



Kristīne Kadiķe

**ZOBU ANOMĀLIJAS UN MUTES VESELĪBA
BĒRNIEM AR IEDZIMTĀM NESINDROMĀLĀM
ŠĶELTNĒM UN TO SAISTĪBA AR
ĢENĒTISKAJĀM IZMAIŅĀM
LATVIJAS POPULĀCIJĀ**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – zobārstniecība

Rīga, 2017

Kristīne Kadiķe

ZOBU ANOMĀLIJAS UN MUTES VESELĪBA
BĒRNIEM AR IEDZIMTĀM NESINDROMĀLĀM
ŠĶELTNĒM UN TO SAISTĪBA AR
ĢENĒTISKAJĀM IZMAIŅĀM LATVIJAS
POPULĀCIJĀ

Promocijas darbs

medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – zobārstniecība

Darba zinātniskās vadītājas:

Dr. med. profesore **Rūta Care**

Dr. med. profesore **Ilze Akota**

Rīga, 2017

ANOTĀCIJA

Lūpu un aukslēju šķeltnes ir viena no izplatītākajām iedzimtām patoloģijām sejas-žokļu rajonā. To etioloģija ir kompleksa un ietver gan ģenētiskos, gan ārējās vides faktorus. Zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām šķeltnēm sastop biežāk. Tās tiek uzskatītas kā papildus klīniskais marķieris, nosakot šķeltnu risku. Viena no izplatītākajām mutes dobuma pamatsaslimšanām ir kariess. Arvien vairāk literatūrā tiek aprakstīti ģenētiskie pētījumi par zobu kariestu un pētīti gēni saistībā ar kariesta uzņēmību.

Darba mērķis ir izpētīt zobu anomāliju veidus un noteikt mutes veselības stāvokli bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm Latvijā un to saistību ar ģenētiskajiem marķieriem rs2240308, rs11867417, rs9929218, rs642961, rs11362, rs1800972.

Pētījuma dati ir svarīgi, jo pirmo reizi Latvijā noteiktas zobu anomālijas un mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm un pētīta konkrētu ģenētisko marķieru saistība gan ar zobu anomālijām, gan kariestu.

Promocijas darbā izveidotas trīs neatkarīgas pētījuma daļas. Pirmajā daļā veikta retrospektīva zobu anomāliju izpēte pēc 126 bērnu ar nesindromālām šķeltnēm klīniskām kartēm un novērots, ka vairāk zobu anomālijas bija bērniem ar divpusējām (87,5%) un vienpusējām (75%) lūpu un aukslēju šķeltnēm, turklāt biežākās zobu anomālijas bija hipodontija (29,37%) un mikroodontija (28,57%).

Otrajā daļā, izvērtējot mutes veselību ir ņemti vērā kariesta esamība, zoba aplikums un smaganu asiņošana. Mutes veselība novērtēta 171 bērnam ar nesindromālām šķeltnēm un salīdzināti ar 196 kontroles grupas bērniem trīs dažādās vecuma grupās (2 – 3g.v., 6 – 7 g.v., 11 – 12g.v.) atbilstoši sakodiena attīstībai. Kopumā kariesta izplatība bērniem šķeltnes grupā bija mazāka, salīdzinot ar kontroles grupu. Kariesta intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem ar šķeltnēm ($kpe = 3,49$) bija mazāka, salīdzinot ar kontroles grupu ($kpe=4,78$). Bērniem 6 – 7 gadu vecuma grupā kariesta intensitāte bija lielāka un vairāk plombēti piena zobi bija šķeltnes grupā. Turklāt 11 – 12 gadus veciem bērniem kariesta intensitāte bija līdzīga abās grupās. Arī aplikuma un asiņošanas indekss gan šķeltnes, gan kontroles grupās bija līdzīgi, izņemot aplikuma indeksu 2 – 3 gadus veciem bērniem un asiņošanas indeksu 6 – 7 gadus veciem bērniem, kas šķeltnes grupā bija mazāks nekā kontroles grupā. Novērtējot mutes veselību ietekmējošos uzvedības faktorus, ko izvērtēja vadoties pēc vecāku atbildēm aptaujas anketās, neizdevās identificēt nevienu specifisku faktoru, kas ietekmētu mutes veselību.

Trešajā daļā noteikta ģenētisko marķieru saistība gan ar zobu anomālijām (rs2240308, rs11867417, rs9929218, rs642961), gan ar zobu kariestu (rs11362, rs1800972). Pētījuma dati atklāja *IRF6* gēna (angļu val., *interferon regulatory factor 6*) ģenētiskā marķiera rs642961

nozīmīgu asociāciju ar zobu anomālijām un iedzimtām nesindromālām šķeltnēm, turklāt šī marķiera A alēle bija saistīta ar palielinātu šķeltnu risku. Pētītais *DEFBI* gēna (angļu val., *defensin beta 1*) ģenētiskais marķieris rs11362 atklāja saistību ar kariesa esamību bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm, turklāt gēna ekspresija mutes dobumāvarētu būt saistīta ar individuālu uzņēmību pret zobu kariesu.

Pētījuma iegūtie rezultāti ļauj izprast šīs sarežģītās multifaktoriālās patoloģijas un iespējamo gēnu ietekmes izvērtēšanu slimības izraisīšanā. Lai uzlabotu bērnu ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm aprūpi, svarīga ir aktīva interdisciplināra sadarbība starp Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centra speciālistiem un citiem aprūpē iesaistītiem speciālistiem.

ANNOTATION

Cleft lip and palate is one of the most common congenital malformation in maxillofacial region. The etiology of clefts are complex, involving both genetic and environmental factors. Dental anomalies in children with congenital clefts occur more often, they are considered as an additional clinical marker for determining the risk of clefts. One of the most common oral disease is dental caries. There is increasing research into genetics relating to dental caries and genes involved in caries susceptibility.

The aim of this study is to investigate the types of dental anomalies and determine the oral health status of children with nonsyndromic congenital clefts in Latvia and their association with genetic markers rs2240308, rs11867417, rs9929218, rs642961, rs11362, rs1800972.

This study is important as it has provided novel data about dental anomalies and oral health in children with nonsyndromic congenital clefts in Latvia as well as studied specific genetic markers in association with both dental anomalies and dental caries.

The study consisted of three parts; the first, a retrospective analysis of 126 clinical charts for children with nonsyndromic clefts. It showed that more dental anomalies were seen in children with bilateral (87.5%) and unilateral (75%) cleft lip and palate. The most common dental anomalies were hypodontia (29.37%) and microdontia (28.57%).

The second part was the assessment of oral health evaluating the presence of dental caries, plaque and gum bleeding. Oral health was evaluated in 171 children with nonsyndromic clefts. This was compared to the control group of 196 children in three different age groups (2 – 3, 6 – 7 and 11 – 12 year olds) according to the bite development. Overall, the prevalence of caries in cleft group children was lower compared to the control group. Caries intensity of 2 – 3 year old children with clefts was lower (dmf=3.49) compared to control group (4.78). In the 6 – 7 year old group caries intensity was higher and more filled teeth were present in the cleft group. In the 11 – 12 year old group caries intensity was similar in both groups. The plaque and bleeding index in both cleft and control groups was similar, except for plaque index in the 2 – 3 year old children and bleeding index in the 6 – 7 year old group which was less in the cleft group compared to the control group. When assessing oral health influencing behavioural factors using parental questionnaires, no specific factors were identified.

The third part of this study was the identification of genetic markers associated with both, dental anomalies (rs2240308, rs11867417, rs9929218, rs642961), and dental caries (rs11362, rs1800972). The research identified *IRF6* (*Interferon Regulatory Factor 6*)

genetic markers rs642961 significant association with dental anomalies and nonsyndromic clefts. This marker's A allele was particularly associated with an increased risk of clefts. *DEFB1* (*Defensin beta 1*) gene genetic markers rs11362 studies identified association with caries in children with nonsyndromic clefts. In addition this gene's expression in the oral cavity may be associated with an individual's susceptibility to the dental caries.

The results of this study provides insight in this complex multifactorial pathology and the role of possible genes involved. A multidisciplinary approach between health professionals from Cleft lip and palate centres and other professionals involved in the care is essential in order to improve care for the children with congenital nonsyndromic clefts.

SATURA RADĪTĀJS

IEVADS	9
Darba mērķis.....	10
Darba uzdevumi.....	10
Darba hipotēzes	11
Darba zinātniskā novitāte	11
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. Zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	18
1.1.1. Hipodontija	20
1.1.2. Virsskaita zobi	20
1.1.3. Mikrodontija	21
1.2. Ģenētisko marķieru saistība ar zobu anomālijām bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	21
1.2.1. <i>AXIN2</i> gēns	23
1.2.2. <i>CDHI</i> gēns.....	23
1.2.3. <i>IRF6</i> gēns.....	24
1.3. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	24
1.4. Ģenētisko marķieru saistība ar zobu kariesu bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	27
1.4.1. <i>DEFB1</i> gēns.....	30
2. MATERIĀLS UN METODEDES.....	31
2.1. Pirmā daļa – zobu anomāliju noteikšana bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	31
2.1.1. Pētījuma kopas atlase.....	31
2.1.2. Šķeltnu veida un zobu anomāliju noteikšana.....	32
2.1.3. Datu statistiskā analīze	32
2.2. Otrā daļa – mutes veselības novērtējums bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	33
2.2.1. Pētījuma kopas atlase.....	33
2.2.2. Mutes veselības stāvokļa novērtējums.....	34
2.2.2.1. Kariesa izplatības un intensitātes noteikšana	34
2.2.2.2. Zoba aplikuma un smaganu veselības novērtēšana	34
2.2.3. Aptaujas anketa	36
2.2.4. Datu statistiskā analīze	36
2.3. Trešā daļa – ģenētisko marķieru izpēte.....	36
2.3.1. Ģenētiskie marķieri un genotipēšana	37
2.3.2. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām.....	39
2.3.2.1. Pētījuma kopas atlase	39
2.3.2.2. Šķeltnu veida un zobu anomāliju noteikšana	40
2.3.2.3. Datu statistiskā analīze	40
2.3.3. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar kariesu.....	41
2.3.3.1. Pētījuma kopas atlase.....	41
2.3.3.2. Kariesa noteikšana	41
2.3.3.3. Datu statistiskā analīze	43
3. REZULTĀTI	44
3.1. Pirmā daļa – zobu anomāliju noteikšana bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	44
3.1.1. Pētāmās grupas raksturojums	44
3.1.2. Zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	45

3.1.2.1. Hipodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	46
3.1.2.2. Mikrodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	47
3.1.2.3. Virsskaita zobi bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	48
3.1.2.4. Zobu anomālijas ārpus šķeltnes apvidus bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	48
3.2. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	49
3.2.1. Pētāmās grupas raksturojums	49
3.2.1.1. Kariesa izplatība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	49
3.2.1.2. Kariesa intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	50
3.2.1.3. Kariesa intensitāte 6 – 7 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	51
3.2.1.4. Kariesa intensitāte 11 – 12 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	52
3.2.1.5. Aplikuma un asiņošanas indekss bērniem iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	53
3.2.2. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm dažādos šķeltnu veidos	53
3.2.2.1. Kariesa izplatība un intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem dažādos šķeltnu veidos	54
3.2.2.2. Kariesa izplatība un intensitāte 6 – 7 gadus veciem bērniem dažādos šķeltnu veidos	54
3.2.2.3. Kariesa izplatība un intensitāte 11 – 12 gadus veciem bērniem dažādos šķeltnu veidos	55
3.2.2.4. Aplikuma un asiņošanas indekss bērniem starp dažādiem šķeltnu veidiem	56
3.2.3. Aptaujas anketas rezultāti	56
3.3. Trešā daļa – ģenētisko marķieru izpēte bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	63
3.3.1. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām	63
3.3.2. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar kariesu	66
4. DISKUSIJA	68
5. SECINĀJUMI	76
6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	77
7. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	78
Publikācijas starptautiski citējamajos žurnālos	78
Publikācijas RSU zinātniskajos rakstos	78
Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	78
Ziņojumi kongresos un konferencēs	79
8. PATEICĪBAS	80
9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	81
PIELIKUMI	97

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

A	nukleotīds, Adenīns
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AXIN2	Ass inhibitoru proteīns 2 (angļu val., <i>Axis inhibitor protein 2</i>)
BMC	Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs
C	nukleotīds, Citozīns
CDH1	E-kadherīns1 (angļu val., <i>E – Cadherin 1(epithelial)</i>)
CL	Lūpas šķeltne (angļu val., <i>cleft lip</i>)
CL±A	Lūpas ar vai bez alveolārā izauguma šķeltne (angļu val., <i>cleft lip with or without alveolus</i>)
CLP	Lūpas un aukslēju šķeltne (angļu val., <i>cleft lip and palate</i>)
CP	Izolēta aukslēju šķeltne (angļu val., <i>isolated cleft palate</i>)
DEFB1	Beta defensīns 1 (angļu val., <i>Defensin beta 1</i>)
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe
G	nukleotīds, Guanīns
IRF6	Interferonu regulējošais faktors 6 (angļu val., <i>Interferon Regulatory Factor 6</i>)
kpev	Kariesa intensitātes indekss zobu virsmām piena sakodienā
KPEv	Kariesa intensitātes indekss zobu virsmām pastāvīgajā sakodienā
KPEz	Kariesa intensitātes indekss zobiem pastāvīgajā sakodienā
kpez	Kariesa intensitātes indekss zobiem piena sakodienā
OMIM	Tiešsaistes datubāze pazīmēm, kas iedzimst pēc Mendeļa likumiem (angļu val., <i>Online Mendelian Inheritance of Man</i>)
OPG	Ortopantomogramma
OR	Izredžu attiecība (angļu val., <i>Odds ratio</i>)
PCR	Polimerāzes ķēdes reakcija (angļu val., <i>Polymerase chain reaction</i>)
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
Rtg	Rentgens
SN	Mainīgā lieluma standartnovirze (angļu val., <i>Standard deviation</i>)
SNP	Viena nukleotīda polimorfisms (angļu val., <i>Single nucleotide polymorphism</i>)
T	nukleotīds, Timīns
WHO	Pasaules Veselības organizācija (angļu val., <i>World Health Organization</i>)

IEVADS

Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnes ir viena no izplatītākajām iedzimtām patoloģijām sejas-žokļu rajonā. To izpaltība visā pasaulē variē no 1/500 līdz 1/2500 dzīvi dzimušajiem bērniem (*Prescott et al.*, 2001; *Slayton et al.*, 2003; *Yildirim et al.*, 2012). Sejas-žokļu rajona šķeltnu etioloģija ir kompleksa un ietver gan ģenētiskos, gan vides faktorus (*Schutte and Murray*, 1999; *Yu et al.*, 2002; *Slayton et al.*, 2003).

Literatūras dati liecina, ka zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām šķeltnēm sastop biežāk, salīdzinot ar populācijas datiem kopumā (*Ribeiro et al.*, 2003). Tās var būt zobu skaita anomālijas (hipodontija – zobu trūkums, virsskaita zobi), zoba formas anomālijas, zobu šķilšanās traucējumi, emaljas mineralizācijas traucējumi (*Ribeiro et al.*, 2002). Novērots, ka zobu anomālijām ir saistība ar iedzimto šķeltnu veidu – jo smagāka šķeltnes forma, jo izteiktākas zobu anomālijas (*Kraus et al.*, 1966; *Dewinter et al.*, 2003; *Menezes and Vieira et al.*, 2008; *Al Jamal et al.*, 2010). Zobu trūkums šķeltnes rajonā ir biežākā zobu anomālija bērniem ar iedzimtām šķeltnēm. Tomēr, literatūras dati par zobu anomālijām ir dažādi, jo pētījumos netiek aprakstīti visi šķeltnu veidi vienkopus (*Ribeiro et al.*, 2003; *Vieira et al.*, 2008b; *Vieira et al.*, 2008c; *Akcam et al.*, 2010; *Al Jamal et al.*, 2010).

Jaunākie dati apstiprina, ka zobu anomālijas un iedzimtas nesindromālas šķeltnes kontrolē vieni un tie paši gēni (*Vieira*, 2003; *Vieira et al.*, 2007a; *Vieira*, 2008). Pētījumi liecina, ka *AXIN2* (angļu val., *axis inhibition protein 2*), *CDH1* (angļu val., *E – cadherin*), *IRF6* (angļu val., *interferon regulatory factor 6*) gēniem ir saistība gan zobu anomāliju, gan nesindromālu šķeltnu attīstībā (*Zuccherro et al.*, 2004; *Vieira et al.*, 2007; *Vieira et al.*, 2008d; *Vieira et al.*, 2008c; *Callahan et al.*, 2009; *Letra et al.*, 2009; *Letra et al.*, 2012a). Zobu anomālijas var būt kā papildus iedzimtu šķeltnu klīniskais marķieris, tāpēc tās ir svarīgi noteikt, lai palīdzētu uzlabot šķeltnu riska aprēķinus (*Letra et al.*, 2007; *Menezes and Vieira*, 2008; *Tannure et al.*, 2012d).

Sejas-žokļu rajona šķeltnu ārstēšanu ir būtiski veikt savlaicīgi un noteiktā secībā. Lai varētu veikt ķirurģisko vai ortodontisko ārstēšanu, ļoti svarīga nozīme ir mutes veselībai. Veseli piena un pastāvīgie zobi ļauj veikt optimālu ortodontisko un ķirurģisko ārstēšanu ar maksimāli palielinātu ilgtermiņa rezultātu. Zināmi vairāki veicinošie faktori, kas ir saistīti ar kariesa attīstību, piemēram, ēšanas paradumi, zobu higiēnas kvalitāte, mikroflora, fluorīdu uzņemšana (*Alaluusua and Renkonen*, 1983; *Ahluwalia et al.*, 2004; *Ferreira et al.*, 2007).

Trešās tūkstošgades sākumā mutes veselības veicināšanā bērniem izvirzīti vairāki svarīgi uzdevumi. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) definētais Globālais Mērķis līdz 2020. gadam ir samazināt mutes un kraniofaciālās sistēmas saslimšanu ietekmi uz indivīda

veselību un psihosociālo attīstību, uzsverot mutes veselības veicināšanas nozīmi un samazinot mutes dobuma saslimstību populācijās, kuras pakļautas slimības veicinošo apstākļu vai slimību ietekmei (*WHO*, 1997).

ASV Nacionālais Veselības institūts (*The Nationale Institution of Health (NIH)*) 2001. gadā izplatīja attīstības programmas paziņojumu, kurā tika uzskaitīti galvenie kariesa pētniecības virzieni. Viens no tiem bija ģenētisko pētījumu nepieciešamība, lai noteiktu gēnus un gēnu marķierus kariesa diagnostikā, prognozē un ārstēšanā. Pēdējā desmitgadē strauji pieaudzis pētījumu skaits par ģenētiskajiem faktoriem, kas ietekmē individuālo “uzņēmību” pret zobu kariesu (*NIH*, 2001). Svarīga *DEFBI* (angļu val., *Defensin beta 1*) gēna izpausme tika pierādīta arī mutes dobumā (*Krisanaprakornkit et al.*, 1998; *Mathews et al.*, 1999; *Dunsche et al.*, 2001), kas ir saistīta ar rezistenci pret mikrobu kolonizāciju, tāpēc iespējams šis gēns ir saistīts ar kariesa esamību bērniem ar nesindromālām šķeltnēm.

Darba mērķis

Izpētīt zobu anomāliju veidus un noteikt mutes veselības stāvokli bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm Latvijā un to saistību ar ģenētiskajiem marķieriem rs2240308, rs11867417, rs9929218, rs642961, rs11362, rs1800972.

Darba uzdevumi

1. Noteikt zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm dažādos šķeltnu veidos šķeltnes un ārpus šķeltnes apvidus.
2. Novērtēt mutes veselību bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm – zobu kariesu, mutes higiēnu, gļotādas stāvokli.
3. Novērtēt mutes veselību ietekmējošos uzvedības faktorus bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm – ēšanas paradumus, zobu tīrīšanas paradumus, zināšanas par mutes veselību jeb informētību.
4. Noteikt zobu anomāliju saistību ar ģenētiskajiem marķieriem rs2240308 un rs11867417 *AXIN2* gēnā; rs9929218 *CDHI* gēnā; rs642961 *IRF6* gēnā.
5. Noteikt zobu kariesa saistību ar ģenētiskajiem marķieriem rs11362 un rs1800972 *DEFBI* gēnā.

Darba hipotēzes

1. Zobu anomālijas ir saistītas ar iedzimto šķeltņu veidu – jo smagāka šķeltnes forma, jo biežāk sastopamas zobu anomālijas un lielāks to skaits.
2. Mutes veselības stāvokli ietekmē iedzimto šķeltņu veids, ēšanas un mutes higiēnas paradumi.
3. Lūpu un aukslēju šķeltņu un zobu anomāliju veidošanos nosaka vieni un tie paši gēni.
4. *DEFBI* gēna ģenētiskie marķieri rs11362 un rs1800972 ir saistīti ar augstāku kariesa esamību bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm.

Darba zinātniskā novitāte

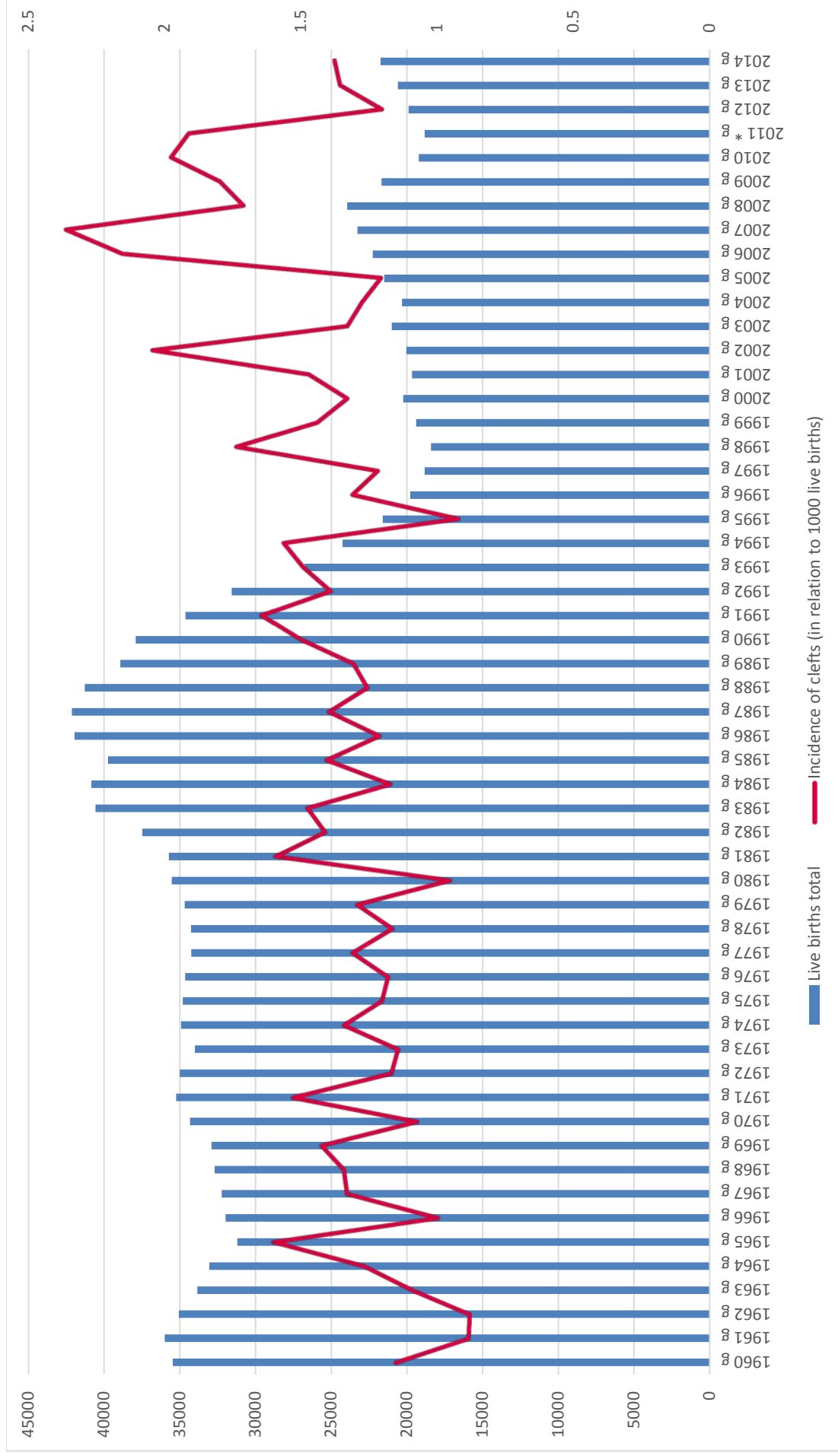
Pirmais pētījums Latvijā, kurā noteiktas zobu anomālijas un novērtēta mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. Pirmo reizi noteikta to saistība ar ģenētiskajiem marķieriem rs2240308, rs11867417, rs9929218, rs642961, rs11362, rs1800972 bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm Latvijā.

1. LITERATŪRAS APSKATS

Lūpu un aukslēju šķeltnes ir viena no izplatītākajām iedzimtajām kraniofaciālām patoloģijām pasaulē. Tā ir otra biežāk sastopamā anomālija sejas daļā uzreiz aiz iedzimtām ausu patoloģijām (*Oka et al.*, 2008; *Kouskoura et al.*, 2011).

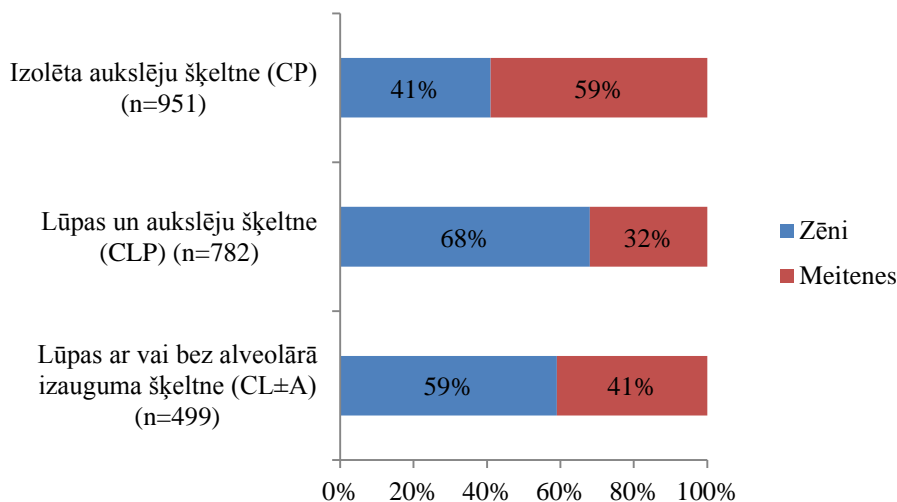
To izplatība visā pasaulē variē no 1/500 līdz 1/2500 dzīvi dzimušajiem bērniem (*Prescott et al.*, 2001; *Slayton et al.*, 2003; *Yildirim et al.*, 2012). Literatūras dati liecina, ka lūpu un aukslēju šķeltnu biežums ir atkarīgs no ģeogrāfiskā stāvokļa (*Vanderas*, 1987), rases un etniskās grupas (*Croen et al.*, 1998; *Tolarova and Cervenka*, 1998; *Schutte and Murray*, 1999) un socioekonomiskā stāvokļa (*Murray et al.*, 1997; *Schutte and Murray*, 1999). Āzijas un Amerikas indiāņu populācijās novēro augstāku šķeltnu izplatību – 1/500, Eiropiešu populācijās 1/1000, bet Āfrikas populācijās izplatība ir viszemāka – 1/2500 (*Vanderas*, 1987; *Croen et al.*, 1998; *Tolarova and Cervenka*, 1998; *Schutte and Murray*, 1999; *Kouskoura et al.*, 2011). Baltās rases pārstāvjiem vidējais šķeltnu biežuma rādītājs ir 1,5 uz 1000 dzīvi dzimušajiem (*Wyszynski*, 2000). Lūpu un aukslēju šķeltnes biežāk sastop zēniem, bet aukslēju šķeltnes – meitenēm (*Fraser*, 1970; *Küchler et al.*, 2011b).

Dažādos gados šķeltnu biežuma rādītājs Latvijā svārstījās no 0,7 līdz 1,6 uz 1000 dzīvi dzimušajiem. No 1960. līdz 1997. gadam aprēķinātais vidējais šķeltnu biežuma rādītājs bija 1,2 uz 1000 dzīvi dzimušajiem (*Akota et al.*, 2000/2001), bet 1981.–1990. gadam tas bija 1,4 uz 1000 dzīvi dzimušajiem (*Puriņa et al.*, 1992). Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centra datubāzes un Centrālās Statistikas pārvaldes apkopotie dati no 1960. līdz 2014. gadam rāda, ka Latvijā vidējais šķeltnu biežuma rādītājs bija 1,4 uz 1000 dzīvi dzimušajiem (1.attēls).



1. attēls. Lūpu un aukslēju šķeltņu biežuma koeficients un dzīvi dzimušo skaits Latvijā no 1960. līdz 2014. gadam

Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņu centra uzskaitē no 1960. līdz 2014.gadam bija 2232 bērni (vidējais dzimušo bērnu ar šķeltņi skaits gadā – 41; lielākais bērnu skaits gadā bija 60 (1983. gadā), bet mazākais – 20 (1995.gadā)). Reģistrēto bērnu raksturojums pēc šķeltnes lokalizācijas un dzimuma procentos parādīts 2. attēlā.



2. attēls. **Bērnu ar lūpu un aukslēju šķeltņēm procentuāls raksturojums Latvijā no 1960. līdz 2014.gadam**

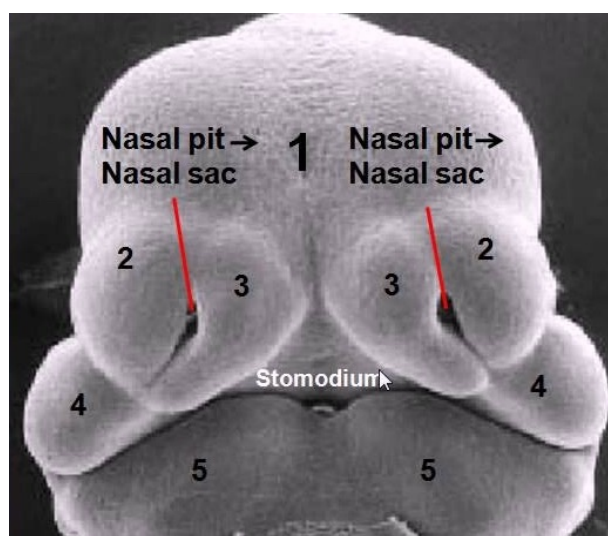
Zēniem biežāk sastopamas lūpas un aukslēju šķeltnes (n=535) un lūpas ar vai bez alveolārā izauguma šķeltnes (n=292), bet meitenēm – izolētas aukslēju šķeltnes (n=565).

Latvijā Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņu centrs ar multidisciplināru ārstu komandu, kas uzsāka nodarboties bērnu ar šķeltņēm ārstēšanu, dibināts 1964. gadā. Bērnu ārstēšanu veic ārstu komanda, kas saskaņo un savstarpēji izvērtē katru nākamo ārstēšanas etapu, seko līdzī ārstēšanas gaitai no bērna piedzimšanas līdz 21 gada vecumam. Pašreiz tā ir Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta struktūrvienība.

Galvas veidošanās sākas embrionālās attīstības sākuma periodā. Tas ir ļoti komplekss un ģenētiski stingri kontrolēts process. Lūpu un aukslēju šķeltne izveidojas augļa intrauterīnās attīstības sākuma periodā, ja nenotiek pilnīga saplūšana starp kādiem no sejas veidojošiem izaugumiem, kas veido mutes-sejas kompleksu.

Normāla cilvēka sejas attīstība sākas ceturtajā gestācijas nedēļā, kuras laikā nostiprinās pieci atšķirīgi agrīnās sejas veidojošie izaugumi (*FitzGerald and FitzGerald, 1994*) (3. attēls.):

- viens frontonazālais izaugums, kas veido deguna izauguma laterālo pāri un mediālo pāri;
- divi augšžokļa izaugumi, kas veidos augšžokli;
- divi mandibulārie izaugumi, kam saplūstot attīstīsies apakšžoklis.



3.attēls. Sejas attīstība – sejas veidojošie izaugumi

1 – frontonazālais izaugums; 2 – deguna izauguma laterālie pāri; 3 – deguna izauguma mediālie pāri;
4 – augšžokļa izaugumi; 5 – apakšžokļa izaugumi
(<https://www.youtube.com/watch?v=hs2KUIBaz1Y>)

Sejas un mutes daļas veidošanās ir atkarīga no daudzu faktoru mijiedarbības, kas ietver šūnu proliferāciju, diferenciaciju, adhēziju un apoptozi. Darbības traucējumi kādā no šiem procesiem var radīt lūpu un aukslēju šķeltņi (*Prescott et al.*, 2001; *Stanier and Moore*, 2004; *Kouskoura et al.*, 2011).

Lūpu un aukslēju šķeltņu etioloģija ir kompleksa un ietver gan ģenētiskos, gan ārējās vides faktoros (*Murray*, 2002; *Stahl et al.*, 2006; *Al Jamal et al.*, 2010; *Aspinall et al.*, 2014). Nesenie pētījumi apstiprina, ka ģenētisko un ārējās vides faktoru mijiedarbība būtiski veicina lūpu un aukslēju šķeltņu attīstības risku (*Shaw et al.*, 1996; *Romitti et al.*, 1999). Neskatoties uz to, ka šķeltnes sejas-žokļu rajonā ir bieža patoloģija, tomēr to etioloģija ir sarežģīta un joprojām neskaidra (*Hagberg et al.*, 1998; *Prescott et al.*, 2001; *Spritz*, 2001; *Stahl et al.*, 2006; *Aspinall et al.*, 2014).

Pētījumi liecina, ka lūpas ar vai bez alveolārā izauguma šķeltnes (CL±A) un lūpas un aukslēju šķeltnes (CLP) etioloģija atšķiras no izolētas aukslēju šķeltnes (CP) etioloģijas (*Schutte and Murray*, 1999; *Weinberg et al.*, 2006). Primārās aukslējas veidojas no 5. līdz 7. gestācijas nedēļai, saplūstot deguna laterālam, mediālam un augšžokļa izaugumiem. No 6. līdz 8. gestācijas nedēļai notiek aukslēju pacelšanās un sekundāro aukslēju saplūšana (*Fraser*, 1970; *Prescott et al.*, 2001; *Mossey et al.*, 2010).

Lielākā daļa, apmēram 70%, lūpu un aukslēju šķeltņu, ir nesindromālas (*Schutte and Murray*, 1999; *Spritz*, 2001; *Stanier and Moore*, 2004; *Kouskoura et al.*, 2011). Šo šķeltņu atkārtotās risks ģimenē ir 2,6 – 4% un tas neatbilst klasiskajam Mendēļa iedzimšanas likumam (*Yu et al.*, 2002; *Weinberg et al.*, 2006).

Pārējos 30% lūpu un aukslēju šķeltņi novēro kā kāda sindroma klīnisko pazīmi. Vairākiem simptiem sindromu, kas atbilst klasiskajam Mendeļa iedzimšanas likumam, hromosomālām anomālijām, vides teratogēno faktoru iedarbības un sporādiska rakstura gadījumiem, novēro lūpu vai aukslēju šķeltņi (*Schutte and Murray, 1999; Stanier and Moore, 2004; Zuccherro et al., 2004; Lace et al., 2006; Weinberg et al., 2006; Kouskoura et al., 2011*). Tikai 14% gadījumu tā ir kā viena no kāda sindroma izpausmēm, turklāt 3 – 64% novēro arī kādu citu anomāliju (*Yu et al., 2002*). Zināms, ka mazāk nekā 3% gadījumos lūpu un aukslēju šķeltne var būt viena no monogēno slimību pazīmēm (piemēram, *Van der Woude* sindroms) (*Prescott et al., 2001*).

