Kristīne Kadiķe

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

Promocijas darba kopsavilkums
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 darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – zobārstniecība

Rīga, 2017

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes Zobu terapijas un mutes veselības katedrā.

Darba zinātniskās vadītājas:

Dr. med. profesore **Rūta Care**,
RSU Zobu terapijas un mutes veselības katedra, Latvija

Dr. med. profesore **Ilze Akota**,
RSU Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedra, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. biol. **Dace Pjanova**,
Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Dr. med. profesore **Gundega Jākobsone**,
RSU Ortodontijas katedra, Latvija

Dr. med. docente **Eva Platkāja**, Latvija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2017. gada 1. martā plkst. 17.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:

<http://www.rsu.lv>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Anda Brinkmane**

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 kariesu un pētīti gēni saistībā ar kariesa 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 kariesu.

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 vienusējām (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 kariesa 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 – 3 g.v., 6 – 7 g.v., 11 – 12 g.v.) atbilstoši sakodiena attīstībai. Kopumā kariesa izplatība bērniem šķeltnes grupā bija mazāka, salīdzinot ar kontroles grupu. Kariesa 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 kariesa intensitāte bija lielāka un vairāk plombēti piena zobi bija šķeltnes grupā. Turklāt 11 – 12 gadus veciem bērniem kariesa 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 kariesu (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. Pēdējais *DEFB1* gēna (angļu val., *defensin beta 1*) ģenētiskais marķieris rs11362 atklāja saistību ar kariesa esamību bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm, turklāt gēna ekspresija mutes dobumā varētu 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.

SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA.....	3
1. IEVADS.....	7
1.1. Darba mērķis.....	8
1.2. Darba uzdevumi.....	8
1.3. Darba hipotēzes.....	9
1.4. Darba zinātniskā novitāte.....	9
2. MATERIĀLS UN METODES.....	10
2.1. Pirmā daļa – zobu anomāliju noteikšana bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm.....	10
2.1.1. Pētījuma kopas atlase.....	10
2.1.2. Šķeltnu veida un zobu anomāliju noteikšana.....	11
2.1.3. Datu statistiskā analīze.....	11
2.2. Otrā daļa – mutes veselības novērtējums bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm.....	12
2.2.1. Pētījuma kopas atlase.....	12
2.2.2. Mutes veselības stāvokļa novērtējums.....	13
2.2.2.1. Kariesa izplatības un intensitātes noteikšana.....	13
2.2.2.2. Zoba aplikuma un smaganu veselības novērtēšana.....	13
2.2.3. Aptaujas anketa.....	14
2.2.4. Datu statistiskā analīze.....	14
2.3. Trešā daļa – ģenētisko marķieru izpēte.....	15
2.3.1. Ģenētiskie marķieri un genotipēšana.....	16
2.3.2. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām.....	17
2.3.2.1. Pētījuma kopas atlase.....	17
2.3.2.2. Šķeltnu veida un zobu anomāliju noteikšana.....	17
2.3.2.3. Datu statistiskā analīze.....	18
2.3.3. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar kariesu.....	18
2.3.3.1. Pētījuma kopas atlase.....	18
2.3.3.2. Kariesa noteikšana.....	19
2.3.3.3. Datu statistiskā analīze.....	20
3. REZULTĀTI.....	21
3.1. Pirmā daļa – zobu anomāliju noteikšana bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm.....	21
3.1.1. Pētāmās grupas raksturojums.....	21

