

Huule- ja suulaelõhede teket põhjustavad epidemioloogilised tegurid ja nende esinemise seaduspärasused

Triin Jagomägi^{1, 2}, Katrin Veere², Marianne Soots^{1, 2}, Mare Saag¹ – ¹TÜ stomatoloogia kliinik, ²TÜ Kliinikumi stomatoloogia kliinik

huulelõhe, suulaelõhe, epidemioloogia, esinemise seaduspärasused

Eestis ravitakse lõhedega patsiente TÜ Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas. Eestis puudub lõhedega patsientide andmebaas ja seetõttu ei ole võimalik uurimusse haarata kõiki lõhede juhtumeid. Erinevate lõhetüüpide esinemise proportsioonid europiidsel rassil on CL : CLP : CP – 1 : 2 : 1 (CL – huulelõhe, CLP – huule-, alveolaarjätke- ja suulaelõhe, CP – suulaelõhe). Käesolev uuring põhineb TÜ Kliinikumi stomatoloogia kliiniku näo- ja lõualuude kirurgia osakonnas ravitud patsientide dispanseersete kaartide materjalil. Uuringu tulemusena leidsime suure suulaelõhede esinemissageduse (CL : CLP : CP – 1 : 2 : 2), mis on sarnane Soomes ja Rootsis tehtud uuringutega ja mille põhjused vajavad edaspidist uurimist.

Huule- ja/või suulaelõhe on arenguhäire, mis tekib embrüonaalsel arenguperioodil, raseduse 4.–12. nädalal näo-kolju kompleksi moodustumisel. Normaalselt moodustub huul 4.–7. rasedusnädalal morfogeneetiliste liikumiste ja seejärel ülalõua- ja ninajätke liitumise tulemusel. Suulagi peaks moodustuma 7.–12. nädala vahel, kui kaks suulaejätke liituvad suulae keskjoonel. Huule- ja suulaelõhede teket võiks iseloomustada seega arengu lõpppunktina ehk nn piirlävena. See on viimane staadium, mil näojätke on veel võimalised ühinema. Kui jätke ei ole arengu piirlävele jõudes ühinenud, on nende ühinemine võimatu ja tulemuseks ongi huule- ja/või suulaelõhe (1). Lõhe ulatus ja raskus võib ulatuda kõvasuulae lihtsast täkestumisest kuni alveolaarjätke lõhestumiseni.

Lõhed saab jagada järgmiselt (2):

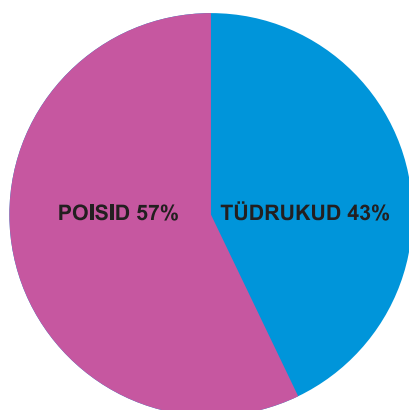
- kahepoolne, vasem- ja parempoolne huule- (alveolaarjätke) ja suulaelõhe (CLP);
- kahepoolne, vasem- ja parempoolne huulelõhe (CL);
- täielik ja osaline suulaelõhe (CP).

Huule- ja suulaelõhed kujunevad tavaliselt erisuguste etioloogiliste tegurite koostoimel. Mitmesuguste uurimuste käigus on leitud, et lõhed võivad tekkida järgmistel põhjustel: ühe geeni mutatsioon, kromosoomikahjustus, spetsiifilised väliskeskkonna

tegurid, mitmesuguste geneetiliste ja väliskeskkonna tegurite vastastikune toime (3).

