



DUDAK DAMAK YARIĞI ETYOLOJİSİNDE GENLERİN VE GEN-ÇEVRE ETKİLEŞİMİNİN ROLÜ

ROLE OF GENES AND INTERACTION BETWEEN GENES AND ENVIROMENT ON CLEFT LIP AND PALATE ETIOLOGY

Dr. Gayem EROĞLU ALBAYRAK*

Doç. Dr.Elçin ESENLIK*

Makale Kodu/Article code: 1522
Makale Gönderilme tarihi: 17.02.2014
Kabul Tarihi: 02.07.2014

ÖZET

Dudak ve /veya damak yarıkları sıklıkla görülen doğumsal anomalilerdendir. Bu anomaliler genetik, çevresel faktörler ve bu faktörlerin kombinasyonu sonucu meydana gelmektedir. Popülasyon genetiğinin analizinde kullanılan modern moleküler biyoloji ve metodlardaki son gelişmelerle birlikte dudak damak yarığı ile ilişkili bazı genlerin aydınlatılmasında ilerleme kaydedilmiştir. Son zamanlarda dudak damak yarığı etiolojisinde çoklu genler sorumlu tutulmaktadır. İlâveten fibroblast büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü, platelet kökenli büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri veya reseptörlerindeki bozukluklar da füzyonda başarısızlığa sebep olan faktörlere dahil edilmiştir. Son on yılda özellikle genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler dudak damak yarığı etiolojisinde vurgulanmaktadır. Dudak damak yarığı için alınacak önlemlerin ve tedavi metodlarının geliştirilmesi için fetal ve maternal genomların çok iyi araştırılması, planlı hamilelikle beraber olası riskler konusunda önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dudak damak yarığı; etioloji; genler

ABSTRACT

Cleft lip and/or cleft palate are one of the most common birth defects. These anomalies are caused by genetic, environmental factors and combination of these factors. With recent advances in modern molecular biology and methods which are used for the analysis of population genetics, important progress has been made in identifying some of genes associated with cleft lip and palate. Recently multiple genes have been implicated in the etiology of clefting. Additional disturbances in growth factors or their receptors that may be involved in the failure of fusion include fibroblast growth factor, transforming growth factor-p, platelet-derived growth factor, and epidermal growth factor. In last ten years, especially interactions between some genes and enviromental factors were pointed out in cleft lip and palate etiology. For the improvement of the prevention strategies and treatment methods of cleft lip and palate, thorough investigation of the fetal and maternal genoms and taking precautions with the planned pregnancy about the possible risks are of great importance.

Key words: Cleft lip and palate; etiology; genes

GİRİŞ

Dudak damak yarıkları dünyada en sık görülen konjenital anomaliler içindedir. Dudak damak yarıklı bireyler doğumdan itibaren başlayan ve yetişkinliğe kadar uzanan ve birçok branşı ilgilendiren tedavi prosedürlerine maruz kalırlar.^{1,2} Uzun yıllar tedavi gerektiren bu durum hem bireyin kendisi için hem de

ülke ekonomisi için oldukça külfetlidir. Bu nedenle orofasiyal yarıkların önlenmesi için etiyojik faktörlerin araştırıldığı sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda dudak damak yarığı etiolojisinde genetik faktörlerin çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir.³⁻⁷ Genetik ve çevresel faktörler birçok araştırmacı tarafından yarık oluşumunda etken olarak bildirilmesine ve yapılan yoğun çalışmalara rağmen insanda yarık oluşumundaki major risk faktörleri net olarak

* Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD



ortaya çıkarılmamış ve yarığa neden olan mutant genler hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Bunun nedeni embriyogenezis sırasında moleküler düzeyde ilgili mekanizmaların karmaşıklığı ve çeşitliliğidir.^{5,8-13} Yapılan araştırmalarda sadece genler değil, gen- çevre ve genlerin birbirleriyle olan etkileşimi de değerlendirilmektedir. Bu derlemede dudak damak yarığı ile ilişkili genler ve gen-çevre etkileşimindeki güncel bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Genetik faktörleri detaylandırmadan önce literatürde sıklıkla kullanılan bazı genetik terimlerden bahsetmek faydalı olacaktır.

Genetikte Temel Kavramlar

Genetik, biyolojinin kalıtım ve varyasyonlarla ilgilenen dalıdır. Bu disiplin hücreleri, bireyleri, onların vücuda getirdikleri nesli ve organizmaların içinde yaşadıkları popülasyonlarla ilgili çalışmaları kapsar. Genetik, kalıtılan varyasyonları ve tiplerini araştırdığı gibi bu özelliklerin moleküler temelini de araştırır.¹⁴

İnsan Genom Projesi (İGP); 100.000 kadar olduğu tahmin edilen insan genlerinin yapılarının, genomdaki yerlerinin, fonksiyonlarının anlaşılabilmesi ve insan genomunu oluşturan 3 milyar bazın diziliminin belirlenmesi için başlatılan, yüzyılımızın en büyük araştırmalarından biridir. Bu proje ile ilk aşamada insan genlerinin, ikinci aşamada tüm deoksiribonükleik asit (DNA) dizilimlerinin ayrıntılı bir haritasının çıkarılması hedeflenmiştir. Resmi olarak 1990 yılında başlayan proje, 2006 yılında insan genomunun son halkasının okunmasıyla, dizim okuma işlemi tamamlanmıştır. İnsanların genetik olarak %99,9 oranında aynı olması, projenin çarpıcı sonuçlarından biridir. Geri kalan %0,1 ise bireyin bazı özelliklerinin ve bazı hastalıkların moleküler temelini oluşturmaktadır.¹⁵

DNA:

Genetik bilgiyi depolayan bir molekül olarak işlev görür. DNA, birkaç virusta tek iplikli olmasına rağmen genellikle sarmal şeklinde organize olmuş çift iplikli bir moleküldür. Şeker, fosfat ve bazlardan oluşan nükleotidlerden meydana gelir.¹⁴ Bir insan hücresinde 46 kromozomun içine paketlenmiş 3 milyar baz çifti içeren yaklaşık 2 metre uzunluğunda DNA bulunur.¹⁶

Gen:

Her DNA molekülünde bulunan kalıtım birimine *gen* denir. Bir bireyin sahip olduğu genlerin tamamına *genom* adı verilir. Genom, DNA'nın çift sarmalı boyunca yazılımı olan, 100.000'den fazla gen içeren ve 3 milyardan fazla harfi içeren bir genetik yazıdır.