Ir pierādījumi par izteiktu ģenētisko predispozīciju lūpu un aukslēju šķeltņēm. Dvīņu pētījumos 36% gadījumu monozigotiskajiem dvīņiem abiem būs šī patoloģija, salīdzinot ar dizigotiskajiem, kur patoloģiju novēro tikai 4,7% gadījumu (*Prescott et al., 2001*). Ģimeņu pētījumos novēro anomālijas summēšanos – ja viens bērns ģimenē ir ar lūpu un aukslēju šķeltņi, tad iespēja, ka otram bērnam būs šķeltne ir 3 – 4%, bet, ja ģimenē ir divi bērni ar šķeltņi, tad risks nākamam bērnam palielinās līdz 9% (*Mitchell and Risch, 1992; Prescott et al., 2001*).

Pētījumi liecina, ka ģenētisko faktoru loma nesindromālu šķeltņu attīstībā ir no 12 – 50%, bet pārējo nosaka apkārtējās vides faktori vai ģenētisko un vides faktoru mijiedarbības rezultāts (*Marazita et al., 1984; Wyszynski et al., 1996a; Weinberg et al., 2006*).

Ir aprēķināts, ka aptuveni 3 līdz 14 gēnu varētu būt iesaistīti nesindromālu lūpu un aukslēju šķeltņu veidošanā (*Schliekelman and Slatkin, 2002*). Lai veiktu asociācijas pētījumus par iespējamiem kandidātgēniem, galvenais trūkums slēpjas pacientu ar neviendabīgu etioloģiju analīzē, jo tas vājina iespēju atrast pozitīvas gēnu un fenotipu sakarības. Atsevišķu gēnu cēloņsakarību identificēšanai dažkārt izmanto sindromālas šķeltnes (*Schutte and Murray, 1999; Stanier and Moore, 2004; Weinberg et al., 2006, Vieira et al., 2007a*). Sindromālu šķeltņu gēnu identifikāciju izmanto, lai pētītu gēnus nesindromālu šķeltņu formām (*Weinberg et al., 2006*). Viens no piemēriem šādam modelim ir *Van der Woude* sindroms (OMIM 119300) (*Kondo et al., 2002*).

Latvijā liela mēroga pētījumu lūpu un aukslēju šķeltņu kandidātgēnu analīzē veica *I. Kempa* un 2013. gadā aizstāvēja promocijas darbu “Kandidātgēnu identifikācija nesindromālo lūpas ar/bez aukslēju šķeltņu un izolētas aukslēju šķeltnes attīstībā” (*Kempa, 2013*).

Apkārtējie vides faktori, kam ir nozīme lūpu un aukslēju šķeltņu attīstībā, ir nepietiekams uzturs, vitamīnu trūkums (*Spritz, 2001*), cukura diabēts, hormonu disbalanss, smēķēšana (*Shaw et al., 1996; Wyszynski and Beaty, 1996; Beaty et al., 1997; Shaw et al., 1998*) un alkohola lietošana (*Munger et al., 1996; Wyszynski and Beaty, 1996; Shaw et al.,*

1998; Romitti et al., 1999; Spritz, 2001; Stahl et al., 2006) grūtniecības laikā. Epidemioloģiskie pētījumi pierāda, ka apkārtējās vides faktoriem ir nozīme šķeltņu attīstībā īpaši reģionos ar zemu socioekonomisko stāvokli (Chung et al., 1987; Murray et al., 1997; Croen et al., 1998). Ir novērots, ka uztura vai toksisko vielu iedarbība var tieši veicināt līdz pat vienai trešdaļai šķeltņu gadījumu, kas izpaužas īpaši trūcīgo iedzīvotāju populācijās (Schutte and Murray, 1999). Pētījumos aprakstīti arī vairāki teratogēni, kas tiek uzskatīti par lūpu un aukslēju šķeltņu veicinošiem faktoriem: kortikosteroīdu (Park-Wyllie et al., 2000), fenitoīna, valproinskābes (pretkrampju medikamenti), talidomīda (spēcīgs nomierinošs līdzeklis, grūtniecēm nelabumu mazinošs līdzeklis), dioksīna (ķīmiska viela – pesticīds) (Garcia et al., 1999), lielu A vitamīna devu lietošana grūtniecības laikā kā arī traucēts folātu metabolisms (Lammer et al., 1985). Savukārt B6 vitamīns (piridoksīns) (McKeigue et al., 1994) un papildus folskābes uzņemšana grūtniecības laikā samazina lūpu un aukslēju šķeltņu iespējamību (Tolarova and Harris, 1995). Tomēr pagaidām nav vienprātības, vai kāds konkrēts teratogēns vai apkārtējās vides faktors ir iesaistīts lūpu un aukslēju šķeltņu attīstībā un ne vienmēr individuāli var izsekot šiem iespējamajiem iemesliem (Spritz, 2001).

Bērniem ar lūpu un aukslēju šķeltņi ir nepieciešama plaša interdisciplināra medicīniskā aprūpe jau agrīnā dzīves posmā (Khan et al., 2013). Šķeltne sejas-žokļa rajonā var izraisīt komplikācijas, kas skar barošanu, runu, dzirdi, psiholoģisko attīstību un dažādas pakāpes sejas un zobu attīstības anomālijas (Kouskoura et al., 2011). To aprūpē ir iesaistīti dažādi speciālisti: mutes, sejas un žokļu ķirurgs, plastiskais ķirurgs, ortodonts, otorinolaringologs, kardiologs, pediatrs, anesteziologs, logopēds, ģenētiķis, bērnu zobārsts, zobu higiēnists, psihologs; dažos gadījumos arī oftalmologs, neiroķirurgs un citi speciālisti, kā arī medicīnas māsas (Cheng et al., 2007; Kouskoura et al., 2011). Lai nodrošinātu pilnvērtīgu rehabilitāciju, svarīga ir savlaicīga mutes dobuma sanācija un mutes veselības uzlabošana kopumā. Ķirurģisko un ortodontisko ārstēšanu nedrīkst uzsākt, ja pacientam nav sanēts mutes dobums vai nav pietiekama mutes dobuma higiēna. Vecākiem jā rūpējas, lai bērns regulāri apmeklētu zobu higiēnistu un izpildītu visus norādījumus. Tāpat zobārstam regulāri jāpārbauda zobi, lai laikus saārstētu katru bojāto zobu. Priekšlaicīgi zaudēts zobs padara komplicētāku ortodontisko ārstēšanu un samazina ārstēšanas veiksmi kopumā (Wong and King, 1998).

1.1. Zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Zobu anomālijas, tāpat kā lūpu un aukslēju šķeltnes, ir kraniofaciālas attīstības patoloģija. Zobu anomāliju un šķeltnu attīstība ir embrioloģiski cieši saistīta gan ar to veidošanās laiku, gan ar anatomisko atrašanās vietu (*Hovorakova et al.*, 2006; *Küchler et al.*, 2011b; *Tannure et al.*, 2012d). Zobu attīstība sākas piektajā embriogēnēzes nedēļā. Pētījumos apstiprināts, ka indivīdiem ar lūpu un aukslēju šķeltnēm zobu anomālijas novēro biežāk, salīdzinot ar vispārējās populācijas datiem kopumā (*Ranta and Rintala*, 1982; *Ranta*, 1986; *Eerens et al.*, 2001; *Ribeiro et al.*, 2003; *Slayton et al.*, 2003; *Stahl et al.*, 2006; *Letra et al.*, 2007; *Menezes and Vieira*, 2008; *Tortora et al.*, 2008; *Akcam et al.*, 2010; *Al Jamal et al.*, 2010; *Küchler et al.*, 2011a; *Küchler et al.*, 2011b; *Tannure et al.*, 2012d; *Yildirim et al.*, 2012; *Aspinall et al.*, 2014).

Bērniem ar lūpu un aukslēju šķeltnēm novēro dažādas zobu attīstības un veidošanās anomālijas. Tās var būt zobu skaita anomālijas (hipodontija (zobu trūkums), virsskaita zobi), zoba izmēra un formas anomālijas, zobu šķīlšanās traucējumi, emaljas mineralizācijas traucējumi (*Ranta and Rintala*, 1982; *Ranta*, 1986; *Tsai et al.*, 1998; *Shapira et al.*, 2000; *Eerens et al.*, 2001; *Ribeiro et al.*, 2002; *Ribeiro et al.*, 2003; *Albashaireh and Khader*, 2006; *Al Jamal et al.*, 2010; *Tannure et al.*, 2012d). Tas varētu būt saistīts ar sejas un žokļa attīstības traucējumiem, šķeltnes agrīnu ķirurģisku defekta korekciju, kā arī tam var būt ģenētisks pamatojums – mutācija šķeltnu kandidātģēnos, piemēram, *IRF6*, *MSX1* (angļu val. *msh homeobox1*), *PAX9* (angļu val. *paired box 9*) (*Schutte and Murray*, 1999; *Spritz*, 2001; *Slayton et al.*, 2003; *Lammi et al.*, 2004; *Letra et al.*, 2007; *Vieira et al.*, 2007a; *Menezes and Vieira*, 2008; *Vieira et al.*, 2008c).

Bērniem ar iedzimtām šķeltnēm zobu anomālijas sastop trīs līdz četras reizes biežāk nekā bērniem bez šķeltnēm (*Letra et al.*, 2007). Zobu anomāliju smagums atšķiras starp dažādiem šķeltnes veidiem un bieži rada sarežģītāku mutes rehabilitācijas procesu. Pētījumos pierādīts, ka zobu anomāliju daudzums palielinās pie smagākām šķeltnes formām (*Kraus et al.*, 1966; *Eerens et al.*, 2001; *Dewinter et al.*, 2003; *Stahl et al.*, 2006; *Letra et al.*, 2007; *Menezes and Vieira*, 2008; *Al Jamal et al.*, 2010; *Tannure et al.*, 2012d).

Visbiežāk aprakstītās anomālijas ir zoba aģenēze jeb hipodontija, virsskaita zobi un mikroodontija (*Ranta*, 1986; *Werner and Harris*, 1989; *Eerens et al.*, 2001; *Jaksić et al.*, 2002; *Ribeiro et al.*, 2002; *Dewinter et al.*, 2003; *Ribeiro et al.*, 2003; *Albashaireh and Khader*, 2006; *Slayton et al.*, 2003; *Stahl et al.*, 2006; *Letra et al.*, 2007; *Menezes and Vieira*, 2008; *Tortora et al.*, 2008; *Vieira et al.*, 2008b; *Akcam et al.*, 2010; *Al Jamal et al.*, 2010; *Küchler et al.*, 2011a; *Küchler et al.*, 2011b). Šīs anomālijas var būt gan šķeltnē, gan ārpus šķeltnes apvidus (*Ranta and Rintala*, 1982).

Literatūrā aprakstītie pētījumi par zobu anomālijām bērniem ar nesindromālām šķeltnēm ir dažāda dizaina un tos grūti sagrupēt. Piemēram, *Eerens* ar līdzautoriem pētīja zobu anomālijas šķeltnu bērniem un viņu brāļiem vai māsām, salīdzinājumā ar bērniem bez šķeltnēm, nenorādot šķeltnu veidu (*Eerens et al.*, 2001). Citi autori pētījuši tikai noteiktu šķeltnu veidu – vienusējas vai divpusējas lūpu un aukslēju šķeltnes (*Ribeiro et al.*, 2003; *Tortora et al.*, 2008; *Al Jamal et al.*, 2010). Daļa pētījumu par zobu anomāliju izplatību bērniem ar nesindromālām šķeltnēm dažādās valstīs apkopoti 1. tabulā.

1. tabula

Pētījumi par zobu anomāliju izplatību bērniem ar nesindromālām šķeltnēm dažādās valstīs

Autors, publikācijas gads, valsts	Kopa	Šķeltnes veids	Zobu anomālijas		
			Hipodontija	Virsskaita zobi	Mikrodontija
<i>Shapira et al.</i> , 2000, ASV	278	CL, CP, CLA, CLP	77%	–	–
<i>Slayton et al.</i> , 2003, ASV	120	CL, CLP, CP CL CLP CP	47,5%	58% 27% 0%	37%
<i>Ribeiro et al.</i> , 2003, Brazīlija	203	Vienpusēja CLP	49,8%	6,4%	–
<i>Stahl et al.</i> , 2006, Vācija	263	CL, CLA, CLP, CP	43,4%	32,3%	44,5%
<i>da Silva et al.</i> , 2008, Brazīlija	150	Caurejoša divpusēja CL Daļēja divpusēja CL	31,6% 26,8%	28,2% 29,2%	–
<i>Tortora et al.</i> , 2008, Itālija	87 29	Vienpusēja CLP Divpusēja CLP	48,8% 45%	9,7% 11,7%	36,6% 60,6%
<i>Parapanisiou et al.</i> , 2009, Grieķija	41 41	CLP Kontroles grupa	43,9% 5%	9,8% 0%	–
<i>Al Jamal et al.</i> , 2010, Jordānija	78	Vienpusēja CLP (n=48) Divpusēja CLP (n=30)	66,7%	16,7%	37%
<i>Bartzela et al.</i> , 2010, Nīderlande	240	Divpusēja CLP	59,8%	–	–
<i>Bartzela et al.</i> , 2010, Nīderlande	240	Divpusēja CLP	59,8%	–	–
<i>Küchler et al.</i> , 2011, Brazīlija	157	CL, CLP, CP CL (n=29) CLP (n=116) CP (n=12)	28,6% 3,8% 23,5% 1,2%	5% 1,9% 1,9% 1,2%	4,4% 0,6% 3,2% 0,6%

CL – lūpas šķeltne; CLA – lūpas un alveolārā izauguma šķeltne; CLP – lūpas un aukslēju šķeltne; CP – aukslēju šķeltne

1.1.1. Hipodontija

Zoba aģenēze jeb trūkums ir zoba attīstības defekts, kas veidojas zoba aizmetņa veidošanās fāzē. Var būt gan viena, gan vairāku zobu trūkums. Hipodontija ir zobu trūkums līdz sešiem zobiem, bet zobu trūkums vairāk nekā sešiem zobiem ir oligodontija (*Ranta and Rintala, 1982; Kouskoura et al., 2011; Kuchler et al., 2011b*). Zobu trūkums var radīt košļāšanas, runas un estētiskas dabas traucējumus. Apmēram 80% indivīdu ar hipodontiju ir viena līdz divu zobu trūkums. Oligodontiju populācijā novēro 0,08 – 0,16% (*Lidral and Reising, 2002; Kouskoura et al., 2011*). Parasti novēro iedzimtu pastāvīgo zobu hipodontiju. Piena zobu hipodontiju novēro samērā reti 0,5 – 0,9%, un tā ir saistīta ar nākamā pastāvīgā zoba hipodontiju (*Vastardis, 2000*). Pēc literatūras datiem pastāvīgo zobu hipodontija populācijā sastopama 3,2 – 7,6% robežās (*Bartzela et al., 2010*), 1,6 – 9,6% (*Vastardis, 2000*), 1,5 – 10% (*Graber, 1978*), 2,6 – 11,3% robežās (*Larmour et al., 2005*), neiekļaujot pastāvīgos trešos molārus. Pētījumos, kur iekļauti arī pastāvīgie trešie molāri, hipodontijas izplatība ir 20% (*Vastardis, 2000*).

Pētījumi liecina, ka hipodontiju pacientiem ar iedzimtām šķeltnēm (gan šķeltnē, gan ārpus šķeltnes apvidus) novēro biežāk, salīdzinājumā ar vispārējo populāciju (*Ranta and Rintala, 1982; Slayton et al., 2003; Letra et al., 2007; Tortora et al., 2008; Bartzela et al., 2010*). Bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm biežāk trūkstošais zobs ir laterālais incisīvs šķeltnes apvidū – 56,1 līdz 74% (*Shapira et al., 2000; Dewinter et al., 2003*). Tas var būt saistīts ar pašu šķeltni vai agrīnu defekta ķirurģisku korekciju (*Al Jamal et al., 2010*). Klīniski smagākām šķeltnes formām (piemēram, lūpu un aukslēju šķeltnēm) iesaistīto zobu skaits palielinās (*Ranta, 1988; Shapira et al., 2000; Dewinter et al., 2003; Slayton et al., 2003; Menezes and Vieira, 2008*).

Biežāk skartie zobi ārpus šķeltnes apvidus ir apakšžokļa un augšžokļa premolāri un pretējās puses augšžokļa laterālais incisīvs vienpusēju šķeltnu gadījumos (*Ribeiro et al., 2003; Larmour et al., 2005; Letra et al., 2007; Kuchler et al., 2008; Menezes and Vieira, 2008*).

1.1.2. Virsskaita zobi

Virsskaita zobi var veidoties, ja rodas traucējumi zoba aizmetņa veidošanās fāzē. Baltās rases pārstāvjiem virsskaita zobu izplatība pastāvīgajā sakodienā variē no 0,1 – 3,8% (*Peck et al., 1994; Baccetti, 1998; Arathi and Ashwini, 2005; Açıkgöz et al., 2006; Al Jamal et al., 2010*). Virsskaita zobus biežāk sastop zēniem nekā meitenēm (attiecība 2:1) (*Kuchler et al., 2011*). Bieži virsskaita zobus novēro dažādiem sindromiem (piemēram, Gardnera sindroms (angļu val., *Gardner syndrome*), OMIM 175100) un vēl biežāk bērniem ar šķeltnēm,

salīdzinot ar vispārējo populāciju (Letra et al., 2007). Tortora ar līdzautoriem pētījumā par zobu anomālijām indivīdiem ar nesindromālām šķeltnēm aprakstīta virsskaita laterālo incisivu izplatība 7,3% un virsskaita centrālā incisīva izplatība 1,2% indivīdiem ar vienpusēju CLP šķeltni šķeltnes pusē un indivīdiem ar divpusēju CLP šķeltni attiecīgi 6,7% un 1,7%, turklāt virsskaita zobi ārpus šķeltnes apvidus netika atrasti (Tortora et al., 2008). Al Jamal ar līdzautoriem pētīja zobu anomāliju izplatību bērniem ar vienpusēju un divpusēju CLP šķeltni un virsskaita zobus novēroja 16,7% (Al Jamal et al., 2010).

1.1.2. Mikrodontija

Mikrodontija ir samazināta zoba forma, salīdzinot ar pretējās puses analogo zobu. Tā veidojas, ja rodas traucējumi zoba attīstības šūnu morfoloģiskās diferenciācijas fāzē (Bäckman and Wahlin, 2001; Menezes and Vieira, 2008; Al Jamal et al., 2010). Literatūras dati par mikrodontijas izplatību ir pretrunīgi. Dažādos populāciju pētījumos mikrodontiju novēro no 0,32 līdz 25% (Tortora et al., 2008), bet dažos 1,5 – 2,9% (Akcam et al., 2010; Al Jamal et al., 2010). Bērniem ar nesindromālām šķeltnēm mikrodontijas izplatība ir 4,5% līdz 37% un to biežāk novēro šķeltnes apvidū augšžokļa laterāliem incisīviem (Kraus et al., 1966; Tortora et al., 2008). Al Jamal ar līdzautoriem pētījumā par mikrodontijas izplatību bērniem ar vienpusēju un divpusēju CLP šķeltni to novēroja 37%, un galvenokārt tie bija augšžokļa laterālie incisīvi, retāk centrālie incisīvi (Al Jamal et al., 2010).

1.2. Ģenētisko marķieru saistība ar zobu anomālijāmbērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Lūpu un aukslēju šķeltnes ir kompleksa multifaktoriāla patoloģija, kas rodas gēnu un vides faktoru mijiedarbības rezultātā. Arī zobu anomāliju etioloģija ir kompleksa un ietver gan ģenētiskos faktoros, gan apkārtējas vides faktoros (Mostowska et al., 2006; Weinberg et al., 2006; Letra et al., 2007; Menezes and Vieira, 2008). Līdzīgi kā šķeltnu attīstībā, arī zobu anomāliju attīstībā ir iesaistīti vairāki gēni (piemēram, *FGFR1* (angļu val. *fibroblast growth factor receptor 1*); *IRF6*; *MSX1* (angļu val. *msh homeobox1*); *TGFA* (angļu val. *transforming growth factor, alpha*); *PAX9* (angļu val. *paired box 9*); *AXIN2*)(Lammi et al., 2004; Vieira et al., 2007a).

Lūpu un aukslēju šķeltnu fenotips ir ļoti heterogēns, un tas rada grūtības, nosakot šķeltnu riska prognozi (Aspinal et al., 2014). Bieži vien šķeltnes fenotipu atzīmē kā “ir šķeltnē” vai “nav šķeltnē”, ietverot dažādas smaguma pakāpes, sākot no daļējas lūpas šķeltnes līdz caurejošai divpusējai mīksto un cieto aukslēju šķeltnēi. Tomēr šķeltnes fenotips

ir daudz sarežģītāks un būtu raksturojams pēc subklīnisko īpatnību skaita (Weinberg *et al.*, 2006). Tās var būt saistītas ar skeletālām, dentālām un mīksto audu anomālijām, kas var būt kā daļēja šķeltnes procesa izpausme. Kā piemērs subklīniskām īpatnībām ir *musculus orbicularis oris* defekts (Marazita, 2007), zobu anomālijas (Menezes and Vieira, 2008) un dažādas sejas formas variācijas (Mossey *et al.*, 2010). Arī šķeltnu ģimeņu neskartie indivīdi var slēpt subklīniskos fenotipus. Tādēļ, lai palīdzētu uzlabot riska prognozes aprēķinus, labāk izprastu to patoģenēzi un nesindromālu šķeltnu ārstēšanu, svarīgi būtu zināt arī fenotipa raksturojumu šķeltnu pacientu neskartiem ģimenes locekļiem. Potenciāli tie var slēpt ģenētiskos variantus, kas ir saistīti ar palielinātu šķeltnu riska prognozi (Weinberg *et al.*, 2006; Jugessur *et al.*, 2009; Maulina and Akota, 2011, Aspinal *et al.*, 2014).

Zobu anomālijas tiek uzskatītas kā šķeltnu palpašināts fenotips (Letra *et al.*, 2007; Menezes and Vieira, 2008; Tannure *et al.*, 2012d). Pētījumi liecina, ka zobu anomālijas arī ārpus šķeltnes apvidus varētu kalpot kā papildus klīniskais marķieris (Ranta and Rintala, 1982; Ranta, 1986; Shapira *et al.*, 2000; Eerens *et al.*, 2001; Letra *et al.*, 2007; Menezes and Vieira, 2008; Tannure *et al.*, 2012d; Yildirim *et al.*, 2012).

Pētījumos aprakstīts, ka zobu anomālijas un iedzimtas nesindromālas šķeltnes kontrolē vieni un tie paši gēni (Vieira, 2003; Vieira *et al.*, 2007a; Vieira, 2008). Vismaz četri gēni ir uzrādījuši pozitīvu asociāciju starp šķeltnēm un hipodontiju: *IRF6*, *MSX1* (angļu val., *msh homeobox 1*), *PAX9* (angļu val., *paired box 9*), *TGFB3* (angļu val., *transforming growth factor, beta 3*) (Vieira, 2008). Pētījumi liecina, ka ir saistība starp *AXIN2* (angļu val., *axis inhibition protein 2*) (Lammi *et al.*, 2004; Mostowska *et al.*, 2006; Callahan *et al.*, 2009; Letra *et al.*, 2009; Letra *et al.*, 2012a), *CDH1* (angļu val., *E – cadherin*) (Frebourg *et al.*, 2006; Letra *et al.*, 2009; Song and Zhang, 2011), *IRF6* gēniem (angļu val., *interferon regulatory factor 6*) (Zuccherro *et al.*, 2004; Park *et al.*, 2007; Vieira *et al.*, 2007; Vieira *et al.*, 2007a; Rahimov *et al.*, 2008; Vieira *et al.*, 2008d; Birnbaum *et al.*, 2009; Murdoch *et al.*, 2009; Pan *et al.*, 2010; Letra *et al.*, 2012b) un nesindromālām šķeltnēm. Tas liek domāt, ka šiem gēniem ir svarīga loma kraniofaciālās morfoģenēzes laikā (Zuccherro *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2007; Vieira *et al.*, 2008d; Vieira *et al.*, 2008c; Callahan *et al.*, 2009; Letra *et al.*, 2009; Letra *et al.*, 2012a).

Zobu anomālijas var izraisīt arī traucējumi zoba attīstības laikā mezenhimālajos audos, apasiņošanas traucējumi un traucējumi molekulāro signālu pārnēsē starp zobu plātnīti un mezenhīmu (Ranta, 1986). Tomēr ir grūti noteikt, vai zobu anomālijas ir ģenētiskas izcelsmes vai veidojušās fiziska defekta dēļ (šķeltnē), vai radušās defekta ķirurģiskas korekcijas laikā (Al Jamal *et al.*, 2010).

1.2.1. *AXIN2* gēns

AXIN2 gēns atrodas 17. hromosomā (17q21–25) un sastāv no 10 eksoniem. Tas ir negatīvs regulators Wnt signālkaskādes ceļā, kas nomāc signālu transdukciju, sekmējot β -katenīna degradāciju (Vastardis, 2000). Tas tiek saukts arī par audzēju nomācējgēnu (Salahshor and Woodgett, 2005). Visas mutācijas *AXIN2* gēnā atrastas 7. eksonā (Salahshor and Woodgett, 2005).

AXIN2 gēna ekspresijas analīze pelēm odontoģenēzes laikā atklāja, ka šis gēns tika ekspresēts augšžokļa un apakšžokļa orālā epitēlija mezenhīmā, emaljas mezglos, zobu papillas mezenhīmā, kā arī odontoblastu un preodontoblastu mezenhimālā slānī (Lammi et al., 2004).

Lammi ar līdzautoriem (Lammi et al., 2004) somu ģimeņu pētījumā noteica, ka *AXIN2* gēna beznozīmes (angļu val., *nonsense*) mutācijavar būt cēlonis oligodontijai un kolorektālam vēzim un nobīdes (angļu val. *frameshift*) mutācija – cēlonis oligodontijai. Šāda beznozīmes mutācija atrasta pie kolorektālāskarcinomas un aknu vēža (Salahshor and Woodgett, 2005). Mutācija *AXIN2* gēnā, ko atrada somu ģimenēm, ir saistīta gan ar zoba trūkumu, gan resnās zarnas neoplāziju. Tas vedina domāt, ka mutācija šajā gēnā, kas izpaužas kā pastāvīgo zobu trūkums, var būt resnās zarnas vēža indikators (Mostowska et al., 2006).

1.2.2. *CDH1* gēns

*CDH1*gēns atrodas 16. hromosomā (16q22.1) un kodē E–kadherīnu (*E-cadherin*; OMIM: 192090), kas ir iesaistīts epitēlija kalcija atkarīgu šūnu adhēzijā pie citām sūnām (Hozyasz et al., 2014). Šim gēnam ir svarīga loma kraniofaciālās morfoģenēzes laikā (Letra et al., 2009). Frebourg ar līdzautoriem (Frebourg et al., 2006) noteica, ka *CDH1* gēna ekspresija ir ļoti izteikta 4. un 5. embriogēneses nedēļā frontonazālā izaugumā un 6. embriogēneses nedēļā deguna laterālos un mediālos izaugumos, kas atbilst lūpu un aukslēju attīstības laikam. Tādējādi pētījuma rezultāti liecina, ka izmaiņas *CDH1* gēna darbībā var veicināt lūpu un aukslēju šķeltņu attīstību.

Letra un līdzautoru pētījumā (Letra et al., 2009) par*CDH1* gēna polimorfismu atklāja saistību gan ar vienpusējām lūpas un aukslēju šķeltnēm, gan hipodontiju, izmantojot dažādus šķeltņu fenotipu sadalījumus.

1.2.3. *IRF6* gēns

Saistības asociācijas pētījumos gēnu lokalizēja 1. hromosomas garajā plecā (1q32–41) un identificēja dažādas mutācijas *IRF6* gēnā (Kondo *et al.*, 2002; Vieira, 2008). *IRF6* tiek uzskatīts par vienu no galvenajiem gēniem iedzimtu nesindromālu šķeltņu attīstībā (Zuccherro *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2007a; Kouskoura *et al.*, 2011).

IRF6 gēns atrodas 1. hromosomā (1q32.2–q41). Tas ir viens no gēniem, kam ir būtiska loma lūpu un aukslēju šķeltņu attīstībā (Zuccherro *et al.*, 2004). Turklāt, *IRF6* gēnam ir nozīme tieši nesindromālu šķeltņu attīstībā (Zuccherro *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2007; Rahimov *et al.*, 2008; Birnbaum *et al.*, 2009; Mostowska *et al.*, 2010; Pan *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2010), un nesenie pētījumi liecina par tā nozīmi arī izolētu hipodontiju attīstībā. Izolēta hipodontija un nesindromālas šķeltnes ir saistītas, un tām ir viens un tas pats ģenētiskais cēlonis (Vieira *et al.*, 2007a; Vieira *et al.*, 2008d).

Hipodontija var būt izolēta vai kāda sindroma klīniska izpausme. *IRF6* delēcijas gēnā un punktveida mutācijas atbild par Van der Woude sindromu (OMIM 119300) (Kondo *et al.*, 2002; Matsuzawa *et al.*, 2006; Paranaiba *et al.*, 2008). Šis sindroms ir 1 – 2% pacientu ar šķeltnēm (Vieira *et al.*, 2007a). Van der Woude sindroms ir viens no biežākiem sindromiem bērniem ar iedzimtām šķeltnēm. Tā ir autosomāli dominanta saslimšana un lielākai daļai pacientu (85%) ir tikai nelielas fenotipiskas pazīmes: lūpu bedrītes, zobu trūkums, bet 15% tā neatšķiras no izolētām šķeltnēm (Zuccherro *et al.*, 2004; Lace *et al.*, 2006). Tās ir vienīgās pazīmes, kas atšķir no nesindromālām šķeltnēm (Kondo *et al.*, 2002).

Ģenētiskais marķieris rs642961 atrodas *IRF6* gēna promotera starpgēna reģionā. Iepriekš veiktie pētījumi liecina, ka tas rada traucējumus transkripcijas faktora AP-2a saistīšanas vietās, izjaucot pareizu *IRF6* gēna ekspresiju. Tas ir izplatītākais ģenētiskais marķieris saistīts ar nesindromālu šķeltņu risku (Tsai *et al.*, 1998; Zuccherro *et al.*, 2004; Rahimov *et al.*, 2008; Birnbaum *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2010) un hipodontiju (Vieira *et al.*, 2007a; Vieira *et al.*, 2008d).

1.3. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Mutes veselība ir svarīgs sabiedrības veselību noteicošs faktors. To raksturo zobu veselība, mutes higiēna un gļotādas stāvoklis. Bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm bieži ir traucēta barības uzņemšana, rīšana, elpošana, runa un kosmētiski defekti, kā arī sliktāka mutes veselība.

Zobu kariess ir sastopams visā pasaulē un cilvēcei zināms jau kopš seniem laikiem. Tomēr to uzskata par samērā jaunu slimību, kuras straujo izplatību saista ar industrializāciju

un plašu cukuru saturošu produktu lietošanu uzturā (Marthaler, 2004). Kariess ir viena no izplatītākajām mutes dobuma pamatsaslimšanām. Tā ir hroniska, sarežģīta, multifaktoriāla, nekontagēna infekcijas slimība bērniem un ir nopietna mutes veselības problēma (Shuler, 2001; Bretz et al., 2005b; Jindal et al., 2011; Werneck et al., 2011). Lai gan kariess lielākoties ir novēršama slimība, tā skar lielu daļu visu vecumu grupu iedzīvotāju (Petersen, 2005a; Petersen et al., 2010).

Literatūrā aprakstītie epidemioloģiskie pētījumu dati liecina, ka kariesa intensitātei pasaulē ir tendence samazināties (Hugoson et al., 2008; Lagerweij and van Loveren, 2015). Veseli piena zobi nodrošina gan barības sakošļāšanu, gan saglabā vietu pastāvīgajiem zobiem (Bokhout et al., 1997; Ankola et al., 2005).

Latvijā ir veikti vairāki pētījumi par bērnu mutes veselību dažādās vecuma grupās. Dati par kariesa izplatību Latvijā apkopoti 2.tabulā.

2. tabula

Kariesa izplatība un intensitāte bērniem Latvijā

Autors, publikācijas gads	Pētījums		Kariesa izplatība %	Vidējais kpez (±SN)	Vidējais KPEz (±SN)
<i>Bjarnason et al., 1995</i>	Paraugkopa	631 bērni no pirmsskolas izglītības iestādēm visā Latvijā	52	2,2	–
	Vecums	3–4 gadi			
	Gads	1993			
<i>Bērziņa and Care, 2003</i>	Paraugkopa	705 skolēni no visas Latvijas	91,2	–	11 gadi 3,9 (±3,0) 13 gadi 6,1 (±4,0)
	Vecums	11–13 gadi			
	Gads	1993 (daļa no Valsts mutes veselības pētījuma)			
<i>Henkuzena et al., 2004</i>	Paraugkopa	638 nejauši izvēlēti bērni no pirmsskolas izglītības iestādēm Rīgā	2 gadi 20	0,7 (±1,7)	–
	Vecums	2–6 gadi	3 gadi 36		
	Gads	2000	6 gadi 55		
<i>Gudkina and Brinkmane, 2010</i>	Paraugkopa	175 bērni no Rīgas	Nav datu	6 gadi 5,75	0,5
	Vecums	6, 12 gadi			
	Gads	2006.–2008. (Kariesa diagnostika pēc Rtg)			
<i>Skrīvele et al., 2013</i>	Paraugkopa	179 bērni no pirmsskolas izglītības iestādēm Rīgā	26	1,16 (±2,8)	–
	Vecums	2–3 gadi			
	Gads	2002.–2008. (PVO starptautiska pētījuma ietvaros)			

Zobu kariesa etioloģija ir kompleksa un ietver gan ģenētiskos, gan apkārtējās vides faktoros. Turklāt apkārtējās vides faktoriem ir izšķirošā loma kariesa attīstībā (*Verrips et al.*, 1992; *Lukacs and Largaespada*, 2006). Demogrāfiskie parametri, piemēram, vecums, dzimums un etniskā piederība, ir svarīgi kariesa riska prognozē. Kopumā vairāk kariesu novēro vecākiem bērniem, jo viņu zobi ilgāk pakļauti apkārtējās vides ietekmei un kariesa riskam; meitenēm novēro augstāku kariesa izplatību, salīdzinot ar zēniem, jo ātrāk izšķīļas zobi un novērojamas arī ēdiena izvēles atšķirības (*Ferraro and Vieira*, 2010). Turklāt citi apkārtējās vides faktori, piemēram, zobu tīrīšanas paradumi, fluorīdu līmenis dzeramajā ūdenī, zināšanas par mutes veselību, tiek atzīti par piena zobu pasargājošiem faktoriem (*Levy et al.*, 2003; *Ferreira et al.*, 2007).

