). Following prenatal detection of orofacial clefting, clinical investigation should focus on identifying the extent of orofacial clefting and presence of associated fetal anomalies. Since the fetal outcome is related to the profile of associated anomalies, not to the presence of cleft itself (19). A complete

Şekil 3. Hamileliğin 20. haftasında tek taraflı dudak damak yarığı **A)** 2 ve **B)** 3 boyutlu ultrasonografi görüntüsü.

Figure 3. Bilateral cleft lip and palate at 20 weeks of pregnancy **A)** 2D and **B)** 3D sonographic view).



yarıklarında hayatta kalma oranı çift taraflı olanlardan daha yüksektir çünkü yarığın genişliği ilişkili defektlerin ve anomalilerin ortaya çıkma riskini artırır (21).

evaluation of all organs and systems of fetuses is necessary since a variety of malformations can be associated with CLP. Referral to a tertiary center for further assessment of affected fetuses seems logical. Since examination carried out by experienced sonographers yields a higher sensitivity for detection of CLP and associated abnormalities (20).

The incidence of chromosomal abnormalities is around 30 % in fetuses with CLP and associated anomalies. Fetuses with unilateral CLP have a better survival rate than those with a bilateral CLP since the extent of clefting increases the risk of associated



Median yarık (atipik yarık) ya da izole damak yarıkları yapısal ve kromozomal anormalilerle ilişkilidir. Diğer taraftan dudak yarığı izole olduğu zaman kromozomal anomali riski taşımaz (21). Sitogenetik inceleme orofasiyal yarığı olan tüm fetüsler için tavsiye edilir. Bunun tek istisnası izole dudak yarıklarıdır. Prenatal taramada hastalığın kapsamının ve ilişkili anomalilerin varlığının vakaların %20'sinde atlandığı unutulmamalıdır (20).

Karyotipik bir anomali veya genetik bir sendrom varlığında ebeveynler gebeliği sonlandırmayı tercih edebilirler. Sadece prenatal dudak damak yarığı tanısı nedeniyle hamileliğin sonlandırılması oldukça nadirdir (22)

b) Postnatal Periyot

Doğumdan sonra, DDY ile ilgili birçok tıbbi sorun cerrahi olarak tedavi edilebilir. DDY'li hastalarda bir dizi müdahale gereklidir ve DDY'li hastaların tedavileri büyüme döneminin sonuna kadar devam eder. Tıbbi bakımın çeşitliliği ve sıklığı en özverili ebeveyn ve hasta için bile fiziksel ve duygusal anlamda yorucu olabilir. Ayrıca DDY'li hastalar uzun dönemde morbidite ve psikolojik problemlerle karşı karşıya kalırlar. Bu tip hastalarda başarılı bir sonuca ulaşmak için multidisipliner yaklaşımlar gereklidir.

Orofasiyal yarıklı bebeklerin ilk muayenesinde, eşlik eden diğer malformasyonları tanımlamak için bebek ayrıntılı bir şekilde muayene edilmelidir. DDY'li her çocuk bir tıbbi genetik uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Yarığın izole mi yoksa herhangi bir genetik sendromun bir parçası mı olup olmadığı tespit edilmelidir. Velokardiofasiyal (VCSF) sendrom yarık damak ile ilgili en yaygın genetik sendromdur. Bu sendrom 22. kromozomun q11 bölgesindeki uzun kolunda mikroskobik bir silinmenin olması sonucu meydana gelir. Uzun vadede öğrenme ve davranış sorunları görülebileceği gibi kardiyak anomaliler, bağışıklık sistemi yetersizliği ve hipokalsemi gibi bazı diğer tıbbi durumlar da görülebilir. DDY ile ilişkili ortak genetik durumların listesi Tablo 1'de verilmiştir. Ancak; VCSF diğer genetik sendromlarda olduğu gibi çocuk doktoru tarafından kolayca gözden kaçabilir.

defects and chromosomal abnormality (21). The majority of fetuses with a median cleft (atypical clefting) or CP without CL have associated structural and chromosomal abnormality. CL, on the other hand, when isolated does not carry an increased risk of chromosomal abnormality (21). Cytogenetical analyses are recommended for all fetuses having orofacial clefts. The only exception is the presence of an isolated CL in an otherwise healthy fetus, in which case the risk of having a chromosomally abnormal fetus is almost nonexistent. However it must be kept in mind that the extent of disease and the presence of associated abnormalities can be missed in prenatal scans in 20 % of cases (20). Pregnancy termination can be offered to parents when a karyotypical abnormality or a genetical syndrome is recognized. But termination due solely to the antenatal diagnosis of CLP is rare (22).