3.1.2. Zobu anomālijas bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	22
3.1.2.1. Hipodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	25
3.1.2.2. Mikrodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	25
3.1.2.3. Virsskaita zobi bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	25
3.1.2.4. Zobu anomālijas ārpus šķeltnes apvidus bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	26
3.2. Mutes veselība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	26
3.2.1. Pētāmās grupas raksturojums	26
3.2.1.1. Kariesa izplatība bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	27
3.2.1.2. Kariesa intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	28
3.2.1.3. Kariesa intensitāte 6 – 7 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	29
3.2.1.4. Kariesa intensitāte 11 – 12 gadus veciem bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	31
3.2.1.5. Aplikuma un asiņošanas indekss bērniem iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	32
3.2.2. Aptaujas anketas rezultāti	33
3.3. Trešā daļa – ģenētisko marķieru izpēte bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm	34
3.3.1. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar zobu anomālijām	34
3.3.2. Ģenētisko marķieru izpēte saistībā ar kariesu	37
4. DISKUSIJA	40
5. SECINĀJUMI	47
6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	48
7. PATEICĪBAS	49
8. PUBLIKĀCIJU SARAKSTS	50
Publikācijas starptautiski citējamajos žurnālos	50
Publikācijas RSU zinātniskajos rakstos	50
Konferenču tēzes	50
Ziņojumi par darba rezultātiem	51
9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	52

1. 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).

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).

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.

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 *DEFB1* (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 uzņēmību bērniem ar nesindromālām šķeltnēm.

1.1. 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.

1.2. 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).

1.3. Darba hipotēzes

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

1.4. Darba zinātniskā novītāte

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.

2. MATERIĀLS UN METODES

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 rentgeno-
loģiskiem 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.

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.

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, bērnus ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm 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) vienpusēja CL ± A (n = 25);
- 3) vienpusēja CLP (n = 56);
- 4) divpusēja CLP (n = 24).

Zobu anomālijas tika noteiktas tikai pastāvīgajiem zobiem, un to ieguva, izvērtējot dentālo anamnēzi klīniskajās kartēs un pēc rentgenoloģiskiem izmeklējumiem – ortopantomogrammām (OPT), dentāliem (periapikāliem, okluzāliem) rentgena uzņēmumiem.

Tika pētītas zobu skaita anomālijas (hipodontija (zobu trūkums) un virsskaita zobi) un zobu formas anomālijas (mikrodontija – maza zoba forma).

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 izraudzīta *p* 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 šķeltņu centrā (pētāmā grupa, *n* = 171) un RSU Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļu (kontroles grupa, *n* = 196).

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.

Pētījuma metodika bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju. Tika saņemta visu dalībnieku vecāku rakstiska piekrišana dalībai pētījumā.

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)).

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.

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). Lai aprēķinātu aplikuma indeksu katram indivīdam, tika saskaitīti visi rādītāji un izdalīti ar apskatīto zobu skaitu.

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 incīsiem) četrās zoba virsmās (bukāli, lingvāli, meziāli un distāli). Indeksa aprēķināšanai katram indivīdam tika saskaitīti visi rādītāji un izdalīti ar apskatīto zobu skaitu.

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. Anketu aizpildīja vecāki, kamēr bērniem tika veikta klīniskā izmeklēšana.

2.2.4. Datu statistiskā analīze

Pētāmajā jeb šķeltnes grupā un kontroles grupā aprēķināja kariesa izplatību. Izplatības statistisko ticamību noteica ar Pīrsona Hī kvadrāta testu (*Pearson χ^2*). Katrā vecuma grupā (gan šķeltni, 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 mazāk par 0,05 ($p < 0,05$).

2.3. Trešā daļa – ģenētisko marķieru izpēte

RSU Stomatoloģijas institūta Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrā Taivānas un Baltijas zinātniskā ģenētisko pētījumu projekta ietvaros (2003.–2005. gadam) bērniem ar iedzimtām šķeltnēm un viņu radiniekiem tika paņemti venozo asins paraugi, ko veica šķeltnu centra medicīnas māsa. Asins ņemšanas metodika bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju un Centrālās medicīnas ētikas komiteju.

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 izvēlējas 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* aparātūru (*Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA*), vadoties pēc ražotāja ieteikumiem.

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)*.

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) bija ieraksts klīniskā kartē par zobu anomālijām un skaidrs rentģenoloģisks izmeklējums (ortopantomogramma (OPG) vai dentālie (periapikālie, okluzālie) rentģena 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 rentģena uzņēmumiem (22 bērni);
- 3) bērni, kam bija konstatēts ģenētisks sindroms vai smaga iedzimta slimība (16 bērni).