Praeguseks on tõestatud, et enamikul juhtudel erinevad sekundaarsed suulaelõhed primaarsest suulae- ja huulelõhedest nii arenguliselt kui ka geneetiliselt (4). Embrüoloogilised katsed hiirtega on näidanud, et sekundaarse suulae lõhe võib olla indutseeritud teratogeensetest mõjust, mis tekib pärast seda, kui primaarne suulagi on juba moodustunud. Sekundaarse suulae sulgumine võib aga primaarse suulae lõhega embrüol ebaõnnestuda. Põhjuseks on primaarse suulae defekt, mitte aga sekundaarse suulae sisemine defekt. Seega on suulaelõhe tekkes olulisem roll väliskeskkonna teguritel ja huule-suulaelõhe tekkes pärilikkusel. Selle epidemioloogilise erinevuse tõestas Fogh-Andersen (5) oma töödes, kus perekonnauuringutes selgus, et kui ühel lapsel on CL(P), siis on ka tema õdedel-vendadel sagedamini CL(P) kui CP ja vastupidi. Ta näitas esimesena ka lõhede esinemissageduse soolist erinevust: meestel on sagedamini CL(P) ja naistel CP (3).

Lõhede esinemissagedus on tavaliselt ühe populatsiooni raames stabiilne, rassiti aga küllaltki erinev. Europiidsel rassil on saadud keskmiseks lõhede sündimuskordajaks 0,6–1,7 (1/750), mustadel 0,41 (1/1900–3000), põlisameeriklastel



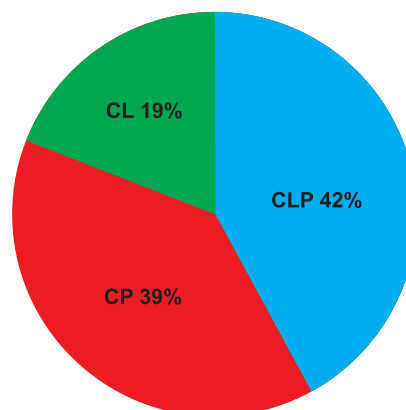
Joonis 1. Lõhedega patsientide sugu.

0,79–3,74 ja jaapanlastel 2,13. Seega on suurim lõhede sündimuskordaja põlisameeriklastel, kellele järgnevad jaapanlased ja hiinlased. Negroididel rassist on lõhede sündimuskordaja ligikaudu 5 korda väiksem kui asiaatidel, europiidsel rassist aga ligi 2 korda väiksem kui asiaatidel (3) (6). 1970.–1980. aastatel Eestis koostatud statistika alusel saadi lõhede sündimuskordajaks 1 juhtum 777 elussünni kohta. Eestis on 1950. aastatega võrreldes suurenenud lõhede esinemine 0,7%-lt 1,3%-ni. Kõigist arenguhäiretest moodustavad huulelõhe ja suulaelõhe 13,2% (7).

Töö eesmärgiks oli anda statistiline ülevaade TÜ Kliinikumi stomatoloogia kliiniku näo- ja lõualuude kirurgia osakonnas 1910.–2000. aastal ravitud lõhedega patsientidest dispanseersete vaatluskaartide põhjal; määrata erisuguste lõhetüüpide esinemine sooti ning see, milline näopool on sagedamini kahjustunud; leida lõhedega vastündinute keskmine sünnikaal ja enneaegsete hulk; teha kindlaks kaasuvate arenguanomaaliade hulk lõhedega patsientidel; leida vanemate vanus lõhega lapse sünnil ning ema tervislik seisund.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Uurimistöö tarbeks on kogutud andmeid Tartu Ülikooli Kliinikumi näo- ja lõualuude kirurgia



Joonis 2. Lõhetüüpide esinemissagedus (CL – huulelõhe, CLP – huule-, alveolaarjärke ja suulaelõhe, CP – suulaelõhe).

osakonnas säilinud andmebaasist ning töödeldud neid standardse andmete kogumise ja arvutisse sisestamise vormi abil. Säilitatud dispanseersete vaatluskaartide materjal oli saadaval alates 1910. kuni 2000. aastani. Selles ajavahemikus on ühtekokku säilinud 585 lõhega patsiendi dispanseerset kaarti. Patsiendi sugu oli teada 583 juhul (kahel kaardil see puudus), poisse oli patsientide hulgas 333 (57,1%) ja tüdrukuid 250 (42,9%) (vt jn 1).