Literatūras datu par kariesa izplatību bērniem ar lūpu un aukslēju šķeltnēm nav daudz (*Dahllof et al.*, 1989; *Bokhout et al.*, 1996; *Hewson et al.*, 2001; *Ahluwalia et al.*, 2004; *Kirchberg et al.*, 2004; *Al-Wahadni et al.*, 2005; *Tannure et al.*, 2012a; *Tannure et al.*, 2012b). Tiek uzskatīts, ka bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm ir sliktāka mutes higiēna un tāpēc arī zobu kariesu un periodonta slimības novēro biežāk (*Dahllof et al.*, 1989; *Bokhout et al.*, 1996; *Wong et al.*, 1998; *Hewson et al.*, 2001; *Ahluwalia et al.*, 2004; *Kirchberg et al.*, 2004; *Al-Wahadni et al.*, 2005; *Stec-Slonicz et al.*, 2007; *Al-Dajani*, 2009; *Zhu et al.*, 2010). Lai gan pētījumi liecina, ka bērniem ar šķeltnēm kariesu novēro biežāk nekā bērniem bez šķeltnēm, tomēr gadījumu kontroles pētījumu sistemātisks pārskats to neapstiprina (*Hasslof and Twetman*, 2007). Arī citos pētījumos nozīmīgas atšķirības kariesa izplatībā starp bērniem ar šķeltnēm un bez šķeltnēm netika atrastas (*Lauterstein and Mendelsohn*, 1964; *Lucas et al.*, 2000; *Tannure et al.*, 2012a; *King et al.*, 2013).

Tomēr ir arī pētījumi, kas parāda, ka bērniem ar šķeltnēm ir vairāk kariesa, salīdzinot ar kontroles grupas bērniem. *Dahllof* un līdzautori (*Dahllof et al.*, 1989) novēroja, ka skandināvu bērniem ar šķeltnēm kariess ir ievērojami biežāk, salīdzinot ar kontroles grupu, bet starp bērniem ar dažādiem šķeltnu veidiem atšķirības nebija. *Al-Wahadni* ar līdzautoriem (*Al-Wahadni et al.*, 2005) atklāja, ka KPEz indeksa vērtība ir ievērojami augstāka bērniem ar šķeltnēm, salīdzinot ar kontroles grupas bērniem. Līdzīgus rezultātus uzrāda arī vairāki pētnieki citās valstīs (*Bokhout et al.*, 1997; *Turner et al.*, 1998; *Besseling and Dubois*, 2004; *Kirchberg et al.*, 2004).

Attiecībā uz šķeltnes veidu novērots, ka bērniem ar lūpas šķeltni biežāk sastopams kariess, salīdzinot ar bērniem ar izolētu aukslēju šķeltni (*Ankola et al.*, 2005). Salīdzinot kariesu bērniem ar lūpas šķeltni vai aukslēju šķeltni un kariesu bērniem ar lūpas un aukslēju šķeltni, autori norāda, ka augstāka kariesa izplatība novērojama, pieaugot tieši bērnu vecumam (*Moura et al.*, 2013). *Zhu* un līdzautori (*Zhu et al.*, 2010) novēroja lielāku kariesa

izplatību bērniem ar lūpas šķeltni un lūpas un aukslēju šķeltni. *Bian* un līdzautori (*Bian et al.*, 2001) novēroja lielāku kariesa izplatību bērniem ar divpusēju lūpas un aukslēju šķeltni, salīdzinot ar bērniem ar vienpusēju lūpas un aukslēju šķeltni, bet bērniem ar aukslēju šķeltni – lielāku “pudeļu kariesa” izplatību.

Bieži vien bērnu ar iedzimtu šķeltni vecāki koncentrējas uz ķirurģisko ārstēšanu un nesaprot, ka tās izdošanās ir cieši saistīta ar mutes veselību, ar valodas uzlabošanu un sakodiena korigēšanu (*Bian et al.*, 2001; *Moura et al.*, 2013).

Ir zināmi vairāki veicinošie faktori, kas saistīti ar zobu kariesu un periodonta slimībām, piemēram, zobu higiēnas kvalitāte, mikroflora, fluorīdu uzņemšana (*Deeley et al.*, 2008; *Patir et al.*, 2008; *Ozturk et al.*, 2010; *Shimizu et al.*, 2012; *Tannure et al.*, 2012a; *Tannure et al.*, 2012b; *Shimizu et al.*, 2013) un ir pārliecinoši pierādījumi, ka nozīme ir arī ģenētiskiem faktoriem abu šo patoloģiju attīstībā (*Murray*, 2002; *Bretz et al.*, 2005b; *Deeley et al.*, 2008; *Vieira et al.*, 2008a).

1.4. Ģenētisko marķieru saistība ar zobu kariesu bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Viens no galvenajiem kariesa pētniecības virzieniem, ko attīstības programmas paziņojumā noteica ASV Nacionālais Veselības institūts (*The Nationale Institution of Health (NIH)*), bija ģenētisko pētījumu nepieciešamība, lai noteiktu gēnus un gēnu marķierus kariesa diagnostikā, prognozē un ārstēšanā. Strauji pieaudzis pētījumu skaits par ģenētiskajiem faktoriem, kas ietekmē individuālo uzņēmību pret kariesu (*NIH*, 2001).

Neskatoties uz vairāk nekā 100 gadu uzkrātām zināšanām par šo slimību, kariess joprojām ir liela mutes veselības problēma bērniem un pieaugušajiem (*Vieira et al.*, 2014). Tā ir multifaktoriāla saslimšana, kas veidojas savstarpēji mijiedarbojoties ģenētiskiem un apkārtējās vides faktoriem. Turklāt pētījumi liecina, ka pierādīta arī ģenētisko faktoru loma kariesa etioloģijā (*Deeley et al.*, 2008; *Patir et al.*, 2008; *Ozturk et al.*, 2010; *Tannure et al.*, 2012b; *Tannure et al.*, 2012c; *Wang et al.*, 2012).

Kariesa pārmantojamība ir pētīta dvīņu pāru pētījumos (*Boraas et al.*, 1988; *Bretz et al.*, 2005a). Tie liecina, ka ģenētikai ir svarīga loma zobu kariesa pārmantojamībā bērniem un tā svārstās no 64 – 85% (*Liu et al.*, 1998; *Bretz et al.*, 2006). Nesen veiktajā *Wang* un līdzautoru ģimeņu pētījumā noteica, ka zobu kariesa pārmantojamība piena sakodienā ir vairāk nekā 50% un ka gēni, kas saistīti ar kariesu piena un pastāvīgajiem zobiem, ir atšķirīgi (*Wang et al.*, 2010). Šie rezultāti liecina, ka svarīgi ir piena zobus pētīt atsevišķi.

Epidemioloģiskie pētījumi un pētījumi ar dzīvniekiem veicinājuši ģenētisko faktoru izpratni kariesa attīstībā. Pētījumi ar pelēm pierādīja ģenētisko komponentu lomu kariesa

attīstībā 17. hromosomas, (*Suzuki et al.*, 1998) un 1., 2., 7. un 8. hromosomas reģionos (*Nariyama et al.*, 2004). Šie rezultāti liecina, ka galvenais gēns vai gēni, kas atbild par kariesa attīstību vai rezistenci, atrodas šo gēnu vienā vai vairākos reģionos.

Jaunākos pētījumos mēģināts salīdzināt indivīdus ar atšķirīgu kariesa esamību, bet līdzīgiem citiem kariesu ietekmējošiem faktoriem, piemēram: uzturu, mutes dobuma higiēnas paradumu, fluorīdu iedarbību, zobārstnieciskās aprūpes piekļuvi. Veikti pētījumi par gēniem, kas var būt saistīti ar siekalu plūsmu un uztura izvēli (*Antunes et al.*, 2014). Kariesa biežuma atšķirības starp dzimumiem var izskaidrot ar kariesa aizsarglokusiem X hromosomā (*Vieira et al.*, 2008a). *Deelay* ar līdzautoriem, pētot Gvatemalas maiju cilti, atklāja, ka amelogenīna atšķirības var veicināt kariesa attīstību (*Deeley et al.*, 2008). Arī pētījumā par Turcijas bērniem atklājās, ka amelogenīna, ameloblastīna un tuftelīna atšķirības var veicināt kariesa attīstību (*Patir et al.*, 2008). *Ozturk* ar līdzautoriem pētīja un atklāja *DEFBI* (Beta defensīns 1; angļu val., *Defensin beta 1*) gēna iespējamo saistību ar samazinātu vai palielinātu kariesa esamību (*Ozturk et al.*, 2010).

Neskatoties uz profilakses pasākumiem dažādās kariesa attīstības stadijās, tas joprojām dominē noteiktām iedzīvotāju grupām (*Petersen et al.*, 2005b; *Petersen et al.*, 2010), kā arī bērniem ar iedzimtām šķeltnēm (*Ahluwalia et al.*, 2004; *Parapanisiou et al.*, 2009; *Jindal et al.*, 2011; *Tannure et al.*, 2012a).

Līdz šim ir veikti dažādi ģenētiskie pētījumi, lai noteiktu lokusus, kas veicina kariesa attīstību (*Werneck et al.*, 2010). Pētījumos uzsvērti procesi, kas saistīti ar kariesa attīstību un iedalīti četrās kategorijās:

1) siekalu sastāvs un plūsma;

Siekalas satur komponentus, kas var tieši "iznīcināt" kariogēnās baktērijas. Tās ir bagātas arī ar kalciju un fosfātiem, kas aktīvi ietekmē zoba emaljas remineralizācijas procesus. Siekalu plūsma palīdz aizskalot patogēnus (piemēram, vīrusus un baktērijas) no zobiem un gļotādas virsmas (*Stookey*, 2008).

2) zoba morfoloģija;

Zoba morfoloģija ir attiecināma uz zobu skaitu, pauguru veidu, rievām, padziļinājumiem un zoba lielumu kopumā. Zobu nepareizs novietojums, dziļas anatomiskās rievas un dabiskas morfoloģijas retensijas vietas zoba struktūrā apgrūtina zobu tīrīšanu, fluorīdu penetrāciju. Tas ir uzskatāms par riska faktoru īpaši fisūru un bedrīšu kariesam (*Guzmán-Armstrong*, 2005).

3) uzturs un garšas izjūta;

Uzturs var ietekmēt zoba aplikuma veidošanos, daudzumu un kariogēno mikroorganismu skaitu uz zoba virsmas. Potenciāli kariogēnā pārtika, ēšanas biežums un

uztura veids var ietekmēt kariozo procesu (*Wendel et al.*, 2010). Arī garšas izjūta ietekmē ēšanas paradumus. Uzturs bieži tiek izvēlēts pēc ēdiena garšas. Piemēram, bērni īpaši izvēlas saldumus, nevis ko rūgtu. Viņi ēd vairāk tādu pārtiku, kas garšo vislabāk (*Drewnowski*, 1997).

4) emaljas un dentīna veidošanās.

Zobu kariess ir destruktīvs process, kas izraisa zoba emaljas dekalciifikāciju un, procesam turpinoties dentīnā, rada zobā caurumu. Demineralizācija emaljā izraisa kariesu, bet remineralizācija palīdz to novērst. Tādējādi gēni, kas regulē emaljas un dentīna veidošanos, būtiski ietekmē kariesa esamību. Ir divas ticamas teorijas, kas paskaidro, kā gēni, kas nosaka emaljas veidošanos, varētu būt saistīti ar kariesa attīstību: tie mijiedarbojas ar mutes dobuma baktērijām (piemēram, *Streptococcus mutans*), lai ietekmētu kariesa esamību (*Patir et al.*, 2008), un/vai tie palielina emaljas biežumu un emaljas fluorīdu koncentrāciju, lai pasargātu zobus no kariesa (*Keene et al.*, 1980).

Cilvēkiem izšķir divus galvenos ģenētisko pētījumu veidus sarežģītu patoloģiju, piemēram, zobu kariesa pētīšanai. Tie ir kandidātģēnu pētījumi un visa genoma pētījumi.

Kandidātģēnu pētījumi pārbauda hipotēzes attiecībā uz asociāciju starp specifiskiem gēniem vai gēnu variantiem un kariesa esamību. Līdz šim galvenās kandidātģēnu pētījumu kategorijas ietver gēnus, kas saistīti ar emaljas formēšanos (*Slayton et al.*, 2005; *Deeley et al.*, 2008; *Patir et al.*, 2008; *Kanget et al.*, 2011; *Olszowski et al.*, 2012; *Shimizu et al.*, 2012; *Tannure et al.*, 2012c; *Wang et al.*, 2012; *Gasse et al.*, 2013; *Jeremias et al.*, 2013; *Ergöz et al.*, 2014); gēnus, kas saistīti ar imūnas atbildes reakciju (*Lehner et al.*, 1981; *de Vries et al.*, 1985; *Bergandi et al.*, 2007; *Altun et al.*, 2008; *Bagherian et al.*, 2008; *Azevedo et al.*, 2010; *Ozturk et al.*, 2010; *Brancher et al.*, 2011; *Buczkowska-Radlińska et al.*, 2012; *Olszowski et al.*, 2012; *Valarini et al.*, 2012; *Fine et al.*, 2013; *Yang et al.*, 2013); gēnus, kas saistīti ar siekalām (*Zakhary et al.*, 2007; *Wang et al.*, 2012); gēnus, kas saistīti ar garšas izjūtu (*Wendell et al.*, 2010; *Kulkarni et al.*, 2013), kā arī pētīti citi gēni, kas tiek saistīti ar kariesa attīstību (*Yarat et al.*, 2011; *Tannure et al.*, 2012b; *Wang et al.*, 2012). Vairāk pētīti ir tieši tie kandidātģēni, kas ir saistīti ar emaljas formēšanos. Lielākā daļa cilvēku zobu kariesa un kandidātģēnu pētījumu apkopota pielikumā Nr. 8.

Visa genoma pētījumi pārbauda, vai ir asociācija starp zināmiem DNS variantiem ar zināmu atrašanās vietu visā genomā, un tādējādi atspoguļo hipotēzes radīšanas procesu. Rezultātus nepieciešams apstiprināt papildus saistību pētījumos, lai identificētu etioloģisko variantu. Zobu kariesa pētījumi ir aprakstīti gan visa genoma saistību pētījumos (*Vieira et al.*, 2008a), gan visa genoma asociācijas pētījumos (*Shaffer et al.*, 2011; *Wang et al.*, 2012a; *Shaffer et al.*, 2013; *Zeng et al.*, 2013; *Zeng et al.*, 2014). *Vieira* ar līdzautoriem (*Vieira et al.*,

2014) pētījumā apkopoti visi gan ar kariesu saistītie kandidātģēnu pētījumi, gan visa genoma pētījumi cilvēkiem.

1.4.1. *DEFBI* gēns

DEFBI gēns atrodas 8. hromosomā (8p23.1). Defensīni ir iedzimtās jeb dabīgās imūnās sistēmas atslēgas elements, kas ir pirmā aizsardzības līnija mutes gļotādā, siekalu dziedzeros, siekalās un citos orgānos, piemēram, zarnu un nieru epitēlijā (*Gursoy and Könönen, 2012*). Tiem piemīt plašs darbības spektrs pret iebrūkošiem patogēniem, tai skaitā arī baktērijām (*Scott and Hancock, 2000; Zasloff, 2002*). Variablā *DEFBI* gēna ekspresija mutes dobumā var pakļaut indivīdu kariesa riskam (*Weinberg et al., 1998; Dale and Krisanaprakornkit, 2001*). Svarīga *DEFBI* izpausme, kas ir saistīta ar rezistenci pret mikrobu kolonizāciju, tika pierādīta arī mutes dobumā (*Krisanaprakornkit et al., 1998; Mathews et al., 1999; Dunsche et al., 2001*). *DEFBI* gēns tika izdalīts bioloģiskajos šķidrums, piemēram, smaganu cervikālā šķidrumā (*Diamond et al., 2001*) un siekalās (*Sahasrabudhe et al., 2000*). Tas liecina, ka gēna izpausmei ir nozīme saimnieka aizsardzībā, kas uztur normālu smaganu un mutes veselību.

Papildus antimikrobai funkcijai beta defensīni arī modulē saistību starp dabisko un iegūto imūno atbildi, darbojoties kā mikrohemokīni. Beta defensīni darbojas kā T-šūnu un dendrītisko šūnu hemoatraktanti iegūtai imūnai sistēmai (*Yang et al., 1999*) un monocīti (*Territo et al., 1989*), kas liecina par šo peptīdu ievērojamu nozīmi saimnieka organisma aizsardzībā pret infekciju.

Kariess ir infekcijas slimība, ko izraisa baktērijas, tāpēc gēni, kuru funkcijas ir aizsargāt organismu un nodrošināt imunitāti, būtu labi kandidātģēni pret slimības uzņemību. Literatūrā minēts tikai viens pētījums par *DEFBI* gēna un kariesa saistību (*Ozturk et al., 2010*). Bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm kariesa attīstībā aprakstīti tie paši kariesa riska faktori, kas citiem bērniem tajā pašā vecumā, tādēļ mūsu pētījumā noteicām, vai iespējams, ka šis gēns ir saistīts ar kariesa uzņemību arī bērniem ar šķeltnēm.

2. MATERIĀLS UN METODEDES

Pētījums tika veikts no 2009. gada 1. aprīļa līdz 2012. gada 7. jūlijam. Tika izveidotas trīs neatkarīgas pētījuma daļas. Pirmajā tika noteiktas zobu anomālijas, otrajā tika novērtēta mutes veselība, trešajā tika noteikta ģenētisko marķieru saistība gan ar zobu anomālijām, gan zobu kariesu.

2.1. Pirmā daļa –zobu anomāliju noteikšana bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

2.1.1. Pētījuma kopas atlase

Pētījums bija retrospektīvs, tajā pēc klīniskām kartēm un rentgenoloģiskiem izmeklējumiem tika noteiktas zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. Tika izvērtētas bērnu kartes (n = 289), kas piedalījās Latvijas Zinātņu padomes grantā “Kraniocefālā morfoģenēzē iesaistīto un orofaciālām šķeltnēm predisponējošo gēnu identifikācija cilvēka genomā” (2003. – 2005. gadam), kas notika Taivānas un Baltijas zinātniskā ģenētisko pētījumu projekta ietvaros SIA RSU Stomatoloģijas institūta Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrā uzskaitē esošajiem bērniem (skatīt pielikumus Nr. 1., 2.).

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) pacienta vecums, sākot no 6 gadiem;
- 2) ieraksts klīniskā kartē par zobu anomālijām un skaidrs rentgenoloģisks izmeklējums (ortopantomogramma (OPG), un/vai dentālie (periapikālie, okluzālie) rentgena uzņēmumi);
- 3) nebija citas smagas iedzimtas slimības vai ģenētiski noteikta sindroma.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) pacienti, kas jaunāki par 6 gadiem (n = 123);
- 2) pacienti ar neskaidriem rentgena uzņēmumiem (n = 4);
- 3) pacienti, kam nebija pieejama apstiprinoša informācija par zobu anomālijām klīniskajā kartē (n = 17);
- 4) pacienti, kam bija konstatēts ģenētisks sindroms vai cita smaga iedzimta patoloģija (n = 19).

Rezultātā tālāk pētījumā tika iekļauti un analizēti dati par 126 bērniem (73 zēni; 53 meitenes) ar nesindromālām šķeltnēm vecumā no 6 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 9,8 gadi).

2.1.2. Šķeltņu veida un zobu anomāliju noteikšana

No klīniskām kartēm bija iegūta informācija par šķeltnes veidu. Lai sīkāk analizētu un raksturotu zobu anomālijas, bērņus ar iedzimtām nesindromālām šķeltņēm atkarībā no šķeltnes smaguma pakāpes klīniski iedalīja 4 grupās, sākot no izolētas CP (nosacīti vieglāka) līdz divpusējai CLP (nosacīti smagāka) (*Stahl et al.*, 2006):

- 1) izolēta CP (n=21);
- 2) viļņpusēja CL±A(n=25);
- 3) viļņpusēja CLP (n=56);
- 4) divļņpusēja CLP (n=24).

Zobu anomālijas tika noteiktas tikai pastāvīgajiem zobiem, un to veica darba autors. Informācija par zobu anomālijām tika iegūta, izvērtējot dentālo anamnēzi klīniskajās kartēs un pēc rentģenoloģiskiem izmekļējumiem – ortopantomogrammām (OPT), dentāliem (periapikāliem, okluzāliem) rentģena uzņēmumiem. Klīniska izmeklēšana bērņiem netika veikta.

Tika pētītas zobu skaita anomālijas (hipodontija (zobu trūkums) un virsskaita zobi) un zobu formas anomālijas (mikrodontija – maza zoba forma). Hipodontija tika noteikta, ja novēroja vismaz vienu zoba aizmetņa trūkumu (izņemot trešos molārus), un virsskaita zobi tika noteikti, ja novēroja vismaz vienu papildus zobu nekā normāli paredzēts (*Küchler et al.*, 2011b). Mikrodontija tika noteikta, ja zobs bija mazāks par pretējās puses analogo zobu (*Bäckman and Wahlin*, 2001; *Menezes and Vieira*, 2008).

2.1.3. Datu statistiskā analīze

Iegūtie dati tika ievadīti *Microsoft Office Excel* datu bāzē. Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammas *Microsoft Office Excel* un *SPSS v.22*.

Zobu anomāliju procentuālo īpatsvaru iedzimto nesindromālo šķeltņu veidu grupās noteica, izmantojot biežuma tabulas. Atkarībā no datu sadalījuma analīzē tika izmantots Pīrsona Hī kvadrāta tests (*Pearson χ^2*) vai Fišera precīzo testu (*Fisher Exact*). Par atšķirību statistiskās ticamības līmeni tika izraudzītap vērtība mazāka par 0,05 ($p<0,05$).

2.2. Otrā daļa– mutes veselības novērtējums bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

2.2.1. Pētījuma kopas atlase

Pētījumā tika iekļauti un analizēti dati par bērniem, kas no 2009. gada aprīļa līdz 2012. gada aprīlim apmeklēja multidisciplinārās konsultācijas Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrā (pētāmā grupa, n = 171) un RSU Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļu (kontroles grupa, n = 196).

Kontroles grupā iekļāva bērnus no RSU Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļas, kam tika veikta profilaktiska mutes dobuma pārbaude. Bērni, kas apmeklēja nodaļu saistībā ar zobu labošanu vispārējā narkozē, pētījumā netika iekļauti.

Mutes veselība tika izvērtēta trīs vecuma grupās, atbilstoši sakodiena attīstības stadijai: 2 – 3 gadus veci bērni (piena sakodiens); 6 – 7 gadus veci (agrīns maiņas sakodiens); un 11 – 12 gadus veci (pastāvīgais sakodiens).

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) bērna vecums atbilst pētījumā noteiktajai vecuma grupai:
 - 2– 3 g.v. (pētāmā grupa n = 85, kontroles grupa n = 90);
 - 6 – 7 g.v. (pētāmā grupa n = 50, kontroles grupa n = 60);
 - 11 – 12 g.v. (pētāmā grupa n = 36, kontroles grupa n = 46).
- 2) anamnēzē nebija smagas iedzimtas slimības vai sindroma.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) bērni, kas neatbilst pētījumā noteiktajai vecuma grupai;
- 2) bērni, kas jau bija iekļauti pētījumā, bet uz multidisciplinārām konsultācijām nāca atkārtoti;
- 3) bērni ar smagām iedzimtām patoloģijām;
- 4) bērni, kas atteicās piedalīties pētījumā.

Mutes veselība tika izvērtēta, salīdzinot šķeltnu un kontroles grupu katrā vecuma grupā un dažādus šķeltnu veidus katrā vecuma grupā.

Pētījuma metodika bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju (skatīt pielikumu Nr. 3.). Tika saņemta visu dalībnieku vecāku rakstiska piekrišana dalībai pētījumā (skatīt pielikumus Nr. 4., 5.).

2.2.2. Mutes veselības stāvokļa novērtējums

Novērtējot mutes veselību, bērniem tika veikta mutes dobuma apskate, nosakot kariesa izplatību un intensitāti, zoba aplikuma un asiņošanas indeksus. Apskates tika veiktas zobārstniecības krēslā standarta apgaismojumā, izmantojot zobārstniecības spoguļus un neasas zondes. Iegūtie dati reģistrēti klīniskās apskates kartēs (*WHO Oral Health Assessment Form* (1987)) (skatīt pielikumu Nr. 6.). Rentgenoloģiska izmeklēšana netika veikta, bet kariess tika reģistrēts kavitācijas līmenī. Klīnisko apskati veica darba autors.

2.2.2.1. Kariesa izplatības un intensitātes noteikšana

Kariesa izplatība vērtēta kā attiecība starp personām, kurām ir bojāti zobi, un kopējo apskatīto personu skaitu, izteiktu procentos.

$$\text{Kariesa izplatība} = \frac{\text{personu skaits ar bojātiem zobiem}}{\text{apskatīto personu skaits}} \times 100\%$$

Tās novērtēšanai izmantoja PVO kritērijus (*WHO*, 1980):

- 0 – 30% zema izplatība;
- 31 – 80% vidēja izplatība;
- 81 – 100% augsta izplatība.

Kariesa intensitāti novērtēja, izmantojot kpe indeksu (k – kariozs, p – plombēts, e – ekstrahēts) piena sakodienā gan zobiem (kpez), gan virsmām (kpev); KPE indeksu (K – kariozs, P – plombēts, E – ekstrahēts) pastāvīgajā sakodienā gan zobiem (KPEz), gan virsmām (KPEv) un kpe+KPE indeksu maiņas sakodienā gan zobiem, gan virsmām (*WHO*, 1997).

2.2.2.2. Zoba aplikuma un smaganu veselības novērtēšana

Zoba aplikuma novērtēšanai izmantoja modificētu *Silness & Loe* aprakstīto aplikuma indeksu (angļu val., *plaque index*) (*Silness and Loe*, 1964). Aplikumu noteica, izmantojot neasu zondi, sešiem zobiem katram indivīdam (augšžokļa un apakšžokļa pirmajiem molāriem un centrālajiem incīsiem) četrās zoba virsmās (bukāli, lingvāli, meziāli un distāli).

Novērtēšanas kritēriji:

- 0 – aplikuma nav;
- 1 – aplikums nav redzams, bet to var noskrāpēt ar zondi;
- 2 – redzams vidēja daudzuma aplikums;
- 3 – daudz aplikuma.

Lai aprēķinātu aplikuma indeksu katram indivīdam, tika saskaitīti visi rādītāji un izdalīti ar apskatīto zobu skaitu. Zoba aplikuma indeksa novērtēšanas kritēriji (*Marwah and Lekic, 2014*) attēloti 3. tabulā:

3. tabula

Zoba aplikuma indeksa vērtējums

Vērtējums:	Punktu skaits
Izcila	0
Laba	0,1 – 0,9
Vidēja	1,0 – 1,9
Slikta	2,0 – 3,0

Smaganu veselību novērtēja, izmantojot *Löe & Silness* aprakstīto asiņošanas indeksu (angļu val., *gingival index*) (*Löe and Silness, 1963*). Asiņošanas indeksu noteica sešiem zobiem katram indivīdam (augšžokļa un apakšžokļa pirmajiem molāriem un centrālajiem incisīviem) četrās zoba virsmās (bukāli, lingvāli, meziāli un distāli).

Novērtēšanas kritēriji:

0 – patoloģijas nav;

1 – viegls iekaisums, zondējot neasiņo;

2 – iekaisušas smaganas, asiņošana, pieskaroties ar zondi;

3 – spontāna asiņošana.

Indeksa aprēķināšanai katram indivīdam tika saskaitīti visi rādītāji un izdalīti ar apskatīto zobu skaitu. Smaganu stāvoklis pēc asiņošanas indeksa novērtēšanas kritērijiem (*Marwah and Lekic, 2014*) attēlots 4. tabulā.

4. tabula

Smaganu stāvokļa vērtējums pēc asiņošanas indeksa

Vērtējums:	Punktu skaits
Izcils	<0,1
Labs	0,1 – 1,0
Vidējs	1,1 – 2,0
Slikts	2,1 – 3,0

2.2.3. Aptaujas anketa

Aptaujā tika izmantotas modificētas validētas anketas no PVO starptautiskā sadarbības pētījuma Latvijā (*International Collaborative Study*, 1993). Anketa ietvēra jautājumus par vecāku ģimenes stāvokli, vecāku izglītības līmeni, bērnu ēšanas paradumiem, zobu tīrīšanas paradumiem, zobārsta un zobu higiēnista apmeklējumu regularitāti, vecāku zināšanām par mutes veselību (skatīt pielikumu Nr.7.). Anketu aizpildīja vecāki, kamēr bērniem tika veikta klīniskā izmeklēšana.

2.2.4. Datu statistiskā analīze

Pētāmajā jeb šķeltņes grupā un kontroles grupā aprēķināja kariesa izplatību. Izplatības statistisko ticamību noteica ar Pīrsona Hī kvadrāta testu (*Pearson χ^2*). Katrā vecuma grupā (gan šķeltņū, gan kontroles grupās) aprēķināja mutes veselības rādītājus (kpe, kpe+KPE, KPE indekss zobiem un virsmām; aplikuma un asiņošanas indekss). Šo rādītāju atšķirību starp grupām noteica, izmantojot t – testu neatkarīgām pazīmēm vai ANOVA vienfaktora analīzi ar Bonferoni korekciju. Anketas rezultātu aprakstam izmantoja biežuma tabulas. Atšķirību noteica ar Pīrsona Hī kvadrāta testu (*Pearson χ^2*) vai Fišera precīzo testu (*Fisher Exact*). Ēšanas paradumu un zobu tīrīšanas paradumu ietekmi uz mutes veselības rādītājiem novērtēja izmantojot daudzfaktoru regresijas analīzi. Par atšķirību statistiskās ticamības līmeni tika izraudzīta *p* vērtība mazāka par 0,05 (*p* < 0,05).

2.3. Trešā daļa– ģenētisko marķieru izpēte

RSU Stomatoloģijas institūta Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņū centrā Taivānas un Baltijas zinātniskā ģenētisko pētījumu projekta “Kraniocefālā morfoģenēzē iesaistīto un orofaciālām šķeltnēm predisponējošo gēnu identifikācija cilvēka genomā” ietvaros (2003. – 2005. gadam) bērniem ar iedzimtām šķeltnēm un viņu radiniekiem tika paņemti venozo asins paraugi, ko veica šķeltņū centra medicīnas māsa. Asins ņemšanas metodika bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju un Centrālās medicīnas ētikas komiteju (skatīt pielikumus Nr. 1., un 3.).

Kontroles grupā bija 190 nejauši izvēlēti indivīdi, kas dzimuši bez strukturālām anomālijām un nav radinieki (Valsts iedzīvotāju genomu datubāze Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā).

Projektā iesaistītiem indivīdiem un kontroles grupas pārstāvjiem DNS izdalīja no asins paraugiem RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā un Latvijas Biomedicīnas

pētījumu un studiju centrā (BMC), izmantojot standarta hloroforma – fenola metodi (*Sambrook et al.*, 1989). Transportēšanai uz Pitsburgas universitātes laboratoriju ASV bija sagatavoti izžāvēti DNS paraugi gan bērniem ar iedzimtām šķeltnēm (n = 189), gan kontroles grupai (n = 190).

Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām un kariesu tika veikta 2012. gadā no 25. aprīļa līdz 7. jūlijam Pitsburgas universitātes laboratorijā ASV (*University of Pittsburgh School of Dental Medicine, Vieira Lab*), un to veica darba autors.

Ģenētiskie marķieri izvēlēti, ievērojot četrus kritērijus:

- 1) lokalizācija gēnā;
- 2) funkcija (ja zināms, ka tas maina gēna ekspresiju vai aminoskābju secību);
- 3) biežums populācijā (ideāls marķieris ir ar frekvenci 50% abās alēlēs);
- 4) nelīdzsvarotā saistība (angļu val., *linkage disequilibrium*) (ja atlasītie SNP atradās vienā haploblokā, tad izvēlējās vienu SNP no haplobloka).

2.3.1. Ģenētiskie marķieri un genotipēšana

Zobu anomāliju izpētei tika izvēlēti četri ģenētiskie marķieri, vadoties pēc iepriekš aprakstītajiem kritērijiem: rs2240308 un rs11867417 *AXIN2* gēnā (*Mostowska et al.*, 2006; *Callahan et al.*, 2009; *Letra et al.*, 2012a); rs9929218 *CDH1* gēnā (*Frebourg et al.*, 2006; *Letra et al.*, 2009) ;rs642961 *IRF6* gēnā (*Zuccherro et al.*, 2004; *Vieira et al.*, 2007, 2007a; *Rahimov et al.*, 2008; *Vieira et al.*, 2008d).

Zobu kariesa izpētei tika izvēlēti divi ģenētiskie marķieri, vadoties pēc iepriekš aprakstītajiem kritērijiem: *DEFB1* gēna ģenētiskie marķieri (*Ozturk et al.*, 2010): rs11362 (-20G>A); rs1800972 (-44G>C).

Ģenētisko marķieru genotipēšana tika veikta, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PCR), lietojot *TaqMan* reaktīvu principus (*Ranade et al.*, 2001), ar *Applied Biosystems 7900 HT Sequence Detection System* aparatūru (*Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA*), vadoties pēc ražotāja ieteikumiem. Izvēlēto *TaqMan* oligonukleotīdu raksturojums attēlots 5. tabulā.

Oligonukleotīdu raksturojums

Gēns	Marķieris	TaqMan ID (Applied Biosystems)	Oligonukleotīdu sekvenca	Hromosomālā lokalizācija
<i>AXIN2</i>	rs2240308	C__2577354_1_	TTCCGCCTGGTGTTGGAAG AGACAG[A/G]CATGGGTTT GGTGACCTGGCCCTTG	17q21–25
<i>AXIN2</i>	rs11867417	C_30669103_10	AATCATCTATGGAACTTG GCTTCC[C/T]TGGATGCAG AAGCATCAACTTGGAA	17q21–25
<i>CDH1</i>	rs9929218	C__11509221_10	ATTCAAAGGTTCTGAATTC CACAAC[A/G]GCTTTCCTGT GTTTTTGCAGCCAGA	16q22.1
<i>IRF6</i>	rs642961	C__2238941_10	CCAAAGGCCTGAAGTAATA CCCCAG[A/G]ATGTGAACA TGTGTGACCATCTGCC	1q32–41
<i>DEFB1</i>	rs11362	C__11636793_20	TTCATGGCGACTGGCAGG CAACAC[C/T]CAGGATTC AGGAACTGGGGAGACG	8p23.1
<i>DEFB1</i>	rs1800972	C__11636794_10	CCCAGGATTCAGGAACTG GGGAGA[C/G]GCTGGCTCC TTGGAGGCTGAGCTG	8p23.1

Pētāmās un kontroles grupu DNS paraugi tika atšķaidīti līdz darba koncentrācijai 7ng/μl. DNS paraugi tika iepildīti 96 bedrīšu platēs. Reakcijas maisījumam izmantots *TaqMan Master Mix kits (TaqMan® Universal PCR Master Mix, NO Amp Erase® UNG 2000 Reactions (50ml) AB Applied Biosystems Manufactured by “Roche” Branchburg, New Jersey USA)*.

Reakcijas maisījums vienai reakcijai:

Master Mix – 1,5 μl;

40X SNP – 0,037μl;

Sterils ūdens – 0,462μl;

Kopā – 2μl.

Pievienoja reakcijas maisījumu mazākā 384 bedrīšu platē, katrā 2 μl. Tālāk katrā plates bedrītē pievienoja DNS paraugu 1 μl (vienā bedrītē 1μl ūdens negatīvai kontrolei). Pāri tika uzlikta optiskā filma, un plate tika sagatavota 2 min 1000 rpm centrifugēšanai (*Allegra™ 6 Centrifuge Beckman Coulter™, Made in USA*).

