



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ģirts Šalms

KAULAUDUS AIZVIETOJOŠO
BIOMATERIĀLU INTEGRĀCIJA
ATROFISKA AUGŠŽOKĻA
MUGURĒJĀ DAĻĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – mutes, sejas un žokļu ķirurģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med., profesore **Māra Pilmane**

Dr. habil. med., profesors **Andrejs Skaģers**

Rīga, 2013

ANOTĀCIJA

Lai novērtētu kaulaudus aizvietojošu porainu biokeramisko materiālu integrāciju atrofiska augšžokļa mugurējā bezzobu daļā pēc augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operācijām, pirms un pēc biomateriāla integrācijas, veikta implantācijas zonas koniskā stara datortomogrāfijas izmeklēšana, nosakot radiodensitāti, reziduālā alveolāra izauguma un kaula/biomateriāla hibrīda morfoloģiska un imūnhistoķīmiska izmeklēšana, izveidota datu bāze pacientu izmeklēšanas, ārstēšanas, pēcoperācijas novērošanas un pacientu anketēšanas datu reģistrācijai un datorizētai analīzei. Anketēšanas pētījumā izvērtēti 148 *sinus lift* pacienti, kuriem ievietoti 294 zobu implantāti. Analizētas 24 pacientu koniskā stara datortomogrammas pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas un 6-8 mēnešus pēc veiktās operācijas. Kaulaudu trepānbiosiju histoloģiska un imūnhistoķīmiska izmeklēšana pirms biomateriālu implantācijas veikta 17, bet pēc *sinus lift* operācijas 14 pacientiem.

Analizējot 148 pacientu aptaujas anketu datus, novērots neliels pēcoperācijas komplikāciju (1%) un zaudēto zobu implantātu (4%) skaits.

Koniska stara radiodensitometrisks implantācijas zonas izmeklējums uzrāda radiodensitometriski blīvāku *sinus lift* zonu salīdzinājumā ar reziduālā alveolārā kaula zonu, kuras radiodensitometriskais blīvums šajā laika periodā palielinās, bet ne statistiski ticami.

Biomateriāla/audu hibrīda bioptātos 6-8 mēnešus pēc implantācijas lielā pārsvarā gadījumu ir biomateriālu osteointegrācija bez iekaisuma un saistaudu proliferācijas. Kaula morfoģenētiskā proteīna, transformējošā augšanas faktora beta, kaula ekstracelulārās matricas proteīnu osteopontīna un osteokalcīna, degradējošā enzīma metaloproteināzes 9, šūnas šoka proteīna 70, antimikrobā proteīna defensīna saturošu struktūru daudzums trepānbioptātos pirms implantācijas un pēc *sinus lift* nav statistiski ticami atšķirīgs. Osteoproteģerīna saturošu struktūru daudzums bioptātos pēc biomateriāla implantācijas ir statistiski ticami augstāks kā atrofiskajā alveolārā izaugumā pirms operācijas. Apoptotisko šūnu relatīvais biežums bioptātos ir ar lielām individuālajām svārstībām, bez statistiskas ticamības pirms un pēc implantācijas.

Promocijas darbs satur 169 lappuses, izmantotās literatūras sarakstā iekļautas 294 publikācijas. Ir pieci pielikumi.

Atslēgas vārdi: *sinus lift*, biomateriāli, zobu implantācija.

ANNOTATION

In order to assess the integration of porous bioceramic bone graft substitutes into the posterior edentulous atrophic maxilla after maxillary sinus floor augmentation, a dental cone beam computed tomographic (CBCT) scanning of implantation area was performed, before and after integration of the biomaterial, in order to determine the radiodensity; as well as a morphological and immunohistochemical examination of residual alveolar ridge and bone/biomaterial hybrid. A database of patient examinations, treatments and post-operative observations was developed for registration purposes and for computerized analysis of the patients' survey. The questionnaire study included 148 *sinus lift* patients with 294 dental implants. CBCT scans of 24 patients were analyzed before and 6-8 months after the surgeries. A histological and immunohistochemical examination of the bone trepanobiopsy was performed on 17 patients before and on 14 patients after the *sinus lift*.

When analysing the questionnaire results of 148 patients, an insignificant number of post-operative complications (1%) was observed, as well as the loss of dental implants (4%).

CBCT radiographic densitometry of the implantation area showed a more dense *sinus lift* area when compared to the residual alveolar bone area, whose radiodensitometric density increased during this period, however this increase was not statistically significant.

6-8 months after implantation, a great majority of cases of osteointegration of biomaterials showed no inflammation and connective tissue proliferation. The amount of bone morphogenetic protein, transforming growth factor β , bone extracellular matrix proteins osteocalcin and osteopontin, metalloproteinase 9, heat shock protein 70, antimicrobial protein defensin containing structures in trepanbioptates before and after *sinus lift* showed no statistically reliable difference. The amount of osteoprotegerin containing structures in the bioptates after the implantation of the biomaterial was statistically significantly higher than in the atrophic alveolar ridge before the surgical procedure. The relative frequency of apoptotic cells in the bioptates shows large individual variations without any statistical reliability before and after the implantation.

This thesis comprises of 169 pages; the bibliography contains 294 publications. Five appendices are attached. Keywords: *sinus lift*, biomaterials, dental implantation.

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi.....	7
Ievads.....	8
1. Darba aktualitāte.....	10
2. Darba mērķis	13
3. Darba uzdevumi	14
4. Darba hipotēze.....	15
5. Literatūras apskats.....	16
5.1. Augšžokļa dobuma normālā anatomija un atrofiskas augšžokļa bezzobu mugurējās daļas ķirurģiskā anatomija zobu implantācijas aspektā.....	16
5.2. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas metodes zobu implantātu ievietošanai	21
5.3. Materiāli augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai.....	28
5.4. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas klīniskie rezultāti.....	33
5.5. Attēlu diagnostikas pielietojums augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas novērtēšanā	34
5.6. Histomorfoloģiska izmeklēšana augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas novērtēšanā.....	37
5.7. Imūnhistoķīmiska audu izmeklēšana biomateriālu un apkārtējo audu mijiedarbības novērtēšanai.....	39
5.7.1. Antimikrobie peptīdi jeb defensīni	39
5.7.2. Apoptozes procesa raksturojums	39
5.7.3. Transformējošais augšanas faktors β (TGF β).....	40
5.7.4. Kaula morfoģenētiskie proteīni (BMP)	41
5.7.5. Kaula ekstracelulārās matricas (ECM) nekolagēnie proteīni	42
5.7.6. Osteoproteģerīns (OPG)	43
5.7.7. Matricas metaloproteāzes (MMP)	43
5.7.8. Šūnas šoka proteīni (HSP).....	44
5.8. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas komplikācija	44
5.8.1. Intraoperatīvās komplikācijas	44
5.8.2. Komplikācijas no augšžokļa dobuma puses.....	46
5.8.3. Komplikāciju profilakse.....	47
6. Materiāli un metodes.....	50
6.1. Pētījumā pielietotie kaulaudus aizvietojošie biomateriāli.....	50

6.2. Morfoloģiska izmeklēšana	54
6.2.1. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas pacientu raksturojums	54
6.2.2. Morfoloģiskajā pētījumā pielietotie biomateriāli un operāciju veidi	55
6.2.3. Morfoloģiska biopsiju materiāla izmeklēšana	57
6.3. Radioloģiskā izmeklēšana pielietojot koniskā stara datortomogrāfijas metodi	60
6.3.1. Radioloģiski izmeklēto pacientu raksturojums	60
6.3.2. CBCT metodikas apraksts	61
6.4. Pacientu anketēšana	62
6.5. Datu apstrādes statistiskās metodes	64
7. Rezultāti	66
7.1. Morfoloģiskās izmeklēšanas rezultāti	66
7.1.1. Rufīnas krāsošanas metodes rezultāti	66
7.1.2. Kaula morfoģenētiskā proteīna (BMP2/4) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums	66
7.1.3. Transformējošā augšanas faktora beta (TGFβ) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums	68
7.1.4. Kaula ekstracelulārās matricas proteīna osteopontīna (OP) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums	69
7.1.5. Kaula ekstracelulārās matricas proteīna osteokalcīna (OC) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums	71
7.1.6. Apoptozes atradne un šūnu skaita pārmaiņas	72
7.1.7. Osteoproteģerīna (OPG) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums	74
7.1.8. Audu degradējošā enzīma matricas metaloproteināzes 9 (MMP9) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums	76
7.1.9. Šūnu stresa rādītāja šūnas šoka proteīna (Hsp70) saturošu šūnu atradne un relatīvais biežums	77
7.1.10. Antimikrobā proteīna defensīna saturošu šūnu atradne un relatīvais biežums	79
7.1.11. Ar imūnhistoķīmijas metodēm analizēto faktoru saturošu šūnu relatīvā biežuma vidējās vērtības un savstarpējās korelācijas	80
7.2. Radioloģiskās izmeklēšanas rezultāti	84
7.3. Pacientu aptaujas rezultāti	90
8. Diskusija	95
8.1. Morfoloģiskās pārmaiņas	95
8.1.1. Augšanas faktori BMP2/4 un TGFβ	99
8.1.2. Kaula pamatvielas proteīni osteopontīns (OP) un osteokalcīns (OC)	100

8.1.3.	Šūnu aktivitātes un proliferācijas rādītāji OPG, Hsp70 un antimikrobās imunitātes faktors defensīns.....	102
8.1.4.	Audu deģenerācijas un apoptozes rādītāji: MMP2 un TUNEL	103
8.2.	Datortomogrāfijas datu analīze	104
8.3.	Pacientu aptaujas datu analīze.....	107
9.	Secinājumi	111
10.	Zinātniskā novitāte	112
11.	Izmantotā literatūra	113
12.	Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	131
12.1.	Zinātniskie raksti par pētījuma tēmu	131
12.2.	Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	132
12.3.	Ziņojumi kongresos un konferencēs	135
13.	Pateicības	137
14.	Pielikumi	138
14.1.	Ētikas komisijas atļauja	138
14.2.	Pacientu aptaujas anketa.....	139
14.3.	Tabula „Pacientu aptaujas anketas respondentu datu apkopojums”	140
15.	LR patents	145
16.	Mikrofotogrāfijas.....	146

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Saīsinājums	Angliskais nosaukums	Latviskais skaidrojums
BMP	bone morphogenetic protein	kaula morfoģenētiskais proteīns
BMP2/4	bone morphogenetic protein 2/4	kaula morfoģenētiskais proteīns 2/4
CBCT	cone beam computer tomography	koniskā stara datortomogrāfija
DF	defensin	defensīns
HSP	heat shock protein	šūnas šoka proteīns
HAp	hydroxyapatite	hidroksiapatīts
ECM	extracellular matrix	ekstracelulārā matrice
GF	growth factor	augšanas faktors
MDCT	medical device computer tomography	medicīniskais spirāles kompjūtertommogrāfs
MMP	matrix metalloproteinase	matrices metaloproteināze
MMP9	matrix metalloproteinase 9	matrices metaloproteināze 9
OC	osteocalcin	osteokalcīns
OP	osteopontin	osteopontīns
OPG	osteoprotegerin	osteoproteģerīns
p	statistical significance	būtiskuma (nozīmības) līmenis – varbūtība, ka ir spēkā statistiskajā testā izvirzītā nulles hipotēze
TGFβ	transforming growth factor β	transformējošais augšanas faktors β
TUNEL	terminal deoxynucleotidyl transferase – mediated dutp nick – end labeling	gala dezoksīnukleotīdtransferāze un digoksigēna–marķēti nukleotīdi
Voxel	volumetric picture element	trīs dimensiju attēla tilpuma elements
3D CT	three dimensional computer tomography	trīs dimensiju kompjūtertommogrāfija
CT	computer tomography	kompjūtertommogrāfija
DPBB	deproteinized particulated bovine bone	deproteinizēts liellopu kaula materiāls

IEVADS

Zobu zaudējums rada stomatognātiskās sistēmas un vispārējā veselības stāvokļa traucējumus, estētiskas un sociālas problēmas. Trūkstošo zobu aizvietošanai no pagājušā gadsimta septiņdesmitajiem gadiem, balstoties uz Branemarka fundamentālo pētījumu rezultātiem, tika noformulēta intraosālu titāna implantātu osteointegrācijas teorija un atbilstoši tai radītas tehnoloģijas implantātu ievietošanai žokļu alveolārajā izaugumā ar sekojošu uz implantātiem balstītu zobu protezēšanu. Izšķirošais nosacījums sekmīgai osteointegrācijai un ilglaicīgam rezultātam no modernās zobu implantoloģijas pirmsākumiem līdz mūsdienām ir pietiekoša izmēra un vajadzīgās kvalitātes reziduālā alveolārā izauguma kauls, kas parasti ir pietiekošs apakšžoklī, tā priekšējā daļā, taču būtiskas problēmas rodas augšžoklī, sevišķi tā mugurējā daļā, kur ilgstoša zobu iztrūkuma gadījumos kaulaudu atrofija no alveolārā izauguma mutes puses un augšžokļa dobuma ekspansija no augšas rada zobu implantātu ievietošanai neatbilstošus alveolāra kaula izmērus un kvalitāti. Šo kaula parametru uzlabošana ir aktuāls priekšnosacījums sekmīgai zobu implantācijai atrofiska augšžokļa mugurējā daļā. Atrofiska augšžokļa mugurējās daļas stabilai uz implantātiem balstītai protētiskai rehabilitācijai ir vairāki priekšlikumi kā īsu reziduālajā kaulā osteointegrētu implantātu pielietošana (Bruggenkate, 1998; Renouard, 2005; Romeo, 2006; Anitua, 2008), augšžokļa priekšējā daļā ievietotu implantātu balsts sānu un mugurējo augšžokļa daļu pārklājošas protēzes balstam (Krekmanov, 2000; Aparicio, 2000), vaiga kaulā osteointegrēti implantāti (Hirsch, 2004; Kahnberg, 2007) un augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana ar autokaula transplantāciju, allotransplantātu, ksenotransplantātu un kaulaudus aizvietojošu biomateriālu, kā arī minēto materiālu kombinācijas pielietošana (Boyne, 1986). Daudzie priekšlikumi pacientu atļaujas jautājumā, ārstēšanas protokola, ķirurģiskās tehnoloģijas un kaulaudus aizvietojošo materiālu jomā norāda uz ideālas metodes un materiāla trūkumu. Viens no aktuālākajiem šajā daudzfaktoru problēmā ir optimālu kaulaudus aizvietojošu materiālu izvēle un klīniska aprobācija, kam ir veltīts šis promocijas darbs. Mūsdienās ir pieejami dažādas izcelsmes komerciāli ražoti kaula aizvietošanas materiāli: allogēni un ksenogēni. Mūsu prioritāte materiāla izvēles ziņā ir sintētiski radīts galvenais kaulaudu minerālais komponents hidroksiapatīts, kura biosaderība, osteokondukcijas un arī osteoindukcijas spējas, tajā skaitā arī Rīgas Tehniskās universitātes Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovācijas un attīstības

centrā radītajam materiālam, ir pierādīta eksperimentālos *in vitro* (Pelšs, 2007) un *in vivo* (Šalms, 2007), kā arī klīniskos pētījumos. Pētījumā apkopoti un analizēti augšžokļa dobuma paaugstināšanas un zobu implantācijas vēlni klīniski, t.i., vismaz pēc trīs gadus ilga pēcoperācijas un implantātu slogošanas perioda, kā arī, attēlu diagnostikas, rutīnās morfoloģijas un imūnhistoķīmijas dati sešus līdz astoņus mēnešus pēc augšžokļa dobuma paaugstināšanas.

1. DARBA AKTUALITĀTE

Dzīves kvalitāte, kas zobus zaudējušiem pacientiem ietver mūsdienīgu prasību pēc pietiekoši pilnīgas funkcionālā un estētiskā stāvokļa atjaunošanas, medicīnisku un sociālu problēmu novēršanas, laika gaitā prasa arvien pieaugošu zobu protezēšanas apjomu (Douglass, 2002). ASV populācijā pilnīgs zobu zudums 45 gadus veciem cilvēkiem ir 5%, 65 gadu vecumā – 26% un 75 gadu vecumā – 75%, kas kopumā veido 18 miljonus cilvēku. Augšžokļa mugurējās daļas zobu iztrūkums, tā sauktie brīvie gala defekti, vienā pusē no 4% populācijas 25 līdz 34 gadu vecuma grupā un abpusēji 2,5% palielinās attiecīgi līdz 14% un 8% 55 līdz 64 gadu vecuma grupā; 65 līdz 74 gadu vecuma grupā attiecīgi ir 12% un 8% (Misch, 1993). Šādam lielumam iedzīvotāju skaitam trūkstošo augšžokļa mugurējās daļas zobu aizvietošanai ir izvēle starp izņemamu zobu protēzi un uz implantātiem balstītu, neizņemamu zobu protēzi. Pēc Latvijā veikto epidemioloģijas pētījumu datiem pacientu skaits, kuriem ir pilnīgs zobu zaudējums, bet nav izgatavotas protēzes bezzobu situācijas aizvietošanai, ir palielinājies no 10,5% līdz 19,9% laika posmā no 1991. gada līdz 2005. gadam (Soboļeva, 2005).

Pacientu aptaujas par bezzobu žokļu protezēšanu ar tradicionālajām izņemamajām un uz implantātiem balstītām protēzēm ilgā laika periodā parāda lielāku funkcionālo un estētisko apmierinājumu zobu implantācijas gadījumos (Boerrigter, 1995; Raghoobar, 2003; Thomason, 2003). Ir zināmas sieviešu un vīriešu dzimuma pacientu atšķirības izņemamo un uz implantātiem balstītu protēžu estētiskajā un funkcionālajā novērtējumā, un šajā ziņā sieviešu kārtas pacientes augstāk kā vīrieši vērtē implantātu nozīmi (Shaoxia, 2008).

Sekmīgas zobu implantācijas pamatā ir Branemarka atklātais osteointegrācijas fenomens, kas zinātnisku un klīniski praktisku apstiprinājumu pasaules mērogā guva Toronto konferencē 1985. gadā, t.i. 20 gadus pēc pirmo osteointegrētu zobu implantātu ievietošanas izmēru un kaulaudu kvalitātes ziņā optimālākajā žokļu daļā, kāda ir apakšžokļa centrā (Brånemark, 1985).

Mūsdienu izpratnē zobu implantātu osteointegrāciju var vērtēt no pacienta, makroskopiskās un mikroskopiskās bioloģijas un medicīnas, makroskopiskās biomehānikas un no mikroskopiskās biofizikas skata punkta. Osteointegrācija teorijā un praksē tiek definēta kā ilglaicīga simbiotiska strukturāla un funkcionāla mijiedarbība starp diferencētiem, adekvāti remodelējošiem bioloģiskajiem audiem un precīzi

noteikumiem un kontrolētiem sintētiskajiem komponentiem, tā ilgstoši nodrošinot specifiskas klīniskās funkcijas bez atgrūšanas mehānismu ierosināšanas (Brånemark, 2001). Nepieciešamība pēc osteointegrētiem zobu implantātiem laika gaitā sasniedza arī izmēru un kaula kvalitātes ziņā daudz nelabvēlīgāko atrofiska augšžokļa mugurējo daļu. Zobu zaudējums nelabvēlīgi ietekmē augšžokļa morfometriskos rādītājus. Augšžokļa alveolārais izaugums atrofējas pirmais, radot augšžokļa izmēru samazināšanos augstumā un platumā. Savukārt vecums, ja tas nav saistīts ar zobu zaudējumu, šos augšžokļa parametrus būtiski neietekmē (Percac, Nikolic, 1991). Kaulam ir kompozīta struktūra, kas sastāv no organiskās daļas, galvenokārt kolagēna un nekolagēniem proteīniem, un neorganiskās jeb minerālās daļas, ko galvenokārt veido kalcija hidroksiapatīts, kas arī tiek uzskatīts par piemērotāko kaulaudus aizvietojošo biomateriālu. Kalcija fosfātu biomateriāli atšķiras pēc to izcelsmes, tie var būt dabīgi vai sintētiski, pēc to kompozīcijas: hidroksiapatīts, β trikalcija fosfāts, bifāziskie kalcija fosfāti, pēc fizikālām formām: granulas, bloki, cementi, metāla implantātu pārklājumi, kompozīti ar polimēriem, kā arī pēc fizikāli ķīmiskajām īpašībām. Starp pēdējām svarīga ir materiāla bioaktivitāte, t.i., spēja veidot uz savas virsmas dabīgā kaula apatītam līdzīgas struktūras, nodrošināt kontaktējošo dzīvo šūnu funkciju un tādā veidā radot unikālu, stabilu kaulaudu un kalcija fosfātu biomateriālu savienojumu. Pateicoties osteokonduktīvām īpašībām šie biomateriāli spēj veidot izmēros un formā vajadzīgo trīs dimensionālas ģeometrijas matricu, kas, reizē ar spēju saistīt un koncentrēt endogēnos kaula morfoģenētiskos proteīnus, kļūst osteoinduktīva, savukārt, osteogēnām šūnām deponējoties šajās matricās, biomateriāli var kļūt par cieto audu bioinženierijas pamatstruktūru (LeGeros, 2002; El-Ghannam, 2005).

