

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

T. C.
DİYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KÜRSÜSÜ
Doç. Dr. HAYRETTİN MUHTAR

DUDAK DAMAK YARIKLI OLGULARDA KLİNİK, GENETİK ARAŞTIRMA VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

(İHTİSAS TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0062251
Tasnif No.	617.5225
	OMA
	1980

Dr. İ. Cemal OMAY

62351
FİŞLENDİ

İÇİNDEKİLER

Sahife No

1- ÖNSÖZ	3
2- GİRİŞ	5
3- MATERYAL - METOD	39
4- BULGULAR	43
5- TARTIŞMA	63
6- SONUÇ	69
7- ÖZET	72
8- LİTERATÜR	74

Konjenital dudak, damak yarığı sorunu, sosyal yönü ile önemli bir problemdir. Şimdiye kadar birçok ülkede konunun çeşitli yönlerini aydınlatmak amacıyla birçok araştırmalar yapılmışsa da etyoloji tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır.

Yurdumuzda da konjenital dudak damak yarığına ilişkin bazı çalışmalar yapılmış, fakat günümüze kadar genetik, epidemiyolojik ve toplum düzeyinde metodik bir araştırma yapılmamıştır. O nedenle Türkiye'deki konjenital dudak, damak yarığı olgularının sıklığı kesinlikle saptanamamıştır. Ayrıca nüfus sayımı istatistikleri verilerinin sıhhatlilik derecesi de tartışma konusudur.

Diyarbakır ve çevresinde bölgenin özelliklerini ortaya çıkaracak birçok araştırma yapılmakta ise de konjenital dudak, damak yarığı üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Yukarda anlatılan sebeplerden dolayı sunacağımız çalışma planlanmıştır. Çalışmamızın amacını şöyle özetliyebiliriz.

1- Diyarbakır ve çevresinde konjenital dudak, damak yarığı sıklığını saptamak,

2- Çeşitli konjenital dudak, damak yarıkları arasından hereditör olanları ayırmak, non hereditör olanların etyolojilerini saptamak,

3- Bunların kalıtsal özelliklerini saptamak,

4- Gen mutasyonuna bağlı konjenital dudak, damak yarıklarında kalıtım şekillerinin sıklığını öğrenmek,

5- Kromozom araştırması yaparak, konjenital dudak damak yarıklarında sayı ve şekilce kromozom düzensizliği bulunup bulunmadığını anlamak,

6- Klinik özelliklerini incelemek,

7- Çevreye özgü kalıtsal veya çevresel bir özellik varsa ortaya koymak.

Konuyu açıklığa kavuşturmak için geniş bir literatür taraması yapılarak, bu değerlere çalışmamıza ilişkin değerler de eklenip, sonuçlar karşılaştırılarak incelendi.

Gerek tezimin hazırlanışında, gerekse ihtisas süresince yetişmemde her türlü yardımını ve ilgisini esirgemiyen Kürsü Başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Hayrettin Muhtar'a ve her konuda yardımını ve ilgisini gördüğüm kıymetli hocam Doç. Dr. Emre Cingi'ye ve Genetik Kürsüsü Başkanı Doç. Dr. Nurettin Başaran'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca Op.Dr. Mehmet Demirel'e ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Cemal Omay

GİRİŞ

EMBRİYOLOJİ:

Dudak, damak yarıklarını incelerken çene kemiklerinin gelişmesinden de bahsetmek gerekir. Çünkü dudak, damak yarıklarının oluşu, çene kemiklerinin oluş hatasından doğmaktadır.

Çene kemiklerinin gelişimini anlamak için 4 haftalık bir embriyonun baş kısmı ventral yüzden incelenirse, enine durumdaki ilkel ağız deliği görülür. Bu deliğin üst kısmında, ön beyin kesiciğinin büyümesi sonucu meydana gelen bir uzantı (Fronto nazal proses) vardır. Ağız girintisinin alt tarafında ise 1 inci bransiyal arkların uzamasından oluşan, sağlı sollu mandibüler proses, yan taraflarda ise, bu prosesin üst tarafında bir burjon şeklinde başlayıp yukarı ve orta hatta doğru uzanan maksiller proses vardır. Embriyon 5 haftalık olunca orta hatta doğru sağlı sollu yaklaşan her iki mandibuler proses, mandibuler arkı yaparlar. Bu şekilde taslak alt çene ve taslak ağız alttan sınırlanmış olarak teşekkül etmiş olur.

Üst çene birleşiminin ise bu kadar basit olmadığı görülür. Bu esnada maksiller proseslere dikkat edilirse, bunların karşılıklı olarak orta hatta birleşmeyip, tersine fronto nazal prosesle, mandibuler proses arasına oduncu kaması gibi girerek onların arasında yandan kalan arayı doldururlar. İntraüterin hayatın 6 cı haftası sonunda nazo frontal prosesin alt kısmında orta hattın iki tarafından birer gutiyer (Nasal groove)(Nasal pits) oluşur (7,31).

Daha sonra nasal pits'lerin ortasında kalan ortadaki çıkıntının da alt tarafında bir gutiyer oluşur ki bu şekilde iki Globuler proses teşekkül eder. Böylece fronto nazal prosesin alt tarafında ikisi sağlı sollu lateral, ikisi globuler olmak üzere 4 çıkıntı oluşmuş olur. Bu esnada oduncu kaması gibi yukarı ve orta hatta doğru uzandığını söylediğimiz maksiller prosesin, fronto nazal proses kitlesinden orbital fissür ile ayrıldığı gö-

rülür.ki bu fgssürün üst kısmında göz teşekkül eder.

Fransızların "bourjon nasal intern" dedikleri globuler prosesler dış yahut lateral proseslerden daha uzundurlar ve maksiller prosesin ucu ile birleşerek hem burun gutiyerini alttan, hem de burun boşluğunu üstten kaparlar. Lateral prosesler daha kısa olduklarından ağız kenarına kadar inmezler ve maksiller proseslerin üst kısmı ile birleşirler. Bu suretle ağız boşluğunun etrafı hemen hemen tamamıyla sınırlanmış olur. Fakat üst kısımda henüz zayıf bir bölge vardır. Globuler prosesle maksiller proses arasındaki birleşme pek sınırlı bir bölgededir. Burada teşekkül eden ve klinikte iki taraflı dudak damak yarıklarında premaksilla veya intermaksilla ismi verilen kısmın orijini oldukça tartışmalıdır. Çünkü burjonlar arasında yapışma tamam olduğundan intermaksillanın hangi burjondan hasıl olduğunu söylemek imkansızdır.

Goethe'nin eski teorisi Coste ve Kölliker'in embriyolojik çalışmalarına dayanır. Buna göre intermaksilla bir taraftan maksiller proses ile birleşen globüler prosesten başlangıcını alır. Lateral proses ağıza kadar inmediğinden, ancak burnun yan duvarının oluşmasına ortak olur. Böylece bilateral dudak yarıklarının anlaşılması, yarık lateral dişle kanin arasından geçerse gayet kolaydır. Fakat klinikte yarıkların büyük bir kısmında fissür santral ve lateral diş arasından geçer.

Albrecht'e göre intermaksiller kemik globüler proses ve lateral prosesten oluşmuştur. Bu ikisi arasında birleşme olmazsa klinikte sık görülen kesici ve lateral diş arası yarık; lateral prosesle maksiller proses arasında birleşme olmazsa o zaman lateral diş ile kanin diş arasında yarık görülür. Bu teori kliniğe tamamen uymakla beraber, embriyolojiye uymamaktadır.

Biondi de ileri sürdüğü teoride intermaksillanın yine iki parçadan oluştuğunu kabul eder. Bu müellife göre parçalardan biri globüler proses, diğeri maksiller prosestir. Fakat gelişme bir tarafın zararına olarak durur. Böylece hangi tarafta büyüme va ise, yarık kesici ile lateral veya

lateral kanin arasında görülür. Bu şekilde Albrecht'in teorisi Biondi tarafından embriyolojiye uygun bir hale getirilmiş ve birçok müellifler tarafından kabul edilmiştir.

Warynski ise son olarak şöyle bir düşünce ileri sürmüştür: İntermaksilla yalnız globüler prosesten doğmaktadır. Fakat bu proseste iki ossifikasyon noktası vardır. Bu iki ossifikasyon noktası arasında kesici ve lateral diş arasındaki sütür bulunur. Bu teoriye göre iki ayrı ossifikasyon noktasından kaynak alan kemiğin birleşmemesi klinikte kesici lateral arasında bir yarıklık, Globüler prosesle maksiller prosesin birleşmemesi ise lateral-kanin arasında bir yarıklık yapar.

Bu uzun izahattan sonra ne olursa olsun intermaksiller kitle ağız deliğinin teşekkülünü tamamlar. Bu suretle globüler proseslerin birleşmesi ile üst dudağın orta kısmı, maksiller prosesle yan kısımları teşekkül eder. Lateral prosesler burnun yan duvarlarını yaparlar. Üst ve alt çene kavisleri yan taraflarda birbirleri ile birleşerek yanakları meydana getirirler. Aynı zamanda ağız yarığını küçültmüş olurlar. Globüler proses ile maksiller prosesin birleşmesi ile olfaktif foset veya nazal gutiyer teşekkül etmiş olur. Bu köprü aynı zamanda ilkel bir damaktır. Bu şekilde burun boşluğu ağız boşluğundan ön kısımda ayrılmaktadır. Arka kısımda ise henüz iki boşluk arasında geniş bir iştirak vardır. Bu iştirak eden kısımda ilkel "Choane" vardır.

İntra üterin hayatın 2 ci ayı sonuna doğru damak şu şekilde tamamlanır: Maksiller proseslerden horizontal birer burjon doğarak orta hatta doğru büyür, ve karşılıklı birleşir. Bunlar palatinal safhalar olup primer koanayı daraltır ve geriye farenks duvarına doğru iterler. Bu suretle taslak damağı yaparlar (7,31).

Dudak ve üst alveoller iki lateral maksiller prosesin ve santral globüler segmentin füzyonundan oluşurlar. Bu füzyon embriyoda 9. ve 13. haftalar arasında oluşur. Bütün dudak yarığı, damak yarığı ve dudak-damak yarığının oluşumu bu 3 elementin füzyonunun yetersiz veya inkomplet oluşu ile meydana gelir (11).

Yumuşak ve sert damakların teşekkülü 7-12 haftalar arasında tamamlanmaktadır. Bu periyot esnasındaki hadiseler sonucu damak yarığı meydana gelmektedir (26).

Bhatia'ya göre palatal proseslerin vertikal pozisyonda kapanması, erkeklerde 7. haftada, kadınlarda ise 8. haftada olmaktadır. Kadınlarda damağın açık kalma süresi erkeklerden daha uzundur. Bu nedenle çevresel etkilenemeye daha yatkındırlar (5).

Canick'e göre, dudaklar gestasyonun 5. veya 6. haftalarında gelişimini tamamlar. Damak bölgesi ise gestasyonun yaklaşık 9. haftasında gelişimini tamamlar (51).

DUDAK VE DAMAĞIN ANATOMİSİ

1- DUDAKLARIN ANATOMİSİ: Dudaklar diş kemerinin ön yüzlerini örttükleri gibi serbest kenarları ile ağız deliğini sınırlarlar. Dudağın serbest kenarlarının iki yanlarındaki birleşme köşelerine comissura labiorum denir. Dudakların ön yüzü (deri yüzü) üst dudakta öne, alt dudakta aşağıya ve öne bakar. Üst dudak üzerindeki oluğa philtrum, dudak ile yanak arasındaki oluğa sulkus nazolabialis, alt dudakta çene ucu-dudak arasındaki oluğa da sulkus mento labialis denir. Dudakların arka yüzü (mukoza yüzü) diş etleri ve diş kemerinin ön yüzüne dayanır. Açık ağız deliğinin genişliği ortalama 40, yüksekliği 55 mm arasındadır. Ortalama olarak rima oris kapalı ağız da 47-53 mm dir.

Dudaklar önden arkaya doğru şu tabakalardan yapılmıştır:

1- Deri (Cutis): Dudak derisi kalındır. Derin tabakalarına mimik kaslar yapışmıştır. Dudakların derisinde kıl follükülleri ve bunlara bağlı olan yağ bezleri çoktur.

2- Kas tabakası: Mimik kas tabakasının büyük bir kısmını m. orbicularis oris yapar. Bu kas ağız deliği çevresinde bulunur. Bu kasta başka

dudaklara m. levator labii superioris, m. levator labii superioris alaeque nasi, m. levator anguli oris, m. depressor anguli oris, m. transversus menti, m. buccinatorius, m. zygomaticus major, m. zygomaticus minor ve m. risorius'dan lifler gelir. Bu kasların birkaçı burada derinin derin yüzüne birkaçı da mukozanın derin yüzüne yapışırlar. Bu kaslardan yalnız m. orbicularis dudakları büzer, diğerleri kaldırır veya gerer, ağız deliğini açarlar

3- Submukoza tabakası ve dudak bezleri: Tela Submukoza et glandulae labiales: Bu kat, kas tabakası ile mukoza arasında olup, ince ve elastik lifleri bulunan gevşek bağ dokusu tabakasıdır. İçinde pek çok küçük bezler de vardır.

4- Mukoza (Tunica mucoza): Dudakların arka yüzünü ve serbest kenarlarını örter.

ARTERLERİ: Büyük bir kısmı A. facialis'ten comissura labiorum'lar hizasında ayrılan A. labialislerden gelir. (A. labialis superior ve inferior). Dudaklar bu arterlerden başka a. infraorbitalis, a. transversa faciei, a. buccalis, a. mentalis ve bazan a. submentalis'ten dallar alır.

VENLERİ: Arterlerle beraber bulunmazlar. Deri altında bulunurlar, zengin bir ağ yaparlar. Üst dudak venleri v. facialis'e, alt dudak venleri ise hem v. facialis'e hem de v. submentalis veya doğrudan v. jugularis internaya açılır.

LENFA DAMARLARI: Üst dudak lenfatikleri submandibuler ganglionlara (nodi lymphatici submandibulares), alt dudak lenfatikleri ise submandibuler ve submental lenf ganglionlarına drene olurlar.

SİNİRLERİ: Motor sinirler, n. facialisten gelir ve dudak kaslarına dağılır. Sensitif sinirler ise infraorbital ve mental sinirlerden gelerek deri, mukoza ve bez tabakalarına dağılırlar.

DAMAĞIN ANATOMİSİ:

SERT DAMAK (Palatum durum): Önden arkaya ve enine çukur olan sert damak önde ve yanda diş çukuru, ve diş kemeri ile sınırlanmış olup, arkada

yumuşak damak ile komşudur. Sert damak 3 tabakadan yapılmıştır

1- Kemik tabakası: Sert damak maksillanın proc. palatinus'u ile damak kemiğinin lamina horizontalis'inin birbirleri ile birleşmesinden yapılmıştır. Sert damağın arka ve yan köşelerinde foramen palatinum majus, orta çizgi üzerinde ve ön tarafında foramen incisivum vardır.

2- Submukoza tabakası: Bu tabaka mukoza ve periost arasında bulunur. Burada bulunan glandların salgı kanalları mukozaya açılırlar.

3- Mukoza tabakası: Kalın ve periosta iyice yapışıktır.

ARTERLERİ: Sert damağın arterleri A. maksillarisin dalları olan a. palatina descendes'ten ve a. sphenopalatina'dan gelir.

VENLERİ: Canalis palatinus major'dan yukarı çıkarlar. Sonra pterigoid pleksusa karışırlar.

LENFA DAMARLARI: Bir yandan diş etlerinin, öbür yandan yumuşak damağın lenfa damarları ile birlikte boyun derin lenfa ganglionlarına giderler.

SİNİRLERİ: Ganglion pterygopalatinum'dan gelir.

YUMUŞAK DAMAK (Palatum Molle): Velum palatinum: Yumuşak damak ağız tavanının 1/3 arka bölümünü ve biraz da ağız arka duvarını yapmaya yardım eder. Yumuşak dakağın ön- alt yüzü ve alt kenarı ile buradaki uvula ve sağlı sollu iki kemer ile aralarındaki fossa tonsillarisler"fauces"adını alır.

Yumuşak damağın yapısında:

1- Fibröz tabaka: Bu tabaka yumuşak damağın 1/3 ön bölümünde bulunur.

2- Kas tabakası: Bunlar her iki yanda 5'er taneden 10 tanedir. Bunlar; m. uvulae, m. tensor veli palatini, m. levator veli palatini, m. palatoglossus, m. palatopharyngeus'dur. Bu kasların 2 rolü vardır. Birincisi yutma esnasında yutağın burun parçasını kapamaktır ki bunu tensor ve levator kaslar yapar. Bu kasların üstaki borusunu genişletip daraltıcı rolleri de vardır. İkincisi de ağız ile yutağın ağız parçasını ve yutağın ağız ve burun parçalarını birbirinden ayırmaktır ki bunu da palatoglossus ve palatopharyngeus'lar yapar.

3- Mukoza tabakası: Yumuşak damağın üst ve alt yüzleri mukoza ile örtülüdür. Alt yüzün mukozası ağız mukozasının uzantısıdır.

4- Submukoza tabakası: Burada dudak, yanak ve sert damaktaki gibi tükrük bezleri bulunur.

ARTERLERİ:

1- A.maksillarisin dallarından a. palatina descendes, canalis palatinus majordan geçerek yumuşak damağa gelir.

2- A.palatina ascendes:A. facialisten ayrıldıktan sonra yumuşak damağa gelir.

3- A.Carotis eksternanın bir kolu olan a.pharyngea ascendens yumuşak damağın arka kemerlerine dallar verir.

VENLERİ :Bunlar iki gruptur. Üst grup burun mukozasının arka venlerine karışarak infratemporal fossadaki ven pleksusuna dökülürler. Alt grupta ise, önce yumuşak damağın yan bölümlerine gider ve burada tonsil ve sublingual venlerle birleşerek v.jugularis internaya dökülürler.

LENFA DAMARLARI: Yumuşak damağın lenfa damarlarının hemen hemen hepsi arkaya, yutağa doğru veya yutağın arkasındaki lenfa ganglionuna veya biventrikülün arka kenarının hemen altındaki gangliona giderler.

SİNİRLERİ: Bunlar motor ve sensitif sinirlerdir.

Motorlar: M.tensor veli palatininin siniri n.mandibularisin otik ganglionundan, öbür kasların sinirleri n. accesoriusun kranial kökünden vagus dallarına atlayan liflerin sonlandığı yutak sınağından gelir.

Sensitif sinirler ise, n. maksillarisin sphenopalatin ganglionundan çıkan damak sinirlerinden (nn. palatini) gelir (52).

DUDAK VE DAMAĞIN FIZYOLOJİSİ:

Dudaklar yüze estetik bir görünüm verdiği gibi, emme, konuşma, yemek yeme ve akciğerlerden gelen havayı kullanma gibi birçok fonksiyonlarda rolü vardır.

Damağın fizyolojisini bilhassa yumuşak damak kaslarının fonksiyonu bakımından anatomisinden ayrı olarak değerlendirmeye imkan yoktur. Damak fizyolojisi ismi altında konuşma ve yutma işi anlaşılır. Shalit fonksiyon esnasında velum, dil ve farengeal duvarın birbirine karşı durumlarına göre 3 pozisyona ayrılmaktadır.

1. Pozisyonda: Damak nazofarenks ve burun boşluğunu, orofarenks ve ağız boşluğundan ayırmadığı gibi, dile de uzak durduğundan bizzat ağız boşluğunu da orofarenksten ayırmaz.