2.3.2.2. Šķeltnu 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 ($CL \pm A$) ($n = 22$);
- 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). Zobu anomālijas šķeltnes apvidū (augšžokļa centrālie incīsi, laterālie incīsi, 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 Info3.5.3*. (<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 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).

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 kpez 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 – 3 gadus veciem bērniem (n = 17) kpez bija no 0 līdz 1, bet 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.
- 2) augstas kariesa intensitātes grupā (n = 34).

2 – 3 gadus veciem bērniem ($n = 20$) kpez bija ≥ 2 , bet apvienotajā 6 – 7 un 11 – 12 gadus vecu bērnu grupā ($n = 14$) kpez + KPEz bija ≥ 8 .

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 atlasas tika iekļauti 126 bērni (73 zēni un 53 meitenes) ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm. Nosakot šķeltnes veidu, lūpu ar / bez alveolārā izauguma ($CL \pm A$) 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 1. tabulā.

1. 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
$CL \pm A$ 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 $CL \pm A$ 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.

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 ($p < 0,0001$) (2. tabula).

2. tabula

Bērnu skaits ar dažādiem šķeltnu veidiem un zobu anomālijām

Šķeltnes veids	Bērni ar zobu anomālijām		Bērni bez zobu anomālijām		Kopā
	n	%	n	%	
Vienpusēja CL ± A šķeltne	12	48,0	13	52,0	25
Vienpusēja CLP šķeltne	42	75,0	14	25,0	56
Divpusēja CLP šķeltne	21	87,50	3	12,50	24
Izolēta CP šķeltne	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 ($p < 0,0001$) (1. attēls).

1. attēls. Zobu anomālijas dažādos šķeltnu veidos

Izplatītākā zobu anomālija bija hipodontija un mikroodontija. Biežāk hipodontiju un mikroodontiju novēroja bērniem ar vienusēju un divpusēju CLP šķeltni. Virsskaita zobus biežāk novēroja bērniem ar divpusēju CLP šķeltni. Tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,196$) (3. tabula).

Dažādu zobu anomāliju skaits bērniem ar dažādiem iedzimtiem nesindromālu šķeltņu veidiem

Zobu anomālijas	Šķeltnes veids										Kopā:(n = 126)	
	Vienpusējās CL ± A (n = 25)		Vienpusējās CLP (n = 56)		Divpusējās CLP (n = 24)		Izolētas CP (n = 21)					
	n	%	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 zobu 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 zobu anomāliju

3.1.2.1. Hipodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Pētāmajā grupā no visiem 126 bērniem hipodontiju novēroja 29,37% (n = 37) bērnu. Viena zoba hipodontiju novēroja 62,16% (n = 23), divu zobu – 13,51% (n = 5), trīs zobu – 18,93% (n = 7), četru zobu – 2,70% (n = 1) bērnu un 5 zobu trūkumu – 2,70% (n = 1). Augšžoklī visbiežāk novēroja hipodontiju, proti, laterālā incīsiņa hipodontiju. Apakšžoklī visbiežāk novēroja otrā premolāra hipodontiju. Bērniem ar vienpusēju CLP šķeltni hipodontiju novēroja visbiežāk.

3.1.2.2. Mikrodontija bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

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

Mikrodontiju novēroja tikai augšžoklī. Biežāk novēroja laterālā incīsiņa mikrodontiju. Laterālo incīsiņu mikrodontiju novēroja tikai šķeltnes pusē. Bērniem ar izolētu CP šķeltni mikrodontiju nenovēroja.