Daudzveidīgās kalcija fosfātu biomateriālu spējas un iespējamo funkciju realizācija ir vairāk vai mazāk zināma vispārējā līmenī, bet materiālu iegūšanas atšķirīgās tehnoloģijas var dot materiāla individuālas fizikālas, ķīmiskas, kā arī strukturālas īpatnības ar atšķirīgu reaktogenitāti pēc implantācijas dzīvajos audos. RTU Rūdolfā Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā sintezētā hidroksiapatīta biokeramikas materiālu klīniskās implantācijas agrīni rezultāti ir pētīti pēc augšžokļa pamatnes paaugstināšanas, žokļu alveolārās kores pastiprināšanas, sejas kaulu kontūrdefektu korekcijas (Šalms, 2005), bet vēlīni rezultāti pēc augšžokļa pamatnes paaugstināšanas, pielietojot modernas attēlu diagnostikas metodes, nav kompleksi noskaidroti un apkopoti. Nav veikti pētījumi, kas salīdzinātu implantētas hidroksiapatīta biokeramikas un citu kaulaudus aizvietojošo materiālu ietekmi uz

reziduālajiem atrofiska žokļa kaula kaulaudiem, nav veikti morfoloģiski alveolārā kaula un kaula hibrīda pētījumi, izmantojot imūnhistoķīmiskas metodes, lai spriestu par kaula šūnu funkcionālo aktivitāti, kā arī nav aptaujāti pacienti par viņu dzīves kvalitāti pēc saņemtās rehabilitācijas RSU Stomatoloģijas institūtā.

2. DARBA MĒRĶIS

Promocijas darba mērķis ir novērtēt un analizēt komerciāli pieejamu dabīgu un sintētisku HAp materiālu, kā arī RTU Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā radītā sintētiskā porainā HAp biokeramiskā materiāla integrāciju atrofiska augšžokļa mugurējā bezzobu daļā, apkopojot zobu implantātu vēlīnos izdzīvošanas, kā arī morfoloģiskās un radioloģiskās izmeklēšanas datus.

3. DARBA UZDEVUMI

Izvirzītā mērķa sasniegšanai izvirzīti sekojoši darba uzdevumi:

1. Lai novērtētu pielietoto ārstēšanas veidu un izmantotos materiālus, izveidot datu bāzi pacientiem pēc augšžokļa dobuma mugurējās daļas paaugstināšanas operācijas.

2. Izmantojot datu bāzi, veikt pacientu anketēšanu un izvērtēt ārstēšanas rezultātus vismaz trīs gadus pēc biomateriāla implantācijas, apkopojot pacientu atbildes uz 10 aptaujas anketās ietvertajiem jautājumiem.

3. Izmantojot CBCT datus, analizēt radiodensitometrijas blīvumu reziduālā kaulā un augšžokļa dobuma kaula/biomateriāla hibrīdā pirms un pēc biomateriāla implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē.

4. Reziduālā alveolāra izauguma un kaula/biomateriāla hibrīda morfoloģiska un imūnhistoķīmiska izmeklēšana pirms un pēc biomateriāla ievietošanas augšžokļa dobuma pamatnē:

4.1. izmantojot imūnhistoķīmijas metodi, noteikt augšanas faktoru TGF β un BMP2/4 saturošu struktūru daudzumu augšžokļa mugurējās daļas kaulaudos pirms un pēc biomateriāla implantācijas;

4.2. izmantojot TUNEL metodi, noteikt apoptozes biežumu augšžokļa mugurējās daļas kaulaudos pirms un pēc biomateriāla implantācijas;

4.3. izmantojot imūnhistoķīmijas metodi, noteikt audu izstrādāto proteīnu OPG, OC, OP un HSP saturošu osteocītu daudzumu pacientiem augšžokļa mugurējās daļas kaulaudos pirms un pēc biomateriāla implantācijas;

4.4. izmantojot imūnhistoķīmijas metodi, noteikt antimikrobā peptīda defensīna un šūnu enzīma MMP9 saturošu osteocītu daudzumu pacientiem augšžokļa mugurējās daļas kaulaudos pirms un pēc biomateriāla implantācijas.

4. DARBA HIPOTĒZE

1. Pēc augšžokļa dobuma paaugstināšanas ar kalcija fosfāta biokeramikas materiāliem notiek atrofiskā reziduālā alveolārā kaula reģenerācijas aktivācija.

2. Pēc kalcija fosfātu biokeramikas granulu implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē notiek ne tikai alveolārā izauguma palielināšanās, bet arī atrofiskā un pazemināta minerālā blīvuma alveolārā kaula remineralizācija.

3. Datorizēta pacientu uzskaitē un datu analīzē pēc augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas ar dažādiem kaulaudus aizvietojošiem biomateriāliem un ar sekojošu zobu implantātu ievietošanu spēj kompleksi atspoguļot ārstēšanas rezultātus.

5. LITERATŪRAS APSKATS

5.1. Augšžokļa dobuma normālā anatomija un atrofiskas augšžokļa bezzobu mugurējās daļas ķirurģiskā anatomija zobu implantācijas aspektā

Tā kā šajā pētījumā tiks analizēta atrofiska augšžokļa mugurējās bezzobu daļas rekonstrukcija zobu implantātu ievietošanai ar augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas metodi, svarīgi ir zināt šī dobuma anatomiju normā un alveolārā kaula atrofijas apstākļos.

Augšžokļa dobums embrionālajā attīstībā sāk veidoties kā deguna gļotādas izvelvējums laikā starp grūtniecības otro un trešo mēnesi. Jaundzimušā augšžokļa dobums ir mazs, t.i. $0,1 - 0,2 \text{ cm}^3$ un paliek mazs, kamēr nav izšķīlušies pastāvīgie zobi, kam seko dobuma palielināšanās ar vecumu un zobu zaudējumu (Van den Bergh, 2000). Pieauguša cilvēka augšžokļa dobuma tilpums vidēji ir 12 ml, ar svārstībām izmēros no 36 līdz 45 mm augstumā, no 38 līdz 45 mm priekšas/muguras virzienā un no 25 līdz 35 mm platumā (Ariji, 1994; Uchida ar līdzautoriem, 1998). Pēc apjoma lielākajos cilvēka liķu materiāla, t.i. 130 dobumi 65 liķiem, mērījumos (Gosau ar līdzautoriem, 2009) pēc mīksto audu noņemšanas reģistrēti sekojoši augšžokļa dobuma izmēri: dobuma tilpums pēc papildīšanai vajadzīgā ūdens daudzuma variēja no 5 līdz 22 ml, vidēji bija 12,5 ml; atvere uz deguna dobumu vidēji bija 25,6 mm no deguna pamatnes ar svārstību no 18 līdz 35 mm bez vecuma, dzimuma un augšžokļa puses statistiski ticamām atšķirībām. Augšžokļa dobuma pamatne atrodas vidēji 1,5 cm zemāk par deguna pamatni (Nimigean ar līdzautoriem, 2008). Pēc šī pētījuma datiem kaula augstums starp alveolāro kori un augšžokļa dobuma pamatni samazinās no 6,9 mm kanīnu rajonā līdz 1,7 mm otro molāru rajonā un distāli no pēdējā pieaug līdz 2,8 trešo molāru rajonā, ar statistiski ticamu lielāku vertikālo izmēru vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm. Līdzīgus datus ieguva Killey ar līdzautoriem (1967): 45,5% gadījumu zemākā augšžokļa dobuma vieta bija otro molāru rajonā, 30,4% gadījumu pirmo molāru rajonā, bet 19,1% gadījumu otro premolāru rajonā.

Lai saglabātu augšžokļa dobuma rajona audu vitalitāti pēc ķirurģiskās iejaukšanās un radītu labvēlīgu vidi ievietotā materiāla integrācijai dzīvajos audos, izšķiroša nozīme ir lokālai un reģionālai asins apgādei, kas samazinās pēc zobu zaudējuma, funkcionālās slodzes samazināšanās un kaula atrofijas gadījumos.

Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operācijās ar laterālā loga veidošanu 20% gadījumu novērota asiņošana no intraosāliem asinsvadiem. Pētījumā uz cilvēku liķiem 56 laterālā loga veidošanas gadījumos intraosālie asinsvadi atrasti 66% (Rodella ar līdzautoriem, 2010). Intraosālo un augšžokļa laterālo daļu ar asinīm apgādā mugurējā augšējā alveolārā un infraorbitālā artērija, starp kurām pa augšžokļa dobuma laterālo sienu atrodas anastomozes, no kuras atiet zari Šneidera membrānai (Chanavaz, 1990; Mc Gowan ar līdzautoriem, 1993; Flanagan, 2005).

Ķirurģiskai pieejai augšžokļa dobumam caur laterālo sienu ir svarīgs šo anastomožu attālums no alveolārās kores, kas pēc Solar un līdzautoru (1999) mērījumiem cilvēka liķu preparātiem intraosālām anastomozēm ar garumu vidēji 44,6 mm bija 19 mm, bet periostālām anastomozēm ar vidējo garumu 46 mm, kuras novietotas vairāk kraniāli šis attālums bija 23-26 mm. Loga fragmenta intraosālo artēriju attālums no alveolārās kores pēc Rodella un līdzautoru datiem (2010) premolāru rajonā veidotajā augšžokļa dobuma logā bija $18 \pm 6,1$ mm un molāru rajonā attiecīgi $13 \pm 3,2$ mm. Pēc Elian un līdzautoru (2005) radioloģiskiem pētījumiem šis attālums bija $16 \pm 3,5$ mm. Loga fragmenta intraosālo artēriju attālums no alveolārās kores premolāru rajonā veidotajā augšžokļa dobuma logā bija $18 \pm 2,2$ mm.

Augšžokļa dobumam ir nošķeltas piramīdas forma, to norobežo piecas sienas, t.i. mediālā uz deguna dobuma pusi, mugurējā uz augšžokļa paugura pusi, mezio-vestibulārā, kas ķirurģiskajā literatūrā biežāk saukta par laterālo, augšējā uz acs dobuma pusi un apakšējā uz augsleju pusi (Mc Gowan ar līdzautoriem, 1993).

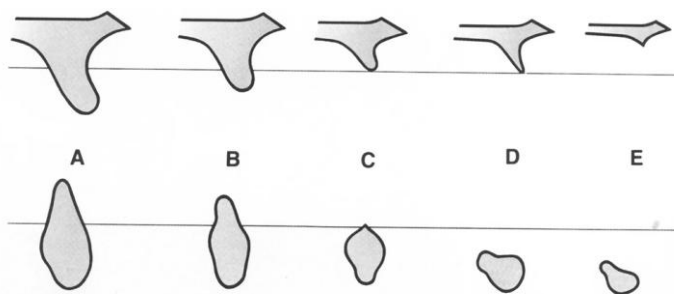
Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operācijās liela nozīme ir dobuma sienu sedzošai Šneidera membrānai, kas veidota no bazālās membrānas, ko sedz skropstiņepitēlijs ar cilindriskām un kausveida šūnām, kā arī gļotādas saistaudi ar seromukoziem dziedzeriem. Membrāna, kuras biezums ir 0,13 līdz 0,5 mm, ir elpceļu epitēlija turpinājums no deguna dobuma, kas augšžokļa dobumā kļūst plānāks un mazāk apasiņots (Testori ar līdzautoriem, 2009). Normālos apstākļos Šneidera membrānu mitrina kausveida šūnu un seromukozo šūnu sekrēts, kuru dobuma atveres virzienā bīda 100 līdz 150 skropstiņas, katrai epitēlija šūnai vibrējot ar frekvenci 1000 svārstības minūtē (Stammerberger, 1986). Hroniska iekaisuma gadījumos var vērot membrānas atrofiju un sklerozi vai arī sabiezēšanos hiperplastiska sinusīta gadījumos.

Augšžokļa dobuma starpsienas, kuras literatūrā sauc arī par Andervuda septām, pēc to pirmā aprakstītāja uzvārda, arī var radīt zināmas grūtības *sinus lift* operācijas laikā, veicinot Šneidera membrānas bojājumu un tam sekojošas komplikācijas.

Starpsienas novērojamas vidēji ap 30% gadījumu ar plašām novirzēm dažādos pētījumos, no 16-58% (Underwood, 1910; Jensen un Green, 1992; Ulm ar līdzautoriem, 1995; Kim ar līdzautoriem, 2006). Pēc šo publikāciju ziņām septas biežāk novēro pirmo molāru un premolāru rajonā. Tās sākas no dobuma pamatnes, veidotas no kortikālā kaula, iet virzienā uz augšu, dažreiz līdz dobuma augšējai sienai, sadalot dobumu divās daļās (Miles, 1973).

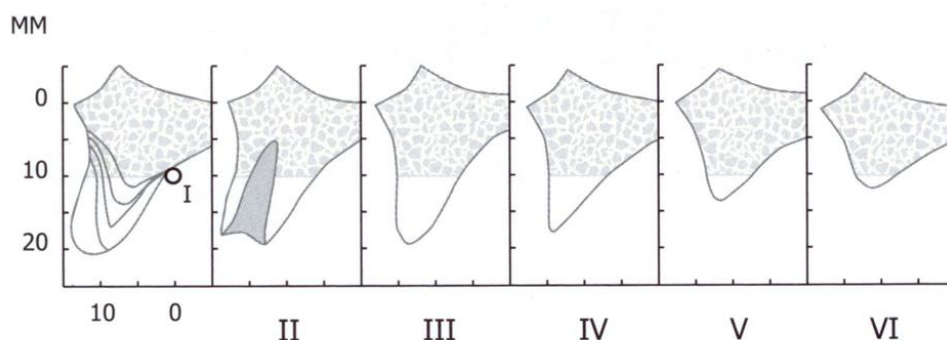
Kaulaudu remodelēšanās procesā pēc fizioloģiskās slodzes zuduma no mutes dobuma puses un augšžokļa dobuma ekspansijas rodas pastiprināta alveolārā kaula atrofija. Alveolārā kaula izmēri un struktūra, galvenokārt, tiek novērtēti pēc radioģiskās izmeklēšanas datiem, pēdējā laikā 3D CT, pielietojot klīniskās izmeklēšanas metodes, retāk morfoloģiskus izmeklējumus (Misch, 1987; Watzek un Ulm, 2004; Nkenke un Neukam 2004). Sharan un Madjar (2008) 58 pacientu panorāmas rentgenogrammās izmērīja augšžokļa dobuma vertikālos parametrus pirms zobu ekstrakcijas, kā arī 6–67 mēnešus pēc vienas puses augšžokļa molāru ekstrakcijas, salīdzinot ar pretējo pusi, kur molārie zobi bija saglabāti. Augšžokļa dobuma ekspansija uz leju pēc ekstrakcijas bija $2,18 \pm 2,89$ mm, salīdzinot ar pretējo pusi, un $1,83 \pm 2,46$ mm, salīdzinot ar to pašu vietu pirms ekstrakcijas. Lielāka dobuma ekspansija, t.i., $5,27 \pm 1,59$ mm, bija pacientiem ar kraniāli ieliektu dobuma pamatni, pēc vairāku molāru ekstrakcijas un pēc otrā molāra ekstrakcijas, salīdzinot ar pirmā molāra ekstrakciju.

Lekholm un Zarb (1985) definēja piecas žokļu kaula alveolārā izauguma atrofijas klases vertikālā un horizontālā virzienā pēc zobu zaudējuma (5.1. att.). A klase – normāls alveolārais izaugums pēc zoba zaudējuma, B, C, D klase – progresējoša kaula atrofija vertikāli un horizontāli, E klase – izteikta kaula atrofija, kad implantācija nav iespējama bez papildus kaula transplantācijas. Pēc šīs klasifikācijas izteiktas alveolārā izauguma atrofijas gadījumos ir ievērojami samazināts reziduālā kaula augstums un platums.



5.1. att. Žokļu atrofijas klasifikācija pēc Lekholm un Zarb (1985)

Biežāk klīniskos pētījumos pielieto Cawood un Howell (1988; 1991) uz trīsdimensiju analīzes balstītā reziduālā alveolārā kaula klasifikāciju, kur ir parādītas kaula atrofijas īpatnības žokļu priekšējā un mugurējā daļā. Šī klasifikācija pamatojas uz 300 līķu galvaskausa laterālas cefalogrammas pētījumiem. Pirmā pakāpe – žoklis ar zobiem; otrā pakāpe – vesels alveolārais izaugums pēc zobu zaudēšanas, trešā pakāpe – kauls nedaudz samazināts, bet pietiekams sekmīgai implantācijai, ceturtā pakāpe – kaula daudzums ievērojami samazināts, piektā un sestā pakāpe izteikta kaula atrofija, kam nepieciešama kaula aizvietošana (skat. 5.2. att.).



5.2. att. Bezzobu žokļu mugurējās daļas alveolārā izauguma klasifikācija pēc Cawood un Howell (1988)

Nimigean ar līdzautoriem (2008) veica 50 līķu galvaskausu morfoloģisku un morfometrisku izmeklēšanu izmantojot 40 kompjūtertomogrāfijas uzņēmumu. Šajā pētījumā bilaterāli secēti 20 līķu augšžokļa dobuma rajoni, lai precizētu šī rajona topogrāfisko anatomiju. Pamatojoties uz bezzobu stāvokļa ilgumu, integrēta izvērtējuma pētnieku grupa (2009) ieteica trīs subantrālā reziduālā kaula izmēru klases (SAC 1 – 3):

SAC 1 – kaula augstums minimāli 10 mm un kaula platums minimāli 5 mm ar bezzobu stāvokli 1-5 gadi, kas novērots 56% izmeklēto žokļu un ļauj veikt zobu implantāciju bez kaula pastiprināšanas;

SAC 2 – kaula augstums 5–10 mm ar bezzobu stāvokli 5-10 gadi, novērots 32% izmeklējumā, kas prasa dobuma pamatnes paaugstināšanu. Ja kaula platums ir vismaz 5 mm, tad alveolārās kores paaugstināšanu veic viena etapa ķirurģijā;

SAC 3 – novērots 12% gadījumu ar vidējo bezzobu stāvokļa ilgumu vairāk par 10 gadiem, kam raksturīgs izteikts kaula trūkums gan vertikālajā, gan horizontālajā apjomā, kas prasa atbilstošu divu etapu rekonstrukciju.

Chiapasco (2009) izveidoja bezzobu augšžokļa mugurējās daļas klasifikāciju, balstoties uz: 3D CT par alveolārā kaula rezorbcijas tipu, reziduālā kaula apjomu,

augšžokļa dobuma pneimatizāciju, vertikālu un horizontālu rezorbciju, kā arī abu žokļu okluzālām attiecībām.

A klase: 1) reziduālais alveolārā kaula augstums starp 4 un 8 mm; 2) reziduālais alveolārās kores platums ≥ 5 mm; 3) nav nozīmīgas alveolārās kores (malas) vertikālas rezorbcijas, saglabātas normālas vertikālās un horizontālās starpžokļu attiecības.

B klase: 1) reziduālā alveolārā kaula augstums starp 4 un 8 mm; 2) reziduālās alveolārās kores platums < 5 mm, horizontāla rezorbcija, nelabvēlīgas horizontālas starpžokļu attiecības; 3) nav nozīmīgas alveolārās kores (malas) vertikālas rezorbcijas, saglabātas pareizas vertikālās starpžokļu attiecības.

C klase: 1) reziduālā alveolārā kaula augstums < 4 mm; 2) reziduālās alveolārās kores platums ≥ 5 mm; 3) nav nozīmīgas alveolārās kores vertikālas un horizontālas rezorbcijas. Saglabātas pareizas vertikālās un horizontālās starpžokļu attiecības.

D klase: 1) reziduālā alveolārā kaula augstums < 4 mm; 2) reziduālās alveolārās kores platums $<$ par 5 mm; 3) horizontāla alveolārās kores rezorbcija, nelabvēlīgas horizontālas starpžokļu attiecības, nav nozīmīgas alveolārās kores (malas) vertikālas rezorbcijas, pareizas vertikālās starpžokļu attiecības.