b) Postnatal period

After birth, most of the medical issues associated with CLP are surgically treatable. However; patients with CLP require a series of interventions and the treatment is not completed until the end of growth period. Diversity and frequency of the medical care can be physically and emotionally exhausting for even the most dedicated parents and for the patient. Moreover patients with CLP suffer long term morbidity and psychosocial problems. Multidisciplinary approach is required to optimize the chance of successful outcome

Initial assessment of the infant having orofacial clefts, includes a detailed examination of the infant to identify associated malformations. Every child with a CLP should be evaluated by a medical geneticist to determine if the CLP is isolated or part of a genetic syndrome. Velocardiofacial syndrome (VCFS) provides a good example for the importance of examination by geneticist. VCFS is the most common genetic syndrome associated with cleft palates. The syndrome occur a result of a submicroscopic deletion on the long arm of





Tablo 1. Orofasial yarıklarla ilişkili genetik sendromlar (27,30,31).

| Sendrom | İlgili Malformasyonlar | Altta Yatan Genetik Anomali | DDY Sıklığı |
|---|--|---|--|
| Down sendromu (DS) | Mikrogenia, kalp kusurları, duodenal atrezi, palpebral fissürler | 21. kromozomun duplikasyonu | DDY riski 3-4 kat artar |
| Velokardiofasial Sendrom | Yarık damak, kalp anomalileri, anormal yüz yapısı, bağışıklık sistemi bozuklukları ve öğrenme sorunları | Kromozom 22q11 mikrodelesyonu | DDY vakalarının %8'i |
| Fetal alkol sendromu (FAS) | Minör yüz anomalileri prenatal ve postnatal gelişim geriliği | Alkol dehidrogenaz 1B (ADH1B) | FAS vakalarının %18'inde DDY görülebilir |
| Goldenhar sendromu (GS) | Okulo aurikular vertebral displazi, kulak, burun, yumuşak damak, dudak ve mandibulada gelişim yetersizliği | 9.kromozomda perisentrik inversiyon | DDY vakalarının %1-10'u |
| Pierre Robin Sendromu (PRS) | Mikrognati, glossoptosis ve yarık damak | 2q24.1-33.3, 4q32qter, 11q2123.1 ve 17q2124.325.1. lokuslar | DDY'nin %4'ü |
| van der Woude sendromu (VDWS) | Yarık dudak damak, alt dudak farklı çukurları ya da her ikisi | IRF 6 (interferon düzenleyici faktör 6) mutasyonlar | DDY vakalarının %1-2'si |
| Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLMOS) | Kolesterol biyosentez defektleri, büyüme geriliği, DDY'yi içeren dismorfik yüz özellikleri, postaxial polidaktili | DHCR | DDY vakalarının %1'i |
| Treacher Collins (TC) Sendromu | Aşağı doğru çekik gözler, mikrognati, iletim tipi işitme kaybı, az gelişmiş elmacık kemiği gibi kraniyofasial deformiteler | Kromozom 5q32-q33.1 de TCOF1 geninde mutasyon | DDY vakalarının %0,5'i |
| Apert Sendromu (AS) | Derin damak kubbesi bifid uvula ve yarık damak | Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 | DDY vakalarının %0,6'sı |
| Ektrodaktili ektodermal Displazi yarık sendromu | Konuşma bozukluğu, ektrodaktili, ektodermal displazi ve fasial yarık | P63 (P53 homologu) | DDY vakalarının %0,1'i |
| Hereditör lenfödem-distikiyaz sendromu (HLD) | Uzuvlarda lenfödem, çift sıra kirpik, kardiyak anomalileri ve yarık damak | FOXC mutasyonları | Nadir |
| Kallmann Sendromu (KS) | Hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi | Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 | Nadir |