3.1.2.3. Virsskaita zobi bērniem ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm

Virsskaita zobus novēroja 7,94% (n = 10) bērnu. Vienu virsskaita zobu novēroja 90,0% (n = 9) bērnu un divus virsskaita zobus 10,0% (n = 1). Virsskaita zobus novēroja tikai augšžoklī, visbiežāk tie bija laterālie incīsiņi. Bērniem ar divpusēju CLP šķeltni virsskaita zobus novēroja 6, bērniem ar vienpusēju CLP šķeltni 3 un bērniem ar vienpusēju 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

Ārpus šķeltnes apvidus novēroja tikai hipodontiju. Mikroodontiju un virsskaita zobus ārpus šķeltnes apvidus nenovēroja. Pētāmā grupā no visiem 126 bērniem hipodontiju ārpus šķeltnes apvidus novēroja 9,52% ($n = 12$). Visbiežāk tā tika novērota bērniem ar viensusēju CLP šķeltni – 5,55% ($n = 7$), bērniem ar divpusēju CLP šķeltni 2,28% ($n = 3$), bērniem ar viensusēju CL $\pm$ 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. 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 ($p = 0,76$). 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 4. tabulā.

Šķeltnes un kontroles grupas vispārējs raksturojums

	Šķeltnes grupa n = 171		Kontroles grupa n = 196		p vērtība
	n	%	n	%	
Vecums:					0,76
2 – 3 g.v.	85	49,71	90	45,92	
6 – 7 g.v.	50	29,24	60	30,61	
11 – 12 g.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 2. attēlā.

2. 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 5. tabulā.

Kariesa intensitāte 2 – 3 gadus veciem bērniem

	Šķeltnes grupa (n = 85) ($\pm$ SN)	Kontroles grupa (n = 90) ($\pm$ 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 iedzimtām 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 6. tabulā.

Kariesa intensitāte 6 – 7 gadus veciem bērniem

	Šķeltnes grupa (n = 50) ($\pm$ SN)	Kontroles grupa (n = 60) ($\pm$ 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 iedzimtām 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 7. tabulā.

7. tabula

Kariesa intensitāte 11 – 12 gadus veciem bērniem

	Šķeltnes grupa (n = 36) ($\pm$ SN)	Kontroles grupa (n = 46) ($\pm$ 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

7.tabulas turpinājums

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 – 3 g.v. bērniem ($p=0,039$) un asiņošanas indeksu 6 – 7 g.v. bērniem ($p < 0,0001$) (8. tabula).

8. 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 – 3 g.v.	0,62 (0,62)	0,82 (0,65)	0,039	0,59 (0,63)	0,67 (0,61)	0,395
6 – 7 g.v.	1,12 (0,87)	1,38 (0,69)	0,08	0,91 (0,65)	1,54 (0,85)	< 0,0001
11 – 12 g.v.	1,37 (0,95)	1,74 (1,29)	0,153	1,21 (0,75)	1,54 (1,06)	0,117

3.2.2. Aptaujas anketas rezultāti

Anketēto bērnu sociāli demogrāfiskie rādītāji kopumā bija līdzīgi, izņemot vidējo vecumu mātēm un vecāku izglītības līmeni. Vidējais vecums mātēm šķeltnes grupā bija nedaudz mazāks.

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.

Šķeltnes grupā saldumus biežāk deva vecāki un vecvecāki, bet kontroles grupā vecāki ($p = 0,009$). Šķeltnes grupā uz jautājumu, kādos gadījumos bērns biežāk saņēma saldumus, – 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 ($p = 0,002$).

Būtiskas atšķirības zobu tīrīšanas palīg līdzekļu izmantošanā starp grupām nebija, izņemot speciālās zobu birstes, kuras ievērojami biežāk lietoja šķeltnu 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.

Neskatoties uz to, ka atsevišķi ēšanas paradumi (cik reizes dienā ēd; vai naškojas 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, 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 nekā

meitenēm ($p = 0,035$). Lūpas un aukslēju šķeltne (CLP) bija 41 zēnam un 20 meitenēm; lūpas ar vai bez alveolārā izauguma šķeltne ($CL \pm A$) 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 9. tabulā.