E un F klases: tas pats, kas A un B klasēs, bet ar ievērojamu alveolārās kores rezorbciju un palielinātu kroņa augstumu, ar nelabvēlīgām vertikālajām starpžokļu attiecībām.

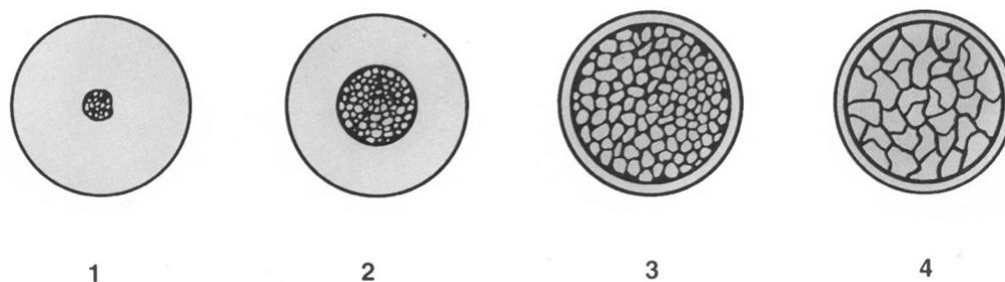
G klase: tas pats, kas C klase, bet ar palielinātu kroņa augstumu.

H klase: tas pats, kas D klase, bet ar palielinātu kroņa augstumu.

I klase: izteikta bezzobu augšžokļa trīs dimensionāla atrofija ar palielinātu vertikālo starpžokļu spraugu, horizontālu rezorbciju un augšžokļa retrūziju. Tipiska situācija ilgstošam zobu trūcumam, kā arī iepriekšējām neveiksmīgām augšžokļa rekonstrukcijas operācijām. Šī klasifikācija liekas vispilnīgākā un detalizētākā, kas dod pamatu precīzākai un pilnīgākai rekonstrukcijas plānošanai, ņemot vērā ne tikai viena žokļa, bet arī abu žokļu attiecību kritērijus.

Izšķiroša nozīme implantātu primārās stabilitātes un sekojošas sekmīgas osteointegrācijas iznākumā bez alveolārā kaula izmēriem ir reziduālā kaula kvalitātei, ko nosaka tā mikroanatomiskās izmaiņas un mineralizācijas līmenis (Jaffin un Berman, 1991; Johns, 1992; Saadoun, 1992). Dažās publikācijās (Fugazzotto, 1992; Bahat, 2000) nav pierādīta implantātu dzīvildzes atkarība no reziduālā kaula kvalitātes, ja pielietotas kaula kvalitātei vairāk piemērotas ķirurģiskās modifikācijas un implantāti.

Bezzobu alveolārā kaula kvalitāte biežāk tiek vērtēta atbilstoši Lekholma un Zarba 1985. Gadā ieteiktajai klasifikācijai (5.3. att.).



5.3. att. Četri alveolārā izauguma kaula kvalitātes tipi (Lekholm un Zarb, 1985)

- 1 – Kompaktā kaula pārmērība; 2 – Implantācijai optimālas kompaktā un spongiozā kaula attiecības;
3 – Spongiozā kaula pārmērība; 4 – Spongiozā kaula pārmērība ar izteiktu osteoporozi

Šī klasifikācija ir pamatota ar bezzobu žokļu alveolārā kaula morfoloģisku izpēti, pielietojot griezumu krāsošanu ar von Kossa metodi, kas vienlaicīgi parāda kaulaudu mikroarhitektoniku un mineralizācijas pakāpi. Tieši augšžokļa mugurējā daļā, biežāk kā citur, ir atrodams kaula kvalitātes ceturtais tips, t.i., kaula kortikālais slānis ir plāns un redzams pazemināta blīvuma trabekulārais kauls. Šāda tipa kaulā implantātu dzīvildzes rādītāji ir vissliktākie un nereti tāds kaula tips prasa kaulaudu pastiprināšanu izmantojot biomateriālus.

5.2. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas metodes zobu implantātu ievietošanai

Lai iegūtu pietiekošu balstu zobu sekmīgai implantācijai atrofiska augšžokļa bezzobu mugurējās daļas pastiprināšanai, kopš 1969. gada lieto Boyne un James ieteikto augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanu. Šīs metodes pamatā ir klasiska Caldwell-Luc antrotomijas metode un kaula autotransplantāta pielietošana par kaulaudu palielināšanas materiālu.

Sailer (1989) izteikti atrofiska augšžokļa preprotētiskai rekonstrukcijai pielietoja Le Fort I osteotomiju. Pēc osteotomētā fragmenta mobilizācijas un pārvietošanas uz leju augšžokļa dobuma pamatnē ievietoja kaula autotransplantāta blokus, kam sekoja

osteosintēze, zobu implantātu ievietošana un submukoza vestibuloplastika. Tāda radikāla metodika ļāva bez zobu implantātu ievietošanas palielināt augšžokļa vertikālo izmēru un uzlabot starpžokļu attiecības, kas, pielietojot plašāk pieņemto augšžokļa dobuma paaugstināšanas metodi, nav iespējams. Tomēr izteikti atrofiska augšžokļa lielās ķirurģiskās traumas dēļ šī metodika plaši pielietota netiek, un pie izteiktas augšžokļa mugurējās daļas vertikālas un horizontālas atrofijas biežāk pielieto alveolārā izauguma rekonstrukciju tā kores rajonā, ko iespējams kombinēt ar augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanu.

Klasiskā augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas metode (Tatum, 1986; Jensen, 1998) ar pietiekoši plašu laterālu pieeju augšžokļa dobuma pamatnei ļauj redzes kontrolē mobilizēt un pacelt Šneidera membrānu, tā sagatavojot vietu kaulaudu vai to aizvietojoša materiāla ievietošanai un atrofiska augšžokļa alveolārā kaula pastiprināšanai. 30 gadu laikā turpinās pētījumi par materiālu, ar ko aizpildīt tukšumu augšžokļa dobuma pamatnē pēc Šneidera membrānas pacelšanas. Kā to ieteica metodes autori un daudzi citi, par pamatmateriālu tika pieņemts kaula autotransplantāts. Wood un Moore (1988) ieteica lietot intraorāli pieejamus kaula autotransplantātus, bet to izmēri ir ierobežoti. No agrīnā perioda vēlīno rezultātu izvērtējuma jāatzīmē publikācija no Groningenas Universitātes (Raghoobar, 1993). Pētījumā analizēti 25 pacienti ar pēcoperācijas novērošanas laiku vidēji 16 mēnešus, no kuriem 22 izmantots iegurņa kaula transplantāts un tajā pašā etapā ievietoti 86 Nobelpharma implantāti, diviem pacientiem autotransplantāta bloks ņemts no apakšžokļa simfīzes un ievietoti 6 implantāti, bet vienam pacientam autotransplantāts ņemts no augšžokļa paugura un ievietots viens implantāts. Šneidera membrāna operācijas laikā tika perforēta 8 gadījumos, bet iekaisuma rakstura komplikācijas ne no augšžokļa dobuma, ne no kaula autotransplantāta puses novērojuma laikā nebija konstatētas. Iedzīšanas periodā zaudēti pieci implantāti (5,4%). Līdzīgi rezultāti ir publicēti arī vairākos vēlīnāka perioda rakstos. 24 PUBMED datu bāzes recenzēto rakstu apkopojumā (Browaeys, 2007) par laika periodu no 1995. līdz 2004. gadam atzīts, ka galvenais izvēles materiāls ir kaula autotransplantāts, neskatoties uz tā neprognozējamo rezorbciju, kura vidēji svārstās ap 40%. Šīs nevēlamās parādības mazināšanai kaula autotransplantātam iesaka pievienot dzīvnieku izcelsmes kaula minerālu vai porainu sintētisku hidroksiapatītu.

Operācijas plānošanas etapā, arī no izmaksu viedokļa, vēlams ir paredzēt materiāla tilpumu, kas nepieciešams pietiekošai augšžokļa pamatnes paaugstināšanai. Sinusa pamatnes augmentācijas tilpums ļauj plānot kaula autotransplantāta ņemšanas

vietu un kaulaudus aizvietojošo biomateriālu daudzumu. Krennmair ar līdzautoriem (2006) retrospektīvā pētījumā ar 3D CT metodi konstatēja, ka 12 mm augstai augmentācijai bija nepieciešams $1,7 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ materiāla, bet 17 mm augstai augmentācijai $3,6 \pm 1,5 \text{ cm}^3$ materiāla. Tātad, palielinot augmentācijas augstumu no 12 mm līdz 17 mm, t.i. par 5 mm, nepieciešamā materiāla apjoms dubultojās.

Paralēli vai kombinācijā ar kaulaudu transplantāciju attīstās dabiskas izcelsmes un sintētisko kaulaudus aizvietojošo materiālu meklējumi.

Turpinās kaulaudu transplantācijas modifikāciju meklējumi, lai mazinātu donora vietas problēmas, aktivizētu osteoģenēzi transplantācijas/implantācijas vietā, paaugstinātu transplantācijas rezultātu noturību. Daži autori iesaka lietot demineralizētu no cilvēku līķiem iegūtu kaulu (Van den Bergh, 2000), kurš minētajā PUBMED datu apkopojumā atzīts par mazāk veiksmīgu kaulaudu aizvietošanas materiālu.

Jau 1996. gadā Hurzeler un līdzautori publicēja 5 gadu novērojumu rezultātus par dažādu kaulaudu aizvietotāju pielietošanu. 133 pacientiem pielietojuma samazināšanās kārtībā atrofiska augšžokļa dobuma pamatnē ievietoja dzīvnieku izcelsmes kaulu minerālu (Bio-Oss), sintētisku materiālu HAp (Interpore), abu šo materiālu kombināciju attiecībās 1:1, Interpore kopā ar autogēnu kaulu no iegurnā (1:3) un Interpore ar autogēnu kaulu no zoda rajona (1:1). 235 zobu implantāti tika ievietoti vienā reizē ar kaula pastiprināšanu, bet 105 implantāti ievietoti pēc 6 mēnešiem. Novērojuma laikā zaudēti tikai 4 implantāti, bet pilnībā sekmīga implantācija un osteointegrācija atzīta 307 implantātiem (90,3%), bez statistiski ticamas atkarības no ievietoto materiālu veida.

Lundgren ar līdzautoriem (2004) kaula transplantācijas un biomateriālu pielietošanas vietā izvirzīja jaunu, t.i., kaula reformācijas koncepciju, kas balstās uz vadāmas kaula reģenerācijas principa. Pēc augšžokļa dobuma laterālā loga veidošanas atslāņo, paceļ un tādā stāvoklī pacelto Šneidera membrānu fiksē ar šuvēm pie dobuma sienas, noliek vietā arī dobuma sienas lodziņa kaulu. Neieviecot biomateriālu un atstājot ar asins recekli pildītu dobumu 10 pacientiem ar reziduālo kaulu 4-10 mm, ievietoti deviņpadsmit 10-15 mm gari implantāti ar protrūziju augšžokļa dobumā ne mazāk par 5 mm. CT izmeklējumā un arī histoloģiski tika apstiprināta kaulaudu jaunveidošanās pēc 6 mēnešiem, kad arī implantāti tika atsegti. Gadu pēc slogošanas sākuma visi implantāti bija stabili. Līdzīgi rezultāti iegūti pēc augšžokļa dobuma pamatnes pacelšanas ar osteotomu tehniku ar implantātu intrūziju augšžokļa dobuma pamatnē $2,5 \pm 1,3 \text{ mm}$ (Lai, 2008) vai $4,4 \pm 0,2 \text{ mm}$ (Fermergård, 2012) ar stabilu rezultātu 94% implantātu pēc trīs gadiem.

Par klasiskās augšžokļa dobuma augmentācijas metodes trūkumiem uzskata salīdzinoši lielo operācijas traumu un ar to saistīto asiņošanu, sāpēm un tūsku, kas dod pamatu mazāk traumatisku ķirurģisko tehniku meklējumiem. Summers (1994) ziņoja par osteotomu tehniku augšžokļa dobuma pamatnes pacelšanai tikai ierobežotā implantātam pieguļošā rajonā ar vertikālo alveolārā kaula palielinājumu 3-5 mm, nepārraujot Šneidera membrānu. Pamata rekomendācija osteotomu tehnikas pielietošanai ir reziduālā alveolārā kaula augstums 5-7 mm (Bruschi, 1998). Ja osteotomu tehniku pielieto pie alveolārā kaula augstuma mazāka par 4 mm, zobu implantātu stabila osteointegrācija tika novērota 85,5% gadījumu, attiecīgi ievērojot minētās vispārējās rekomendācijas, zobu implantācija stabilus rezultātus uzrādīja 96% gadījumu (Rosen, 1999).

Alveolārā kaula pastiprināšanai, kā osteotomu tehnikas modifikācija, ir ieteikta divu kaula cilindru, t.i., no reziduālā alveolārā kaula, kuru augšžokļa dobuma virzienā paceļ un iekļīlē otrs atbilstošā izmēra kaula cilindr (Draenert, 2007).

Ui-Won Jung ar līdzautoriem (2010) ieteica tā saucamo hibrīda tehniku atrofiska augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanai, kura apvieno osteotomu tehniku ar minimalizētu klasisko metodi.

Vācijas ķirurgu grupa (Nkenke ar līdzautoriem, 2002) ir izstrādājusi un ar labiem panākumiem pielietojusi osteotomu tehnikas papildinājumu ar endoskopisku kontroli no augšžokļa dobuma puses.

Principiāli atšķirīgu endoskopisku metodi ir lietojis Kiyokawa un līdzautori (2009), kuri endoskopa kontrolē veidoja plašu logu no apakšējās deguna ejas uz augšžokļa dobumu, kam sekoja augšžokļa dobuma gļotādas plaša ekscīzija. Pēc gada CT izmeklējumos konstatēta alveolārā kaula augšana uz augšžokļa dobuma pamatnes pusi, vairāk kā 5 mm 31 no 33 gadījumiem, jeb vidēji 7,6 mm. Šādu fenomenu var skaidrot ar spontānu osteogēnēzi pēc paaugstināta gaisa spiediena izslēgšanas no augšžokļa dobuma puses.

Tā kā par galveno problēmu augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operācijās tiek uzskatīta Šneidera membrānas saglabāšana, ir virkne tehnisku modifikāciju šajā virzienā. Viena no metodēm ir balona pielietošana caur 3 mm diametra osteotoma pieeju bez membrānas bojājuma 97,3% gadījumos 100 pacientu grupā (Kfir, 2009; Soltan and Smiler, 2005). Var pielietot arī atslāņošanu ar ūdens strūklu caur ar osteotomu izveidotu pieeju no alveolārās kores puses. Membrānas perforācija tika novērota divos gadījumos no 66 operācijām (Kim, 2010). Citas metodes

sevi ietver hidraulisku atslāņošanu, izmantojot ar cilindrisku frēzi veidotu kaula cilindru (Vitkov, 2005), kā arī vakuuma atslāņošanu, radot negatīvu spiedienu no augšžokļa dobuma puses (Suguimoto, 2006).

Kā uzlabojums operācijas tehnoloģijā tika ieteikta lodziņa veidošana un Šneidera membrānas pacelšana pielietojot pjezoķirurģijas iekārtu un instrumentus (Varcellotti, 2001), uzsverot, ka pjezoķirurģiskie instrumenti pārdala kaulu, saudzē mīkstos audus, kombinācijā ar fizioloģiskā šķīduma strūklu saudzīgi atbrīvo augšžokļa dobuma pamatni, kā arī saīsina operācijas laiku. Cita autoru grupa (Barone, 2008) no Dženovas, kur tiek izstrādātas pjezoķirurģijas tehnoloģijas, ražotas iekārtas un instrumenti, salīdzinot pjezoelektrisko tehnoloģiju un tradicionālo rotējošo instrumentu pielietošanas rezultātus, atzīmēja Šneidera membrānas perforāciju 30% pjezoķirurģijas grupā un attiecīgi 23% tradicionālās ķirurģijas grupā, kopumā secinot, ka pēc klīniskajiem parametriem nav būtiskas atšķirības starp šīm divām tehnoloģijām. Autoru grupa no Ņujorkas universitātes (Wallace, 2007), apkopojot literatūras datus, atraduši membrānas perforācijas aprakstus 14–56% gadījumu, savā pētījumā lietojot pjezoķirurģiju, kur perforāciju biežums samazināts līdz 7%, kamēr kontroles grupā ar rotējošo instrumentu lietošanu perforācijas bijušas 30% gadījumu. Arī Toscano ar līdzautoriem (2010) 56 pjezoķirurģisko laterālo antrotomiju novērojumos lodziņa veidošanas etapā nebija nevienas membrānas perforācijas; trijos gadījumos ar dobuma starpsienām perforācija notika membrānas atslāņošanas laikā ar rokas instrumentu; 35 gadījumos laterālā lodziņa rajonā atpazīna *a. alveolaris superior posterior* zarus, kuri pjezoķirurģijas vietā palika veseli. Arī kompleksas radikālas augšžokļa atrofijas operācijās, kas ietver Le Fort I osteotomiju, abpusēju dobumu augmentāciju un kaulu transplantāciju, osteotomiju vietās pjezoķirurģija ir apstiprinājusi savu mīkstos audus saudzējošo efektu (Muñoz-Guerra, 2009). Eksperimentālā pētījumā uz aitu galvām ultraskaņas osteotomijas tipa 3 mm diametra atvere no kores puses, pielietojot hidrodinamisko atslāņošanu, ļāva veikt plašu membrānas atslāņošanu un pacelšanu bez tās perforācijas (Troedhan, 2010).

Ir arī ieteikumi lietot LASER ķirurģisku pieeju mīksto audu pārdalīšanai un kaula kanāla veidošanai, kā jauninājumu osteotomu tehnikai, uzsverot hemostātisko, iekaisumu un subjektīvo traucējumu mazinošo efektu (Hendy, 2007).

Minimāli invazīva augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana no alveolārās kores puses, pielietojot osteotomu tehniku, piemērotos gadījumos uzlabo osteointegrācijas rādītājus ar samazinātu ārstēšanas ilgumu un izmaksām (Toffler, 2004).

Sekmīgas implantācijas biežumu lielā mērā nosaka reziduālā alveolārā kaula augstums, kas 276 osteotoma *sinus lift* pacientu grupā ar vidējo alveolārā izauguma augstumu 7,1 mm bija 93,5%, bet apakšgrupā ar kaula augstumu četri un mazāk milimetri sekmīga implantācija bija 73,3% gadījumu. Kā parāda šie rezultāti, nevar uzskatīt par pamatotiem secinājumus, ka minimāli invazīvās tehnoloģijas nodrošina labākus rezultātus kā konvencionālās metodes. Drīzāk šo rezultātu atšķirību var saistīt ar alveolārā kaula izmēriem, kuri mazinvazīvo tehniku pielietošanai kā likums ir lielāki un dod bagātīgāku materiālo bāzi sekmīgai osteointegrācijai.

Kā vēl vienu iespēju, lai izvairītos no laterālā loga pieejas operācijas, Toffler (2006) min īsu zobu implantātu kombināciju ar minimāli invazīvu osteotoma augšžokļa dobuma augmentāciju.

Engelke (2003) piecu gadu klīniskajā pētījumā analizēti 118 augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas gadījumi 83 pacientiem ar vidējo augmentācijas augstumu 8,6 mm. Neskatoties uz salīdzinoši saudzīgāku Šneidera membrānas atslāņošanu, tās perforācija novērota 28 gadījumos ar sinusīta attīstību vienā gadījumā. Paaugstinātajā alveolārajā kaulā tika ievietoti 211 skrūves tipa zobu implantāti, no kuriem zaudēti 11.

Ir autori, kuri uzskata, ka augšžokļa dobuma laterālās sienas lodziņa slēgšana ar bioloģiskas izcelsmes membrānām vai titāna implantātu, norobežojot augšžokļa dobuma pamatnē ievietoto materiālu no mukoperiostālā lēvera audiem, novērš ievietotā materiāla migrāciju un uzlabo vēlīnos rezultātus (Tarnow ar līdzautoriem, 2000; Pjetursson ar līdzautoriem, 2008).

