

Dudak-Damak Yarıklarına Neden Olan Aday Genler

Candidate Genes for Cleft Lip and Palate: Review

Mine YILDIRIM,^a
Figen SEYMEN^a

^aPedodonti AD,
İstanbul Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 11.05.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mine YILDIRIM
İstanbul Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
mineyildirim1982@gmail.com

ÖZET Dudak-damak yarıkları yüz deformiteleri içerisinde en sık görülen konjenital anomalilerden biridir. Irklara göre değişik oranlarda görülmektedir. Siyah ırkta nadir görülürken, doğulu sarı ırkta çok daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir. Cinsiyete göre ise erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Türkiye’de dudak ve damak yarıkları için %0,95, bu oranın içerisindeki izole damak yarıkları anomalisinin görülme sıklığı ise %0,77 olarak bildirilmiştir. Toplumların genelinde ise her 750-1000 canlı doğumda bir rastlanmaktadır. Dudak-damak yarıklarının etiyojisi tam olarak açıklanamamasına karşın, bu anomalinin embriyolojik yaşamda embriyo üzerine etki eden faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar dudak-damak yarığının, embriyolojik gelişimin ilk sekiz haftası içerisinde ortaya çıktığını göstermektedir. Dudak ve damağı oluşturan yüz çıkıntılarının gelişimsel aşamaları genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Günümüzde dudak-damak yarıkları ile ilişkilendirilmiş aday genler *MSX1*, *MSX2*, *PAX9*, *BCL3*, *P63*, *D4S192*, *RARA*, *MTHFR*, *RFC1*, *GABRB3*, *PVR*, *PVRL1*, *PVRL2*, *TGF α* , *TGF β 1*, *TGF β 2*, *TGF β 3*, *IRF6*, *TBX10*, *TBX22*, *SATB2*, *FGFR1*, *F13A*, *ET1*, *DLX2*, *OFC1*, *AP2*, *FOXE1*, *GLI2*, *JAG2*, *LHX8*, *SKI*, *SPRY2*, *PTCH*, *RYK*, *GBRB3*, *CRTL1*, *LAMB2* olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda elde edilen verilerin hâlâ çok karışık olduğu ve henüz tamamen açıklık kazanmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle, hastalığa neden olan genlerin ve etkileyen çevresel faktörlerin belirlenmesi ve gelecekte dudak-damak yarıklarına yol açan genlerin bilinmesinin sorumlu genler üzerine yapılacak olan çalışmalarda kolaylık sağlayacağı belirtilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yarık dudak; yarık damak; genetik

ABSTRACT Cleft lip and palate (CLP) is one of the most common congenital malformation in the facial deformations. Cleft lip and palate are different rates according to race. It is reported that black race is rare, eastern yellow race is more often. According to gender, more common in boys than girls were reported. The incidence of cleft lip and palate has been reported as 0.95% in overall cleft lip and palate and 0.77% in isolated cleft palates in Turkish population. Prevalence varies between populations, with an average of 1/750-1000. The etiology of CLP is mostly unknown, and it is thought that the factors that may influence embryologic period. Researchs show that cleft lip and palate, embryonic development has emerged within the first 8 weeks. Development process of facial tissues is affected by enviromental and genetic factors. Today, associated candidate genes for cleft lip and palate were reported as; *MSX1*, *MSX2*, *PAX9*, *BCL3*, *P63*, *D4S192*, *RARA*, *MTHFR*, *RFC1*, *GABRB3*, *PVR*, *PVRL1*, *PVRL2*, *TGF α* , *TGF β 1*, *TGF β 2*, *TGF β 3*, *IRF6*, *TBX10*, *TBX22*, *SATB2*, *FGFR1*, *F13A*, *ET1*, *DLX2*, *OFC1*, *AP2*, *FOXE1*, *GLI2*, *JAG2*, *LHX8*, *SKI*, *SPRY2*, *PTCH*, *RYK*, *GBRB3*, *CRTL1*, *LAMB2*. However they have been reported that results about candidate genes still remain unclear. Therefore, it has been reported determination of both environmental and genetic factors may play an important role in the future studies about identification of candidate genes for CLP.

Key Words: Cleft lip; cleft palate; genetics

doi: 10.5336/dentalsci.2011-22808

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2015;21(2):128-36

Dudak-damak yarıkları, embriyolojik dönemde çeşitli nedenlerden dolayı yüz bölgesindeki yapıların birleşmesindeki hata nedeni ile ortaya çıkan bir anomali olarak tanımlanmaktadır. Yüz deformiteleri içerisinde en sık görülen konjenital anomalilerden biri olduğu belirtilirken, toplumların genelinde her 750-1000 canlı doğumda bir rastlandığı bildirilmektedir.¹⁻¹⁴

Dudak-damak yarıkları ırklara göre değişik oranlarda görülmektedir (Tablo 1). Siyah ırkta nadir görülürken, Doğulu sarı ırkta çok daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir. Erkekler 2/3 oranında daha fazla etkilenirken; izole dudak yarığı erkeklerde, damak yarığı ise kızlarda daha sık görülmektedir. Sol tek taraflı yarığın görülme sıklığı sağ tek taraflı yarıklara göre iki kat fazla iken, çift taraflı yarığın görülme oranı daha az olarak bildirilmiştir.^{1,6,14,16} Ayrıca, yapılan bir istatistiksel değerlendirmeye göre dudak-damak yarıklı bireylerin ailelerinde lösemi ve lenfoma gibi kanser tiplerinin görülme oranının yüksek olduğu belirtilirken; dudak-damak yarığı ile doğan erkek bireylerde akciğer kanseri, kadın bireylerde ise beyin ve göğüs kanseri gelişme riskinin arttığı belirtilmektedir.¹³