9. tabula

Bērnu ar iedzimtām nesindromālām šķeltnēm grupas klīniskais raksturojums

	N	%
Šķeltnes veids		
CL $\pm$ A	22	23,66
CLP	61	65,59
Izolēta CP	10	10,75
CL $\pm$ 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 10. tabulā.

Genotipu un aleļu sadalījums

Šķeltnu veidu apakšgrupas	Genotips n (%)			<i>p</i> vērtība	Alēle n (%)		<i>p</i> vērtība	OR (CI 95%)
	AA	AG	GG		A	G		
IRF6 rs642961								
Kontroles grupa	1 (0,5)	53 (29,0)	129 (70,5)	-	55 (15,0)	311 (85,0)	-	-
Šķeltnes grupa	4 (4,8)	31 (37,3)	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)
Vienpusējās	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)
Divpusējās	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* gēna ģenētiskā 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 ± 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 11. tabulā.

11. tabula

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

Apakšgrupas Kariesa intensitātes līmeņi	Ind. sk.	Dzimums		kpez + KPEz		kpez + KPEv	
		Z	M	Vid. (± SN)	min/maks vērtība	Vid. (± SN)	min/maks 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 ≥ 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 ≥ 8	14	5	9				

Ind.sk. – Individu skaits; Z – zēni; M – meitenes; Vid.- vidējais; min/maks vērtība – minimālā / maksimālā vērtība

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

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

Grupas pēc kariesa int. 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 vidējās kariesa int. 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 int. 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 vidējās kariesa int. 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 int. 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 rādītāju grupām 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 šķeltņu 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%.

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 zobu anomālija tika novērota daudz biežāk. Lai gan šajā pētījumā, līdzīgi kā mūsu pētījumā, iekļauti visi šķeltņu veidi, tomēr izolētas aukslēju šķeltnes tika iekļautas divas reizes mazāk (tikai 8,2%), un pētītie zobu anomāliju veidu ir daudz vairāk (piemēram, emaljas hipoplāzija, sakņu garumi, attīstības anomālijas), kas, iespējams, izskaidro, kāpēc vismaz viena zobu anomālija atrasta 96,7% (*Akcam et al.*, 2010).

Vairāk zobu anomālijas bija izplatītas klīniski smagākos šķeltnes veidos, piemēram, bērniem ar divpusēju (87,5%) un vienpusēju (75%) 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.

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 incisivā 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.

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.

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 incisiviem, 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.

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; *Ahluwalia 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 saspiešību, augšžokļa kaula deficītu, ierobežotu piekļūšanu zobiem šķeltnes apvidū, veicot higiēnu (*Menezes and Vieira*, 2008; *Zhu et al.*, 2010).

Mūsu pētījumā kariesa izplatība kopumā ir lielāka kontroles grupā. To varētu skaidrot, ka par kontroles grupu tika izraudzīti bērni, kas apmeklēja Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļu pēc 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, turpretim kariesa izplatība 11 – 12 gadu vecuma grupā bija līdzīgas (*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*). 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).

Mūsu pētījumā kariesa intensitāte pastāvīgajā sakodienā starp šķeltnes un kontroles grupām kopumā ir līdzīgas, 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).

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.

Kraniofaciālā attīstība ir ļoti komplekss fenomens, kas ietver daudzus bioloģiskos procesus. Zoba aizmetņa attīstībai, lūpu un auskļu 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). *CDH1* 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 *CDH1* 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 (Zuccherro 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 (Paranaíba 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 antimikroba 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 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 2 līdz 6 gadu vecuma grupā bija līdzīga ar populācijas datiem, tomēr vidējais kpez 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 *DEFB1* gēnam ir saistība ar kariesa esamību bērniem ar lūpu un aukslēju šķeltni. *DEFB1* 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 *DEFB1* 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 bija sastopamas 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 bija līdzīgi 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 līdzīga.

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. *DEFB1* 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, 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, 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 nepietiekošs un bieži vien zobi šajā apvidū ir nepareizas formas un vairāk pakļauti kariesa attīstībai. Šajā apvidū īpaša uzmanība jāpievērš zobu tīrīšanai.