Genomun yaklaşık %2'si proteinleri kodlamaktadır.^{14,17,18}

Özel bir karakterin oluşumundan sorumlu belirli sayıda ve uzunlukta nükleotidlerden oluşan bu birimler daha büyük yapılar olan kromozomların bölümleridir. *Kromozom* genlerin ve DNA sarmalının bulunduğu makro moleküldür. Belirli bir genin kromozom üzerinde yerleştiği bölge *lokus*; genin mutasyon sonucu oluşan alternatif formları *allel* olarak isimlendirilmektedir. Alleller belirli bir gen lokusunda farklı genetik bilginin sonucudur. Eğer alleller farklı ise; genotip heterozigot, aynı ise homozigottur. Araştırmalar ilerledikçe genin çok karmaşık bir yapı olduğu ortaya çıkmıştır.^{14,17,18}

Fenotip- Genotip:

Gözlenen özellik (bireyin görünüşü) *fenotip*, genetik yapı ise *genotip* olarak adlandırılır. Örnek olarak R ve r gibi iki faktörün (genlerin) Rr ya da rr şeklindeki kompozisyonu verilebilir.¹⁷

Genetik Heterojenite - Genetik Homojenite:

Çok sayıda genden herhangi birinin mutasyonu aynı fenotipik özelliklerle sonuçlanırsa bu duruma *genetik* ya da *etiyojik heterojenite* denir.¹⁹

Bazı özellikler aynı genin etkisi ile ortaya çıkabilir yani aynı özelliklerin görüldüğü tüm bireylerin aynı geninde mutasyon vardır. Bu duruma *genetik homojenite* olarak adlandırılır.¹⁹

Penetrans (Etkinlik) - Ekspresivite (Etkinlik Derecesi):

Bir genin ya da gen kombinasyonunun fenotipte kendini gösterme sıklığına *penetrans* denir. Hastalık mutasyonu olan bireylerde hastalığın görülme sıklığı olarak tanımlanır ve kalıtım paternini etkiler. Penetrans sahip olduğu genotipi fenotipte gösteren bireylerin oranı ile ifade edilir.^{18,19}

Ekspresivite; bir bireyde belli bir genotipin fenotipte yansıma derecesini veya boyutunu tanımlamakta kullanılır. Kısaca fenotipte genotipin ortaya çıkma derecesi olarak tanımlanabilir. Örneğin farklı çevre koşullarında yetiştirilen tek yumurta ikizlerinin bazı karakterleri farklı olabilmektedir.¹⁸

Polimorfizm:

Doğada aynı türden organizmalar genellikle bazı görünüşleri ile farklıdır. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve *polimorfizm* olarak isimlendirilir. Birçok gen lokusunda iki ya da daha fazla allel yer alabilir (Genetik polimorfizm). Polimorfizm tüm birey düzeyinde (fenotip) proteinlerin ve kan grubu



bileşiklerinin varyant formlarında (Biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (Kromozomal polimorfizm) veya DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizmi) şeklinde görülebilir.¹⁷

Kalıtım Paterni:

Mendelian kalıtım paternleri otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı dominant veya resesif olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.¹⁹

Mutasyon:

Mutasyonlar popülasyonlardaki genetik zenginliğin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaları nedeniyle genetik ve biyolojik açıdan çok önemlidirler. Genel olarak genetik materyalde ani ve rastgele ortaya çıkan kalıtsal değişimlere *mutasyon* adı verilir. Mutasyonlar; bir gen içerisine baz çiftlerinin katılması (insersiyon), kaybı (delesyon) ya da yer değişmesi (translokasyon) ile görülebilen *gen (nokta) mutasyonu*, kromozom yapısındaki değişmeler ile görülebilen *kromozom mutasyonu* ve kromozom sayısındaki değişmeler ile birlikte ortaya çıkan *genom mutasyonu* olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılabilir. *Missens (yanlış anlamlı) mutasyon*, gen ürünüde yanlış aminoasidin bağlanmasına neden olan bir değişikliktir. *Nonsens (anlamsız) mutasyon*, tümüyle işlevsiz bir gen ürünü çıkmasına neden olan bir değişikliktir.¹⁷

Genetik Bilginin Aktarımı:

DNA'daki şifreleme bilgisi önce transkripsiyon (yazılım) adı verilen bir işlem sırasında haberci ribonükleik asit (mRNA) molekülüne aktarılır. Bunu takiben mRNA, hücrenel bir organel olan ribozom ile biraraya gelir. Ribozom, hemen hemen bütün genlerin, son ürünleri olan proteinlere çevrildiği (translasyon) organelidir. Ribozomların bir parçası olan ribozomal ribonükleik asiti (rRNA) ve translasyon olayında yer alan transfer ribonükleik asiti (tRNA) kodlayan genlerin kopyası çıkarılarak yazılır (transkripsiyon), ama proteinlere çevrilmezler. Bu nedenle, RNA bazen depolanmış genetik bilginin son ürünüdür. Genlerin büyük bir kısmının son ürünü olarak hizmet gören proteinler, biyolojik katalizörler ya da enzimler olarak hücre metabolizmasında oldukça önemlidir.¹⁴

Dudak Damak yarıkları sendromik ve sendromik olmayan (izole) formlar olarak iki gruba ayrılabilir. Ancak bu derlemede sendromik olmayan dudak damak yarıkları ele alınmıştır.

Sendromik Olmayan Dudak Damak Yarıkları ve Genler

Sendromik olmayan yarıklı bireylerde fiziksel ve gelişimsel anomaliler gözlenmez. Dudak damak yarığı vakalarının yaklaşık %70'inin sendromik olmayan yarığ grubunda yer aldığı bildirilmiştir.²⁰

Etkilenen hastaların büyük bir çoğunluğunun ailesel hikayesi olmayabilir. Penetrans azalmıştır ve ailesel vakalarda kalıtım paternleri Mendelian kalıtım haritası ile açıklanamamıştır. Ancak dudak damak yarığının genetik özelliği ile ilgili sağlam kanıtlar vardır. Etkilenmiş bireylerin birinci derece yakınları arasında 40 kat daha fazla dudak damak yarığı riski olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Literatürde akraba evliliği ve ailesel hikayenin dudak damak yarığı ile ilişkisi çelişkilidir. Bazı araştırmacılar akraba evliliği ve ailesel hikayenin dudak veya dudak damak yarığı riskini arttırdığını bildirmiştir.²¹⁻²³ Akraba evliliklerinde; gen yapısı benzer olduğundan hastalık taşıyan çekinik genlerin birbirleriyle karşılaşma olasılığı artmaktadır.²⁴

Gonzales ve ark.²⁵ ile Paranaiba ve ark.²⁶ ise Meksika ve Brezilya popülasyonunda akraba evliliği ve ailesel yarığ hikayesinin dudak damak yarığı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

İlişkili Genler

Bazı genler kafa, dudak ve damak gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Modern moleküler biyoloji ve popülasyon genetik analiz metodlarındaki son gelişmelerle birlikte dudak damak yarıkları ile ilişkili bazı genler ortaya çıkarılmış ve yüz kompleksinin embriyolojik gelişimini nasıl etkiledikleri rapor edilmiştir.²⁷ İnsan çalışmalarında dudak damak yarığı etiyojisinde sorumlu genlerin rollerini değerlendirmek için genom taramaları, bağlantı ve ilişki analizleri; analizlerin sonuçlarını değerlendirmek için genellikle LOD skoru kullanılmaktadır. LOD skorları negatif veya pozitif olabilir. Skorlar 3'den büyükse bağlantı için önemli bir gösterge olduğu ve 2'den küçükse bağlantı olmadığı rapor edilmiştir.^{19,28}