| Syndrome | Associated Malformations | Underlying Genetic Abnormality | Frequency of CLP |
|--|--|--|--------------------------------------|
| Down syndrome (DS) | Microgenia, cardiac defects, duodenal atresia, palpebral fissures | duplication of portion of chromosome 21 | 3-5 times increased risk for CLP |
| Velocardiofacial Syndrome | Cleft palate, cardiac defects, abnormal facial structure, immune deficiency and learning problems | Chromosome 22q11 microdeletion | % 8 of CLP cases |
| Fetal alcohol syndrome (FAS) | Minor facial anomalies, prenatal and postnatal growth retardation | alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) | CLP can be seen in 18 % of FAS cases |
| Goldenhar syndrome (GS) | Oculo auricular vertebral dysplasia; incomplete development of the ear, nose, soft palate, lip, mandible | Pericentric inversion of chromosome 9 | % 1 – 10 of CLP cases |
| Pierre Robin Sequence (PRS) | Micrognathia, glossoptosis, and cleft palate | Loc 2q24.1-33.3, 4q32qter, 11q2123.1, and 17q2124.325.1. | % 0,4 of CLP |
| van der Woude syndrome (VDWS) | Cleft lip palate, distinctive pits of the lower lips, or both. | IRF 6 (interferon regulatory factor 6) mutations | % 1 – 2 of CLP cases |
| Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLMOS) | Defects in cholesterol biosynthesis, growth retardation, dysmorphic facial features including CLP, postaxial polydactyly | DHCR | % 1 of CLP cases |
| Treacher Collins (TC) Syndrome | Craniofacial deformities such as downward slanting eyes, micrognathia, conductive hearing loss, underdeveloped zygoma. | Mutation in TCOF1 gene at chromosome 5q32-q33.1 | % 0.5 of CLP cases |
| Apert Syndrome (AS) | High arched palate, bifid uvula, and cleft palate. | Fibroblast growth factor receptor 2 | % 0.6 of CLP cases |
| Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft syndrome (EEC) | Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and facial clefting, Speech deficit | P63 (homologue of P53) | % 0.1 of CLP cases |
| Hereditary lymphoedema-distichiasis syndrome (HLD) | Lymphedema of the limbs, double rows of eyelashes, cardiac defects, and cleft palate. | FOXC mutations | Rare |
| Kallmann Syndrome (KS) | Hypogonadotropic hypogonadism and anosmia | Fibroblast growth factor receptor 2 | Rare |

Orofasial yarıklı bebeklerin erken bakımında en önemli konu normal beslenme ve büyümenin sağlanmasıdır. İzole orofasial yarığı olan bebeklerin normal genetik büyüme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu nedenle bu bebeklerin büyümesi standart büyüme eğrileri kullanılarak

Chromosome 22 in the q11 region. Long term learning and behavioral problems can be anticipated and certain other medical conditions such as cardiac abnormalities, immune deficiency and hypocalcemia can be identified upon recognition of VCFS (23). However; phenotypic spectrum of VCFS (as well as other genetical syndromes) may be so



değerlendirilebilir. Ancak genetik bir sendromun bir parçası olarak DDY görülen bebekler kendi hastalıklarına özgü büyüme modelini takip ederler (24). Beslenme güçlükleri genellikle yarık damağın genişliği ile ilişkilidir. İzole dudak yarıklı bebeklerde emzirme sırasında bazı problemler görülebilir. Damak yarıklı bebeklerde beslenme için özel ekipmanlara ihtiyaç duyulması ve bebeklerin yeterince beslenememesi primer cerrahi müdahalenin gecikmesine neden olur. Damak yarıklı çocuklar için çeşitli fabrikasyon biberonlar vardır. Bu ekipmanlar bebeğin daha iyi beslenmesini sağlayarak aynı zamanda beslenme sırasında hava geçişini azaltmaktadırlar (23).

Günümüzde uygulanan standart klinik tedavi dudak damak yarıklarının cerrahi olarak düzeltilmesidir. Orofasial yarıklarda cerrahinin amacı iyi bir kozmetik ve fonksiyon sağlamaktır. Cerrahi kozmetik olarak simetrik bir burun ve normal bir dudak ile birlikte iyi bir yüz profili oluşturmaktır. Fonksiyonel olarak da sağlıklı ağız yapıları, normal konuşma ve iştirme sağlamalıdır (25). Dudak yarıklarının onarımı genellikle doğumdan 10 hafta sonra yapılır. Geniş dudak yarıklarında, ilk dudak onarımından önce yarık parçalar birbirlerine yaklaştırılır. Dudak ve burunun ilk onarımı dengeli bir büyüme, burun yapılarında daha iyi gelişim sağlarken son rinoplastinin daha iyi olabilmesi için burnu hazırlar (26). Hasta 12 yaşına geldiğinde ve ya ortodontik ve protetik tedaviyi takiben dudak ve burnun son onarımı yapılır. Yarık damak onarımı bir ve ya iki aşamalı olarak yapılabilir (27). İki aşamalı damak onarımında yaşamın ilk yılında önce yumuşak damak onarımı yapılır. Sert damağın erken onarımı maksiller büyümeyi sınırlandırdığı için sert damak onarımı geciktirilir.