2. Pozisyonda: Damak yükseldiğinden burun boşluğu ve nazofarenksi ağız boşluğu ve orofarenksten ayırır.

3. Pozisyonda: Damakla dil birbirine temas ederek ağız boşluğunu burun ve farenksten ayırır.

Normal soluma, konuşma, çiğneme ve yutma esnasında damak, dilve farenks hissettirmeden çabukça bu vaziyetlerden birinden diğerine geçerek fonksiyonların aksamadan görülmesine çalışır. Burada damak yarık olursa bu fizyolojik aktivite bozulur.

1- Damak yarıklarında soluma ancak bir vaziyetten bozulur. Açık ağızla burundan nefes almak, ağız boşluğu ile burun boşluğu birbirinden ayrılmadığından mümkün olmaz.

2- Emmede yukarıda bahsettiğimiz 3. vaziyet hasıl olur. Dil yumuşak damağa yapışarak ağız boşluğunda negatif bir basınç yapar ki yarık damakta bu mümkün değildir.

3- Yarığın sadece yumuşak damağa ait olduğu, sert damağın tam olduğu vakalarda yutma pek bozulmaz.

4- Yutma her ne kadar primer olarak dil, sert ve yumuşak damağın volonter hareketleriyle başlarsa da Landonis'e göre şu hareketleri ayırmak mümkündür.

a- Ağız, orbicülaris oris tarafından kapanır.

b- Çeneler, çeneyi kapayıcı kaslar tarafından birbiri üzerine çekili

c- Dilin ucu, sırtı ve kaidesi sıra ile damağa basınç yaparak ağız içindeki lokmayı geriye farenkse doğru sürükler.

d- Lokma, arcus palatoglossusu geçince palatoglossus kasın retraksiyonu ile dil sırtı yükselerek gerilir. Ve lokmanın tekrar ağız boşluğuna dönmesini imkansız kılar.

e- Artık lokma ön ark ve dil kaidesinin gerisinde farenks üst kısmının iç tarafındadır. Buradan da 3 konstrüktör farenks kasının sıralı kontraksiyonu ile itilerek geçer. Süperior konstriktör kasın fonksiyonu daima yumuşak damağın horizontal olarak yükselmesi ve gğrilmesi ile beraberdir. Bu kas yan ve arka farengeal duvarları yükselmiş ve gerilmiş olan velum arka kenarına doğru çeker. Bu esnada palatofarengeusun kasılması ile yukarı doğru kalkar ve lokmanın yukarı burun boşluğuna kaçmasını engeller.

f- 3 farenks konstriktör ve özofagus kaslarının kontraksiyonu ile lokma aşağıya doğru itilir.

Bu izahattan anlaşılacağı üzere, tam damak yarıklarında bozulmuş olan yutma işi, yalnız yumuşak damağa ait vakalarda dilin veya komşu kasların ödevi üzerine almalarından pek bozulmaz.

Oldfield'e göre nazofarengeal geçidin havaya karşı sıkıca kapanması iyi konuşma için şarttır. Bu meselenin bilhassa tamir cerrahisinde önemi fazladır. Eğer bu kapanış tam olmazsa bilhassa sessiz harflerden yapılan kelimelerin telafuzu, ağızda birikmiş havanın bir kısmının buradan kaçmasına sebep olacağından hakiki tonda ses oluşmaz. Nazofarengeal geçit, biri farenkse diğeri damağa ait olmak üzere 2 kısımdan ibaret olup, bu 2 kısım, ses çıkarma esnasında bir harmoni içinde çalışırlar. Konuşma esnasında bilhassa harflerin telaffuzunda bu elamanların derece derece hareketleri söz konusudur. Ne olursa olsun, konuşma olayı bilhassa damak yarıklarının ameliyatında bugün bir amaç olarak ön planda gelmektedir (7,24).

Çeşitli araştırmacılara göre dudak, damak yarığının çeşitli ülkelerdeki sıklığı Tablo- 1 de dudak yarığının sıklığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil), Tablo-2 de, sadece damak yarığının sıklığı ise Tablo- 3 de özetlendi.

Tablo- 1: Dudak damak yarığının (dudak yarığı, damak yarığı ve dudak-damak yarığı) çeşitli araştırmacı ve ülkelere göre sıklığı.
(9,13,20,35,41,43).

Ülke	Araştırmacı	Görülme sıklığı (1000 de)
A.B.D.	Trusler	1.25
Amerika zencileri	Longenecker ve ark.	0.64
Kafkasyalılar	Greene ve ark.	1.30
Japonlar	Mitani ve Neel	2.34
İzlandalılar	Moller	1.92
Danimarkalılar	Fogh-Andersen	1.82
Avustralyalılar	Brogan	1.72
Tasmanyalılar	Rank ve Thompson	1.66
Rusyalılar	Bulatorskaia	0.80
Pennsylvanialılar	Ivy	1.38
B.Almanlar	Bethmann	0.63
İsrailililer	Azaz	0.54
Finlandiyalılar	Saxen	1.72

Tablo- 2: Dudak yarığının (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) çeşitli araştırmacı ve ülkelere göre sıklığı.(1,5,13,20,37,41,43).

Ülke	Araştırmacı	Görülme sıklığı (1000 de)
A.B.D.	Lorentz ve ark.	1.02
Amerikan zencileri	Longenecker ve ark.	0.44
Türkiye	Erol ve Gürsu	1.10
Kafkasyalılar	Greene ve ark.	0.94
Japonlar	Neel ve ark	1.70
Danimarkalılar	Bhatia ve ark.	1.10
İngilizler	Knox ve Braithwaite	0.96
İsveçler	Böök	1.34
Tasmanyalılar	Rank ve Thompson	1.10
İzlandalılar	Moller	1.80
Hawaii'liler	Morton ve ark.	1.24
Çekoslavakyalılar	Poole	0.60
Finlandiyalılar	Saxen	0.83
Macarlar	Gomez ve ark.	0.84

Tablo- 3: Sadece damak yarığının çeşitli araştırmacı ve ülkelere göre sıklığı (5,9,20,43).

Ülke	Araştırmacı	Görülme sıklığı (1000 de)
A.B.D.	Wallace ve ark.	0.29
Japonlar	Mitani	0.60
Danimarkalılar	Fogh-Andersen	0.36
İngilizler	Wallace ve ark.	0.29
İsveçler	Böök	0.36
Tasmanyalılar	Rank ve Thompson	0.56
İzlandalılar	Moller	0.73
Finlandiyalılar	Saxen	0.86
Kafkasyalılar	Greene ve ark.	0.37
Amerikan Zencileri	Longenecker ve ark.	0.19

Dudak, damak yarığı sıklığı; Avustralya ve Finlandiyalılarda 1.7/1000 ile aynı iken, bu sıklık Amerikan zencilerinde, İsrail ve B.Almanlarda en düşük, Japonlarda ve İzlandalılarda ise en yüksektir (Tablo-1). Damak yarığında çeşitli ülkelerdeki sıklıklar arasında önemli fark bulunmamaktadır (Tablo-3). Araştırmacılar genellikle ırklar arasındaki farklılığın dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte olanlar da dahil) Sıklığı üzerinde etkili olduğunu, fakat sadece damak yarığı sıklığı üzerinde etkili olmadığını bildirmektedir (1,5, 9,20,34,35,37,41,43).

Dudak yarığı sıklığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) Kafkasyalılarda 1/1000 iken Fogh-Andersen bu sıklığın Danimarkalılarda arttığını bildirmektedir (Tablo-2). Buna sebep olarak postnatal mortalitenin az olması

operatif mortalitenin düşük olması, cerrahi tedavi ile anomalisi düzelmiş olan eşler arasında evlenme ve çocuk yapma oranının yüksek olması gösterilmiştir (20).

CİNSİYET DAĞILIMI

Dudak yarığı ve dudak-damak yarığı erkeklerde daha sık, sadece damak yarığı kadınlarda daha fazla görülmektedir (Tablo-5). Bununla beraber bütün ırklarda cinsiyet dağılımı aynı olmamaktadır (3,4,16,20,33,34,35,38,41,50,51).

Tablo-4: Irklara göre erkeklerde yarık deformitesinin sıklığı

YARIK TİPİ	ZENCİLERDE	JAPONLARDA	KAFKASYALILARDA
	Greene ve ark.	Fujino ve ark.	Greene ve ark.
	ERKEKLERDE (%)	ERKEKLERDE (%)	ERKEKLERDE (%)
Total yarıklar	46.5 (E/K:0.87)	52.2 (E/K:1.10)	58.3 (E/K:1.40)
Sadece dudak yarığı	39.0 (E/K:0.64)	46.5 (E/K:0.87)	62.3 (E/K:1.65)
Dudak ve damak yarığı	47.9 (E/K:0.92)	65.7 (E/K:1.92)	66.6 (E/K:1.99)
Sadece damak yarığı	51.9 (E/K:1.08)	34.5 (E/K:0.53)	43.4 (E/K:0.77)

Kobayaski, Japonlarda görülen izole dudak yarığının Kafkasyalılarda görülen cinsiyet oranına uymadığını ve arada önemli farkın bulunduğunu gösterdi (29). Japonlarda Kafkasyalılardan biraz daha fazla oranda kadınlarda görülmektedir. Bununla beraber dudak-damak yarığı ve izole damak yarığının cinsiyet oranları Japonlarda ve Kafkasyalılarda aynıdır. Bu bilgiler Sanui, Kurozumi, Fujino ve ark. Greene ve ark. tarafından da desteklenmektedir. Bunların çalışmalarına göre dudak yarığı zencilerde kadınlarda daha siktir.

Dudak-damak yarığında ise zencilerde kadınlarda hafif bir artma görülmektedir. İzole damak yarığında ise zencilerde erkekler lehine hafif bir artış dikkati çekmektedir. Benzer bulgular Longenecker ve ark. tarafından bildirilmiştir (20,21).

Damak yarığının kadınlarda daha çok görülmesi, bütün ırksal popülasyonlarda gösterilmiştir (16,20,41,50). Buna sadece Greene ve ark. tarafından bildirilen zenciler istisna teşkil eder. Greene ve arkadaşlarına göre bütün yarık tipleri göz önüne alınacak olursa, zenciler arasında bütün yarık tiplerinin büyük bir kısmı kadınlarda görülmektedir (Tablo-4). Bu durum diğer ırklara ters düşmektedir.(20).

Tablo-5: Çeşitli yarık tiplerinin çeşitli araştırmacılara göre cinsiyet dağılımı

Araştırmacı	Erkek/Kadın Dudak yarığı	Erkek/Kadın Damak yarığı	Erkek/Kadın Dudak-damak yarığı
Fraser	1.89	0.80	2.13
Gilmore ve Hofman	1.79	0.85	2.00
Walton	2.63	0.79	2.08
Bear	1.57	0.44	1.62
Mc Cabe	1.80	0.88	1.46

Bütün yarık tipleri için:

Moller'e göre E/K oranı: 1.63, Bear'a göre 1.11 ve Mc Cabe'ye göre 1.17 dir. Dudak yarıklarında (damak yarıklarıyla birlikte olanlar dahil) Robert'e göre E/K: 2 dir. Bu durum erkeklerde kadınlardan daha az predispozan genlere ihtiyaç olduğunu ve etkilenmiş kadınların etkilenmiş erkeklerden daha fazla olarak nesil değişikliklerine sahip olduğunu gösterir (20). Bhatia'ya göre bu tip ya-

17
rıklarda E/K oranı: 2.33 (5). Woolf'a göre (51) bu oran 1.82. Holler'a göre 2 (35) ve Melnick'e göre (34) bu oran 2.31 olarak bulundu.

Csik ve Mather etkilenmiş erkeklerin çoğunda anomalinin sekse bağlı genlerle meydana gelmediğini bildirdiler (38).

Falconer, normal ve yarık anomalili çocuklar arasında cinsiyet dağılımı bakımından önemli bir farkın bulunmadığını bildirmişlerdir (38).

ETYOPATOGENEZ

Dudak, damak yarıkları insanlarda oral facial strüktürleri içine alan, en sık görülen defektlerdendir. Oro-facial defektler bütün anomalilerin yaklaşık % 13 ünü teşkil ederler (20,41).

Dudak, damak yarığının etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Bütün klinik ve genetik araştırmalardan çıkan sonuçlara göre dudak damak yarıklarının etyolojisi tek değildir. Etyolojide birden fazla faktör rol oynar. Dudak damak yarığının bazı hastalarda başka malformasyonlarla birlikte oluşu da etyolojide tek bir faktörün rol oynamadığını göstermektedir (5,13,16,20,35,41,50).

Birçok yazarlar etyolojide rol oynayan faktörleri 3 bölümde incelemektedirler (5,16,20,41,46,50,51):

- 1- Genetik faktörler
- 2- Çevresel faktörler
- 3- Mültifaktöriyel etyoloji

Bilindiği gibi genler otozom veya sex kromozomlarına lokalizedirler. Aynı şekilde yaban tip genlerin değişmesinden oluşan mutant genler otozomal veya sex kromozomal olabilirler. Öte yandan otozomal veya sex kromozomal bir gen dominant yahut ressesif etkili olabilir. Bunlara göre de karakteristik kalıtım kalıpları elde edilir. Gen veya genotipleri doğrudan ortaya koyacak

hiçbir metod bilinmediği için genotipler ancak pedigri veya diğer genetik yöntemlerle kararlaştırılabilir (47,48).

Genetik faktörlerin büyük bir kısmı otozomal resesif bir özellik taşırlar ve "quasicontinuous heredite" modeline uyarlar (5,41,51). Karakter normal dağılım etkisi gösterecek biçimde sürekliyken, bir eşik etkisine bağlı olarak kesintili görülebilir. Buna Gruneberg ve Edwards "quasicontinuous özellik" demişlerdir (47). Zigottan itibaren gelişme sürekli ve bütün olarak devam ederken bir organın gelişme temposunun bozulup gerilemesi eşik etkisi şeklinde tarif edilir.ve normal gelişmeye ayak uyduramayan kesimler kesintili gibi görülürler. Yarık defektlerinin büyüklüğü quasicontinuous karakter ile şöyle izah edilebilmektedir. Anomali oluşumuna neden olan poligenlerin sayısı arttıkça defektin büyüklüğü de artmaktadır. Unilateral dudak yarıklarında kardeşlerde bu anomalinin görülme sıklığı %3.83 iken, bilateral olanlarda bu sıklık % 6.71 e yükselmektedir (51). Predispoze genlerin toplam etkisi defektin büyüklüğünü tayin eder (3).

Çevresel faktörlerin içine bir çok etkenler girer. Bunların başında;

1- Gebeliğin seyri esnasında kullanılan çeşitli ilaçlar (Teratojen olan bu ilaçların başında antiepileptikler, aspirin ve salisilatlar,nitro-je mustard, bazı trankilizan ve barbitüratlar, bazı antibiyotikler, kortikosteroidler, bazı sulfamidler, thallium, arsenik,baryum,selenium).

2- Gebeliğin seyri esnasında geçirilen enfeksiyonlar (Kızamıkçık, toxoplasmosis,newcastle virüsü hastalığı),

3- Gebeliğin seyri esnasında X ışınlarına maruz kalma, fizik ve psişik travmalar, beslenme bozuklukları, iyot, A ve D vitaminleri, riboflavin, biotin, folacin ve pentothenic asit eksikliği,

4- Sfiliz, alkol ve kontraseptifler

5- Hormonal faktörler

6- Anne ve babada meydana gelen bioşimik değişiklikler

7- Annedeki menstrüel ve jinekolojik bozukluklar

8- Anne ve babanın yaşı

9- Çocukların doğum sırası

10- Coğrafi farklılıklar, mevsimler ve sosyo-ekonomik durumlar gelmektedir (5,6,8,13,16,20,25,41,42,45,46,49,50,51).

Bu faktörler klinik ve eksperimental olarak geniş bir şekilde araştırılmış ve araştırılmaktadır. henüz bu konuda son söz söylenmiş değildir(1

Çevresel faktörlerin başında gelen özellikle teratojenler ve hamilelik esnasında geçirilen enfeksiyonlar kromozom anomalilerine neden olabildiği gibi aynı zamanda intrauterin gelişmenin tamamlanmasını da engelliyerek anomali oluşumuna sebep olurlar (13,41,46,50).

Mültifaktöriyel etyoloji içine hem genetik hem de çevresel faktörler birlikte girerler. Dudak, damak yarığı deformitelerinin büyük bir kısmında mültifaktöriyel etyoloji rol oynar (3,4,5,16,33,35,46,51).

Dudak, damak yarığının genetik etkilenmesi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Genetik faktörlerin hemen,hemen hepsi otozomal resesif özellik taşırlar (11,12,16,20).

Bazı nadir olgularda X'e bağlı resesif bir geçiş olduğu bildirilmiştir (20,29).

Smith hereditör kökenli olguların nadiren otozomal dominant olabileceğini bildirdi (34).

Tablo-6: Çeşitli araştırmacıların dudak,damak yarıklarının etyolojik kökenlerine ait bulguları (Dudak yarığı, dudak-damak yarığı, damak yarığı)(3,5,12,16,26,35,39,44,50).

Araştırmacı	Hereditör (%)	Non-hereditör (%)
Smith	25	75
Walton	30	70
Moller	36.3	63.7
Schade	10	90
Knox	11.7	88.3
Fogh-Andersen	40	60
Dronamraju	38.3	61.7
Bhatia	33.33	66.66
Bear	15.12	84.88
Perry	10.26	89.74

Tablo-7: Çeşitli araştırmacılara göre damak yarığına ait bulgular (3,12,16,34).

Araştırmacı	Hereditör kökenli (%)
Fogh-Andersen	19
Melnick	20
Bear	10
Dronamraju	30

Smith, Schade, Walton, Knox, Moller, Fogh-Andersen, Bear, Dronam-
raju, Perry, Bhatia, Melnick, Fraser ve ark. Rank ve Thompson, Spriester-
sbach ve ark, Woolf ve ark. Drillien ve ark. yaptıkları araştırmalarda ol-
guların çoğunun non-herediter, daha azının ise herediter kökenli olduğunu
bildirdiler (3,5,12,16,26,34,35,39,44,50). Bunlardan bazıları Tablo 6 ve 7
de özetlendi.

Dudak yarıklarında (damak yarıkları ile birlikte olanlar dahil) i-
zole damak yarıklarından daha fazla genetik etkilenme mevcuttur (4,17,20,
33,34,35,41,50). Mültifaktöriyel etyoloji damak yarığı için az geçerli,
dudak, damak yarığı için çok geçerlidir (3,4,16,17,20,33,34,35,41,51).

Ian Leck'e göre; dudak yarığında (damak yarığı ile birlikte olan-
lar dahil), farklı ırkların popülasyonları arasındaki değişkenlik, aynı
ırkın, farklı bölgelerindeki popülasyonların arasındaki değişkenlikten yak-
laşık olarak 8 kez daha yüksektir. Bu durum damak yarığı oluşumunda çev-
resel etkilenmenin az rol oynadığını, buna karşın genetik etkinin etyolo-
jide daha kuvvetli rol oynadığını göstermektedir. Damak yarığında, dudak
yarığının aksine olarak çevresel faktörlerin daha çok rolü vardır. Çünkü
damak yarığında ırka bağlı değişkenlik azdır (17).

Mc Kusick; dudak damak yarıklarında genetik model olarak " genetik
heterojenite"nin daha uygun olacağını savunmuştur. Genetik heterojenite,
aynı veya benzer bir hastalığın muhtelif etyolojik faktörlerden meydana
gelmesini kapsar (20).

