

Ebeveynlerin Etkilenmediği Nonsendromik Ailesel Dudak ve Damak Yarığı Olgusu

Anıl Demiröz , Tuğba Feryal Yıldız Değer , Shamil Suleymanov , Yağmur Aydın , İbrahim Yıldırım 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Demiröz A, Yıldız Değer TF, Suleymanov S, Aydın Y, Yıldırım İ. Patient with Familial Nonsyndromic Cleft Lip and Palate with Unaffected Parents. Cerrahpaşa Med J 2019; 43(3): 97-101.

Öz

Dudak ve damak yarığı etiolojisi multifaktöryeldir. Bu yazıda bir nonsendromik ailesel dudak damak yarığı olgu sunumuyla birlikte dudak damak yarığı etiolojisi mevcut çalışmalar ışığında incelenmiştir. Kasım 2011 de kliniğimize dudak ve damak yarığı ile başvuran dizigotik ikizlerden biri sunuldu. Dizigotik ikizlerden birinde bilateral primer ve sekonder komplet dudak ve damak yarığı olduğu görüldü. Onbir yaşındaki kardeşlerinin ve ikizlerden birinin, daha önce aynı tanı ile opere edildiği görüldü. Ailede başka kimsede dudak damak yarığı bulunmadığı öğrenildi. Dudak ve damak yarığı en sık görülen kraniofasial konjenital deformite olup etiolojide birçok faktör rol oynamaktadır. Bu deformitenin genetik alt yapısı olduğu ve sonraki gebeliklerde de görülebileceği konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Nonsendromik ailesel dudak ve damak yarığı, multifaktöryel dudak ve damak yarığı etiolojisi, nonsendromik dudak ve damak yarığı

Patient with Familial Nonsyndromic Cleft Lip and Palate with Unaffected Parents

Abstract

Cleft lip and palate represents a group of malformations with multifactorial etiology. Here, its etiology has been reviewed in light of the current literature with the presentation of a case of familial nonsyndromic cleft lip and palate. We present the case of one of the dizygotic twins with cleft lip and palate who applied for our clinic in November 2011. 1 year old female patient presented with bilateral primary and secondary complete cleft lip and palate. The other twin brother and 11-year-old sibling underwent cleft lip repair surgery with the same diagnosis in another clinic. Parents and other family members were unaffected. Cleft lip and palate is the most common craniofacial congenital deformity and is associated with multifactorial etiology. The family must be informed about the familial patterns of inheritance and probability of occurrence in subsequent offsprings.

Keywords: Nonsyndromic familial cleft lip and palate, multifactorial etiology of cleft lip and palate, nonsyndromic cleft lip and palate

Dudak damak yarığı en sık görülen kraniofasial anomalidir. 500-2500 doğumda bir görülür [1]. Olguların %70 inde eşlik eden anomali bulunmaz ve non sendromik dudak damak yarığı olarak adlandırılır. Dudak damak yarığı kozmetik deformite ve fonksiyonel yetersizliğin yanında psikolojik problemlerin görülmesine de neden olur.

Dudak damak yarığı etiolojisi multifaktöryeldir. Sendromik yarıkların gelişimine neden olan çevresel ve genetik faktörler daha net ortaya konabilmişken, nonsendromik dudak damak yarığı gelişiminin nedenleri ile ilgili daha az bilgi mevcuttur [2]. Cinsiyet, coğrafi bölge, ırk, gebelikte annenin beslenme alışkan-

lıkları, gebelikte sigara ve alkol kullanımı, maternal antiepileptik kullanımı, düşük doğum ağırlığı ve pestisid maruziyeti tanımlanmış risk faktörleri arasındadır [1,3]. Figueiredo ve ark. [4], ailesel yarık öyküsü varlığının sonraki nesillerde yarık riskini artırdığını göstermişlerdir.

Bu çalışmanın amacı ebeveynlerin etkilenmediği ailesel nonsendromik dudak damak yarığı olgu sunumu ile birlikte nonsendromik dudak damak yarığı gelişiminde rol alan çevresel ve genetik faktörler hakkında mevcut literatürün gözden geçirilmesidir.