Genotipēšanas reakciju veica, izmantojot *DNA Engine BIO RAD Tetrad 2 Peltier Thermal Cycler (Alpha™ Unit Block Assembly for DNA Engine Systems BIO RAD, Made in Mexico)*. Amplifikācijas reakcijas apstākļi attēloti 6. tabulā.

Amplifikācijas reakcijas apstākļi

Temperatūra	Laiks	Ciklu skaits
95°	10 min	1
92°	15 sekundes	40
60°	1 minūte	
8°	10 minūtes	1

Iegūtos rezultātus analizēja ar reālā laika PCR iekārtu (*AB Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System, Made in Singapore*). Visas reakcijas veiktas pēc ražotāju ieteiktā standarta protokola.

2.3.2. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām**2.3.2.1. Pētījuma kopas atlase**

Lai veiktu ģenētisko marķieru izpēti saistībā ar zobu anomālijām, tika analizēti 189 bērni ar iedzimtām šķeltnēm un kontroles grupa (n = 190), kam bija DNS paraugi. Pēc iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, rezultātā pētījumā iekļāva 93 bērnus vecumā no 6 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 12,3 gadi).

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) bērna vecums, sākot no 6 gadiem;
- 2) ieraksts klīniskā kartē par zobu anomālijām un skaidrs rentnoloģisks izmeklējums (ortopantomogramma (OPG) vai dentālie (periapikālie, okluzālie) rentgena uzņēmumi);
- 3) nebija smagas iedzimtas slimības vai sindroma;
- 4) bērnam bija DNS paraugs.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) bērni, kas bija jaunāki par 6 gadiem (58 bērni);
- 2) bērni, kam nebija informācijas par zobu anomālijām klīniskajā kartē un bērni ar neskaidriem rentgena uzņēmumiem (22 bērni);
- 3) bērni, kam bija konstatēts ģenētisks sindroms vai smaga iedzimta slimība (16 bērni).

2.3.2.2. Šķeltņu veida un zobu anomāliju noteikšana

No klīniskām kartēm bija iegūta informācija par šķeltnes veidu. Šķeltnes tika raksturotas pēc šķeltnes puses (labā, kreisā, divpusēja) un zobu anomāliju esamības ārpus šķeltnes apvidus. Bērni ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm tika iedalīti trīs grupās, atbilstoši šķeltnes veidam:

- 1) lūpas ar vai bez alveolārā izauguma šķeltne (CL ± A) (n = 22);
- 2) lūpas un aukslēju šķeltne (CLP) (n = 61);
- 3) izolēta aukslēju šķeltne (CP) (n = 10).

Zobu anomāliju esamību noteica pēc ierakstiem klīniskajās kartēs un rentgenoloģiskiem izmeklējumiem. Tika pētītas zobu skaita anomālijas (hipodontija (zobu trūkums) un virsskaita zobi) un zobu formas anomālijas (mikrodontija – maza zoba forma). Hipodontija tika noteikta, ja novēroja vismaz vienu pastāvīgā zoba aizmetņa trūkumu (izņemot trešos molārus), un virsskaita zobi tika noteikti, ja novēroja vismaz vienu papildus zobu (*Küchler et al.*, 2011b). Mikrodontija tika noteikta, ja zobs bija mazāks par pretējās puses analogo zobu (*Bäckman and Wahlin*, 2001; *Menezes and Vieira*, 2008).

Zobu anomālijas šķeltnes apvidū (augšžokļa centrālie incisīvi, laterālie incisīvi, kanīni) netika iekļautas pētījumā, jo šo zobu trūkums vai izmaiņas var būt šķeltnes rajona attīstības anomālija un/vai ķirurģiskas ārstēšanas sekas (*Kraus et al.*, 1966; *Ribeiro et al.*, 2002).

2.3.2.3. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskai apstrādei tika izmantota programma *PLINK 1.05* (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) un *Epi Info 3.5.3.* (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Tika aprēķināta izredžu attiecība (*OR – odds ratio*) un 95% ticamības intervāls alēļu un genotipa procentuālās atšķirības bērniem ar un bez šķeltnēm. Statistiskā ticamība tika noteikta, izmantojot Pīrsona Hī kvadrāta testu (*Pearson χ^2*) vai Fišera precīzo testu (*Fisher Exact*). Novirzes no Hārdija – Veinberga līdzsvara pārbaudīja, izmantojot Pīrsona Hī kvadrāta testu (*Pearson χ^2*) vai Fišera precīzo testu (*Fisher Exact*). Par atšķirību statistiskās ticamības līmeni tika izraudzīta *p* vērtība mazāka par 0,05 (*p* < 0,05).

2.3.3. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar kariesu

2.3.3.1. Pētījuma kopas atlase

Lai veiktu ģenētisko marķieru izpēti saistībā ar zobu kariesu, tika analizēti tie paši 189 bērni ar iedzimtām šķeltnēm atbilstošos vecumos, kam bija DNS paraugi. Kontroles grupas šajā daļā nebija. Atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, pētījumā iekļāva 69 bērnus (46 zēni un 23 meitenes) ar nesindromālām šķeltnēm vecumā no 2 līdz 12 gadiem (vidējais vecums 5,1 gads).

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) bērna vecums (izdalīja trīs vecuma grupas, atbilstoši sakodiena attīstības stadijai;
2 – 3; 6 – 7; 11 – 12 gadus veci bērni);
- 2) bērnam bija veikta klīniskā izmeklēšana kariesa noteikšanai un ieraksts klīniskā kartē;
- 3) bērnam nebija smagas iedzimtas slimības vai sindroma;
- 4) bērnam bija DNS paraugs.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) bērni, kuru vecums neatbilda noteiktai grupai (2 – 3 g. v. un 6 – 7; 11 – 12 g. v.) (n = 85);
- 2) bērni, kam bija konstatēts ģenētisks sindroms vai smaga iedzimta slimība (n = 16)
- 3) bērni bez izmeklēšanas ierakstiem klīniskā kartē (n = 19).

No pētījumā iekļautajiem bērniem (n = 69) lūpu un aukslēju šķeltnes (CLP) bija 34 (27 zēniem, 7 meitenēm), lūpas šķeltne (CL ± A) 13 (6 zēniem, 7 meitenēm) un izolēta aukslēju šķeltne (CP) 22 (13 zēniem un 9 meitenēm). Lai varētu veikt ģenētisko analīzi, apvienoja 6 – 7 gadus vecu bērnu grupu (n = 23) ar 11 – 12 gadus vecu bērnu grupu (n = 9).

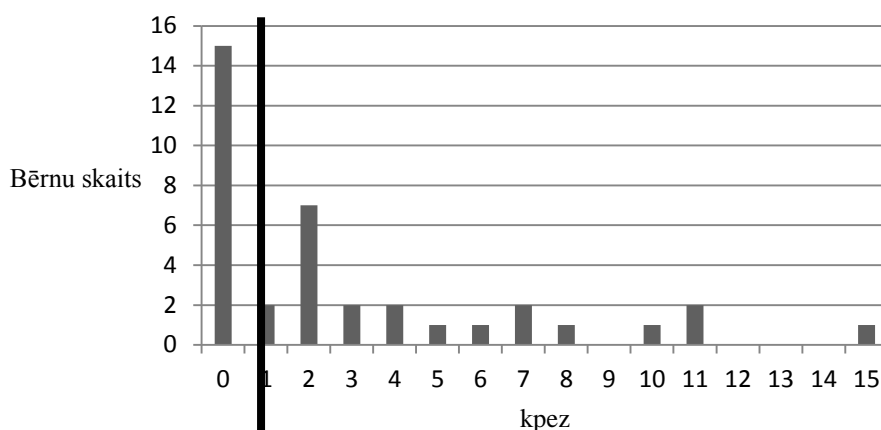
2.3.3.2. Kariesa noteikšana

Dati tika iegūti no klīniskām apskatēm, kas tika veiktas zobārstniecības krēslā standarta apgaismojumā, izmantojot zobārstniecības spoguļus un neasas zondes. Katram bērnam tika noteikta kariesa intensitāte, izmantojot kpez un/vai KPEz, un kpev un/vai KPEv indeksus zobiem un virsmām.

Pēc vidējā kariesa intensitātes rādītāja katrā vecuma grupā bērnus iedalīja apakšgrupās (Vieira et al., 2008a; Ozturk et al., 2010):

- 1) zemas un vidējas kariesa intensitātes grupā (n = 35);
- 2) augstas kariesa intensitātes grupā (n = 34).

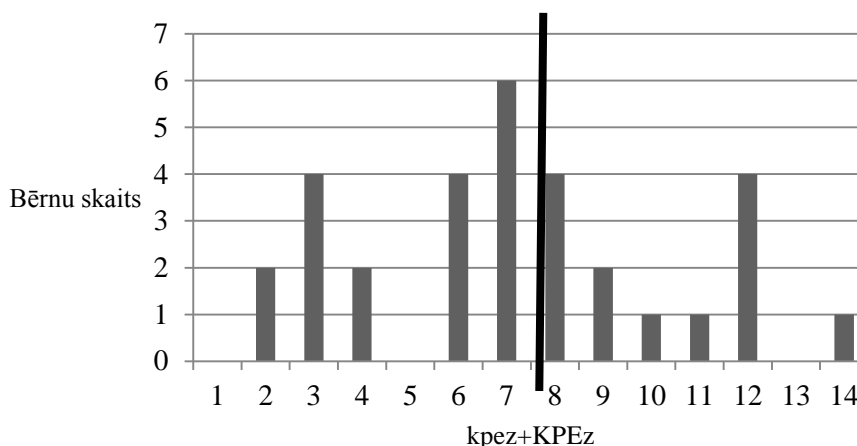
Zemas un vidējas kariesa intensitātes grupā 2 – 3 gadus veciem bērniem (n = 17) kpez bija no 0 līdz 1, bet augstas kariesa intensitātes grupā iedalīja bērnus (n = 20), kam kpez bija ≥ 2 . Vizuāls grupu sadalījums 2 – 3 gadus veciem bērniem pēc kariesa intensitātes rādītāja parādīts 4. attēlā.



4. attēls. **Indeksa kpez vērtību sadalījums 2–3 gadus veciem bērniem**

Tumšā līnija parāda robežu starp kariesa intensitātes noteiktajiem līmeņiem (kpez zema un vidējai kariesa intensitātei; un augstai kariesa intensitātei)

Apvienotajā 6 – 7 un 11 – 12 gadus vecu bērnu grupā zemas un vidējas kariesa intensitātes grupa tika noteikta bērniem (n = 18) ar kpez + KPEz no 0 līdz 7, bet augstas kariesa intensitātes grupā (n = 14) kpez + KPEz bija ≥ 8 (5. attēls).



5.attēls. **Indeksa kpez+KPEz vērtību sadalījums 6–12 gadus veciem bērniem**

Tumšā līnija parāda robežu starp kariesa intensitātes noteiktajiem līmeņiem (kpez + KPEz zema un vidējai kariesa intensitātei; un augstai kariesa intensitātei)

2.3.3.3. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskai apstrādei tika izmantota programma *PLINK 1.05* (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) un *Epi Info3.5.3.* (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Tika analizētas un salīdzinātas zemas un vidējas, un augstas kariesa intensitātes līmeņa grupas. Tika aprēķināta izredžu attiecība (*OR – odds ratio*) un 95% ticamības intervāls. Alēļu un genotipa procentuālo atšķirību statistisko ticamību atkarībā no kariesa intensitātes noteica, izmantojot Pīrsona Hī kvadrāta testu (*Pearson χ^2*) vai Fišera precīzo testu (*Fisher Exact*). Analizētajiem marķieriem tika noteikts, vai ir novirze no Hārdija – Veinberga līdzsvara. Indeksa kpez + KPEz vidējo rādītāju atšķirības statistisko ticamību noteica, izmantojot ANOVA viena faktora analīzi ar Bonferoni korekciju jeb multiplās testēšanas korekciju. Par atšķirību statistiskās ticamības līmeni tika izvēlēta *p* vērtība mazāka par 0,05 (*p* < 0,05).

3. REZULTĀTI

3.1. Pirmā daļa – zobu anomāliju noteikšana bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

3.1.1. Pētāmās grupas raksturojums

Pētījumā par zobu anomālijām pēc atlasē tika iekļauti 126 bērni (73 zēni un 53 meitenes) ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. Nosakot šķeltnes veidu, lūpu ar/bez alveolārā izauguma (CL ± A) šķeltnes novēroja 19,84% (n = 25); lūpu, alveolārā izauguma, cieto un mīksto aukslēju (CLP) šķeltnes 63,49% (n = 80); izolētas aukslēju (CP) šķeltnes 16,67% (n = 21) bērnu. Sīkāks sadalījums pēc šķeltnes veida un puses attēlots 7. tabulā.

7.tabula

Bērnu ar iedzimtām nesindromālām lūpu un aukslēju šķeltnēm sadalījums pēc šķeltnes veida un puses

Šķeltnes veids	Labā puse n (%)	Kreisā puse n (%)	Divpusēja n (%)	Kopā
CL±A šķeltnes	11 (44,0)	14 (56,0)	–	25
CLP šķeltnes	15 (18,75)	41 (51,25)	24 (30,0)	80
CP šķeltnes				21
Kopā:	26(24,76)	55 (52,38)	24 (22,86)	126

Lai precīzāk raksturotu zobu anomālijas šķeltnes veidos, CLP šķeltnes sadalīja vienpusējās un divpusējās šķeltnēs un pavisam kopā izdalīja četras grupas:

- 1) vienpusējas CL ± A šķeltnes – 25 (19,84%) bērni;
- 2) vienpusējas CLP šķeltnes – 56 (44,44%) bērni;
- 3) divpusējas CLP šķeltnes – 24 (19,05%) bērni;
- 4) izolētas CP šķeltnes – 21 (16,67%) bērns.

Lai gan dažus šķeltnu veidus biežāk novēroja meitenēm (vienpusējā CL ± A šķeltne un izolēta CP šķeltne), tomēr kopumā biežāk šķeltnes novēroja zēniem ($p = 0,007$). Šķeltnu veidu sadalījums atkarībā no bērna dzimuma attēlots 8. tabulā.

Bērnu ar iedzimtām nesindromālām lūpu un aukslēju šķeltnēm sadalījums pēc šķeltnes veida un dzimuma

Šķeltnes veids	Zēni n (%)	Meitenes n (%)	Kopā
Vienpusējas CL±A šķeltnes	10 (40,0)	15 (60,0)	25
Vienpusējas CLP šķeltnes	36 (64,29)	20 (35,71)	56
Divpusējas CLP šķeltnes	19 (79,17)	5 (20,83)	24
Izolētas CP šķeltnes	8 (38,09)	13 (61,91)	21
Kopā:	73 (57,94)	53 (42,06)	126

3.1.2. Zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

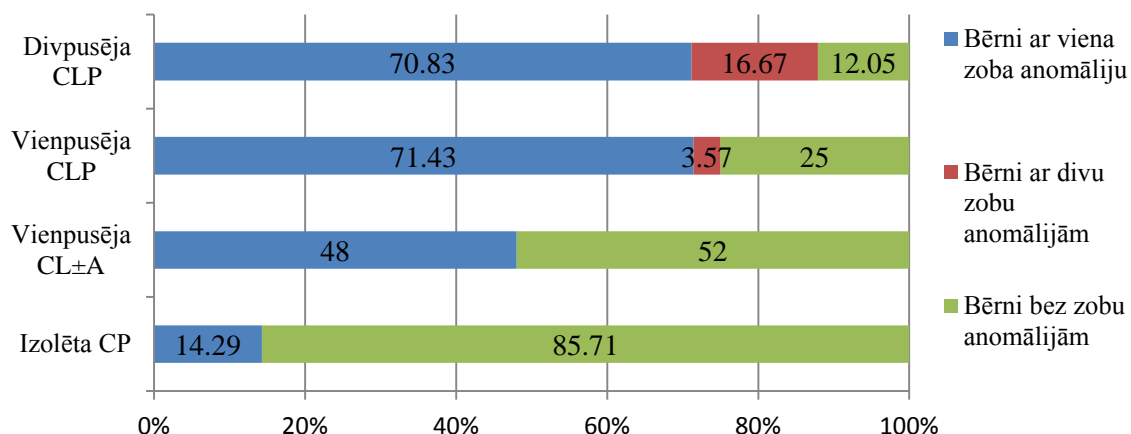
No visiem 126 bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm vismaz vienu zobu anomāliju novēroja 78 (61,91%) bērniem. Zobu anomālijas biežāk novēroja zēniem 68,49% (n = 50), salīdzinot ar 52,83% (n = 28) meitenēm, bet šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,073$). Kopumā zobu anomālijas vairāk bija izplatītas bērniem ar vienpusēju un divpusēju CLP šķeltni. Vismazāk zobu anomālijas novēroja bērniem ar izolētu CP šķeltni ($p < 0,0001$) (9. tabula).

9. tabula

Bērnu skaits ar dažādiem šķeltnu veidiem un zobu anomālijām

Šķeltnes veids	Bērni ar zobu anomālijām		Bērni bez zobu anomālijām		Kopā: n
	n	%	n	%	
Vienpusēja CL±A šķeltnes	12	48,0	13	52,0	25
Vienpusēja CLP šķeltnes	42	75,0	14	25,0	56
Divpusēja CLP šķeltnes	21	87,50	3	12,50	24
Izolēta CP šķeltnes	3	14,29	18	85,71	21
Kopā:	78	61,91	48	38,09	126

Viena zoba anomāliju vairāk novēroja bērniem ar vienpusēju CLP šķeltni un divpusēju CLP šķeltni, bet divu zobu anomālijas vairāk novēroja bērniem ar divpusēju CLP šķeltni ($p < 0,0001$) (6. attēls).



6. attēls. Zoba anomālijas dažādos šķeltņu veidos

Izplatītākā zoba anomālija bija hipodontija un mikroodontija. Biežāk hipodontiju un mikroodontiju novēroja bērniem ar vienpusēju un divpusēju CLP šķeltņi. Virsskaita zobus biežāk novēroja bērniem ar divpusēju CLP šķeltņi. Tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,196$) (10. tabula).

10. tabula

Dažādu zoba anomāliju skaits bērniem ar dažādiem iedzimtiem nesindromālu šķeltņu veidiem

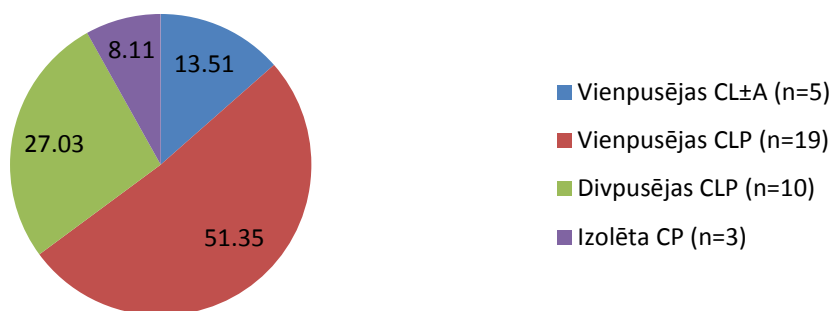
Zoba anomālijas	Šķeltnes veids								Kopā: (n=126)	
	Vienpusēja s CL±A (n=25)		Vienpusējas CLP (n=56)		Divpusējas CLP (n=24)		Izolētas CP (n=21)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hipodontija	5	20,0	19	33,93	10	41,67	3	14,29	37	29,37
Mikroodontija	6	24,0	21	37,50	9	37,50	0	0	36	28,57
Virsskaita zobi	1	4,0	3	5,36	6	25,0	0	0	10	7,94
Nav zoba anomālijas	13	52,0	14	25,0	3	12,50	18	85,71	48	38,10
Kopā:	25	100,0	57*	101,79*	28*	116,67*	21	100,0	131*	103,98*

*Bērniem ar vienpusēju un divpusēju CLP šķeltņi novēroja vairāk nekā vienu zoba anomāliju.

3.1.2.1. Hipodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltņēm

Pētāmajā grupā no visiem 126 bērniem hipodontiju novēroja 29,37% (n = 37) bērnu (zēniem – 19; meitenēm – 18). Viena zoba hipodontiju novēroja 62,16% (n = 23), divu zoba trūkumu – 13,51% (n = 5), trīs zoba trūkumu – 18,93% (n = 7), četru zoba trūkumu – 2,70% (n = 1) bērnu un 5 zoba trūkumu – 2,70% (n = 1). Augšžoklī visbiežāk novēroja hipodontiju, proti, laterālā incisīva hipodontiju – 28 bērniem kreisajā pusē un 11 bērniem labajā pusē.

Apakšžoklī visbiežāk novēroja otrā premolāra hipodontiju – 7 bērniem kreisajā pusē un 6 bērniem labajā pusē. Hipodontijas izplatība sadalījumā pa šķeltņu veidiem parādīta 7. attēlā.



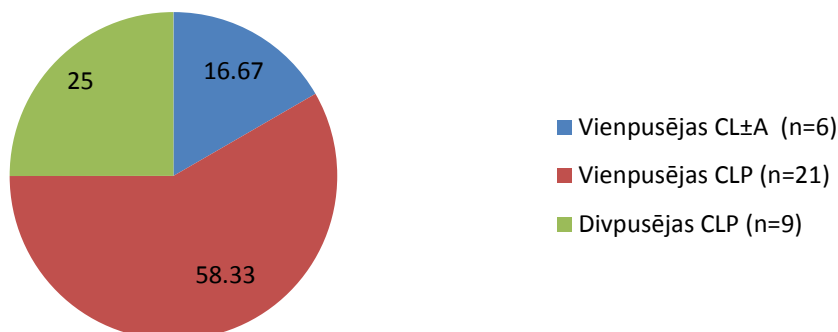
7. attēls. Hipodontijas biežums procentos dažādos šķeltņu veidos (n = 37)

Bērniem ar vienpusēju CLP šķeltņi hipodontiju novēroja visbiežāk, turklāt 24 bērniem kreisā pusē, 6 bērniem labā pusē.

3.1.2.2. Mikrodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltņēm

Mikrodontiju novēroja 28,57% (n = 36) bērnu (26 zēniem; 10 meitenēm). Viena zoba mikrodontiju novēroja 94,44% (n = 34), divu zobu mikrodontiju – 2,78% (n = 1) un trīs zobu mikrodontiju – 2,78% (n = 1).

Mikrodontiju novēroja tikai augšžoklī. Biežāk novēroja laterālā incisīva mikrodontiju 25 bērniem kreisajā pusē un 12 bērniem labajā pusē. Laterālo incisīvu mikrodontiju novēroja tikai šķeltnes pusē. Bērniem ar izolētu CP šķeltņi mikrodontiju nenovēroja. Mikrodontijas izplatība sadalījumā pa šķeltņu veidiem parādīta 8. attēlā.



8. attēls. Mikrodontijas biežums procentos dažādos šķeltņu veidos (n = 36)

3.1.2.3. Virsskaita zobi bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Virsskaita zobus novēroja 7,94% (n = 10) bērnu (9 zēniem, 1 meitenei). Vienu virsskaita zobu novēroja 90,0% (n = 9) bērnu un divus virsskaita zobus 10% (n = 1). Virsskaita zobus novēroja tikai augšžoklī, un visbiežāk tie bija laterālie incīsi – 8 bērniem labajā pusē un 2 – kreisajā pusē. Bērniem ar divpusēju CLP šķeltni virsskaita zobus novēroja 6 bērniem, ar vienusēju CLP šķeltni – 3 un bērniem ar vienusēju CL ± A šķeltni vienam. Bērniem ar izolētu CP šķeltni virsskaita zobus nenovēroja.

3.1.2.4. Zobu anomālijas ārpus šķeltnes apvidus bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

No aprakstītajām zobu anomālijām ārpus šķeltnes apvidus novēroja tikai hipodontiju. Mikrodonciju un virsskaita zobus ārpus šķeltnes apvidus nenovēroja. Pētāmā grupā no visiem 126 bērniem hipodontiju ārpus šķeltnes apvidus novēroja 9,52% (n = 12) (4 zēniem, 8 meitenēm). Visbiežāk tā tika novērota bērniem ar vienusēju CLP šķeltni – 5,55% (n = 7), bērniem ar divpusēju CLP šķeltni 2,28% (n = 3), bērniem ar vienusēju CL ± A šķeltni – 0,79% (n = 1) un bērniem ar izolētu CP šķeltni – 0,79% (n = 1). Desmit bērniem novēroja hipodontiju ārpus šķeltnes apvidus tikai apakšžoklī, bet diviem bērniem – gan augšžoklī, gan apakšžoklī. Hipodontijas skarti zobi bija 22. Trūkstošo zobu skaits pa zobu grupām attēlots 11. tabulā.

11. tabula

Hipodontija ārpus šķeltnes apvidus pa zobu grupām

Zobu grupas	Zobu skaits n = 22 (%)
Augšžoklis	
Otrie premolāri	3 (13,64)
Apakšžoklis	
Centrālie incīsi	2 (9,09%)
Laterālie incīsi	2 (9,09%)
Pirmie premolāri	2 (9,09%)
Otrie premolāri	13 (59,09)

Viena zoba hipodontiju ārpus šķeltnes apvidus novēroja 5 bērniem, divu zobu – 5, trīs zobu – vienam un 4 zobu – vienam bērnam. Biežāk hipodontijas skartie zobi bija apakšžokļa otrie premolāri.

3.2. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

3.2.1. Pētāmās grupas raksturojums

Pētījumā par mutes veselību tika iekļauti 367 bērni (šķeltnes grupā $n = 171$, kontroles grupā $n = 196$). Sadalījums pa vecuma grupām starp šķeltnes un kontroles grupu bija līdzīgs, un šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,76$). Šķeltnes un kontroles grupā novēroja arī līdzīgu procentuālo sadalījumu starp zēniem un meitenēm visās vecuma grupās ($p = 0,22$). Lai gan kariesu novēroja gan šķeltnes, gan kontroles grupā, tomēr kopumā biežāk tas tika novērots kontroles grupā ($p = 0,006$). Vispārējs pētījuma kopas raksturojums apkopots 12. tabulā.

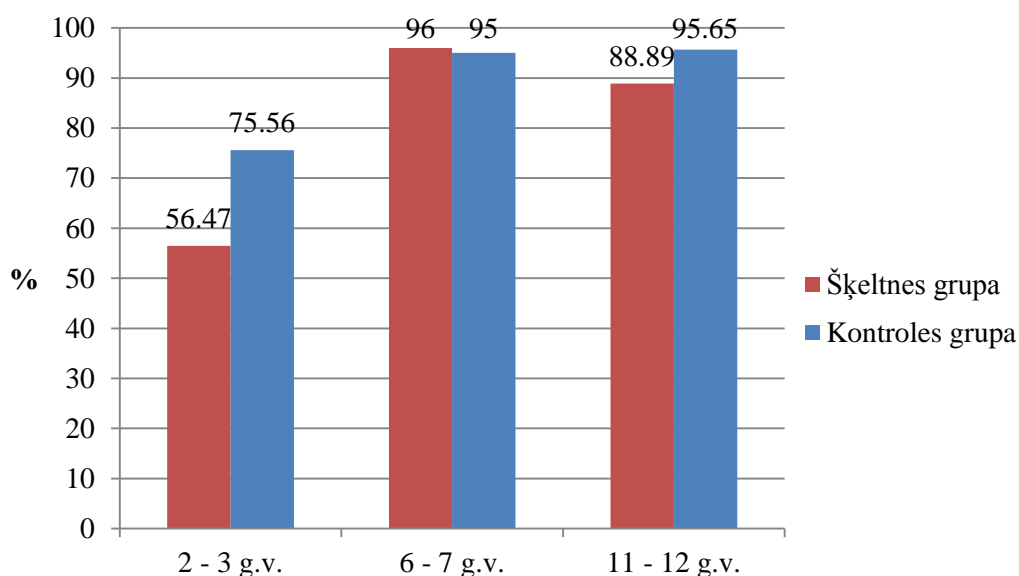
12. tabula

Šķeltnes un kontroles grupas vispārējs raksturojums

	Šķeltnes grupa $n=171$		Kontroles grupa $n=196$		P vērtība
	n	%	n	%	
Vecums:					0,76
2 – 3g.v.	85	49,71	90	45,92	
6 – 7 g.v.	50	29,24	60	30,61	
11 – 12g.v.	36	21,05	46	23,47	
Dzimums:					0,22
Zēni	93	54,39	94	47,96	
Meitenes	78	45,61	102	52,04	
Kariess:					0,006
Ir	128	74,85	169	86,22	
Nav	43	25,15	27	13,78	

3.2.1.1. Kariesa izplatība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Mazāku kariesa izplatību 2 – 3 gadus veciem bērniem novēroja šķeltnes grupā ($p = 0,008$). Līdzīga kariesa izplatība gan šķeltnes, gan kontroles grupā bija 6 – 7 gadus veciem bērniem, bet 11 – 12 gadus veciem bērniem kariesa izplatība bija nedaudz mazāka šķeltnes grupā, un šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,8$; $p = 0,28$). Kariesa izplatība bērniem gan šķeltnes grupā, gan kontroles grupā parādīta 9. attēlā.



9. attēls. Kariesa izplatība procentos šķeltnes un kontroles grupā

3.2.1.2. Kariesa intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Lai gan kariesa intensitātes minimālās un maksimālās vērtības diapazons šķeltnes grupā bija plašāks (no 0 līdz 20), tomēr kopumā kariesa intensitātes rādītājs (kpez) zobiem kontroles grupā bija lielāks ($p = 0,039$). Kariesa intensitāte (kpe indekss) zobiem un virsmām šķeltnes un kontroles grupās parādīta 13. tabulā.

13. tabula

Kariesa intensitāte 2–3 gadus veciem bērniem

	Šķeltnes grupa (n = 85) (± SN)	Kontroles grupa (n = 90) (± SN)	<i>p</i> vērtība
kpe zobiem	3,49 (4,70)	4,78 (3,85)	0,039
minimālā/maksimālā vērtība	0/20	0/15	
k	3,32 (4,52)	4,34 (3,79)	0,104
p	0,08 (0,58)	0,38 (1,10)	0,028
e	0,09 (0,50)	0,06 (0,27)	0,526
kpe virsmām	7,01 (13,00)	8,24 (9,03)	0,444
minimālā/maksimālā vērtība	0/65	0/57	
k	6,46 (11,95)	7,34 (8,83)	0,576
p	0,08 (0,58)	0,62 (1,76)	0,007
e	0,47 (2,51)	0,28 (1,37)	0,526

Indeksa kpe komponentes k (kariozs) un p (plombēts) lielākas bija kontroles grupai, bet statistiski nozīmīga atšķirība bija starp plombētiem zobiem ($p = 0,028$) un virsmām ($p = 0,007$). Indeksa kpe e (ekstrahēts) komponente lielāka bija šķeltnes grupai, taču šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,526$).

3.2.1.3. Kariesa intensitāte 6–7 gadus veciem bērniem ar iedzīmtām nesindromālām šķeltnēm

Plašāks indeksa kpe minimālās un maksimālās vērtības diapazons bija bērniem ar šķeltnēm (no 2 līdz 15) piena sakodienā, bet maiņas sakodienā gandrīz vienādas abās grupās (0 – 14 bērniem ar šķeltnēm; 0 – 15 kontroles grupā). Kopumā kariesa intensitātes rādītājs gan piena sakodienā, gan maiņas sakodienā bērniem ar šķeltnēm bija lielāks, taču šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,758$; $p = 0,142$). Kariesa izplatība un intensitāte (kpe; kpe+KPE indekss) zobiem un virsmām bērniem ar šķeltnēm un kontroles grupai parādīta 14. tabulā.

14. tabula

Kariesa intensitāte 6 – 7 gadus veciem bērniem

	Šķeltnes grupa (n=50) (±SN)	Kontroles grupa (n=60) (±SN)	<i>p</i> vērtība
kpe zobiem	7,50 (4,38)	6,75 (2,36)	0,758
minimālā/maksimālā vērtība	2/15	5/10	
k	4,62 (2,62)	5,50 (3,70)	0,931
p	2,5 (2,56)	1,25 (1,89)	0,432
e	0,38 (1,06)	0	0,480
kpe virsmām	12,38 (8,58)	12 (6,78)	0,941
minimālā/maksimālā vērtība	2/26	7/22	
k	6,5 (3,82)	9,50 (8,89)	0,732
p	4,00 (4,21)	2,50 (3,79)	0,435
e	1,88 (5,30)	0	0,480
kpe+KPE zobiem	7,86 (3,91)	6,70 (3,78)	0,142
minimālā/maksimālā vērtība	0/14	0/15	
k	3,78 (3,02)	3,64 (2,99)	0,808
p	3,10 (2,49)	1,91 (2,23)	0,011
e	0,5 (0,97)	0,27 (0,80)	0,100
K	0,36 (0,85)	0,70 (1,26)	0,178
P	0,12 (0,33)	0,18 (0,69)	0,487
E	0	0	
kpe+KPE virsmām	15,83 (11,06)	12,71 (10,62)	0,161
minimālā/maksimālā vērtība	0/39	0/46	
k	6,36 (6,04)	6,29 (6,90)	0,815
p	6,38 (5,59)	4,10 (5,63)	0,012
e	2,5 (4,85)	1,34 (3,99)	0,010
K	0,40 (1,01)	0,77 (1,40)	0,177
P	0,19 (0,55)	0,21 (0,85)	0,474
E	0	0	

Piena sakodienā kariozi zobi vairāk bija kontroles grupas bērniem, bet plombēti un ekstrahēti zobi šķeltnes grupas bērniem, tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

Maiņas sakodienā piena zobiem visas kpe indeksa komponentes (k; p; e) lielākas bija bērniem šķeltnes grupā, bet statistiski nozīmīga atšķirība bija starp plombētiem piena zobiem

($p = 0,011$) un virsmām ($p = 0,012$). Pastāvīgiem zobiem kariozi un plombēti zobi vairāk bija kontroles grupas bērniem, taču arī šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

3.2.1.4. Kariesa intensitāte 11–12 gadus veciem bērniem ar iedzīmtām nesindromālām šķeltnēm

Kariesa intensitātes indekss gan maiņas, gan pastāvīgajā sakodienā bija lielāks šķeltnes grupā, tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,427$; $p = 0,826$). Kariesa intensitāte (kpe+KPE; KPE indekss) zobiem un virsmām šķeltnes grupas bērniem un kontroles grupā parādīta 15. tabulā.