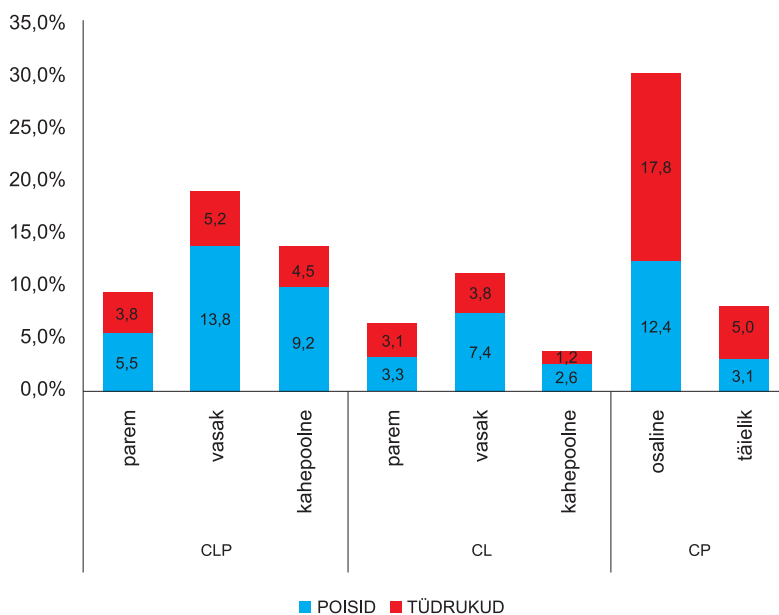
Tulemused

Lõhedest on huule-suulaelõhesid 42%, huulelõhesid 19% ja suulaelõhesid 39% juhtudest (vt jn 2).

Kõige sagedamini on lõhetüüpidest osalist suulaelõhet (30% lõhedega patsientidest), kõige harvemini kahepoolset huulelõhet (3,8%). Poistel on kõige sagedamini vasakpoolset huule-suulaelõhet (13,8%) ja tüdrukutel osalist suulaelõhet (17,8%). Kõige harvemini on nii poistel (2,6%) kui ka tüdrukutel (1,2%) kahepoolset huulelõhet (vt jn 3).

Näo vasak pool oli kahjustatud 2,2 korda sagedamini kui parem pool. Kaasuvaid arenguanomaaliaid (sündaktüülia, südamerikked, vaimne ja füüsilise arengupeatetus, kubemesong jt) oli 30,3%-l lõhedega patsientidest.

488 lõhega patsiendil oli dispanseersele kaardile märgitud ka sünnikaal. Enneaegselt oli sündinud



Joonis 3. Lõhetüüpide sooline jaotus ja näo poole eelistus (CL – huulelõhe, CLP – huule-, alveolaarjätke ja suulaelõhe, CP – suulaelõhe).

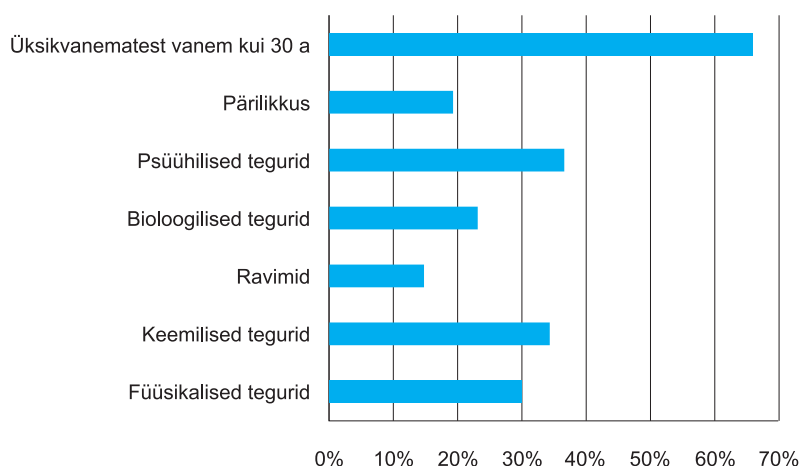
2,6% lõhedega lastest, nendest pooltel oli kaasuvaid arenguanomaaliaid. Lõhedega vastündinute keskmine sünnikaal oli 3416 grammi (poistel 3447 g, tüdrukutel 3376 g). Alla 2500grammise sünnikaaluga oli 6,8%, neist pooltel oli kaasuvaid arenguanomaaliaid.