Olgu Sunumu

Kasım 2011 tarihinde bilateral komplet dudak yarığı nedeniyle başvuran 1 yaşındaki kız hastanın dizigotik ikiz erkek kardeşinin ve 11 yaşındaki kız kardeşinin de dudak yarığı nedeni ile daha önce opere edildiği öğrenildi. Anne, baba ve ilk çocukta herhangi bir konjenital deformite bulunmamaktaydı. Anne ve babada sigara

Geliş Tarihi /Received: 20 May 2019

Kabul Tarihi /Accepted: 21 October 2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tuğba Feryal Yıldız Değer; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: tferyalyldz@gmail.com

DOI: 10.5152/cjm.2019.19001



Şekil 1. Tarafımıza başvuran bilateral primer + sekonder damak yarıklı ikiz kardeşe ait iki aşamalı dudak onarımı ve postop uzun dönem sonucu



Şekil 2. Daha önce dudak onarımı yapılmış olan diğer ikizin düzeltme cerrahisi öncesi ve sonrası görüntüleri

haricinde kötü alışkanlık olmadığı öğrenildi. Etkilenmiş çocuklara hamilelik döneminde kayda değer sıradışı bir olay (ilaç kullanımı, ateşli hastalık, radyasyon, vb.) yaşanmadığı öğrenildi. Hastaya başvuru tarihinde sol yanlı dudak onarımı, yaklaşık 3 ay sonra da sağ taraf dudak onarımı operasyonları uygulandı (Şekil 1). Erkek kardeşe dudak revizyonu operasyonu uygulandı (Şekil 2). Operasyon sonrası herhangi bir sorun yaşanmadı. Genetik incelemede, etkilenmiş kardeşlerde genetik incelemede kromozom anomalisine rastlanmadı (Şekil 3). Bahsi geçen hastalar/yakınlarından operasyon öncesi akademik amaçlarla fotoğraf ve operasyon bilgileri kullanılmak üzere onam alındı.



Şekil 3. Bilateral primer + sekonder damak yarıklı kardeşlerin bir arada görüntüsü

Tartışma

Dudak damak yarıkları aile öyküsü olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Pengelly ve ark.nın çalışmasına dahil ettikleri çoklu nonsendromik dudak damak yarıklı vakaların olduğu 7 ailenin aile ağaçlarında, 4 çekirdek ailede anne babada dudak damak yarığı mevcut değilken çocuklarda dudak damak yarığı tespit edildiği görülmüştür [5].

Dudak damak yarıklarının ortaya çıkmasında birçok genetik ve çevresel faktör karşılıklı etkileşim halinde birlikte rol oynar. Nonsendromik dudak ve damak yarıkları belirgin bir genetik altyapıya sahiptir. Etkilenen bireylerin birinci derece yakınlarında dudak damak yarığı görülme riski 30-40 kat artmıştır. Fenotipik benzerlik monozygotik ikizlerde %40-60, dizigotik ikizlerde %5 olarak bildirilmiştir [1]. Damak yarığı gelişiminde genetik predispozisyonun %20 civarında olduğu bilinmektedir [6, 7]. Multivaryant analizleri aile öyküsü olanlarda dudak damak yarığı görülme riskinin aile öyküsü olmayanlara oranla 4,8 kat arttığını göstermiştir [8]. Collins ve ark. [9], nonsendromik dudak damak yarığı gelişimi ile bağlantılı 16 adet gen bölgesi tanımlamışlardır. IRF6 genindeki polimorfizm nonsendromik dudak damak yarığı gelişimi için güçlü derecede ilişkili bulunmuştur [10]. Ayrıca MSX1, PVRL1, FGFR2, PAX7, NOG ve SPRY2 genleri de daha zayıf olmak-

la birlikte ilişkili bulunmuştur [11-13]. 1,2,4,6,14,17 ve 19. kromozomlardaki defektlerin (MTHFR, TGFA, D4S175, F13A1, TGFB3, D17S250, ve APOC2 genlerin) dudak ve damak yarığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [14]. X'e bağlı mental retardasyona sıklıkla dudak damak yarığı eşlik eder. X'e bağlı mental retardasyon sendromik ve nonsendromik formlarda görülebilmektedir. Her iki formun gelişimine neden olan genler çoğunlukla ortaktır [15-17]. Özellikle nonsendromik X'e bağlı mental retardasyonun eşlik ettiği dudak damak yarıklı bireylerde, PHF8 (plant homeodomain finger protein 8) geninde mutasyon olduğu ortaya konmuştur [18, 19]. Nonsendromik dudak damak yarığının etiolojisi multifaktöryeldir. Birçok gendeki minör kodlama farklılıklarının birlikte görülmesi sonucu ortaya çıkar [5]. Loffredo ve ark.[6], dudak damak yarığı gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin %20-50 civarında olduğunu öne sürmüşlerdir.