15. tabula

Kariesa intensitāte 11–12 gadus veciem bērniem

	Šķeltnes grupa (n = 36) (± SN)	Kontroles grupa (n = 46) (± SN)	p vērtība
kpe+KPE zobiem	6,08 (4,09)	5,34 (3,53)	0,472
minimālā/maksimālā vērtība	0/15	0/17	
k	1,13 (1,60)	0,94 (1,48)	0,69
p	1,25 (1,67)	0,68 (1,12)	0,22
e	0	0	
K	2,38 (2,89)	1,81 (2,69)	0,386
P	1,33 (1,71)	1,91 (1,61)	0,159
E	0	0	
kpe+KPE virsmām	9,79 (7,29)	9,28 (8,16)	0,81
minimālā/maksimālā vērtība	0/25	0/38	
k	2,13 (3,37)	2,16 (5,87)	0,558
p	2,25 (2,69)	1,44 (2,21)	0,245
e	0	0	0,839
K	3,25 (4,52)	2,28 (3,33)	0,564
P	2,08 (3,09)	3,41 (3,18)	0,056
E	0	0	
KPE zobiem	6,5 (3,61)	6,21 (2,66)	0,826
minimālā/maksimālā vērtība	0/13	1/11	
K	4,17 (2,72)	3,07 (2,43)	0,290
P	1,67 (1,87)	3,00 (2,45)	0,196
E	0,67 (1,15)	0,14 (0,53)	0,100
KPE virsmām	11,17 (8,65)	9,57 (5,47)	0,574
minimālā/maksimālā vērtība	0/29	1/21	
K	4,92 (3,18)	3,57 (3,20)	0,244
P	2,92 (2,94)	5,29 (4,38)	0,191
E	3,33 (5,77)	0,71 (2,67)	0,100

Maiņas sakodienā piena zobiem visas kpe indeksa komponentes (k; p; e) bija lielākas bērniem šķeltnes grupā, bet pastāvīgiem zobiem plombēti zobi vairāk bija kontroles grupas bērniem, taču arī šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

Pastāvīgajā sakodienā bērniem ar šķeltnēm vairāk bija kariozi un ekstrahēti zobi, bet kontroles grupā plombēti zobi. Tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

3.2.1.5. Aplikuma un asiņošanas indekss bērniem iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Aplikuma indekss un asiņošanas indekss šķeltnes grupā bija mazāks nekā kontroles grupā. Šīs atšķirības bija statistiski nozīmīgas, salīdzinot aplikuma indeksu 2 – 3g.v. bērniem ($p = 0,039$) un asiņošanas indeksu 6 – 7g.v. bērniem ($p < 0,0001$) (16. tabula).

16. tabula

Aplikuma un asiņošanas indeksu sadalījums pa vecuma grupām šķeltnes un kontroles grupā

Vecuma grupas	Aplikuma indekss (\pm SN)		p vērtība	Asiņošanas indekss (\pm SN)		p vērtība
	Šķeltnes grupa	Kontroles grupa		Šķeltnes grupa	Kontroles grupa	
2 – 3g.v.	0,62 (0,62)	0,82 (0,65)	0,039	0,59 (0,63)	0,67 (0,61)	0,395
6 – 7g.v.	1,12 (0,87)	1,38 (0,69)	0,08	0,91 (0,65)	1,54 (0,85)	<0,0001
11 – 12g.v.	1,37 (0,95)	1,74 (1,29)	0,153	1,21 (0,75)	1,54 (1,06)	0,117

3.2.2. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm dažādos šķeltnu veidos

Lūpu ar/bez alveolārā izauguma (CL \pm A) un lūpas un aukslēju šķeltnes (CLP) biežāk novēroja zēniem, bet meitenēm biežāk novēroja izolētas aukslēju šķeltnes (CP) ($p = 0,0003$). Visos šķeltnu veidos vairāk nekā pusei bērnu novēroja zobu kariesu. Bērnu ar dažādām šķeltnēm raksturojums attēlots 17. tabulā.

17. tabula

Bērni ar dažādiem šķeltnu veidiem vispārējs raksturojums

Šķeltnes veids	CL \pm A n = 28		CLP n = 54		Izolēta CP n = 89		p vērtība
	n	%	n	%	n	%	
Vecuma grupa:							0,315
2 – 3g.v.	12	42,86	25	46,29	48	53,93	
6 – 7g.v.	8	28,57	14	25,93	28	31,46	
11 – 12g.v.	8	28,57	15	27,78	13	14,61	
Dzimums:							0,0003
Zēni	15	53,57	41	75,93	37	41,57	
Meitenes	13	46,43	13	24,07	52	58,43	
Kariess:							0,3128
Ir	18	64,29	43	79,63	67	75,28	
Nav	10	35,71	11	20,37	22	24,72	

3.2.2.1. Kariesa izplatība un intensitāte 2–3 gadus veciem bērniem dažādos šķeltņu veidos

Bērniem ar CL ± A šķeltņi kariesu novēroja 33,33% (n = 4), bērniem ar CLP šķeltņi 60% (n = 15) un bērniem ar izolētu CP šķeltņi 60,42% (n = 29), lai gan šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,21$). Kariesa intensitātes indekss lielāks bija bērniem ar izolētu CP šķeltņi, tomēr arī šīs atšķirības, salīdzinot bērnus ar CL ± A šķeltņi un CLP šķeltņi, nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,26$). Kariesa intensitāte (kpe indekss) zobiem un virsmām bērniem ar dažādām šķeltņēm parādīta 18. tabulā.

18. tabula

Kariesa intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem dažādos šķeltņu veidos

	CL±A (n=12) (±SN)	CLP (n=25) (±SN)	Izolēta CP (n=48) (±SN)	p vērtība
kpe zobiem	2,33 (4,40)	2,56 (3,25)	4,27 (5,30)	0,26
minimālā/maksimālā vērtība	0/12	0/11	0/20	
kpe virsmām	3,5 (7,10)	4,2 (7,05)	9,35 (15,86)	0,25
minimālā/maksimālā vērtība	0/20	0/32	0/65	

3.2.2.2. Kariesa izplatība un intensitāte 6–7 gadus veciem bērniem dažādos šķeltņu veidos

Bērniem ar CL ± A šķeltņi kariesu novēroja 87,50% (n = 7), bērniem ar CLP šķeltņi 100% (n = 14) un bērniem ar izolētu CP šķeltņi 96,43% (n = 27), lai gan šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,35$). Šajā vecuma grupā bērniem ar CL ± A šķeltņi visiem bija maiņas sakodiens. Vienam bērnam ar CLP šķeltņi bija piena sakodiens (kpez = 6; kpev = 12). Bērniem ar izolētu CP šķeltņi piena sakodiens bija 7 (kpez = 7,71 (± SN 4,68); kpev = 12,43 (± SN 9,27)).

Maiņas sakodienā kariesa intensitāte lielāka bija bērniem ar izolētu CP šķeltņi, bet bērniem ar CLP šķeltņi intakts maiņas sakodiens nebija nevienam. Tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas. Kariesa intensitāte (maiņas sakodienā: kpe+KPE indekss) zobiem un virsmām dažādos šķeltņes veidos parādīta 19. tabulā.

Kariesa intensitāte 6 – 7 gadus veciem bērniem dažādos šķeltnu veidos

	CL±A (n=8)	CLP (n=13*) (± SN)	Izolēta CP (n=21**) (± SN)	p vērtība
kpe+KPE zobiem	6,5 (4,34)	7,92 (3,55)	8,33 (4,03)	0,55
minimālā/maksimālā vērtība	0/12	3/13	0/14	
kpe+KPE virsmām	12,5 (11,94)	14,62 (9,11)	17,86 (11,89)	0,44
minimālā/maksimālā vērtība	0/33	3/28	0/39	

* Vienam bērnam ar CLP šķeltni bija piena sakodiens

** 7 bērniem ar izolētu CP šķeltni bija piena sakodiens

3.2.2.3. Kariesa izplatība un intensitāte 11 – 12 gadus veciem bērniem dažādos šķeltnu veidos

Bērniem ar CL±A šķeltni kariesu novēroja 87,50% (n = 7), bērniem ar CLP šķeltni 93,33% (n = 14) un bērniem ar izolētu CP šķeltni 84,62% (n = 11), lai gan šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,75$). Lielāku kariesa intensitātes indeksu novēroja maiņas sakodienā bērniem ar CLP šķeltni, tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,210$). Kariesa intensitāte zobiem un virsmām bērniem dažādos šķeltnu veidos parādīta 20. tabulā

20. tabula

Kariesa intensitāte 11 – 12 gadus veciem bērniem dažādos šķeltnu veidos

	CL±A (n = 7*) (± SN)	CLP (n = 9**) (± SN)	Izolēta CP (n = 13***) (± SN)	p vērtība
kpe+KPE zobiem	3,14 (2,12)	8 (3,87)	6,5 (4,50)	0,210
minimālā/maksimālā vērtība	0/7	2/15	0/11	
kpe+KPE virsmām	5,14 (3,80)	13,11 (7,06)	10,13 (8,34)	0,189
minimālā/maksimālā vērtība	0/12	3/25	0/23	

* Vienam bērnam ar CL ± A šķeltni bija pastāvīgais sakodiens

** 6 bērniem ar CLP šķeltni bija pastāvīgais sakodiens

***5 bērniem ar izolētu CP šķeltni bija pastāvīgais sakodiens

Pastāvīgais sakodiens šajā vecuma grupā bija vienam bērnam ar CL ± A šķeltni (KPEz = 8; KPEv = 12), 6 bērniem ar CLP šķeltni (KPEz = 5,83 (± SN 4,75); KPEv = 11,17 (± SN 11,13)) un 5 bērniem ar izolētu CP šķeltni (KPEz = 7 (± SN 2,45); KPEv = 11,4 (± SN 7,13)).

3.2.2.4. Aplikuma un asiņošanas indekss bērniemstarp dažādiem šķeltņu veidiem

Aplikuma un asiņošanas indekss 11 – 12 gadus veciem bērniem ar CLP šķeltņi bija lielāks, taču šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas nevienā vecuma grupā starp dažādiem šķeltņu veidiem. Aplikuma un asiņošanas indeksu salīdzinājums pa vecuma grupām bērniem ar dažādiem šķeltņu veidiem parādīts 21. tabulā.

21. tabula

Aplikuma un asiņošanas indeksu sadalījums pa vecuma grupām dažādos šķeltņu veidos

Vecuma grupas	Aplikuma indekss (\pm SN)			<i>p</i> vērtība	Asiņošanas indekss (\pm SN)			<i>p</i> vērtība
	CL \pm A	CLP	Izolēt a CP		CL \pm A	CLP	Izolēt a CP	
2 – 3 g.v.	0,29 (0,40)	0,57 (0,49)	0,72 (0,69)	0,12	0,26 (0,41)	0,52 (0,48)	0,70 (0,71)	0,10
6 – 7 g.v.	1,04 (0,47)	1,09 (0,56)	1,14 (1,08)	0,79	0,90 (0,57)	0,81 (0,63)	0,89(0,70)	0,91
11 – 12 g.v.	1,16 (1,21)	1,65 (0,79)	1,17 (0,94)	0,14	0,89 (0,80)	1,51 (0,57)	1,08(0,84)	0,08

Aplikuma un asiņošanas indekss meitenēm bija lielāks nekā zēniem, taču šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,06$; $p = 0,88$). Aplikuma un asiņošanas indeksu salīdzinājums starp bērniem ar dažādiem šķeltņu veidiem un pēc dzimuma parādīts 22. tabulā.

22. tabula

Aplikuma un asiņošanas indeksu sadalījums starp dažādiem šķeltņu veidiem un pēc dzimuma

Dzimums	Aplikuma indekss (\pm SN)			<i>p</i> vērtība	Asiņošanas indekss (\pm SN)			<i>p</i> vērtība
	CL \pm A	CLP	Izolēta CP		CL \pm A	CLP	Izolēta CP	
Zēni	0,55 (0,61)	0,95 (0,68)	0,68 (0,63)	0,06	0,48 (0,55)	0,90 (0,66)	0,64 (0,06)	0,058
Meitenes	0,99 (0,98)	1,19 (0,94)	1,09 (1,00)	0,88	0,79 (0,74)	0,95 (0,76)	0,94 (0,77)	0,80

3.2.3. Aptaujas anketas rezultāti

Anketēto bērnu sociāli demogrāfiskie rādītāji kopumā bija līdzīgi, izņemot vidējo vecumu mātēmun vecāku izglītības līmeni. Vidējais vecums mātēm šķeltnes grupā bija nedaudz mazāks. Anketētās pētījuma populācijas raksturojums attēlots 23. tabulā.

Anketētās pētījuma populācijas raksturojums

	Šķeltnes grupa (n = 171)	Kontroles grupa (n = 196)	p vērtība
Bērna dzimums (%)			
Zēns	93 (54,39)	94 (47,96)	0,219
Meitene	78 (45,61)	102 (52,04)	
Ģimenes stāvoklis (%)			
Precējies	112 (65,50)	146 (74,49)	0,072
Neprecējies	44 (25,73)	30 (15,31)	
Šķīries	15 (8,77)	17 (8,67)	
Atraitnis	0	1 (0,51)	
Cits	0	2 (1,02)	
Vecāku vidējais vecums (\pmSN)			
Māte	32,5 (7,07)	33,9 (6,11)	0,042
Tēvs	35,4 (7,88)	35,9 (6,72)	0,430
Vecāku izglītības līmenis (%)			
Māte			
Augstākā	61 (35,67)	102 (52,04)	<0,0001
Vidējā	48 (28,07)	34 (17,35)	
Vidējā profesionālā	41 (23,98)	59 (30,10)	
Pamatskolas	21 (12,28)	1 (0,51)	
Tēvs			
Augstākā	46 (26,90)	68 (34,69)	0,014
Vidējā	41 (23,98)	51 (26,02)	
Vidējā profesionālā	59 (34,50)	68 (34,69)	
Pamatskolas	15 (8,77)	7 (3,57)	
Neatbildēja	10 (5,85)	2 (1,03)	

Starp izglītības līmeni mātēm šķeltnes un kontroles grupās bija statistiski nozīmīgas atšķirības ($p < 0,0001$). Šķeltnes grupā bērnu mātēm visbiežāk bija augstākā un vidējā izglītība, bet kontroles grupā augstākā un vidējā profesionālā, turklāt šķeltnes grupā bija vairāk mātes ar pamatskolas izglītību nekā kontroles grupā.

Tāpat arī tēvu izglītības līmenī starp grupām bija statistiski nozīmīgas atšķirības ($p = 0,014$). Šķeltnes grupā tēviem visbiežāk bija vidējā profesionālā, bet kontroles grupā – augstākā un vidējā profesionālā izglītība, turklāt šķeltnes grupā vairāk bija tēvu ar pamatskolas izglītību.

Analizējot bērnu ēšanas paradumus, lielākā daļa bērnu abās grupās ēda trīs reizes dienā un našķojās starp ēdienreizēm. Taču statistiski ticamu atšķirību starp šķeltnes un kontroles grupām nebija. Bērnu ēšanas paradumi attēloti 24. tabulā.

Bērnu ēšanas paradumi

	Šķēlnes grupa (n=171)	Kontroles grupa (n=196)	p vērtība
Galvenās ēdienreizes (%)			
2 ×	5 (2,92)	2 (1,02)	0,292
3 ×	52 (30,41)	53 (27,04)	
> 3 ×	114 (66,67)	141 (71,94)	
Našļojas starp ēdienreizēm (%)	144 (84,21)	177 (90,31)	0,079
Cik reizes našļojas starp ēdienreizēm (%)			
1 ×	17 (9,94)	15 (7,65)	0,06
2 ×	70 (40,94)	83 (42,35)	
3 ×	50 (29,24)	54 (27,55)	
> 3 ×	7 (4,09)	23 (11,74)	
Neatbildēja	27 (15,79)	21 (10,71)	
Cik un kādus našļus lieto starp ēdienreizēm (%)*			
Našļu skaits			
1	30 (17,54)	44 (22,45)	0,817
2	29 (16,96)	33 (16,84)	
3	18 (10,53)	18 (9,18)	
4	9 (5,26)	11 (5,61)	
Neatbildēja	85 (49,71)	90 (45,92)	
Saldumus	52 (60,47)	65 (61,32)	0,904
Cepumus	46 (53,49)	43 (40,57)	0,074
Čipšus	16 (18,60)	18 (16,98)	0,769
Augļus	59 (68,60)	74 (69,81)	0,857
Cik un kādus saldumus bērns labprātāk lieto (%)			
Saldumu skaits			
1	92 (53,80)	105 (53,57)	0,468
2	56 (32,75)	57 (29,08)	
3	8 (4,68)	17 (8,67)	
4	15 (8,77)	17 (8,67)	
Saldie cepumi	106 (61,99)	108 (55,10)	0,182
Šokolāde	95 (55,56)	122 (62,24)	0,193
Karameles	46 (26,90)	47 (23,98)	0,521
Smalkmaizītes	41 (23,98)	62 (31,63)	0,103
Kurš biežāk dod saldumus (%)**			
Atbilžu skaits			
1	64 (37,43)	61 (31,12)	0,608
2	16 (9,36)	21 (10,72)	
3	5 (2,92)	8 (4,08)	
Neatbildēja	86 (50,29)	106 (54,08)	
Vecāki	44 (51,76)	64 (71,11)	0,009
Vecvecāki	43 (50,59)	35 (38,89)	0,120
Pats paņēms	24 (28,24)	28 (31,11)	0,677

Kādos gadījumos bērns saņem saldumus**				
Atbilžu skaits				
	1	67 (39,18)	64 (32,65)	0,384
	2 un vairāk	18 (10,53)	26 (13,27)	
	Neatbildēja	86 (50,29)	106 (54,08)	
kā atlīdzību		17 (20,00)	34 (37,78)	0,010
kā mierinājumu		6 (7,06)	15 (16,67)	0,051
ja bērns to prasa		43 (50,59)	45 (50,00)	0,218
bez iemesla		37 (43,53)	31 (34,44)	0,218
Cik un kādus dzērienus bērns labprātāk lieto (%)				
Dzērienu skaits				
	1	41 (23,98)	42 (21,43)	0,406
	2	78 (45,61)	82 (41,84)	
	3	31 (18,13)	52 (26,53)	
	4	18 (10,53)	16 (8,16)	
	5	3 (1,75)	4 (2,04)	
Ūdens		105 (61,40)	155 (79,08)	0,0001
Tēja ar cukuru		75 (43,86)	80 (40,82)	0,556
Tēja bez cukura		33 (19,30)	41 (20,92)	0,700
Sula		103 (60,23)	94 (47,96)	0,019
Limonāde		27 (15,79)	37 (18,88)	0,437
Piens		33 (38,82)	39 (43,33)	0,545

* Atbilžu procentuālais sadalījums pēc našķu veida aprēķināts tikai atbildējušo kopā (šķeltņu grupā n = 86, kontroles grupā n = 106)

** Atbilžu sadalījums pēc saldumu devēja un saldumu saņemšanas veida aprēķināts tikai atbildējušo kopā (šķeltņu grupā n = 85, kontroles grupā n = 90).

Šķeltnes grupā saldumus biežāk deva vecāki un vecvecāki, bet kontroles grupā vecāki ($p = 0,009$). Šķeltnes grupā uz jautājumu, kādos gadījumos bērns biežāk saņem saldumus atbildēja, ja bērns to prasa, vai arī bez iemesla, turpretim kontroles grupā, – ja bērns to prasa vai kā atlīdzību.

Šķeltnes grupā biežākais dzēriens, ko bērns lietoja, bija ūdens, sula un tad tēja ar cukuru. Taču kontroles grupā biežākais dzēriens, ko bērns lietoja, bija ūdens ($p = 0,0001$).

Zobus tīra gandrīz visi pētījumā iesaistītie bērni. Šķeltnes grupā zobu tīrīšana biežāk notiek vecāku uzraudzībā, taču kontroles grupā bērni zobus tīra paši ($p = 0,004$). Biežāk bērni zobus tīra divas reizes dienā vai arī vienu reizi – vakarā ($p = 0,040$) – abās pētījuma grupās un zina, kādu zobu pastu lieto ($p = 0,002$). Zināšanas par zobu tīrīšanu apkopotas 25. tabulā.

Zobu tīrīšanas paradumi

	Šķeltnes grupa (n = 171)	Kontroles grupa (n = 196)	p vērtība
Zobus tīra (%)	169 (98,83)	190 (96,94)	0,216
Kas tīra zobus (%)			
Pats	67 (39,18)	107 (54,59)	0,004
Vecāki	21 (12,28)	11 (5,61)	
Sākumā pats, tad vecāki	83 (48,54)	78 (39,80)	
Cik reizes dienā tīra zobus (%)			
1 × no rīta	8 (4,68)	12 (6,12)	0,040
1 × vakarā	48 (28,07)	45 (22,96)	
2 ×	90 (52,63)	107 (54,59)	
vairāk kā 2 ×	13 (7,60)	5 (2,55)	
neregulāri	12 (7,02)	27 (13,78)	
Kādu zobu pastu lieto (%)			
Zina	116 (67,84)	160 (81,63)	0,002
Nezina	55 (32,16)	36 (18,37)	
Zobu pasta satur fluoru (%)			
Jā	89 (52,05)	118 (60,20)	0,246
Nē	12 (7,02)	9 (4,59)	
Nezinu	70 (40,94)	69 (35,20)	
Palīglīdzekļu zobu tīrīšanai lietošana(%)*	49 (28,65)	70 (35,71)	0,152
Palīglīdzekļu skaits			
1	34 (69,39)	55 (78,57)	0,463
2	12 (24,49)	13 (18,57)	
3 un vairāk	3 (6,12)	2 (2,86)	
Neatbildēja	85 (49,71)	90 (45,92)	
Zobu diegs	18 (20,93)	30 (28,30)	0,241
Mutes skalojumie līdzekļi	23 (26,74)	37 (34,91)	0,225
Zobu ķīlīši	2 (2,33)	1 (0,94)	0,443
Speciālās zobu birstes	18 (20,93)	11 (10,38)	0,042
Mēles tīrītājs	6 (6,98)	10 (9,43)	0,47
Maina zobu birsti (%)			
Kad tā nolietojas	45 (26,32)	42 (21,43)	0,305
1–2 × gadā	51 (29,83)	53 (27,04)	
3–4 × gadā	74 (43,27)	101 (51,53)	
Neatbildēja	1 (0,58)	0	
Apmeklē zobārstu (%)	145 (84,80)	161 (82,14)	0,50
Cik reizes gadā			
1	84 (57,93)	100 (62,11)	0,304
2	51 (35,17)	43 (26,71)	
3	8 (5,52)	16 (9,94)	
4	2 (1,38)	2 (1,24)	
Apmeklē higiēnistu (%)	128 (74,85)	101 (51,53)	< 0,001
Cik reizes gadā			
1	91 (71,09)	71 (70,30)	0,894
2 un vairāk	37 (28,91)	30 (29,70)	

Platīte zobu regulēšanai*				
	Nav	61 (70,93)	100 (94,34)	< 0,0001
	Jā, ir pašreiz	12 (13,95)	1 (0,94)	
	Ir bijusi	9 (10,47)	5 (4,72)	
	Nēsā breketes	4 (4,65)	0	
	Neatbildēja	85 (49,71)	90 (45,92)	
Bērnam ir laboti zobi		77 (45,03)	101 (51,53)	0,214

* Atbilžu procentuālais sadalījums pēc palīglīdzekļu veida un platītes lietošanas zobu regulēšanai aprēķināts tikai atbildējušo kopā (šķeltņu grupa n = 86, kontroles grupa n = 106).

Būtiskas atšķirības zobu tīrīšanas palīglīdzekļu izmantošanā starp grupām nebija, izņemot speciālās zobu birstes, kuras ievērojami biežāk lietoja šķeltņu grupā ($p = 0,042$).

Gan šķeltnes, gan kontroles grupā zobu birstes pārsvarā tiek mainītas trīs līdz četras reizes gadā. Šķeltnes grupas vecāki biežāk nekā kontroles grupā atbildēja, ka bērniem ir bijusi vai pašreiz ir platīte zobu regulēšanai ($p < 0,0001$).

Vecāku domas par piena zobu ārstēšanu, labu vai sliktu zobu pārmantojamību, sakarību starp uzturu un zobu veselību, zobu kopšanas un mutes higiēnas svarīgumu bija līdzīgas un nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp šķeltnes un kontroles grupām. Vecāku zināšanas par mutes veselību apkopotas 26. tabulā.

26. tabula

Vecāku zināšanas par mutes veselību

	Šķeltnes grupa (n=171)	Kontroles grupa (n=196)	p vērtība
Jūsuprāt, vajadzētu ārstēt bojātus piena zobus (%)			
Jā	126 (73,68)	159 (81,12)	0,186
Nē	15 (8,77)	15 (7,65)	
Nezinu	30 (17,54)	22 (11,22)	
Labi vai slikti zobi ir pārmantojami (%)			
Piekrītu	86 (50,29)	114 (58,16)	0,283
Nepiekrītu	28 (16,37)	30 (15,31)	
Nezinu	57 (33,33)	52 (26,53)	
Pastāv sakarība starp uzturu un zobu veselību (%)			
Jā	153 (89,47)	184 (93,88)	0,101
Nē	3 (1,75)	5 (2,55)	
Nezinu	15 (8,77)	7 (3,57)	
Regulāra zobu kopšana un mutes higiēna ir svarīga (%)			
Jā	169 (98,83)	196 (100,0)	0,316
Nē	1 (0,58)	0	
Nezinu	1 (0,58)	0	

Norādīt vai pamacīt par zobu kopšanu un veselīgu uzturu (%)				
Atbilžu skaits				
	1	90 (52,63)	75 (38,27)	0,011
	2	62 (36,26)	80 (40,82)	
	3	16 (9,36)	29 (14,80)	
	4	3 (1,75)	12 (6,12)	
Ģimenes ārsts		28 (16,37)	50 (25,51)	0,033
Zobārsts		124 (72,51)	160 (81,63)	0,037
Zobu higiēnists		99 (57,89)	133 (67,86)	0,048
Nezinu		5 (2,92)	1 (0,51)	0,069
Plašsaziņas līdzekļi		17 (9,94)	27 (13,78)	0,259
Sagatavojat bērnu zobārsta apmeklējumam (%)				
Atbilžu skaits				
	1	143 (83,63)	141 (71,94)	0,034
	2	16 (9,36)	38 (19,39)	
	3	11 (6,43)	14 (7,14)	
	4	1 (0,58)	3 (1,53)	
Tas vairāk nav nepieciešams		34 (19,88)	55 (28,06)	0,068
Lasa grāmatas, pārrunā redzēto un lasīto		18 (10,53)	44 (22,45)	0,002
Mierinu: zobārsts tikai apskatīs		74 (43,27)	54 (27,55)	0,002
Stāstu par savu pieredzi pie zobārsta		28 (16,37)	40 (20,41)	0,321
Ņemu bērnu līdzi, ejot pie zobārsta		14 (8,19)	12 (6,12)	0,442
Apsolu atlīdzību par labu uzvedību pie zobārsta		21 (12,28)	39 (19,90)	0,049
Domāju, ka nav nepieciešams sagatavoties		17 (9,94)	18 (9,18)	0,805
Cita atbilde		6 (3,51)	10 (5,10)	0,456

Kontroles grupā vecāki uzskatīja, ka par zobu kopšanu un veselīgu uzturu vajadzētu pastāstīt zobārstam, zobu higiēnistam un tad ģimenes ārstam ($p = 0,037$; $p = 0,048$; $p = 0,033$).

Sagatavojot bērnu zobārsta apmeklējumam šķeltnes grupā biežākā atbilde bija – vecāki mierina, ka zobārsts tikai apskatīs, salīdzinot ar kontroles grupu ($p = 0,002$). Taču kontroles grupā biežākā atbilde, – ka vairāk nav nepieciešama sagatavošanās, taču statistiski nozīmīga atšķirību starp šķeltnes un kontroles grupām nebija. Kontroles grupā vecāki vairāk atbildēja, ka lasa grāmatas, pārrunā redzēto un lasīto, salīdzinot ar šķeltnes grupu ($p = 0,002$).

Neskatoties uz to, ka atsevišķi ēšanas paradumi (cik reizes dienā ēd; vai našķojas starp ēdienreizēm un cik reizes; kas dod saldumus un kādos gadījumos; kādus dzērienus labprāt lieto) un zobu tīrīšanas paradumi (kas tīra zobus; cik reizes dienā tīra zobus; kādu zobu pastu lieto; kādus palīg līdzekļus lieto zobu tīrīšanai; zobārsta / higiēnista apmeklējums) un vecāku izglītība dažās pozīcijās statistiski ticami atšķīrās starp šķeltnes un kontroles grupu (skat. 23., 24., 25. tabulu), iekļaujot tos daudzfaktoru regresijas analīzē, neviens no šiem faktoriem neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību ar mutes veselības rādītājiem (kariesa intensitāte, asiņošanas un aplikuma indeksi).

3.3. Trešā daļa – ģenētisko marķieru izpēte bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

3.3.1. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām

Pētījumā tika iekļauti 283 indivīdi. Pētāmajā grupā bija 93 bērni ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm – 53 (56,99%) zēni un 40 (43,01%) meitenes. Kontroles grupā 190 indivīdi bez strukturālām anomālijām – 83 (43,68%) zēni un 107 (56,32%) meitenes. Zēniem šķeltnes bija biežāk kā meitenēm ($p = 0,035$). Lūpas un aukslēju šķeltne (CLP) bija 41 zēnam un 20 meitenēm; lūpas ar vai bez alveolārā izauguma šķeltne (CL±A) bija 7 zēniem un 15 meitenēm; izolēta aukslēju šķeltne (CP) bija 5 zēniem un 5 meitenēm.

Zobu anomālijas ārpus šķeltnes apvidus bija 13 (13,98%) bērniem. Biežākā zobu anomālija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm bija hipodontija ($n = 10$; 10,75%). Pētāmās grupas bērni ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm raksturojums parādīts 27. tabulā.

27. tabula

Bērnu ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm grupas klīniskais raksturojums

	n	%
Šķeltnes veids		
CL±A	22	23,66
CLP	61	65,59
Izolēta CP	10	10,75
CL±A un CLP	83	89,25
Šķeltnes puse		
Labā	21	22,58
Kreisā	46	49,46
Divpusēja	16	17,21
Zobu anomālijas ārpus šķeltnes apvidus		
Ir	13	13,98
Nav	80	86,02
Hipodontija ārpus šķeltnes apvidus		
Ir	10	10,75
Nav	83	89,25
Virsskaita zobi ārpus šķeltnes apvidus		
Ir	1	1,08
Nav	92	98,92
Mikrodontija ārpus šķeltnes apvidus		
Ir	2	2,15
Nav	91	97,85

Visi pētījumā iekļautie ģenētiskie marķieri bija līdzsvarā pēc Hārdija – Veinberga vienādojuma. Alēļu un genotipu biežuma sadalījums starp pētījumā iekļautajiem indivīdiem parādīts 28. tabulā.

Genotipu un alēļu sadalījums

Šķeltnu veidu apakšgrupas	Genotips n (%)			<i>p</i> vērtība	Alēle n (%)		<i>p</i> vērtība	OR (CI 95%)
AXIN2 rs2240308								
	AA	AG	GG		A	G		
Kontroles grupa	50 (27,3)	96 (52,5)	37 (20,2)	–	196 (53,6)	170 (46,4)	–	–
Šķeltnes grupa	23 (25,8)	42 (47,2)	24 (27,0)	0,451	88 (49,4)	90 (50,6)	0,367	0,85 (0,58–1,23)
CL±A un CLP	21 (26,6)	36 (45,6)	22 (27,8)	0,375	78 (49,4)	80 (50,6)	0,378	0,85 (0,57–1,25)
Izolēta CP	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)	0,864	10 (50,0)	10 (50,0)	0,756	0,87 (0,32–2,32)
Vienpusējas	19 (29,7)	28 (43,8)	17 (26,6)	0,454	66 (51,6)	62 (48,4)	0,697	0,92 (0,60–1,41)
Divpusējas	2 (13,3)	8 (53,4)	5 (33,3)	0,339	2 (40,0)	8 (60,0)	0,152	0,58 (0,25–1,31)
Visas šķeltnes ar zobu anomālijām	3 (23,1)	6 (46,2)	4 (30,7)	0,663	2 (46,2)	4 (53,8)	0,465	0,74 (0,31–1,76)
Visas šķeltnes ar hipodontiju	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)	0,727	9 (45,0)	1 (55,0)	0,455	0,71 (0,26–1,90)
AXIN2 rs11867417								
	CC	CT	TT		C	T		
Kontroles grupa	88 (47,8)	74 (40,2)	22 (12,0)	–	250 (67,9)	118 (32,1)	–	–
Šķeltnes grupa	41 (44,1)	39 (41,9)	13 (14,0)	0,806	121 (65,1)	65 (34,9)	0,495	0,88 (0,60–1,30)
CL±A un CLP	37 (44,6)	36 (43,4)	10 (12,0)	0,874	110 (66,3)	56 (33,7)	0,703	0,93 (0,62–1,39)
Izolēta CP	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	0,250	11 (55,0)	9 (45,0)	0,229	0,58 (0,21–1,56)
Vienpusējas	30 (44,8)	31 (46,2)	6 (9,0)	0,630	91 (67,9)	43 (32,1)	0,995	1,00 (0,64–1,56)
Divpusējas	7 (43,7)	5 (31,3)	4 (25,0)	0,320	19 (59,4)	13 (40,6)	0,322	0,69 (0,31–1,54)
Visas šķeltnes ar zobu anomālijām	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)	0,321	16 (61,5)	10 (38,5)	0,500	0,76 (0,31–1,85)
Visas šķeltnes ar hipodontiju	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	0,455	12 (60,0)	8 (40,0)	0,460	0,71 (0,26–1,95)

<i>CDH1</i> rs9929218								
	AA	AG	GG		A	G		
Kontroles grupa	16 (8,7)	70 (38,0)	98 (53,3)	–	102 (27,7)	66 (72,3)	–	–
Šķeltnes grupa	8(8,6)	40 (43,0)	45 (48,4)	0,715	56 (30,1)	30 (69,9)	0,556	1,12 (0,75–1,69)
CL±A un CLP	7 (8,4)	34 (41,0)	42 (50,6)	0,901	48 (28,9)	118 (71,1)	0,775	1,06 (0,69–1,62)
Izolēta CP	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)	0,337	8(40,0)	12 (60,0)	0,235	1,74 (0,63–4,73)
Vienpusējas	4 (6,0)	28 (41,8)	35 (52,2)	0,724	36 (26,9)	98 (73,1)	0,850	0,96 (0,60–1,53)
Divpusējas	3 (18,8)	6 (37,5)	7 (43,7)	0,402	12 (37,5)	20 (62,5)	0,239	1,56 (0,69–3,51)
Visas šķeltnes ar zobu anomālijām	2 (15,4)	4 (30,8)	7 (53,8)	0,681	8 (30,8)	18 (69,2)	0,737	1,16 (0,45–2,93)
Visas šķeltnes ar hipodontiju	1 (10,0)	3 (30,0)	6 (60,0)	0,877	5 (25,0)	15 (75,0)	0,791	0,87 (0,27–2,64)
<i>IRF6</i> rs642961								
	AA	AG	GG		A	G		
Kontroles grupa	1(0,5)	53 (29,0)	129 (70,5)	–	55 (15,0)	311 (85,0)	–	–
Šķeltnes grupa	4 (4,8)	31 (37,4)	48 (57,8)	0,016	39 (23,5)	127 (76,5)	0,017	1,74 (1,07–2,82)
CL±A un CLP	4 (5,4)	29 (39,2)	41 (55,4)	0,006	37 (25,0)	111 (75,0)	0,007	1,88 (1,15–3,01)
Izolēta CP	0	2 (22,2)	7 (77,8)	0,882	2 (11,1)	16 (88,9)	0,483	0,71 (0,11–3,34)
Vienpusējas	3 (5,1)	24 (40,7)	32 (54,2)	0,009	30 (25,4)	88 (74,6)	0,009	1,93 (1,13–3,28)
Divpusējas	1 (6,7)	5 (33,3)	9 (60,0)	0,065	7 (23,3)	23 (76,7)	0,228	1,72 (0,64–4,48)
Visas šķeltnes ar zobu anomālijām	1 (7,7)	3 (23,1)	9 (69,2)	0,045	5 (19,2)	21 (80,8)	0,365	1,35 (0,42–3,99)
Visas šķeltnes ar hipodontiju	1 (10,0)	3 (30,0)	6 (60,0)	0,015	5(25,0)	15 (75,0)	0,184	1,88 (0,57–5,84)

CI 95% – 95% konfidences intervāls jeb ticamības intervāls (angļu val., *confidence interval*);
Visas šķeltnu grupas tika salīdzinātas ar kontroles grupu

AXIN2 gēnā (rs2240308 un rs11867417) un *CDH1* gēnā (rs9929218) netika pierādīta saistība ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. *IRF6* gēna ģenētiskais marķieris rs642961 atklāja statistiski nozīmīgu asociāciju ar zobu anomālijām un iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. *IRF6* gēnaģenētiskā marķiera rs642961 A alēle palielina risku iedzimtām

nesindromālām šķeltnēm (OR=1,74; CI 95% 1,07–2,82; $p=0,017$). Sadalot pa šķeltnu veidiem, saistība saglabājās CL \pm A un CLP šķeltnu apakšgrupā (OR= 1,88; CI 95% 1,15 – 3,01; $p = 0,007$) un vienpusēju šķeltnu apakšgrupā (OR = 1,93; CI 95% 1,13 – 3,28; $p = 0,009$).