İkiz çalışmaları ile özellikle yarıkların genetiği hakkında önemli bilgiler elde edilmektedir. Monozigotik ikizler arasındaki uyum %40 - %60 arasında değişirken, dizigotik ikizler arasındaki uyum %5'tir. Monozigotik ikizlerde %100 uyum olmaması sadece genetik olayların yarığ fenotipinden sorumlu olmadığını göstermektedir.¹²



Kalıtım paterni; penetrans, ekspresivite ve genetik heterojenite sorumlu genin tespit edilmesinde önemli faktörlerdir.¹⁹

Aile sayısı ve genotip kaynaklarının sınırlı olmasından dolayı dudak damak yarığı genetik bağlantı çalışmaları sınırlıdır. Aynı soydan gelen 18 dudak damak yarıklı Türk ailesinde yapılan bağlantı çalışmasında 4, 10, 12, 15. kromozomlar yarık ile ilişkili bulunmuştur.²⁹ Marazita ve ark. yayınlanmış 6 tarama ve devam etmekte olan 7 genom taramasının meta analizlerinde önemli 11 bölgeyi açığa çıkarmıştır. Bunlardan 9q22-q33 bölgesi 6.6 heterojenite LOD skoru ile en çok göze çarpan bölgedir. Bu sonuçlar dudak damak yarığı için 2004 yılına kadar rapor edilen en önemli sonuçlardır. Bu bölge dudak damak yarığı oluşumunda etkili olan major geni içermektedir.²⁹

En çok araştırma yapılan genler; 1., 2., 4., 6., 14., 17. ve 19. kromozomlarda lokalize olarak bildirilmiştir.^{19,28} Ayrıca fibroblast growth factor, epidermal growth factor receptor, platelet derived growth factor gibi büyüme faktörlerinin dudak damak yarığı ile ilişkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur.

➤ **IRF6-MTHFR (Kromozom 1)**

IRF6, 1. (q32) kromozomda lokalize interferonların transkripsiyonunu düzenleyen bir genidir. Gelişim dönemi boyunca IRF6'nın rolü tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte büyüyen fare embriyolarında diş tomurcukları, saç folikülleri, palatal çıkıntıların medial kenarları gibi birçok kraniyofasiyal yapıda bu genin etkisi olduğu bildirilmiştir.³⁰ Ancak IRF6 ve yarık oluşumu ile ilgili literatürdeki bilgiler tartışmalıdır.

Gen mutasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, IRF6 geninde gözlenen polimorfik değişikliğin gen fonksiyonunu etkilediği ve dudak damak yarığı ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.³¹ On popülasyondan oluşan, toplam 1968 ailede yapılan bir çalışmada IRF6 genindeki varyasyon, genetik etkiyle meydana gelen dudak damak yarığının %12'sinden sorumlu bulunmuş ve ailelerde daha önceden etkilenmiş bir çocuk varsa sonraki çocuklarda tekrarlama riskinin 3 katına çıktığı bildirilmiştir.³¹⁻³³ Çin'de 236 dudak damak yarıklı bireyde yapılan çalışmada da IRF6 geninin dudak damak yarığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.³⁴

Bazı araştırmacılar ise IRF6 ile dudak damak yarığı arasında ilişki bulunmadığını bildirmiştir.³⁵⁻³⁷

MTHFR; 1q36 kromozomunda lokalize, folat metabolizmasında etkili olan major genidir. Nöral tüp

defektlerine neden olan folat eksikliği ile birlikte yarık insidansında artış olabileceği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.^{38,39} Wu ve ark. yaptıkları çalışmada yarık veya derin damak görülen hastaların %40'ında 1q36 lokusunda kayıplar olduğunu bildirmiştir.⁴⁰ Sendromik olmayan dudak damak yarıklarında annede MTHFR (C677T) genotipi bulunmasının çocukta dudak damak yarığı oluşma riskini 4.6 kat artırdığı rapor edilmiştir.⁴¹ Aşlar ve ark.⁴² Türk popülasyonunda yaptıkları çalışmada MTHFR (C677T) genotipinin dudak damak yarığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte Shaw ve ark.⁴³ ile Gaspar ve ark.⁴⁴ yarık ve MTHFR arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

➤ **Transforming growth factor alpha (TGFA) (Kromozom 2)**

TGFA; gelişimde önemli role sahip memeli büyüme faktörüdür. İkinci (p13) kromozomda lokalizedir.⁴⁵ Farelerde yapılan çalışmada palatal çıkıntıların medial kenar epitelizasyonunda TGFA geni etkisi izlenmiştir. Palatal kültürlerde, TGFA'nın ekstraselüler matris sentezini ve mezensimal hücre göçünü desteklediği görülmüştür.⁴⁶ Ancak literatürde TGFA ve yarık oluşumu arasında çelişkili bilgiler yer almaktadır.

Bazı çalışmalarda TGFA ve sendromik olmayan dudak damak yarığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.^{3,34,47} Çin'de 236 dudak damak yarıklı bireyde yapılan çalışmada TGFA geninin dudak damak yarığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁴ Mitchell ve ark. da yaptıkları meta analizler ile TGFA ve yarık arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.⁴⁸ Normal kraniyofasiyal gelişim için gerekli olan epidermal büyüme faktör reseptörü negatif olan farelerin yüksek yarık damak insidansına sahip olması, TGFA genindeki polimorfizm ile insandaki oral yarıklar arasındaki genetik korelasyonu açıklamaktadır.⁴⁹ Arjantin, Avusturya, Çin, Kolombiya, İngiltere, Hindistan, Meksika, Amerika, Filipinler, Suriye ve Türkiye'den yayınlanmış ve yayınlanmamış 13 genom taramasının meta analizi dudak damak yarığı ile TGFA geni arasında bağlantı olduğunu göstermiştir.²⁹

Bu sonuçların aksine ilişki bulunmadığını bildiren araştırmacılar da vardır. Luetteke ve ark.⁵⁰ ile Mann ve ark.⁵¹ TGFA bloke edildiğinde farelerin kıl folikülleri ve gözlerinde defektler ortaya çıktığını ancak dudak damak yarığı oluşmadığını rapor etmiştir. Ayrıca bağlantı tabanlı genetik çalışmalar her ne kadar oldukça küçük aile gruplarında yapılmış olsa da TGFA ve dudak damak yarığı arasında ilişki bulunamamıştır.^{52,53} Bütün bu araştırmalar göz önüne alın-



diğında Murray⁴ ile Prescott ve ark.⁹ TGF α 'nın yarık oluşumu için major etkili gen olmadığını bildirmiştir.