Gebelik öncesi dönemde ve gebelik süresince annenin fiziksel durumu fetüste dudak damak yarığı gelişim riskini etkileyebilmektedir. Maternal obesite, fetal gelişim için kritik önemli olan bazı besinlerin alımında azlığa, ve kan seviyelerinde düşüklüğe neden olabilmektedir [20]. Annenin düşük kilolu oluşu da aynı nedenlerden fetal anomalilere neden olabilmektedir [21, 22]. Bazı çalışmalar maternal obezitenin orofasiyal yarık gelişiminde artmış risk ile ilişkili olduğunu öne sürerken [23-28], bazı çalışmalarda bağlantı bulunamamıştır [29-33]. Annenin düşük kilolu olmasının orofasiyal yarık gelişimi ile ilişkisini açıklayan çalışma sayısı daha azdır. Aralarında ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi [27, 31], bağlantı bulunamayan çalışmalar da literatürde mevcuttur [24, 25, 30, 33, 34]. Kutbi ve ark. [35], BMI ≥ 35 olan annelerde dudak yarığından bağımsız olarak artmış fetal damak yarığı gelişim riski olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, tek başına dudak yarığı ile maternal obezite arasında bağlantı ortaya konamamıştır. Moore ve ark. [29], diyabetik ve obez annelerin çocuklarında kraniyofasiyal yarık görülme riskinin obez ve diyabetik olmayan annelerin çocuklarında görülme riskinden 3 kat daha fazla olduğunu savunmuşlardır. Özellikle gebeliğin erken döneminde fetüsün maruz kaldığı hiperglisemi nedeniyle sendrom ve malformasyon gelişim riski fazla olabilir [36]. Bu sebeple diyabetik annelerin bebeklerinde sendromlara eşlik eden dudak damak yarığı görülme riskinin daha fazla olduğu düşünülebilir.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar çevresel faktörlerin yarık damak dudak gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Hamilelik sırasında, annenin tütün ve alkol kullanımı, malnütrisyon, viral enfeksiyonlar, ilaç kullanımı embriyo üzerinde teratojenik etki gösterirler [37, 38]. Maternal tütün ve alkol kullanımı doz bağımlı olarak etki göstermektedir [39, 40]. Parental alkol kul-

lanım miktarının fazla olması fetüsün maruz kaldığı alkol dozu ve süresinin fazla olmasına neden olmaktadır. Pasif sigara içiciliğinin de artmış riskle ilişkili olduğu bilinmektedir. Maternal anormal gebelik ve abort öyküsü, annenin gebelik yaşının >34 olması, annenin affektif bozukluğa sahip olması da bebekte artmış dudak damak yarığı görülme riski ile ilişkilendirilmiştir. Annenin geçirilmiş abortus öyküsünün olmasının sonraki gebeliklerde dudak damak yarığı görülme riskini 2,5 kat artırdığı gösterilmiştir [41]. Bille ve ark. [42], gebelikte ileri anne baba yaşının dudak damak yarığı görülme riskini artırdığını ortaya koymuştur. İleri baba yaşının özellikle izole damak yarığı ile ilişkisini göstermiştir. Gebeliğin erken dönemlerinde annenin başına majör yaşamsal olayların gelmesi, akraba ölümü gibi durumlar maternal adrenal kortikal hormonların salınımına yol açmakta bu da bebekte dudak damak yarığı görülme riskini artırmaktadır. Annenin ruhsal durumunun stabilitesinin sağlanması ve kötü uyaranların ortadan kaldırılması önemlidir [8].

Krapels ve ark. [43], düşük sosyoekonomik seviyenin artmış dudak damak yarığı görülme riski ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Maternal hiperterminin artmış orofasiyal yarık riskiyle birlikte olduğu düşünülmektedir. Gebelikte hipertermi gelişen gebelerde multivitamin kullanımının bu riski düşürdüğü ortaya konmuştur [44].

Folat, riboflavin, vitamin A ve çinko eksikliği, hayvanlarda yarık damak gelişimine neden olmaktadır [45-48]. Folat antagonistlerinin de insanlarda orofasiyal yarık gelişimine neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [49, 50]. Homosisteinin artmış serum düzeyleri de damak dudak yarığı gelişiminde etkilidir [51]. Shafi ve ark. [52] ve Jamilian ve ark. [53] akraba evliliğinin yarık dudak damak görülme riskini ve eşlik eden anomali görülme riskini artırdığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca Jamilian ve ark. [53], gebelikte anne yaşının 21 yaşından küçük olmasının da dudak damak yarığı gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Dudak ve damak yarığı en sık görülen kraniyofasiyal konjenital deformite olup etiyolojide birçok faktör rol oynamaktadır. Genetik faktörlerin sendromik olmayan vakalarda da rol oynadığı bilinmekte ve genom tarama çalışmaları devam etmektedir.