Dudak damak yarıklarında bazı araştırmacılar kromozom tetkikleri
yaptılar. Bhatia, Subrt ve ark., Surina ve Tajmirova bu anomalinin kromo-
zom anomalisi ile ilgili olmadığını bildirdiler (5,16).

Fogh-Andersen dudak damak yarığı etyolojisinde kromozom anomalisi
bulamadığını, bu malformasyonun kromozom anomalisi ile ilgili olmadığını
sadece multipl defekt gösteren birkaç sendromda kromozom anomalisi bulun-
duğunu bildirdi (16).

Birçok araştırmacılar anne baba yaşı ile anomali meydana gelmesi

arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bazı araştırmacılar (Rank ve Thompson, Fogh-Andersen, De Voss, Peer ve ark, Shapiro ve ark. Oldfield, Ingalls ve ark. Schilli) anne baba yaşı ile yarık deformitesinin meydana gelmesi arasında bir ilişkinin bulunmadığını (16,20), diğer bazı araştırmacılar da (Fraser ve Calnan, McMahon ve McKeown, Mazaheri, Greene ve ark. Woolf ve Danakue, Bardhan, Hay, Moller, Poradowska, Jaworsks, Phair, Gibbens, Kerschbaum, Brodbent, Loretz, Richards, Walton ve Knox) anne baba yaşı ile yarık deformitesinin meydana gelişi arasında ilişkinin bulunduğunu bildirdiler (13,20,35,39,50,51).

Tablo-8: Walton'a göre anne yaşının çeşitli yarık deformitelerine göre dağılımı

Yarık Tipi	ANNE YAŞI					
	24 ve aşağısı		25-34 arası		35 ve üzeri	
	Has.say	%	Has. say.	%	Has.say.	%
Dudak yarığı	8	3.29	10	4.11	5	2.05
Damak yarığı	26	10.70	37	15.23	13	5.35
Dudak-damak Y.	50	20.57	60	24.70	34	14
TOPLAM	84	34.56	107	44.04	52	21.40

Walton, Tablo 8 de görüldüğü gibi dudak damak yarığında anne yaşının en çok 25-34 yaş grubu arasında görüldüğünü saptadı (50).

Mazaheri, dudak, damak yarıklı çocuğu olan annelerin doğum esnasındaki yaşlarının genellikle 30 yaşın üzerinde olduğunu bildirdi (32).

Fraser ve Calnan sadece dudak yarığı ve sadece damak yarığında anomalinin oluşumunda anne yaşının herhangi bir etkisinin bulunmadığını, fakat dudak ve damak yarığı için anne yaşının yüksek olması ile anomali arasında bir ilişkinin olduğunu bildirdiler. Baba yaşı dikkate alındığında yaşın daha yüksek olduğunu bildirdiler (18).

MacMahon ve McKeown anne yaşının dudak damak yarığı kombinasyonu ve izole dudak yarığında etkili olduğunu fakat Fraser ve Calnan'ın aksine sadece damak yarığında anne yaşının etkili olmadığını bildirdiler (30).

Greene ve ark. Anne baba yaşının 35 den yukarı olmasının yarık deformitesini artırdığını bildirdiler (21).

Erol ve Gürsu'ya göre; dudak yarığı deformitesi gösteren çocuklar daha yaşlı annelerden doğmaktadır (13).

Conway; anne yaşının 20 nin altında ve 35 in üzerinde olması halinde deformiteli çocuk doğurma oranının arttığını saptadılar (13).

Bir çok araştırmacılar anomalili çocuğun doğum sırası ile anomali meydana gelmesi arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Araştırmacıların hemen hepsi (Fogh-Andersen, Moller, Knox, Fraser ve Calnan, MacMahon ve McKeown, Wolf ve ark. Bethmann, Barker ve Record) doğum sırası ile yarık deformitesi arasında bir ilişkinin bulunmadığını bildirdiler (16,20,35,50,51). Sadece Canick doğum sayısının artması ile yarık deformitesi sıklığında yükselme olduğunu bildirdi (13).

Bazı araştırmacılar gebeliğin seyri esnasında kullanılan ilaçlar ile dudak damak yarığı oluşması arasında ilişkiyi araştırmışlardır.

Erol ve Gürsu'nun yaptıkları araştırma sonunda 446 dudak damak yarıklı olgunun 10 unda gebeliğin seyri esnasında ilaç kullanıldığını fakat ilaç cinsinin tanımlanmadığını bildirdiler. Bu araştırmacılar gebeliğin seyri esnasında 6 annenin bir enfeksiyon (%1.34), 1 annenin kızamıkçık (%0.22), 2 annenin cinsi belirtilmemiş enfeksiyon (%0.44) geçirdiği, 3 annenin travma (% 0.67), 2 annenin (% 0.44) rontgen çektiirdiklerini saptadılar (13).

Saxen'e göre gebeliğin ilk trimestirinde kullanılan analjezik, kemoterapodik ve antinörotik ilaçlar yarık deformiteli çocukların doğmasına neden olmaktadır. Saxen; dudak damak yarıklı çocuk doğuran ve gebeliklerinin ilk trimestrinde aspirin ve salisilat kullanan anneleri % 14.9 , diğer

antipiretik-analjezik kullanan annelerin % 7, narkotik kullananların % 6.7 sulfonamid kullananları % 6.5, penisilin kullananları % 8.5 ve anti-nörotik kullananları % 6.2 olarak bildirdi. Saxen, ilk trimestirde ilaç tüketimini bütün yarık gruplarında önemli derecelerde yüksek buldu. Annelerin yarısından fazlası ilk trimestirde demir ve vitaminler kullanmıştı. Saxen, demir ve vitamin eksikliğine bağlı yarık deformitesi saptamadı (42).

Walker; teratojen drogların bilhassa trankilizan ve barbitüratların damak yarığına neden olabileceğini bildirdi. Walker, fareler üzerinde yaptığı araştırmalarda trankilizan ve barbitüratların damak yarığı yaptığını ispat etti. Fakat bunun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (49).

Nanda ve arkadaşları fötüsler üzerinde A vitamininin teratojenik etkisinin olduğunu buldular (36).

Jordan ve arkadaşlarına göre fare ve tavşanlarda metothrexate damak yarığına neden olmaktadır. İnsanlarda da buna benzer bir etki vardır. Fakat bunun etki mekanizması bilinmemektedir (49).

Fraser'e göre dilantin ve anti-epileptik ilaçların kojenital malformasyon yapma oranı bilhassa dudak yarığı için yaklaşık olarak % 4-5 dir. Bu oran bir dudak yarıklı çocuğa sahip olan anne babanın aynı anomalili diğer bir çocuğa sahip olma oranına eşittir (17).

Polednak, Fraser, Warburton ve Saxen'e göre anneye ait sitres ile yarık anomalisi arasında ilişki mevcuttur (40).

Yarık deformitesinin beslenme bozukluğu ile ilgisi bulunmamaktadır (11).

Biddle ve Fraser kortizonun farelerde damak yarığı yaptığını bildirdi (6).

Peer ve Briggs vitamin noksanlığının dudak, damak yarığına ve bilhassa sadece damak yarığına neden olabileceğini bildirdi (8).

DAMAK VE DUDAK YARIKLARININ KLİNİK ŞEKİLLERİ:

Dudak damak yarıklarının morfolojik şekilleri hakkında birçok kompleks sınıflandırmalar yapılmıştır. Fergue Anderson ve Gorlin tarafından yapılan sınıflandırmalarda dudak damak yarıkları 5 esas tipe ayrılır (7,20).

1- Yalnız dudak yarığı:

a- Tek taraflı yarıқта, yarık dudağın bir tarafındadır. Bu olgularda yarık $2/3$ olguda solda, $1/3$ olguda ise sağdadır. Dudak yarığı, dudak mukozası hizasında ufak bir çöküklükten, buruna kadar uzanan derin şekillere kadar derece derecedir.

b- İki taraflı dudak yarığı: Bu olgularda dudak yarığı sağlı sollu iki taraftadır. İki taraflı tam olgularda kolumella altında yarığın tam ortasında ayrı bir dudak parçası sarmaktadır. Bu olgularda da yarık derinlikleri iki tarafta da pek çok değişik görünümde olabilir. Örneğin: Bir tarafta hafif mukoza çöküklüğü, karşı tarafta buruna kadar giden bir yarık olabilir.

c- Orta hatta bulunan üst ve alt dudak yarıkları: Çok nadir görülürler. Bu da ayrı bir grup olarak incelenebilir.

2- Yalnız (izole) damak yarıkları:

a- Yumuşak damak yarıkları: Bu olgularda yarık yalnız yumuşak damak tadır. Ve uvula ucundan bütün yumuşak damağı içine alan çeşitli derecelerde görülebilir.

b- Yumuşak ve sert damak yarıkları: Burada yarık orta hat üzerinde foramen incisivum'a kadar uzanır. Fakat onun önüne geçmez. Bazı olgularda yarık yukarıdan itibaren sert damağın ortasına kadar gelir ve orada kalır.

3- Dudak damak yarıkları:

a- Bir taraflı: Yarık hem dudakta, hem de damakta mevcut olup sağ veya soldadır. Bunun sağ veya solda olduğunu anlamak kolaydır. Damak yarığının sağda veya solda olduğunu anlamak için orta hattaki vomer'e bakmalıdır. Eğer yarık ortasında vomer serbest olarak duruyorsa, o zaman damak ya-

rığı iki taraflı, vomer sağ damak parçasına yapışmış sa yarık solda, sol damak parçasına yapışmışsa yarık sağdadır.

b- İki taraflı: Bu olgularda dudak iki taraflı yarık olup, ortada premaksiller denen bir kısım vardır. Damakta da vomer ortada serbest olarak bulunur.

4- Dudak ve alveol yarığı:

a- Tek taraflı: Dudağın bir tarafındaki yarıkla beraber aynı tarafın alveol kemiğinde de yarık vardır. Bu olgularda çıkacak dişlerde de bozukluklar görülür.

b- İki taraflı: Bu vakalarda iki taraflı olarak dudak ve alveol kısmında yarık mevcuttur.

5- Submüköz yarıklar:

Burada damak dışarıdan normal görülür. Dudak da normaldir. Fakat damak teşekkülünde bir noksanlık vardır. Bu olguların bilhassa çocuk konuşmaya başlayınca ses fonasyon bozukluğu görülerek geç farkına varılır. Anatomik olarak 3 şekli vardır.

a- Yalnız yumuşak damakta: Mukoza sağlamdır, altındaki kas tabakası teşekkül etmemiştir.

b- Sert damakta: Mukoza sağlamdır, fakat damağın kemik kısmı yoktur. Bunlarda damağın orta hat üzerinden bir iğne batırılırsa altında kemik olmadığı kolayca anlaşılır.

c- Hem sert hem yumuşak damakta: Mukoza normal olduğu halde kas tabakası ve sert damak kısmı oluşmamıştır. Birçok yazarlar tarafından buna benzer sınıflandırmalar yapılmıştır (20,33,35,46,51).

SEMPTOMLAR

Böyle doğan çocukların görünüşleri öyle tipiktir ki, görür görmez tanımlamak mümkündür. Yalnız bu anomalinin çocukta yapmış olduğu bazı belirtiler vardır ki bunların bilinmesi gerekir.

Dudak damak yarıklı çocuklarda doğuştan itibaren solunumda bir zorluk görülmez. Buna karşılık gıda almaları zorluk arzeder. Yarık sadece dudakta ise çocuk meme ememez. Eğer yarık damakta ise dil ile damak arasındaki negatif basınç temin edilemediğinden yine emme olmaz. Ayrıca ağız-burun boşlukları arasında iştirak olduğundan, ağıza alınan gıdalar burundan gelir ve özofagustan trakeaya kaçarlar. Bu şekilde görülen yutma bozuklukları doğumun ilk haftasında görülür. Bu esnada bebek kendi kendine boynuna ve başına özel bir pozisyon vererek yutkunmayı öğrendiğinden bu problem ortadan kalkar. Ancak çocuk emzirilerek değil de, ya kaşıkla veya geniş delikli bir biberonla beslenmelidir.

Konuşma çağı olan 1.5-2 yaşına kadar başka bir arıza görülmez. Bu yaşta çocuk konuşmaya başladığından damak yarıklarında sese fonasyon bozukluğu dikkati çeker. Böyle çocuklarda burun boşluğu ile ağız boşluğu iştirak halinde olduğundan, ağız mukozasına temas eden yiyecekler burun mukozasına da temas edeceğinden, burada irritan bir rol oynarlar. Bu nedenle daimi bir rinit hali oluşur. Sık olarak bu hal Eustachii borusu aracılığı ile orta kulağa geçer ve orta kulak iltihabına neden olabilir.

Damak yarıklı çocuklarda, tonsil ve vejetasyon adenoidler de ekseriya büyük ve iltihaplı olarak görülürler (7).

DUDAK VE DAMAK YARIKLARININ TİPİ VE LOKALİZASYONU:

çeşitli araştırmacılara göre dudak ve damak yarığı en sık olarak sadece dudak yarığı ise en az olarak görülmektedir (3,4,5,20,22,35,50). Tablo 9 da bazı araştırmacılara göre çeşitli tip yarık deformitelerinin yüzde oranları özetlendi.

Tablo-9: Çeşitli araştırmacılara göre çeşitli tip yarıkların dağılımı (4,12,20,22,33,35,50).

ARAŞTIRICI	YARIĞIN TİPİ		
	Dudak Yarığı %	Damak Yarığı %	Dudak ve Damak Yarığı %
Biggerstaff	25	25	50
Moller	26.45	29.03	44.52
McCabe	14.63	48.44	36.93
Bear	25.84	29.49	44.68
Dronamraju	17.70	51.54	30.76
Walton	10.90	31.60	57.50
Gürsu	23	28.50	48.50

Knox ve Braithwaite'nin Kafkasyalılarda, Fraser ve Calnan yine Kafkasyalılarda, Fujino ve ark. Japonlarda, Longenecker ve arkadaşlarının zencilerde yaptıkları araştırmalarda yarık en fazla solda, sonra sağda ve daha sonra da bilateral olarak bulunmuştur (29). Bu bilgiler Tablo-10 da açıklanmıştır.

Tablo-10: Çeşitli araştırmacı ve ülkelere göre dudak yarığının lokalizasyonu

Dudak yarığının Lokalizasyonu	Kafkasyalılarda Fraser ve Calnan	Japonlarda Fujino ve ark.	Zencilerde Longenecker ve
Bilateral	% 19.4	% 11	% 10
Unilateral	% 80.6	% 89	% 90
Sağda	% 29	% 30	% 32
Solda	% 51.6	% 59	% 58

Bear'a göre İngilterede dudak yarığının lokalizasyonu: Bilateral % 27.46, unilateral % 71.61 ve orta hatta: % 0.93 (3).

Çeşitli araştırmacılar koplet ve inkomplet damak yarıklarını şöyle buldular: McCabe (33) % 69.78 komplet, % 30.22 inkomplet, Bear (3) % 29.93 komplet, % 70.07 inkomplet, Melnick (34) % 64.18 komplet, % 35.82 inkomplet, McCabe ve Melnick'e göre komplet damak yarıkları, Bear'a göre de inkomplet damak yarıkları fazla görülmektedir.

SOSYO-EKONOMİK DURUM:

Erol ve Gürsu 1957-1971 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümüne müracaat eden toplam 443 hastayı, ailenin oturduğu yer, aylık gelir ve sosyal seviyesine göre sosyo-ekonomik durumu kötü, orta ve iyi olarak değerlendirilmiştir. Sosyo-ekonomik durumu kötü olan hastaların sayısını 281 (% 63.45), orta olanların sayısını 95 (% 21.45), ve iyi olanların sayısını 67 (% 15.10) olarak saptamıştır (13).

İLAVE MALFORMASYONLAR:

Fraser ve Calnan, ilave malformasyonlu dudak damak yarıklı olguları % 7 olarak bulmuşlardır. Bu oran kombine dudak damak yarıkları için % 2, izole damak yarıkları için % 13 dür. Knox ve Braithwaite ise İngilterede ilav

malformasyon oranını % 7.5 olarak bildirmektedirler. Dudak damak yarıkları ile beraber bulunan malformasyonların başında makroglossi, mikroftalmi, Pied-bot, mental bozukluklar ve gerilikleri, doğuştan kalça çıkığı, inguinal herni, dış kulak atrezisi ve mikroftalmi gelmektedir (7,15).

TEŞHİS

Teshis inspeksiyonla yapılır. Dudak veya damak yarığının komplet veya inkomplet, bilateral veya unilateral ise sağ sol veya orta hatta oluşu araştırılır.

DUDAK DAMAK YARIKLARINDA TEDAVİ

Dudak damak yarıklarının tedavileri doğumdan itibaren başlar. Burada tatbik edilecek tedavi uzun süreli ve programlı olmaktadır. Çünkü böyle bir çocuğa yapılan bir ameliyatla veya konulan bir protezle tedavi mekanizması sonuçlanmış olmaz. Bundan sonra çocuğa tatbik edilecek konuşma tedavileri ve diş onarımları hiç olmazsa olgun yaşa kadar devam etmelidir.

Bu şekilde doğan çocukta beslenme meselesi önemlidir. Çocuğu beslemenin esas gayesi çocuğa az efor sarfettirmek, mümkün olan en kısa zamanda beslemektir. Aksi halde çocuk yorulur ve yeter miktarda gıda alamadan uykuya dalar. Anne çocuğu beslerken yutmanın zor olmasından dolayı çocuğa ya yan vaziyet vermeli veya dik tutmalıdır. Bu beslemenin ilk günlerde bir damlalıkla yapılması tavsiye edilir. Aksi halde boğaza birden biriye fazla miktarda gıda dolarak nefes borusuna kaçır.

Damak kaslarının gelişmesini sağlamak için bu beslenmenin mümkün olduğu kadar erkenden şişe veya emzikle yapılmasına başlanmalıdır. Burada kullanılan emzikten gıdanın dil tazyiki ile kolayca akabilmesi için deliğin yeter büyüklükte olmasında ayrıca dikkat etmelidir. Bu şekilde çocuğa gerekli miktarda gıda giderek hava yutması da engellenir.

Üst solunum yollarının ve orta kulak iltihabının bu gibi çocuklarda önemli bir komplikasyon teşkil etmesinden dolayı sakınılmaları ve bu amaç ile profilaktik olarak antibiyotik verilmesi gerekir. Çünkü bilindiği gibi işitme meselesi iyi konuşmanın ilk şartıdır.

Dudak yarıklarında tedavi tamamen cerrahidir. Damak yarıklarında ise cerrahi ve protetikdir.

Dudak damak yarıklarında ameliyat için en uygun yaş konusu münakaşalıdır. Fakat bugün bütün amerikan otörlerinin fikrine göre dudak yarıklarında doğumun ilk haftası zarfında çocuk kilo almaya başlayınca ameliyat edilmelidir. Bu suretle:

1- Çocukta damak normal ise, kısa zamanda normal beslenmeye geçme olanakları sağlanmış olur.

2- Çocuk erken yaşta ameliyat olduğundan dikişlerin tutma şansının fazlalığı ve skatrisin belirsiz olması gibi avantajları vardır.

3- Anne ve aile yarık dudaklı çocuğu görerek üzüntülü olmaktan kurtulur.