Attīstoties kompjuāterā asistētām tehnoloģijām, šis jaunievedums pēdējā laikā ir skāris arī zobu implantācijas plānošanu, tajā skaitā arī gadījumos ar augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanu. Pielietojot trīs dimensiju pacienta kaula analoga veidošanu ar sekojošu implantācijas plānošanu (CAD/CAM) ir iegūta augstāka protezēšanas optimizēšanai noderīga implantācijas plānošana un transgingivāla implantātu ievietošana bez mukoperiostālu lēveru veidošanas (Nikzad, 2010).

Svarīgs jautājums, vairāk no pacientu viedokļa, kuru mūsdienu prasība ir pēc iespējas ātrāk un skaistāk, ir par augšžokļa dobuma paaugstināšanas un zobu implantātu ievietošanas laiku, t.i. vienmomenta vai divu etapu ķirurģija. Sekmīgas zobu implantātu osteointegrācijas mehāniskais priekšnoteikums ir implantāta primāra stabilitāte, ko pēc praksē vispārpieņemtiem kritērijiem var nodrošināt alveolārā kaula augstums sākot ar 4-5 mm. Pamatā šis izmērs tiek pieņemts par robežšķirtni starp viena etapa un divu etapu ķirurģiju.

Pilna viena etapa ķirurģija, kas ietver bezperspektīva zoba ekstrakciju, alveolārā kaula pastiprināšanu un zobu implantāta ievietošanu aizvien paplašina savu pielietojumu, tikai ar galveno priekšnosacījumu – jāiegūst primārā stabilitāte.

Fugazzotto (1999) ziņoja par tūlītēju implantāciju 109 augšžokļa molāru ekstrakcijas reizē 92 pacientiem, daļai no tiem kaulu augšžokļa dobuma virzienā pastiprinot ar osteotoma pielietošanu. Sekmīga osteointegrācija tika novērota 94% implantātu. Zhao (2003) ar šādu metodiku sasniedza visu 14 implantātu osteointegrāciju 11 pacientiem. Ja ekstrakcijamais zobs ir ar hronisku periapikālu iekaisumu, kam pievienojas sekundāras izmaiņas augšžokļa dobuma gļotādā, operācijas veic vairākos etapos, piemēram, augšžokļa dobuma augmentāciju caur ekstrakcijas vietu vienu mēnesi pēc ekstrakcijas, kam pēc četriem mēnešiem seko zobu implantātu ievietošana (Tözüm, 2009).

Khoury (1999) analizēja sešu gadu viena etapa dobuma paaugstināšanas un zobu implantācijas rezultātus 216 pacientiem ar izteiktu alveolārā kaula atrofiju, reziduālā kaula augstumu 1–5 mm, kuriem alveolārais kauls no augšžokļa dobuma puses tika pastiprināts ar kaula autotransplantāta blokiem no apakšžokļa simfīzes vai retromolārā rajona. 51 operācijā bija Šneidera membrānas perforācija, ko slēdza ar fibrīna līmi. Novērojuma laikā no 467 tika zaudēti 28 implantāti (5,9%). Chausu (2009) publicēja datus par kaula allotransplantāta (*cancelous freeze-dried block*) pielietošanu viena etapa zobu implantācijas nodrošināšanai 28 pacientiem ar alveolārā kaula augstumu ≤ 4 mm, membrānas plīsumi tika novēroti 21,4%, bet sekmīga osteointegrācija 94,4%.

Salīdzinot viena etapa un divu etapu implantāciju izteikti atrofiska augšžokļa mugurējā daļā, ir iegūti atšķirīgi dati par implantātu sekmīgu osteointegrāciju, piemēram, 92% un 98,7% (Mardinger, 2007).

Apkopojot literatūras datus par ķirurģiskajām metodēm atrofiska augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanai zobu implantātu ievietošanai var secināt:

- 1) pamatmetode šo mērķu sasniegšanai ir augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana jeb *sinus lift*;

- 2) pamatmetode jeb klasiskā metode, ko ieteica Boyne un James, bet detalizēti izstrādāja Tatum, ietver loga veidošanu augšžokļa dobuma laterālajā sienā, Šneidera membrānas atslāņošanu no augšžokļa dobuma pamatnes un pacelšanu, kaula transplantātu vai kaulaudus aizvietojošu materiālu ievietošanu atsegtajā augšžokļa dobuma pamatnē. Ir atsevišķi pētījumi (Lundgren), ka nav nepieciešams pildīt atsegto augšžokļa dobuma daļu ar kādu materiālu, bet tur radies asins receklis pēc vadāmās kaulaudu

reģenerācijas mehānisma var nodrošināt osteoģenēzi un sekmīgu zobu implantātu osteointegrāciju;

3) mazizteiktas alveolārā kaula atrofijas gadījumos sekmīgi tiek pielietota mazāk invazīva osteotomu metodika ar pieeju no alveolārās kores puses;

4) pjezoķirurģijas tehnoloģiju pielietošana ļauj saudzēt mīkstos audus operācijas zonā gan laterālā loga, gan alveolārās kores osteotomijas metodikas gadījumos.

5.3. Materiāli augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai

Materiālus, ko izmanto augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai iedala četrās grupās (Kaufman, 2003):

- 1) kaula autotransplantāti;
- 2) kaula allotransplantāti ņemti no cilvēku liķiem;
- 3) ksenotransplantāti sagatavoti no dzīvnieku kauliem;
- 4) mākslīgi radīti no dabiskas vai sintētiskas izcelsmes izejvielām kaulaudus aizvietojošie biomateriāli.

Šie materiāli tiek lietoti atsevišķi vai savstarpēji kombinējot.

Sinus lift pirmsākumi saistās ar kaula autotransplantātu pielietošanu. Kaula autotransplantātam paliek visas dabiskās šī tipa audu morfoloģiskās un funkcionālās īpašības, t.i. labas biomehāniskās īpašības, biosaderība, osteokonduktivitāte, kas nosaka attiecīgās formas un tilpuma noturēšanu transplantāta integrācijas un remodelēšanas procesā. Kaula autotransplantātam piemīt osteoinduktivitāte, gan inducējot osteoģenēzi kontaktējošās cilmes vai osteoprogenitorās šūnās, gan saglabājot transplantāta osteoģēno šūnu spēju turpināt osteoģenēzi jaunos apstākļos (Trisi, Massei, 2009). Autogēnā kaula bioloģiskās īpašības nosaka tajā atrodošās osteoģēno šūnu līnijas un kaula augšanas faktori, kuri lokalizējas starpšūnu vielā (Ozaki, Buchman, 1998). Kaula autotransplantāti iedzīšanas un remodelēšanās procesā var rezorbēties un aizvietoties ar jaunveidoto kaulu, kas atkarīgs no transplantētā kaula struktūras, t.i. kortikālais vai spongiozais kauls. Kortikālais kauls, kā mehāniski noturīgāks ir atzīts par izvēles donoru alveolārā kaula palielināšanā no ārpuses, jeb tā saucamajā *on-lay* augmentācijā, bet par to nav skaidrības attiecībā uz *in-lay* transplantāciju, kā tas ir *sinus lift* gadījumā. Agrākie pētījumi par kaula autotransplantātu dzīvildzi, atkarībā no donora kaula

embriogēnes, t.i. membranozas izcelsmes kauli, kā galvaskausa velve, ir pārāki par enhondrālas embriogēnes kauliem, tagad tiek apstrīdēti, par izšķirošo šajā jautājumā liekot kaula struktūru, bet ne embriogēzi (Hardesty, Marsh, 1990; Chen, 1994).

Sasmalcināts kaula autotransplantāts mehāniski stabilā kaulaudu defektā, kā tas ir augšžokļa dobuma pamatnē, pateicoties augšanas faktoru izdalīšanai no atsegtās kaulaudu matricas, ievērojami aktivizē osteogēno šūnu migrāciju, proliferāciju un neoangiogēzi (Wilson, 1985). Jau četrus nedēļus laikā pēc transplantācijas kaula autotransplantāta skaidri ir savienotas savā starpā un fiksētas pie kaula defekta sienas ar jaunveidotu spongiozo kaulu (Buser, 1998). Jaunveidotie kaulaudi var izrādīties efektīvāki titāna implantātu osteointegrācijas ziņā par reziduālo bazālo kaulu (Veis, 2004).

Arī šī gadsimta sākumā valda uzskats par kaula autotransplantātu kā zelta standartu. Raghoobar ar līdzautoriem (2001) analizēja kaula autotransplantācijas rezultātus 99 pacientiem, no tiem sinusa augmentācija un implantācija vienā etapā bija 25, bet divos etapos 74 pacientiem. Visbiežāk autotransplantāta donora vietas bija iegurņa kauls (83 pacientiem, 162 augšžokļa dobumos ielikti 353 implantāti), retāk apakšžokļa simfīze (14 pacientiem, 18 sinusos ielikti 37 implantāti) un visretāk augšžokļa paugurs (2 pacientiem, 2 sinusos ielikti 2 implantāti). 47 gadījumos bijusi Šneidera membrānas perforācija. Sekmīga implantātu osteointegrācija bija 91,8% gadījumu. Iegurņa kaula bloka autotransplantāciju par izvēles metodi joprojām atzīst Asocella un līdzautori (2009).

Ja atrofiska alveolārā izauguma pastiprināšanai izvēlas kaula autotransplantāta lietošanu, tad nākošais jautājums ir – kaula bloku vai sasmalcinātu kaulu. Arī te viennozīmīgas atbildes nav.

Kaula bloki ir mehāniski noturīgāki, tos iespējams stabili fiksēt recipienta vietā, bet to revaskularizācija un pāreja uz vitālu kaulu ir apgrūtināta. Vairāku gadu ilgi novērojumi par kaula autotransplantāta bloku iedzīšanu ir parādījuši, devitāla, hipermineralizēta kaula klātbūtni transplantētajā blokā, kas var nelabvēlīgi ietekmēt zobu implantātu osteointegrāciju (Goldberg, Stevenson, 1987; Pelker, Friedlaender, 1987; Romana, Masquelet, 1990; Sullivan, Szwajkun, 1991).

Cilvēka vai dzīvnieku liķu kaula, t.i. allotransplantātu vai ksenotransplantātu lietošanas efektivitāte ir apšaubāma. Lai gan pēc klasisko Urist (1970) pētījumu datiem, kuri lika pamatus kaulaudu morfogēnētisko proteīnu izpētei, augšanas faktori, kuri izdalās arī no allotransplantātiem, varētu ierosināt kaulaudu jaunveidošanos, vairumā

pētījumu tas nav apstiprinājies, bet ir uzskati par allotransplantātu negatīvu ietekmi uz osteogēnēzi augšžokļa dobuma augmentācijas gadījumos (Wetzel, 1995; Hurzeler, 1997; Hanish, 1999; Haas, 2002). *Sinus Consensus* konferencē (1996) vairums ekspertu vienojās, ka allotransplantāti dod vissliktākos osteointegrācijas rādītājus, salīdzinot ar citiem kaulaudus aizvietojošiem materiāliem (Jensen, 1998).

No ksenotransplantātu grupas visplašāko pielietojumu ir guvis no liellopu kauliem ražotais deproteinizētais kaulu matricas materiāls ar biežāko komerciālo nosaukumu Bio-Oss, kurš ķīmiskā ceļā ir atbrīvots no kaula organiskajiem komponentiem. Tā sastāva pamatā ir hidroksiapatīts un tas dažādās implantācijas situācijās neizsauc imunoloģisku reakciju (Hislop, 1993; Clergeau, 1996; McAllister, 1999). Vairāki eksperimentāli pētījumi ziņo, ka liellopu hidroksiapatīts integrējas reģenerējošā kaulā, rezorbējas ar osteoklastu palīdzību četru gadu un ilgākā laika periodā (Berglundh, 1997; Van Steenberghe, 2000; Tadjoeidin, 2003).

Ir zināmi arī citi no liellopu kauliem radīti kaulaudus aizvietojoši biomateriāli, piemēram, OsteoGraf/N – mikroporains, pamatā hidroksiapatītu saturošs materiāls, kas tiek lietots alveolārā kaula pastiprināšanai un augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai (Klinge, 1992; Kassolis, 2000; Krauser, 2000). Trīs gadus ilgā novērojumā (Froum, 1998) konstatēts, ka lielāks augšžokļa dobuma pamatnes palielināšanas apjoms tika iegūts kombinējot OsteoGraf/N ar fragmentētu kaula autotransplantātu, attiecībās 80:20. PepGen P-15 materiāls ir bioloģiski aktivizēts liellopu izcelsmes hidroksiapatīts, kam pievienots sintētisks peptīds P15, kurš simulē I tipa kolagēna spēju ietekmēt šūnu migrāciju, diferenciāciju un proliferāciju. Tā rezultātā līdz pat trim reizēm paātrinās kaulaudu jaunveidošanās ap šo materiālu, arī augšžokļa dobuma paaugstināšanas gadījumos (Bhatnagar, 1999; Krauser, 2000).

Ferreira ar līdzautoriem (2009) pētījumā iekļāva 92 pacientus, kuriem veica bilaterālas *sinus lift*, bet 222 pacientiem unilaterālas *sinus lift* operācijas, pielietojot liellopu kaula apatītu un kolagēna membrānu. Analizējot sava pētījuma rezultātus, autori secināja, ka abu biomateriālu lietošana nodrošināja labus rezultātus, jo trīs gadu novērojuma periodā ievietotie implantāti bija stabili 98,1% gadījumu.

Izcelsmes ziņā uz robežas starp ksenotransplantātiem un biomateriāliem ir no kalcificētām jūras aļģēm jeb koraļiem radīts un hidrotermālas transformācijas ceļā no kalcija karbonāta iegūtais fikogēnais hidroksiapatīts, kas saglabā savu tubulāri poraino kalcīta skeletu, bet 98% sastāv no apatīta fāzes minerāla. Tā komerciālie produkti ir AlgiPore, C GRAFT, AlgOss un citi. Ir dati par AlgiPore aktīvu integrāciju kaulaudos

un salīdzinoši ātrāku degradāciju gan osteoklastu aktivitātes rezultātā, gan fermentācijas ceļā (Ewers, 1994; 2004). Tomēr dati par AlgiPore rezorbcijas laikiem nav viennozīmīgi. Lielā pētījumā, kas ietver 797 alveolārā kaula un augmentētās daļas biopsijas, tika pierādīts, ka vidēji pēc 11 mēnešiem liela daļa materiāla bija rezorbējusies, un materiāla atlieku daļiņas bija apņemtas ar jaunveidotiem kaulaudiem dažādās brieduma pakāpēs. Arī 6 gadus pēc implantācijas pilnīga materiāla rezorbcija nebija vērojama (Schopper, 2003).

Bioaktīvie stikli, kā kaulaudus aizvietojoši biomateriāli, ir pētīti eksperimentālos un klīniskos novērojumos vairāk kā 30 gadus (Hench, 1971, 1973; Shepers, 1993, 1997; Wilson, 1993; Thomas, 2005). Plašāk zināmais šīs grupas amorfs materiāls ir BioGran, kura sastāvā ir 45% silīcija dioksīda, 24,5% kalcija oksīda, 24,5% nātrija oksīda un 6% fosfora pentoksīda ar granulū lielumu 300-355 μm. Tieši silīcijs tiek uzskatīts par materiāla bioaktivitātes galveno faktoru. Ir uzskats, ka BioGran var pārveidoties par HAp, kas paātrina kaulaudu jaunveidošanos (Veiss, 2006). Tā kā šie materiāli nav poraini, asinsvadu un citu audu ieaugšana tajos nav iespējama, un kontaktaudu reakcija norisinās uz materiāla virsmas. Attiecībā uz citu šīs grupas materiālu Bioglass, ir konstatēta ātra kontaktaudu šūnu reakcija, saistoties ar saistaudu kolagēnu (Wilson, 1990). Jaunākā Ķīnas zinātnieku pētījumā (HU Yong-Cheng, 2009) attiecībā uz Bioglass izraisīto audu atbildes reakciju, starp plašāk pieņemtiem osteoindukcijas un osteokondukcijas mehānismiem, izdala osteostimulācijas iespēju, saistītu ar šo materiālu spēju aktivizēt endogēnos augšanas faktorus un tālāk osteogēno šūnu diferenciāciju un proliferāciju. Tomēr heterotopiskas implantācijas eksperimentos osteoinduktīva darbība nav konstatēta (Thomas, 2005). 16 mēnešus pēc augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas ar BioGran un autokaula maisījumu 1:1 nebija atrastas histoloģiskas atšķirības salīdzinot ar „tīru” autoosteoplastiku (Tadjoedin, 2003). Citā pētījumā šāda pat materiālu kombinācija deva labus rezultātus vienmomenta *sinus lift* un zobu implantācijas gadījumos pacientiem ar reziduālā alveolārā kaula augstumu 3–5 mm (Cordioli, 2001).

Vairākus desmitus gadu apkopotais klīniskais un eksperimentālais materiāls par dažādu kaulaudus aizvietojošo biomateriālu pielietošanas rezultātiem ļauj secināt, ka gandrīz visi materiāli ir biosaderīgi un var tikt pielietoti *sinus lift* operācijās. Lielākais skaits labi dokumentētu pētījumu ir par liellopu kaulu HAp, fikogēno HAp un β TCP, kurus arī šodien var uzskatīt par izvēles materiāliem (Hadi, 2008).

Šajā gadsimtā pieaug publikāciju skaits par kaulaudus aizvietojošo biomateriālu pielietošanu. Del Fabbro ir veicis atkārtotus publikāciju apkopojumus (2004, 2008) par materiāliem *sinus* augmentācijai. 2004. gada analīzē apskatīti 252 raksti, no kuriem analīzei atbilstoši atzīti 39, kuros aprakstīti 2046 pacienti, kuriem ielikti 6913 implantāti ar novērošanas laiku no 12 līdz 75 mēnešiem. Implantātu izdzīvošana ir bijusi 87,7% pēc 100% kaula autotransplantācijas, 94,88% - pēc kaula autotransplantāta un biomateriālu kombinācijas un 95,98 % pēc kaulaudus aizvietojošo biomateriālu lietošanas. 2008. gadā 59 publikāciju analīzes rezultātā Del Fabbro ar līdzautoriem secina, ka implantātu osteointegrācija ir sekmīgāka, ja augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai lietoti kaulaudu aizvietotāji vai to kombinācija ar kaula autotransplantātu, salīdzinājumā ar autoosteoplastiku.

Svarīgāko ortofosfātu bāzes biokeramiko materiālu komerciālie produkti apkopoti 5.1. tabulā.

5.1. tabula

**Svarīgāko komerciālo biokeramiko materiālu uz ortofosfātu bāzes
sastāvi un īpašības**

Nosaukums	Ķīmiskais sastāvs	Morfoloģija	Paredzamā degradācija	Mehāniskā stabilitāte
BioResorb	β TCP, mazliet kalcija	porainas granulas	mērena	zema
ChronOS	β TCP, mazliet α TCP and HAp	porainas granulas	mērena	zema
Ceros	β TCP, mazliet α TCP un HAp	porainas granulas	mērena	zema
Cerasorb	B TCP	porainas granulas	mērena	zema
Vitoss	β TCP, mazliet kalcija pirofosfāts un org. saistviela	porainas granulas	mērena	zema
PepGen	karbonizēts HAp + sintētisks peptīds P-15	porainas granulas	lēna	zema
Cerabone	HAp, mazliet CaO	porainas granulas	lēna	augsta
Algipore	karbonizēts HAp	porainas granulas	mērena	zema
Ostim	disperģēts ūdenī HAp	pasta	mērena	nav
Bio-Oss	karbonizēts HAp, ūdens	porainas granulas	mērena	zema
Triosite	HAp, β TCP	porainas granulas	ātra	zema
Synthograft	attīrīts β TCP	porainas granulas	ātra	zema
MBCP	HAp, β TCP	porainas granulas	ātra	zema

5.4. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas klīniskie rezultāti

Klīniskā izmeklēšana, kas ietver pacienta subjektīvās izjūtas un klīniskās izmeklēšanas datus par mīksto audu stāvokli ap implantātu, implantāta stabilitāti vai tā zaudējumu, simptomiem no augšžokļa dobuma puses, veido summāro un svarīgāko pielietotās ārstēšanas novērtēšanas kritēriju kopumu. Visbiežāk publikācijās tiek izvērtētas stabilas osteointegrācijas un implantātu zaudēšanas attiecības. Salīdzinot pagājušā gadsimta pēdējās dekādes, kad parādījās šādas publikācijas, ar šī gadsimta pirmās dekādes datiem, var konstatēt, ka sekmīgas osteointegrācijas procenti svārstās no 80 līdz 100.