Aile ve akrabalarda yarık dudak ve damak bulunması halinde sonraki çocukta yarık damak dudak görülme riski arttığı bilinmektedir. Anne babanın etkilenmediği sporadik vakalarda dahi, bir sonraki çocukta oral yarık riskinin arttığı göz önünde tutulmalı ve aile, sonraki gebelik için mutlaka bilgilendirilmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.Y., A.D.; Tasarım - T.F.Y.D., S.S.; Denetleme - Y.A.; Kaynaklar - İ.Y.; Gereçler - İ.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - T.F.Y.D., S.S.; Analiz ve/veya Yorum - A.D., Y.A.; Literatür Taraması - T.F.Y.D.; Yazıyı Yazan - A.D.; Eleştirel İnceleme - İ.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.Y., A.D.; Design - T.F.Y.D., S.S.; Supervision - Y.A.; Resource - İ.Y.; Materials - İ.Y.; Data Collection and/or Processing - T.F.Y.D., S.S.; Analysis and/or Interpretation - A.D., Y.A.; Literature Search - T.F.Y.D.; Writing - A.D.; Critical Reviews - İ.Y.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical Genetics* 2002. [CrossRef]
2. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 167-78. [CrossRef]
3. Gundlach KK, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J Cranio-maxillofac Surg* 2006; 34 Suppl 2: 1-2. [CrossRef]
4. Figueiredo JC, Ly S, Magee KS, Ihenacho U, Baurley JW, Sanchez-Lara PA, et al. Parental risk factors for oral clefts among Central Africans, Southeast Asians, and Central Americans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103: 863-79. [CrossRef]
5. Pengelly RJ, Arias L, Martinez J, Upstill-Goddard R, Seaby EG, Gibson J, et al. Deleterious coding variants in multi-case families with non-syndromic cleft lip and/or palate phenotypes. *Sci Rep* 2016; 6: 30457. [CrossRef]
6. Loffredo LCM, Souza JMP, Freitas JAS, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 76-83. [CrossRef]
7. Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, Bardach J, VanDemark DR, Murray JC. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 348-53.
8. Xu DP, Qu WD, Sun C, Cao RY, Liu DW, Du PG. A Study on Environmental Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. *J Craniofac Surg* 2018; 29: 364-7.

9. Collins A, Arias L, Pengelly R, Martinez J, Briceño I, Ennis S. The potential for next generation sequencing to characterise the genetic variation underlying nonsyndromic cleft lip and palate phenotypes. *OA Genet* 2013; 1: 10. [CrossRef]
10. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) Gene Variants and the Risk of Isolated Cleft Lip or Palate. *N Engl J Med* 2004; 351: 769-80. [CrossRef]
11. Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Laysens NJ, Daack-Hirsch S, et al. Association of MSX1 and TGFB3 with Nonsyndromic Clefting in Humans. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 557-68. [CrossRef]
12. Van Den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, Van Amstel HKP. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000; 24: 342-3. [CrossRef]
13. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2013; 163: 246-58. [CrossRef]
14. Prescott NJ, Lees MM, Winter RM, Malcolm S. 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. [CrossRef]
15. Billuart P, Bienvenu T, Roncet N, Des Portes V, Vinet MC, Zemni R, et al. Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature* 1998; 392: 923-6. [CrossRef]
16. Merienne K, Jacquot S, Pannetier S, Zeniou M, Bankier A, Gecz J, et al. A missense mutation in RPS6KA3 (RSK2) responsible for non-specific mental retardation. *Nat Genet* 1999; 22: 13-4. [CrossRef]
17. Kutsche K, Yntema H, Brandt A, Jantke I, Nothwang HG, Orth U, et al. Mutations in ARHGEF6, encoding a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nat Genet* 2000; 26: 247-50. [CrossRef]
18. Laumonnier F, Holbert S, Ronce N, Faravelli F, Lenzner S, Schwartz CE, et al. Mutations in PHF8 are associated with X linked mental retardation and cleft lip/cleft palate. *J Med Genet* 2005; 42: 780-6. [CrossRef]
19. Abidi FE, Miano MG, Murray JC, Schwartz CE. A novel mutation in the PHF8 gene is associated with X-linked mental retardation with cleft lip/cleft palate. *Clin Genet* 2007; 72: 19-22. [CrossRef]
20. King JC. Maternal Obesity, Metabolism, and Pregnancy Outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 271-91. [CrossRef]
21. Hoellen F, Hornemann A, Haertel C, Reh A, Rody A, Schneider S, et al. Does maternal underweight prior to conception influence pregnancy risks and outcome? *In Vivo* 2014; 28: 1165-70.
22. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun* 2014; 5: 5592. [CrossRef]
23. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital ano-