Ancak bazı yazarlar sert damağın geç kapatılmasının konuşmayı olumsuz etkilediğini iddia etmektedirler (28). Bu nedenle damağın, yaşamın 10. ayına kadar tek aşamalı olarak onarılması önerilir.

Karışık dişlenme döneminde ortodontik tedavi öncelik alveoler kemiği hazırlamaya odaklanmıştır çünkü DDY hastalarının çoğunda alveoler kemik defektleri vardır.

subtle that it can easily be missed by a general pediatrician. Table 1 provides a list of common genetical conditions associated with CLP.

Providing a normal feeding and growth is the most critical issue in the early care of infants with orofacial clefts. It has been shown that infants with isolated orofacial clefts have a normal genetic growth potential. Therefore growth of these infants can be assessed using standard growth curves. However infants who have CLP as a part of a genetic syndrome follow their own disease specific growth pattern (24). Feeding difficulties is usually correlated with the extent of palate cleft. While infants with isolated CL can be breastfed with few problems, feeding infants with CP requires special equipments and poor caloric intake which may lead to a delay in primary surgical procedures. There are several feeders by manufactures for infants with CP. These equipments will increase the flow of formula synchronously with babies nursing efforts. They will also decrease the amount air intake during feeding (23).

Surgical repair of CL and palate is currently the clinical standard of care. The aim of surgery for orofacial cleft is to provide good cosmetic and functional results. The cosmetic aspects of surgery include creation of a good facial profile with nose symmetry and a normal lip. Functional aspects include healthy oral structures, normal speech and hearing (25). Repair of the CL is generally performed after 10 weeks of life. In the presence of wide CL, lip taping can be performed prior to initial lip repair. Initial repair of lip and nose ensures balanced growth, better development of the nasal structures, and creates better conditions for a definitive cleft rhinoplasty (26). Definitive repair of lip and nose is done when the patient is 12 years or following completion of when orthodontic and prosthetic treatment. Timing of CP repair may involve a single step or a two step process (27). In the two-step process the soft palate repair is performed in the first year of life and hard





Alveoler kemik grefti genelde yüz büyümesinin büyük bir çoğunluğu tamamlandığı zaman 6-8 yaşında uygulanır. Alveoler kemik grefti, daimi dişlere destek sağlar ve ortodontik tedaviyi kolaylaştırır (29). Final ortodontik ve protetik tedavi, daimi dişlerin çoğunun sürdüğü zaman, 12 yaşında ve ya daha sonra yapılıp tedavide dikkat edilmesi gereken diğer durumlar ise konuşma ve dilin değerlendirmesi ve tedavisi, işitme ve orta kulak sorunlarının değerlendirilmesi, psikososyal destek ve temel işlemlerin komplikasyonları yönelik ikincil işlemlerdir.

SONUÇ

DDY nedeni büyük ölçüde bilinmeyen yaygın doğumsal bir defektir. Prenatal tanı ve cerrahi yöntemlerdeki ilerlemelere rağmen orofasiyal yarıklar, uzun dönem morbidite ve sağlık maliyetleri açısından önemli sonuçlar doğuran bir anomalidir. Mevcut bilgiler dudak damak yarıklarında her açıdan (özellikle etiyolojisi ve prenatal tanısında) iyi gelişmelerin olduğunu göstermektedir.

palate closure is delayed since early repair of hard palate limits maxillary growth. However some authors argue that delayed closure of hard palate negatively affects speech outcomes (28). They, therefore recommend a- single step repair of palate around ten months of life.

Orthodontic treatment is another aspect of CL and palate surgery. During the period of mixed dentition orthodontic treatment is primarily focused on preparing for alveolar grafting since most patients with CLP have osseous defects of alveolar bone. Alveolar bone grafting is typically performed at about 6 to 8 years of age when the majority of facial growth is complete. Alveolar bone grafting, provides support of the permanent teeth and facilitates orthodontic treatment (29). Definitive orthodontic treatment and prosthetic treatment is performed at the age of 12 years or older when most of the permanent teeth are erupted. Other issues to be considered in the management are; Speech and language assessment and therapy, evaluation of hearing and middle ear problems, psychosocial support and secondary procedures which are directed at addressing the complications of primary procedures.