Türkiye’de dudak-damak yarıklı bireylere ilişkin az sayıda istatistiksel çalışma bulunmaktadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1988-2005 yılları arasındaki 17259 canlı doğumun 5/10000’inde dudak-damak yarığı saptandığı bildirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan başka bir çalışmada ise 1229 yarığın dudak-damak vakasının %19’unu izole dudak, %35,6’sını izole damak, %45’ini de hem dudak hem damak yarığının oluşturduğu bildirilmiştir.²³

TABLO 1: İrklara göre dudak-damak yarıklarının görülme sıklıkları.^{1,12-22}

Etnik	Sıklık
Afrika	0,4/1000
Kafkasya	0,9/1000
Amerika Birleşik Devletleri	0,4-1,7/1000
Asya	1,4/1000
Türkiye	1-2/1000
Batı Avrupa	1,3-1,9/1000
Kuzey Avrupa	2,1/1000

Dudak-damak yarıklarının etiyojisi tam olarak açıklanamamasına karşın, bu anomalinin embriyolojik yaşamda embriyo üzerine etki eden faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar, dudak-damak yarığının embriyolojik gelişimin ilk sekiz haftası içerisinde ortaya çıktığını göstermektedir.^{4,24,25}

Yüz gelişiminin büyük bölümü 4-8. haftalar arasında gerçekleşmekte ve 10. hafta sonunda anlaşılır bir yüz görünümü ortaya çıkmaktadır. Branşiyal arkların proksimalindeki yüz taslağında, ektodermin her iki yanında kabartılar belirlemektedir. Nazal plakot adı verilen ve bu kabartılardan medial ve lateral nazal çıkıntılar gelişmektedir. İki taraflı medial nazal çıkıntıların ortasında frontonazal çıkıntı belirlemektedir. Nazal plakotların hemen altında, mandibüler arkın proksimalinde maksiller çıkıntı oluşmaktadır. Yüz gelişimi sürecinde medial nazal çıkıntı, lateral nazal çıkıntı ve maksiller çıkıntı birleşerek normal burun, üst dudak ve damak yapılarını oluşturmaktadır. Maksiller çıkıntı ile medial nazal çıkıntının birleşmesi sonucu oral ve nazal kaviteler birbirlerinden ayrılmaktadır. Medial nazal çıkıntının mediale hareketi ile filtrum, Cupit yayı, burun ucu, premaksilla ve nazal septum oluşmaktadır. Maksiller çıkıntı ise üst dudakın lateral bölümü ile yanağın üst kısmını oluşturmaktadır. Burun kanatları lateral çıkıntıdan gelişmektedir. Medial nazal çıkıntıların mediale birbirlerine doğru hareketi sırasında bunların arasındaki frontonazal çıkıntı kranial tarafa yönelerek alın ve nazal dorsumu yapmaktadır. Mandibüler çıkıntı alt çeneyi, alt dudak ve yanağın alt bölümünü oluşturmaktadır.^{1,6,25,26} Dudak ve damak bölgeleri embriyojenik birincil ve ikincil damaktan meydana gelmektedir. İntrauterin hayatın 5 ve 6. haftalarında sağ ve sol üst çene çıkıntıları (burjon) ve nazal çıkıntıların birleşmesiyle birincil (ilkel) damak oluşmaktadır. Birincil damak; dudak, ön dişlerin alveolü, ön damak ve insizal foramen oluşumuna; ikincil damak geri kalan sert damağın ve yumuşak damağın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Sekizinci haftada üst çene çıkıntılarında ortaya çıkan palatinal çukurlar ile burun septumunun orta hatta birleşmesiyle ikincil damak meydana gelmektedir. Yüz çıkıntılarının, birleşme yerlerinin zayıf olmasından ve gelişimin herhangi bir aş-

masındaki duraklamalardan etkilenebildikleri belirtilmektedir.^{1,12,16,25-27}

PRİMER DAMAK YARIĞI

Üst dudak ve arkada insiziv foramene kadar olan yapılar (premaksilla) primer damak olarak isimlendirilmektedir. Üst dudağı oluşturan yapılardan mediyal nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntının tek tarafta birleşmemesi tek taraflı dudak yarığını, iki tarafta da birleşmemesi çift taraflı dudak yarığını oluşturmaktadır. Embriyolojik etkilenmenin zamanlamasına ve birleşme oranına bağlı olarak komplet (tam) veya inkomplet (tam olmayan) yarıklar meydana gelmektedir.^{6,26}

Mediyal nazal çıkıntılarının mediyale hareketi sonrasında orta çizgide birleşme olmaz ise median dudak yarığı ortaya çıkmaktadır. Maksiller çıkıntı ile mandibüler çıkıntının laterallerde birleşemesi makrostomi veya lateral yüz yarığı denilen durum ile sonuçlanmaktadır. Dudak yarıkları ile beraber insiziv foramen önündeki damak bölümünde de yarıklar görülebilmektedir. Komplet dudak yarıklarında primer damağı oluşturan tüm yapılarda tek veya çift taraflı yarık olabilmektedir. Medial nazal çıkıntılar ile frontonazal çıkıntının birleşmesi sonucu median damak çıkıntısı oluşmaktadır. Bu çıkıntı her iki lateralde maksiller çıkıntının uzantısı olan lateral damak çıkıntıları ile birleşerek premaksillayı oluşturmaktadır. Bu birleşme meydana gelmez ise primer damağın premaksilla bölümünde tek veya iki taraflı yarık ortaya çıkmaktadır.²⁶