Üle 30aastased olid 28,4% emadest ja 37,7% isadest. Mõlemad vanemad olid üle 30 aasta vanad 21,9%-l juhtudest. Üle 40 aasta vanune

ema oli uuritavatest 2,6%-l ja 20–30 aasta vanune 53%-l.

Raseduse esimesel trimestril olid ema mõjutanud järgmised epidemioloogilised tegurid (vt jn 4):

- füüsilised tegurid – füüsilisi traumasid oli 5,8%-l, rasket füüsilist tööd tegi 12,9%, meditsiinilisi abortide enne rasedust oli 45%-l;
- keemilised tegurid – 1. trimestri toksikoos oli



Joonis 4. Epidemioloogilised tegurid raseduse esimesel trimestril.

6,7%-l, hormonaalseid düskorrelatsioone 5,2%-l, kemikaalidega puutus kokku 5,2%;

- bioloogilised tegurid – külmetushaigusi oli 9,8%-l, günekoloogilisi haigusi 4%-l;
- psüühilised tegurid – enam kui kolmandik emadest (37%) oli raseduse ajal kogenud psüühilist stressi.

Arutelu

Eestis ravitakse lõhedega patsiente TÜ Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas. Eestis puudub lõhedega patsientide andmebaas ja seetõttu ei ole võimalik uurimusse haarata kõiki lõhede juhtumeid. Saab kasutada Lõvi-Kalnini uurimuse (7) tulemusi 1970.–1980. aastate kohta. Selle uuringu andmetel on praegune lõhede sündimuskordaja Eestis 1 juht 777 elussünni kohta ja see on võrreldes 1950. aastatega suurenenud 0,7%-lt 1,3%-ni (7). Tänapäeval vaadeldakse eraldi huule- ja/või suulaelõhe ning suulaelõhe esinemist. Erinevatel rahvusrühmadel on erinevate lõhetüüpide sündimuskordaja erinev. Kõige suurem huule- ja/või suulaelõhe sündimuskordaja Euroopas on Hollandis (1,46 juhtu 1000 vastsündinu kohta) ja väiksem Prantsusmaal (0,67/1000) ning kõige suurem isoleeritud suulaelõhede sündimuskordaja Euroopas on Soomes (0,97/1000) ja väiksem Taanis (0,36/1000) (8).

Käesolevas uuringus kõikidest lõhedest moodustasid huulelõhed 19%, huule-suulaelõhed 42% ja suulaelõhed 39%. Fogh-Andersen (5) tõi esimesena välja erinevate lõhetüüpide esinemise proportsioonid euroopiisel rassist, CL : CLP : CP – 1 : 2 : 1. Uuringu tulemusena leidsime suure CP esinemissageduse (CL : CLP : CP – 1 : 2 : 2), mis on sarnane Soomes ja Rootsis tehtud uuringutega (9, 10) ja mille põhjused vajavad edaspidi uurimist. Erinevatel etnilistel rühmadel on erinevate lõhetüüpide esinemisproportsioonid erinevad ja isoleeritud suulaelõhe osa lõhede üldarvust tunduvalt väiksem (11–13).