Tong ar līdzautoriem (1998) apkopoja 28 publikācijas no MEDLINE datu bāzes, atkarībā no pielietotā materiāla. Viņi atrada sekojošus sekmīgas osteointegrācijas rezultātus: pēc kaula autotransplantācijas - 90% gadījumu (no 484 implantātiem 130 pacientiem, kuri novēroti no 6 līdz 60 mēnešiem), 94% pēc HAp un kaula autotransplantāta kombinācijas (363 implantāti 104 pacientiem ar novērošanas laiku vidēji 18 mēnešus), 98% pēc demineralizēta kaula (DFDB) un HAp kombinācijas (215 implantāti 50 pacientiem, kuri apsekoti no 7 līdz 60 mēnešiem) un 87% pēc tīra HAp pielietošanas 11 pacientiem, kuriem ielikti 30 implantāti ar novērošanas laiku vidēji 18 mēneši.

Citā pagājušā gadsimta publikācijā no Zviedrijas (Blomqvist, 1998) pēc divu etapu ķirurģijas transplantējot iegurņa kaula kortikospongiozus blokus 50 pacientiem un ievietojot 314 Brānemark implantātus laikā no 9 līdz 48 mēnešiem stabili bija 84% implantāti. Tajā pat laikā Peleg un līdzautori (1998) no Tel Avivas Universitātes ziņoja par 100% sekmīgu osteointegrāciju pēc viena etapa *sinus* augmentācijas un 55 ar HAp pārklātu implantātu ievietošanu 20 pacientiem ar kaula augstumu implantācijas vietā 1–2 mm, apsekojot pacientus vidēji 26,4 mēnešus. 100% osteointegrācija ir reti aprakstīts rezultāts. 100% osteointegrāciju vēl aprakstīja Small (1993) pēc demineralizēta kortikālā kaula un Interpore HAp kombinācijas, Xu un līdzautori (2002) pēc kaula autotransplantācijas un Krenmair (2007) ar līdzautoriem viena implantāta implantācijas gadījumos un ar Šneidera membrānas plīsumiem 58% gadījumu. No agrīnākajām publikācijām Chiapasco un Ronchi (1994) no Milānas Universitātes ziņoja par 93,5% sekmīgu osteointegrāciju 43 pacientiem pēc *sinus* augmentācijas caur laterālu logu ar autologa kaula un HAp kombināciju.

Ir arī detalizētāki dati par atsevišķu faktoru ietekmi uz implantācijas rezultātiem. Viena etapa dobuma augmentācija un implantātu ievietošana, salīdzinot ar divu etapu rekonstrukciju implantātu stabilas iesaugšanas ziņā pēc 39 publikāciju apkopojuma datiem, būtiski neatšķiras, t.i. attiecīgi 92,7% un 92,93% (Del Fabbro, 2004). Autori secināja, ka implantātu virsma ietekmē osteointegrācijas rezultātus, sasniedzot 95,98% implantātiem ar nelīdzenu virsmu, salīdzinot 85,64% implantātiem ar gludu virsmu. Gonzalez-Garcia ar līdzautoriem (2005) 4 gadus ilgos novērojumos pēc augmentācijas ar kaula autotransplantātu un vidējo implantātu izdzīvošanu 89,1% salīdzinoši labākus rezultātus ($p < 0,01$) konstatēja pēc divu etapu rekonstrukcijas. Augmentētā augšžokļa dobumā ievietoto implantātu dzīvildze izrādījās garāka, salīdzinot ar implantāciju neaugmentēta augšžokļa atrofiskā mugurējā daļā, attiecīgi 97,5% un 90,3% (Olson, 2000). Laterālā lodziņa slēgšana ar Bio-Gide kolagēna membrānu pēc atsevišķu autoru (Tawil, Mavia, 2001) datiem sekmē ievietoto implantātu iedzīšanu līdz 93,1%, salīdzinot ar 78,1%, kad membrāna netika lietota.

5.5. Attēlu diagnostikas pielietojums augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas novērtēšanā

Būtiska nozīme augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas indikāciju, kontrindikāciju un rezultātu novērtēšanā ir radioloģiskās izmeklēšanas metodēm.

Sākotnēji pamatmetode bija ortopantomogrāfija, ar kuru novērtēja tikai implantācijas zonas vertikālos parametrus un, kombinējot ar dentālajām rentgenogrammām, osteointegrācijas pakāpi un kaula rezorbciju ap titāna implantātiem. Radioloģiskā izmeklēšana dinamikā ļauj novērtēt augmentācijai pielietotā materiāla efektivitāti augmentācijas līmeņa saglabāšanā, reziduālā alveolārā kaula remodelēšanās un zobu implantātu osteointegrācijas norisēs.

Kahnberg ar līdzautoriem (2008; 2009) 5 gadu ilgā novērojumā par autologa kaula pielietošanu divu etapu ķirurģijas 36 pacientu grupā konstatēja augmentācijas augstuma samazināšanos par 1–1,5 mm, bet 20 pacientu viena etapa ķirurģijas grupā divu gadu laikā kaula autotransplantāta veidots augmentācijas augstums samazinājās no vidēji 13 mm uz 10,6 mm. Lielāku augmentācijas līmeņa zudumu trīs gadus ilgā novērojumā, salīdzinot rezultātus pēc dažādas donora vietas un sasmalcināta vai

blokveida autokaula lietošanas, atzīmēja Shordone ar līdzautoriem (2009). Gadījumos, kad bija lietots sasmalcināts autologs kauls, sevišķi no zoda rajona, novēroja implantātu apikālā gala protrūziju augšžokļa dobumā.

Maiorana ar līdzautoriem (2005) izvērtēja laika posmā no 1997. līdz 2001. gadam veiktās operācijas, pielietojot allotransplantātu (Biostite) un ksenotransplantātu (Bio-Oss). Ortopantomogrammās konstatēja 1 mm alveolārā kaula rezorbciju mežiāli pie zoba implantāta pirmā gada laikā pēc slogošanas sākuma un vēlāk 0,1 mm gadā. Distāli rezorbcija attiecīgi bija 1,1 mm un 0,2 mm katru gadu. Netika konstatētas būtiskas atšķirības starp pielietotajiem materiāliem.

Palielinās publikāciju skaits par kaula autotransplantāta un ksenoplastisko vai alloplastisko kaulaudus aizvietotāju kombinācijas radioloģiskajiem rezultātiem. Lielāka kaula autotransplantāta daļa pret ksenotransplantātu Bio-Oss (2:1) 191 pacientam līdz 10 gadu ilgā novērojumā tiek atzīta par iespējamu augmentācijas augstuma samazināšanās cēloni. Šajā pacientu grupā novēroja 5,8% implantātu zaudēšanu trijos pirmajos gados pēc implantātu slogošanas (Hatano, 2004). Savukārt, palielinot sintētisko vai ksenogēno kalcija fosfāta biomateriālu daļu kombinācijā ar kaula autotransplantātu, var cerēt uz ilgāku augmentācijas stabilitāti (Hallma, 2002; Wanschitz, 2006). Zijderveld ar līdzautoriem (2009), izvērtējot augmentācijas un reziduālā kaula vertikālos izmērus 4-5 gadus pēc *sinus lift* ar kaula autotransplantātu no zoda rajona un 100% β trikalcija fosfātu, konstatēja straujāku vertikālo zudumu pirmo 1,5 gadu laikā un minimālas izmaiņas vēlākā periodā, neatkarīgi no pielietotā materiāla. Papa un līdzautori (2005), salīdzinot rezultātus pēc operācijām, kuras veiktas 50 pacientiem laikā no 1995. līdz 1999. gadam ar kaula autotransplantāta, ksenotransplantāta un HAp pielietojumu, konstatēja mazāko augmentācijas augstuma (2,4 mm) zudumu pēc HAp, kam sekoja kaula autotransplantāts no iegurņa ar 2,8 mm vidējo augstuma zaudējumu un liellopa kaula apatīts ar 3,3 mm vidējo augstuma zudumu.

Koniskā stara datortomogrāfija (CBCT) ir relatīvi jauna tehnoloģija, kas ienākusi mutes, sejas un žokļu ķirurģijas klīniskajā praksē. Pirmais CBCT aparāta prototips tika izmantots angiogrāfijā 1982. gadā, taču komerciāli pieejami tie kļuva tikai 10 gadus vēlāk. Uzlabojoties aparātu rentgenstaru detektoram, pieaugot datortehnikas jaudai, kā arī pateicoties zēmai rentgenstaru caurules jaudai, kuru izmanto CBCT, šie uzlabojumi atļāva CBCT skeneriem būt pietiekami lētiem un kompaktiem, lai varētu tos pielietot klīnikās un zobārstniecības privātpraksēs (Miracle, 2009; Swennen un

Schuster, 2006). CBCT tehnoloģija, izmantojot mazāku staru slodzi, spēj uzņemt augstas kvalitātes attēlus, un tā programmatūra spēj modelēt trīs dimensiju attēlus (Kau, 2009).

CBCT atšķiras no MDCT (medicīniskais spirālveida datortomogrāfs) ar attēla iegūšanas principu. CBCT rentgenstaru kūlis veido konisku ģeometriju starp staru avotu un detektora paneli. CBCT lietojot 2 D plakanā paneļa detektoru, pacienta dati tiek iegūti aparātam vienu reizi rotējot apkārt pacienta galvai. Digitālais plakanā paneļa detektors dod iespēju pārvērst rentgena staru enerģiju digitālajā signālā ar augstu telpisku izšķiršanas spēju. Šis panelis sastāv no mirgojošu kristālu ekrāna, kuru veido fotodiodes, kas iestrādātas silikona vai selēna slānī. Visbiežāk lietotais algoritms, lai konstruētu 3D attēlu ir Feldkampa modificētais algoritms. Pamatā Feldkampa algoritmam ir metode, ko lieto vēdekļveida staru 2D rekonstrukcijās. Tiek radīta datu bāze, kas sevī ietver matemātisku filtru, kurš iegūtos pamatdatus apstrādā pirms to apkopošanas. Datu filtrēšana samazina izkliedi un tiek iegūts kvalitatīvāks attēls (Gupta, 2006).

Attēlu kvalitāti CT raksturo vairāki parametri: virsmas izšķiršanas spēja, trokšņu līmenis, kontrasts, detektora lietderības koeficients. Trokšņu līmenis uz attēla ir tieši saistīts ar audu caurlaidību, funkcionālo devu, *voxel* lielumu. Kontrasta izšķiršanas spēja CBCT ir mazāka, jo ir liela rentgenstaru izkliede.

Paaugstinātā staru izkliede ir viens no trūkumiem, jo cieš attēla kvalitāte salīdzinot ar MDCT. Staru izkliede ir saistīta ar mazo staru enerģijas jaudu, kas iet cauri pacientam attēla uzņemšanas laikā. Iegūto attēlu kvalitāte un precizitāte var atšķirties atkarībā no pielietotās radioloģiskās iekārtas. Pētījumā, kurā tika skenēti 40 galvaskausi ar I Cat un Iluma CBT skeneriem tika pētīti 3D modeļi, kuri tika radīti ar speciālu kompjuāterprogrammu. Van Vlijmen (2011) atlika 19 punktus piecas reizes uz abiem modeļiem ar vienas nedēļas intervālu. Iegūto mērījumu precizitātes ticamība bija augsta. Tika konstatēta statistiski ticama atšķirība viena galvaskausa vairākos mērījumos šīm divām rentgenoloģiskajām iekārtām. Tika secināts, ka iekārta var ietekmēt rekonstruēto 3 D modeļu mērījumu rezultātus.

Attīstoties kompjuātera asistētām tehnoloģijām, šis jaunievedums pēdējā laikā ir skāris arī zobu implantācijas plānošanu, tajā skaitā arī gadījumus ar augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanu. Pielietojot alveolāra izauguma šķērsriezuma datortomogrāfiju, ir iespējams aprēķināt materiāla tilpumu, kāds nepieciešams, lai paaugstinātu augšžokļa dobuma pamatni par vēlamo vertikālo izmēru: 12 mm paaugstinājumam bija

vajadzīgi $1,7 \pm 0,9 \text{ cm}^3$, 17 mm – attiecīgi $3,6 \pm 1,5 \text{ mm}^3$ (Krennmair, 2006). Veidojot trīs dimensiju pacienta kaula analogu ar sekojošu implantācijas plānošanu (CAD/CAM), ir iegūta augstāka protezēšanas optimizēšanai noderīga implantācijas plānošana un transgingivāla implantātu ievietošana bez mukoperiostālu lēveru veidošanas (Nikzad, 2010).

No radioloģiskās izvērtēšanas datu apskata var secināt, ka tie, īpaši pielietojot 3D CT, attīstas kā pamatmetode klīniskajos pētījumos ar ko iegūstami objektīvi un kvantitatīvai analīzei pieejami rezultāti. Patreizējā līmenī radioloģiskā izmeklēšana, galvenokārt, tiek izmantota augmentētā rajona kaula tilpuma novērtējumam, bet par perspektīvu var uzskatīt augmentācijas zonas un reziduālā alveolārā kaula kvalitatīvu, piemēram, radiodensitometrisku, izmeklēšanu un analīzi.

5.6. Histomorfoloģiska izmeklēšana augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas novērtēšanā

Lai gan zobu implantātu dzīvildze augmentētā atrofiskā augšžoklī ir galvenais šīs metodes praktiskā pielietojuma rādītājs, lai izprastu un izvērtētu kaulaudus aizvietojošo biomateriālu integrāciju augšžokļa dobuma pamatnē, būtiska nozīme ir dzīvo audu un biomateriālu kompozīta histomorfoloģiskai izvērtēšanai gan agrīnā, bet vēl svarīgāk, vēlīnā pēcimplantācijas periodā. Ilgākais pēcimplantācijas perioda histoloģiskais un histomorfometriskais pētījums, kādu izdevās atrast, ir Iezzi un līdzautoru publikācija (2007). 14 gadus pēc *sinus lift* ar neorganisku kaula matricu (BioOss) un zobu sekmīgu implantāciju salūza implantāta un kroņa starpdaļa, implantātu nācās izņemt, un šīs operācijas laikā tika veikta biopsija. Reziduālās biomateriāla granulas pārsvarā bija apņemtas ar spongiozo kaulu, mazākā mērā ieaugušas lamelārajā kaulā. Histomorfometriski izvērtējot audu un biomateriāla attiecības visā paraugā no alveolārās kores līdz augšžokļa dobumam, lamelārs kauls veidoja $71,0\% \pm 2,28\%$, implantētā biomateriāla atliekas $22,1\% \pm 3,18\%$ un kaula smadzeņu daļa bija $11,2\% \pm 5,42\%$ no parauga tilpuma. Savukārt, vienpadsmit gadus pēc *sinus lift* ar 80 % deproteinizēta liellopu kaula materiāla (DPBB) un 20% kaula autotransplantāta maisījumu biopsijas materiālā no parauga tilpuma $44,7 \pm 16,9\%$ bija lamelārs kauls, $38 \pm 16,9\%$ kaula smadzenes un $17,3 \pm 13,2\%$ DPBB. DPBB daļiņu un

kaulaudu kontakts bija $61,5\% \pm 34\%$. Ievērojamas izmaiņas biomateriāla daļiņu izmēros pēc 11 gadu atrašanās kontaktā ar dzīvajiem audiem nebija konstatētas (Mordenfeld, 2010).

Osteointegrācijas izvērtēšanai ar trim dažādiem materiāliem – sasmalcinātu kaula autotransplantātu no apakšžokļa zara, liellopu hidroksiapatītu (BH) un 80/20 BH un kaula autotransplantāta maisījumu – augmentētos augšžokļa dobumos blakus titāna implantātiem ir likti mikroimplantāti, kuri pēc 6 līdz 9 mēnešiem paliekošo implantātu atsegšanas laikā kopā ar apkārtējo kaulu izņemti histoloģiskai izmeklēšanai (Hallman, 2002). Kaulaudu un titāna implantātu kontakts bija $34,6 \pm 9,5\%$, $54,3 \pm 33,1\%$ un $31,6 \pm 19,1\%$ attiecīgi pēc kaula autotransplantāta, kaula autotransplantāta un BH maisījuma un 100% BH pielietojuma. Izmeklētajos paraugos, attiecīgi pa materiālu grupām, kaulaudi veidoja $37,7 \pm 31,3\%$, $39,9 \pm 8\%$ un $41,7 \pm 26,6\%$ no parauga tilpuma. Autori secina, ka histomorfometriskie dati bija bez būtiskas atšķirības. Tas dod pamatu 80% vai 100% kaula autotransplantāta aizvietošanai ar hidroksiapatītu. Kaula autotransplantāta pievienošanas rezultāts ir palicis neskaidrs, tas varētu būt nozīmīgs iedzīšanas laika saīsināšanā.

Histomorfometriskās izvērtēšanas biežākais kritērijs ir jaunveidoto kaulaudu daudzums materiāla transplantācijas/implantācijas vietā. Augstāks kaulaudu jaunveidošanās process, t.i. vidēji 73,3%, ir konstatēts pēc cilvēka kaulaudu allotransplantācijas; šis materiāls satur saglabātu kaulaudu minerālo un kolagēna struktūru (Gapski, 2006). Citos pētījumos, kuros lietoti atšķirīgi sagatavoti cilvēka kaulu allotransplantāti, jaunveidotais kauls konstatēts 28-48% no biopsijas materiāla tilpuma (Froum, 2006; Cammack, 2005; Stacchi, 2008). Salīdzinot bioptātu morfoloģiju 10 mēnešus pēc mineralizēta cilvēka spongiozā kaula allotransplantāta un demineralizēta cilvēka kaula allotransplantāta un deproteinizēta liellopa kaula ksenotransplantāta 1:1 maisījuma ievietošanas augšžokļa dobuma pamatnē, histomorfometriski konstatēta ātrāka mineralizētā allotransplantāta rezorbcija un lielākā mērā aizvietošanās ar jaunveidoto kaulu (Noumbissi, 2005). Demineralizēta kaula allotransplantāta un deproteinizēta liellopa hidroksiapatīta (Bio-Oss) maisījuma transplantācijas histomorfometriskie rezultāti pēc 6, 8, 10 un 12 mēnešiem uzrādīja jaunveidoto kaulaudu daļu bioptātā $8,1 \pm 3,0\%$ pēc 6 mēnešiem un $20,7 \pm 8,3\%$ pēc 12 mēnešiem (Hanish, 1999). Arī cūkas kortikālā kaula ksenotransplantātu iedzīšana augšžokļa dobuma pamatnē ir bijusi sekmīga ar sekojošu kaulaudu jaunveidošanos – 28% tilpuma pēc četriem mēnešiem un 31% pēc sešiem mēnešiem un ksenotransplantāta atliekām 37% (Scarano, 2011).

Apkopojot augšzokļa augmentācijas materiālu pielietošanas histoloģiskos un histomorfometriskos novērtējumus redzam, ka nav skaidras, statistiski ticamas atšķirības jaunveidotajos materiālu/dzīvo audu kompozītos, lai gan teorētiski tādām vajadzētu būt, jo ir zināms, ka „zelta standartam” kaula autotransplantātam ir gan osteogēnes, gan osteoindukcijas un osteokondukcijas spējas, bet pārējiem kaulaudus aizvietojošiem materiāliem osteogēni veicinošo faktoru spektrs ir šaurāks.

5.7. Imūnhistoķīmiska audu izmeklēšana biomateriālu un apkārtējo audu mijiedarbības novērtēšanai

Nosakot augšanas faktoru, kaulaudus esošu proteīnu ekspresiju, iespējams spriest par šūnu funkcionālo potenciālu, kas dod iespēju dziļāk izprast biomateriālu integrāciju un kaulaudu reģenerāciju.

5.7.1. Antimikrobie peptīdi jeb defensīni

Antimikrobie peptīdi jeb defensīni ir imunitātes sastāvdaļa, tie ir pirmie, kas veic aizsargfunkciju pret bakteriālo infekciju epiteliālajos audos (Weinberg, 1998). Defensīni ir mazi katjonu cisteīna antimikrobiālie peptīdi (Dale, 2002) un tiem piemīt plaša spektra antimikrobiālā aktivitāte pret gram-pozitīvām un gram-negatīvām baktērijām, sēnītēm un vīrusiem (Diasmond, 2001).

Defensīni tiek iedalīti divās grupās: α defensīni un β defensīni. α defensīnus ekspresē neitrofilie leukocīti, bet β defensīnus dažādu orgānu un audu epitēlijšūnas (ādā, plaušās, aizkuņģa dziedzerī, dzemdē, acīs, degunā, mutes dobumā). Ir zināmi vairāk kā trīsdesmit β – defensīni, bet pārsvarā tiek aplūkoti tikai 1, 2, 3, kas tiek plaši ekspresēti mutes dobumā.