SEKONDER DAMAK YARIĞI

Primer damak yapılarının oluşumunu takiben 8. haftada lateral damak çıkıntıları (maksiller çıkıntının medial kenarlarından gelişirler) vertikal durumdan horizontal duruma doğru hareketlenmektedir. Lateral damak çıkıntıları bu yukarı ve mediale hareket sırasında dil ile karşılaşmakta ve dil ile eş zamanlı hareket ederek yön değiştirmektedir. Yer değişiminin tamamlanması ile lateral damak çıkıntıları da gelişimini tamamlamakta ve orta çizgide birleşerek sert damağın bir kısmını (insiziv foramenin posterioru) ve yumuşak damağın tamamını oluşturmaktadır. Her iki lateral damak

çıkıntısının orta çizgideki birleşme yeri palatin rafe olarak ortaya çıkmaktadır.²⁶

Sekonder damak yarıkları bifid uvula, submucoz yarık, inkomplet yarık (tam olmayan) ve komplet yarık (tam) olarak sınıflandırılmaktadır. Lateral damak çıkıntılarının yukarıya doğru hareketi, gelişmesi ve birleşmesindeki kusurlar damak yarığı oluşumuna yol açabilmektedir. Sekonder damak yarığı oluşumunu ve derecesini lateral damak çıkıntılarının gelişim sürecindeki engellemelerin zamanı ve şiddeti belirlemektedir. Lateral damak çıkıntılarında meydana gelen defektler daha önce maksiller çıkıntının oluşumu sırasında ortaya çıkan bozukluklardan kaynaklanabilmektedir. Bazı olgularda her iki taraftaki lateral damak çıkıntılarında kaynaklanan birleşme kusuru olabilmektedir (çift taraflı yarık), bazı olgularda ise lateral damak çıkıntılarında birleşme kusurundan tek taraftaki gecikme sorumlu olmaktadır (tek taraflı yarık).^{6,26}

Dudak-damak yarıklarının prenatal teşhisinin, yüz kemiklerinden akustik gölge elde edilmesinin zor olması nedeni ile çoğu zaman yanıtıcı olduğu belirtilmektedir. Teşhis 20-22. gebelik haftaları arası için en uygun zaman olarak bildirilmektedir. Üç boyutlu ultrasonografi (USG) tekniklerinin kullanılmaya başlanması ile prenatal teşhisin doğruluk payı daha da artmaktadır. Üç boyutlu USG ile geleneksel iki boyutlu görüntülemeye göre daha net yüz resimleri elde edilmesiyle yarık hattının tam olarak hangi doğrultuda olduğunun belirlenmesi sağlanmaktadır. Ancak, üç boyutlu USG teknolojisinin kullanımı henüz tam olarak yaygınlık kazanmamıştır.¹

Dudak-damak yarıkları çoğu zaman bir sendromla beraber görülebilmekle birlikte (sendromik dudak-damak yarıkları) (örneğin; Trizomi 13, Meckel sendromu, Stickler sendromu, Treacher Collins sendromu, Van der Woude sendromu, Velokardi-yofasiyal sendrom, Pierr Robins sendromu vs.); tek başlarına da oluşabilmektedir (nonsendromik dudak-damak yarıkları).^{5,16,18,24} Dudak-damak yarığı gözlenen olguların yaklaşık olarak %70'inin bir sendroma bağlı olmaksızın, %30'unun ise bir sendromla birlikte görüldüğü bildirilmektedir.^{15,16}

Non-sendromik dudak-damak yarığı tipinde etkilenmiş bireyde fiziksel veya gelişimsel herhangi başka bir hastalık görülmemektedir. Non-sendromik tipin ise %70'inde dudak/damak yarığı, %5'inde de izole damak yarığı izlendiği bildirilmektedir.^{18,28,29}

Dudak-damak yarıkları karmaşık bir deformite grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama için pek çok sınıflama kullanılmıştır.³⁰

BASİT SINIFLAMA (VEAU 1931)

- Tek taraflı (unilateral) yarık,
- İki taraflı (bilateral) yarık,
- Dudağı etkileyen damak veya burnu içine almayan inkomplet (tam olmayan) yarık,
- Dudak, maksillanın ön kısmı, burun, sert ve yumuşak damağı etkileyen komplet (tam) yarık (Şekil 1-6).

Yerleşimlerine ve yarık tipine göre (Veau 1931)

- İki taraflı tam dudak-damak yarığı,
- Bir tarafı tam, diğer tarafı tam olmayan dudak-damak yarığı,
- Sadece tam dudak yarığı,

- Sadece tam olmayan dudak yarığı,
- Mikroform yarık (Dudakta yara izi şeklinde görülen yarık),
- Sadece tam damak yarığı,
- Sadece tam olmayan damak yarığı (yumuşak damak yarığı),
- Sadece uvula yarığı,
- Submukoz yarık.

Alveoler ve ark. temel olarak alınırsa (Davies - Ritchie 1922);

- Prealveoler (yarık dudak),
- Postalveoler (yarık damak),
- Transalveoler (yarık dudak-damak),

Embriyolojiye göre (Kernehhan-Stark 1958)

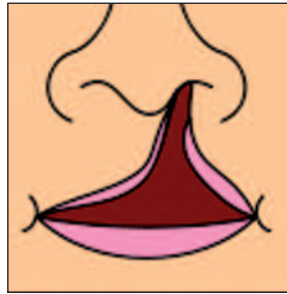
- Primer damak yarığı (insiziv foramen önünde),
- Sekonder damak yarığı (insiziv foramen arkasında).