Kaasuvaid arenguanomaaliaid oli uuringus 30,3%-l lõhedega patsientidest, mis on oluliselt rohkem kui Soomes – 5,7% (1) – ja Prantsusmaal – 4,3% (14) – tehtud uurimuste järgi, kuid

Šotimaal leiti kaasuvaid arenguanomaaliaid üle pooltel lõhedega patsientidel (15). Wyszynski (8) andmetel esineb kaasuvaid arenguanomaaliaid vähem CLPga sündinud lastel kui CP puhul. Kuna erinevad uuringud hindavad kaasuvaid arenguanomaaliaid erinevalt, siis võib suur tulemuste lahknevus olla tingitud erinevast tõlgendusest ja erinevast hindamise metoodikast.

Kõigi ühepoolsete CLP ja CLi lõhede puhul on 2/3-l juhtudest haaratud näo vasak pool (3, 16). Nii on ka selle uurimuse kohaselt vasak pool kahjustatud ligi 2,2 korda sagedamini kui parem pool. Euroopiidse rassi hulgas on meestel CL(P)d 2 korda sagedamini kui naistel, samas on CP omakorda 2 korda sagedasem naistel kui meestel (3, 16). Nii selgus ka käesolevas uuringus, et CLPga sündinud poisse oli 2,1 korda rohkem kui tüdrukuid, tüdrukutel oli aga poistega võrreldes (1,5 korda) sagedamini CPd. Poistel on ka tunduvalt rohkem raskemaid diagnoose – rohkem on CLPga kui CLiga patsiente ning rohkem on kahepoolseid kui ühepoolseid juhtumeid (3). Uurimuse järgi on poistel samuti CLPd 2,2 korda sagedamini kui CLi, kuid kahepoolseid juhtumeid on vähem kui vasakpoolseid. Sugudevahelise erinevuse kohta lõhede esinemisel ei ole veel korrektset teaduslikku seletust. Üheks põhjuseks tuuakse mees- ja naisloote erinevat arengustaadiumi lõhede tekke kriitilises arengufaasis (17), aga ka sellele väitele ei ole veel korrektset põhjendust. Paljud uuringud on näidanud, et lõhedega laste sünnikaal on samaugune lõhedeta vastsündinute sünnikaaluga (18, 19), mida tõestas ka meie uuring.

Lõhedega laste puhul ületas ema vanus 30 aastat veerandil ja isa vanus kolmandikul juhtudest. Mõlemad vanemad olid üle 30aastased viiendikul. Pooled emadest olid 20–30aastased ja 2,6% üle 40aastased.

Meie uuringu andmete põhjal on lõhedega laste emadest üle kolmandiku (37%) kogenud raseduse ajal psüühilist stressi, põhiliselt on kirjeldatud probleeme perekonnas. Stress on aga lõhe tekkes oluline tegur (1, 3). Viiendik emadest oli teinud raseduse ajal rasket füüsilist tööd (põllutöö, kodune loomapidamine) või läbi elanud füüsilise trauma

(löök loomalt, kodune vägivald). 45% emadest oli teinud varem vähemalt ühe ja 23% rohkem kui ühe meditsiinilise aborti. Kolmandikul (34%) emadest oli olnud kokkupuude mingi keemilise teguriga: viiendik (22%) oli puutunud kokku teratogeensete mürkidega (väetised, mitmesugused kemikaalid; ravimid); 15%-l olid raseduse ajal hormonaalsed häired (toksikoos 1. trimestril või haigused, nt diabeet või türeotoksikoos).

Kokkuvõte

Kuna Eestis puudub huule- ja/või suulaelõhede korrektno registreerimine, siis ei ole kahjaks täpseid

sündimuskordajaid aastate kaupa võimalik välja tuua. Lõvi-Kalnini andmetel Eestis 1970.–1980. aastate kohta tehtud uurimuse alusel oli lõhede esinemissageduseks 1 juhtum 777 elussünni kohta. Ainult TÜ Kliinikumi stomatoloogia kliiniku andmebaasi alusel tehtud statistilisest ülevaatest selgus, et erinevate lõhetüüpide esinemise sageduse poolest sarnanevad meie uuringu tulemused Soome ja Rootsi uuringute tulemustega ning erinevad ülejäänud uuringutest suure CP osakaaluga (CL : CLP : CP) – 1 : 2 : 2.