3.3.2. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar kariesu

Pētījumā tika iekļauti 69 bērni (46 zēni un 23 meitenes) ar nesindromālām šķeltnēm. Pētījuma kopas raksturojums parādīts 29. tabulā.

29. tabula

Kariesa intensitātes līmeņu sadalījums pēc vecuma grupas un kpez+KPEz (kariozs, plombēts, ekstrahēts zobs) rādītāja

Apakšgrupas Kariesa intensitātes līmeņi	Ind. skaits	Dzimums		kpez+KPEz		kpez+KPEv	
		Zēni	Meitenes	Vidējais (\pm SN)	minimālā/ maksimālā vērtība	Vidējais (\pm SN)	minimālā/ maksimālā vērtība
2 – 3 g.v. bērni	37	28	9	2,97 (3,88)	0/15	5,68 (11,99)	0/65
Zems un vidējs: kpez = 0–1	17	11	6				
Augsts kariess: Kpez \geq 2	20	17	3				
6 – 12 g.v. bērni	32	18	14	7,25 (3,2)	0/14	13,12 (9,01)	0/35
Zems un vidējs: kpez+KPEz = 0–7	18	13	5				
Augsts kariess: kpez+KPEz \geq 8	14	5	9				

Ind. skaits – indivīdu skaits

Statistiski nozīmīgas atšķirības starp dzimumu un kariesa intensitātes rādītāju netika atrastas. Vecuma grupā 2 – 3g.v. vidējais kpez zēniem bija 3,2 (\pm SN 3,9) un meitenēm 2,2 (\pm SN 3,8) ($p = 0,51$). Vecuma grupā 6 – 12g.v. vidējais kpez+KPEz zēniem bija 6,55 (\pm SN 3,1) un meitenēm 8,1 (\pm SN 3,3) ($p = 0,17$).

Arī starp kariesa intensitātes rādītāju un šķeltnes veidu netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības. Vidējais kpez+KPEz bērniem ar CLP šķeltni bija 4,6 (\pm SN 3,9), ar CL \pm A šķeltni 5,1 (\pm SN 4,1) un ar izolētu CP šķeltni 5,4 (\pm SN 4,7) ($p = 0,785$). Vidējais kpez+KPEv bērniem ar CLP šķeltni bija 8,1 (\pm SN 8,7), ar CL \pm A šķeltni 8,2 (\pm SN 9,5) un ar izolētu CP šķeltni 11,3 (\pm SN 15,3) ($p = 0,55$).

Abi (rs11362, rs1800972) pētījumā iekļautie ģenētiskie marķieri bija līdzsvarā pēc Hārdija – Veinberga vienādojuma. Alēļu biežuma sadalījums starp ģenētisko marķieru genotipiem un pētāmajām grupām parādīts 30. tabulā

DEFBI gēna ģenētisko marķieru alēļu un genotipu sadalījums pēc kariesa intensitātes rādītāja

Grupu sadalījums pēc kariesa intensitātes rādītāja	Genotips n (%)			<i>p</i> vērtība	Alēle n (%)		<i>p</i> vērtība	OR (CI 95%)
DEFBI rs11362								
	GG	AG	AA		G	A		
Zemas un vidējas kariesa intensitātes grupa	7 (20,0)	21 (60,0)	7 (20,0)	0,047	35 (50,0)	35 (50,0)	0,224	1,52 (0,77–2,98)
Augsta kariesa intensitātes grupa	15 (44,1)	11 (32,4)	8 (23,5)		41 (60,3)	27 (39,7)		
DEFBI rs1800972								
	CC	CG	GG		C	G		
Zemas un vidējas kariesa intensitātes grupa	1 (2,9)	14 (40,0)	20 (57,1)	0,703	16 (22,9)	54 (77,1)	0,910	1,05 (0,44–2,51)
Augsta kariesa intensitātes grupa	2 (5,9)	11 (32,4)	21 (61,8)		15 (22,1)	53 (77,9)		

CI 95% – 95% konfidences intervāls jeb ticamības intervāls (angļu val., *confidence interval*)

Statistiski nozīmīga atšķirība tika atrasta starp kariesa intensitātes rādītājgrupām ģenētiskā marķiera rs11362 genotipa sadalījumā ($p = 0,047$). Pārbaudot datus recesīvajā modelī (GG vs AG+AA), genotipa GG gadījumā izredzes palielinājās vairāk nekā 3 reizes augstas kariesa intensitātes grupā ($p = 0,031$; OR = 3,16; CI 95% 0,97 – 10,62).

4. DISKUSIJA

Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrs ir vienīgā ārstniecības vieta Latvijā, kur bērniem ar iedzimtām šķeltnēm tiek sniegta daudzpusīga ārstēšana. Centrs darbojas jau vairāk nekā 50 gadus, taču apkopota informācija par zobu anomālijām un mutes veselību bērniem ar iedzimtām šķeltnēm nav pieejama.

Veiktā pētījuma grupa nepārstāv visus bērnus ar iedzimtām šķeltnēm. No pētījuma izslēgti bērni ar sindromālām šķeltnēm un analizēti tikai bērni ar nesindromālām jeb izolētām šķeltnēm, kas pēc literatūras datiem ir aptuveni 70%.

Lai noteiktu zobu anomālijas, tika analizēta dentālā anamnēze klīniskajās kartēs un rentgenoloģiskie uzņēmumi. Šī pētījuma pirmajā daļā aprakstīta bērnu ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm paraugkopa, kuru izmantoja zobu anomāliju noteikšanā. Dati no zinātniskā pētījuma projekta "Kraniocefālā morfoģenēzē iesaistīto un orofaciālām šķeltnēm predisponējošo gēnu identifikācija cilvēka genomā" nodrošināja sindromālo šķeltnu izslēgšanu no kopējās šķeltnu grupas, analizē iekļaujot tikai nesindromālas šķeltnes.

Veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka meitenēm biežāk novēroja izolētas aukslēju šķeltnes (CP), bet zēniem lūpas un aukslēju šķeltnes (CLP), turklāt biežāk šķeltnes novēroja kreisajā pusē. Šis novērojums sakrīt ar citās valstīs veiktajiem līdzīgiem pētījumiem. Pētījumos, kuros aprakstītas iedzimtās nesindromālas šķeltnes, minēts, ka bērniem ar vienpusēju šķeltni kreisajā pusē tās sastop biežāk nekā labajā pusē un to attiecība ir 2:1 (*Dewinter et al., 2003; Akcam et al., 2010*). Mūsu pētījuma rezultāti parādīja līdzīgu attiecību 2,1:1.

Bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm dažādas zobu anomālijas novēro biežāk, salīdzinot ar populācijas datiem kopumā (*Ranta and Rintala, 1982; Ribeiro et al., 2003*). Pētījumā tika konstatēts, ka no visiem 126 bērniem vismaz viena zoba anomālija tika novērota 61,91% bērnu ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. *Akcam* ar līdzautoriem konstatēja, ka vismaz viena zoba anomālija tika novērota daudz biežāk. Lai gan šajā pētījumā, līdzīgi kā mūsu pētījumā, iekļauti visi šķeltnu veidi, tomēr izolētas aukslēju šķeltnes tika iekļautas divas reizes mazāk (tikai 8,2%), un pētītie zobu anomāliju veidi ir daudz vairāk (piemēram, emaljas hipoplāzija, sakņu garumi, attīstības anomālijas), kas, iespējams, izskaidro, kāpēc vismaz viena zoba anomālija atrasta 96,7% (*Akcam et al., 2010*).

Vairāk zobu anomālijas bija izplatītas klīniski smagākos šķeltnes veidos, piemēram, bērniem ar vienpusēju (75%) un divpusēju (87,5%) CLP šķeltni. Šķeltnes smaguma pakāpe ietekmē arī zobu anomāliju attīstību šķeltnes apvidū (*Ranta, 1988; Shapira et al., 2000; Dewinter et al., 2003*). Zobu anomālijas novēro gan piena (*Kraus et al., 1966; Vastardis,*

2000), gan pastāvīgajā sakodienā (*Graber, 1978; Bartzela et al., 2010*) un ir sastopamas gan augšžoklī, gan apakšžoklī. Tomēr pastāvīgajā sakodienā tās sastop ievērojami biežāk, un tās atrodas augšžoklī šķeltnes apvidū (*Schutte et al., 1999; Ribeiro et al., 2002; Ribeiro et al., 2003*). Arī šajā pētījumā zobu anomālijas biežāk tika novērotas augšžoklī šķeltnes apvidū.

Jaunākie dati liecina, ka zobu anomāliju noteikšana ārpus šķeltnes rajona ir svarīgs klīniskais papildmarķieris, un to lieto trīs galveno šķeltnu veidu (CL±A; CLP; CP) subfenotipēšanā (*Letra et al., 2007*). Sīkāks šķeltnu veidu sadalījums, iekļaujot zobu anomālijas, tiek izmantots jaunu šķeltnu gēnu identifikācijā (*Letra et al., 2007; Menezes and Vieira, 2008*).

Literatūrā ir aprakstīts, ka bērniem ar šķeltnēm hipodontija, mikrodontija un virsskaita zobi ir biežāk sastopamās zobu anomālijas (*Eerens et al., 2001; Ribeiro et al., 2002; Dewinter et al., 2003; Albashaireh u.c., 2006; Menezes and Vieira, 2008; Tortora et al., 2008; Vieira et al., 2008b; Akcam et al., 2010; Al Jamal et al., 2010*).

Hipodontijas biežums populācijā dažādos pētījumos tiek minēts 3 – 10% robežās (*Graber, 1978; Schutte and Murray, 1999; Arte et al., 2001; Eerens et al., 2001*). Mūsu pētījuma rezultāti uzrādīja, ka hipodontijas biežums bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm ir 29,37%. Literatūrā aprakstītos pētījumos augšžokļa laterālā incisīva trūkums ir biežāk sastopamā zobu anomālija bērniem ar CLP šķeltni (*Akcam et al., 2010; Bartzela et al., 2010*). To varētu izskaidrot ar kaula deficītu aukslējās priekšzobu rajonā, tāpēc arī hipodontiju biežāk novēro tieši šķeltnes apvidū. Zobu trūkums šķeltnes apvidū norāda, ka šķeltnes un zobu anomāliju attīstība varētu būt saistītas (*Hovorakova et al., 2006*).

Pētnieki uzskata, ka zobu trūkums pretējā šķeltnes pusē nozīmē divpusēju šķeltnu slēpto variantu (*Menezes and Vieira, 2008; Akcam et al., 2010*). Hipodontijas biežums ārpus šķeltnes apvidus mūsu pētījumā ir 9,52%, bet citu autoru raksturojums ir 27,2% (*Dewinter et al., 2003*) un 12,5 līdz 52,8% robežās atkarībā no atrašanās vietas (priekšzobu, premolāru vai molāru apvidus) (*Akcam et al., 2010*) un pētāmās paraugkopas iesaistītajiem šķeltnu veidiem.

Literatūras dati par virsskaita zobiem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm ir atšķirīgi. Dažādos pētījumos virsskaita zobi tiek uzskatīti par otru biežāk sastopamo zobu anomāliju (*Ribeiro et al., 2003*). Šajā pētījumā virsskaita zobu biežums ir 7,94%, taču citos pētījumos to biežums ir no 7,3 (*Tortora et al., 2008*) līdz 25,6% (*Kraus et al., 1966*). Arī šīs biežuma svārstības skaidrojamas ar pētījuma dažādo specifiku jeb dizainu. Piemēram, *Tortora* ar līdzautoriem (*Tortora et al., 2008*) pētīja tikai virsskaita zobu biežumu laterālajiem incisīviem, bet citi autori aprakstīja virsskaita zobu biežumu tikai noteiktam šķeltnes veidam (*Akcam et al., 2010; Al Jamal et al., 2010*). Biežāk virsskaita zobus novēro bērniem ar CL vai

CLP šķeltni (*Fishman, 1970; Ranta, 1988; Tsai et al., 1998*) un retāk bērniem ar izolētu CP šķeltni (*Fishman, 1970; Larson et al., 1998*). Mūsu pētījumā, līdzīgi kā *Slayton* un līdzautoru pētījumā, bērniem ar izolētu CP virsskaita zobus nenovēroja (*Slayton et al., 2003*).

Arī literatūras dati par mikrodontijas biežumu ir dažādi. Mikrodontijas biežums dažādos populāciju pētījumos tiek aprakstīts no 1,5 līdz 2,9%. Mūsu pētījumā mikrodontiju bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm novēroja 28,57%. Mikrodontiju biežāk novēroja šķeltnes apvidū augšžokļa laterāliem incisīviem, un tie ir īlēnveida jeb samazinātas formas (*Ranta, 1986*). Literatūrā tās biežums bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm ir no 4,5 līdz 37% (*Kraus et al., 1966; Tortora et al., 2008*) un arī šīs biežuma svārstības varētu izskaidrot ar pētījumu dizaina dažādību.

Pētījuma otrajā daļā par mutes veselību ir pētīta izveidotā noteiktā vecuma paraugkopa, taču pētījuma rezultāti ir pilnībā attiecināmi uz visu bērnu ar nesindromālām šķeltnēm populāciju attiecīgajā vecuma grupā, jo pārstāv 77,7% no visiem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm šajā vecuma grupā (pēc Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centra datubāzes un Centrālās Statistikas pārvaldes datu analīzes).

Zobu kariess vēl arvien ir visizplatītākā saslimšana visā pasaulē (*Marthaler et al., 1996*). Literatūras datu par kariesa intensitāti bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm ir maz, un tie ir dažādi. Vairāk tiek pētīta kariesa intensitāte pastāvīgajos zobos. Tiek aprakstīts, ka bērniem ar iedzimtām šķeltnēm ir augstāka kariesa intensitāte nekā bērniem bez šķeltnēm (*Dahllof et al., 1989; Bokhout et al., 1996; Paul and Brandt, 1998; Hewson et al., 2001; Ahluwalia et al., 2004; Besseling and Dubois, 2004; Kirchberg et al., 2004; Al-Wahadni et al., 2005; Cheng et al., 2007; Al-Dajani, 2009*). Tas varētu būt saistīts ar dažādām citām zobu patoloģijām, piemēram, emaljas hipoplāziju, zobu saspīestību, augšžokļa kaula deficītu, ierobežotu piekļušanu zobiem šķeltnes apvidū, veicot higiēnu, jo pēc ķirurģiskām operācijām veidojas rētaudi lūpā (*Stec-Slonicz et al., 2007; Menezes and Vieira, 2008; Zhu et al., 2010*). *Haslōf* un *Twetman* (*Haslōf and Twetman, 2007*) veiktais sistematizētais pārskata pētījums neapstiprināja, ka kariess ir vairāk sastopams bērniem ar šķeltnēm.

Mūsu pētījumā kariesa izplatība kopumā ir lielāka kontroles grupā. To varētu skaidrot, ka par kontroles grupu tika izraudzīti bērni, kas apmeklēja Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļupēc nejaušības principa, taču bieži šo nodaļu apmeklē bērni no visas Latvijas ar dažādām mutes dobuma saslimšanām. Taču, salīdzinot rezultātus ar Latvijā veiktajiem pētījumiem par kariesa izplatību, 2 – 3 un 6 – 7 gadu vecuma grupās, kariesa izplatība lielāka bija šķeltnes grupā, turpretī kariesa izplatība 11 – 12 gadu vecuma grupā bija līdzīga

(*Bjarnason et al.*, 1995; *Bērziņa and Care*, 2003; *Henkuzena et al.*, 2004; *Gudkina and Brinkmane*, 2010; *Skrīvele et al.*, 2013).

Kā liecina iepriekš veiktie pētījumi Latvijā (*Henkuzena and Care*, 2002; *Henkuzena et al.*, 2004), piena zobi tiek ārstēti maz. Mūsu pētījumā novēro mazāku kariesa intensitāti 2 – 3 gadus veciem bērniem, salīdzinot ar kontroles grupu. To varētu skaidrot ar aizkavētu zobu šķilšanos. Pēc literatūras datiem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm novēro aizkavētu zobu šķilšanos no 3 līdz 7 mēnešiem, bet pie smagākām šķeltnēm vēl ilgāk (*Ranta*, 1986). Otrs skaidrojums – plānveida ķirurģiskas operācijas aptuveni 3 gada vecumā, līdz ar to lielāka uzmanība tiek pievērsta mutes veselībai.

Pētījumā par kariesa izplatību piena zobos *Bokhoutar* līdzautoriem (*Bokhout et al.*, 1997) atzīmē, ka bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm kariozās zobu virsmas novēro 3,5 reizes biežāk nekā kontroles grupai. Mūsu pētījumā kariozās zobu virsmas vairāk novēroja kontroles grupas bērniem, taču būtiskas atšķirības nebija. *Ankola* ar līdzautoriem pētījumā (*Ankola et al.*, 2005) Indijā par piena zobu veselību bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm 2 – 3 gadu vecumā kpe indekss (5,26) bija 1,5 reizes lielāks nekā mūsu pētījumā (kpe = 3,49). Turpretīm, salīdzinot ar *Skrīvele* un līdzautoru (*Skrīvele et al.*, 2013) veikto pētījumu par 2 – 3 gadus veciem bērniem Rīgas pirmsskolas izglītības iestādēs, kpe indekss zobiem (kpez = 1,16) bija divas reizes mazāks, salīdzinot bērnus ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm (kpez = 3,49).

Arī agrīna ortodontiskā ārstēšana var veicināt agrīnu kariogēno baktēriju kolonizēšanos, tādejādi veicinot kariesa uzņēmību un kariesa izplatību vēlāk – bērna dzīves laikā (*Alaluusua and Renkonen*, 1983). Piedzimstot bērnam ar šķeltni, vecāki ir nomākti un nobažījušies par bērna vispārējo augšanu un attīstību un mutes veselībai tiek veltīta nepietiekama uzmanība (*Cheng et al.*, 2007). Lai gan mūsu pētījumā bērniem ar šķeltnēm zobu veselība ir labāka, salīdzinot ar bērniem bez šķeltnes, kas apmeklēja RSU Stomatoloģijas institūta bērnu nodaļu, tomēr, salīdzinot ar Latvijā veiktajiem pētījumiem, bērniem ar šķeltnēm zobu veselība ir sliktāka.

Mūsu pētījumā kariesa intensitāte pastāvīgajā sakodienā starp šķeltnes un kontroles grupām kopumā ir līdzīga, bet piena sakodienā šķeltnes grupā kariesa intensitāte ir zemāka, salīdzinot ar kontroles grupu. *Tannure* ar līdzautoriem (*Tannure et al.*, 2012a) aprakstītajā pētījumā Riodežaneiro, Brazīlijā par kariesa intensitāti novēroja līdzīgas tendences, lai gan pētījuma dizains ir atšķirīgs (pētīti piena un pastāvīgie zobi bērniem vecumā no 5 – 19 gadiem; kpez 1,68; KPEz 1,20).

Literatūrā ir arī dati, kas norāda, ka nav atšķirības kariesa intensitātē starp bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm un kontroles grupu (*Lauterstein and Mendelsohn, 1964; Lucas et al., 2000; Hewson et al., 2001*). Taču šie dati ir attiecināmi uz pastāvīgajiem zobiem.

Lai gan mūsu pētījumā kariesa intensitāte, salīdzinot ar citām valstīm, ir lielāka, tomēr to iespējams izskaidrot ar atšķirīgo pētījuma dizainu, jo ir ņemtas atšķirīgas vecuma grupas vai apvienotas lielākas vecuma grupas (*Zhu et al., 2004*), vai arī pētīti piena un pastāvīgie zobi dažādās vecuma grupās kopā (*Tannure et al., 2012a*).

Pētot mutes veselības paradumus kopumā, atšķirības starp šķeltnes grupu un kontroles grupu nenovēro (*Zhu et al., 2004; Tannure et al., 2012a*). Arī mūsu pētījumā šie dati, salīdzinot ar kontroles grupu, bija līdzīgi.

Pētījumā netika pielietota rentgenoloģiska izmeklēšana, tādēļ ir varbūtība, ka apmēram 10% no zobu bojājumiem netika pamanīti, kā noteikts PVO rekomendācijās (*Mestriner et al., 2006*). Turklāt gandrīz visos epidemioloģiskajos pētījumos par zobu kariesu salīdzināšanu šķeltnēm bērniem un bērniem bez šķeltnēm rentgenoloģiska izmeklēšana kariesa diagnosticēšanai netika veikta (*Lucas et al., 2000; Hewson et al., 2001; Kirchberg et al., 2004; Al-Wahadni et al., 2005; Zhu et al., 2010*). *Gudkina* un *Brinkmane* ir vienīgais pētījums Latvijā, kur tika izmantota rentgenoloģiska izmeklēšana, un tas parādīja augstāku kariesa intensitāti, salīdzinot ar citiem pētījumiem (*Gudkina and Brinkmane, 2010*).

Literatūrā ir maz datu par zoba aplikuma un smaganu veselības novērtējumu bērniem ar iedzimtām nesindromālam šķeltnēm. Bieži vien datus nevar salīdzināt, jo autoriem ir dažādi pētījuma dizaini. Piemēram, *Chopra* ar līdzautoriem (*Chopra et al., 2014*) pētīja 4 – 6 gadus vecus bērnus Indijā, kur aplikuma un asiņošanas indekss šķeltnes grupā lielāks, salīdzinot ar kontroles grupu. Mūsu pētījumā 6 – 7 gadus veciem bērniem šie indeksi šķeltnes grupā bija mazāki, salīdzinot ar kontroles grupu. Iespējams, tas ir tādēļ, ka Latvijā ir viens Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrs, kur bērniem ar iedzimtām šķeltnēm tiek sniegta aprūpe jau no dzimšanas un bērni uz multidisciplinārām konsultācijām nāk regulāri. Bieži vien epidemioloģiskajos pētījumos, novērtējot bērnu ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm mutes veselības stāvokli, nav iekļauta kontroles grupa (*Paul and Brandt, 1998; Turner et al., 1998; Bian et al., 2001*).

Kraniofaciālā attīstība ir ļoti komplekss fenomens, kas ietver daudzus bioloģiskos procesus. Zoba aizmetņa attīstībai, lūpu un aukslēju attīstībai ir cieša embrionāla saistība gan laika ziņā, gan pēc anatomiskās atrašanās vietas, gan ģenētiska saistība (*Stahl et al., 2006; Letra et al., 2007; Vieira et al., 2008c*). *AXIN2* gēns ir negatīvs regulators Wnt signālkaskādes ceļā, kas regulē embrionālo attīstību un organoģenēzi (*Letra et al., 2009*). Mutācijas *AXIN2* gēnā tiek saistītas ar ģimenes vai sporādisku zoba trūkumu – hipodontiju (*Lammi et al., 2004*;

Mostowska et al., 2006). Hipodontija tiek novērota saistībā ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm (*Letra et al.*, 2007; *Vieira et al.*, 2007a; *Vieira et al.*, 2008d; *Letra et al.*, 2009). *CDHI* gēns ir specifiska kalcija jonu atkarīga adhēzijas molekula, kam nozīme epiteliālo šūnu attīstībā. Šim gēnam ir galvenā loma kraniofaciālā morfoģenēzē un aukslēju saplūšanā (*Letra et al.*, 2009; *Song and Zhang*, 2011). Lai gan gēnu *AXIN2* un *CDHI* asociācijas un saistības pētījumos tiek aprakstīta šo gēnu saistība ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm un hipodontiju, tomēr mūsu pētījumā šāda saistība netika atrasta. Taču nevar izslēgt, ka pētāmās grupas jauda bija pārāk maza, lai varētu izvērtēt šo gēnu marķieru nozīmi.

Lai gan daudzi pētījumi ir pierādījuši *IRF6* gēna saistību ar lūpu un aukslēju šķeltnēm (*Zucchero et al.*, 2004; *Park et al.*, 2007; *Rahimov et al.*, 2008; *Birnbaum et al.*, 2009; *Pan et al.*, 2010; *Wu et al.*, 2010; *Letra et al.*, 2012b), tomēr tikai dažos uzmanība tika vērsta uz rs642961 ģenētisko marķieri. *Rahimov* un līdzautori (*Rahimov et al.*, 2008) pirmie identificēja šo variantu saistību ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm nozīmi eiropiešiem, kurā A alēle bija ievērojami vairāk pārmantota Eiropas izcelsmes ģimenēs. Šis marķieris izmaina *IRF6* gēna funkciju, kas tika pārbaudīts dažādos pētījumos (*Birnbaum et al.*, 2009; *Pan et al.*, 2010), turpretim pētījumos citās populācijās, kur tika pētīta šī asociācija, to neapstiprināja (*Paranaiba et al.*, 2008). Polimorfisms *IRF6* gēnā atrodas starp *IRF6* un *DIEXF* (angļu val. *digestive organ expansion factor homolog*) gēniem, iespējams tam ir regulatora iedarbība uz transkripcijas faktoru AP-2. Tas, savukārt, traucē pareizu gēna *IRF6* ekspresiju. Mūsu pētījumā tika apstiprināta saistība starp rs642961 marķieri un šķeltnēm, kas tika atrasta iepriekš veiktajos pētījumos (*Rahimov et al.*, 2008; *Birnbaum et al.*, 2009; *Pan et al.*, 2010; *Mostowska et al.*, 2010; *Wu et al.*, 2010).

Vieira un līdzautori (*Vieira et al.*, 2007a; *Vieira et al.*, 2008c; *Vieira et al.*, 2008d) iepriekš norādīja, ka *IRF6* gēnam ir saistība ar izolētu hipodontiju. Turklāt tika parādīta tendence saistībai starp dažiem aukslēju mīksto audu kroku veidiem (angļu val. *palatine rugae patterns*) un *IRF6* variantiem (*Murdoch et al.*, 2009). Mūsu pētījumā *IRF6* gēna marķiera rs642961 genotips AA ir 20 reizes biežāk novērots indivīdiem ar šķeltnēm saistībā ar hipodontiju salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Viena no problēmām ģenētiskajos pētījumos, sarežģītu multifaktoriālu slimību izpētē, kā, piemēram, kariess, ir fakts, ka daudzi ģenētiskie un vides faktori, kā arī to mijiedarbība veicina uzņēmību pret šo slimību. Svarīga ir detalizēta fenotipa noteikšana, pēc kā tiek veikts pētījums, un lielas datu kopas (*Vieira et al.*, 2007a). Pētot kariesu gan klīniskos, gan epidemioloģiskos pētījumos, nosaka kariesa intensitātes rādītāju (KPE indekss). Tas sniedz informāciju par slimības intensitāti, nosakot bojātos zobus un virsmas. Tālākai ģenētiskai izpētei bieži izdala kariesa intensitātes grupas pēc bojāto zobu skaita (*Vieira et al.*, 2008a;

Al-Dajani, 2009; Vieira et al., 2014). Arī mūsu pētījumā par ģenētisko marķieru saistību ar kariesu tika izvēlēts šāds sadalījums.

Ozturk un līdzautoru pētījumā (*Ozturk et al., 2010*) par kariesa attīstību uzsvēra *DEFBI* gēna svarīgumu, kas saistīts ar saimnieka un mikrobu mijiedarbību, un nozīmi kariesa attīstībā. Arī mūsu pētījuma daļa patiešām pastiprina šo uzskatu rezultātos: izmaiņām *DEFBI* promotera reģionā ir svarīga loma kariesa etioloģijā.

DEFBI gēna antimikrobaais peptīds mutē nodrošina pirmo aizsardzību pret plaša spektra patogēniem (*Dunsche et al., 2001; Ouhara et al., 2005; Dale et al., 2006; Rivas-Santiago et al., 2009; Gursoy and Könönen, 2012*). Lielās svārstības defensīna koncentrācijā siekalās un mutes dobuma audos varētu saistīt ar ģenētiskām variācijām saimniekā (*Dale et al., 2006; Rivas-Santiago et al., 2009*). Iepriekš veiktie pētījumi parādīja, ka polimorfisms gēna *DEFBI* promotera reģionā izmaina transkripcijas aktivitāti (salīdzinot šo reģionu ar savvaļas tipu) (*Sun et al., 2006; Milanese et al., 2007*). Šīs variācijas var būt saistītas ar atšķirībām kariesa izpausmē starp indivīdiem.

Arī vides faktori, piemēram, uzturs, atbilstoša izglītošana zobu tīrīšanas tehnikā, īpaši maziem bērniem ar iedzimtu nesindromālu šķeltni, intra orālu aparāturu lietošana un augsta dažādu zobu anomāliju izplatība (piemēram, hipodontija, virsskaita zobi, emaljas hipoplāzija), var veicināt palielinātu kariesa uzņēmību bērniem ar iedzimtu nesindromālu šķeltni (*Cheng et al., 2007*). Pētījumā, kurā tika analizētas četras ģeogrāfiski atšķirīgas vietas – Filipīnas, Gvatemala, Argentīna (*Jindal et al., 2011*) un Brazīlija (*Tannure et al., 2012a*), – neapstiprina hipotēzi, ka bērniem ar lūpu un aukslēju šķeltni ir lielāka kariesa esamība, salīdzinot ar vispārējo populāciju.

Iepriekš veiktie epidemioloģiskie pētījumi parādīja augstu kariesa esamību Latvijas bērniem (*Berzina and Care, 2003; Henkuzena et al., 2004; Gudkina and Brinkmane, 2008*). Lai gan bērnu bez kariesa izplatība starp bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm līdz 6 gadu vecuma grupā bija līdzīga ar populācijas datiem, tomēr vidējais kpež bija nedaudz augstāks bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. Svarīgi uzsvērt, ka šis salīdzinājums ir ar bērniem no Rīgas, Latvijas galvaspilsētas, pirmsskolas izglītības iestādēm. Mūsu pētījuma grupa ir no vienīgā centra Latvijā, kur ierodas bērni ar iedzimtām šķeltnēm, un tādēļ atspoguļo visu valsti. Bērziņas un Cares (*Bērziņa and Care, 2003*) pētījumā 11 un 13 gadus veciem bērniem vidējais KPEz un KPEv ir ievērojami zemāks Rīgā, salīdzinot ar pārējo Latvijas daļu.

Mūsu rezultāti parāda, ka polimorfisms rs11362 G–20–A promotera reģionā *DEFBI* gēnam ir saistība ar kariesa esamību bērniem ar lūpu un aukslēju šķeltni. *DEFBI* gēna

variāciju izpausme mutes dobumā var būt saistīta ar individuālu uzņēmību pret kariesu (*Chung et al.*, 2007). Mūsu pētījumā netika analizēta gēna un/vai proteīna izteiksme siekalās, tomēr turpmākos pētījumos vajadzētu apsvērt arī šīs analīzes, lai noskaidrotu saistību starp gēna *DEFBI* promotera reģiona ģenētiskām variācijām, defensīna koncentrāciju siekalās un uzņēmību pret kariesu.

Tas ir pirmais pētījums par zobu anomālijām un mutes veselību bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm Latvijā. Svarīgi, ka pētījumā pirmo reizi Latvijā noteikta zobu anomāliju un zobu kariesa saistība ar konkrētiem ģenētiskiem marķieriem. Tas ļauj izprast šīs sarežģītās patoloģijas daudz plašāk.

5. SECINĀJUMI

1. Bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm biežākās zobu anomālijas bija hipodontija un mikrodontija. Biežāk novēroja augšžokļa laterālā incisīva hipodontiju un mikrodontiju. Bērniem ar vienpusēju un divpusēju šķeltni zobu anomālijas bijasastopamas vairāk un biežāk tās bija hipodontija un mikrodontija. Ārpus šķeltnes apvidus novēroja tikai vienu zobu anomāliju – hipodontiju, un biežāk skartie zobi bija apakšžokļa otrie premolāri.
2. Bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm visās vecuma grupās novēroja zobu kariesu. Kariesa intensitāte bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm 2 – 3 gadu vecuma grupā bija mazāka; 6 – 7 gadu vecuma grupā lielāka un 11 – 12 gadu vecuma grupā līdzīga, salīdzinot ar kontroles grupu. Aplikuma un asiņošanas indekss bērniem ar šķeltnēm bija mazāks, salīdzinot ar kontroles grupu.
3. Mutes veselību ietekmējošie uzvedības faktori bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm kopumā bijalīdzīgi ar kontroles grupas bērniem. Pārsvārā bērni tīra zobus divas reizes dienā vai arī vienu reizi vakarā. Šķeltnes grupā zobu tīrīšana biežāk notiek vecāku uzraudzībā un bērniem biežāk bija bijusi vai pašreiz ir platīte zobu regulēšanai. Bērni abās grupās ēda trīs reizes dienā un našķojās starp ēdienreizēm. Vecāku zināšanas par mutes veselību kopumā bija līdzīgas.
4. *IRF6* gēna ģenētiskam marķierim rs642961 bija saistība ar zobu anomālijām un nesindromālām šķeltnēm. *AXIN2* gēnā (rs2240308 un rs11867417) un *CDHI* gēnā (rs9929218) netika pierādīta saistība ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm un zobu anomālijām.
5. *DEFBI* gēna ģenētiskam marķierim rs11362 bija saistība ar zobu kariesa attīstību bērniem ar nesindromālām šķeltnēm.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Sniedzot rekomendācijas Lūpas, aukslēju un šķeltņu centra uzskaitē esošajiem bērnu vecākiem par šķeltnes veidu, ārstēšanas gaitu, iespējamām zobu anomālijām, mutes dobuma kopšanu un veselīgiem ēšanas paradumiem jau agrīni (pirmā vizīte pie zobārsta būtu jāveic 1 gada vecumā, bet ne vēlāk kā 6 mēnešus pēc pirmā zoba izšķilšanās), varēs uzlabot bērnu mutes veselību kopumā.

2. Sekojot koordinētam multidisciplinārās Lūpas, aukslēju un šķeltņu centra komandas darbam, aprūpē iesaistītie speciālisti (mutes, sejas un žokļu ķirurgs, ortodonts, pediatrs, otorinolaringologs, kardiologs, logopēds ģenētiķis, bērnu zobārsts, zobu higiēnists, un citi speciālisti) varēs efektīvi sniegt nepieciešamo ārstēšanu bērniem ar iedzimtām šķeltnēm.

3. Zobārstam un zobu higiēnistam svarīgi ir veikt regulāru zobu pārbaudi, lai savlaicīgi novērstu kariesa attīstību, veiktu profilaksi, mutes dobuma sanāciju un mutes veselības uzlabošanu kopumā. Ķirurģiskā un ortodontiskā ārstēšana ir efektīvāka un mazāk sarežģīta, ja ir saglabāta laba mutes veselība. Rētas pēc ķirurģiskām operācijām šķeltnes apvidū var ierobežot augšlūpas kustības, tādēļ jābūt uzmanīgiem, veicot manipulācijas šajā apvidū. Kaula atbalsts šķeltnes apvidū ir nepietiekams, un bieži vien zobi šajā apvidū ir nepareizas formas un vairāk pakļauti kariesa attīstībai. Šajā apvidū īpaša uzmanība jāpievērš zobu tīrīšanai. Vecāki un bērni būtu jāapmāca, kā veikt zobu tīrīšanu – ieteicamas zobu tīrīšanu veikt ar mazu zobu birsti vai zobu birsti, kas paredzēta starpzobu spraugu tīrīšanai, jo īpaši, ja augšlūpa ir stingra un tās kustības ir ierobežotas. Pāragra piena zobu zaudēšana īpaši ir kontrindicēta augšžoklī, jo iespējams vietas zudums, padarot komplicētāku ortodontisko ārstēšanu, kas samazina ārstēšanas veiksmi kopumā.