Sendrom ile birlikte görülüp görülmemesine göre (Schutte ve Murray 1999)

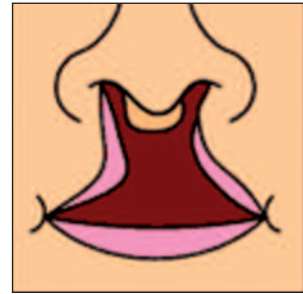
- Non-sendromik dudak-damak yarığı,



ŞEKİL 1: Tek taraflı inkomplet (tam olmayan) yarık.



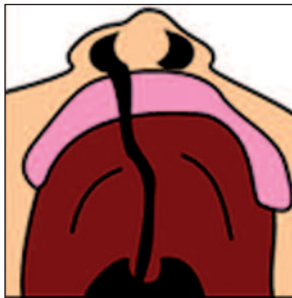
ŞEKİL 2: Tek taraflı komplet (tam) yarık.



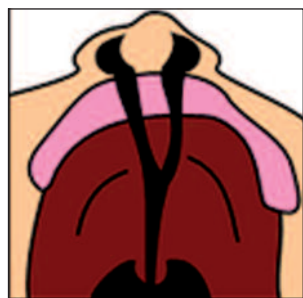
ŞEKİL 3: Çift taraflı komplet (tam) yarık.



ŞEKİL 4: İnkomplet (tam olmayan) damak yarığı.



ŞEKİL 5: Tek taraflı komplet dudak-damak yarığı.



ŞEKİL 6: Çift taraflı komplet dudak-damak yarığı.

- Non-sendromik damak yarığı,
- Sendromik dudak-damak yarığı,
- Sendromik damak yarığı.

DUDAK-DAMAK YARIKLARININ ETİYOLOJİSİ

Dudak ve damağı oluşturan yüz çıkıntılarının gelişimsel aşamaları genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında gerçekleşmektedir. Pek çok genetik ve çevresel faktörün oluşturduğu etkinin toplamının belirli bir hastalığı veya deformiteyi ortaya çıkarmasına “multifaktöriyel etki mekanizması” adı verilmektedir. Dudak-damak yarıklarının embriyogenik sürecindeki bozukluklar da multifaktöriyel etki mekanizması ile açıklanabilmektedir.^{1,2,4,16,21,25,31}

ÇEVRESEL FAKTÖRLER (%60-75)

- Akriba evliliği,
- Annenin yaşı,
- Annenin sigara kullanması,
- Annenin alkol kullanması,
- Annenin hamilelik döneminde enfeksiyon geçirmesi.
- Annenin hamilelik döneminde ilaç kullanması (vazoaktif ilaçlar-psödoepinefrin, aspirin, ibuprofen, amfetamin, antikonvülsan ilaçlar-fenobarbital, dilantin, naproksen, glikokortikosteroid, kortikosteroidler).
- Folik asit eksikliği,
- Vitamin eksikliği (A, B₆, B₁₂).

GENETİK FAKTÖRLER (%25-40)^{2,5,22,26,32}

Yüz deformitelerinin oluşumuyla ilgili yapılan birçok çalışma olmasına rağmen etiyojisi ve patojenitesi hâlâ tam anlamıyla açıklığa kavuşmasa da, yarık dudak-damak oluşumunun genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle meydana geldiği bilinmektedir. Bazı vakalarda sadece genetik veya çevresel faktörler olabildiği gibi, bazı vakalarda hem genetik hem de çevresel faktörler birlikte etkili olabilmektedir. Tek yumurta ikizlerinde dudak-damak yarığı oluşumunun %100 olmaması, genetik faktörlerin tek başına etkili olmadığını göstermektedir.¹⁸ Geçtiğimiz yıllar boyunca yapılan moleküler ve epidemiyolojik çalışmalar, yüz deformitelerinin oluşumunda gen-gen veya gen-çevre etkileşimlerinin önemli bir

role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Çeşitli lokus ve genler, dudak-damak yarıklarının oluşumunda aday olarak gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.^{22,33,34} Hamilelik döneminde anti epileptik ilaç, alkol ve sigara kullanımı, folik asit ve multivitamin eksiklikleri gibi genetik olmayan çevresel faktörlerin dudak-damak yarığı ile ilişkisi ortaya konmasına rağmen, hastalığın genetik temeline dayanan çalışmalar ön plana çıkmaktadır.^{10,13,18,35,36}

Bugüne kadar, sadece aday genlerin analizlerine değil, aday genlerin birbirleriyle bağlantılarına yönelik de genetik çalışmalar yapılmıştır. Aday genler arasında en çok çalışılanı “Transforming growth factor alpha (*TGF-α*)”, “Drosophila msh homeo box homolog-1 (*MSX1*)”, “Transforming growth factor beta (*TGF-β*)”, “B-cell CLL/lymphoma 3 (*BCL3*)”, “Interferon regulatory factor-6 (*IRF6*)”, poliovirus receptor (*PVR*)”, “Paired box 9 (*PAX9*)” olarak görülmektedir.^{16,32,35,37-39} Bazı araştırmacılar, bu genler ile hastalık arasında pozitif, bazıları da negatif ilişki bulmuştur. Pozitif veya negatif ilişkiyi sadece direkt olarak genler değil, çalışmanın yapıldığı popülasyon ve çevresel faktörler de etkilemektedir. Bu genler farklı kalıtım gösterdiklerinden (otozomal dominant, otozomal resesif gibi) dudak-damak yarığı insidans aralığının geniş olabileceği vurgulanmaktadır.^{27,32} Aday genler ile dudak-damak yarıklarının arasında kesin bir bağlantı bulunamamıştır. Hastalığın ortaya çıkmasında birden fazla gen, hatta gen gruplarının çevresel faktörler ile etkileşimi düşünüldüğünde, daha fazla popülasyon taraması ve genetik analiz temeline dayalı sadece vaka bazında çalışmalara değil, büyük aile veya popülasyon çalışmalarına da ihtiyaç duyulmaktadır.^{8,32}

AİLEDE ETKİLENEN BİREY OLMASI DURUMUNDA DUDAK-DAMAK YARIĞI GÖRÜLME OLASILIKLARI^{1,4,11,15,16,33,35}

İlk çocukta bu anomali varsa;

- İkinci çocukta görülme olasılığı %2-4,
- Üçüncüsünde görülme olasılığı %10.