- malies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 636-50. [\[CrossRef\]](#)
24. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, Rutkowski R, Tanner JP, Correia JA, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: Evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27: 521-31. [\[CrossRef\]](#)
 25. Cedergren M, Källén B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 367-71. [\[CrossRef\]](#)
 26. Queisser-Luft A, Kieninger-Baum D, Menger H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Does maternal obesity increase the risk of fetal abnormalities? Analysis of 20,248 newborn infants of the Mainz Birth Register for detecting congenital abnormalities. *Ultraschall Med* 1998; 19: 40-4. [\[CrossRef\]](#)
 27. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 745-50. [\[CrossRef\]](#)
 28. Villamor E, Sparén P, Cnattingius S. Risk of oral clefts in relation to prepregnancy weight change and interpregnancy interval. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1305-11. [\[CrossRef\]](#)
 29. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000; 11: 689-94. [\[CrossRef\]](#)
 30. Oddy WH, De KLERK NH, Miller M, Payne J, Bower C. Association of maternal pre-pregnancy weight with birth defects: Evidence from a case-control study in Western Australia. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 11-5. [\[CrossRef\]](#)
 31. Rankin J, Tennant PWG, Stothard KJ, Bythell M, Summerbell CD, Bell R. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: A cohort study. *Int J Obes* 2010; 34: 1371-80. [\[CrossRef\]](#)
 32. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 234-9. [\[CrossRef\]](#)
 33. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-8.
 34. Marengo L, Farag NH, Canfield M. Body mass index and birth defects: Texas, 2005-2008. *Matern Child Health J* 2013; 17: 1898-907. [\[CrossRef\]](#)
 35. Kutbi H, LWehby G, Uribe LMM, Romitti PA, Carmichael S, Shaw GM, et al. Maternal underweight and obesity and risk of orofacial clefts in a large international consortium of population-based studies. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 190-9. [\[CrossRef\]](#)
 36. Suhonen L, Hiilesmaa V, Kaaja R, Teramo K. Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 940-5. [\[CrossRef\]](#)
 37. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: Which system is vulnerable? *Hum Reprod* 2007; 22: 1730-5. [\[CrossRef\]](#)
 38. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: A meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 213-8.
 39. Wang G, Yang Y, Wang K, Wu Y, Tao J, Xu H, et al. Current status of cleft lip and palate management in China. *J Craniofac Surg* 2009; 20 Suppl 2: 1637-9. [\[CrossRef\]](#)
 40. Zhang B, Jiao X, Mao L, Xue J. Maternal cigarette smoking and the associated risk of having a child with orofacial clefts in China: A case-control study. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2011; 39: 313-8. [\[CrossRef\]](#)
 41. DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in norway: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 638-46. [\[CrossRef\]](#)
 42. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen AMN, Murray JC, et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2005; 16: 311-6. [\[CrossRef\]](#)
 43. Krapels IPC, Zielhuis GA, Vroom F, De Jong-Van Den Berg LTW, Kuijpers-Jagtman AM, Mink Van Der Molen AB, et al. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 613-20. [\[CrossRef\]](#)
 44. Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, Lynberg MC, Liu Y. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: Evidence of interaction? *Epidemiology* 2002; 13: 485-8. [\[CrossRef\]](#)
 45. Hyoun SC, Obiçan SG, Scialli AR. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 2012; 94: 187-207. [\[CrossRef\]](#)
 46. Warkany J, Petering HG. Congenital malformations of the central nervous system in rats produced by maternal zinc deficiency. *Teratology* 1972; 5: 319-34. [\[CrossRef\]](#)
 47. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen U-SDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of High Vitamin A Intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369-73. [\[CrossRef\]](#)
 48. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: A population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 69-76. [\[CrossRef\]](#)
 49. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14. [\[CrossRef\]](#)
 50. Wong W, Eskes TKAB, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PHM, Steegers EAP, Thomas CMG, et al. Nonsyndromic orofacial clefts: Association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999; 60: 253-7. [\[CrossRef\]](#)
 51. Van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, Ocké MC, Zielhuis GA, Goorhuis-Brouwer SM, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
 52. Shafi T, Khan MR, Atiq M. Congenital heart disease and associated malformations in children with cleft lip and palate in Pakistan. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 106-9. [\[CrossRef\]](#)
 53. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, et al. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija* 2017; 19: 78-83.