Uurimistööd on rahastanud Eesti Teadusfond (grant nr 7076).

Kirjandus

1. Saxen I. Epidemiology of cleft lip and palate. *Br J Prev Soc Med* 1975;29:103–10.
2. Saxen I. Etiological variables in oral clefts (thesis). University of Helsinki; 1975.
3. Fraser FC. The genetics of cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1970;22:336–51.
4. Trasler DG, Fraser FC. Time-position relationships with particular reference to cleft lip and cleft palate. *Handbook of teratology*. New York: Plenum Press 1977;2:265–81.
5. Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: A. Busck; 1942.
6. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79:2–7.
7. Lõvi-Kalnin M, Soots M, Jagomägi T. Etiology and incidence of cleft lips and palates in Estonia. *Medicina* 1996;32:128.
8. Wyszynski DF. Cleft lip and palate: from origin to treatment. New York: Oxford University Press; 2002. p.101–92.
9. Rintala AE. Epidemiology of orofacial clefts in Finland: a review. *Ann Plast Surg* 1986;17:456–9.
10. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate risks of additional malformations. *Cleft Palate J* 1998;35:40–5.
11. Natsume N, Kawai T. Incidence of cleft lip and cleft palate in 39,696 Japanese babies born during 1983. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1983;15:565–8.
12. Ogle OE. Incidence of cleft lip and palate in a newborn Zairian sample. *Cleft Palate Craniofacial J* 1993;30:250–1.
13. Iregbulem LM. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. *Cleft Palate J* 1982;19:201–5.
14. Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, et al. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I Epidemiology and frequency in relatives. *J Med Genet* 1982;19:8–15.
15. Womersley J, Stone H. Epidemiology of facial clefts. *Arch Dis Child* 1987;62:717–20.
16. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri N. Genetics of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate revisited. *Cleft Pal Craniofac J* 1996;33:406–17.
17. Burdi AR, Silvery RG. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate J* 1969;6:1–7.
18. Ingalls TH, Taube IE, Klingberg MA. Cleft lip and cleft palate: epidemiologic considerations. *Plast Reconstr Surg* 1964;34:1–10.
19. Conway H, Wagner KJ. Incidence of clefts in New York City. *Cleft Palate J* 1966;3:284–90.

Summary

The epidemiological factors causing development of cleft lip and palate and their occurrence in Estonia

Background. In Estonia children with cleft lip and/or palate are treated in two centres: University of Tartu and North Estonia Medical Centre. On average there is one baby with cleft per 700 full-term newborn.

Aim. To study epidemiological factors causing development of cleft lip and palate and their occurrence regularities.

Material. This study included 583 cleft lip and palate patients (333 male and 250 female), and the information for statistical analyses was gathered in Tartu University Hospital.

Results. In the period 1910-2000 583 cleft patients were born and registered in Tartu University Hospital. Nineteen per cent of the patients had a cleft lip, 39 per cent of the patients had a cleft palate, and 42% of the patients had a cleft lip and palate. In unilateral CLP

and CL cases, the left side was affected 2.2 times as frequently as the right side. The boys had a cleft lip and palate nearly 2.1 times more often than the girls. Cleft palate was more common for the girls (60%) than for the boys (40%). Of children 30% had multiple malformations and 5.5% of the cleft patients were born prematurely. The ratio for different cleft types was CL:CLP:CP – 1:2:2. Of the cleft patients 2.6% had an older child with a cleft in the family. Of the mothers with cleft children 37% reported emotional stress during the first trimester, 20% had been doing physically hard work and 15% had used medications during the first trimester.

Conclusions. The main finding of the study was high CP rate (CL:CLP:CP – 1:2:2), which is similar to that found in Finland and Sweden, the reasons for which need further research.