İki anomalili çocuktan sonra;

- Üçüncüsünde görülme olasılığı %20.

Anne ya da babada varsa;

- İlk çocukta görülme olasılığı %5-6.

Hem anne hem de babada varsa

- İlk çocukta görülme olasılığı %25,
- Tek yumurta ikizlerinde %40-60,
- Çift yumurta ikizlerinde %5,
- Kuzenlerde %0,5-1.

PRİMER DAMAK YARIĞI ADAY GENLER

Dudak-damak yarıklarının oluşumunda genetik faktörlerin önemini segresyon analizi yöntemi kullanılarak doğrulayan ilk araştırmacı Andersen olarak bilinmektedir. Son yıllarda ise pekçok araştırmacı, yaptıkları çalışmalarla dudak- damak yarıklarının etiolojisinde rol oynayan genlerin tanımlanmasına katkıda bulunmaktadır.^{1-3,10,11,13,16,18,40}

Günümüzde dudak-damak yarıkları ile ilişkilendirilmiş aday genler *MSX1*, *MSX2*, *PAX9*, *BCL3*, *P63*, *D4S192*, *RARA*, *MTHFR*, *RFC1*, *GABRB3*, *PVR*, *PVRL1*, *PVRL2*, *TGF α* , *TGF β 1*, *TGF β 2*, *TGF β 3*, *IRF6*, *TBX10*, *TBX22*, *SATB2*, *FGFR1*, *F13A*, *ET1*, *DLX2*, *OFC1*, *AP2*, *FOXE1*, *GLI2*, *JAG2*, *LHX8*, *SKI*, *SPRY2*, *PTCH*, *RYK*, *GBRB3*, *CRTL1*, *LAMB2* olarak bildirilmektedir.^{1,3,4,6,8,12-15,27,31,41-46}

“DROSOPHILA MSH HOMEO BOX HOMOLOG-1 (MSX1)”

Bu genin temel vücut fonksiyonlarını başlatacak olan proteinleri şifreleyen ‘homeobox genler’ grubuna dâhil olduğu, 4. kromozom üzerinde bulunduğu, diş ve kafa-yüz iskeleti gelişiminde ve hücre farklılaşmasında önemli görevleri olduğu belirtilmektedir.^{14,21,47,48}

İnsanlarda özellikle azı dişlerinde eksikliğe neden olan *PAX9* geninin, *MSX1* geni ile birlikte oligodontiye neden olabileceği ve yine *MSX1* geninin mutasyonu sonucunda dudak-damak yarıklarının meydana gelebileceği bildirilmektedir. Ancak bu olayların birden fazla nedeni olduğu ve bu genler ile birlikte veya tek başına da bu anomalilerin oluşabileceği belirtilmektedir.^{3,18,31,49-56}

MSX1 ve *PAX9* genlerinin başkalaşımı sonucu diş eksikliğinin olma olasılığı artarken; *TGF- α* ve *MSX1* genlerinde birlikte izlenen mutasyonlar sonucu dudak-damak yarığı oluşma riskinin 9.7 kat

daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu da, gen-gen etkileşimlerinin etiyojideki önemini ortaya koymaktadır.^{29,35}

“PAIRED BOX GENE 9 (PAX9)”

Bu genin transkripsiyon faktörlerinden ‘paired box’ gen ailesinden olduğu, 14. kromozom üzerinde bulunduğu ve diş gelişimi ile daha genel olarak çeşitli organların ve iskeletsel elemanların katı yassı epitellerinin gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir. *AXIN2* ve *MSX1* ile birlikte, insanlarda 20 yaş dişlerinin eksikliğinden sorumlu en önemli gen olarak tanımlanmaktadır.⁴⁸

“INTERFERON REGULATORY FACTOR-6 (IRF6)”

Bu gen interferon düzenleyici transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesidir. 1. kromozom üzerinde bulunmaktadır. *IRF6* geni, damak gibi bağ dokusundan oluşan yapıların oluşumunda görev almaktadır. Ayrıca, diş eksikliğine neden olan en önemli aday genlerden biri olarak belirtilmektedir.^{3,13,35,57}

“T-BOX TRANSCRIPTION FACTOR (TBX22)”

Bu gen ortak DNA bağlayıcı alan paylaşan ‘T-box’ gen ailesindedir. T-box genler düzenleyici ve gelişimsel süreç ile ilgili transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyonların X’e bağlı kalıtsal bozukluklar ve dudak-damak yarıklarına neden olduğu ve insan palatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{35,48}

“POLIOVIRUS RECEPTOR-RELATED (PVRL)”