MSX1 (Kromozom 4)

MSX1; 4. kromozomun kısa kolunun 16. lokusunda (4p16) lokalize homeobox gen familyasının bir üyesi olarak kodlanan DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörüdür.^{27,54}

Bu gen palatal mezenşimal proliferasyonda etkilidir ve gen mutasyonu olan farelerde palatal çıkıntılarının horizontal düzlemde birleşmesi gerçekleşmemektedir. Yetersiz mezenşimin farelerdeki damak yarığının en yaygın nedeni olduğu düşünülmektedir.^{11,54,55} MSX1 geninin mutasyona uğratıldığı farelerde sekonder damak yarığını içeren birçok kraniofasial defekt, diş eksikliği ve bazı yüz kemiklerinde anomaliler gözlenmiştir.⁵⁴ Yapılan başka bir çalışma MSX1'deki DNA varyasyonlarının dudak damak yarığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^{29,56,57} Sendromik olmayan dudak damak yarıklı hastaların %2'sinde MSX1 geninde missens mutasyon tespit edilmiş ve bu genin her yarık formunda etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.^{58,59} Van den Boogard ve ark. MSX1 geninde heterozigot nonsens mutasyon olan üç kuşak Alman ailesinde dudak damak yarığı, damak yarığı ve diş eksiklikleri bildirmiştir.⁷ Kim ve ark.'nın Kore popülasyonunda yaptıkları çalışmada MSX1 geni ile yarık arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir.⁶⁰ Bu bulgular MSX1 geninin primer ve sekonder damak oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.¹⁹

Bununla birlikte dudak damak yarığı ve damak yarığının bu genle ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{61,62}

HLA-F13A (Kromozom 6)

HLA, insan lökosit antijeni; F13A, kan pıhtılaşma faktörü olarak bilinmektedir. Literatürdeki bilgiler çelişkilidir. Murray⁴ ile Prescott ve ark.⁶ 6p kromozomundaki genlerin insanda dudak damak yarığı oluşumunda etkili olduğunu bildirirken diğer bir çalışmada ise 12 ailede yapılan taramalar sonucu bu genler yarıkla ilişkili bulunmamıştır.⁶³

TGF β 3 (Kromozom 14)

TGF β 3; 14. (q24) kromozomda lokalize büyüme faktörüdür.^{64,65} Dudak damak yarığı genom taramalarında meta analizler TGF β 3 ile sendromik olmayan dudak damak yarığı arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında; bu genin sekonder damak gelişimi sürecinde palatal çıkıntılarının medial kenar epitelizasyonunda etkili olduğu, mutasyonlu

farelerde yarık damak gözlendiği bildirilmiştir.^{13,56,66} Başka bir çalışmada TGF β 3 geninin civcivlerde damak füzyonunu indüklediği gösterilmiş, TGF β 3 olmadığı durumda damakta yarık izlenmiştir.⁶⁷ Bu bölgenin yakınlarında bulunan BMP4 ve PAX9 farelerde inaktive edildiğinde de orofasiyal yarık olduğu rapor edilmiştir.^{64,68,69} Tang ve ark. 1601 sendromik olmayan dudak damak yarıklı bireyde yaptıkları meta analiz çalışmasında TGF β 3 gen polimorfizmlerinin özellikle asya popülasyonunda yarıkla ilişkili olduğunu bildirmiştir.⁷⁰ Tam tersine Brezilya popülasyonunda TGF β 3 polimorfizminin oral yarıklarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Çalışmalarda gözlenen irksal farklılıklar dikkat çekicidir.⁷¹

RAR α -WNT (Kromozom 17)

RAR α (Retinoik asit reseptör alpha), 17. (q21) kromozomda lokalizedir. Retinoik asit, gelişim dönemi boyunca önemli role sahiptir ve aktivitesi retinoik asit reseptör ailesinin üyeleri tarafından düzenlenir. Fare embriyolarında WNT geninin kafa ve yüz gelişiminde kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir.⁷²⁻⁷⁴ Farelerde WNT3 ve WNT9b genlerinin gelişmekte olan fasiyal ektoderimde etkili olduğu rapor edilmiştir.⁷⁵ Chiquet ve ark.'nın yaptığı aile tabanlı çalışma çeşitli WNT genlerinin (WNT3A, WNT5A, WNT8A, WNT11) dudak veya dudak damak yarığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷⁶ Menezes ve ark. ise sadece WNT3 ve WNT5A genlerindeki tek nükleotid polimorfizmini bütün yarık tipleri ile ilişkili bulmuştur.⁷⁷

BCL3, CLPTM1, PVRL2, TGF β 1 (Kromozom 19)

Yapılan bağlantı ve ilişkilendirme analizleri, 19. kromozomun uzun kolundaki genlerle dudak damak yarığı arasındaki korelasyonu ortaya çıkarmıştır.^{56,78} Bu bölgedeki sorumlu genler BCL3, CLPTMI, PVRL2, TGF β 1'dir.

BCL3 hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisinde rol alan bir protoonkogendir. Genetik bağlantı çalışmaları ile BCL3 geninin 19. (q13) kromozomdaki OFC3 bölgesinde lokalize olduğu bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda BCL3 ile dudak veya dudak damak yarığının ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{64,79-81} Ancak BCL3 geninin yarıkla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.⁸²

CLPTM1 geni embriyonik dokularda salgılanan bir transmembran proteinini kodlar. Sözen ve ark. Guatemala'da toplam 79 olgu ve 57 kontrol grubunda yaptıkları çalışma sonucu CLPTM1 geninin A88A ve



P85P varyantlarında mutasyon tespit etmiş ancak bu genin dudak damak yarığı etiyolojisinde rol oynayabileceği yönünde kesin destekleyici bulgu elde edememiştir.⁸³

PVRL2 poliovirus reseptör PVR ailesine bağlı bir transmembran glikoproteinidir.⁸⁴ PVRL2'nin hücre fonksiyonu henüz net olarak bilinmemesine rağmen hücre adezyon molekülü olan nectin-2'yi kodladığı ve gelişim boyunca etkili bir gen olduğu bildirilmiştir.^{85,86} Warrington ve ark. bu geni yarığı ile ilişkili bulurken; Sözen ve ark. istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmamıştır.^{87,88}

TGFβ1, TGFβ'nin izoformlarından biridir. Stoll ve ark. Almanlarda yaptıkları çalışma sonucunda bu gendeki genetik farklılıkları dudak damak yarığı ile ilişkili bulmuştur.⁸⁹

19q13 kromozomunda lokalize genler ve yarığı arasındaki ilişkinin kesinleşebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.⁸⁷

➤ **Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)**

FGF palatogenezde FGF reseptör tirozin kinazı aktive ederek düzenleyici fonksiyonların oluşmasını sağlamaktadır. Wang ve ark. kraniyofasiyal gelişimde önemli rol oynayan FGF/FGFR ailesindeki bazı genlerin sendromik olmayan dudak damak yarığında risk faktörü olduğunu rapor etmiştir.^{90,91}

➤ **Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)**

EGFR fonksiyonu normal kraniyofasiyal gelişim ve palatal kapanma için gereklidir. EGFR eksikliği olan farelerle yapılan çalışmada fasiyal mediolateral defektler gözlenmiş ve dudak yarığı insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir.⁹² EGFR genindeki polimorfizmler dudak damak yarığı ile ilişkili bulunmuştur.