4. Gēna *DEFB1* ekspresija mutes dobumā var būt saistīta ar individuālu uzņēmību pret kariesu, tādēļ nepieciešams veikt turpmākos pētījumus, nosakot defensīna koncentrāciju siekalās un uzņēmību pret kariesu. Iespējams nākotnē, apmeklējot zobārstu, lai noteiktu kariesa riska prognozi, bērniem veiks ģenētisko testēšanu. Ģenētiskie atklājumi varētu sniegt daudz uzlabojumu mutes veselības aprūpē. Ģenētisko riska faktoru identifikācija palīdzēs izvērtēt un identificēt riska pacientus, un labāk izprast gēnu ieguldījumu kariesa etiopatogēnēzē. Ja riskus varētu noteikt pirms izveidojas bojājumi zobos, tas palīdzētu ietaupīt resursus (laiku, izmaksas), lai izvairītos no zobu kariesa, kā arī atvieglotu pacienta sāpes un ciešanas.

7. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas starptautiski citējamos žurnālos

1. Krasone K., Lāce B., Akota I., Care R., Deeley K., Kuchler E.C., Vieira A.R. *IRF6* AP-2a binding site promoter polymorphism is associated with oral clefts in Latvia. // *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2014; 16: 132-6.
2. Krasone K., Lāce B., Akota I., Care R., Deeley K., Kuchler E.C., Vieira A.R. Genetic variation in the promoter region of beta-defensin 1 (*DEFB1*) is associated with high caries experience in children born with cleft lip and palate. // *Acta Odontol Scand* 2014 Apr; 72(3): 235-40.

Publikācijas RSU zinātniskajos rakstos

1. Krasone K., Care R., Akota I. Zobu anomāliju sastopamības biežums bērniem ar iedzimtām lūpu un aukslēju šķeltnēm Latvijā. // *RSU Zinātniskie raksti*, 2012; 2.sējums: 138-143.
2. Krasone K., Care R., Akota I. Kariesa intensitāte 2-3 gadus veciem bērniem ar iedzimtām lūpu un aukslēju šķeltnēm. // *RSU Zinātniskie raksti*, 2011; 1.sējums: 276-280.

Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. Krasone K., Care R., Akota I. Caries experience in children with cleft lip and palate in Latvia. // 25th Congress of IAPD, Glasgow, UK, 214 lpp. 2015.gada 1-4.jūlijs. Tēzes.
2. Krasone K., Care R., Akota I. Kariesa izplatība un intensitāte bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā. // *RSU Zinātniskā konference*, 308.lpp. 2015.gada 26., 27.marts. Tēzes.
3. Kalniņa J., Krasone K., Care R., Akota I. Kariesa intensitāte maiņas un pastāvīgajā sakodienā bērniem ar orofaciālām šķeltnēm Latvijā. // *RSU Zinātniskā konference*, 296.lpp. 2013.gada 21., 22.marts. Tēzes.
4. Krasone K., Lāce B., Kempa I., Piekuse L., Akota I., Barkāne B., Care R. Hipodontijas ģenētiskie pētījumi indivīdiem ar lūpu un/vai aukslēju šķeltni Latvijā. // *RSU Zinātniskā konference*, 320.lpp. 2012.gada 29., 30.martā. Tēzes.
5. Krasone K., Care R., Akota I. Caries experience of 2-3 year-old children with cleft lip and palate in Riga cleft lip and palate centre. // 23rd Congress of the International Association of Paediatric Dentistry, Athens, Greece, 2011.gada 15-18.jūnijs. Tēzes.
6. Krasone K., Care R., Akota I. Kariesa izplatība bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā. // *RSU Zinātniskā konference*, 327.lpp. 2011.gada 14., 15.aprīlis. Tēzes.

7. Krasone K., Care R., Akota I. Tooth agenesis in patients with orofacial clefts.// 7th congress of BAMPS, 48-49.lpp. 2010.gada 20-22.maijs. Tēzes
8. Krasone K., Care R., Akota I. Biežākās zobu patoloģijas bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā.// RSU Zinātniskā konference, 309.lpp. 2010.gada 18., 19.martā. Tēzes.

Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. Krasone K., Care R., Akota I. Caries experience in children with cleft lip and palate in Latvia. // 25th Congress of IAPD, Glasgow, UK, 2015.gada 1-4.jūlijs.
2. Krasone K., Care R., Akota I. Kariesa izplatība un intensitāte bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā. // RSU Zinātniskā konference, 2015.gada 26., 27.marts.
3. Krasone K., Care R., Akota I. Prevalence of dental anomalies in children with clefts in Latvia. // IADR/PER Congress in Dubrovnik, Croatia 2014.gada 9-13.septembris.
4. Krasone K., Lāce B., Akota I., Barkāne B., Deeley K., Kuchler E.C., Vieira A.R. Beta-defensin 1 (*DEFB1*) and caries in children born with clefts. // IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition in Seattle, Washington, USA 2013.gada 20-23.marts.
5. Krasone K., Lāce B., Kempa I., Piekuse L., Akota I., Barkāne B., Care R. Hipodontijas ģenētiskie pētījumi indivīdiem ar lūpu un/vai aukslēju šķeltni Latvijā.// RSU Zinātniskā konference, 2012.gada 29., 30.martā.
6. Krasone K., Care R., Akota I. Caries experience of 2-3 year-old children with cleft lip and palate in Riga cleft lip and palate centre. // 23rd Congress of the International Association of Paediatric Dentistry, Athens, Greece. 126 lpp. 2011.gada 15-18.jūnijs.
7. Krasone K., Care R., Akota I. Kariesa izplatība bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā. // RSU Zinātniskā konference, 2011.gada 14., 15.aprīlis.
8. Krasone K., Care R., Akota I. Tooth agenesis in patients with orofacial clefts.// 7th Congress of the Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery, Riga, Latvia 2010.gada 20-22.maijs.
9. Krasone K., Care R., Akota I. Biežākās zobu patoloģijas bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā.// RSU Zinātniskā konference, 2010.gada 18., 19.martā.

8. PATEICĪBAS

Vislielākā un vissirsnīgākā pateicība ir manām darba vadītājām profesorei *Rūtai Carei* un profesorei *Ilzei Akotai* par ieguldīto darbu, padomiem, pacietību, sapratni un atbalstu promocijas darba izstrādē un sagatavošanā.

Ļoti pateicos profesoram *Alexandre Rezende Vieira* no Pitsburgas universitātes ASV par lielo ieguldījumu pētījuma izstrādē saistībā ar ģenētiskajiem marķieriem un palīdzību rakstu tapšanā. Paldies *Baibai Lācei* par iedrošinājumu, padomiem, sapratni un iespēju veikt promocijas darba ģenētisko marķieru izpēti.

Paldies *Irēnai Rogovskai* par palīdzību datu statistiskajā apstrādē.

Paldies *Ievai Greitānei* no Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņu centra, *Ingai Kempai* un *Lindai Piekusei* no RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskās laboratorijas par palīdzību darba tapšanā.

Paldies SIA RSU Stomatoloģijas institūta valdes priekšsēdētājai profesorei *Ilgai Urtānei* par finansiālu atbalstu dalībai konferencēs darba prezentācijai.

Paldies visam Bērnu nodaļas kolektīvam – kolēģiem, ārstiem un māsiņām par palīdzību un atbalstu darba tapšanā (īpaši *Ingai Briedei*, *Jūlijai Kalniņai*, *Dacei Lieldaudzietei*).

Paldies Zobu terapijas un mutēs veselības katedras kolektīvam par atbalstu.

Paldies promocijas darba recenzentiem profesorei *Gundegai Jākobsonei*, docentei *Evai Platkājai* un Dr. biol. *Dacei Pjanovai* par ieteikumiem darba uzlabošanai.

Vislielākais un sirsnīgākais paldies manai ģimenei, īpaši manai mammai, kas vienmēr pieņēma un atbalstīja mani visā studiju laikā, maniem draugiem un vīram par atbalstu, sapratni, palīdzību un izturību.

Patiesi pateicos visiem, kas piedalījušies darba tapšanas procesā.

9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Açıkgöz A, Açıkgöz G, Tunga U, Otan F. Characteristics and prevalence of non-syndrome multiple supernumerary teeth: a retrospective study // *Dentomaxillofac Radiol*. 2006 May; 35(3): 185–190.
2. Ahluwalia M, Brailsford SR, Tarelli E, Gilbert SC, Clark DT, Barnard K, Beighton D. Dental caries, oral hygiene, and oral clearance in children with craniofacial disorders // *J Dent Res*, 2004; 83(2): 175–179.
3. Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoğlu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate // *Eur J Orthod*. 2010 Apr; 32(2): 207–213.
4. Akota I, Barkāne B, Grasmāne N. Iedzimto sejas šķeltņu biežuma rādītāji Latvijā no 1960.-1997.gadam // *AML/RSU Zinātniskie raksti* 2000, 2001: 166–170.
5. Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MA. Prevalence of dental anomalies in population of cleft lip and palate patients // *Cleft Palate Craniofac J*, 2010 Jul; 47(4): 413–420.
6. Alaluusua S, Renkonen OV. Streptococcus mutans establishment and dental caries experience in children from 2 to 4 years old // *Scand J Dent Res*, 1983; 91: 453–457.
7. Albashaireh ZS, Khader YS. The prevalence and pattern of hypodontia of the permanent teeth and crown size of Jordanian dental patients // *Community Dent Health*, 2006; 23: 239–243.
8. Al-Dajani M. Comparison of dental caries prevalence in patients with cleft lip and/or palate and their sibling controls // *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2009 September, Vol.46 No.5: 529–531.
9. Altun C, Guven G, Orkunoglu F, Cehreli ZC, Karaaslan A, Basak F, Akbulut E. Human leukocyte antigen class II alleles and dental caries in a child population // *Pediatr Dent*, 2008 Mar-Apr; 30(2): 154–159.
10. Al-Wahadni A, Alhaija EA, Al-Omari MA. Oral disease status of a sample of Jordanian people ages 10 to 28 with cleft lip and palate // *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2005 May; 42(3): 304–308.
11. Ankola AV, Nagesh L, Hegde P, Karibasappa GN. Primary dentition status and treatment needs of children with cleft lip and/or palate // *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2005 June: 80–82.
12. Antunes LS, Tannure PN, Antunes LA, Reis MF, Costa MC, Gouvêa CV, Olej B, Granjeiro JM, Kückler EC. Genetic association for caries susceptibility among cleft lip and/or palate individuals // *J Contemp Dent Pract*, 2014 May 1; 15(3): 288–293.
13. Arathi R, Ashwini R. Supernumerary teeth: a case report // *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2005 Jun; 23(2): 103–105.
14. Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, et al. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families // *J Dent Res*, 2001 May; 80(5): 1445–1450.

15. Aspinall A, Raj S, Jugessur A, Marazita M, Savarirayan R, Kilpatrick N. Expanding the cleft phenotype: the dental characteristics of unaffected parents of Australian children with non-syndromic cleft lip and palate // *Int J Paediatr Dent*, 2014 Jul; 24(4): 286–292.
16. Azevedo LF, Pechar GD, Brancher JA, Cordeiro CA Jr, Medeiros KG, Antunes AA, Arruda ES, Werneck RI, de Azevedo LR, Mazur RF, Moysés SJ, Moysés ST, Faucz FR, Trevilatto PC. Analysis of the association between lactotransferrin (LTF) gene polymorphism and dental caries // *J Appl Oral Sci*, 2010 Mar-Apr; 18(2): 166–170.
17. Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies // *Angle Orthod*, 1998 Jun; 68(3): 267–274.
18. Bäckman B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children // *Int J Paediatr Dent*, 2001 Jan; 11(1): 11–17.
19. Bagherian A, Nematollahi H, Afshari JT, Moheghi N. Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free children // *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2008 Mar; 26(1): 18–21.
20. Bartzela TN, Carels CEL, Bronkhorst EM, Rønning E, Rozell S, Kuijpers- Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate // *Eur J Oral Sci*, 2010; 118: 47–52.
21. Beaty TH, Maestri NE, Hetmanski JB, Wyszynski DF, Vanderkolk CA, Simpson JC, et al. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996 // *Cleft Palate Craniofac J*, 1997 Sep; 34(5): 447–454.
22. Bergandi L, Defabianis P, Re F, Preti G, Aldieri E, Garetto S, Bosia A, Ghigo D. Absence of soluble CD14 in saliva of young patients with dental caries // *Eur J Oral Sci*, 2007 Apr; 115(2): 93–96.
23. Berzina S, Care R. Dental health in 11 and 13 year old children in Latvia // *Stomatologija* 2003; 5(2): 62–64.
24. Besseling S, Dubois L. The prevalence of caries in children with a cleft lip and / or palate in Southern Vietnam // *Cleft Palate Craniofac J*, 2004; 41: 629–632.
25. Bian Z, Du M, Bedi R, Holt R, Jin H, Fan M. Caries experience and oral health behavior in Chinese children with cleft lip and/or palate // *Pediatr Dent*, 2001 Sep-Oct; 23(5): 431–434.
26. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, de Assis NA, Diaz-Lacava A, et al. IRF6 gene variants in Central European patients with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate // *Eur J Oral Sci*, 2009 Dec; 117(6): 766–769.
27. Bjarnason S, Care R, Berzina S, Brinkmane A, Rence I, Mackevica I, Paeglite I, Senakola E. Caries experience in Latvia nursery school children // *Community Dent Oral Epidemiol*, 1995 Jun; 23(3): 138–141.
28. Bokhout B, Hofman FXWM, van Limbeek J, Kramer GJC, Prah-Andersen B. Incidence of dental caries in the primary dentition in children with a cleft lip and/or palate // *Caries Res*, 1997; 31: 8–12.

29. Bokhout B, Hofman FXWM, van Limbeek J, Kramer GJC, Prahl-Andersen B. Increased caries prevalence in 2.5-years-old children with cleft lip and/or palate // *Eur J Oral Sci*, 1996; 104: 518–522.
30. Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart // *J Dent Res*, 1988 Sep; 67(9): 1150–1155.
31. Brancher JA, Pecharki GD, Doetzer AD, Medeiros KG, Cordeiro Júnior CA, Sotomaíor VS, Bauer P, Trevilatto PC. Analysis of polymorphisms in the lactotransferrin gene promoter and dental caries // *Int J Dent*, 2011; 2011: 571726.
32. Bretz WA, Corby PM, Hart TC, Costa S, Coelho MQ, Weyant RJ, Robinson M, Schork NJ. Dental caries and microbial acid production in twins // *Caries Res*. 2005a May-Jun; 39(3): 168–172.
33. Bretz WA, Corby PM, Melo MR, Coelho MQ, Costa SM, Robinson M, Schork NJ, Drewnowski A, Hart TC. Heritability estimates for dental caries and sucrose sweetness preference // *Arch Oral Biol*, 2006 Dec; 51(12): 1156–1160.
34. Bretz WA, Corby PM, Schork NJ, Robinson MT, Coelho M, Costa S, et al. Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits // *J Dent Res*, 2005b; 84(11): 1047–1051.
35. Buczkowska-Radlińska J, Pol J, Szmídt M, Bińczak-Kuleta A. The influence of polymorphism of the MUC7 gene on the teeth and dental hygiene of students at a faculty of dentistry in Poland // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2012 Apr 19; 66: 204–209.
36. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira AR. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis // *Arch Oral Biol*, 2009; 54(1): 45–49.
37. Cheng LL, Moor SL, Ho CTC. Predisposing Factors to dental caries in children with cleft lip and palate: a review and strategies for early prevention // *Cleft palate- Craniofacial Journal*, 2007 Jan; 44 (1): 67–72.
38. Chopra A, Lakhanpal M, Rao NC, Gupta N, Vashisth S. Oral health in 4-6 years children with cleft lip/palate: a case control study // *N Am J Med Sci*, 2014 Jun; 6(6): 266–269.
39. Chung CS, Mi MP, Beechert AM. Genetic epidemiology of cleft lip with or without cleft palate in the population of Hawaii // *Genet Epidemiol*, 1987; 4(6): 415–423.
40. Chung WO, Dommisch H, Yin L, Dale BA. Expression of defensins in gingiva and their role in periodontal health and disease // *Curr Pharm Des*, 2007; 13(30): 3073–3083.
41. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarova MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992 // *Am J Med Genet*, 1998; 79: 42–47.
42. da Silva AP, Costa B, de Carvalho Carrara CF. Dental anomalies of number in the permanent dentition of patients with bilateral cleft lip: radiographic study // *Cleft Palate Craniofac J*, 2008; 45: 473–476.
43. Dahllof G, Ussisoo-Joandi R, Ideberg M, Modeer T. Caries, gingivitis, and dental abnormalities in preschool children with cleft lip and/or palate // *Cleft Palate J*, 1989; 26(3): 233–237; discussion 37–38.

44. Dale BA, Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity // *J Oral Pathol Med*, 2001 July; 30 (6): 321–327.
45. Dale BA, Tao R, Kimball JR, Jurevic RJ. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries // *BMC Oral Health*, 2006; 6 Suppl 1:S 13.
46. de Vries RR, Zeylemaker P, van Palenstein Heldeman WH, Huis in 't Veld JH. Lack of association between HLA-DR antigens and dental caries // *Tissue Antigens*, 1985 Mar; 25(3): 173–174.
47. Deeley K, Letra A, Rose EK, Brandon CA, Resick JM, Marazita ML, et al. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population // *Caries Res*, 2008; 42(1): 8–13.
48. Dewinter G, Quirynen M, Heidbüchel K, et al. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment // *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2003; 40: 343–350.
49. Diamond DL, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Ganz T, Dale BA. Detection of beta-defensins secreted by human oral epithelial cells // *J Immunol Methods*, 2001 Oct 1; 256(1-2): 65–76.
50. Drewnowski A. Taste preferences and food intake // *Annu Rev Nutr*, 1997; 17: 237–253.
51. Dunsche A, Acil Y, Siebert R, Harder J, Schroder JM, Jepsen S. Expression profile of human defensins and antimicrobial proteins in oral tissues // *J Oral Pathol Med*, 2001; 30: 154–158.
52. Eerens K, Vlietinck R, Heidbuchel K, et al. Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls // *Cleft Palate Craniofac J*, 2001; 38: 374–378.
53. Ergöz N, Seymen F, Gencay K, Tamay Z, Deeley K, Vinski S, Vieira AR. Genetic variation in Ameloblastin is associated with caries in asthmatic children // *Eur Arch Paediatr Dent*, 2014 Jun; 15(3): 211–216.
54. Ferraro M, Vieira AR. Explaining gender differences in caries: a multifactorial approach to a multifactorial disease. // *Int J Dent*, 2010; 2010: 649643.
55. Ferreira SH, Béria JU, Kramer PF, Feldens EG, Feldens CA. Dental caries in 0- to 5-years-old Brazilian children: prevalence, severity, and associated factors // *Int J Paediatr Dent*, 2007 Jul; 17(4): 289–296.
56. Fine DH, Toruner GA, Velliyagounder K, Sampathkumar V, Godbole D, Furgang D. A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries // *Infect Immun*, 2013 May; 81(5): 1596–1605.
57. Fishman LS. Factors related to tooth number, eruption time, and tooth position in cleft palate individuals // *ASDC J Dent Child*, 1970 Jul–Aug; 37(4): 303–306.
58. FitzGerald MJT, FitzGerald M. *Human Embryology*. Bailliere Tindall, London, 1994, p.165–169.
59. Fraser FC. The genetics of cleft lip and palate // *Am J Hum Genet*, 1970; 22: 336–352.
60. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam R, Manouvrier S, Graziadio C, Vekemans M, Hartmann A, Baert-Desurmont S, Alexandre C, Lejeune Dumoulin S, Marroni C, Martin C, Castedo S, Lovett

- M,Winston J,Machado JC,Attié T,Jabs EW,Cai J,Pellerin P,Triboulet JP,Scotte M,Le Pessot F,Hedouin A,Carneiro F,Blayau M,Seruca R. Cleftlip/palate andCDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer // *J Med Genet*,2006 Feb;43(2): 138–142.
61. Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations // *Am. J. Epidemiol*, 1999 Jan 1; 149(1): 64–74.
 62. Gasse B, Grabar S, Lafont AG, Quinquis L, Opsahl Vital S, Davit-Béal T, Moulis E, Chabadel O, Hennequin M, Courson F, Droz D, Vaysse F, Laboux O, Tassery H, Al-Hashimi N, Boillot A, Carel JC, Treluyer JM, Jeanpierre M, Beldjord C, Sire JY, Chaussain C. Common SNPs of AmelogeninX (AMELX) and dental caries susceptibility // *J Dent Res*, 2013 May; 92(5): 418–424.
 63. Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns // *J Am Dent Assoc*, 1978 Feb; 96(2); 266–275.
 64. Gudkina J, Brinkmane A. Caries experience in relation to oral hygiene, salivary cariogenic microflora, buffer capacity and secretion rate in 6-year olds and 12 year olds in Riga // *Stomatologija*, 2008; 10(2): 76–80.
 65. Gudkina J, Brinkmane A. Impact of salivary mutans streptococci and sugar consumption on caries experience in 6-year olds and 12-year olds in Riga // *Stomatologija*, 2010; 12(2): 56–59.
 66. Gursoy UK, Könönen E. Understanding the roles of gingival beta-defensins // *Journal of Oral Microbiology*, 2012,4:15127- Dol: 10.3402/jom.v4i0.15127.
 67. Guzmán-Armstrong S. Rampant caries // *J Sch Nurs*, 2005 Oct; 21(5): 272–278.
 68. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations // *Cleft Palate Craniofac J*, 1998 January, Vol.35 No.1: 40–45.
 69. Hasslof P, Twetman S. Caries prevalence in children with cleft lip and palate- a systematic review of case-control studies // *Int J Paediatr Dent*, 2007; 17(5): 313–319.
 70. Henkuzena I, Care R, Rogovska I. Dental status among 2-6 year old children in Riga city, Latvia // *Stomatologija*, 2004; 6(1): 28–30.
 71. Henkuzena I, Care R. Kariesa intensitāte un izplatība piena sakodienā Rīgas pilsētas 2–7 gadus veciem bērniem // Rīgas Stradiņa universitāte. Zinātniskie raksti. – Rīga: RSU, 2002. 346–348.
 72. Hewson AR, McNamara CM, Foley TF, Sandy JR. Dental experience of cleft affected children in the west of Ireland // *International Dental Journal*, 2001; 51: 73–76.
 73. Hovorakova M, Lesot H, Peterkova R, Peterka M. Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects // *J Dent Res*, 2006 Feb; 85(2): 167–171.
 74. Hozyasz KK,Mostowska A,Wójcicki P,Lasota A,Offert B,Balcerek A,Dunin-Wilczyńska I,Jagodziński PP. Nucleotide variants of the cancer predisposing geneCDH1and the risk of non-syndromiccleftlip with or without cleftpalate // *Fam Cancer*,2014 Sep; 13(3): 415–421.
 75. Hugoson A, Koch G, Helkimo AN, Lundin SA. Caries prevalence and distribution in individuals aged 3-20 years in Jönköping, Sweden, over a 30-year period (1973-2003) // *Int J Paediatr Dent*, 2008 Jan; 18(1): 18–26.

76. Jaksić N, Sćepan I, Glisić B, Stamenic E, Stamenković Z. Mesiodistal size of deciduous teeth in subjects with unilateral cleft lip and palate // *Orthod Craniofac Res*, 2002 Feb; 5(1): 17–21.
77. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Paschoal MA, Gencay K, Seymen F, Caminaga RM, dos Santos-Pinto L, Vieira AR. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization // *Arch Oral Biol*, 2013 Oct; 58(10): 1434–1442.
78. Jindal A, McMeans M, Narayanan S, Rose EK, Jain S, Marazita ML, et al. Women are more susceptible to caries but individuals born with clefts are not // *Int J Dent*, 2011, Article ID454532.
79. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetic of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes // *Oral Dis*, 2009 Oct; 15(7): 437–453.
80. Kang SW, Yoon I, Lee HW, Cho J. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans // *Oral Dis*, 2011 May; 17(4): 399–406.
81. Keene HJ, Mellberg JR, Pederson ED. Relationship between dental caries experience and surface enamel fluoride concentration in young men from three optimally fluoridated cities // *J Dent Res*, 1980 Nov; 59(11): 1941–1945.
82. Kempa I. Kandidātģēnu identifikācija nesindromālo lūpas ar/bez aukslģēju ņķeltģu un izolģtas aukslģju ņķeltģnes attģstģbģ. // *Promocijas darba kopsavilkums*, 2013; 4–8.
83. Khan M, Ullah H, Naz S, Iqbal T, Ullah T, Tahir M, Ullah O. A revised classification of the cleft lip and palate // *Can J Plast Surg*, 2013 Spring ; Vol.21, No.1; 48–50.
84. King NM, Wong WL, Wong HM. Caries experience of chinese children with cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2013 Jul; 50(4): 448–455.
85. Kirchberg A, Treide A, Hemprich A. Investigation of caries prevalence in children with cleft lip, alveolus, and palate // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2004, Vol 32: 216–219.
86. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Waranabe Y, et al. Mutations in interferon regulatory factor 6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes // *Nat Genet*, 2002; 32: 285–289.
87. Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, John N, Sommer L, Graf D, Katsaros C, Mitsiadis TA. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities // *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 2011; 121(7-8): 636–646.
88. Kraus BS, Jordan RE, Pruzansky S. Dental abnormalities in the deciduous and permanent dentitions of individuals with cleft lip and palate // *J Dent Res*, 1966; 45: 1736–1746.
89. Krisanaprakornkit S, Weinberg A, Perez CN, Dale BA. Expression of the peptide antibiotic human β -defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue // *Infect Immun*, 1998 Sept; 66(9): 4222–4228.
90. Kuchler EC, Costa AG, Costa MdeC, Vieira AR, Granjeiro JM. Supernumerary teeth vary depending on gender // *Braz Oral Res*, 2011a Jan-Feb; 25(1): 76–79.

91. Küchler EC, da Motta LG, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes // *Cleft Palate Craniofac J*, 2011b Jan; 48(1): 103–108.
92. Küchler EC, Risso PA, Costa Mde C, Modesto A, Vieira AR. Studies of dental anomalies in a large group of school children // *Arch Oral Biol*, 2008 Oct; 53(10): 941–946.
93. Kulkarni GV, Chng T, Eny KM, Nielsen D, Wessman C, El-Sohemy A. Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries // *Caries Res*, 2013; 47(3): 219–225.
94. Lace B, Barkane B, Akota I. The most common genetic syndromes and associated anomalies in Latvian patients with cleft lip with or without palate // *Stomatologija*, 2006; 8: 57–60.
95. Lagerweij MD, van Loveren C. Declining Caries Trends: Are We Satisfied? // *Curr Oral Health Rep*, 2015; 2(4): 212–217.
96. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy // *N Eng J Med*, 1985 Oct 3; 313(14): 837–841.
97. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer // *Am J Hum Genet*, 2004 May; 74(5): 1043–1050.
98. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. Hypodontia – a retrospective review of prevalence and etiology. Part I // *Quintessence Int*, 2005 Apr; 36(4): 263–270.
99. Larson M, Hellquist R, Jakobsson OP. Dental abnormalities and ectopic eruption in patients with isolated cleft palate // *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1998 Jun; 32(2): 203–212.
100. Lauterstein AM, Mendelsohn M. An analysis of caries experience of 285 cleft palate children // *Cleft Palate J*, 1964; 1: 314–319.
101. Lehner T, Lamb JR, Welsh KL, Batchelor RJ. Association between HLA-DR antigens and helper cell activity in the control of dental caries // *Nature*, 1981 Aug 20; 292(5825): 770–772.
102. Letra A, Bjork B, Cooper ME, Szabo-Rogers H, Deleyiannis FWB, Field LL, et al. Association of AXIN2 with nonsyndromic oral clefts in multiple populations // *J Dent Res*, 2012a; 91(5): 473–478.
103. Letra A, Fakhouri W, Fonseca RF, Menezes R, Kempa I, Prasad JL, et al. Interaction between IFR6 and TGFA genes contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate // *PLoS One*, 2012b; 7(9):e45441.
104. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. AXIN2 and CDH1 polymorphisms, tooth agenesis, and oral clefts // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2009 Feb; 85(2): 169–173.
105. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development // *J Dent Res*, 2007 October; 86(10): 986–991.
106. Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Hillis SL, Kanellis MJ. Fluoride, beverages and dental caries in primary dentition // *Caries Res*, 2003 May-Jun; 37(3): 157–165.
107. Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis // *J Dent Res*, 2002 Apr; 81(4): 274–278.

108. Liu H, Deng H, Cao CF, Ono H. Genetic analysis of dental traits in 82 pairs of female – female twins // *Chin J Dent Res*, 1998 Dec; 1(3): 12–16.
109. Lucas VS, Gupta R, Ololade O, Gelbier M, Roberts GJ. Dental health indices and caries associated microflora in children with unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2000 September, 37(5): 447–452.
110. Lukacs JR, Largaespada LL. Explaining sex differences in dental caries prevalence: saliva, hormones, and „life-history” etiologies // *Am J Hum Biol*, 2006 Jul-Aug; 18(4): 540–555.
111. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity // *Acta Odontol Scand*, 1963; 21:533–551.
112. Marazita ML, Spence MA, Melnick M. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Danish kindreds // *Am J Med Genet*, 1984 Sept; 19(1): 9–18.
113. Marazita ML. Subclinical features in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P): review of the evidence that subepithelial orbicularis oris muscle defects are part of an expanded phenotype for CL/P // *Orthod Craniofac Res*, 2007; 10: 82–87.
114. Marthaler TM, Omullane DM, Vrbie V. The prevalence of dental caries in Europe 1990–1995 // *Caries Res*, 1996; 30: 237–255.
115. Marthaler TM. Changes in dental caries 1953-2003 // *Caries Res*, 2004 May-Jun; 38: 173–181.
116. Marwah N, Lekic C. (Foreword). *Textbook of Pediatric Dentistry*, 3rd Edition, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 2014, p.114–124.
117. Mathews M, Jia HP, Guthmiller JM, Losh G, Graham S, Johnson GK, et al. Production of β -defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands // *Infect Immun*, 1999; 67: 2740–2745.
118. Matsuzawa N, Shimoizato K, Natsume N, Niikawa N, Yoshiura K. A novel missense mutation in Van der Woude syndrome: usefulness of fingernail DNA for genetic analysis // *J Dent Res*, 2006 Dec; 85(12): 1143–1146.
119. Maulina I, Akota I. Assessment of the posteroanterior cephalograms of the parents of children with cleft lip and/or palate in Latvia // *Stomatologija*, 2011; 13(1): 8–14.
120. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Benedectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies // *Teratology*, 1994 Jul; 50(1): 27–37.
121. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum // *Cleft Palate Craniofac J*, 2008 Jul; 45(4): 414–419.
122. Mestriner SF, Paradini LC, Mestriner WJ. Impact of the bitewing radiography exam inclusion on the prevalence of dental caries in 12-year-old students in the city of Franca, São Paulo, Brazil // *J Appl Oral Sci*, 2006 Jun; 14(3): 167–171.
123. Milanese M, Segat L, Crovella S. Transcriptional effect of DEFB1 gene 5' untranslated region polymorphisms // *Cancer Res*, 2007 Jun 15; 67(12): 5997.
124. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis // *Am J Hum Genet*, 1992 Aug; 51(2): 323–332.

125. Mossey PA, Batra P, McIntyre GT. The parental dentocraniofacial phenotype-an orofacial clefting microform // *Cleft Palate Craniofac J*, 2010 Jan; 47(1): 22–34.
126. Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis // *J Hum Genet*, 2006; 51(3): 262–266.
127. Mostowska A, Hozyasz KK, Wojcicki P, Biedziak B, Paradowska P, Jagodzinski PP. Association between genetic variants of reported candidate genes or regions and risk of cleft lip with or without cleft palate in the polish population // *Birth Defects res A Clin Mol Teratol*, 2010 Jul; 88(7): 538–545.
128. Moura AM, André M, Lopez MT, Dias RB. Prevalence of caries in Brazilian children with cleft lip and/or palate, aged 6 to 36 months // *Braz Oral Res*, 2013 Jul-Aug; 27(4): 336–341.
129. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects // *Teratology*, 1996 Jul; 54(1): 27–33.
130. Murdoch AM, Patir A, Seymen F, Vieira AR. Studies of palatine rugae and interferon regulatory factor 6 variations in a group of families with sporadic hypodontia // *J Oral Sci*, 2009 Dec; 51(4): 521–526.
131. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines // *Cleft Palate Craniofac J*, 1997; 34: 7–10.
132. Murray JC. Gene/ environment causes of cleft lip and/ or palate // *Clin Genet*, 2002; 61: 248–256.
133. Nariyama M, Shimizu K, Uematsu T, Maeda T. Identification of chromosomes associated with dental caries susceptibility using quantitative trait locus analysis in mice // *Caries Res*, 2004 Mar-Apr; 38(2): 79–84.
134. National Institute of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Development Conference statement. Diagnosis and management of dental caries throughout life, March 26-28, 2001 // *J Am Dent Assoc*, 2001 Aug; 132(8): 1153–1161.
135. Oka I, Natsui M, Goto T, Kamiya N, Yamada A, Fujita S. Incidence and familial occurrence of the congenital anomalies of the face, hand and foot // *Congenital Anomalies*, 2008; 35: 425–434.
136. Olszowski T, Adler G, Janiszewska-Olszowska J, Safranow K, Kaczmarczyk M. MBL2, MASP2, AMELX, and ENAM gene polymorphisms and dental caries in Polish children // *Oral Dis*, 2012 May; 18(4): 389–395.
137. Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M, et al. Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, β -defensins and LL37, produced by human epithelial cells // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005 Jun; 55(6): 888–896.
138. Ozturk A, Famili P, Vieira AR. The Antimicrobial peptide DEFB 1 is associated with caries // *J Dent Res*, 2010; 89(6): 631–636.