11. kromozom üzerinde bulunan poliovirüs reseptör ailesine dâhil genlerden biridir. *PVRL1* geni geç palatogenez evresinde palatal kenarların median kaynaşmasında büyük önem taşımaktadır.¹⁵ Otozomal resesif geçiş gösteren Margarita island ekto-dermal displazi ile dudak-damak yarıklarının oluşumunda bu gendeki mutasyonlar rol oynamaktadır.^{18,35,48}

“TRANSFORMING GROWTH FACTOR ALPHA (TGF- α)”

İkinci kromozom üzerinde bulunan biyolojik olarak aktif polipeptidlerden oluşan büyüme faktörleridir. Epidermal büyüme faktörü ile yaklaşık %40 diziliş benzerliği gösterirken, epidermal büyüme faktörü reseptörlerini bağlamak, fosforilasyonu

uyarmak ve mitojenik yanıt oluşturmak için epidermal büyüme faktörü ile yarışmaktadır.⁹

Kraniyofayal gelişim süresince *TGF-α*, birleşen palatal uzantıların medial sınır epitellerini oluşturmada görev alarak ekstraselüler matriks sentezini ve mezenkimal hücre göçünü hızlandırmaktadır.^{12,58}

TGF-α'nın diş eksikliği ve dudak-damak yarıklarının oluşumunda %20 oranında etkin olduğu bildirilmekle birlikte; kutanöz malign melanomaya, göğüs kanserlerine ve oral kanserlere de neden olabildiği bildirilmektedir.⁵⁸

“TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-3 (TGFβ-3)”

Kromozom 14 üzerinde bulunan ve “TGF-beta” ailesinden *TGFβ-3* genini kodlayan proteindir. Bu gendeki mutasyonlar sonucu sendromla birlikte görülmeyen dudak-damak yarıkları oluşabilmektedir. Son yıllardaki çalışmaların sonuçları doğrultusunda *MSX1* ve *TGFβ* allelleri arasındaki etkileşimler sonucu dudak-damak yarığı oluşma riskinin tek başına bu genlerde görülen mutasyonlara göre daha riskli olduğu bildirilmektedir.^{21,35}

TGFβ gen ailesinin hücre proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonundan, ekstraselüler matriks düzenlenmesinden ve epitelyal/mezenkimal dönüşümden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Palatinal dokuların gelişimi süresince *TGFβ1*, *TGFβ2*, *TGFβ3* genlerinde yüksek aktivasyon izlendiği bildirilmektedir.¹²

YAPILAN ÇALIŞMALAR

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yarıkların gelişiminde polimorfik çeşitliliğin rolünün açıklanmasında yardımcı olmuştur. *TGF-α* ile *MSX1* ve diğer ilişkili genlerin klinik olarak tanımlanmasında büyük yol katedilmiştir. Etkilenmiş bireylerde gözlenen dental anomaliler gibi, klinik belirtiler ve yarıkların yaygınlığı daha spesifik olarak bildirilebilmiştir.⁵⁸

Bağlantı ve bağlantı dengesizliği çalışmaları, dudak-damak yarıklarının oluşumunda *MSX1* ve *TGFβ3* ile *MSX1* ve *PAX9* genleri arasındaki ilişki

sonucunda yarık oluşumu riskinin arttığını ortaya koymuştur.^{5,15,22,48,54}

Vieira, dudak-damak yarıklarına neden olan aday genler ve gen-gen, gen-çevre ilişkisini inceleyen tüm araştırmaları değerlendirdiği çalışmasında, *MSX1* ve *TGFβ3* ile *MSX1* ve *TGFα*, *IRF6* ve *MSX1* ile *IRF6* ve *TGFα* arasındaki gen-gen etkileşiminin dudak-damak yarıkları riskini arttırdığını belirtmektedir.¹³

Lidral ve ark., yapmış oldukları geniş bir araştırma ile 5 farklı aday gen tanımlamışlardır. Bunlar *TGFα*, *BCL3*, *DLX2*, *MSX1*, *TGFβ3*'tür. Dudak ve/veya damak yarıkları ile *MSX1* ve *TGFβ3* genleri arasında; damak yarıkları ile *MSX1* geni arasında anlamlı bağlantı tespit etmişlerdir.^{59,60} Özellikle *TGFβ3*, hem hayvan çalışmaları hem de bağlantı dengesizliği çalışmaları baz alındığında güçlü bir aday gen olarak bildirilmektedir.^{34,60-62}

Tanabe, 43 Japon hastadan DNA örneği elde etmiş ve bu örnekleri 73 kontrol hastası ile karşılaştırarak *TGFβ3*'ü de içeren 4 aday geni incelemiştir. Sonuçta vaka ve kontrol grupları arasında *TGFβ3* geninin değişkenleri için anlamlı bir farklılık gözlemediğini bildirmiştir.¹² Diğer yandan son zamanlardaki vaka-kontrol çalışmaları, aile bazlı çalışmalar ve gen araştırmaları yarık gelişiminde *TGFβ3*'ün etkisini ortaya çıkartmıştır.^{12,22,43,61,63} Ichikawa ve ark., dudak-damak yarıklarına neden olduğu düşünülen 7 aday geni Japon popülasyonunda incelemiştir. Bu genler *TGFβ3*, *DLX3*, *PAX9*, *CLPTM1*, *TBX10*, *PVRL1*, *TBX22*'dir. Yüz on iki çocuk ve aileleri ile 192 kontrol hastası arasında yapılan araştırmada, vaka-kontrol analizleri ve aile bazlı dengesizlik testini kullanmışlardır. Sonuç olarak *TGFβ3* belirteçlerinde dudak-damak yarığı riski oluşturabilecek anlamlılık saptanmıştır.⁴⁷