4. Gēna *DEFB1* ekspresija mutes dobumā var būt saistīta ar individuālu uzņēmību pret kariesu, tādēļ nepieciešams veikt turpmākos pētījumus, nosakot defensīva koncentrāciju siekalās un uzņēmību pret kariesu. Iespējams nākotnē, apmeklējot zobārstu, lai noteiktu kariesa riska prognozi, bērniem veiktu ģenētisko testēšanu. 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. PATEICĪBAS

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

Ļoti pateicos prof. 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 prof. 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 mutes veselības katedras kolektīvam par atbalstu.

Paldies promocijas darba recenzentiem prof. Gundegai Jākobsonei, doc. 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.

8. PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Publikācijas starptautiski citējamos žurnālos

1. Krasone K., Lāce B., Akota I., Care R., Deeley K., Küchler 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., Küchler 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

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. // 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 par darba rezultātiem

1. Uzstāšanās. 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.
2. Uzstāšanās. 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.
3. Uzstāšanās. 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. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. 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.
2. Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoglu UT. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate // *Eur J Orthod*. 2010 Apr; 32(2): 207–213.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, et al. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families // *J Dent Res*, 2001 May; 80(5): 1445–1450.
7. 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.
8. Berzina S, Care R. Dental health in 11 and 13 year old children in Latvia // *Stomatologija* 2003; 5(2): 62–64.
9. 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.
10. 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.
11. Bokhout B, Hofman FXWM, van Limbeek J, Kramer GJC, Prah-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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Eerens K, Vlietinck R, Heidbüchel 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.
19. Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns // *J Am Dent Assoc*, 1978 Feb; 96(2): 266–275.
20. 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.
21. Gursoy UK, Könönen E. Understanding the roles of gingival beta-defensins // *Journal of Oral Microbiology*, 2012,4:15127- Dol: 10.3402/jom.v4i0.15127.
22. Henkuzena I, Care R, Rogovska I. Dental status among 2-6 year old children in Riga city, Latvia // *Stomatologija*, 2004; 6(1): 28–30.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity // *Acta Odontol Scand*, 1963; 21:533–551.
32. Marthaler TM, Omullane DM, Vrbie V. The prevalence of dental caries in Europe 1990–1995 // *Caries Res*, 1996; 30: 237–255.

33. 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.
34. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum // *Cleft Palate Craniofac J*, 2008 Jul; 45(4): 414–419.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ozturk A, Famili P, Vieira AR. The Antimicrobial peptide DEFB 1 is associated with caries // *J Dent Res*, 2010; 89(6): 631–636.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/ palate // *Am J Orthod Dentofacial Orthod*, 1986; 90: 11–18.
49. Ranta R. Numeric anomalies of teeth in concomitant hypodontia and hyperdontia // *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1988; 8(3): 245–251.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Sambrook J, Firtsch EF, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor: Cold Sping Harbor Laboratory Press, 1989;6.4.
54. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts // *Hum Mol Genet*, 1999; 8: 1853–1859.
55. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts // *Angle Orthodontist*, 2000; Vol.70, No.1: 16–21.
56. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition // *Acta Odontol Scand*, 1964; 22: 121–135.
57. Skrivele 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. Vieira AR, Marazita ML, Goldstein-McHenry T. Genome- wide scan finds suggestive caries loci // *J Dent Res*, 2008a; 87(5):435–439.
67. 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.
68. Vieira AR, Modesto A, Marazita ML. Caries: review of human genetics research // *Caries Res*, 2014; 48(5): 491–506.
69. 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.
70. Vieira AR, Seymen F, Patir A, Menezes R. Evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and isolated tooth agenesis, in a Turkish population // *Arch Oral Biol*, 2008d Aug; 53(8): 780–784.
71. 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.
72. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research // *J Dent Res*, 2008 Feb; 87(2): 119–125.
73. World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. 4rd ed. Geneva; 1997.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate // *N Engl J Med*, 2004 Aug 19; 351(8): 769–780.