139. Pan Y, Ma J, Zhang W, Du Y, Niu Y, Wang M, et al. IRF6 polymorphisms are associated with nonsyndromic orofacial clefts in a Chinese Han population // *Am J Med Genet A*, 2010 Oct; 152A(10): 2505–2511.
140. Paranaíba LM, Martelli-Junior H, Oliveira Swerts MS, Line SR, Coletta RD. Novel mutations in the IRF6 gene in Brazilian families with Van der Woude syndrome // *Int J Mol Med*, 2008 Oct; 22 (4): 507–511.
141. Parapanisiou V, Gizani S, Makou M, Papagiannoulis L. Oral health status and behavior of Greek patients with cleft lip and palate // *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2009; 10(2): 85–89.
142. Park JW, McIntosh I, Hetmanski JB, Jabs EW, Vander Kolk CA, Wu-Chou YH, et al. Association between IRF6 and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in four populations // *Genet Med*, 2007 Apr; 9(4): 219–227.
143. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies // *Teratology*, 2000 Dec; 62(6): 385–392.
144. Patir A, Seymen F, Yildirim M, Deeley K, Cooper ME, Marazita ML, et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children // *Caries Res*, 2008 Sept; 42(5): 394–400.
145. Paul T, Brandt RS. Oral and dental health status of children with cleft lip and/or palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 1998 July; 35 (4): 329–332.
146. Peck S, Peck L, Kataja M. The palatally displaced canine as a dental anomaly of genetic origin // *Angle Orthod*, 1994; 64(4): 249–256.
147. Petersen PE, Kandelman D, Arpin S, Ogawa H. Global oral health of older people- call for public health action // *Community Dent Health*, 2010 Dec; 27(4 Suppl 2): 257–267.
148. Petersen PE. Priorities for research for oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme // *Community Dent Health*, 2005a Jun; 22(2): 71–74.
149. Petersen PE. Sociobehavioural risk factors in dental caries – international perspectives // *Community Dent Oral Epidemiol*, 2005b Aug; 33(4): 274–279.
150. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects // *Ann Hum Genet*, 2001 Nov; 65(Pt6): 505–515.
151. Puriņa G, Barkāne B, Grasmane N, Sokolova L, Mārtinsons A. Iedzimto augšlūpas/ aukslēju šķeltņu ģenētiskie aspekti Latvijā // *Latvijas Zinātņu Akadēmijas Vēstis*, 1992; 8(541): 49–52.
152. Rahimov F, Marazita ML, Visel A, Cooper ME, Hitchler MJ, Rubini M, et al. Disruption of an AP-2 α binding site in an IRF6 enhancer is strongly associated with cleft lip // *Nat Genet*, 2008 Nov; 40(11): 1341–1347.
153. Ranade K, Chang MS, Ting CT, Pei D, Hsiao CF, Olivier M, et al. High-throughput genotyping with single nucleotide polymorphisms // *Genome Res*, 2001 Jul; 11(7): 1262–1268.

154. Ranta R, Rintala A. Tooth anomalies associated with congenital sinuses of the lower lip and cleft lip/palate // *Angle Orthod*, 1982 Jul; 52(3): 212–221.
155. Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/ palate // *Am J Orthod Dentofacial Orthod*, 1986; 90: 11–18.
156. Ranta R. Numeric anomalies of teeth in concomitant hypodontia and hyperdontia // *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1988; 8(3): 245–251.
157. Ribeiro LL, DasNeves LT, Costa B, Gomide MR. Dental anomalies of the permanent lateral incisors in complete unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2002; 39: 193–196.
158. Ribeiro LL, DasNeves LT, Costa B, Gomide MR. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2003 Mar; 40(2): 172–175.
159. Rivas-Santiago B, Serrano CJ, Enciso-Moreno JA. Susceptibility to infectious diseases based on antimicrobial peptide production // *Infection and Immunity*, 2009 Nov; 77(11): 4690–4695.
160. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // *Am J Epidemiol*, 2009; 169: 505–514.
161. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack- Hirsh S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts // *Teratology*, 1999 Jan; 59(1): 39–50.
162. Sahasrabudhe KS, Kimball JR, Morton TH, Weinberg A, Dale BA. Expression of the antimicrobial peptide, human beta-defensin a, in duct cells of minor salivary glands and detection in saliva // *J Dent Res*, 2000 Sep; 79(9): 1669–1674.
163. Salahshor S, Woodgett JR. The links between axin and carcinogenesis // *J Clin Pathol*, 2005 Mar; 58(3): 225–236.
164. Sambrook J, Firtsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor: Cold Sping Harbor Laboratory Press, 1989;6.4.
165. Schliekelman P, Slatkin M. Multiplex relative risk and estimation of the number of loci underlying an inherited disease // *Am J Hum Genet*, 2002 Dec; 71(6): 1369–1385.
166. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts // *Hum Mol Genet*, 1999; 8: 1853–1859.
167. Scott MG, Hancock RE. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system // *Crit Rev Immunol*, 2000; 20(5): 407–431.
168. Shaffer JR, Feingold E, Wang X, Lee M, Tcuenco K, Weeks DE, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Marazita ML. GWAS of dental caries patterns in the permanent dentition // *J Dent Res*, 2013 Jan; 92(1): 38–44.
169. Shaffer JR, Wang X, Feingold E, Lee M, Begum F, Weeks DE, Cuenco KT, et al. Genome-wide association scan for childhood caries implicates novel genes // *J Dent Res*, 2011; 90(12): 1457–1462.

170. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts // *Angle Orthodontist*, 2000; Vol.70, No.1: 16–21.
171. Shaw GM, Wesserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, Tolarova MM. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor- alpha gene variants // *Am J Hum Genet*, 1996 Mar; 58(3): 551–561.
172. Shaw GM, Wesserman CR, Murray JC, Lammer EJ. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use // *Cleft Palate Craniofac J*, 1998 Jul; 35 (4): 366–370.
173. Shimizu T, Deeley K, Briseño-Ruiz J, Faraco Jr IM, Poletta FA, Brancher JA, et al. Fine-Mapping of 5q12.1-13.3 Unveils New Genetic Contributors to Caries // *Caries Res*, 2013 Jan 30; 47(4): 273–283.
174. Shimizu T, Ho B, Deeley K, Briseño-Ruiz J, Faraco IM Jr, Schupack BI, et al. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge // *PLoS One*, 2012;7(9).
175. Shuler CF. Inherited risks for susceptibility to dental caries // *J Dent Edu*, 2001; 65: 1038–1045.
176. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition // *Acta Odontol Scand*, 1964; 22: 121–135.
177. Skrīvele S, Care R, Bērziņa S, Kneist S, de Moura-Sieber V, de Moura R, Borutta A, Maslak E, Tserekhava T, Shakovets N, Wagner M. Caries and its risk factors in young children in five different countries // *Stomatologija*, 2013; 15(2): 39–46.
178. Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML. Tuftelin, mutans streptococci, and dental caries susceptibility // *J Dent Res*, 2005 Aug; 84(8): 711–714.
179. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region // *Cleft Palate Craniofac J*, 2003 May; 40(3): 274–279.
180. Song Y, Zhang S. Association of CDH1 promoter polymorphism and the risk of non-syndromic orofacial clefts in a Chinese Han population // *Arch Oral Biol*, 2011 Jan; 56(1): 68–72.
181. Spritz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts // *Curr Opin Pediatr*, 2001; 13: 556–560.
182. Stahl F, Grabowski R, Wigger K. Epidemiology of Hoffmeister's "genetically determined predisposition to disturbed development of the dentition" in patients with cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2006; 43: 457–465.
183. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts // *Human Molecular Genetics*, 2004, Vol.13, Review Issue 1: 73–81.
184. Stec-Slonicz M, Szczepańska J, Hirschfelder U. Comparison of caries prevalence in two populations of cleft patients // *Cleft Palate Craniofac J*, 2007 September, Vol.44 No.5: 532–537.
185. Stookey GK. The effect of saliva on dental caries // *J Am Dent Assoc*, 2008 May; 139 Suppl:11S-17S.

186. Sun CQ, Arnold R, Fernandez-Golarz C, Parrish AB, Almekinder T, He J, et al. Human beta-defensin-1, a potential chromosome 8p tumor suppressor: control of transcription and induction of apoptosis in renal cell carcinoma // *Cancer Res*, 2006 Sep 1;66(17): 8542–8549.
187. Suzuki N, Kurihara Y, Kurihara Y. Dental caries susceptibility in mice is closely linked to the H-2 region on chromosome 17 // *Caries Res*, 1998; 32(4): 262–265.
188. Tannure PN, Costa MC, Kuchler EC, Romanos HF, Granjeiro JM, Vieira AR. Caries experience in individuals with cleft lip and palate // *Pediatric Dentistry*, 2012a Mar/Apr; Vol.34 No.2: 127–131.
189. Tannure PN, Kuchler EC, Falagan-Lotsch P, Amorim LM, RaggioLuiz R, Costa MC, et al. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries // *Caries Res*, 2012b; 46(4): 401–407.
190. Tannure PN, Kuchler EC, Lips A, Costa Mde C, Luiz RR, Granjeiro JM, et al. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience // *J Dent*, 2012c May; 40(5): 381–386.
191. Tannure PN, Oliveira CA, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, de Castro Costa M. Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis // *Cleft Palate Craniofac J*, 2012d Mar; 49(2): 194–200.
192. Territo MC, Ganz T, Selsted ME, Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils // *J Clin Invest*, 1989 Dec; 84(6): 2017–2020.
193. Tolarova M, Harris J. Reduce recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins // *Teratology*, 1995 Feb; 51(2): 71–78.
194. Tolarova MM., Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts // *Am J Med Genet*, 1998; 79: 126–137.
195. Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients // *Cleft Palate Craniofac J*, 2008 Mar; 45(2): 154–162.
196. Tsai TP, Huang CS, Huang CC, See LC. Distribution patterns of primary and permanent dentition in children with unilateral complete cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 1998 Mar; 35(2): 154–160.
197. Turner C, Zagirova AF, Frolova LE, Courts FJ, Williams WN. Oral health status of Russian children with unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 1998 Nov; 35(6): 489–94.
198. Valarini N, Maciel SM, Moura SK, Poli-Frederico RC. Association of dental caries with HLA Class II allele in Brazilian adolescents // *Caries Res*, 2012; 46(6): 530–535.
199. Vanderas A.P. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review // *Cleft Palate J*, 1987; 24: 216–225.
200. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2000; 117(6): 650–656.

201. Verrrips GH, Frencken JE, Kalsbeek H, ter Horst G, Filedt Kok-Weimar TL. Risk indicators and potential risk factors for caries in 5 – years-olds of different ethnic groups in Amsterdam // *Community Dent Oral Epidemiol*, 1992 Oct; 20(5): 256–260.
202. Vieira AR, Cooper ME, Marazita ML, Orioli IM, Castilla EE. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) is associated with oral-facial cleft in individuals that originate in South America // *Am J Med Genet A*, 2007 Sep 1; 143A(17): 2075–2078.
203. Vieira AR, Marazita ML, Goldstein-McHenry T. Genome- wide scan finds suggestive caries loci // *J Dent Res*, 2008a; 87(5):435-439.
204. Vieira AR, McHenry TG, Daack-Hirsch S, Murray JC, Marazita ML. A genome wide linkage scan for cleft lip and palate and dental anomalies // *Am J Med Genet A*, 2008b June 1; 146A(11): 1406–1413.
205. Vieira AR, McHenry TG, Daack-Hirsch S, Murray JC, Marazita ML. Candidate gene/loci studies in cleft lip/palate and dental anomalies finds novel susceptibility genes for clefts // *Genet Med*, 2008c Sept; 10(9): 668–674.
206. Vieira AR, Modesto A, Marazita ML. Caries: review of human genetics research // *Caries Res*, 2014; 48(5): 491–506.
207. Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa AR, Lidral AC, Murray JC. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) contribute to human tooth agenesis // *Am J Med Genet*, 2007a Mar 15; 143(6): 538–545.
208. Vieira AR, Seymen F, Patir A, Menezes R. Evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and isolate tooth agenesis, in a Turkish population // *Arch Oral Biol*, 2008d Aug; 53(8): 780–784.
209. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis // *J Dent Res*, 2003 Mar; 82(3): 162–165.
210. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research // *J Dent Res*, 2008 Feb; 87(2): 119–125.
211. Wang X, Shaffer JR, Weyant RJ, Cuenco KT, DeSensi RS, Crout R, McNeil DW, Marazita ML. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions // *Caries Res*, 2010; 44(3): 277–284.
212. Wang X, Shaffer JR, Zeng Z, Begum F, Vieira AR, Noel J, Anjomshoa I, Cuenco KT, Lee MK, Beck J, Boerwinkle E, Cornelis MC, Hu FB, Crosslin DR, Laurie CC, Nelson SC, Doheny KF, Pugh EW, Polk DE, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Weeks DE, Feingold E, Marazita ML. Genome-wide association scan of dental caries in the permanent dentition // *BMC Oral Health*, 2012a Dec 21; 12:57.
213. Wang X, Willing MC, Marazita ML, Wendell S, Warren JJ, Broffitt B, Smith B, Busch T, Lidral AC, Levy SM. Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: the Iowa Fluoride Study // *Caries Res*, 2012; 46(3): 177–184.

214. Weinberg A, Krisanaprakornkit S, Dale BA. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications // *Crit Rev Oral Biol Med*, 1998; 9(4): 399–414.
215. Weinberg SM, Neiswanger K, Martin RA, Mooney MP, Kane AA, Wenger SL, et al. The Pittsburgh oral-facial cleft study: expanding the cleft phenotype. Background and justification // *Cleft Palate Craniofac J*, 2006 Jan; 43(1): 7–20.
216. Wendel S, Wang X, Brown M, Cooper ME, DeSenisi RS, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Marazita ML. Taste genes associated with dental caries // *J Dent Res*, 2010; 89(11): 1198–1202.
217. Werneck RI, Lázaro FP, Cobat A, Grant AV, Xavier MB, Abel L, Alcais A, Trevilatto PC, Mira MT. A major gene effect controls resistance to caries // *J Dent Res*, 2011; 90 (6): 735–739.
218. Werneck RI, Mira MT, Trevilatto PC. A critical review: an overview of genetic influence on dental caries // *Oral Dis*, 2010 Oct; 16(7): 613–623.
219. Werner SP, Harris EF. Odontometrics of the permanent teeth in cleft lip and palate: systematic size reduction and amplified asymmetry // *Cleft Palate J*, 1989 Jan; 26(1): 36–41.
220. Wong FWL, King NM. The oral health of children with clefts – a review // *Cleft Palate Craniofac J*, May 1998, 35(3): 248–254.
221. World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. 4th ed. Geneva; 1997.
222. Wu T, Liang KY, Hetmanski JB, Ruczinski I, Fallin MD, Ingersoll RG, et al. 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 Oct; 128(4): 401–410.
223. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited // *Cleft Palate Craniofac J*, 1996a; 33: 406–417.
224. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts // *Teratology*, 1996 May; 53(5): 309–317.
225. Wyszynski DF. Epidemiology of oral clefts in different ethnic groups and regions // *J Cranio-Maxillofac Surg*, 2000; 28(Suppl. 1): 80–81.
226. Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, Anderson M, Schröder JM, Wang JM, Howard OM, Oppenheim JJ. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6 // *Science*, 1999 Oct 15; 286(5439): 525–528.
227. Yang Y, Wang W, Qin M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to severe early childhood caries // *Hum Immunol*, 2013 Jan; 74(1): 110–113.
228. Yarat A, Ozturk LK, Ulucan K, Akyuz S, Atala H, Isbir T. Carbonic anhydrase VI exon 2 genetic polymorphism in Turkish subjects with low caries experience (preliminary study) // *In Vivo*, 2011 Nov-Dec; 25(6): 941–944.
229. Yildirim M, Seymen F, Deeley K, Cooper ME, Vieira AR. Defining predictors of cleft lip and palate risk // *J Dent Res*, 2012; 91(6): 556–561.
230. Yu CC, Wong FH, Lo LJ, Chen YR. Hereditary cleft lip/palate and Wilms tumor: A rare association // *Cleft Palate Craniofac J*, 2002, Vol.39 No.3; 376–379.

231. Zakhary GM, Clark RM, Bidichandani SI, Owen WL, Slayton RL, Levine M. Acidic proline-rich protein Db and caries in young children // *J Dent Res*, 2007 Dec; 86(12): 1176–1180.
232. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms // *Nature*, 2002 Jan 24; 415(6870): 389–395.
233. Zeng Z, Feingold E, Wang X, Weeks DE, Lee M, Cuenco DT, Broffitt B, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Levy SM, Marazita ML, Shaffer JR. Genome-wide association study of primary dentition pit-and-fissure and smooth surface caries // *Caries Res*, 2014; 48(4): 330–338.
234. Zeng Z, Shaffer JR, Wang X, Feingold E, Weeks DE, Lee M, Cuenco KT, Wendell SK, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Marazita ML. Genome-wide association studies of pit-and-fissure- and smooth-surface caries in permanent dentition // *J Dent Res*, 2013 May; 92(5): 432–437.
235. Zhu WC, Xiao J, Liu Y, Wu J, Li JY. Caries experience in individuals with cleft lip and/or palate in China // *Cleft Palate Craniofac J*, 2010 January; 47(1): 43–47.
236. Zucchero 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 Aug 19; 351(8): 769–780.

PIELIKUMI

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Rīgā, Baznīcas ielā 25, LV1010

tel. 7043721

fax7043751

26.11.2003 A-21

Lēmums Nr.21

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2003. gada 26. novembrī izskatīja RSU Stomatoloģijas institūta iesniegto Taivānas un Baltijas zinātniskā pētījuma projektu "Kraniocefālā morfoģenēzē iesaistīto un orofaciālām šķeltnēm predisponēlošo gēnu identifikācija cilvēka genomā".

Pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas 2003. gada 26. novembra sēdes protokola Nr. 6 punktu 2, tiek izsniegts atzinums, ka RSU Stomatoloģijas institūta iesniegtais Taivānas un Baltijas zinātniskā pētījuma projekts "Kraniocefālā morfoģenēzē iesaistīto un orofaciālām šķeltnēm predisponēlošo gēnu identifikācija cilvēka genomā" atbilst bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas komitejas
priekšsēdētāja vietnieks

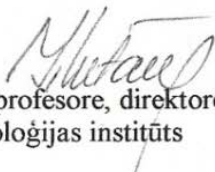

A. Lejnics

Rīgas Stradiņa universitātes
Ētikas komitejas priekšsēdētājai
profesorei L.Aberbergai-Augškalnei

SIA RSU Stomatoloģijas institūta
direktorei I.Urtānes

PIEKRIŠANA

Ar šo apliecinu, ka esmu informēta un piekrītu, ka **Taivānas un Baltijas zinātniskā ģenētisko pētījumu projekta** ietvaros SIA RSU Stomatoloģijas institūta Lūpu, aukslēju un iedzimtu sejas šķeltņu centra uzskaitē esošajiem bērniem un viņu vecākiem ar viņu piekrišanu tiks uzņemti laterālās un frontālās cefalogrammas rentgenuzņēmumi.



I.Urtāne asociētā profesore, direktore
SIA RSU Stomatoloģijas institūts

2003-02-15.

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
6. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
7. Asoc. prof. Egils Korņevs	Dr.habil.med.	stomatologs

Pieteikuma iesniedzējs: Kristīne Krasone
RSU Stomatoloģijas katedra

Pētījuma nosaukums: Zobu anomālijas un mutes veselība bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā.

Iesniegšanas datums: 28.12.2009.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids: pētījumā paredzēts noteikt zobu anomālijas un mutes veselību bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā un izstrādāt kariesa profilakses algoritmu.

(X) Pētījuma populācija: 286 bērni

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

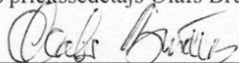
1. SIA RSU Stomatoloģijas institūta, Lūpu, aukstlēju un sejas šķeltnu cantra vadītājas atļauja pētījuma veikšanai
2. SIA RSU Stomatoloģijas institūta valdes priekšsēdētājas piekrišana pētījuma veikšanai
3. SIA RSU Stomatoloģijas institūts Terapeitiskās stomatoloģijas klīnikas Bērnu nodaļas vadītājas piekrišana
4. Mutes veselības novērtējuma anketa
5. Aptaujas anketa
6. Darba vadītāju CV

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 14.01.2010.

**Uzaicinājums piedalīties pētījumā
„Zobu anomālijas un mutes veselība bērniem ar iedzimtām šķeltnēm
Latvijā”.**

Uzaicinām Jūs piedalīties pētījumā, lai noteiktu zobu anomāliju veidu un biežumu, novērtētu zobu kariesu, higiēnas un gļotādas stāvokli, kas ietekmē kariesa daudzumu un izveidotu profilakses programmu bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā. Tālākā informācija domāta, lai palīdzētu Jums izprast projekta būtību, un mēs vēlētos nodrošināt, lai Jums, pirms dodat atļauju par sava bērna piedalīšanos šajā pētījumā, būtu pilna izpratne par pētījumu. Ja ir kādas neskaidrības, lūdzam droši jautāt.

Pētījuma mērķis ir novērtēt zobu anomāliju saistību ar iedzimto šķeltnes veidu un izstrādāt kariesa profilakses programmu bērniem ar iedzimtām šķeltnēm Latvijā.

Rīgas Stradiņa Universitātes Stomatoloģijas institūta Terapeitiskās klīnikas bērnu nodaļas zobārsts veiks Jūsu bērnam mutes dobuma apskati, lai noteiktu zobu kariesu, higiēnas, gļotādas stāvokli un zobu anomālijas (zoba skaita, formas, struktūras izmaiņas).

Ja Jums ir kādi jautājumi par pētījumu, lūdzu, zvaniet: bērnu zobārsts Kristīne Krasone– 67455152 vai profesorei Rūtai Carei – 67454115.

Pateicamies par interesi!

Vienošanās par atļauju piedalīties pētījumā „Zobu anomālijas un mutes veselība bērniem ar iedzimtām šķeltņem Latvijā”.

Pētījums man tika pilnībā izskaidrots. Man tika dota izdevība uzdot jautājumus par jebkuru no visiem pētījuma aspektiem. Es apzinos, ka mana bērna piedalīšanās ir brīvprātīga un ka es jebkurā laikā varu atsaukt savu piekrišanu. Visa informācija, kas saistīta ar mana bērna līdzdalību pētījumā, būs konfidenciāla.

Ar šo es, apakšā parakstījusies, dodu piekrišanu mana bērna līdzdalībai kā pētījuma dalībniekiem augstāk minētajā pētījumā. Viena šīs atļaujas veidlapas kopija paliek manā lietošanā. Man ir zināms, ka, ja ir kādi jautājumi saistībā ar šo pētījumu, es varu griezties pie profesores Rūtas Cares, piezvanot pa telefonu 67454115 vai pie bērnu zobārstes Kristīnes Krasones pa telefonu 67455152.

Vārds Uzvārds

Paraksts

Datums: _____

Aptaujas anketa Nr. _____

Cienjamie vecāki!

Šīs aptaujas mērķis ir noskaidrot Jūsu viedokli par Jūsu bērna mutes veselības stāvokli - ēšanas ieradumiem, zobu tīrīšanu un attieksmi pret zobu veselību. Anketa ir anonīma, un iegūtie dati izmantoti tikai apkopotā veidā.

1. Bērna dzimums:
 - 1- Zēns
 - 2- Meitene
2. Bērna vecums _____
3. Kāds ir Jūsu ģimenes stāvoklis?
 - 1- Precējies
 - 2- Noprecējies
 - 3- Šķīries
 - 4- Atraitnis
 - 5- Cits _____
4. Kāds ir bērna vecāku vecums gados?

Māte _____

Tēvs _____
5. Kāds ir bērna vecāku izglītības līmenis?

Māte _____

Tēvs _____

 - 1- Augstākā
 - 2- Vidējā
 - 3- Vidējā profesionālā
 - 4- Pamatskolas
6. Cik reizes dienā Jūsu bērns ēd?
 - 1- 2 reizes
 - 2- 3 reizes
 - 3- vairāk
7. Vai Jūsu bērns ēd (našņojas) starp ēdienreizēm?
 - 1- Nē
 - 2- Jā cik reizes _____
8. Ko Jūsu bērns ēd starp ēdienreizēm?
 - 1- Saldumus (konfektes, šokolāde, saldējums)
 - 2- Cepumus
 - 3- Čipsus
 - 4- Augļus
9. Kādus saldumus Jūsu bērns labprātāk lieto?
 - 1- cepumi
 - 2- šokolāde
 - 3- karameles
 - 4- Smalkmaizītes
10. Kurš visbiežāk dod saldumus bērnam?
 - 1- vecāki (tēvs, māte)
 - 2- vecvecāki
 - 3- pats paņēms
11. Kādos gadījumos bērns saņem saldumus?
 - 1- kā atļdzību
 - 2- kā mierinājumu
 - 3- ja bērns to prasa
 - 4- bez iemesla
12. Kādus dzērienus Jūsu bērns biežāk lieto?
 - 1- Ūdens
 - 2- Tēja ar cukuru
 - 3- Tēja bez cukura
 - 4- Sulas
 - 5- Limonāde (saldie dzirkstošie dzērieni)
 - 6- Piens
13. Vai Jūsu bērns tīra zobus?
 - 1- jā
 - 2- nē
14. Kas tīra Jūsu bērna zobus?
 - 1- pats
 - 2- vecāki
 - 3- sākumā pats, tad vecāki
15. Cik reizes dienā Jūsu bērns tīra zobus?
 - 1- 1 reizi no rīta
 - 2- 1 reizi vakarā
 - 3- 2 reizes
 - 4- vairāk kā 2 reizes
 - 5- neregulāri
16. Kādu zobu pastu Jūsu bērns lieto?
 - 1- nosaukums _____
 - 2- nezinu
17. Vai bērna lietotā zobu pasta satur fluorīdus?
 - 1- jā
 - 2- nē
 - 3- nezinu
18. Kādus palīg līdzekļus zobu tīrīšanai Jūsu bērns izmanto?
 - 1- Zobu diegu
 - 2- Mutes skalojumi
 - 3- Zobu ķītiši
 - 4- Speciālās zobu birstes
 - 5- Mēles tīrītāju
19. Cik bieži Jūs bērnam mainiet zobu birsti?
 - 1- kad zobu birste nolietojas
 - 2- 1-2 reizes gadā
 - 3- 3-4 reizes gadā
20. Vai Jūsu bērns regulāri apmeklē zobārstu?
 - 1- jā, _____ reizes gadā
 - 2- nē
21. Vai Jūsu bērns regulāri apmeklē zobu higiēnistu?
 - 1- jā, _____ reizes gadā
 - 2- nē
22. Vai Jūsu bērnam ir platīte zobu regulēšanai?
 - 1- nē
 - 2- jā, ir patreiz
 - 3- ir bijusi
 - 4- nēsā breketes
23. Vai Jūsu bērnam ir laboti zobi?
 - 1- jā
 - 2- nē
24. Vai, Jūsprāt vajadzētu ārstēt bojātus piena zobus?
 - 1- Jā
 - 2- Nē
 - 3- nezinu
25. Vai Jūs piekritat, ka ļabi vai slikti zobi ir pārmantojami?
 - 1- piekritu
 - 2- nepiekritu
 - 3- nezinu
26. Pēc Jūsu domām, vai pastāv sakarība starp uzturu un zobu veselību?
 - 1- jā
 - 2- nē
 - 3- nezinu
27. Vai regulāra zobu kopšana un mutes higiēna ir svarīga?
 - 1- jā
 - 2- nē
 - 3- nezinu
28. Jūsprāt, kam vajadzētu norādīt vai pamācīt par zobu kopšanu un zobiem veselīgu uzturu?
 - 1- ģimenes ārstam
 - 2- zobārstam
 - 3- zobu higiēnistam
 - 4- nezinu
 - 5- plašsaziņas līdzekļiem
29. Kā Jūs sagatavojat bērnu zobārsta apmeklējumam?
 - 1- tas vairāk nav nepieciešams
 - 2- apskatu, lasu priekšā bērnu grāmatas par šo tēmu, pārrunājam redzēto un lasīto
 - 3- mierinu: zobārsts tikai apskatīs zobus
 - 4- stāstu par savu pieredzi pie zobārsta
 - 5- ņemu bērnu līdzi, ejot pie zobārsta
 - 6- apsolu atļdzību par labu uzvedību pie zobārsta
 - 7- domāju, ka nav nepieciešama īpaša sagatavošanās
 - 8- cita atbilde _____

Paldies par atsaucību!

Zobu kariesa un kandidātģēnu pētījumi cilvēkiem (Vieira et al., 2014)

Gēns	Funkcija	Rezultātu apkopojums	Atsauce
Emalju veidojošie gēni			
<i>TUFT1</i> Tuftelīns (angļu val., <i>Tuftelin</i>)	Ekspresēts no zoba, kas attīstas un no mineralizētā zoba un nemineralizētos mīkstos audos	Saistīts ar augstāku kariesa esamību. Šī asociācija var būt atkarīga no <i>Streptococcus mutans</i> klātbūtnes	<i>Slayton et al.</i> , 2005; <i>Deeley et al.</i> , 2008; <i>Patir et al.</i> , 2008; <i>Shimizu et al.</i> , 2012
		Nav pierādījumu par saistību	<i>Wang et al.</i> , 2012; <i>Ergöz et al.</i> , 2014; <i>Jeremias et al.</i> , 2013
<i>AMELX</i> Amelogenīns (angļu val., <i>Amelogenin</i>)	Iesaistās mineralizācijas procesā zobu emaljas attīstības laikā	Saistīts ar augstāku kariesa esamību	<i>Deeley et al.</i> , 2008; <i>Patir et al.</i> , 2008; <i>Kang et al.</i> , 2011; <i>Shimizu et al.</i> , 2012 <i>Jeremias et al.</i> , 2013
		Nav pierādījumu par saistību	<i>Slayton et al.</i> , 2005; <i>Olszowski et al.</i> , 2012; <i>Gasse et al.</i> , 2013; <i>Ergöz et al.</i> , 2014
<i>ENAM</i> Enamelīns (angļu val., <i>Enamelin</i>)	Iesaistās mineralizācijas procesā un emaljas struktūras organizēšana	Saistīts ar augstāku kariesa esamību	<i>Patir et al.</i> , 2008; <i>Shimizu et al.</i> , 2012; <i>Jeremias et al.</i> , 2013
		Nav pierādījumu par saistību	<i>Slayton et al.</i> , 2005; <i>Deeley et al.</i> , 2008; <i>Olszowski et al.</i> , 2012; <i>Wang et al.</i> , 2012; <i>Ergöz et al.</i> , 2014
<i>TFPI1</i> Tuftelīna mijiedarbības proteīns 11 (angļu val., <i>Tuftelin Interacting Protein11</i>)	Domājams, mijiedarbojas ar tuftelīnu un var būt loma splaisosomu izjaukšanai Kajālās struktūrās (angļu val., <i>Cajal bodies</i>)	Saistās ar iniciāliem kariesa bojājumiem un augstāku kariesa esamību	<i>Shimizu et al.</i> , 2012; <i>Jeremias et al.</i> , 2013
		Nav pierādījumu par saistību, analizējot KPEz vērtības	<i>Slayton et al.</i> , 2005; <i>Deeley et al.</i> , 2008; <i>Patir et al.</i> , 2008; <i>Shimizu et al.</i> , 2012; <i>Ergöz et al.</i> , 2014
<i>AMB</i> Ameloblastīns (angļu val., <i>Ameloblastin</i>)	Iesaistās emaljas matricēšanas un mineralizācijā	Saistīts ar augstāku kariesa esamību	<i>Patir et al.</i> , 2008; <i>Shimizu et al.</i> , 2012; <i>Ergöz et al.</i> , 2014
		Nav pierādījumu par saistību	<i>Slayton et al.</i> , 2005; <i>Deeley et al.</i> , 2008; <i>Jeremias et al.</i> , 2013

<i>MMP20</i> Matrices Metaloproteināze 20 (angļu val., <i>Matrix Metalloproteinase 20</i>)	Noārda amelogenīnu	Saistīts ar augstāku kariesa esamību, baltai rasei ar sliktiem mutes veselības paradumiem	<i>Tannure et al., 2012c</i>
		Nav pierādījumu par saistību	<i>Wang et al., 2012</i>
<i>KLK4</i> Kalikreīna saistītā peptidāze 4 (angļu val., <i>Kallikrein-related peptidase 4</i>)	Noārda emaljas proteīnus	Saistīts ar zemāku kariesa esamību	<i>Wang et al., 2012</i>
Imūnās atbildes reakcijas gēni			
<i>CD14</i> CD14 molekula (angļu val., <i>CD14 molecule</i>)	Dabiskās imūnās atbildes reakcijas un baktēriju lipopolisaharīdu starpnieks	Iztrūkums siekalās personām ar aktīviem karioziem bojājumiem	<i>Bergandi et al., 2007</i>
<i>HLA-DRB1</i> un <i>HLA-DQB1</i> Cilvēku leukocītu antigēns; Lielākais audu saderības komplekss, klase II, <i>DR</i> beta 1 un <i>DQ</i> beta 1 (angļu val., <i>Human Leukocyte antigen; Major Histocompatibility Complex, class II, DR beta 1 and DQ beta 1</i>)	Uzrāda peptīdus, kas iegūti noekstracelulāriem proteīniem	<i>DRB1</i> alēles 4 biežums palielinās bērniem ar agrīno bērnu kariesu (angļu val., early childhood caries). Arī <i>DQB1</i> alēle 2 ir palielināta pieaugušajiem, kam ir kariess. <i>DRB1</i> alēle 1 un <i>DQB1</i> alēle 3 biežums palielinās <i>Streptococcus mutans</i> klātbūtnē	<i>Lehner et al., 1981; Altun et al., 2008; Bagherian et al., 2008; Valarini et al., 2012</i>
		Nav pierādījumu par saistību	<i>de Vries et al., 1985</i>
<i>DEFB1</i> Beta defensīns 1 (angļu val., <i>Beta defensin 1</i>)	Antimikrobaais peptīds, kas saistīts ar epitēlija virsmas rezistenci pret mikrobu kolonizāciju	Atšķirīgi <i>DEFB1</i> haplotipi ir saistīti ar zemu un augstu kariesa esamību	<i>Ozturk et al., 2010</i>
<i>LTF</i> Laktotransferīns (angļu val., <i>Lactotransferrin</i>)	Lielākā dzelzi saistoša olbaltumviela pienā un ķermeņa sekrētos ar pretmikrobu aktivitāti	Saistīts ar zemāku kariesa esamību Promoteru reģionā nav atrastas mutācijas	<i>Azevedo et al., 2010; Fine et al., 2013; Brancher et al., 2011</i>

<i>MASP2</i> Mannānu saistošais lektīna serīna peptidāze 2 (angļu val., <i>Mannan-binding lectin serine peptidase 2</i>)	Baktericīds faktors, kas saistās ar RA un R2 polisaharīdiem, kas ekspresēti zināmām enterobaktērijām	Nav pierādījumu par saistību	<i>Olszowski et al., 2012</i>
Siekalu gēni			
<i>AQP5</i> Akvaporīns 5 (angļu val., <i>Aquaporin 5</i>)	Transmembranāls olbaltums, kam ir loma siekalu, asaru un plaušu sekrēta ģenerācijā	Saistīts ar augstāku kariesa esamību	<i>Wang et al., 2012</i>
<i>PRH1</i> Proteīna bāgāts proteīna HaeIII apakšgrupa 1 (angļu val., <i>Protein-rich Protein HaeIII subfamily 1</i>)	Nodrošina zobiem aizsargājošu vidi	Saistīts ar augstāku kariesa esamību un <i>Streptococcus mutans</i> kolonizāciju	<i>Zakhary et al., 2007</i>
Citi gēni			
<i>MMP2</i> Matriks Metalloproteināze 2 (angļu val., <i>Matrix Metalloproteinase 2</i>)	Degradē IV tipa kolagēnu	Nav pierādījumu par saistību	<i>Tannure et al., 2012b</i>
<i>MMP9</i> Matriks Metalloproteināze 9 (angļu val., <i>Matrix Metalloproteinase 9</i>)	Degradē IV un V tipa kolagēnu	Nav pierādījumu par saistību	<i>Tannure et al., 2012b</i>
<i>DSPP</i> Dentīna sialofosfoproteīns (angļu val., <i>Dentin sialophosphoprotein</i>)	Iesaistīts dentīna mineralizācijas procesā	Saistīts ar zemāku kariesa esamību	<i>Wang et al., 2012</i>