Frazier-Bowers ve ark. yaptıkları çalışmada, *PAX9* geninde oluşacak çerçeve mutasyonunun büyük azı dişlerinde eksikliklere neden olacağını ve bu genin büyük azı dişlerinin gelişiminde önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada, *MSX1* ve *PAX9* genlerinin birlikte, özellikle arka grup dişlerin oluşum evrelerinde etkili olduğu, mutasyonlarında ise bu grup dişlerde eksiklik görülebileceği bildirilmiştir.⁴⁹

Vieira ve ark., 116 olgu/aile üçlüsünü dâhil ettikleri ve kraniofasyal sendromlardan sorumlu olan *FGFR1* ve *IRF6* ile ilişkisini incelemeyi amaçladıkları çalışmalarında, izole dudak yarıkları ve/veya dudak-damak yarıklarının saptandığı Van der Woude Sendromu ve popliteal pterygium sendromuna neden olan *IRF6* lokusunda meydana gelen genetik varyasyonların, insanlarda görülen diş eksikliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁷ Bu ilişkinin özellikle küçük azı diş eksikliğinde saptandığı vurgulanmaktadır. Ayrıca, Kallmann sendromuna neden olan *FGFR1*'de meydana gelen mutasyonların da küçük azı eksikliğine neden olabileceği bildirilmektedir.^{3,13,35,57,64,65}

MSX1 genindeki mutasyona bağlı olarak oluşan ve dudak-damak yarıkları ile karakterize Wolf-

Hirschorn sendromu da kromozomal anomaliler içerisinde yaygın olarak yer alan diğer bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.^{25,66}

Sonuç olarak, modern moleküler biyolojideki gelişmeler ve genetik manipülasyonda uygulanan yeni yöntemler sayesinde tüm genom dizilişlerinin bilinmesinin orofasyal kompleksin embriyojenik gelişim ile ilişkisinde rol oynayan genlerin belirlenmesinde önemli olacağı; çevresel faktörlerin ve genlerin bilinmesinin sorumlu genler üzerine yapılacak olan çalışmalarda kolaylık sağlayacağı, genetik ve diğer hastalıkların tedavisinde gelecek yıllarda sadece hastada değil, ailede de hastalığın etkisini yok etmek açısından büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. J Pediatr Nurs 2000;15(4):242-9.
- Carinci F, Pezetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci P, Tognon M. Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate: a review of international studies and data regarding the Italian population. Cleft Palate Craniofac J 2000;37(1):133-40.
- Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71(10):1509-19.
- Safak T, Akyürek M. [Cleft lip and palate]. Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2003; 3(2):110-23.
- Koillinen H, Lahermo P, Rautio J, Hukki J, Peyrard-Janvid M, Kere J. A genome-wide scan of non-syndromic cleft palate only (CPO) in finnish multiplex families. J Med Genet 2005; 42(2):177-84.
- Lidral AC, Murray JC. Genetic approaches to identify disease genes for birth defects with cleft lip/palate as a model. Birth Defects Res 2004; 70(12):893-901.
- Marazita ML, Lidral AC, Murray JC, Field LL, Maher BS, Goldstein McHenry T, et al. Genome scan, fine mapping and candidate gene analysis of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype-specific differences in linkage and association results. Hum Heredity 2009;68(3):151-70.
- Marazita ML, Field LL, Cooper ME, Tobias R, Maher BS, Peanchitlerkajorn S, et al. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in China: assessment of candidate regions. Cleft Palate Craniofac J 2002;39(2):149-56.
- Molsted K. Treatment outcome in cleft lip and palate: issues and perspectives. Crit Rev Oral Biol Med 1999;10(2):225-39.
- Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population based case-control study of orofacial clefts. Teratology 1999; 59(1):39-50.
- Sivertsen A, Wilcox AJ, Skajaerven R, Vindenes HA, Abyholm F, Harville E, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. BMJ 2008;336(7641):432-4.
- Tanabe A, Taketani S, Endo-Ichikawa Y, Tokunaga R, Ogawa Y, Hiramatos M. Analysis of candidate genes responsible for non-syndromic cleft lip and palate in Japanese people. Clin Sci 2000;99(2):105-11.
- Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. J Dent Res 2008;87(2):119-25.
- Vieira AR, Orioli IM. Candidate genes for non-syndromic cleft lip and palate. ASDC J Dent Child 2001;68(4):272-9.
- Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. Eur J Orthod 2004;26(1):7-16.
- Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. Cleft Palate J 1989;26(3):255-7.
- Lucas VS, Gupta R, Ololade O, Gelbier M, Roberts GJ. Dental health indices and caries associated microflora with unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2000;37(5):447-52.
- Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Genet 2002;61(4):248-56.
- Tomatır AG, Demirhan H, Sorkun HÇ, Köksal A, Özerdem F, Çilengir N. Major congenital anomalies: a five year retrospective regional study in Turkey. Genet Mol Res 2009;8(1):19-27.
- Vieira AR, McHenry TG, Daack-Hirsch S, Murray JC, Marazita ML. A genome wide linkage scan for cleft lip and palate and dental anomalies. Am J Med Genet 2008;146(11):1406-13.
- Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Cooper ME, Marazita ML, Murray JC. *MSX1* and *TGFB3* contribute to clefting in South America. J Dent Res 2003;82(4):289-92.
- Vieira AR, Romitti PA, Orioli IM, Castilla EE. Complex segregation analysis of 1,792 cleft lip and palate families in South America: 1967-1997. Pesqui Odontol Bras 2003;17(2):161-5.
- Tunçbilek G, Özgür F, Balcı S. [Additional malformations and syndromes in 1229 cleft lip and palate patients]. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47(3):172-6.
- Koillinen H, Ollikainen V, Rautio J, Hukki J, Kere J. Linkage and linkage disequilibrium searched for between non-syndromic cleft palate and four candidate loci. J Med Genet 2003;40(6):464-8.
- Murray JC, Schutte BC. Cleft palate: players, pathways, and pursuits. J Clin Invest 2004; 113(12):1676-8.
- Moore KL, Persaut TVN, eds. Yıldırım M, Okar I, Dalçık H, çeviri editörleri. İnsan Embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.