Eğer dudak yarığı iki taraflı ise 15 gün ara ile önce bir taraf sonra da diğer tarafın ameliyatı yapılır. Ortada premaksilla varsa, bu sayede damak ameliyatının yapılacağı zamana kadar dudakların normal itmesi ile yavaş yavaş geriye giderek normal yerini alır. Aksi halde bu kemik parçasının yerine konması için tabanından küneiform bir kemik rezeksiyonu yapılması gerekir. Bu halde bazen parça beslenmiyerek nekroze olurki, bu da burun çöküklüğünün sürekli bir halde kalmasını doğurur. Onun için premaksillanın muhafazasına mutlaka gayret etmelidir.

Sonuç olarak, dudak yarıklı çocuklarda ilk haftadan itibaren 3 ay zarfında dudak kapatılmış olmalıdır (7,11,19,27,43).

Loré, dudak yarığı ameliyatı için en uygun yaşı doğumdan sonraki ilk 10 ile 14 günlerde olduğunu savunmaktadır. Bu zaman zarfında bebeğin kilo alması ve her bakımdan normal olması sağlanmalıdır (27).

Damak yarığının en uygun ameliyat yaşı konusu çok tartışmalıdır. Fakat genellikle bu ameliyatın erken yaşlarda yapılmasına karşı bir eğilim vardır. Damak ameliyatının amacı, normal fonasyonu elde etmek ve burun ile ağız boşluğunu birbirinden ayırmaktır. Bu bakımdan konuşmanın başladığı 18 - 24 ay arasında yapılması en uygundur.(7,27). Ortalama olarak 1-3 yaş arasında yapılmalıdır (7,11,19,28,43). Ameliyat yaşı büyüdükçe konuşmanın düzelmesi şansı azalmakta, bilhassa 9 yaşından sonra yapılan ameliyatlarda ses düzelmesi imkansız bir hale gelmektedir. İleri yaşlarda damağa protez tatbiki daha uygun olmaktadır. Dudak damak yarığı birlikte olduğu zaman önce dudak yarığının kapatılması ile bunun baskısına bağlı olarak damak yarığı da daralır.

DUDAK-DAMAK YARIKLARININ AMELİYAT KONTRENDİKASYONLARI:

Bu kontrendikasyonlar genel zafiyet dışında bilhassa damak yarıkları için söz konusudur. Bunlar arasında ileri derecede mental bozukluklar, kalp yetmezlikleri, fazla çürük dişler, enfekte tonsiller, yukarı solunum yolları enfeksiyonları ve hemoglobinin % 70 den aşağı düştüğü durumlar sayılabilir. Ameliyattan evvel bu arızaların giderilmesi gerekmektedir.

Cerrahlar ameliyattan sonra 2 zorlukla karşı karşıya gelmektedir. 1- Konuşma bozuklukları, 2- yüz deformiteleri. Konuşma bozukluğunun sebebi nazofarengeal sfenktirin kapanmamasıdır. Bunlardan başka ameliyattan sonra kalmış olan açıklıklarla dişler, dudaklar, üst çene ve burundaki şekil bozuklukları damaktaki çukurluk ve sertlikle kısalık buna eklenir. Yüz deformitelerine gelince: Bunun da 2 sebebi vardır. 1. si ameliyatla daralan dudak ve yanak çevresinin basıncı sonucu dişler ve çenede oluşan deformasyonlardır. 2. si ise ameliyatın üst çene gelişmesine yapmış olduğu geriletici etkidir. Ameliyat yapılmayan kimselerin üst çeneleri alt çenelerine uygun bir şekilde gelişmesine karşılık, ameliyatlı kimselerin üst çeneleri, alt çeneleriyle orantılı bir şekilde gelişmemektedir (7).

Dudak yarıkları kliniğimizde Mirault ve Le Meserie yöntemleri ile tedavi edilmektedirler. Damak yarığında ise Veau tekniği uygulanmaktadır.

Dudak yarıklarının tedavisi cerrahi olmakla beraber, tüm ve başarılı bir sonuç için yardımcı birçok bölüme gerek vardır /Maksiller ortopedist ortodontist, psikolog, psikiyatris, konuşma terapisti gibi) Cerrahi tedavi amaç; fonksiyon ve estetik olarak normal anatomîye uygun bir sonuç almaktır (14).

CERRAHİ TEDAVİNİN TARİHÇESİ

Musgrave'e göre, literatürde dudak yarıklarının cerrahi tedavi tekniğini ilk defa ayrıntılı olarak Franco ve Pare tarif etmiştir. Bugünkü anlamda dudak yarığı ameliyatının gerçek başlangıcı ise Malgaigne ve Mirault isimli Fransız cerrahlarına ait olduğu kabul edilmektedir. Malgaigne 1844 de dudak onarımı için 2 tekniğini tarif etmiş, yine birkaç ay sonra Mirault Malgaigne metodunda küçük bir değişiklik yaparak flep'lerden birine oblig bir insizyon ilavesiyle birbirine daha iyi uymasını sağlamıştır. Dublin'li cerrah Collis 1968 de burun tabanındaki dokudan faydalanarak modifiye Mirault tekniğini ortaya koymuştur. Jalagiuer 1880 de ilk defa burun tabanı ve konstrüksiyonuna el atan kişi olmuştur.

Hagedorn 1884 de Le Mesurier tekniğine temel olacak metodunu tarif etmiş, Rose gerginliği önlemek için konkav insizyon kullanmış, ayrıca burun kanadını şekillendirmek için alar tabanı maksilladan disseke etmiştir. 1912 de Berry ve Leeg, 1930 da Blair ve Brown metodlarını tarif etmişlerdir Bu komplike dudak ameliyatlarının yapılabilmesi ancak anestezinin gelişmesi ile mümkün olabilmektedir.

Le Mesurier'nın 1949 da Hagedorn metoduna dayanan yeni metodunu ortaya koyması bir anlamda dudak onarımında modern devrenin başlangıcı sayılabilir. Gerçekten bundan sonraki ilerlemeler dudak cerrahisinin altın yıllarıdır.

rını oluşturmıştır denebilir. Bu metodta yarığın lateral tarafından hazırlanan quadrilateral flep median tarafa sıkıştırılmıştır.

Le Mesurier vermiyondaki "Cupid's bow" rekonstrüksiyonuna ilk değişen kişi olup, bu nedenle geniş taraftar grubu bulmuştur.

Steffensen ve Brauer daha tabii bir vermilyon ve Cupid's bow elde etmek için dudak dokusunda mukokuteneus çizginin üst kısmında üçgen şeklinde bir eksizyonu Le Mesurier metoduna eklediler.

Tennision, Le Mesurier tekniğini daha da basitleştirerek trianguler flêp metodunu ortaya koydu. Skoog (1958) ve Randall bu metodu modifiye ettiler.

Millard 1958 de döndürme ve ilerletme tekniğini dudak yarığı cerrahisine soktu (81). Son yüzyılda tek taraflı dudak yarıkları için geliştirilen daha önce belirttiğimiz metodlar, bilateral dudak yarığı için de adepte edilmiştir (König, Hagedorn, Owens, Rose, Thompson, Bewey ve Lagg, Veau, Baraky, Padgett ve Stephenson, Millard metodları gibi) (14).

UNİLATERAL DUDAK YARIĞINDA ÇEŞİTLİ CERRAHİ TEDAVİ METODLARI

1- Düz hat tekniği (basit dikiş): Dudağın iç yüzünün "Z" plastisi ile yapılır. Sadece minimal inkomplet dudak yarığında uygulanır. Bu teknikte suture hattı boyunca skatris dokusu kontraktürü olabilir.

2- Trianguler flep:

a- Tennision (Marcks, Randall, Hagerty) Tekniği: İnkomplet ve orta derecedeki komplet yarıklarda tercih edilir. Yarığın lateral kenarına "Z" insizyonu, medial kenarına ise "L" insizyonu yapılır. Dokular karşılıklı olarak suture edilir. Son kısım hemen hemen "Z" şekline benzer. Post operatif komplikasyon olarak philtrum distorsiyonu, dudağın alt bölümünün gerilmesi, aşırı doku kaybı oluşabilir.

b- Millard tekniği (Rotation-advancement = döndürme ve ilerletme tekniği): Minimal ve orta dereceli inkomplet dudak yarıklarında

tercih edilir. Bu tekniğin temeli çift "Z" plastiği şeklinde kapatılmasıdır.

c- Mirault (Blair, Brown, Mc.Dowell) Tekniği: Bu teknikte yarık kenarlarındaki skatris dokusunun eksizyonundan sonra " Z plastiği" uygulanarak yarık kapatılır. İnkomplet ve komplet dudak yarıklarında uygulanabilir. Postoperatif komplikasyon olarak philtrum distorsiyonu olabilir.

d- Jayapath-Huffman-Lierle Tekniği: Tam matematiksel Z plastiği uygulanarak yapılır. Endikasyon ve postoperatif komplikasyonu bir önceki teknikte olduğu gibidir.

3- Rectanguler veya quadrilateral flep: (Le Mesurier, Hagedron, steffensen, Axhausen) Geniş ve büyük komplet ve inkomplet dudak yarıkları için kullanılır. Bu teknikte düz bir hat boyunca skatris bırakacak insizyondan kaçınılır. Sulcus gingivo-buccalis boyunca dudağın her iki kenarı yeteri kadar mobilize edilir. Aynı tarafta bulunan yanak ve ala nasi yaklaştırılır. Yarığın lateral kenarından hazırlanan quadrilateral flep, median tarafa sıkıştırılır. Mukoza, kas ve cilt tabakaları karşılıklı olarak sütüre edilir. Postoperatif komplikasyon olarak philtrum distorsiyonu ve eğer yanak mobilizasyonu yetersiz ise, germe kuvveti tamir edilmiş dudağı karşı tarafa doğru çekilmesi olabilir (27,33).

BİLATERAL DUDAK YARIĞI TAMİRİ (Millard, Veau, Barsky Tekniği):

Prolabium'un mukoza-cilt hattı, rekonstrüksiyonun orta bölgesi için oral astar olarak kullanılır ve muhafaza edilir. Mukoza, adale ve cilt karşılıklı olarak sütüre edilir. Bilateral dudak yarığının ameliyatında pre-maksillanın önü çıkıntılı olması, prolabiumun kısa ve dar oluşu, kolumellanın hemen hemen yok denecek kadar kısa oluşu, yumuşak doku eksikliğinin fazla olması, prolabium'da kas liflerinin yetersiz olması önemli bir problem teşkil etmektedir (14,23,27).

DAMAK YARIĞI TAMİRİ (Veau Tekniği)

1- İnkomplet damak yarığı tamiri: Lateral flep yeteri kadar mobilize edilir. Ameliyat esnasında postpalatin damarların korunmasına dikkat etmelidir. Tabakalar karşılıklı olarak sütüre edilir. İyileşme periyodu esnasında yerleştirilen lateral tamponlar muhafaza edilmelidir. Sert damağın travmasından kaçınılmalıdır.

2- Komplet damak yarığı tamiri: Damak ve septum nasi mukozasının perikondriumunun ve periostun yeteri kadar mobilizasyonu sağlanır. Tabakalar karşılıklı olarak sütüre edilir ve yarık kapatılır.

Damak yarığı tamirinin komplikasyonları:

- a- Postoperatif hava yolu obstrüksiyonu
- b- Ameliyat esnasında kanama
- c- Sütürlerin açılması
- d- Rhinolalia (konuşma bozukluğu)

3- Damak yarığı tamirinde farengeal flep tatbiki: (Stark ve De Hann): Damak yarığı tamirinde farengeal flep, tatbiki, damak plastiği için, ya primer veya segonder bir işlem olarak yapılır. Farenks mukozasını, submukozasını ve m. konstrüktör farengeus superior'u ihtiva eden pediküllü farengeal bir flep kullanılır. Bu pediküllü flep uzun bir süre yerinde bırakılır (28).

MATERYAL VE METOD

MATERYAL:

Araştırma popülasyonunu Aralık 1977 ile Aralık 1979 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden dudak, damak yarıklı 40 olgu oluşturdu. Aynı tarihler arasında Kliniğimize müracaat eden 33.217 hasta tesbit edilmiştir. Olgularımızın 25 i (% 62.5) erkek, 15 i (% 37.5) kızdır. Olgularımızın yarık tipi ve cinsiyet dağılımı Tablo- 11 de verilmiştir.

Tablo- 11: Araştırma grubumuzun yarık tipi ve cinsiyet dağılımı.

YARIK TİPİ	ERKEK		KIZ		ERKEK/KIZ
	No	%	No	%	
Dudak yarığı	16	40	11	27.5	1.45
Damak yarığı	1	2.5	3	7.5	0.33
Dud.ve dam.yarığı	8	20	1	2.5	8
TOPLAM	25	62.5	15	37.5	1.66

METOD:

Materyalimizin niteliğine göre değişiklik gösteren metodlar şöyledir.

- 1- Klinik metodlar
- 2- Laboratuvar metodlar
- 3- Genetik-epidemiyolojik metodlar

1- KLİNİK METODLAR: Genel ve kulak burun boğaz muayeneleri yapılmıştır. Bu muayene ile:

- 1- Dudak damak yarığının bölgemizde görülme sıklığı
- 2- Dudak damak yarığının tipi (Dudak yarığı,damak yarığı veya dudak ve damak yarığı kombinasyonu)

- 3- Lokalizasyonu (yarığın unilateral veya bilateral oluşu, yarığın sağda veya solda oluşu, komplet veya inkomplet oluşu)
- 4- Anne baba arasındaki akrabalık durumu
- 5- Soyda ve kardeşlerde anomali olup olmadığı
- 6- Propositusun doğum sırası
- 7- Doğum sırasında annenin yaşı
- 8- Ailenin sosyo-ekonomik durumu
- 9- Gebelik seyrinde annenin ilaç kullanma, enfeksiyon geçirme ve travma durumları araştırılmıştır.

2- LABORATUVAR METODLAR: Bütün olgularımızda tam kan (Hb, eritrosit, lökosit, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı) tam idrar tahlilleri yapılmıştır. Ayrıca olguların büyük bir kısmında acılık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri ve azotemi yapılmıştır. Hiçbir olguda kan ve idrar muayenelerinde önemli sayılacak bir patolojiye rastlanmamıştır.

3- GENETİK METODLAR:

a- Anemnez alınması ve pedigri çizimi: Her bir olgu için anemnez, hasta büyükse kendinden ve buna ilave olarak anne ve babalarından alınmıştır. Bilhassa genetik anemnezin alınabilmesi için hastaların yakın akrabalarından da bilgi alınmıştır.

b- Sitogenetik araştırma: Anemnez ve pedigri metodları ile hereditör oldukları ortaya konulanlardan 6 kişide ve non-hereditör oldukları düşünülen 4 kişide herhangi bir seçim yapılmaksızın sitogenetik araştırma yapma imkanı bulunmuştur. Bu hastaların periferik kanlarından hazırlanan preparatlarda kromozomal araştırma yapılmıştır. Kromozom araştırması periferik kandan elde edilen lenfositler kullanılarak yapılmıştır.

Teknik aşağıdaki gibidir

- Besiyeri (mikrokültür için) 85 ml TC medium 199 (Difco)
- 15 ml. Fetal Calf serum
- 3 ml. fitohemaglutinin (Bifco-M)
- 2000 Ü. heparin

10.000 Ü penicillin

10.000 mikrogram streptomycin

Yukardaki maddeler birbirleri ile karıştırıldıktan sonra 15 ml.lik kapaklı cam şişelerde 5 ml. paylaştırılırlar. Şişelerin ağzı kapatıldıktan sonra buzdolabının buzluğunda dondurularak saklanır. İstenildiği zaman eritilerek kullanılır.

- Kan alınması ve besiyerine eklenmesi: (mikrokültür) Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanarak buzdolabında dondurulan mikrokültür şişeleri kullanılmadan önce çıkarılır ve avuç içerisinde eritilir. Parmak ucu, kulak memesi topuk yada venadan alınan 0.2-0.5 ml. "tüm kan" besiyeri şişesi içerisine dikkatlice ve steril olarak boşaltılır ve 37 derecelik etüve yerleştirilir.

- Etüvdeki kültür birinci mitoz bölünmesindeki hücreleri elde etmek için 48, ikinci mitoz bölünmedeki hücreleri elde etmek için de 72 saat sonra çıkarılır.

- Kültür içerisine, kültürün 45. yada 69. saatinde, yani kültür çıkarılmadan 3 saat önce hazırlanan kolşisin solüsyonundan 0.1 ml konur.

- Kültür etüvden çıkarılır, santrifüj tüplerine konur ve 5 dakika 800 rpm de santrifüje edilir.

- Üstteki sıvı, yani süpernatant atılır, dipteki hücre kümesi üzerine daha önce hazırlanan hipotonik solüsyondan 5 ml konur ve santrifüje edilir. 6-8 dakika oda ısısında bekletilir.

- Süpernatant atılır, taze hazırlanmış tesbit solüsyonundan 5 ml alınır ve tüp kenarından damla damla hücre kümesinin üzerine konur. Hücrelerin birbirine yapışmasını önlemek için de hemen pipetaj yapılır. Fiksatif eklenen hücreler oda sıcaklığında 1 saat bekletilir. Bu işlem hücreler beyazlaşmaya kadar tekrarlanır (genellikle 3 kez).

- Süpernatant atılır, dipteki hücre kümesinin üzerini örtecek kadar tesbit solüsyonu konur ve suspansiyon yapılır.

- Islak ve temiz lamalar üzerine 1-2 damla hücre suspansiyonu damlatılır
- Lamlar alevden 15-20 cm uzakta tutulup hafif hafif sallanarak kurutulur (tesbit solüsyonu alev almamalıdır)
- Giemsa ile boyanır ve preparat mikroskopta incelenir.

Yukarıdaki tekniğe göre hazırlanıp boyanan preparatlar mikroskop altında bütün sahaları taramak suretiyle tetkik edilip, kromozomların iyi açıldığı, üstüste binmediği, leke, v.b. yabancı cisimlerin bulunmadığı metafaz plakları seçilmiş, sayılmış ve her plaktaki kromozom sayısı saptanmıştır. Daha sonra her olgu için en az 5 metafaz plağının mikroskopik fotoğrafları çekilmiş, agrandisman yoluyla tapları yapılmıştır. Bu fotoğraflardan da kesim ve mikroskopta karşılaştırma suretiyle usulüne uygun karyotipler hazırlanmıştır. Karyotiplerin incelenmesi ile kromozomların sayı ve şekilce değerlendirilmesi sağlanmıştır.

BULGULAR

1- Klinik Bulgular:

Görölme sıklığı: Aralık 1977 ile Aralık 1979 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden dudak damak yarıklı 40 olgu üzerinde bu araştırma yapıldı. Aynı tarihler arasında kliniğimize müracaat eden hasta sayısı 33.217 dir. Bu bulgulara dayanarak bölgemizde dudak, damak yarığı görölme sıklığını 1.20/1000, dudak yarığının sıklığını (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) 1.08/1000, sadece damak yarığı sıklığının 0.12/1000 olduğunu söyleyebiliriz (Tablo- 12). Fakültemizin tüm bölgeye hitap eden bir sağlık kuruluşu oluşu ve bölgemizde dudak damak yarığı ameliyatlarının yalnız kliniğimizde yapılmasından dolayı elde ettiğimiz oranların gerçeği yansıtacak nitelikte olduğu kanısındayız. Bununla beraber bazı hastaların tedavi olmak üzere başka yerlere baş vuracaklarını da düşünürsek bölgemizde dudak damak yarığı sıklığının elde ettiğimiz oranlardan daha da yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo- 12: Dudak damak yarıklarının bölgemizde görölme sıklığı

Yarık Tipi	İnsidans
Dudak yarıkları (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil)	1.08/1000
Damak yarıkları	0.12/1000
TOPLAM	1.20/1000

Araştırma grubumuzda 27 olguda (% 67.5) dudak yarığı, 4 olguda (%10) damak yarığı ve 9 olguda da (%22.5) dudak ve damak yarığı kombinasyonu bulundu. Bu bulgulara göre bölgemizde en çok dudak yarığı, en az da izole damak yarığı görölmektedir (Tablo- 13).