➤ **Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)**

PDGFC; hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, migrasyonu ve ekstraselüler matrisin varlığı için önemli bir gendir.⁹³ Bu gen dudak damak yarığı ile ilişkili olduğu düşünülen mezensefimal hücre büyümesini stimüle eder. PDGFC eksik olan farelerle yapılan çalışmada iskeletsel anomaliler ve dudak damak yarığı gözlenmiştir.⁹⁴ Ayrıca bu genin çevresel risk faktörleri ile beraber dudak damak yarığı insidansını arttırabileceği de rapor edilmiştir.^{95,96}

➤ **Bone Morphogenetic Büyüme Faktörü (BMP4)**

Brezilya popülasyonunda yapılan bir çalışmada BMP4'ün oral yarıklar için kontrol grubuna göre risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.⁷¹

Dudak damak yarığıyla ilgili olduğu düşünülen diğer bazı genlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir (FOXE1,SUMO1, TBX22, TBX10, SPRY2, GABRB3, TP63, CRISPD2, RYK).⁹⁷ Yeni çalışmalar ile her geçen gün yeni aday genler gün yüzüne çıkarılmaktadır.

Gen -Çevre İlişkisi

Dudak damak yarıklarındaki risk faktörlerinin değerlendirilmesi için gen-çevre etkileşimi çalışmalarından yararlanılmaktadır.⁹⁸ Çevresel faktörlerin maternal gen ürünleri ile etkileşime girdiği ancak fetal gen ürünleri için böyle bir genellemenin her zaman doğru olmadığı rapor edilmiştir.¹⁹ Son yıllarda gen ve çevre etkileşimi ile ilgili birçok çalışma bulunmakta ve bu kombinasyonun önemine oldukça değinilmektedir. Maternal risk faktörleri arasında sigara, alkol kullanımı, beslenme yetersizlikleri ve maternal hipertermiye neden olan enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla gösterildiği için gen-çevre çalışmaları da bu konularda yoğunlaşmıştır. Her ne kadar anne ve fetus, detoksifikasyon enzimleri vasıtasıyla olumsuz çevresel faktörlerin üstesinden gelebilecek kapasiteye sahipse de, bu detoksifikasyon genlerindeki varyantlar toksik ajanların elimine edilme kapasitesini azaltarak fetusu bu konuda daha hassas hale getirmektedir.⁹⁷

Sigara ve gen etkileşimini değerlendiren çalışmalarda en fazla TGFA ve sigara ilişkisi üzerinde araştırma yapılmış, sendromik olmayan dudak damak yarığı ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Nadir TGFA varyantlarının (TaqI C2 alel) günde on tane fazla sigara kullanımı ile beraber dudak damak yarığı oluşma riskini 6-8 kat, dudak yarığı veya dudak damak yarığı riskini 2 kat arttırdığı rapor edilmiştir.^{99,100} Sigara kullanımı ve TGFA varyantlarının etkileşimi son meta analizleri ile özellikle dudak yarığı oluşumunda en tutarlı bulunanlardan biridir.¹⁰¹ Jugessur ve ark. yaptıkları çalışmada TGFA, TGFβ3, MSX1, BCL3 ve RARα sorumlu genleri ve sigara kullanımı ile dudak damak yarığı arasında orta derecede ilişki bulunmuştur.¹⁰² Bununla birlikte Christensen ve ark. sigara kullanımı ve TGFA arasında ilişki bulamamıştır.¹⁰³ Benzer şekilde Souza ve ark. Brezilya popülasyonunda yaptıkları çalışmada TGFα/TaqI polimorfizmleri ile sigara ve/veya alkol kullanımı arasında ilişki olmadığını bildirmiştir.¹⁰⁴



GSTT1 ve GSTM1 genlerinin mutasyonlu olduğu ve annenin sigara kullandığı durumda fetüste dudak damak yarığı oluşma riskinin 6 kat arttığı bildirilmiştir.^{105,106}

Gen-çevre etkileşimiyle ilgili yapılan ilk çalışmalarda alkol ve beslenme faktörleri ile MSX1 ve TGFβ3 genleri arasında da etkileşim olduğu öne sürülmüştür.¹⁰⁷ Romitti ve ark. da MSX1 gen bölgesinde allelik varyantlar taşıyan dudak damak yarıklı çocuklarda sendromik olmayan dudak veya dudak damak yarığı etiolojisinde gen-çevre etkileşimine dair kanıtlar bulmuştur.¹⁰⁸ Ancak Jugessur ve ark. TGFα, TGFβ3, MSX1, BCL3 ve RARα sorumlu genleri ile alkol tüketimini değerlendirdiği çalışmanın sonucunda tutarsız sonuçlar bildirmiştir.¹⁰²

Yaygın toksinlerden dioksin ve retinoik asitin fare ve insanda güçlü teratojenik etkilerinin olduğu, dudak damak formasyonunda önemli rolü olan TGFα ve TGFβ3 genlerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir.^{107,109,110}

Literatürde genler ve vitamin kullanımı etkileşimi ile ilgili yapılan çalışmalar da bulunmaktadır.^{43,101,111-113} Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, genetik olarak dudak damak yarığına yatkın farelerin, yatkın olmayanlara göre %20 daha fazla risk göstermesine rağmen; yatkın farelere B3 vitamin inhibitörü verildiğinde bu risk %100'e çıkmıştır. Yani bazı fareler teratojenlere daha hassas bir gen yapısına sahiptirler.¹¹⁴

Munger ve ark. MSX1 4/4 genotipi olan ve hamilelik boyunca düzenli vitamin almayan kadınların alanlara oranla bebeklerinde izole dudak yarığı görülme ihtimalinin arttığını bildirmiştir.¹¹¹ Shaw ve ark. Kaliforniya popülasyonunda gözlenen dudak damak yarığını maternal folik asit alımındaki eksiklik ve bebeklerde TGFα lokusundaki (Taql C2 allel) genetik polimorfizmin etkileşimi ile ilişkili bulmuştur.⁴³ Annenin MTHFR (677TT) ve 1298CC genotiplerini taşıması ile diyetel folik asit alımının az olmasının veya hiç folik asit kullanmamasının dudak veya dudak damak yarığı riskini arttırdığı bildirilmiştir.¹⁰¹ Ibarra-Lopez ve ark. hamileliğin ilk trimesterinde folat eksikliği ile beraber MTHFR (677TT) veya (677CT) genotipli bireyin folat eksikliği bulunmayan (677CC) genotipli bireye göre dudak damak yarığı insidansının daha yüksek olduğunu rapor etmiştir.¹¹³ Benzer şekilde Wu ve ark. Çin'de 326 dudak damak yarıklı hastada yaptıkları çalışmada annenin multivitamin kullanımı ile IRF6 geninin

etkileşiminin yarık oluşumundaki etkisi araştırılmış ve IRF6 genindeki iki tek nükleotid polimorfizmi ile sendromik olmayan dudak veya dudak damak yarığı oluşma riskinin multivitamin kullanımı ile azaldığı bildirilmiştir.¹¹²

Genetik etkileşimlerin değerlendirildiği çalışmalarda bazı genler arasında da etkileşim tespit edilmiştir.¹¹⁵⁻¹²⁰ Abbott¹¹⁶ MTHFR ile CBS arasında genetik etkileşim tespit ederken, Lidral ve Murray¹¹⁵ da annedeki MTHFR ile bebekteki BCL3 polimorfizmleri arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Farelerde yapılan çalışmada IRF6 olmayan farelerin palatal dokularında TGFα salgılanmadığı tespit edilmiş; IRF6 ve TGFα etkileşiminin insanlardaki dudak damak yarıklarının %1 ila %10'undan sorumlu olabileceği bildirilmiştir.^{117,118} Song ve ark. ise IRF6, MSX1 ve PAX9 genlerindeki etkileşimin dudak damak yarığı oluşumundaki rolünü araştırdıkları çalışmada IRF6 ve PAX9 genlerinde birlikte görülen mutasyonun dudak damak yarığı riskini arttırdığını bildirmişlerdir.¹¹⁹ İran Popülasyonunda ise MSX1 ve CDH1 ilişkisi araştırılmış ve bu iki genin birlikte polimorfizminin oral cleftler için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.¹²⁰

Bu etkileşimler genetik karmaşıklığın altında yatan gerçekleri anlayabilmek için oldukça önemlidir. Dudak damak yarığı etiolojisinde genetik ve çevre etkileşimi ve genler arası ilişkilerle ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Ancak bu çalışmalarda en büyük problemlerden birinin örneklem yetersizliği olduğu belirtilmektedir.⁹⁷ Bu nedenle uluslar arası işbirliği ile yapılacak çalışmalara oldukça ihtiyaç duyulmaktadır.