5.7.2. Apoptozes procesa raksturojums

Apoptoze ir programmēta šūnu nāve, kas noris noteiktu ārēju vai iekšēju faktoru ietekmē, un raksturojas ar specifiskām morfoloģiskām pārmaiņām – šūnas tilpuma samazināšanos, kodola kondensāciju, šūnas plazmatiskās membrānas sakrokošanos un kodola fragmentēšanos (Jilka, 1998). Apoptoze ir nepieciešama organisma

attīstības un funkcionēšanas laikā, jo tiek likvidētas nevēlamas un kaitīgas šūnas (Lawen, 2003; Twomey, 2005; Kiechle, 2002). Apoptozes procesa laikā, atšķirībā no nekrozes, šūnas membrāna netiek pārrauta, radušies galaprodukti starpšūnu telpā nenonāk un akūtu iekaisuma atbildes reakciju nenovēro (Saikumar, 1999; Maslinska 2003; Manjo, 1995). Apoptotiskos ķermenīšus fagocitē makrofāgi un tādējādi tiek uzturēta homeostāze un radīts līdzsvars starp šūnu proliferāciju un apoptozi. Kaula remodelācijas procesā apoptozei ir pakļauti osteoklasti un osteoblasti, jo ir nepieciešams līdzsvars starp kaula reģenerāciju un noārdīšanos (Xing, 2002). Apoptozes procesu ierosina šūnu nāvi ierosinošs signāls – augšanas faktoru deficīts, medikamentu, toksīnu radīts, vai arī nāves receptoru parādīšanās uz šūnu virsmas (Hock, 2001; Osella-Abate, 2001). Tālāk norit signāla pārvade, proteāžu aktivācija, hromatīna kondensācija un DNS degradācija (Vaux and Strasser, 1996). Pētījumi liecina, ka šūnu apoptozi vada proteolītiskie enzīmi – kaspāzes (Los, 1999; Fischer, 2003; Xing, 2004; Bantel, 2005).

Apoptozi var noteikt ar dažādām metodēm – gaismas mikroskopiju, elektronmikroskopiju, gēnu ekspresijas analīzi, bet visbiežāk pielieto TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase – mediated dUTP nick – end labeling) metodi (Labat – Moleur, 1998).

5.7.3. Transformējošais augšanas faktors β (TGF β)

TGF β pieder pie transformējošo augšanas faktoru klases, kas sevī iekļauj piecas TGF β izoformas, kaula morfoģenētiskos proteīnus (BMP), augšanas diferenciācijas faktorus (GDF), aktivīnus, inhibīnus un Millera substanci (Linkhart, 1996). TGF β ir multifunkcionāls polipeptīds, un atkarībā no šūnu specifiskas tas stimulē vai inhibē proliferāciju, regulē ekstracelulārās matricas sintēzi un remodelēšanos (Hicks et al., 1999; Hughes, 2000; Schliephake, 2002; Prime, 2004; Oka, 2007). Tā efekti atkarīgi no šūnu diferenciācijas pakāpes un citu augšanas faktoru klātbūtnes vai trūkuma (Issa et al., 2006). Lai arī TGF β sintezē praktiski visas šūnas, tomēr lielākais tā daudzums ir tieši kaulaudos un skrimšļaudos, kur to sintezē osteoblasti un hondroblasti (Branton and Kopp, 1999; Issa et al., 2006; Centrella et al., 1988).

Tā kā TGF β stimulē proliferāciju dažādās šūnās, tad tā pielietošana kaulu defektu ārstēšanai ir ierobežota (Kanaan, 2006). Ripamonti (2004) konstatēja, ka TGF β ,

izmantojot HAp matricu, veicina kaula veidošanos ekstraskelletālās vietās primātiem, bet ortotopiski novēroja ierobežotu kaulaudu veidošanos.

Ir iegūti pretrunīgi pētījumu rezultāti, bet pašlaik pastāv viedoklis, ka TGFβ efekts ir atkarīgs no mērķa šūnu diferenciācijas pakāpes – sākuma stadijās efekts ir stimulējošs, bet vēlākās stadijās – inhibējošs (Karlstad, Jilka, 1998). Vēlākās stadijās osteoblasti kļūst mazāk jutīgi pret TGFβ, jo samazinās TGFβ receptoru blīvums uz to virsmas (Gebken, 1999). TGFβ ietekmē kā osteoblastus, tā arī osteoklastus un tādēļ ir viens no svarīgākajiem faktoriem kaula vides uzturēšanā, palīdzot nodrošināt līdzsvaru starp kaula rezorbcijas un kaula formēšanās dinamiskajiem procesiem (Janssens, 2005; Kaneda, 2000).

In vivo TGFβ ietekme uz kaula formēšanos vai rezorbciju ir jāizvērtē, ņemot vērā citu citokīnu un hormonu klātbūtni, to dažādā savstarpējā mijiedarbība.

5.7.4. Kaula morfoģenētiskie proteīni (BMP)

BMP pieder pie TGFβ klases, un līdz šim ir identificēti vairāk kā 10 dažādi BMP. Pašlaik uzskata, ka BMP 2, 4 un 7 piemīt izšķiroša loma kaula dzīšanā, jo tiem piemīt spēja stimulēt mezenhimālo šūnu diferenciāciju par osteoblastiem un hondroblastiem (Schmitt, 1999). Vēl, kas spēj inducēt jauna kaula veidošanos, atklāja Maršals un Urist 1965. gadā, kad konstatēja kaulaudu veidošanos, implantējot demineralizētu kaulu žurkas muskuļos (Urist, 1965).

Dažādi preklīniski pētījumi ir pierādījuši cilvēka rekombinētā BMP efektivitāti kritiska lieluma kaulu defektu dzīšanā, izmantojot žurkas, trušus, aitas un suņus, kā eksperimenta dzīvniekus (Bostrom, 1996, Gerhart, 1993).

Pretstatā šo preklīnisko pētījumu daudzsološajiem rezultātiem, lai ietekmētu kaulu reģenerāciju, ir nepieciešamas relatīvi lielas BMP devas, kas rada bažas par metodes drošību un augstajām izmaksām (Bostrom, 1998). Turklāt, lai paaugstinātu BMP bioloģisko efektu, tas ir jāievada kopā ar nesējmatricu. Biežākās matricas, kuras tiek izmantotas BMP gadījumā, ir pagatavotas no kolagēna, demineralizēta kaula vai sintētiskiem polimēriem (Sciadini, 2000). Iespējams, ka šīs matricas nav labākās, lai nogādātu proteīnus pie šūnu receptoriem, tādēļ šajā jomā vēl pētījumi turpinās.

5.7.5. Kaula ekstracelulārās matricas (ECM) nekolagēnie proteīni

Kaula matrica sastāv no organiskās un minerālās komponentes. I tipa kolagēns veido 85-90% no kopējās kaula organiskās komponentes (Sasano, 2000). Nekolagēnie kaula ekstracelulārās matricas proteīni ir otra lielākā ECM komponentu grupa, kuriem ir nozīme osifikācijas regulācijā un kaula remodelācijā. Pie šiem ECM proteīniem pieder osteopontīns un osteokalcīns (Gundberg, 2003).

Osteokalcīns (OC) ir nekolagēns kaula matricas proteīns, kas saistīts ar kaula matricas mineralizāciju (Lee, 2000). Neskatoties uz daudziem pētījumiem par osteokalcīnu, vēl joprojām nav precīzi definēta tā bioloģiskā funkcija kaula formēšanās un remodelācijas procesos (Gundberg, 2003). OC sekretē osteoblasti, hondrocīti, odontoblasti, cementoblasti. OC ekspresija ir vēlīnas osteoblastu diferenciācijas specifisks marķieris (Kim, 2010). OC ekspresiju ietekmē vairāki augšanas faktori – FGF (Xiao, 2002), TGFβ (Banerjee, 1996; Alliston, 2001), hormoni, D vitamīns (Viereck, 2002), calcitonīns (Kobayashi et al, 1994), paratireoīdais hormons (Yu, Chandrasekhar, 1997; Yu, 2008), tireoīdais hormons (Kanno, 2005), glikokortikoīdi (Meyerl, 1997; Leclerc, 2005), progesterons (Chen, Foged, 1997).

Osteopontīns (OP) ir multifunkcionāls glikoproteīns, kas sastāv no aptuveni 30 aminoskābju atlikumiem. Pirmo reizi tas aprakstīts osteoblastos 1986. gadā. OP sintēze norit dažādās šūnās, piemēram, fibroblastos, makrofāgos, mioblastos, endotēlija šūnās, bet kaulaudos pamatā norit osteoblastos, osteocītos, kā arī osteoklastos. OP regulē fizioloģisku un patoloģisku kaula mineralizāciju. OP var ierosināt kā kaula formēšanos, tā arī rezorbciju. Tiek uzskatīts, ka tieši OP iniciē procesu, kura rezultātā osteoklastiem rodas nelīdzena, rievaina virsma, kas ir būtiska, lai uzsāktu kaula rezorbciju. Uzskata, ka OP darbojas kā proinflammatorais citokīns un tam ir nozīmīga loma iekaisuma regulēšanā (Giachelli, 1998). OP pastiprināta ekspresija notiek, ja uz šūnām darbojas proinflammatorie citokīni, iekaisuma mediatori, TGFβ, vitamīns D₃ (Choi, 2008). Diemžēl līdz šim nav detalizēti noskaidroti šie regulācijas mehānismi. Arī hiperglikēmija un hipoksija palielina OP ekspresiju. OP ir iesaistīts arī kaula remodelācijā. Tas stimulē osteoblastu diferenciāciju un proliferāciju un palielina sārmainās fosfatāzes aktivitāti (Choi, 2008). Standal (2004) uzsver OP būtisko lomu apoptozes regulēšanā, kas bloķē apoptozi makrofāgos, fibroblastos un endoteliālās šūnās.

5.7.6. Osteoprotegerīns (OPG)

Osteoprotegerīnu dēvē arī par osteoklastu ģenēzes inhibējošo faktoru, tas pieder tumora nekrozes faktoru (TNF) klasei. OPG ir proteīns, citokīna receptors. OPG sekretē ne tikai osteoblasti, bet arī citas šūnas – miokardā, nierēs, aknās un liesā.

OPG reducē osteoklastu produkciju, inhibējot osteoklastu prekursorus. OPG ekspresiju osteoblastos regulē citokīni, hormoni, kā arī augšanas faktori.

Honore ar līdzautoriem veica pētījumus ar pelēm, kas saņēma OPG intravenozi, devā 10 mg/kg. Eksperimenta dzīvniekiem osteoklasti izzuda 48 stundu laikā. Pēc 7-10 dienām osteoklasti atjaunojās iepriekšējā skaitā.

OPG spēj inhibēt kaula metastāzes, samazinot kaula rezorbciju. Tas varētu tikt pielietots osteoporotisku kaula saslimšanu gadījumos, piemēram, postmenopauzes osteoporoze, glikokortikoīdu ierosināta osteoporoze, artrīti, onkoloģiskas saslimšanas (Bekker, 2001).

5.7.7. Matricas metaloproteāzes (MMP)

Matricas metaloproteāzes pieder pie enzīmu grupas, kas piedalās audu remodelācijā un šūnu migrācijā ekstracelulārās matricas degradācijas laikā. To iedarbības rezultātā notiek ekstracelulāra molekulu degradācija līdz peptīdiem (Rosenthal, 2006). Patreiz ir zināmi vismaz 26 MMP veidi, kurus var iedalīt vairākās grupās.

MMP piedalās orgānu attīstībā, iekaisuma, dzīšanas, metastazēšanās un citos fizioloģiskos un patoloģiskos procesos (Verma, 2007). Lamaitre (2006) norāda uz MMP svarīgo lomu šūnu proliferācijā, diferenciācijā, apoptozē, kā arī augšanas faktoru, to receptoru, citokīnu, un plaša spektra enzīmu bioloģiskās aktivitātes regulēšanā. MMP izdala dažādi saistaudi un pro-inflamatoras šūnas, piemēram, fibroblasti, osteoblasti, endoteliālās šūnas, makrofāgi, limfocīti un neitrofilie leukocīti (Haeusler, 2005). MMP kopumā spēj degradēt visa veida ekstracelulārās matricas komponentus, kā arī atbrīvot virkni bioaktīvu molekulu. MMP-9 ekspresē osteoklasti un tā ir nepieciešama osteoklastu migrācijai (Mosig, 2007).

MMP tiek iedalītas kolagenāzēs, želatināzēs, stromelizīnos un membrānas tipa MMP. MMP2 un MMP9 pieder pie želatināzēm, kuru pamatsubstrāts ir IV tipa kolagēns un želatīns, bet MMP2 šķel arī I, II un III tipa kolagēnu.

5.7.8. Šūnas šoka proteīni (HSP)

Šūnas šoka proteīni jeb karstuma šoka proteīni ietver sevī proteīnus ar līdzīgu funkciju, kas piedalās citu šūnas proteīnu transportā, tie ir kā proteīnu intracelulāri pavadoni, kuriem ir nozīmīga loma savstarpējā mijiedarbībā starp dažādiem proteīniem. HSP palīdz intracelulāriem proteīniem saglabāt tiem nepieciešamo formu un pasargā tos no nevēlamas salipšanas (Walter, 2002; Borges, 2005).

HSP pirmo reizi tika aprakstīti 1974. gadā. De Maio (1999) savos pētījumos pierādīja, ka HSP ekspresija ir paaugstināta, kad šūnas tiek pakļautas paaugstinātai temperatūrai vai citam stresam. Šūnas stresu var ierosināt dažādi faktori, kā iekaisums, infekcija, pārslodze, toksīnu iedarbība, hipoksija, nepietiekams barības vielu vai ūdens daudzums (Santoro, 2000).

Vairāki HSP, bet īpaši HSP70 piedalās antigēna piesaistīšanas procesā un padara antigēnu atpazīstamāku imūnajai sistēmai (Nishikawa, 2008).

Tsuruoka (2008) eksperimentos ar žurkām izraisīja aukslēju gļotādas mehānisku kompresiju. Kompresija radīja išēmiju, kas ierosināja HSP70 palielinātu ekspresiju periosta šūnās.

Imūnhistoķīmiska funkcionālās morfoloģijas un apoptozes novērtēšana atver jaunas iespējas detalizētākai biomateriālu reaktogenitātes izvērtēšanai.

5.8. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas komplikācijas

5.8.1. Intraoperatīvās komplikācijas

No intraoperatīvām komplikācijām visvairāk aprakstītas ir Šneidera membrānas perforācijas, kuras dokumentētas no 7 līdz 44% gadījumu (Schwartz – Arad, 2004). Analīze par 400 Šneidera membrānu perforācijām no sešiem implantoloģijas centriem parādīja lielāku implantātu zaudējumu – 11,4%, salīdzinot ar 2% pēc *sinus lift* bez perforācijas (Vina-Almunia, 2009). Biežāk tā ir tehniska problēma, kas nopietnas sekas pēcoperācijas periodā nerada. 201 *sinus lift* operācijās Šneidera membrānas perforācijas dokumentētas 20,4% gadījumu. Perforācijas līdz 5 mm segtas ar kolagēna membrānu, lielāki defekti tika mēģināti sašūt. Pēc viena gada perforāciju grupā oseointegrēti bija

visi zobu implantāti, bet neperforāciju grupā 97,4%. Tika secināts, ka intraoperatīva Šneidera membrānas perforācija neveicina implantātu zaudējumu, iekaisuma komplikācijas vai implantētā materiāla migrāciju (Becker, 2008). Hernandez-Alfaro ar līdzautoriem (2008) analizēja 104 perforācijas. Autori konstatēja, ka pielietojot komplikācijas perforāciju slēgšanas metodes, nelabvēlīgo rezultātu biežums ar implantātu zaudējumu pieaug līdz 11,9%. Šajā pētījumā membrānu perforācijas tika sadalītas trīs grupās: perforācijas <5 mm (53,85%) segtas ar rezorbējošu kolagēna membrānu; 5–10 mm lielas perforācijas (26,94%) segtas ar membrānu un kortikālu kaula autotransplantātu; perforācijas lielākas par 10 mm (19,23%) segtas ar kortikālo kaulu un vaiga tauku transplantāciju.

Līdzīga situācija, kā membrānas perforācija *sinus lift* operācijas laikā, ir gadījumos, kad bez *sinus lift* veikšanas zobu implantātu apikālā daļa ir augšžokļa dobumā. Jung (2007) analizēja 23 šādas zobu implantātu ievietošanas sekas 6 un 10 mēnešus pēc operācijas, izvērtējot klīniskās izmeklēšanas un CT datus. Klīniski nevienam pacientam nebija sinusīta pazīmju. CT parādīja lokālu sinusa gļotādas sabiezējumu ap 14 no dobumā ievietotajiem 23 implantātiem. Timmenga (1997) secināja, ka veselas Šneidera membrānas perforācijas neizsauc sinusītu ne agrīnā, ne vēlīnā pēcoperācijas periodā, bet sinusīta attīstību pēc membrānas perforācijas nosaka eksistējoša augšžokļa dobuma patoloģija.

Pjezoķirurģiska laterālā loga veidošana un membrānas atslāņošana mazina perforāciju skaitu, bet pilnībā tās neizslēdz. Šajos gadījumos perforācijas ir nelielas un viegli slēdzamas (Wallace, 2007; Toscano, 2010).

Kopumā pilnīgas vienprātības par to, vai perforācija ir jāslēdz, ja jāslēdz tad ar ko, vai var likt zobu implantātus, ja notikusi membrānas perforācija, nav.

Lielākajā daļā publikāciju iesaka perforāciju segt ar rezorbējošo membrānu un implantācijas operāciju turpināt (Fugazzotto, 2003).

No retākām intraoperatīvām augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operāciju komplikācijām ir aprakstīti neirosensorie traucējumi, blakus zobu bojājumi, zobu implantātu migrācija augšžokļa dobumā, zemādas emfizēma, instrumentu aspirācija un norīšana (Greenstein, 2008; Ucer, 2009), kas prasa specifisku profilaksi un ārstēšanu.

5.8.2. Komplikācijas no augšžokļa dobuma puses

Dažāda rakstura, parasti pārejošas iekaisuma parādības no augšžokļa dobuma puses pēc *sinus lift* operācijām ir konstatētas līdz 20 % pacientu (Timmenga, 2001; 2003). Bieži publikācijās tiek uzrādīts mazāks šo komplikāciju biežums. Manor ar līdzautoriem (2010) analizēja 153 operāciju materiālu laika posmā līdz 80 mēnešiem. Autori pielietoja pacientu anketēšanu, klīnisku un radioloģisku izmeklēšanu. Viņi konstatēja akūta un hroniska sinusīta attīstību 5% operēto pacientu. Sinusīts anamnēzē un sabiezēta dobuma gļotāda pirms *sinus lift* bija statistiski nozīmīgi faktori pēcoperācijas sinusīta attīstībā, ko biežāk novēroja sievietēm un divu etapu operāciju gadījumos. Šajā pētījumā netika konstatēta intraoperatīvo komplikāciju, kā Šneidera membrānas perforācijas un asiņošana operācijas laikā, statistiski ticama ietekme uz sinusīta attīstību.

Citu autoru pētījumos akūta pēcoperācijas sinusīta attīstība tiek saistīta ar iepriekš pastāvošu hronisku iekaisumu (Alper, 2008) un Šneidera membrānas perforāciju (Zimblar, 1998; Kasabach, 2003), kā arī biežāk pēc laterālā loga operācijas, salīdzinot ar osteotomu tehniku. Osteotomu tehnikas pielietošana mazina lokālos asinsrites traucējumus, sevišķi no intraosālo asinsvadu puses, un tādā veidā mazina dobuma sienu un gļotādas traumatizāciju un sekojošu pēcoperācijas iekaisumu (Baumann, 1999). Tomēr arī pēc *sinus lift* ar osteotomu tehniku sinusīta attīstība nav izslēgta, bet tas viegli mazinās pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas (Chen, 2011).