Dudak yarığının (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) lokalizası-

yonu araştırıldığında 9 olguda (% 25) yarık sağda, 22 olguda (% 61.11) yarık solda, 4 olguda (% 11.11) yarık bilateral, 1 olguda ise (% 2.78) yarık orta hatta bulundu. Bu bulgulara göre, yarık en fazla solda, sonra sağda, en az da bilateral ve ortada olarak görülmektedir (Tablo- 14).

Damak yarıklı hastalarda (dudak yarığı ile birlikte olanlar dahil), 10 olguda (% 76.92) inkomplet, 3 olguda ise (% 23.08) komplet yarık bulundu.

Cinsiyet dağılımı araştırıldığında; toplam 40 olgunun 25 i (% 62.5) erkek, 15 i (% 37.5) kız, erkek/kız oranı:1.66; 27 dudak yarıklı olgunun 16 sı (% 40) erkek, 11'i (% 27.5) kız, erkek/kız oranı: 1.45; 9 dudak ve damak yarıklı olgunun 8 i (% 20) erkek, 1 i (% 2.5) kız, kız/erkek oranı: 8; 4 damak yarıklı olgunun 1 i (% 2.5) erkek, 3 ü kız olup erkek/kız oranı: 0.33 bulundu(Tablo- 11). Bu bulgulara dayanarak dudak yarıkları ve dudak-damak yarıkları kombinasyonu erkeklerde daha fazla görülmekte, damak yarığı ise kızlarda daha fazla görülmektedir. Dudak yarığı erkeklerde kızlara oranla 1.66 kerre daha fazla, dudak-damak yarığı kombinasyonu 8 kerre daha fazla olarak bulundu. İzole damak yarığı ise kızlarda erkeklere göre 3 kerre daha fazla görülmektedir.

Tablo-13: Olgularımızın yarık tipi dağılımı

Yarık Tipi	No	%
Dudak yarığı	27	67.5
Damak yarığı	4	10
Dudak ve damak yarığı	9	22.5

Tablo- 14: Dudak yarıklarının (damak yarıkları ile birlikte olanlar dahil) lokalizasyonu.

Yarık lokalizasyonu	No	%
Yarık sağda	9	25
Yarık solda	22	61.11
Yarık bilateral	4	11.11
Yarık orta hatta	1	2.78

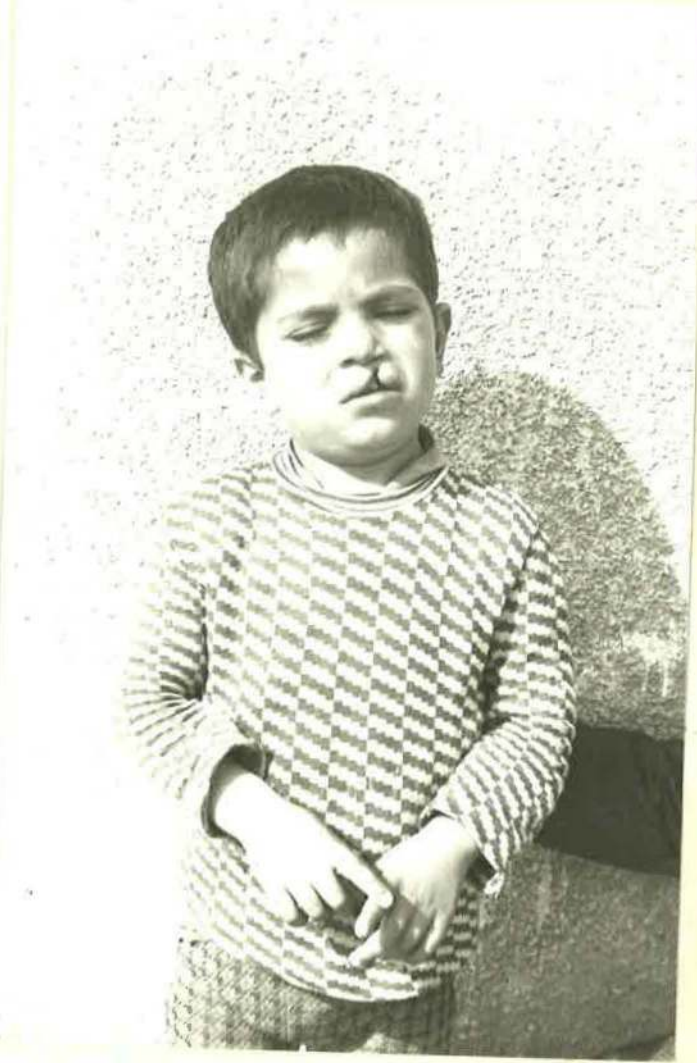
Olguların etyolojik dağılımı Tablo-15 de özetlenmiştir.

Tablo- 15: Olguların etyolojik dağılımı

Etyoloji	No	%
Hereditör	12	30
a- Otozomal resesif	7	17.5
b- Anne baba kandaş evliliği	5	12.5
Non-hereditör	28	70

Tablo- 16: Hereditör kökenli olguların yarık tiplerine göre dağılımı

Yarık Tipi	No	%
Dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil)	10	83.33
Damak Yarığı	2	16.67

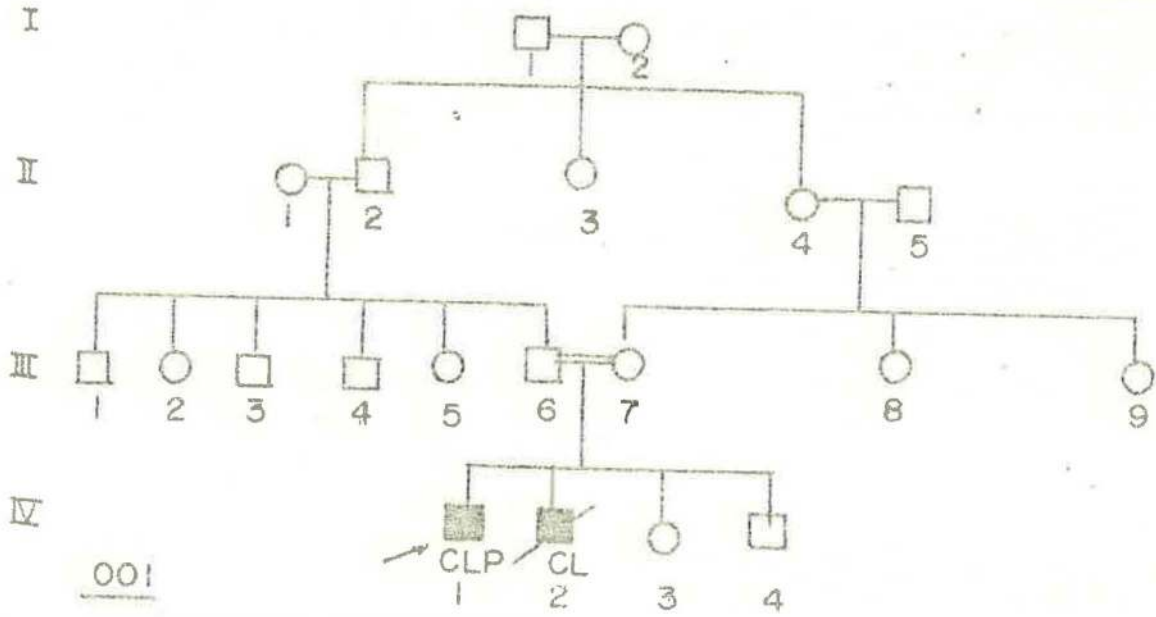


Resim- 1,2: Komplet sol üst dudak yarıklı (sağdaki resim)
İnkomplet sol üst dudak yarıklı (soldaki resim)
hastamız.

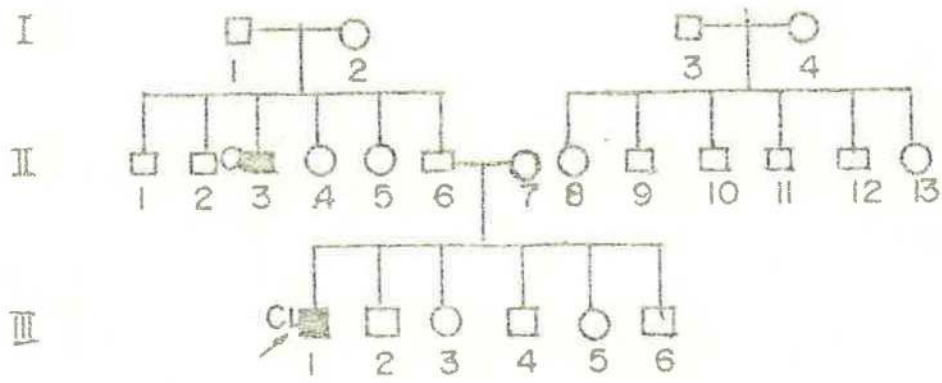


Resim- 3,4: Komplet sağ üst dudak ve komplet damak yarıklı
 (sağdaki resim) ve ĩnkomplet sağ üst dudak yarıklı
 (soldaki resim) iki hastamız.

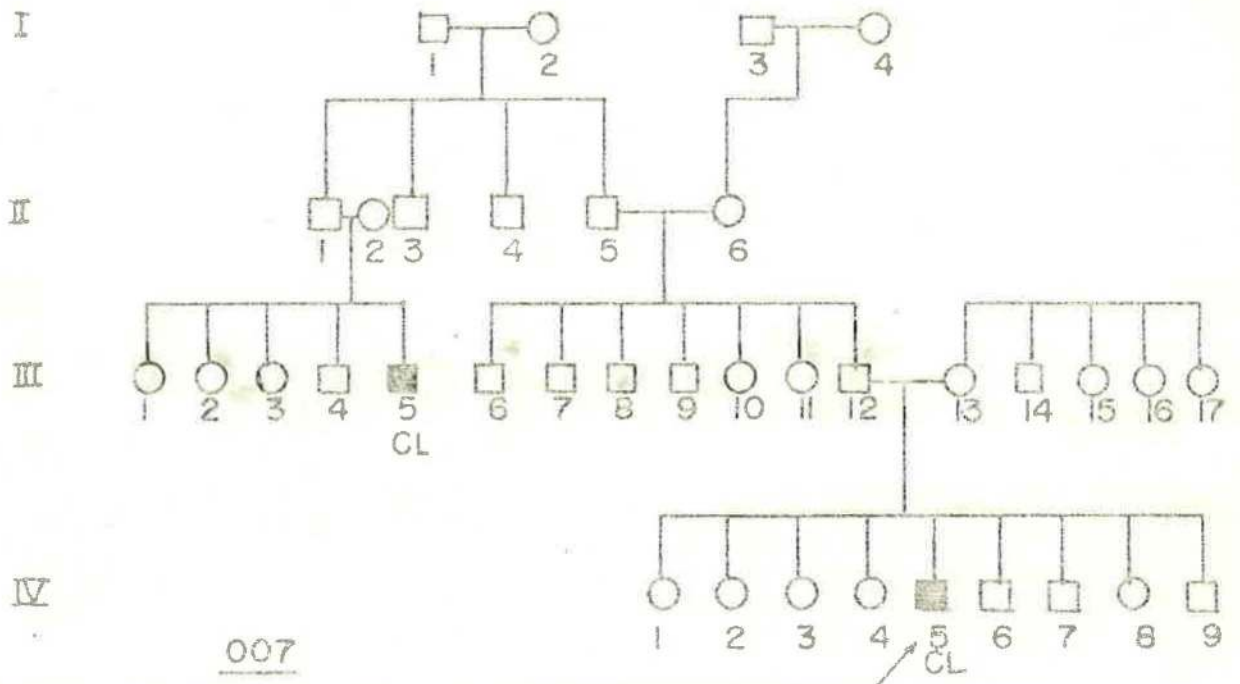
Olguların etyolojik dağılımı incelendiğinde: 12 olgunun (% 30) hereditör kökenli ve 28 olgunun (% 70) ise non-hereditör kökenli olduğu anlaşılmıştır. Hereditör kökenli grup incelendiğinde, dudak yarıklarında damak yarıklarından daha fazla olarak genetik etkilenme olduğu anlaşılmıştır (Tablo- 16). Hereditör olguların genetik yöntemlerle incelenmesinde 7 olguda (% 58.33) otozomal resesif geçiş saptandı. Otozomal resesif geçiş saptadığımız 7 olguya ait pedigriler şekil 1,2,3,4,5,6 ve 7 de gösterilmiştir.



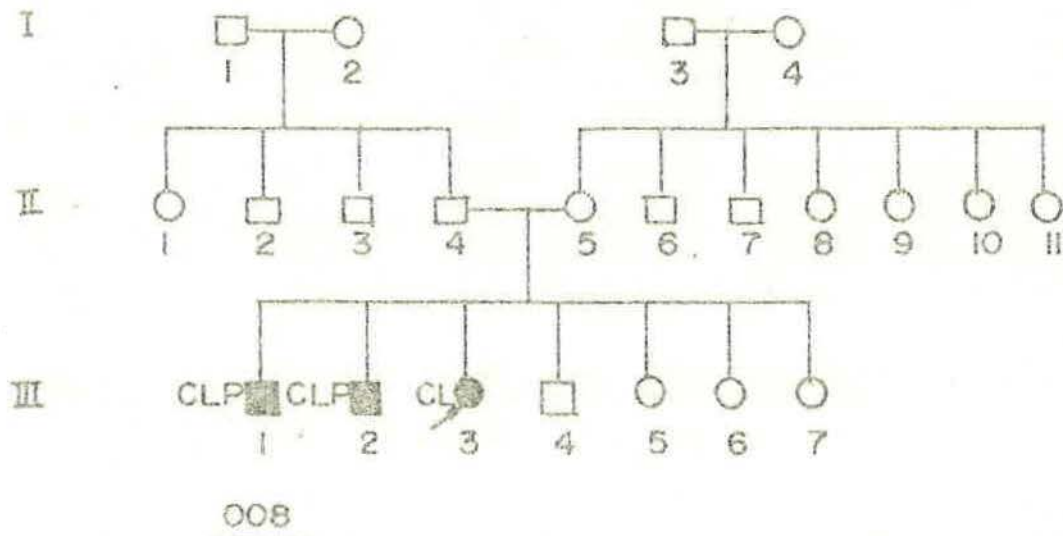
Şekil- 1: 1 Numaralı olgunun pedigrisi



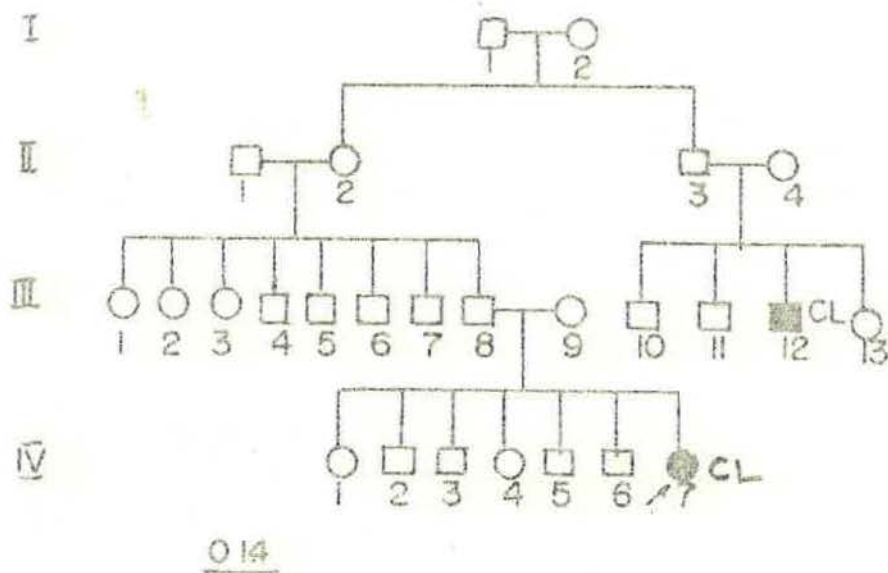
Şekil-2: 6 numaralı olgunun pedigrisi



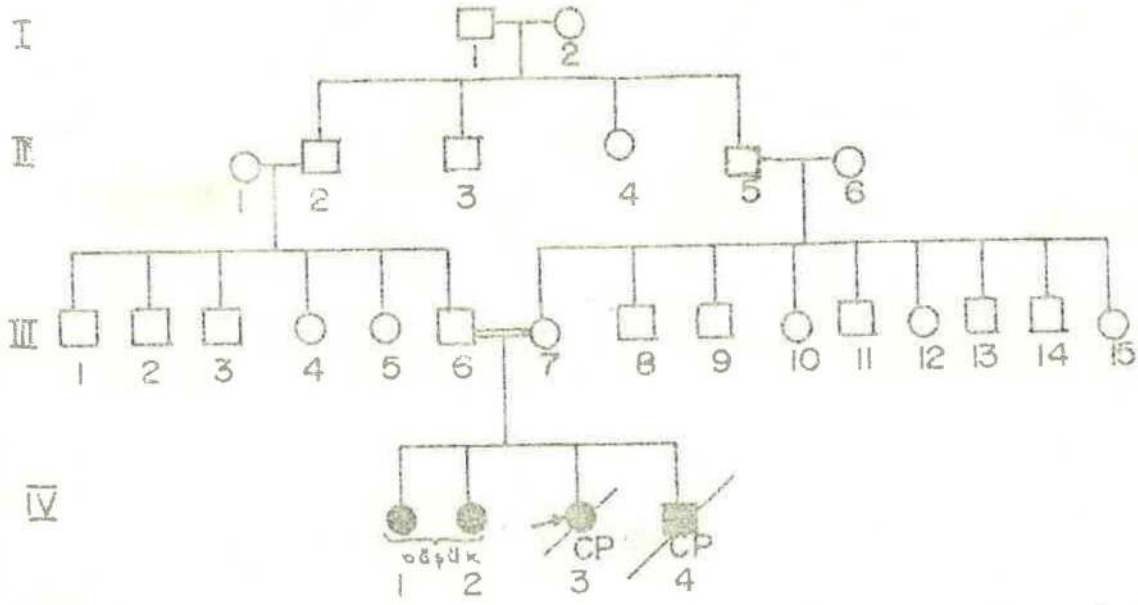
Şekil-3: 7 numaralı olgunun pedigrisi



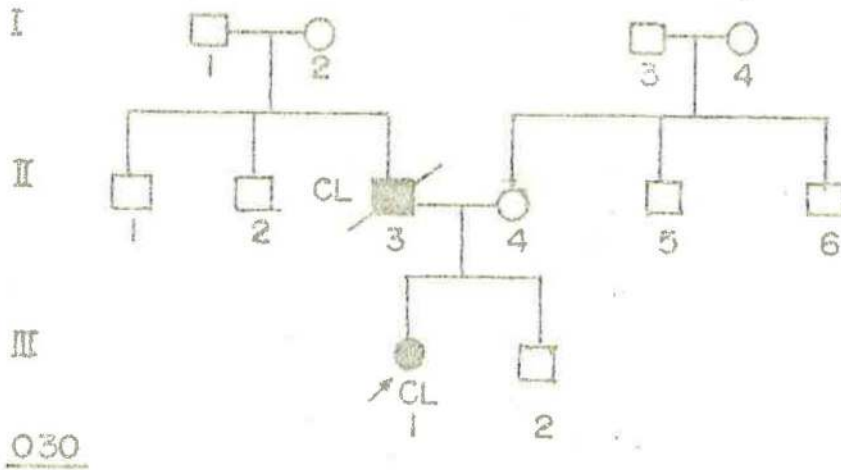
Şekil-4: 8 numaralı olgunun pedigrisi



Şekil-5: 14 numaralı olgunun pedigrisi



Şekil-6: 27 numaralı olgunun pedigrisi



Şekil-7: 30 numaralı olgunun pedigrisi

Pedigrilerin incelenmesinden de görüldüğü gibi 1 numaralı propositusun bir erkek kardeşinde dudak yarığı mevcut. Başka bir ailevi konjenital anomalisi mevcut olmayıp, ayrıca anne baba arasında birinci dereceden yakın akrabalık saptandı (Şekil-1).