Popülasyonlarda sık olarak gözlenen dudak damak yarığı etiolojisinin bilinmesi bu hastalara yaklaşım açısından önem taşımaktadır. Bu konuyla ilgili çalışmaların temelinde yarığı neden olan faktörlerin ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik önlem alınması yatmaktadır. Etiyolojide çevresel birçok faktörün etkisi kanıtlanmasına rağmen yarıklı ilişkili olduğu düşünülen genler hala tartışmalıdır. Bu nedenle daha yaygın ve kompleks analizlere ihtiyaç vardır. Özellikle genetik ve çevresel faktörlerin birlikte analiz edilmesi bu konudaki problemlerin çözümüne daha fazla katkıda bulunacaktır. Bütün bu gelişmeler; genetik taramalarda daha kesin metodlara izin vererek yüksek riskli bireylerin veya aile gruplarının ortaya çıkarılmasını ve erken prenatal teşhis konmasını sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Bayındır F, Ulu H. Ön bölge diş eksikliği ve yer darlığı olan dudak damak yarıklı bir olguda estetik yaklaşımlar. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2013;23:247-51.
2. Özdemir H, Aladağ Lİ. Konjenital dudak damak yarıklı bir hastanın sabit ve hassas tutuculu protezlerle rehabilitasyonu. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2013;7:38-43.
3. Field LL, Ray AK, Marazita ML. Transforming growth factor alpha: a modifying locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Eur J Hum Genet 1994;2:159-65.
4. Murray JC. Face facts: genes, environment, and clefts. Am J Hum Genet 1995;57:227-32.
5. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. Hum Mol Genet 1999;8:1853-9.
6. Prescott NJ, Lees MM, Winter RM. Identification of susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a two stage genome scan of affected sib-pairs. Hum Genet 2000;106:345-50.
7. Van den Boogaard MJH, Dorland M, Beerner FA. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. Nat Genet 2000;24:342-3.
8. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human non-syndromic oral clefts. Teratology 1996;53:309-17.
9. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Non-syndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. Ann Hum Genet 2001;65:505-15.
10. Spritz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. Curr Opin Pediatr 2001;13:556-60.
11. Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. Nature Reviews Genetics 2001;2:458-68.
12. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/ or palate. Clin Genet 2002;61:248-56.
13. Stainer P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. Hum Mol Genet 2004;1:13.
14. Öner C. Genetik Kavramlar. 6. Baskı. Ankara; Palme Yayıncılık: 2003. p.5-9.
15. Collins F, Galas D. A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project. Science 1993;262:43-6.
16. Tuğ A, Hancı H, Balseven A. İnsan genom projesi: Umut mu, Kabus mu? Sted 2002;11:56-7.
17. Lülecı G, Sakızlı M, Alper Ö. Renkli Genetik Atlası. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi: 2000. p. 46,126,156.
18. Baydar H. Genetik. Isparta; SDÜ Basımevi: 2002. p. 29,148.
19. Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic factors and orofacial clefting. Semin Orthod 2008;14:103-14.
20. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. Nat Rev Genet 2011;12:167-78.
21. Jamilian A, Nayeri F, Babayan A. Incidence of cleft lip and palate in Tehran. J Indian Soc Pedod Prevent Dent 2007;174-6.
22. Leite ICG, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. Braz Oral Res 2009;23: 31-7.
23. Aquino NS, Paranaiba LMR, Martelli DNB, Swerts MSO, Barros LM. Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77:19-23.
24. Uskun E. Akraba Evlilikleri. Sted 2001;10.
25. Gonzales BS, Lopez ML, Rico MA, Garduno F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. Journal of Oral Science 2008;50:123-9.
26. Paranaiba LMB, Miranda RT, Martelli DRB, Bonan PRF, Almeida H. Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases. Braz J Otorhinolaryngol 2010;76:649-53.
27. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. Eur J Orthod 2004;26: 7-16.
28. Lidral AC, Moreno LM. Progress toward discerning the genetics of cleft lip. Curr Opin Pediatr 2005;17:731-9.
29. Marazita ML, Field LL, Tunçbilek G, Cooper ME, Goldstein T, Gürsu KG. Genome-scan for loci involved in cleft lip with or without cleft palate in consanguineous families from Turkey. Am J Med Genet Am 2004;126:111-22.



30. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 2002;32:285-9.
31. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Eng J Med* 2004;351:769-80.
32. Houdayer C, Bonaiti-Pellie C, Erguy C, Soupre V, Dondon MG. Possible relationship between the van der Woude syndrome (VWS) locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P). *Am J Med Genet* 2001;104:86-92.
33. Srichomthong C, Siriwan P, Shotelersuk V. Significant association between IRF6 820GRA and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in the Thai population. *J Med Genet* 2005;42:e46.
34. Lu Y, Liu Q, Xu W, Li Z, Jiang M. TGFA and IRF6 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in northeast China. *PLoS One* 2013; Aug 6;8:e70754.
35. Blanton SH, Burt A, Stal S, Mulliken JB, Garcia E. Family-based study shows heterogeneity of a susceptibility locus on chromosome 8q24 for nonsyndromic cleft lip and palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:256-9.
36. Paranaíba LM, Bufalino A, Martelli-Júnior H, de Barros LM, Graner E. Lack of association between IRF6 polymorphisms (rs2235371 and rs642961) and nonsyndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Oral Dis* 2010;16:193-7.
37. Pegelow M, Killinen H, Magnusson M, Fransson I, Unneberg P, Kere J. Association and Mutation Analyses of the IRF6 Gene in Families with Nonsyndromic and Syndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2014;51:49-55
38. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 1996;143:1229-34.
39. Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR. P63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 1999;398:708-13.
40. Wu YQ, Heilstedt HA, Bedell JA, May KM, Starkey DE. Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. *Hum Molec Genet* 1999;8:313-21.
41. Prescott NJ, Malcolm S. Folate and face: evaluating the evidence for the influence of folate genes on craniofacial development. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:327-31.
42. Aşlar D, Özdiler E, Altuğ AT, Taştan H. Determination of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gene polymorphism in Turkish patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;Jul 77:1143-6.
43. Shaw GM, Wasserman CR, Murray JC, Lammer EJ. Infant TGF-Alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:366-70.
44. Gaspar D A, Pavanello RC, Zatz M, Passos-Bueno MR, Andre M. Role of the C677T polymorphism at the MTHFR gene on risk to nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate: results from a case-control study in Brazil. *Am J Med Genet* 1999;87:197-9.
45. Vieira AR. Association between the transforming growth factor alpha gene and nonsyndromic oral clefts: A huge review. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 790-810.
46. Dixon MJ, Garner J, Ferguson MWJ. Immunolocalisation of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor and transforming growth factor alpha (TGFA) during murine palatogenesis in vitro and in vivo. *Anat and Embryol* 1991;184:83-91.
47. Feng H, Sassani R, Bartlett SP, Lee A, Hecht JT. Evidence, from family studies, for linkage disequilibrium between TGFA and gene for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Hum Genet* 1994;55:932-6.
48. Mitchell LE. Transforming growth factor alpha locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genet Epidemiol* 1997;14:231-40.
49. Miettinen PJ, Chin JR, Shum L. Epidermal growth factor receptor function is necessary for normal craniofacial development and palate closure. *Nat Genet* 1999;22:69-73.