CONCLUSION

CLP is a common birth defect the cause of which is largely unknown. Despite advances in prenatal diagnosis and surgical care, CLP still has significant consequences in terms of long term morbidity and health care costs. Current evidence suggests that every aspect of this condition (especially the etiology and prenatal diagnosis) would welcome improvement.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Strong EB, Buckmiller LM. Management of the cleft palate. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001;9:15–25.
2. Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov>. Accessed at 6/6/2010.
3. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DFE, ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. Oxford University Press, 2002, New York, NY, Sayfa. 127–44.
4. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of oro-facial clefts. *Hum Mol Gen* 1999;8:1853-9.
5. Rollnick BR, Pruzansky S. Genetic services at a center for craniofacial anomalies. *Cleft Palate J* 1981;18:304–13.



6. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: Data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J* 2011;48:66-81.
7. Couly GF, Coltey PM, Le Douarin NM. The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 1993;117:409-29.
8. Hinrichsen K. The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1985;98:1-79.
9. Yoon H, Chung IS, Seol EY, Park BY, Park HW. Development of the lip and palate in staged human embryos and early fetuses. *Yonsei Med J* 2000;41:477-484.
10. Sperber GH. Formation of the primary and secondary palate. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002: 5-24.
11. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 1992;51:323-32.
12. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004;26:7-16.
13. Schliekelman P, Slatkin M. Multiplex relative risk and estimation of the number of loci underlying an inherited disease. *Am J Hum Genet* 2002;71:1369-85.
14. Spritz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:556-60.
15. Rotten D, Levailant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:402-11.
16. Maarse W, Bergé SJ, Pistorius L, van Barneveld T, Kon M, Breugem C, Mink van der Molen AB. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:495-502.
17. Glenn OA. MR imaging of the fetal brain. *Pediatr Radiol* 2010;40: 68-81.
18. Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT, Vandenbussche FP, van Buchem MA, Valk J, van Vugt JM. Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:364-72.
19. Lopoo JB, Hedrick MH, Chasen S, Montgomery L, Chervenak FA, Goldstein R, Hoffman WY, Harrison MR, Longaker MT. Natural history of fetuses with cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:34-8.
20. Chmait R, Pretorius D, Moore T, Hull A, James G, Nelson T, Jones M. Prenatal detection of associated anomalies in fetuses diagnosed with cleft lip with or without cleft palate in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:173-6.
21. Gillham JC, Anand S, Bullen PJ. Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:410-5.
22. Davalbhakta A, Hall PN. The impact of antenatal diagnosis on the effectiveness and timing of counseling for cleft lip and palate. *Br J Plast Surg* 2000;53:298-301.
23. Robin NH, Baty H, Franklin J, Guyton FC, Mann J, Woolley AL, Waite PD, Grant J. The multidisciplinary evaluation and management of cleft lip and palate. *South Med J* 2006;99:1111-20.
24. Montagnoli LC, Barbieri MA, Bettiol H, Marques IL, de Souza L. Growth impairment of children with different types of lip and palate clefts in the first 2 years of life: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:461-4655.
25. Vargervik K, Oberoi S, Hoffman WY. Team care for the patient with cleft: UCSF protocols and outcomes. *J Craniofac Surg* 2009;20 Suppl 2:1668-71.
26. Singh AK, Nandini R. Bilateral cleft lip nasal deformity. *Indian J Plast Surg* 2009;42:235-41.
27. Oneida A. Arosarena, MD Cleft Lip and Palate. *Otolaryngol Clin N Am* 2007;40:27-60.
28. Lohmander A, Friede H, Elander A, Persson C, Lilja J. Speech development in patients with unilateral cleft lip and palate treated with different delays in closure of the hard palate after early velar repair: a longitudinal perspective. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40:267-74.
29. Lilja J. Alveolar bone grafting. *Indian J Plast Surg* 2009;42 Suppl:S110-5.
30. Yu W, Serrano M, Miguel SS, Ruest LB, Svoboda KK. Cleft lip and palate genetics and application in early embryological development. *Indian J Plast Surg* 2009;42 Suppl:S35-50.
31. Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic factors and orofacial clefting. *Semin Orthod* 2008;14:103-14.