6 numaralı propositusun amcalarının birinde dudak yarığı mevcut. Başka ailevi konjenital anomali mevcut değil. Anne baba akrabalığı mevcut değil (Şekil-2)

7 numaralı propositusun babasının amcasının oğlunda dudak yarığı mevcut olup, başka bir konjenital anomali mevcut değil. Anne baba akrabalığı saptanamadı (Şekil-3).

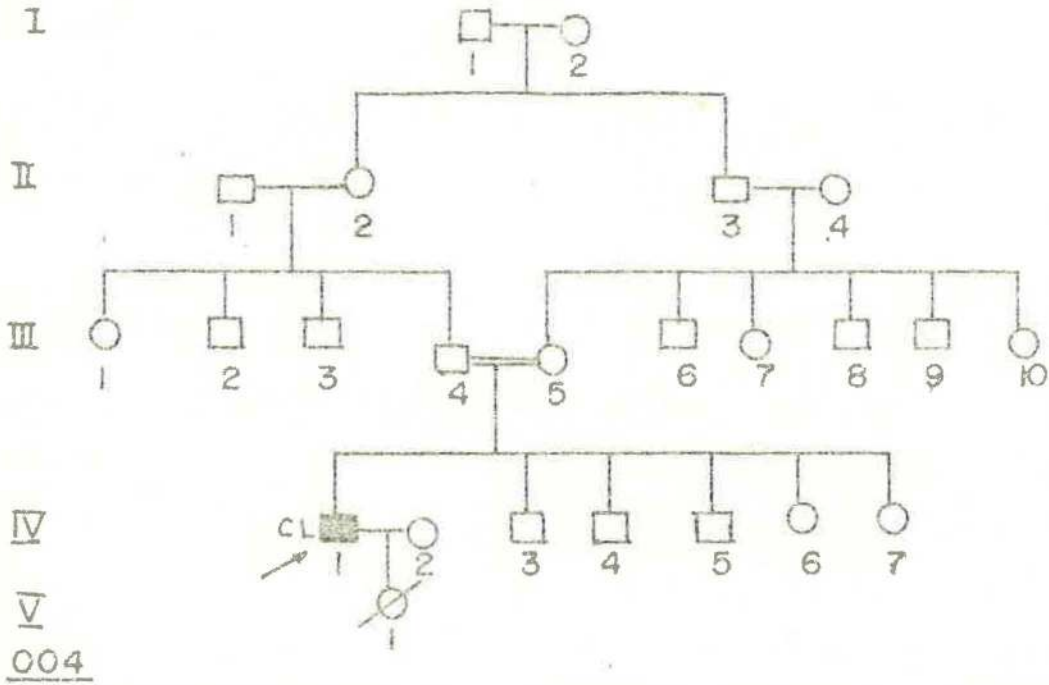
8 numaralı propositusun 2 erkek kardeşinde dudak ve damak yarığı mevcut olup başka ailevi konjenital anomali mevcut değil, anne baba akrabalığı saptanamadı (Şekil-4).

14 numaralı propositusun babasının dayısının bir oğlunda dudak yarığı mevcut olup, başka ailevi konjenital anomali yoktur. Anne baba akrabalığı saptanamadı (Şekil-5).

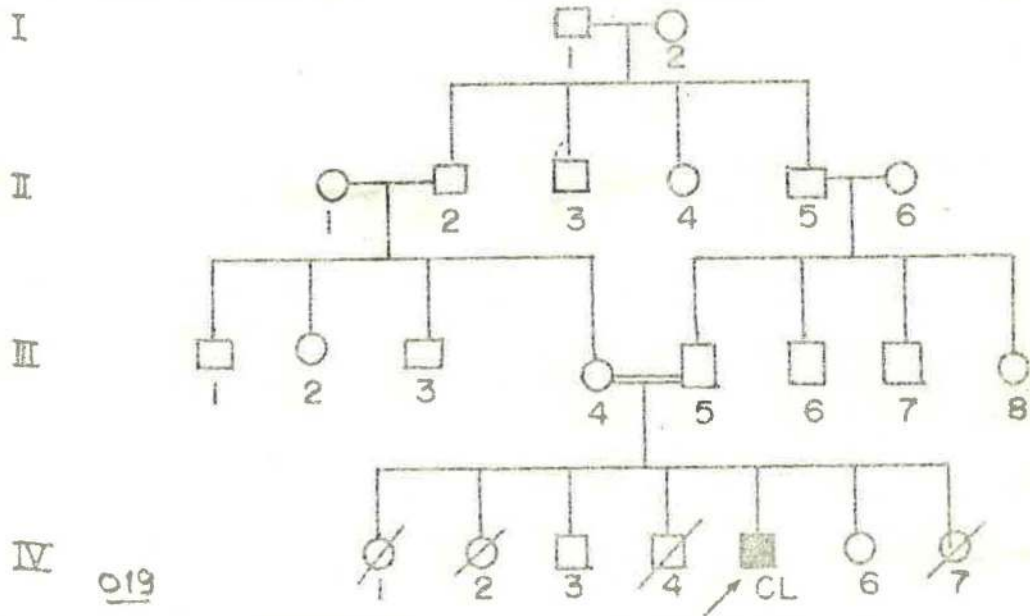
27 numaralı propositusun bir erkek kardeşinde damak yarığı mevcut. Başka ailevi konjenital anomali bulunmayıp, anne baba arasında birinci dereceden akrabalık saptandı (Şekil-6).

30 numaralı propositusun babasında dudak yarığı mevcut olup, başka ailevi konjenital anomali yoktur. Anne baba akrabalığı bulunamadı (Şekil-7).

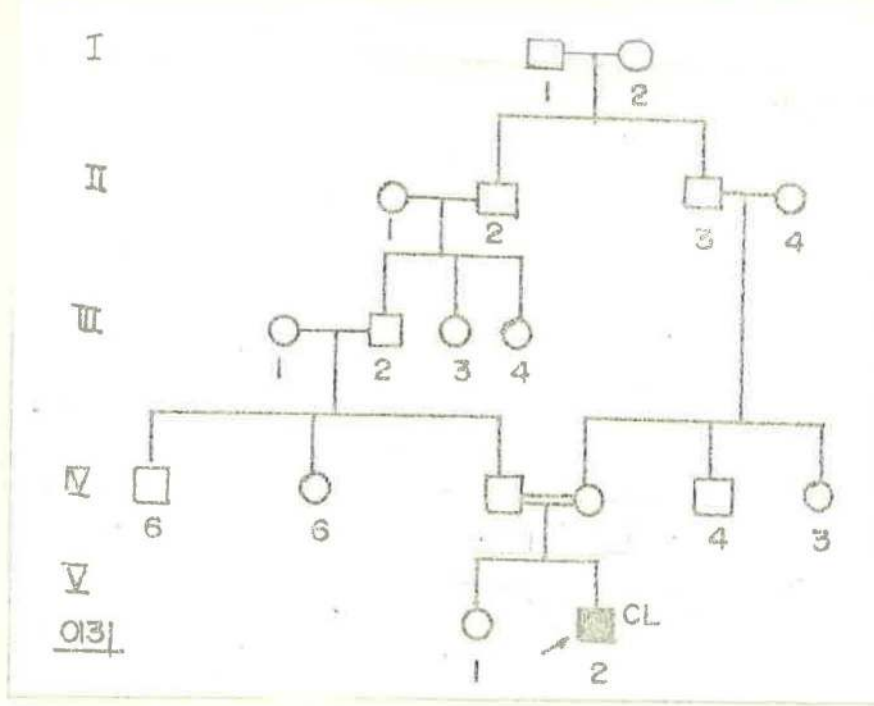
Bunlardan başka 4 olguda (Şekil: 8,9,10,11) anne baba arasında birinci dereceden akrabalık (yeğen), 1 olguda ise (Şekil-12) uzak akrabalık saptandı.



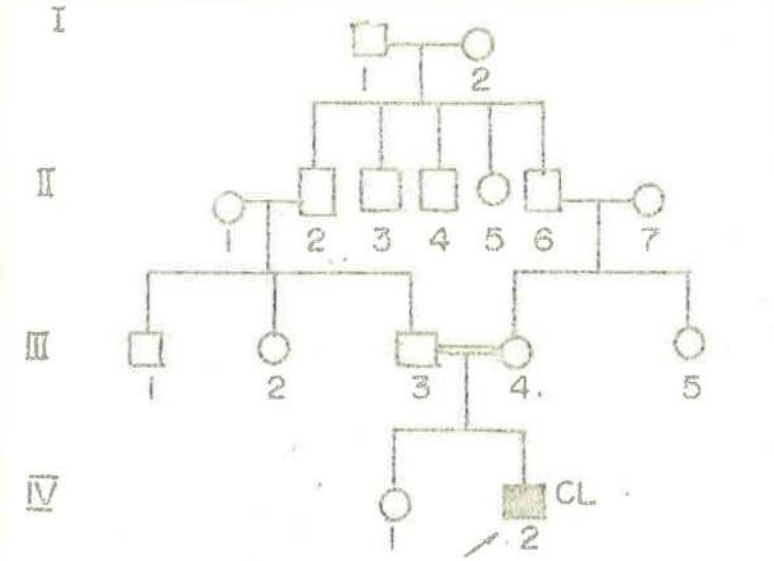
Şekil-8: 4 numaralı olgunun pedigrisi



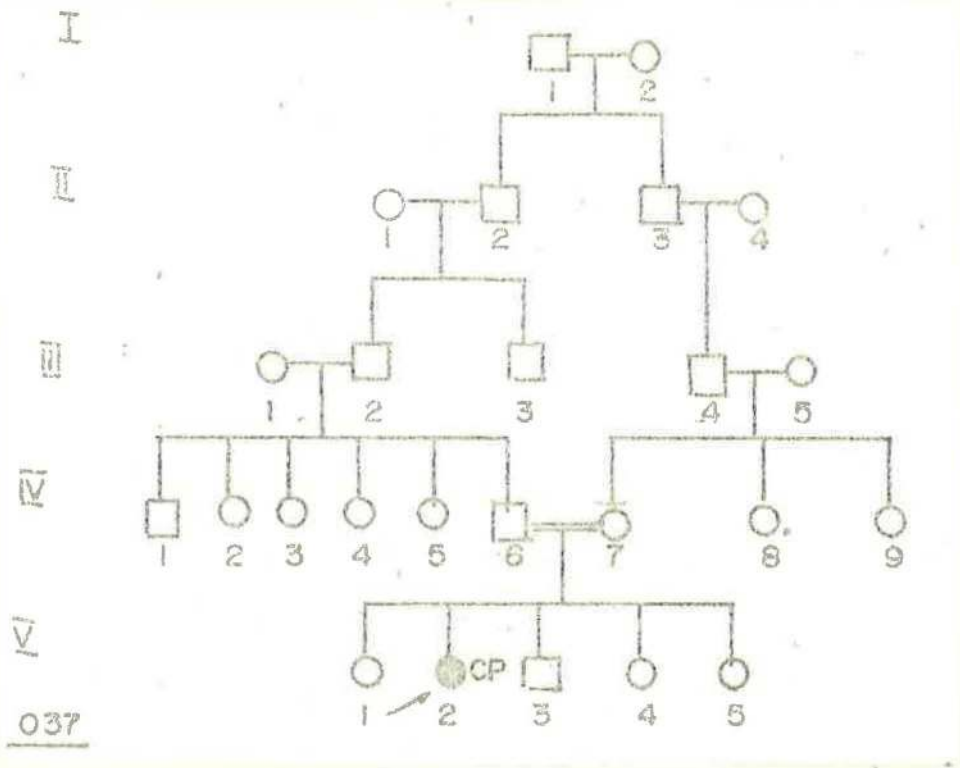
Şekil-9: 19 numaralı olgunun pedigrisi



Şekil-10: 13 numaralı olgunun pedigrisi



Şekil-11: 32 numaralı olgunun pedigrisi



Şekil- 12: 37 numaralı olgunun pedigrisi

Otozomal resesif geçiş saptadığımız bu 7 olguya anne baba arasında kan akrabalığı bulunan 5 olguyu da eklediğimizde 12 olguda (% 30) konjenital dudak, damak yarığının hereditör kökenli olduğu bulundu. Geri kalan 28 olguda (% 70) ise anomalinin non-hereditör olduğu kabul edilmiştir. Toplam 7 olguda (% 17.5) anne baba yakın akrabalığı saptanmıştır.

Bu sonuçlar ışığı altında tüm hereditör olarak kabul ettiğimiz olguların % 58.33 ünün otozomal resesif olduğu anlaşılmıştır.

Non-hereditör (çevresel faktörlerin etkili olduğu) kökenli dudak, damak yarıklarının dikkatli bir şekilde anemnezi alınıp, annenin hamileliği sırasında geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, fizik ve psişik travmalar, röntgen çektirip çekmediği, beslenme bozukluğu, sosyo-ekonomik durumu araştırıldığında; hamileliği esnasında ilaç kullanan toplam 10 olgunun (% 25) 6 sında (% 15) aspirin ve salisilat, 1 inde (% 2.5) antiepileptikler, 1 inde antitüberküloz ilaçlar ve 2 sinde (% 5) adı belirlenemeyen mide ilaçları kullanıldığı saptandı. Ayrıca 2 olguda (:5) annenin hami-

leliği esnasında ateşli hastalık geçirdiği, 2 olguda (% 5) travma geçirdiği ve 1 olguda hamilelik esnasında röntgen çektiirdiği saptandı. Aşırı titizliğe rağmen non-herediter gurubun % 32.5 inde etyoloji kesinlikle ortaya konulamamıştır (Tablo- 17).

Tablo- 17: Herediter ve non-herediter kökenli olguların dağılımı.

Etyolojik etken	No	%
Non-herediter kökenli olgular	28	70
- Aspirin ve salisilatlar	6	15
- Çeşitli mide ilaçları	2	5
- Antiepileptik ilaçlar	1	2.5
- Antitüberkülo ilaçlar	1	2.5
- Ateşli enfeksiyon	2	5
- Travma	2	5
- Röntgen (X ışınları)	1	2.5
- Sebebi bulunamayan	13	32.5
Herediter kökenli olgular	12	30
TOPLAM	40	100

Propositusun doğum sırası araştırıldığında: 7 olgunun (% 17.5) 1 ci çocuk, 8 olgunun (% 20) 2 ci çocuk, 6 olgunun (% 15) 3 cü çocuk, 4 olgunun (% 10) 4 cü çocuk, 4 olgunun (% 10) 5 ci çocuk ve 11 olgunun (% 27.5), 6 cı ve daha sonraki doğum sırasında oldukları anlaşıldı (Tablo- 18).

Tablo-18: Olguların doğum sırasına göre dağılımı

Doğum sırası	Olgu No	%
1 inci	7	17.5
2 inci	8	20
3 üncü	6	15
4 üncü	4	10
5 inci	4	10
6 inci ve yukarısı	11	27.5
TOPLAM	40	100

Bu bulgulara göre propositusun doğum sırası ile anomalinin oluşması arasında önemli sayılacak bir ilginin bulunmadığı anlaşıldı.

Doğum sırasında anne yaşı incelendiğinde Tablo-19 da da görüldüğü gibi dudak, damak yarığında anne yaşının en çok 25-34 yaş grubu arasında görüldüğü (% 55) anlaşıldı. Doğum sırasında baba yaşı dikkate alındığında baba yaşı ile anomali arasında bir ilişkinin bulunmadığı anlaşıldı (Tablo-20)

Tablo- 19: Doğum sırasında anne yaşının dağılımı

Yarık Tipi	Doğum sırasında anne yaşı					
	25 ve altı		25-34		35 ve daha yukarısı	
	No	%	No	%	No	%
Dudak yarığı	10	25	15	37.5	2	5
Damak yarığı	1	2.5	1	2.5	2	5
Dud.vedam. yarığı	1	2.5	6	15	2	5
TOPLAM	12	30	22	55	6	15

Tablo- 20: Doğum sırasında baba yaşının dağılımı

YARIK TIPI	Doğum sırasında baba yaşı					
	25 ve altı		25-34		35 ve yukarısı	
	No	%	No	%	No	%
Dudak yarığı	13	32.5	8	20	6	15
Damak yarığı	2	5	1	2.5	1	2.5
Dudak ve damak yarığı	2	5	4	10	3	7.5
TOPLAM	17	42.5	13	32.5	10	25

Tüm olgular dikkatli bir şekilde incelenerek ailesinin oturduğu yer, aylık gelir ve sosyal seviyesine göre, sosyo-ekonomik durumu kötü, orta ve iyi olarak değerlendirildi. Sosyo-ekonomik durumu kötü olan olguların sayısı 24 (% 60), orta olanların sayısı 11 (% 27.5) ve iyi olanların sayısı 5 (% 12.5) olarak bulundu.

Olguların hiç birinde beslenme bozukluğu ve vitamin eksikliğine bağlı anlamlı bir patoloji bulunmadı.

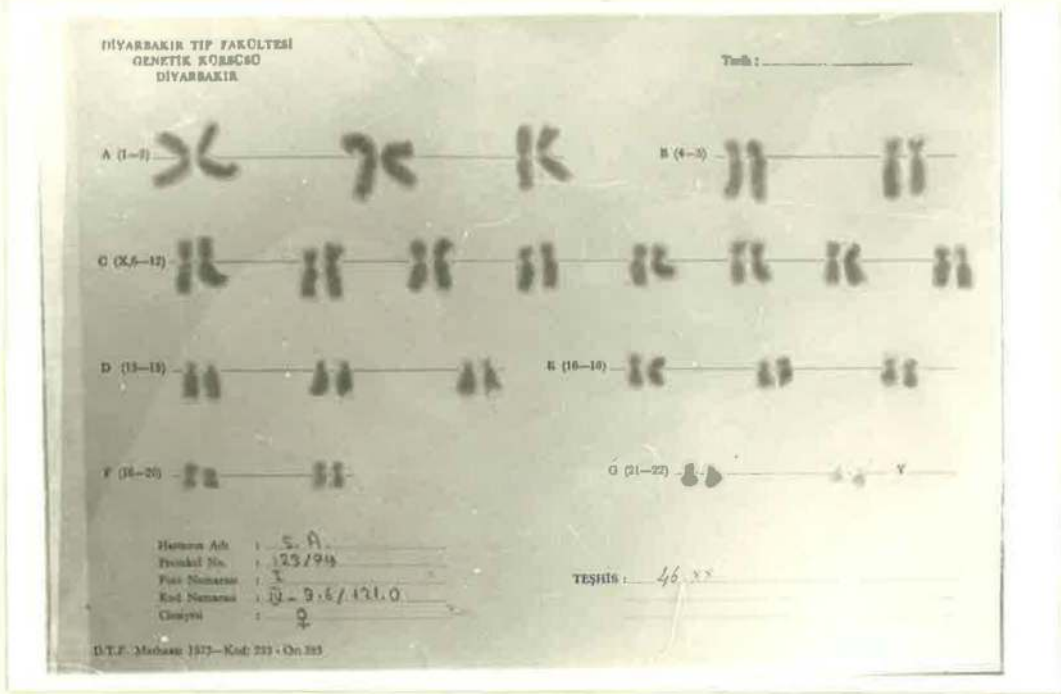
Araştırma gurubumuzda yaş gurupları incelendiğinde, 14 olgunun (% 35) 0-4 yaş gurubunda, 9 olgunun (% 22.5) 5-9 yaş gurubunda, 9 olgunun (% 22.5) 10-14 yaş gurubunda, 6 olgunun (% 15) 15-19 yaş gurubunda ve 2 olgunun (% 5) da 20-24 yaş gurubunda olduğu saptandı (Tablo- 21).