50. Luetke NC, Qiu TH, Peiffer RL, Oliver P, Smithies O. TGF alpha deficiency results in hair follicle and eye abnormalities in targeted and waved-1 mice. *Cell* 1993;73:263-78.
51. Mann GB, Fowler KJ, Gabriel A, Nice EC, Williams RL. Mice with a null mutation of the TGF alpha gene have abnormal skin architecture, wavy hair, and curly whiskers and often develop corneal inflammation. *Cell* 1993;73:249-61.
52. Hecht JT, Wang YP, Blanton SH, Michels V, Daiger SP. Cleft lip and palate: no evidence of linkage to transforming growth factor alpha. *Am J Hum Genet* 1991;49:682-6.
53. Vintiner GM, Holder SE, Winter RM, Holder SE, Malcolm S. No evidence of linkage between the transforming growth factor alpha gene in families with apparently autosomal dominant inheritance of cleft lip and palate. *J Med Genet* 1992;29:393-7.
54. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994;6:348-56.
55. Zhao Y, Guo YJ, Tomac AC, Taylor NR, Grinberg A. Isolated cleft palate in mice with a targeted mutation of the LIM homeobox gene Lhx8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15002-6.
56. Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plast Surg* 2004;31:125-40.
57. Suazo J, Santos JL, Carreno H, Jara L, Blanco R. Linkage Disequilibrium between MSX1 and non-syndromic cleft lip/palate in the Chilean population. *J Dent Res* 2004;83:782-5.
58. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 2003;40:399-407.
59. Suzuki Y, Jezewski PA, Machida J, Watanabe Y, Shi M. In a Vietnamese population, MSX1 variants contribute to cleft lip and palate. *Genet Med* 2004;6:117-25.
60. Kim NY, Kim YH, Park JW, Baek SH. Association between MSX1 SNPs and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2013;Apr;28:522-6.
61. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Evaluation of two putative susceptibility loci for oral clefts in the Danish population. *Am J Epidemiol* 2001;153:1007-15.
62. Koillinen H, Ollikainen V, Rautio J, Hukki J, Kere J. Linkage and linkage disequilibrium searched for between non-syndromic cleft palate and four candidate loci. *J Med Genet* 2003;40:464-8.
63. Hecht JT, Wang Y, Connor B, Blanton SH, Daiger SP. Nonsyndromic cleft lip and palate: No evidence of linkage to HLA or factor 13A. *Am J Hum Genet* 1993;52:1230-3.
64. Maestri NE, Beaty TH, Hetmanski J, Smith EA, McIntosh I. Application of transmission disequilibrium tests to non-syndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models. *Am J Med Genet* 1997;73:337-44.
65. Wong FK, Hagg U. An update on the etiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J* 2004;10:331-6.
66. Kaartinen V, Cui X-M, Heisterkamp N, Groffen J, Shuler CF. Transforming growth factor B3 regulates transdifferentiation of medial edge epithelium during palatal fusion and associated degradation of the basement membrane. *Dev Dyn* 1997;209:255-60.
67. Fitzpatrick DR, Denhez F, Kondaiah P, Akhurst RJ. Differential expression of TGF beta isoforms in murine palatogenesis. *Development* 1990;109:585-95.
68. Liu W, Sun X, Braut A, Mishina Y, Behringer RR. Distinct functions for Bmp signaling in lip and palate fusion in mice. *Development* 2005;132:1453-61.
69. Shaikh S, Ravenndranath R, Moniac B, Joseph A, Jahgirdar P. Evidence For Transforming Growth Factor-Beta 3 Gene Polymorphism In Non-Syndromic Cleft Lip And Palate Patients From Indian Sub-Continent. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17: e197-200.
70. Tang M, Wang Y, Han S, Guo S, Wang D. Transforming growth factor-beta3 gene polymorphisms and nonsyndromic cleft lip and palate risk: a meta analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013;Dec 17:881-9.
71. Antunes S, Kuchler EC, Tannure PN, Costa MC, Gouvêa CVD, Olej B. BMP4 Polymorphism is Associated With Nonsyndromic Oral Cleft in a Brazilian Population. *Cleft Palate-Craniofac J* 2013;50:633-8.