Akūta pēcoperācijas sinusīta pāreju hroniskā iekaisuma formā veicina augmentācijas materiāla iekļūšana augšžokļa dobumā, dobuma atveres uz deguna dobumu slēgšanās ar gļotādas tūsku vai materiāla daļiņām (Doud Galli, 2001). Antibakteriālo un pretiekaisuma līdzekļu lietošana parasti mazina klīniskās sinusīta pazīmes (Peleg, 1999; Alper, 2008). Kā reta komplikācija ir aprakstīta sēnīšu izcelsmes sinusīta attīstība pēc *sinus lift* ar kaula autotransplantāciju (Sohn, 2009). No dobuma tika evakuēti brūngani granulācijas audi kopā ar ievietoto materiālu. Histoloģiski konstatēta *Aspergillus* sēnīšu izraisīta gļotādas polipoze. Pēc izārstēšanas *sinus lift* operācija tika atkārtota, šoreiz ar nekomplikētu pēcoperācijas periodu un tam sekojošu sekmīgu zobu implantāciju.

Kā vēlīnas pēcoperācijas sinusīta sekas var palikt dobuma gļotādas sabiezēšanās, mukocēles veidošanās, līdz pat pilnai dobuma blokādei. Mukocēles gadījumos notiek gļotu šūnu savairošanās augmentētajā augšžokļa dobuma daļā bez akūta iekaisuma parādībām. Mukocēli neuzskata par kontrindikāciju *sinus lift* operācijai. Par minimālo

pieļaujamo attālumu no augmentācijas kopā ar mukocēli līdz dobuma atverei uz degunu uzskata 22 mm, vai mukocēles augstumu ne lielāku par 18 mm (Perfetti, 2008). Ir aprakstīta arī radioloģiski konstatēta mukocēles radīta pilnīga augšžokļa dobuma obliterācija pēc *sinus lift* operācijas (Maksoud, 2001).

Radioloģiski konstatēta dobuma gļotādas sabiezēšanās arī vēlīnā periodā būtiski neietekmē zobu implantātu dzīvildzi gan pēc viena, gan divu etapu *sinus lift* un zobu implantācijas (Kahnberg, 2001; 2008).

Komplikācijas pēc zobu implantācijas no alveolārā kaula puses pēc *sinus lift* operācijas būtiski neatšķiras no tādām, kas radušās pēc zobu implantācijas bez *sinus lift*. Visbiežāk tās izpaužas periimplantīta veidā. Tas pats sakāms par zobu implantātu zaudējumu, pašu zobu implantātu un to balstīto protētisko konstrukciju bojājumiem protēžu valkāšanas gaitā.

5.8.3. Komplikāciju profilakse

Komplikāciju profilakse balstās uz to cēloņu izzināšanu. Riska faktoru izvērtēšana balstās uz anamnēzes, klīniskās un speciālās, pamatā radioloģiskās izmeklēšanas datiem gan atbilstoši vispārzināmajām zobu implantācijas indikācijām un kontrindikācijām, gan uz šīs lokalizācijas īpatnībām, saistībā ar augšžokļa dobuma ķirurģisko anatomiju, funkciju un patoloģiju. Riska faktoru no augšžokļa dobuma puses novērtēšanā, un līdz ar to komplikāciju profilaksē, būtiska nozīme ir sadarbībai ar otorinolaringoloģijas speciālistiem, neizslēdzot un nemazinot ģimenes ārstu un citu speciālistu nozīmīgumu.

Ņujorkas otorinolaringologu aptaujā par nepieciešamajām izmeklēšanām pirms iejaukties augšžokļa dobumā 58,7% respondentu atbildēja, ka pirms *sinus lift* operācijas nepieciešama CT izmeklēšana. Otorinolaringologa konsultāciju par nepieciešamu deguna dobuma patoloģijas gadījumos uzskatīja 40,1% aptaujāto otorinolaringologu, augšžokļa dobuma radioloģiski atklāto patoloģiju, attiecīgi 23,6% aptaujāto ārstu.

Vairāk nekā 50% respondentu uzskatīja, ka otorinolaringologa konsultācija ir nepieciešama šādos gadījumos: sinusa oklūzija ar deguna starpsienas izliekumu, iekaisuma parādības dobuma pamatnē, dobums ar viscaur sabiezētu gļotādu, oroantrālas komunikācijas, dobuma pamatnes gļotādas sabiezējumi, kas saistāmi ar endodontisku vai periodontālu patoloģiju un totāli okludēts dobums, sevišķi ar palatālā kaula rezorbciju.

Cote (2011) veicot datu apkopojumu par anamnēzes datiem, kuri ir nozīmīgi preoperatīvajā otorinolaringologa izmeklēšanā, rekomendē iekļaut iepriekšējā dobuma ķirurģiju (87,3%), hronisku sinusītu (85,7%), kā arī *ostium maxillare* stenozi (68,3%).

Apkopojot daudzo literatūras avotu datus, var izdarīt sekojošus secinājumus:

1. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana jeb *sinus lift* ir stabili pierādīta efektīva metode bezzobu atrofiskas augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanai ar sekojošu sekmīgu zobu implantātu ievietošanu.

2. Jautājumā par kontrindikācijām ir divu specialitāšu – mutes, sejas un žokļu ķirurģu, vispārējās prakses zobārstu, implantoloģijas speciālistu, kuri veic šīs operācijas un otorinolaringologu atšķirīga pieeja. Lielākā daļa speciālistu piekrīt tam, ka otorinolaringologa konsultācija pirms *sinus lift* operācijas ir nepieciešama, ja anamnēzē ir augšžokļa dobuma operācija, ir hroniska sinusīta klīniskas un radioloģiskas pazīmes, ir konstatēta *ostium maxillare* stenozē. Par augšžokļa pamatnes gļotādas sabiezējumiem, kuri pēc CT tehnoloģiju ieviešanas, konstatējami aizvien biežāk, otorinolaringologu ieteikumi ir piesardzīgāki nekā šo operāciju veicējiem. Zobārsti gļotādas sabiezējumus bez klīniskām un radioloģiskām eksudatīva iekaisuma pazīmēm, neuzskata par būtisku riska faktoru un kontrindikāciju *sinus lift* operācijai.

3. Diskutējot par materiāla izvēli augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai, lēnām veidojas uzskats par „zelta standarta” kaula autotransplantācijas monopola ierobežošanu papildus operācijas un neprognozējamās rezorbcijas dēļ, sevišķi izteiktas augšžokļa alveolārā kaula atrofijas pacientiem. To cenšas aizvietot ar allotransplantātiem, ksenotransplantātiem, kā arī sintētiskajiem materiāliem. Noliedzoši ieteikumi vairāk skar allotransplantātus, t.i. no cilvēku līķiem iegūtus materiālus, jo ar to pielietošanu ir saistīti psiholoģiski apsvērumi, kā arī lielāks komplikāciju risks. Plaši tiek lietoti ksenotransplantāti, pārsvarā no strukturāli atbilstošiem deproteinizētiem liellopu kaulaudiem. Diemžēl pilnīgu šai sugai piemītošu fizioloģisku un patoloģisku faktoru novēršanu nevar pilnībā garantēt. Uz šī fona aizvien vairāk tiek pētīti un izstrādāti sintētiskie stiklu un kalcija fosfātu, mazāk sulfātu un karbonātu, kaulaudus aizvietojošie, biežāk keramikas tehnoloģijās veidoti, biomateriāli. Atšķirīgi ir zviedru pētnieku ieteikumi par *sinus lift* metodiku. Viņi iesaka vienmomenta zobu implantātu ievietošanu bez papildus biomateriālu ievietošanas. Pētnieki uzskata, ka implantāti oseintegrējas tā saucamās kaulaudu reformācijas ceļā, ko var salīdzināt ar ekstrakcijas brūču dzīšanu no asins recekļa puses.

4. Ir pētīta alveolārā kaula un augšžokļa dobuma ķirurģiskā anatomija *sinus lift* operācijas aspektā, kā arī ir noteikti kritēriji viena vai divu etapu taktikai, laterālā loga, slēgtajai vai osteotomu tehnikas operācijai.

5. Kopumā par atrofiska augšžokļa bezzobu mugurējās daļas pastiprināšanu sekmīgai zobu implantācijas realizēšanai dominē pētījumi par pielietotajiem materiāliem un ķirurģiskajām tehnoloģijām. Mazāk ir publikācijas par implantāciju bioloģiskiem aspektiem, kā materiālu nespecifisko un specifisko reaktogenitāti, biodegradācijas mehānismiem, to ietekmi uz atrofisko reziduālo alveolāro kaulu. Šo bioloģisko procesu padziļinātai pētīšanai, blakus tradicionālajām histomorfoloģijas un radioloģijas metodēm, būtisku devumu var dot funkcionālās morfoloģijas metodes, sevišķi molekulārās bioloģijas līmenī.

6. MATERIĀLI UN METODES

Kaulaudus aizvietojošu biomateriālu integrācijas novērtēšanai atrofiska augšžokļa mugurējā daļā tika pielietotas vairākas atšķirīgas, viena otru papildinošas metodes: kaulaudu biopsiju morfoloģiska izmeklēšana, pacienta žokļu kaulu radioloģiska izmeklēšana ar koniska stara datortomogrāfijas metodi, kā arī pacientu anketēšana. Visās trīs pētījuma sadaļās tika izmantoti pacienti, kuri vēlējās RSU SI Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas klīnikā ievietot zobu implantātus atrofiska augšžokļa dobuma mugurējā daļā. Morfoloģiskajā pētījumā un radioloģiskajā pētījumā tika iekļauti Ģirta Šalma operētie pacienti no 2008. līdz 2010. gadam, bet pacientu aptaujas grupā visu klīnikas ķirurgu operētie pacienti no 2001 līdz 2006 gadam. Morfoloģiskā un radioloģiskā pētījuma dati netika savstarpēji salīdzināti, jo tie nav vieni un tie paši pacienti, kuriem veikta augšžokļa dobuma paaugstināšanas operācija. Pacienti tika iekļauti pētījumā, neizvērtējot viņu blakus saslimšanas vai kaitīgos ieradumus, piemēram, smēķēšanu.

6.1. Pētījumā pielietotie kaulaudus aizvietojošie biomateriāli

Geistlich (Šveice) firmas materiāls Bio-Oss® ir liellopu izcelsmes neorganiskā kaula matrica (6.1. att.). Šī materiāla ražošanas procesā kaula organiskā daļa tiek pilnībā likvidēta, atstājot mikroporas un nanoporas starp hidroksiapatīta kristāliem.



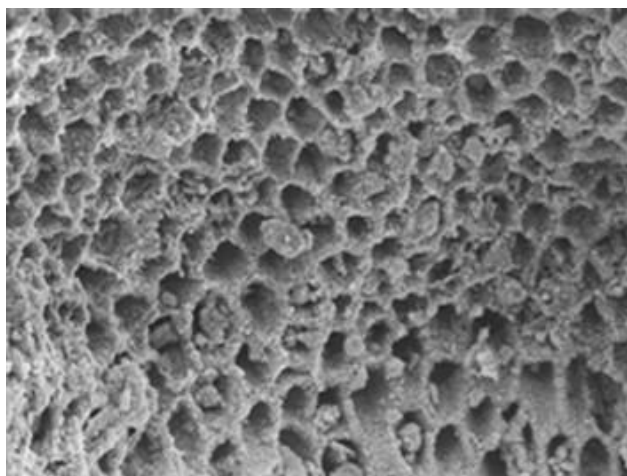
6.1. att. Bio-Oss granulas šķērsgriezums (SEM, X 50),
(www.bio-oss.com)

Kauls tiek karsēts 15 stundas 300° C temperatūrā un pēc tam apstrādāts ar sārmu. Materiāla izgatavošanas procesā tiek novērsts cilvēka inficēšanas risks ar dzīvnieku infekcijas slimībām. Morfoloģiski, ķīmiski un ultrastrukturāli Bio-Oss® ir ļoti tuvs cilvēka kaulam. Materiāls pieejams 0,5–1,0 mm un 1,0–2,0 mm granulās. Porainība 80 m²/g. Pirms lietošanas materiāls jāsamaisa ar asinīm vai fizioloģisko šķidrumu.

Algipore (FRIOS, Vācija) ir hidroksiapatīts, kas izgatavots no dabā pieejamām kalcinētām jūras aļģēm.

Tas tiek pagatavots no aļģēs esošā kalcija karbonāta amonija fosfāta klātbūtnē 700°C temperatūrā, kas nodrošina aļģu porainās struktūras saglabāšanu. Algipore tiek ražots 0,3-2,0 mm granulās ar porainību no 5-10 µm (6.2. att.).

Pateicoties Algipore porainajai struktūrai, tam piemīt liels virsmas laukums cilmes šūnu vai plazmas proteīnu, piemēram, augšanas faktoru, piesaistīšanai.



**6.2. att. Algipore morfoloģija un mikrostruktūra (SEM, X 100),
(www.dentsply-friadent.com)**

Tutodent (Tutogen, Vācija) ir lēni uzsūcošs dzīvnieku dabas izcelsmes materiāls, kas iegūts no liellopiem. Specifiskajā izgatavošanas procesā tiek radīta bezšūnu kaula matrica, ko veido bioloģiskais kalcija hidroksiapatīts un I tipa kolagēns. Pateicoties šim materiāla apstrādes procesam, materiāla bioloģiskās īpašības nevar tikt mainītas ne ķīmiski, ne karsējot. Tutodent® pieejams 0,25-1mm vai 1-2 mm izmēra granulās (6.3. att.). Pirms lietošanas Tutodent ir jāhidratē ar izotonisku fizioloģisko šķidrumu, lai novērstu asins sarecēšanu un materiāla poru bloķēšanu. Pretējā gadījumā poras ir bloķētas un tas ievērojami var samazināt šūnu un asinsvadu iesaistīšanu materiālā.

Materiālam pievieno fizioloģisko šķīdumu, to labi samaisa un notur vismaz 5 minūtes. Pēc tam materiālu var sajaukt ar asinīm vai trombocītiem bagātinātu plazmu. Tutodent pārveidojas kaulā pēc 7-14 mēnešiem, zaudējot aptuveni 20% no kopējā tilpuma. Implantātus augšžokļa dobumā var ievietot pēc 5–8 mēnešiem.



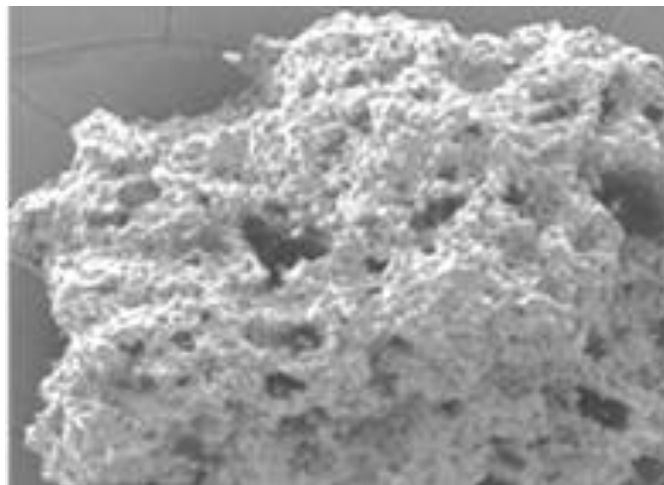
6.3. att. Tutodent granulas (www.tutogen.de)

Bone Ceramic (Straumann, Šveice) ir sintētisks kaulaudus aizvietojošs biomateriāls, kam pamazām rezorbējoties norit kaulaudu jaunveidošanās (6.4. att.). Bone Ceramic ir bifāzisks materiāls, kas sastāv no 60% HAp un 40% TCP. Tiek ražots granulās no 0,4-1,0 mm. Bone Ceramic kopējā porainība ir 90%, poras ir 100-500 μm lielas un savstarpēji savienotas.



6.4. att. Bone Ceramic granulas (www.straumann.us)

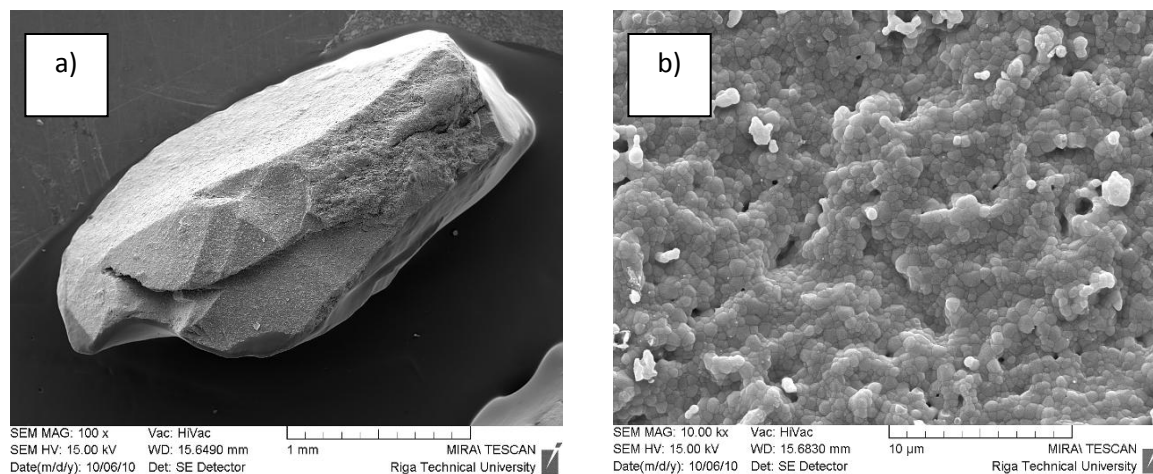
Cerasorb (Curasan, Vācija) ir sintētisks β TCP kaulaudus aizvietojošs biomateriāls, kas pilnībā rezorbējas un aizvietojas ar jaunveidotiem kaulaudiem. Tam ir savstarpēji savienotas 5 μm – 500 μm lielas poras, tā kopējā porainība ir 65% (6.5. att.). Granulām piemīt neregulāra, poligonāla forma. Cerasorb granulas tiek ražotas šādos izmēros: 150 – 500 μm , 500 – 1000 μm , 1000 – 2000 μm .



6.5. Cerasorb granula (SEM, X100)

(www.curasan.de)

RTU Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā, izmantojot nogulsnešanas reakciju starp kalcija hidroksīdu un ortofosforskābi, tika sintezēts CaP pulveris, ko izmantoja kaulaudus aizvietojošu materiālu iegūšanai. Lai iegūtu hidroksiapatīta (HAp) keramiku, granulētu materiālu pakļāva augsttemperatūras apstrādei, rezultātā iegūstot 0,5 – 1,0 mm granulu frakciju.



6.6. att. HAp granulu SEM mikrogrāfijas: a) granula, x100; b) granulas virsma, x1000

HAp granulām ir raksturīgas dažādas formas skaldnes un šķautnes, kas veidojušās iegūšanas rezultātā (6.6. att.). Virsmā ir maz atvērtu kanālu. Bēršanas blīvums ir liels, līdz ar to porainība ir relatīvi maza 40-50%.

6.2. Morfoloģiska izmeklēšana

6.2.1. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas pacientu raksturojums

Audu paraugi pētījumam tika izmantoti saskaņā ar Rīgas Stradiņa Universitātes Ētikas komitejas atļauju (lēmums pieņemts 19.01.2011; pielikums 14.1).

Morfoloģiskajā pacientu grupā tika iekļauti 17 pacienti, kuriem tika veikta augšžokļa dobuma paaugstināšanas operācija izmantojot dažādus biomateriālus pirms zobu implantātu ievietošanas laikā no 2008 līdz 2010 gadam. Operācija tika plānota 2 etapos – 1. etapā kaulaudus aizvietojoša materiāla implantācija un trepānbiopsijas paņemšana no reziduālā kaula, 2. etapā pēc 6–8 mēnešiem trepānbiopsijas paņemšana no reziduālā kaula un kaula hibrīda zonas un zobu implantātu ievietošana. Pirms biomateriāla implantācijas tika analizēti 17 (6.1. tabula), bet pēc biomateriāla implantācijas tika analizēti 14 pacientu kaulu histoloģiskie preparāti (6.2. tabula). Nepietiekama kaulaudu apjoma dēļ biopsijas pēc biomateriāla implantācijas bija iespējams iegūt 14 pētījumā iekļautajiem pacientiem.

6.1. tabula

Pirms biomateriālu implantācijas grupas pacientu dzimums un vecums

Nr.	Dzimums	Vecums	Nr.	Dzimums	Vecums
1.	vīrietis	33	10.	vīrietis	55
2.	sieviete	37	11.	sieviete	57
3.	sieviete	39	12.	vīrietis	58
4.	vīrietis	42	13.	sieviete	59
5.	vīrietis	44	14.	vīrietis	59
6.	sieviete	45	15.	vīrietis	60
7.	sieviete	52	16.	vīrietis	60
8.	sieviete	53	17.	sieviete	60
9.	sieviete	55			

Pacientu vidējais vecums bija 51,1 gads ($SD \pm 9,09$). Šajā grupā bija deviņas sievietes un astoņi vīrieši.