27. Vintner GM, Lo KK, Holder SE, Winter RM, Malcolm S. Exclusion of candidate genes from a role in cleft lip with or without cleft palate: linkage and association studies. *J Med Genet* 1993;30(9):773-8.
28. Beaty TH, Hetmanski JB, Fallin MD, Park JW, Sull JW, McIntosh I, et al. Analysis of candidate genes on chromosome 2 in oral cleft case-parent trios from three populations. *Hum Genet* 2006;120(4):501-18.
29. Suazo J, Santos JL, Carreno H, Jara L, Blanco R. Linkage disequilibrium between MSX1 and non-syndromic cleft lip/palate in the Chilean population. *J Dent Res* 2004;83(10):782-5.
30. Olin WH. Dental anomalies in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod* 1964;34:119-23.
31. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45(4):414-9.
32. Stainer P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Genet* 2004;13(1):R73-R81.
33. Lees M. Familial risks of oral clefts. *BMJ* 2008; 336(7641):396-9.
34. Maestri NE, Beaty TH, Hetmanski J, Smith EA, McIntosh I, Wyszynski DF, et al. Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models. *Am J Med Genet* 1997;73(3):337-44.
35. Wong FK, Hagg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J* 2004; 10(5):331-6.
36. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 1996;53(5): 305-17.
37. Field LL, Ray AK, Cooper ME, Goldstein T, Shaw DF, Marazita ML. Genome scan for loci involved in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in families from West Bengal, India. *Am J Med Genet* 2004;130A(3):265-71.
38. Jugessur A, Shi M, Gjessing HK, Lie RT, Wilcox AJ, Weinberg CR, et al. Genetic determinants of facial clefting: analysis of 357 candidate genes using two national cleft studies from Scandinavia. *PLoS One* 2009;4(4):e5385.
39. Vieira AR, Avila JR, Daack-Hirsch S, Dragan E, Félix TM, Rahimov F, et al. Medical sequencing of candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate. *PLoS Genet* 2005;1(6):64-5.
40. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res* 2007; 86(10):986-91.
41. Satokata I, Maas R. MSX1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6(4):348-56.
42. Lidral AC, Moreno LM. Progress toward discerning the genetics of cleft lip. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(6):731-9.
43. Marazita ML, Murray JC, Lidral AC, Arcos-Burgos M, Cooper ME, Goldstein T, et al. Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32-35. *Am J Hum Genet* 2004;75(2): 161-73.
44. Satokata I, Maas R. MSX1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6(4):348-56.
45. Van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, Van Amstel HK. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000;24(4):342-3.
46. 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.
47. Ichikawa E, Watanabe A, Nakano Y, Akita S, Hirano A, Kinoshita A, et al. PAX9 and TGFβ3 are linked to susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Japanese: population-based and family-based candidate gene analyses. *J Hum Genet* 2006;51(1):38-46.
48. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models. *J Dent Res* 2003; 82(3):162-5.
49. Frazier-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B, King T, et al. A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia. *J Dent Res* 2002;81(2):129-33.
50. Hu G, Vastardis H, Bendhal JA, Wang Z, Logan M, Zhang H, et al. Haploinsufficiency of MSX1: a mechanism for selective tooth agenesis. *Mol Cell Biol* 1998;18(10):6044-51.
51. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, et al. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 2003; 40(6):399-407.
52. Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofacial Res* 2007;10(4):237-44.
53. Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J Dent Res* 2002;81(4): 274-8.
54. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 1992; 5(2):323-32.
55. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nature Genet* 2000;24(1):18-9.
56. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis. New discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2000;117(6):650-6.
57. Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa ARS, Lidral AC, Murray JC. Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis. *Am J Med Genet A* 2007;143(6):538-45.
58. Vieira AR. Association between the Transforming Growth Factor alpha gene and non-syndromic oral clefts: a huge review. *Am J Epidemiol* 2006;163(9):790-810.
59. Lidral AC, Murray JC, Buetow KH, Basart AM, Schearer H, Shiang R, et al. Studies of the candidate genes TGFβ2, MSX1, TGFα, and TGFβ3 in the etiology of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34(1):1-6.
60. Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Leysens NJ, Daack-Hirsch S, et al. Association of MSX1 and TGFβ3 with nonsyndromic clefting in humans. *Am J Hum Genet* 1998; 63(2):557-68.
61. Beaty TH, Hetmanski JB, Zeiger JS, Fan YT, Liang KY, VanderKolk CA, et al. Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. *Genet Epidemiol* 2002;22(1):1-11.
62. Krapels IP, Vermeij-Keers C, Müller M, de Klein A, Steegers-Theunissen RP. Nutrition and genes in the development of orofacial clefting. *Nutr Rev* 2006;64(6):280-8.
63. Sato F, Natsume N, Machido J, Suzuki S, Kawai T. Association between transforming growth factor beta 3 and cleft lip and/or palate in the Japanese population. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(7):1909-10.
64. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996;58(3):551-61.
65. Slavkin HC. Entering the era of molecular dentistry. *JADA* 1999;130(3):413-7.
66. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995;51(2):71-8.