72. Damm K, Heyman RA, Umesono K, Evans RM. Functional inhibition of retinoic acid response by dominant negative retinoic acid receptor mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2989-93.
73. Lohnes D, Mark M, Mendelsohn C, Dolle P, Dierich A. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development: (I) Craniofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development* 1994;120:2723-48.
74. Mani P, Jarrell A, Myers J, Atit R. Visualizing canonical Wnt signaling during mouse craniofacial development. *Dev Dyn* 2009;239:354-63.
75. Lan Y, Ryan RC, Zhang Z, Bullard SA, Bush JO. Expression of Wnt9b and activation of canonical Wnt signaling during midfacial morphogenesis in mice. *Dev Dyn* 2006;235:1448-54.
76. Chiquet BT, Blanton SH, Burt A, Ma D, Stal S. Variation in WNT genes is associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Hum Mol Genet* 2008;17:2212-8.
77. Menezes R, Letra A, Kim AH, Kuchler EC, Day A. Studies with WNT Genes and Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:995-1000.
78. Fujita H, Nagata M, Ono K, Okubo H, Takagi R. Linkage analysis between BCL3 and nearby genes on 19q13.2 and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in multi generational Japanese families. *Oral Dis* 2004;10:353-9.
79. Amos C, Gasser D, Hecht JT. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: new BCL3 information. *Am J Hum Genet* 1996;59:743-4.
80. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:206-10.
81. Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Carinci P. Suggestive linkage between markers on chromosome 19q13.2 and nonsyndromic orofacial cleft malformation. *Genomics* 1998;51:177-81.
82. Sözen MA, Tolarova M, Spritz RA. BCL3 geni ve non-sendromik yarık dudak /damak hastalığı: Bir ilişkilendirme çalışması. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2007;5:9-12.
83. Sözen MA, Tolarova MM, Spritz RA. Bir CLPTM1 geni polimorfizmi ile Guatemala'daki non-sendromik yarık dudak ve/veya damak arasında ilişkilendirme çalışması. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2009;7:7-11.
84. Suzuki K, Bustos T, Zlotogora J, Richieri-Costa A, Helms JA. Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 2000;25:427-30.
85. Eberle F, Dubreuil P, Mattei MG, Devilard E, Lopez M. The human PRR2 gene, related to the human poliovirus receptor gene (PVR), is the true homolog of the murine MPH gene. *Gene* 1995;159:267-72.
86. Young JS, Guttman JA, Vaid KS, Vogl AW. Tubulobulbar complexes are intercellular podosome-like structures that internalize intact intercellular junctions during epithelial remodeling events in rat testes. *Biol Reprod* 2009;80:162-74.
87. Warrington A, Vieira AR, Christensen K, Orioli IM, Castilla EE. Genetic evidence for the role of loci at 19q13 in cleft lip and palate. *J Med Genet* 2006;43:e26.
88. Sözen MA, Hecht JT, Spritz RA. Mutation and association analysis of the PVR and PVRL2 genes in patients with non-syndromic cleft lip and palate. *Genet Biol* 2009;32:466-9.
89. Stoll S, Mengsteab S, Stoll D, Riediger D, Gressner AM. Analysis of polymorphic TGFB1 codons 10, 25, and 263 in a German patient group with non-syndromic cleft lip, alveolus, and palate compared with healthy adults. *BMC Medical Genetics* 2004;5:15.
90. Wang H, Zhang T, Wu T, Hetmanski JB, Ruczinski I. The FGF and FGFR Gene Family and Risk of Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2013; 50:96-103.
91. Wang C, Chang JY, Yang C, Huang Y, Liu J. Type 1 fibroblast growth factor receptor in cranial neural crest cell-derived mesenchyme is required for palatogenesis. *J Biol Chem* 2013; 288: 22174-83.
92. Miettinen PJ, Chin JR, Shum L, Slavkin HC, Shuler CF. Epidermal growth factor receptor function is necessary for normal craniofacial development and palate closure. *Nat Genet* 1999; 22:69-73.
93. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. *FEBS J* 2005;272:5723-41
94. Calcia A, Gai G, Di Gregorio E, Talarico F, Naretto VG. Bilaterally cleft lip and bilateral thumb polydactyly with triphalangeal component in a



- patient with two de novo deletions of HSA 4q32 and 4q34 involving PDGFC, GRIA2, and FBXO8 genes. *Am J Med Genet A* 2013;Oct 16:2656-62.
95. Alkuraya FS, Saadi I, Lund JJ, Turbe-Doan A, Morton CC, Maas RL. SUMO1 haploinsufficiency leads to cleft lip and palate. *Science* 2006;313:1751.
96. Pauws E, Stanier P. FGF signaling and SUMO modification: new players in the aetiology of cleft lip and/or palate. *Trends Genet* 2007;23:631-40.
97. Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of Nonsyndromic Orofacial Clefts. *Cleft Palate-Craniofac J* 2012;49 73-91.
98. Kimberly DL, Tan F, Brown P. Maternal factors and disparities associated with oral clefts. *Ethn Dis* 2010;20:146-9.
99. Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, Street NA, Joseph JM. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *Am J Epidemiol* 1995;141:629-36.
100. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996;58:551-61.
101. Van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, Ocke MC, Zielhuis GA. Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol* 2003;157:583-91.
102. Jugessur A, Wilcox AJ, Lie RT, Murray JC, Taylor JA. Exploring the effects of methylenetetrahydrofolate reductase gene variants C677T and A1298C on the risk of orofacial clefts in 261 Norwegian case-parent triads. *Am J Epidemiol* 2003;157:1083-91.
103. Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B, Basso O, Stovring H. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants and maternal smoking: a population based case control study in Denmark 1991-1994. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 248-55.
104. Souza LT, Kowalski TW, Vanz AP, Giugliani R, Félix TM. TGFA/Taq I polymorphism and environmental factors in non-syndromic oral clefts in Southern Brazil. *Braz Oral Res* 2012 Sep-Oct;26:431-5.
105. Van Rooij IALM, Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004;39:689-94.
106. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Maternal smoking, genetic variation of glutathione s-transferases, and risk for orofacial clefts. *Epidemiology* 2005;16:698-701.
107. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
108. Romitti PA, Lidral AC, Munger R, Daack-Hirsch S, Burns T. Candidate genes for non-syndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environmental interactions from a population-based case-control study of oro-facial clefts. *Teratology* 1999;59:39-50.
109. Hassoun EA, Stohs SJ. Comparative teratological studies on TCDD, Endrin and Lindane in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Comp Biochem Physiol* 1996;113C:393-8.
110. Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999;149:64-74.
111. Munger R, Sauberlich H, Murray J, Layda E, Villaneuva E. Abnormal folate and vitamin E levels in Filipino mothers of children with orofacial clefts. *Am J Epidemiol* 1996;143: S2.
112. Wu T, Liang KY, Hetmanski JB, Ruczinski I, Fallin MD. Evidence of gene-environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. *Hum Genet* 2010;128:401-10.
113. Ibarra-Lopez JJ, Duarte P, Antonio-Vejar V, Calderon-Aranda ES, Huerta-Beristain G. Maternal C677T MTHFR polymorphism and environmental factors are associated with cleft lip and palate in a Mexican population. *J Investig Med* 2013; 61:1030-5.



114. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse genetic models of cleft lip with or without cleft palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:63-77.
115. Lidral AC, Murray JC. Genetic approaches to identify disease genes for birth defects with cleft lip/ palate as a model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:893-901.
116. Abbott BD. Developmental toxicity of dioxin: searching for the cellular and molecular basis of morphological responses. In: Kavlock RJ, Daston GP. *Drug toxicity in embryonic development: advances in understanding mechanisms of birth defects*. New York; Springer: 1997.
117. Ingraham CR, Kinoshita A, Kondo S, Yang B, Sajjan S. Abnormal skin, limb and craniofacial morphogenesis in mice deficient for interferon regulatory factor 6 (Irf6). *Nat Genet* 2006;38:1335-40.
118. Letra A, Fakhouri W, Fonseca RF, Menezes R, Kempa I. Interaction between IRF6 and TGFA genes contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *PLoS One* 2012;7:e45441.
119. Song T, Wu D, Wang Y, Li H, Yin N, Zhao Z. SNPs and interaction analyses of IRF6, MSX1 and PAX9 genes in patients with nonsyndromic cleft lip with or without palate. *Mol Med Rep* 2013;Oct 8:1228-34.
120. Rafighdoost H, Hashemi M, Narouei A, Eskanadri-Nasab E, Dashti-Khadivaki G, Taheri M. Association Between CDH1 and MSX1 Gene Polymorphisms and the Risk of Nonsyndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate in a Southeast Iranian Population. *Cleft Palate Craniofac J* 2013;50:e98-e104.

Yazışma Adresi:

Dr. Elçin Esenlik
Süleyman Demirel Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti AD
Çünür/Isparta Tel: 0246 2118807
Tel: 0532 7181482
Fax: 0246 2370607
e-mail: elcinesenlik@gmail.com