Tablo- 21: Olguların çeşitli yaş gurubuna göre dağılımı

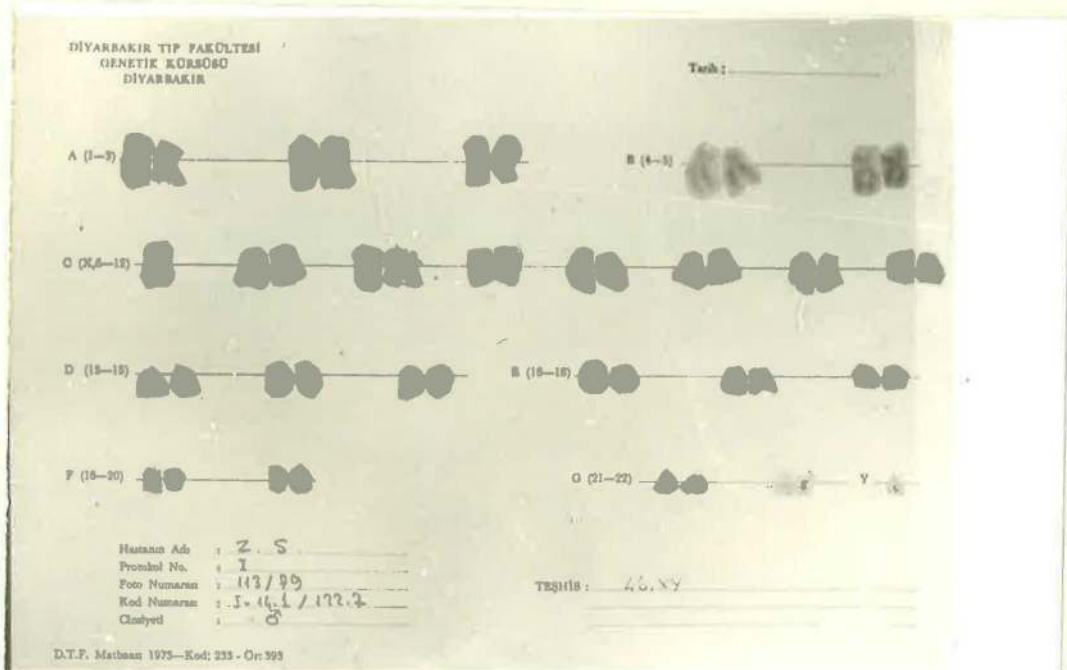
Yaş grubu	Dudak yarığı		Damak yarığı		Dud.ve dam. yarığı		Toplam	
	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%	H.S.	%
0-4	7	17.5	2	5	5	12.5	14	35
5-9	6	15	2	5	1	2.5	9	22.5
10-14	7	17.5	-	-	2	5	9	22.5
15-19	6	15	-	-	-	-	6	15
20-24	1	2.5	-	-	1	2.5	2	5

2- Laboratuvar Bulguları: Olguların tümünde yaptığımız kan (kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, eritrosit, lökosit, hemogloblin, acılık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, azotemi) ve idrar (dansite, protein, glikoz, bilirubin, ürobilinojen, mikroskopi) tetkiklerinde önemli bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Böylece metabolik düzensizlik ihtimalleri elimine edilmiştir.

3- Sitogenetik Araştırma Bulguları: Metod bölümünde belirttiğimiz gibi anemnez ve pedigri metodları ile hereditör oldukları ortaya konulan 6 kişide ve non-hereditör oldukları düşünülen 4 kişide herhangi bir seçem yapılmaksızın sitogenetik araştırma yapma imkanı bulunmuştur. Bu 10 kişinin kromozomlarında gerek sayı, gerek şekil bakımından herhangi bir düzensizlik saptanmamıştır. Her olgudan en az 20 metafaz plağı sayılıp yine her olgudan en az 5 karyotip hazırlanmıştır. Hepsinde modal mitotik kromozom sayısı 46 çıkmış seks kromozomları fizik cinsiyetlerine uygun bulunmuştur (Resim- 5,6).



Resim- 5: Örnek bir normal karyotip (Giemsa immersiyon)



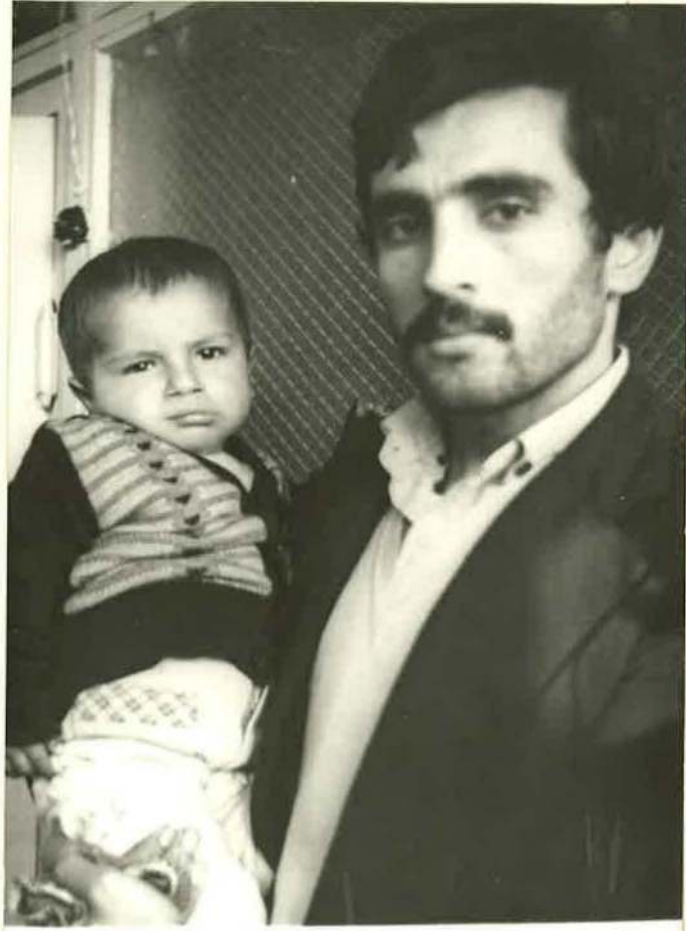
Resim- 6: Örnek bir diğer normal karyotip (Giemsa immersiyon)

Böylece konjenital hereditör dudak, damak yarıklarında özel bir kromozom düzensizliği bulunmadığı, kromozomların sayı ve şekilce normal oldukları, malformasyonun gen mutasyonu sonucu meydana geldiği sonucuna varılmıştır.

Dudak yarıkları kliniğimizde Mirault ve Le Mesurie yöntemleri ile, damak yarığı ise Veau yöntemi ile tedavi edilmiştir.



Resim- 7,8: Sol üst dudak yarıklı bir hastamızın ameliyattan önceki ve sonraki durumu



Resim- 9,10: Bilateral üst dudak yarıklı bir hastamızın
ameliyattan önceki ve sonraki durumu

TARTIŞMA

Araştırmamızda bölgemizde dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) görülme sıklığı 1.08/1000, damak yarığı görülme sıklığı 0.12/1000 ve toplam dudak, damak yarığı görülme sıklığı 1.20/1000 olarak bulunmuştur.(Tablo- 12). Tablo- 1, 2 ve 3 de çeşitli araştırmacı ve Ülkelere göre dudak, damak yarığı görülme sıklıkları verilmiştir. Görüldüğü gibi bölgemizde toplam dudak, damak yarığı görülme sıklığı ile Amerikalılar,Kafkaslılar ve Pennsylvania'lılar daki görülme sıklığı hemen hemen aynıdır (13,20,41). Bu sıklık Avusturyalılar ve Finlandiyalılarda 1.7/1000 ile aynı iken, Amerikan zencilerinde, İsrail ve Batı Almanlarda en düşük,Japonlarda ve İzlandalılarda en yüksektir (9,13,20,35,43). Bölgemizdeki dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) sıklığı ile Amerikalı Danimarkalı ve Tasmanyalılardaki dudak yarığı sıklığı hemen hemen aynı bulunmuştur.

Bölgemizdeki izole damak yarığı sıklığı Amerikan zencileri ile hemen hemen aynı bulunmuştur. Tablo-3 de de görüldüğü gibi damak yarığının çeşitli ülkelerdeki sıklığı arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Araştırmacılar genellikle ırklar arasındaki farklılığın dudak yarığı sıklığı üzerinde etkili olduğu, fakat izole damak yarığı sıklığı üzerinde etkili olmadığını bildirmektedirler (1,5,9,20,34,35,37,41,43).

Bulgularımızın % 67.5 unda dudak yarığı, % 10 unda damak yarığı ve % 22,5 unda dudak damak yarığı kombinasyonu bulunmuştur.(Tablo-13). Tablo-9 da çeşitli araştırmacılara göre çeşitli yarık tiplerinin dağılımı görülmektedir. Görüldüğü gibi bu araştırmacılara göre genellikle dudak-damak yarığı kombinasyonu en sık olarak izole dudak yarığı ise en az görülmektedir (3, 4,5,20,35). Halbuki bizim bulgularımıza göre izole dudak yarığı en sık,izole damak yarığı ise en az olarak görülmektedir.

Dudak yarığının (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) lokali-

zasyonu araştırıldığında, yarık en fazla solda (% 61.11), sonra sağda (%25), en az da bilateral (% 11.11) ve orta hatta (% 2.78) olarak bulunmuştur (Tablo- 14). Knox ve Braithwaitenin Kafkasyalılarda, Fraser ve Calnan'ın yine Kafkasyalılarda, Fujino ve arkadaşlarının Japonlarda, Longenecker ve arkadaşlarının zencilerde yaptıkları araştırmalarda da yarık en fazla solda, sonra sağda ve daha sonra da bilateral olarak bulunmuştur (Tablo-10)(3,18,20).

Damak yarıklı olgularımızın çoğunda (76.92) inkomplet, daha azında ise (% 23.08) komplet yarık saptanmıştır. Bear'a göre de damak yarıkları en çok inkomplet (% 70.07) ve daha az olarak da komplet (% 29.93) yarıkları bulunmuştur. Fakat McCabe ve Melnick'e göre komplet damak yarıkları daha fazla olarak görülmektedir (3,33,34).

Cinsiyet dağılımı araştırıldığında; dudak yarıklarının (damak yarıklarıyla birlikte olanlar dahil) erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2 defa daha fazla olduğu, damak yarıklarının ise kadınlarda erkeklerden 3 kerre daha fazla olduğu, toplam bütün olgularımız dikkate alındığında ise erkeklerin kadınlardan 1.66 kere daha fazla olduğu anlaşılmıştır (Tablo-11). Birçok araştırmacılara göre de dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) erkeklerde daha fazla, damak yarığı ise kadınlarda daha fazla görülmektedir (Tablo- 5)(3,4,16,20,33,34,35,38,41,50,51).

Bu bulgulara göre dudak yarıklarında cinsiyet dağılımı normal popülasyondan beklenen (1/1) oranından sapma gösterip, erkeklerin sayısı yaklaşık 2 kere kadınlardan fazla olduğu (erkek predominansı) ve damak yarıklarında ise kadınların sayısı yaklaşık 3 kere fazla olduğu (kadın predominansı) anlaşılmıştır.

Erkek-dişi farkı genetik sebepler veya toplum stratifikasyonundan ileri gelebilir. Araştırmacıların çoğu herediter kondüsyonun büyük ölçüde otozomal genlerle determine olduğuna, otozomal geçişte cinsiyetin rolünün bulunmadığına değinmektedir (11,12,16,20). Ancak konjenital dudak yarıklı kadınların erken öldükleri veya erken ölüme yol açabilecek herhangi bir

hastalığa eğilimlerinin olduğuna dair inandırıcı bilgiler de yoktur. Böylelikle cinsiyet farkının temelinde araştırma gurubu için erkek çocukların daha değerli kabul edilip hastaneye getirilmesi gibi sosyal endişe varsa da, popülasyon düzeyinde hangi etkinin rol oynadığını anlamak güçtür.

Olgularımızın % 30 u hereditör, % 70 i ise non-hereditör kökenli bulunmuştur (Tablo-15). Walton, Smith ve Bhatia'nın bulguları da hemen hemen aynıdır (5,26,50). Schade, Knox, Moller, Fogh-Andersen, Bear, Dronamraju, Perry, Melnick, Fraser ve arkadaşlarının Rank ve Thompson, Spriestersbach ve arkadaşları, Drillien ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarda olguların çoğunluğunun non-hereditör, daha azının ise hereditör kökenli olduğu bildirilmektedir (3,5,12,16,26,34,35,39,44,50). Bunlardan bazıları Tablo- 6 ve 7 de özetlendi.

Hereditör kökenli grup incelendiğinde dudak yarığında (% 83.33), damak yarığında (% 16.67) daha fazla olarak genetik etkilenme olduğu anlaşılmıştır (Tablo- 16). Araştırmacıların çoğu da dudak yarıklarında, izole damak yarıklarından daha fazla olarak genetik etkilenmenin mevcut olduğunu saptamışlardır (4,17,20,33,34,35,41,50). Bunlardan bazıları Tablo- 6 ve 7 de özetlenmiştir.

Bu bulgulara göre non-hereditör grup çoğunluktadır ki sonuç, toplum hekimliği ve tedavi edici hekimlik açısından üzerinde durulmağa değer niteliktedir.

Hereditör grupta klinik heterojenitenin tersine genetik heterojenite saptanamamıştır. Genetik heterojeniteyi ortaya koyacak klinik, laboratuvar başka bir yöntem de bilinmediği için bulunması gereken heterojenite saptanamamıştır. Ancak tüm hereditör olgularımızın % 58.33 ü otozomal resesif genlerle determinedir. Çeşitli araştırmacılar da hereditör dudak, damak yarıklarının büyük bir kısmının otozomal resesif olarak geçtiğini bildirmektedir (11,12,16,20). Genetik heterojeniteyi ortaya çıkartmak amacı ile uyguladığımız laboratuvar testleri de bize yardımcı olmamıştır. McKusick

dudak damak yarıklarında genetik model olarak "genetik heterojenite" nin daha uygun olacağını savunmuştur (20).

Yarık defektlerinin büyüklüğü "quasicontinuous karakter" ile şöyle izah edilmektedir. Anomali oluşumuna neden olan poli genlerin sayısı arttıkça defektin büyüklüğü de artmaktadır. Yani predispoze genlerin toplam etkisi defektin büyüklüğünü tayin etmektedir (3,51). Biz de aynı kanıdayız.

Güney-doğu anadolu gibi kan yakını evliliklerin sıklıkla görüldüğü toplumlarda kalıtım yollarını ayırırken büyük güçlüklerle karşılaşılır (2). Başaran Türkiyede kan yakınlıkları evliliklerin % 33.84, Diyarbakır ve çevresinde ortalama % 37.72 olduğunu bildirmektedir. Öte yandan Frerie-Maia Amerikada kan yakını evlenmelerin % 0.22, Kanadada da % 1,52, Peruda % 4.07, Arjantinde % 1.12 olduğunu kaydetmektedir (10). Araştırma popülasyonumuzda kan yakını evlilik (propositusun bulunduğu aileler için) % 17.5 bulunmuştur. Bu durum konjenital hereditär dudak, damak yarığının oluşmasında çok önemli bulunmamıştır.

Non-herediter kökenli 20 olgunun incelenmesinde Hamileliğin ilk aylarında, 6 sinda (% 15) assirin ve salisilat kullanıldığı, 2 sinde (% 5) mide ilaçları, 1 inde (% 2.5) anti epileptikler ve 1 inde (% 2.5) anti-tbc ilaçları kullanıldığı, toplam 10 olguda (% 25) ilaç kullanıldığı saptanmıştır (Tablo- 17).

Saxen de gebeliğin ilk trimestirinde aspirin ve salisilat kullanan anneleri % 14.9 olarak bildirmiştir (42). Görüldüğü gibi aspirin ve salisilat kullanımı Saxen ile aynı bulunmuştur. Saxen anti epileptik kullanımını % 6.2 Fraser % 4 olarak bulmuşlardır. Buna göre Saxen'in bulgusu bizimkinden yüksek, Fraserinki ise oldukça yakındır.

Walker teratojen drogların, bilhassa trankilizan ve barbitüratların dudak, damak yarıklarına neden olduğunu, Jordan ve arkadaşları ise metathetate'in damak yarığına neden olduğunu bildirdiler (36,49).

İnsanlarda çeşitli drogların dudak, damak yadığını hangi mekanizma ile yaptığı bilinmemektedir (49). Bu bulgular her türlü ilacın hamilelik esnasında kullanılmaması gerektiğini göstermektedir.

Non-herediter gurup içersinde 2 olguda gebeliğin seyri esnasında ateşli enfeksiyon geçirmiş olduğu, 2 olguda travma, 1 olguda ise röntgen çektilirilmiş olduğu saptanmıştır (Tablo- 17).

Erol ve Gürsu % 2.24 oranında gebeliğin seyri esnasında ateşli bir enfeksiyon geçirilmiş olduğunu, % 0.67 oranında travma geçirilmiş olduğunu, % 0.44 oranında röntgen çektilirilmiş olduğunu bildirdiler (13).

Birden fazla ve birbirinden farklı etkenlerin bulunması etyoloji-deki heterojeniteyi göstermektedir.

Propositusun doğum sırası araştırıldığında (Tablo-18), doğum sırası ile anomalinin oluşması arasında önemli sayılacak bir ilişkinin bulunmadığı anlaşılmıştır. Araştırmacıların hemen hepsi de doğum sırası ile yarık deformitesi arasında bir ilişkinin bulunmadığını bildirdiler (16,20,35,50,51). Sadece Canick doğum sayısının artması ile yarık deformitesi sıklığında yükselme olduğunu bildirdi (13).

Doğum sırasında yaş incelendiğinde, anne yaşının en çok 25-34 yaş grubu arasında görüldüğü (Tablo-19), anne yaşının ilerlemiş olması ile anomalinin meydana gelmesi arasında bir ilişkinin mevcut olduğu, bu ilişkinin bilhassa dudak yarıklı olgularda belirgin olduğu anlaşılmıştır. Doğum sırasında baba yaşı dikkate alındığı zaman (Tablo- 20), baba yaşı ile anormali oluşması arasında bir ilişkinin bulunmadığı saptanmıştır. Walton da Tablo- 8 de görüldüğü gibi dudak damak yarığında anne yaşının en çok 25-34 yaş gurubu arasında görüldüğünü saptamıştır (50).

Mazaheri, dudak-damak yarıklı çocukların annelerinin doğum sırasındaki yaşlarının genellikle 30'un üzerinde olduğunu saptamıştır (32).

Conway, Greene ve arkadaşları anne yaşının 35 in üzerinde olmasının yarık deformitesi sıklığını artırdığını bildirmişlerdir (13,21). Erol ve

Gürsu da dudak yarıklı çocukların daha yaşlı annelerden doğduğunu bildirmişlerdir (13). Birçok araştırmacılar da baba yaşı ile anomalinin oluşması arasında bir ilişkinin bulunmadığını açıklamışlardır (16,20).

Bu bulgular doğum sırasında anne yaşının ilerlemiş olmasının önemli bir sosyal problem olduğunu göstermektedir.

Tüm olguların sosyo-ekonomik durumları incelendiğinde, çoğunun (%60) düşük sosyo-ekonomik seviyede olduğunu saptadık. Erol ve Gürsu da aynı bulguları tesbit etmişlerdir (13). Erol ve Gürsu düşük sosyo-ekonomik seviyeli aileleri % 63.45 oranında saptamışlardır. Hiç şüphesiz bu ailelerde eksik beslenme sorunu mevcuttur. Yine bu ailelerde gebelik sırasında vitamin kullanma olanağı yoktur. Fakat yine de beslenme bozukluğu ve avitaminozun bu anomalinin gelişmesinde rolünü tartışma olanağından yoksunuz.

Araştırma grubunun yaş durumu incelendiğinde, olgularımızın ancak % 35'inin son anlayışa göre zamanında tedavi olmak üzere baş vurduğu, % 65'inin ise geç müracaat ettiğini saptadık (Tablo-21). Bunda en büyük etken bölgemizin sosyo-ekonomik geriliğidir.

Anemnez ve pedigrî metodları ile hereditör oldukları ortaya konulan 6 kişide ve non-hereditör oldukları düşünülen 4 olguda herhangi bir seçim yapılmaksızın sitogenetik araştırma yapma imkanı bulduk. Bu 10 kişinin kromozomlarında gerek sayı, gerek şekil bakımından herhangi bir düzensizlik saptayamadık. Hepsinde model mitotik kromozom sayısı 46 çıkmış, seks kromozomları fizik cinsiyetlerine uygun bulunmuştur (Resim- 5,6).

Böylece konjenital dudak, damak yarıklarında özel bir düzensizliği bulunmadığı, kromozomların sayı ve şekilce normal oldukları, malformasyonun gen mutasyonu sonucu meydana geldiği kanısına varılmıştır.

Olgularımızın hiç birinde ilave bir malformasyon görülmemiştir.

SONUÇ

1- Bu çalışma Diyarbakır ve çevresinde, konjenital dudak,damak yarığı insidansını saptamak, hereditör olanları ayırmak, bunların kalıtsal özelliklerini incelemek, hereditör olanların, kromozom düzensizliği ile beraber bulunup, bulunmadığını anlamak ve klinik özelliklerini inceledikten sonra çevreye özgü bir niteliğin olup olmadığını araştırmak amacını güder.

2- Materyalimizi Aralık-1977 ile Aralık-1979 yılları arasında kliniğimize baş vuran 40 dudak, damak yarıklı olgu oluşturmaktadır.

3- Metod, kulak burun boğaz ve gerektiği hallerde diğer sistemlere ait klinik, bazı metabolik düzensizlikleri ortaya koyacak laboratuvar ve kromozom araştırmaları dahil genetik yöntemlerdir.

4- Bulgular aşağıdaki gibi özetlenebilir:

a- Bölgemizde dudak yarığı (damak yarığı ile birlikte olanlar dahil) görülme sıklığı 1.08/1000, damak yarığı görülme sıklığı 0.12/1000 ve toplam dudak-damak yarığı görülme sıklığı 1.20/1000 dür. Bunlardan 0.36/1000'inin hereditör olduğu saptanmıştır.

b- Yarık tipi araştırıldığında, 27 olguda dudak yarığı, 4 olguda damak yarığı, ve 9 olguda dudak ve damak yarığı kombinasyonu saptanmış,25 erkeğe karşı, 15 dişinin bulunması, erkek predominansını yansıtmaması bakımından anlamlı karşılanmıştır.

c- Dudak yarığının lokalizasyonu araştırıldığında, yarık en fazla solda (% 61.11), sora sağda (%25), en az da bilateral (%11.11) ve orta hat- ta (% 2.78) olarak bulunmuş, damak yarığı incelendiğinde, yarık en fazla inkomplet (%76.92) olarak bulunmuş, fakat sebebi saptanamamıştır.

d- Olguların % 30 u hereditör, % 70 i ise non-hereditör kökenli bulunmuştur. Hereditör olan dudak yarıklarında, damak yarıklarından daha fazla olarak genetik etkilenme olduğu anlaşılmıştır.

e- Hereditör kökenli dudak,damak yarıklarının % 58.33 ^{ünün} otozomal kalıtımla geçtiği saptanmıştır

f- Non-herediter guruptaki 28 olgunun 6 sinda aspirin ve salisilatlar etyolojik ajan olarak düşünülürken, 2 sinde mide ilaçları, 1 inde anti-epileptikler, 1 inde anti-tbc ilaçlar, 2 sinde geçirilen ateşli enfeksiyon, 2 sindo travma, 1 inde X ışınları etken olarak saptanmıştır. Aşırı titizliğe rağmen non-herediter gurubun % 32.5 inde etyoloji saptanamamıştır. Birden fazla ve birbirinden farklı etkenlerin bulunması etyolojideki heterojeniteyi göstermiştir. Ayrıca non-herediter etkenlerin çoğunlukta olması, toplum hekimliği ve tedavi edici hekimliğin önemini ortaya koymuştur.

g- Propositusun doğum sırası araştırıldığında, doğum sırası ile anomalinin oluşması arasında önemli bir ilişkinin bulunmadığı anlaşıldı.

h- Doğum sırasında annenin yaşı incelendiğinde, anne yaşının en çok 25-34 arasında olduğu, anne yaşının ilerlemiş olması ile anomalinin meydana gelmesi arasında bir ilişkinin bulunduğu anlaşılmıştır. Doğum sırasında baba yaşı da dikkate alınmış fakat baba yaşı ile anomali arasında bir ilişki bulunamamıştır.

i- Olguların sosyo-ekonomik durumları incelendiğinde, sosyo-ekonomik durumu bozuk olan % 60, orta olan % 27.5, iyi olan % 12.5 bulunmuştur.

i- Olguların yaş gurubu incelendiğinde, ancak % 35 inin son anlayışa göre zamanında tedavi olmak için baş vurduğu, % 65 inin ise geç müracaatta bulunduğunu tesbit ettik. Bunun nedeni bölgenin sosyal ve kültürel geriliğidir.

j- Laboratuvar tetkiklerde, anomali ile metabolik ilişki görülmemiştir.

k- Genetik araştırmalarda, otozomal kalıttan beklenen fenotipik oranlar kanıtlanmış, 25/15 şeklindeki cinsiyet dağılımı erkek prodominansını belgelemiştir. Anne baba arasında yakın akrabalık oranı normal popülasyondan daha düşük bulunmuş ve anne baba yakın akrabalığını bu deformitenin meydana gelmesinde çok önemli rolü olmadığı sonucuna varılmıştır.

l- 10 olguda periferik kandan alınan materyel ile yapılan kromozom araştırmasında herhangi bir kromozom düzensizliği saptanmamış, kromozomların

sayı ve şekilce normal oldukları, malformasyonun gen mutasyonu sonucu meydana geldiği sonucuna varılmıştır.

m- Dudak yarığı ameliyatı kliniğimizde genellikle Mirault ve Le Mesurier yöntemi ile, damak yarığı ise Veau yöntemi ile yapılmıştır.

5- Özet olarak Diyarbakır ve çevresinde hereditör konjenital dudak, damak yarığının literatürde bildirilen niteliklerden büyük ölçüde sapmadığı, otozomal resesif genlerin kondüsyondan en fazla sorumlu olduğu, mekanizması belli olmamakla beraber, erkek predominansının bulunduğu, metabolik ve kromozomal bir düzensizlikle seyretmediği, diğer taraftan çevresel faktörlerin (non-hereditör faktörlerin) hereditör etkenlerden daha önemli olduğu ve bir yandan kan yakını evlenmeleri azaltırken, öte yandan da koruyucu hekimlik yöntemleri uygulayarak, ağır sayılacak bir malformasyon olan konjenital dudak, damak yarığı sıklığının azaltılabileceği söylenebilir.

ÖZET

Diyarbakır ve çevresinde konjenital dü dak,damak yarığı insidansını saptamak, bunlar arasında kalıtsal olanları ayırmak, genetik özelliklerini incelemek, kromozom araştırması yapmak, çevreye özgü kalıtsal veya çevresel bir özelliğın bulunup bulunmadığını araştırmak üzere, Aralık - 1977 ile Aralık - 1979 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden 40 dudak,damak yarıklı olgu üzerinde yapılan araştırmada:

- 1- Bölgemizde bu anomalinin görülme sıklığı 1.20/1000 olarak bulunmuştur. Bunların 0.36/1000 i hereditör özelliktedir.
- 2- Olgularımızın % 67.5 inde dudak yarığı, % 10 unda damak yarığı ve % 22.5 unda da dudak,damak yarığı kombinasyonu saptadık.
- 3- Dudak yarıklı olgularda, % 61.11 inde yarık solda, % 25 inde yarık sağda, % 11.11 inde yarık bilateral ve % 2.78 inde yarık ortada bulundu.
- 4- Damak yarıklı olguların % 23.08 inin komplet, % 76.92 inin inkomplet olduğu bulunmuştur.
- 5- Erkeklerde predomınansın varlığı ve akraba evliliğinin çok önemli olmadığı ortaya konulmuştur.
- 6- Araştırma gurubunun % 30 u hereditör,% 70 i non-hereditördür.
- 7- Hereditör guruptaki olguların % 58.33 ü otozomal resesif genlerle determinedir.
- 8- Konjenital hereditör dudak, damak yarıklarında, metabolik ve kromozomal bir düzensizlik bulunmamıştır.
- 9- Non-hereditör guruba oluşturan çevresel faktörlerin çoğunu (%25) çeşitli ilaçlar oluşturmaktadır.
- 10- Doğum sırası ile anomalinin oluşması arasında önemli sayılacak bir ilişki bulunmamıştır.
- 11- Doğum sırasında anne yaşının büyük olmasının anomalide rolü olduğu fakat baba yaşının herhangi bir rolü olmadığı sonucuna varılmıştır.

12- Hasta ailelerin çoğunu (% 60) düşük sosyo-ekonomik durumlu ailelerin oluşturduğu ve bu nedenle % 65 inin tedavi olmak üzere kliniğimize geç müracaat ettiği anlaşılmıştır.

13- Bulgularımız, çözümlü araştırma sonuçları ile karşılaştırılıp tartışmaları yapılmıştır.

LİTERATÜR

- 1- Arce,G.B.,Azevedo,J.E.,Chautard,E.A.and Freire,D.E.: A genetic study on palatolabial defects. Hum. Hered.,20: 6 (580-589), 1970.
- 2- Başaran,N.: Diyarbakır ve çevresinde yaşayan insanlar arasındaki kan yakını evlenmeler ve bunların mediko-sosyal yönü.Doktora tezi,Diyarbakır, 1972.
- 3- Bear,J.C.: A genetic study of facial clefting in Northern England. Clin. Genet., 9: 3 (277-284), 1976.
- 4- Bear,J.C.: The association of fetal wastage with facial cleft conditions. cleft Palate J., 10:4 (246-359), 1973.
- 5- Bhatia,S.N.: Genetics of cleft lip and palate. Brit.Dent.J.,132:3(95-103),1972.
- 6- Biddle,F.G. and Fraser,F.C.: Genetics of cortisone-induced cleft palate in the mouse:embryonic and maternal effects.Genetics,84:4 (743-754), 1976.
- 7- Borçbakan,C.: Ağız ve Çene Hastalıkları.A.Ü.Tıp.Fak. yayınlarından, 1:246 (425-445), Ankara, 1971.
- 8- Briggs,R.H.: Vitamin supplementation as a possible factor in the incidence of cleft lip/palate deformities in humans.clin.Plast., Surg. 3:4(647-652),1976.
- 9- Brogan,T.F.: Letter:Cleft lip and palate survey.Aust.Dent.J.,19:4(283-284),1974.
- 10- Cingi,E.:Konjenital sağırlıklarda klinik ve genetik-epidemiyolojik araştırmalar. Doçentlik tezi, Diyarbakır, 1975.
- 11- Davis,L.: Textbook of Surgery,9.Edition, W.B. Saunders Company, 327-334, Philadelphia, London, 1968.
- 12- Dronamraju,K.R.: Genetic studies of a cleft palate clinic population. Birth Defects, Orig. Art. Ser., 7: 7 (54-57), 1971.
- 13- Erol,Ö.O.ve Gürsu,K.G.: Bölümümüzde görülen dudak yarıklarında etyolojik bazı faktörlerin klinik araştırması.Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni.,17:2(256-270), 1974.
- 14- Erol,Ö.O. ve Gürsu,K.G.: Dudak,damak yarığında cerrahi tedavinin tarihçesi,Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 7:3 (330-331), 1974

- 15- Erol,Ö.O.ve Gürsu,K.G.: Dudak yarığı ile beraber görülen ek malformasyonlar. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 7: 2 (193-198), 1974.
- 16- Fogh-Andersen,P.: Epidemiology and etiology of clefts. Birth Defects,7:7 (50-3), 1971
- 17- Fraser,I.C.: Updating the genetic of cleft lip and palate. Birth Defects,10: 8 (107-11), 1974.
- 18- Fraser,G.R. and Calnan,J.S.: Cleft lip and palate seasonal, incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations and parental age: a statistical survey. Amer.J.Dis.Child., 34: 420, 1961
- 19- Gellis,S.S.and Kagan,B.M.: Current Pediatric Therapy. W.B. Saunders Company, 3: 260-261, Philadelphia, London, 1968.
- 20- Gorlin,R.J., Cervenka,J.and Pruzansky,S.: Facial clefting and its syndromes. Birth Defects, Orig. Art.Ser., 7:7 (3-49), 1971.
- 21- Greene,J.C., Vermillion,J.R., Hay,S., Gibbens,S.F. and Kerschbaum,S.: Epidemiologic study of cleft lip and palate in four states.J.Amer.Dent.Ass., 68: 384, 1964.
- 22- Gürsu,K.G.: A statistical report on cleft lip and cleft palate deformities in Turkey. Hacettepe Bulletin of Medicine/Surgery,7:2(91-96), 1974.
- 23- Gürsu,K.G. ve Erol,Ö.O.: Bilateral dudak yarıklarının onarımında modifiye yeni bir yöntem. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni 7:4(654-662), 1974.
- 24- Irmak,S.,Gökhan,M. Emiroğlu,F.: Fizyoloji Ders Kitabı,Serment Matbaası 2: 639-642, Istanbul, 1971.
- 25- Jordan,R.L., Wilson,J.G.and Schumacher, H.J.: Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. Teratology,15:1(73-79),1977.
- 26- Kendig,H.L.: Disorders of the respiratory tract in children.W.B. Saunders Company, 162-164, Philadelphia, London, 1968.
- 27- Lore,J.M.: An Atlas of Head and Neck Surgery,2. Edition,W.B. saunders Company, 1: 320-325, London, 1973.
- 28- Lore,J.M.: An Atlas of Head and Neck Surgery, 2. Edition, .B. Saunders Company, 2: 526-534, London, 1973.

- 29- Lowry, R.B.: X-Linked cleft palate. Birth Defects, Orig. Art. Ser., 7:7(76-79), 1971.
- 30- MacMahon, B. and McKeown, T.: Incidence of harelip and cleft palate related to Birth rank and maternal age. Amer. J. Hum. Genet., 5:176, 1953.
- 31- Maskar, U.: Embriyoloji Ders Kitabı, Serment Matbaası, 31-85, İstanbul, 1969.
- 32- Mazaheri, H.: Statistical analysis of patients with congenital cleft lip and/or palate at the Lancaster cleft palate clinic. Plast. Reconstr. Surg., 21:193, 1958.
- 33- McCabe, P.: Experience with cleft lip and palate at the Henry Ford Hospital. Henry Ford Hosp. Med. J., 21: 2(91-100), 1974.
- 34- Melnick, M., Shields, E.D., Bixler, D. and Conneally, P.M.: Facial clefting: an alternative biologic explanation for its complex etiology. Birth Defects Orig. Art. Ser., 13: 3 A(93-112), 1977.
- 35- Møller, P.: Epidemiologic and genetic study of cleft lip and palate in Iceland. Ala. J. Med. Sci., 9:2 (119-136), 1972.
- 36- Nanda, R. and Romeo, D.: Effect of intra amniotic administration of vitamin A on rat fetuses. Teratology, 16 : 1 (35-40), 1977.
- 37- Miswander, J.D., Barrow, H.V. and Bingle, G.J.: Congenital malformation in the American Indian. Soc. Biol., 22: 3(203-215), 1975.
- 38- Miswander, J.D., McClean, C.J., Chung, C.S., and Bronamraju, K.: Sex ratio and cleft lip with or without cleft plate, Lancet, 21: 858-860, 1972.
- 39- Perry, T.D. and Fraser, F.C.: Paternal age and congenital cleft lip and cleft palate. Teratology, 6: 2(241-246), 1972.
- 40- Polednak, A.P. and Oski, F.A.: Changes in congenital oral cleft incidence in relation to induced abortions. Amer. J. Obstet. Gynec., 126:6(734-735), 1976.
- 41- Poole, A.E.: Genetics of cleft lip and cleft palate. Dent. Clin. North. Amer., 19: 1 (171-180), 1975.
- 42- Saxen, I.: Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. Int. J. Epidemiol., 4: 1 (37-44), 1975.
- 43- Saxen, I. and Lahti, A.: Cleft lip and palate in Finland: Incidence, secular, seasonal and geographical variations. Teratology, 9:2(217-223), 1974.

- 44- Schade,G.J.: Some genetic aspects of clefts of lip, jaw and plate. Ned.T. Tandheelk, 78: 10 (352-355), 1971.
- 45- Schwetz,B.A.,Mitschke,K.D. and Staples,R.E.: Cleft palates in CF-1 mice after deprivation of water during pregnancy. Toxicol. Appl. Pharmacol.,40: 2 (307-315), 1977.
- 46- Spriestersbach,D.C.,Dickson,D.R.,Fraser,,F.C., et al.: Clinical research in cleft lip and cleft palate.Cleft Palat.J.,10:2 (113-165), 1973.
- 47- Şaylı,B.S.: Biyokinyasal Genetik,A.Ü. Tıp Fak. yayınlarından,Ankara Basımevi, Sayı: 291, Ankara, 1973.
- 48- Şaylı,B.S.: Genetiğe Giriş. D.Ü.Tıp.Fak. yayınlarından,Ayyıldız Matbaası, Sayı: 15, Ankara, 1976.
- 49- Walker,B.D.and Patterson,A.:Indiction of cleft palate in mice by tranquilizers and barbiturates. Teratology, 10: 2(159-163), 1974.
- 50- Walton,R.L.: A study of etiological variables in palatolabial malformations. J.Kansas,Med.Soc., 73: 8(370-377) 1972.
- 51- Woolf,C.M.: Congenital cleft lip. A genetic study of 496 propositi.J.Med. Genet., 8: 1(65-83), 1971.
- 52- Zeren,Z.: Sistemik İnsan Anatomisi, Sermet Matbaası,İstanbul, 1971.