6-8 mēnešus pēc biomateriāla implantācijas 14 pacientiem tika ņemta trepānbiopsija no kaula/biomateriāla hibrīda. Pēc implantācijas grupā pacientu vidējais vecums bija 51,5 gadi ($SD \pm 7,5$). Šajā grupā bija pieci vīrieši un deviņas sievietes (6.2. tabula).

6.2. tabula

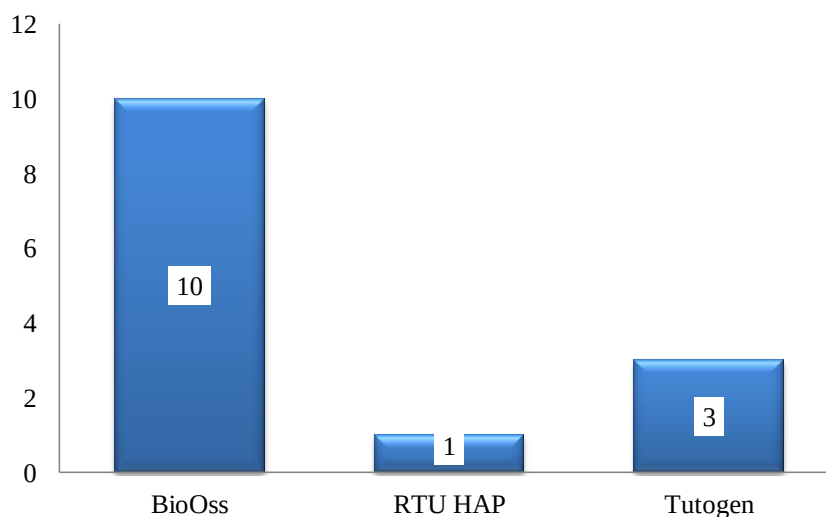
Pēcimplantācijas biopsiju pacientu grupas dzimums, vecums un pielietotais biomateriāls

Nr.	Dzimums	Vecums	Biomateriāls
1.	sieviete	37	Bio-Oss
2.	sieviete	39	Bio-Oss
3.	vīrietis	42	RTU HAp
4.	sieviete	45	Bio-Oss
5.	sieviete	52	Bio-Oss
6.	vīrietis	58	Bio-Oss
7.	sieviete	53	Tutodent
8.	sieviete	55	Bio-Oss
9.	vīrietis	55	Bio-Oss
10.	vīrietis	59	Tutodent
11.	sieviete	59	Tutodent
12.	sieviete	58	Bio-Oss
13.	sieviete	60	Bio-Oss
14.	vīrietis	60	Bio-Oss

6.2.2. Morfoloģiskajā pētījumā pielietotie biomateriāli un operāciju veidi

Morfoloģiskajā pētījumā, kurā tika analizēti 14 pacientu kaulaudu biopsiju paraugi, implantēto biomateriālu veidi sadalījās šādi:

Bio-Oss – 10 pacientiem, RTU HAp – 1 pacientam, Tutodent – 3 pacientiem (6.7. att.).



6.7. att. Implantētie kaulaudus aizvietojošie materiāli

Operācijas metodika: tika veidots mukoperiostāls lēvers, radot pieeju augšžokļa dobuma laterālai sienai. Ar dimanta urbi kaulā tika izveidots 5 mm x 10 mm liels lodziņš, kaula lodziņa priekšējā siena noņemta, Šneidera membrāna pacelta ar sinusa kiretēm gan vestibulāri, gan palatināli aptuveni 15 mm no augšžokļa marginālā kaula malas. Biomateriāls tika samaisīts ar pacienta asinīm attiecībā 2:1, lai granulas savstarpēji saliptu. Masu lika augšžokļa dobumā, nesaskaroties ar siekalām. Augšžokļa dobums tika blīvi papildīts ar materiālu, to nesaspiežot. Priekšējā dobuma siena tika slēgta ar kolagēna membrānu un 4 titāna naglām. Brūce slēga ar *Vicryl 4-0* diegu.

Vidēji 6-8 mēnešus pēc biomateriāla implantācijas pacients ieradās uz zobu implantātu ievietošanu augšžokļa kaulā.

Paceļot mukoperiostālu lēveri tika radīta pieeja alveolārās kores kaulam. Izmantojot 2 mm diametrā trepāna urbi, tika ņemta kaula/ biomateriāla hibrīda biopsija. Preparāts nekavējoties fiksēts Stefanini šķīdumā.

No žokļu audu paraugiem tika pagatavoti 3-4 µm biezi griezumumi, kurus krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu gaismas mikroskopijai, bet biotīna–streptavidīna metodi lietoja TGFβ, BMP2/4, defensīna, HSP, OC, OP, OPG un MMP9 imūnhistoķīmiskai noteikšanai. Izmantojot TUNEL metodi tika novērtēta šūnu apoptoze.

6.2.3. Morfoloģiska biopsiju materiāla izmeklēšana

Pacienta trepānbiopsiju laikā iegūtais audu materiāls 24 stundas tika fiksēts Stefanini šķīdumā, pēc 1967. gadā aprakstītās klasiskās metodes: 125 ml 16% paraformaldehīda ūdens šķīdumam pievieno 150 ml pikrīnskābi un 425 ml 0,1 M nātrija fosfāta buferi (Sorensena buferi), pievieno destilēto ūdeni līdz iegūts 1 litrs. Pievieno 10 M NaOH, lai iegūtu pH 7,3.

Pēc tam preparāti tika atūdeņoti un ieguldīti parafīnā. No blokiem tika sagatavoti 3-4 µm biezi griezumumi, kurus krāsoja ar klasisko metodi – hematoksilīnu un eozīnu (Лилли, 1969). Griezumu vizualizācijai izmantota gaismas mikroskopija (Leica DM vai Leica DC300F mikroskops ar 200x palielinājumu).

Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmijas metodei operāciju materiālu, pēc 24 stundu fiksācijas Stefanini šķīdumā, skaloja 12 stundas tiroīda buferī, kas saturēja 10% saharozes, atūdeņoja, ieguldīja parafīnā, sagrieza 3-5 µm biezus griezumus, deparafinizēja un dehidratēja. Paraugus ievietoja turētājā, ko ievietoja konteinerā ar nātrija citrāta buferi (Applichem, kods 12004264, Vācija). Konteineri ievietoja mikroviļņu krāsnī ar jaudu 750 W uz 20 minūtēm. Konteineri ar paraugiem izņēma no krāsnīgas un atdzesēja, pēc tam ievietoja mazgāšanas buferī TRIS (Bio-Optica, kods 15-M106, Itālija). Tika veikta bloķēšana ar 3% peroksidāzi desmit minūtes. Sekoja skalošana TRIS buferī piecas minūtes. Sagrieztos 3-5 µm biezus griezumus skaloja fosfātu buferšķīdumā 10 minūtes. Pēc Hsu (1981) izstrādātas metodikas griezumus inkubēja ar dabīgo kazas, peles un truša 10% serumu 20 minūtes, lai mazinātu fona nokrāsošanos, un turpināja inkubāciju ar primārām antivielām mitrumu saglabājošā kamerā (Bio-Optica, kods 15-MEQ001, Itālija) istabas temperatūrā 60 minūtes (6.3. tabula).

Griezumus skaloja ar fosfātu buferšķīdumu un inkubēja ar sekundāro antivielu – DAKO LSAB + KIT peroxidase (*EURO-DIAGNOSTICA*, *Dako*, Dānija) 30 minūtes ūdens vannā. Griezumus gatavoja, lai ar biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmisko metodi noteiktu TGFβ (transformējošais augšanas faktors β, kods 1279, darba atšķaidījums 1:1000, *Cambridge Science Park*, UK), BMP2/4 (kaula morfoģenētiskais proteīns 2/4, kods AV1024011, darba atšķaidījums 1:100, *RD Systems*, UK), OC (osteokalcīns, kods ab13418, darba atšķaidījums 1:100, *Abcam*, UK), OP (osteopontīns, kods AB 8448, darba atšķaidījums 1:100, *Abcam*, UK), MMP9 (matricas metaloproteināze 9, kods AF902, darba atšķaidījums 1:50, *RD Systems*, UK), OPG (osteoproteģerīns, kods

SC 29464, darba atšķaidījums 1:40, *Santa Cruz Biotchnology, Inc.,CA*), defensīns β (kods AF 2758, darba atšķaidījums 1:100, *R&D Systems*, Vācija), Hsp 70 (kods A585054, darba atšķaidījums 1:100 *Invitrogen corp.*, CA). Antivielu darba šķīdumu pagatavošanai izmantots antivielu atšķaidīšanas šķīdums (*Invitrogen*, kods 00-3118, ASV). Par imūnpozitīvām uzskatīja struktūras, kas ar diaminobenzidīnu krāsojās brūnas.

6.3. tabula

Augšanas faktoru, kaula ekstracelulārās matricas proteīnu, audu degradējošā enzīma, antimikrobā proteīna, šūnas stresa proteīna raksturojošie parametri

Faktors	Avots	Kods	Darba atšķaidījums	Ražotājfirma un valsts
TGF-β	pele	1279	1: 1000	<i>Cambridge Science Park</i> , Lielbritānija
BMP2/4	kaza	av1024011	1:100	<i>RD Systems</i> , Lielbritānija
MMP9	kaza	AF902	1:50	<i>RD Systems</i> , Lielbritānija
OC	pele	ab 13418	1:100	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
OP	trusis	ab 8448	1:100	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
Defensīns β	kaza	AF 2758	1:100	<i>R&D Systems</i> , Vācija
OPG	pele	SC 29464	1:40	<i>Santa Cruz Biotchnology Inc</i> , ASV
Hsp70	pele	A585054	1:100	<i>Invitrogen corporation</i> , CA, ASV

Apopotozes noteikšanai ar TUNEL metodi tika izmantots apopotozes komplekts: *In Situ Cell Deth Detection*, *POD* kataloga numurs 1684817, *Roche Diagnostics DNase I* (Roche) saskaņā ar *Negoescu et al.* (1998) aprakstīto tehniku. Deparafinizēti audu paraugi 10 minūtes tika turēti fosfātu bufera šķīdumā, kas saturēja 0,25% TritonX-100. Pēc tam 30 minūtes tika veikta endogēnās peroksidāzes aktivitātes bloķēšana ar 3% ūdeņraža peroksīdu, un trīs reizes materiālu skaloja fosfātu bufera šķīdumā. Pēc tam audu griezumus tika ievietoti nātrija citrāta buferšķīdumā (*Appllichem*, kods 12004264, un ielikti mikroviļņu krāsnī uz 10 minūtēm, lai fiksētu antigēnu, tad tos atdzesēja istabas temperatūrā. Pēc tam mazgāja fosfātu bufera šķīdumā. Vienu audu griezumus pārklāja ar *DNase*, kontroles nolūkā, un visus audu griezumus uz 10 minūtēm ievietoja 0,1% govs seruma albumīna fosfātu bufera šķīdumā. Audu griezumus inkubēja ar *TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridinetriphosphate*

nick end-labelling –T gala deoksinukleotidiltransferāzes un dioksigenīda iezīmēto nukleotīdu maisījums) 60 minūtes 37°C mitrumu saglabājošā kamerā (Bio-Optica, kods 15-MEQ001, Itālija). Pēc skalošanas fosfātu bufera šķīdumā griezumus inkubēja ar POD 37°C 30 minūtes. Pēc skalošanas fosfātu bufera šķīdumā griezumus uz 7 minūtēm pārklāja ar DAB (diaminobenzidīna hromogēnu šķīdumu), un skaloja destilētā ūdenī. Kontrastkrāsošana tika veikta ar hematoksilīnu. Apoptotisko šūnu kodoli krāsojās brūnā krāsā. Preparāti analizēti, izmantojot gaismas mikroskopiju.

Imūnhistoķīmiski noteikto audu degradējošā enzīma, antimikrobā proteīna, šūnas stresa proteīna, augšanas faktoru, kaula ekstracelulārās matricas proteīnu un apoptozes relatīvā biežuma apzīmēšanai iegūtajā audu materiālā tika izmantota literatūrā plaši pielietotā puskvantitatīvā skaitīšanas metode (Pilmane, 1998; Knabe, 2005). Noteikto faktoru relatīvais biežums tika analizēts viena griezuma trīs redzes laukos. Redzes lauks ir 1,8 mm diametrā, ja palielinājums ir 100x, vai 0,9 mm diametrā, ja palielinājums ir 200x. Lietotie apzīmējumi apkopoti 6.4. tabulā.

6.4. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto augšanas faktoru, kaula ekstracelulārās matricas proteīnu, deģenerācijas enzīmu puskvantitatīvās metodes relatīvā biežuma apzīmēšana

Apzīmējums	Apraksts
-	Pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod
0/+	Ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā
+	Neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā
++	Vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā
+++	Daudz pozitīvu struktūru redzes laukā
++++	Ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Lai iegūtos datus apstrādātu statistiski, mikroskopa redzes laukā novēroto šūnu skaits tika kodēts:

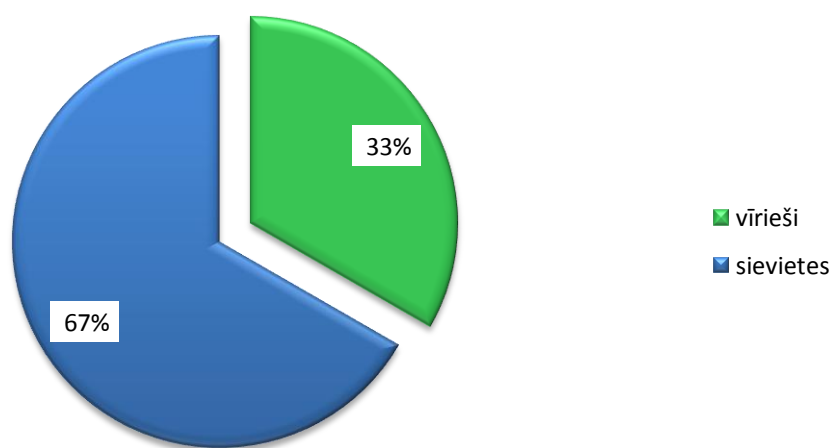
- (0) – netika redzēta neviena pozitīva struktūra redzes laukā,
- (1) – ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā,
- (2) – neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā,
- (3) – vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā,
- (4) – daudz pozitīvu struktūru redzes laukā,
- (5) – ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā.

6.3. Radioloģiskā izmeklēšana pielietojot koniskā stara datortomogrāfijas metodi (CBCT)

6.3.1. Radioloģiski izmeklēto pacientu raksturojums

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri griezās RSU SI pie žokļu ķirurga Ģirta Šalma, lai veiktu biomateriāla ievietošanu atrofiska augšžokļa mugurējā daļā un sagatavotu kaulu vēlākai zobu implantācijai laikā no 2008. līdz 2010. gadam. Šajā pacientu grupā augšžokļa dobuma pamatnē tika ievietots tikai viens biomateriāls Bio-Oss. Tika analizētas 24 pacientu koniskā stara datortomogrammas pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas un 6-8 mēnešus pēc veiktās operācijas. Pacientiem alveolārās kores kaula augstums pirms biomateriāla implantācijas nebija lielāks, kā 5 mm vertikāli. Ievietojot biomateriālu, alveolārās kores augstums palielinājās vidēji par 7-10 mm uz augšžokļa dobuma rēķina, kopsummā panākot 12–17 mm jaunveidotā kaula/biomateriāla hibrīdu zobu implantātu ievietošanai.

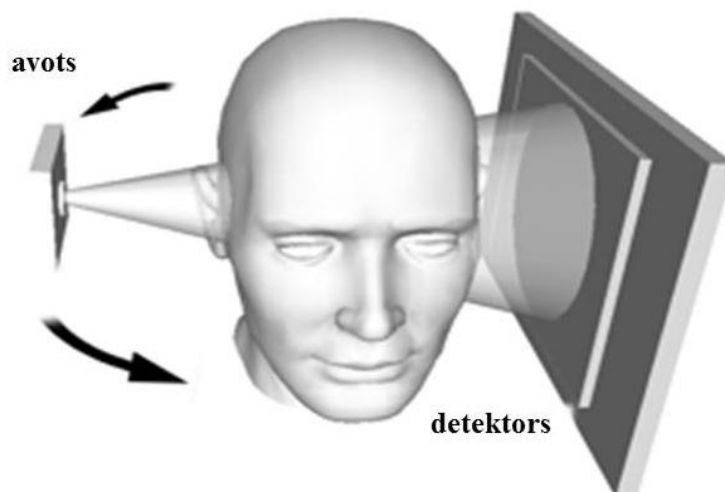
Pacientu vidējais vecums bija 48,42 gadi ($SD \pm 7,47$). Vecākais pacients bija 64, bet jaunākais 34 gadus vecs. Pētījumā tika iekļautas 16 sievietes un 8 vīrieši. Pacientu sadalījums dzimumos parādīts 6.8. attēlā.



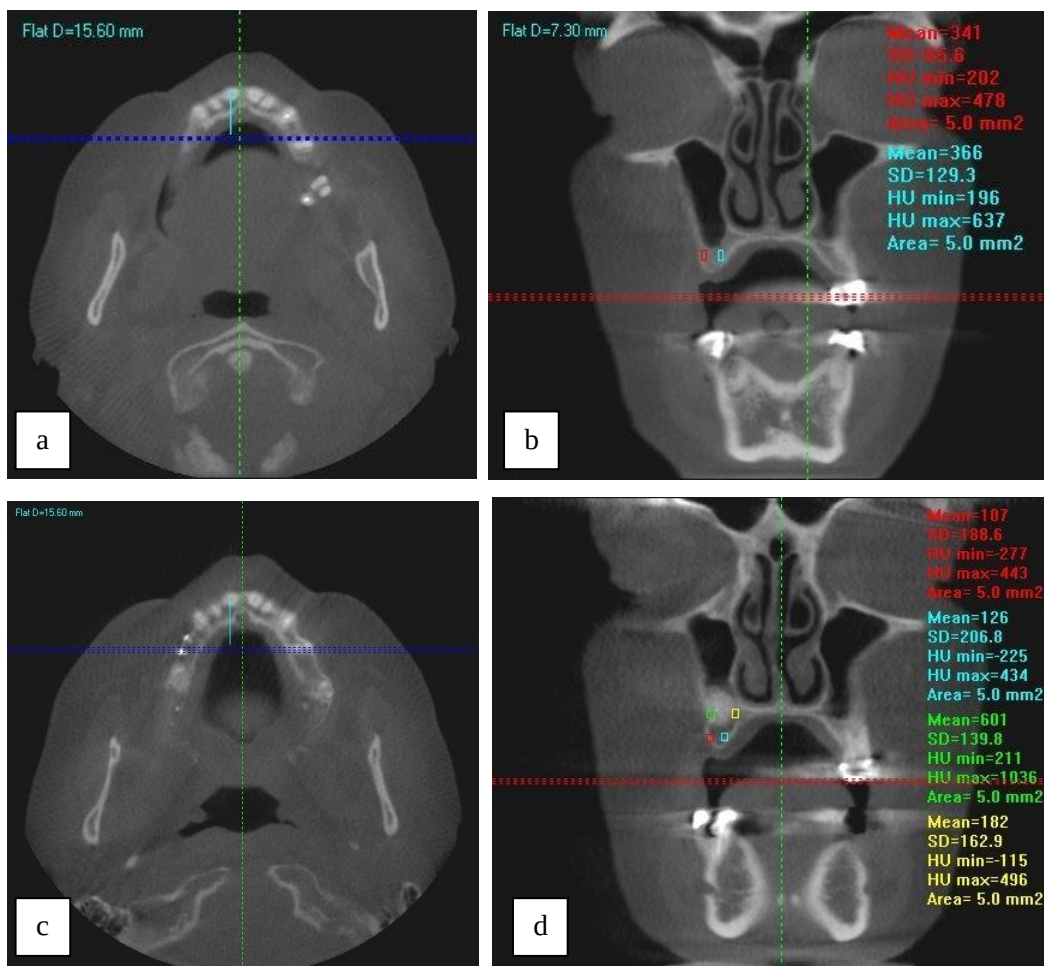
6.8. att. Pacientu sadalījums radioloģisko izmeklējumu grupā

6.3.2. CBCT metodikas apraksts

Darbā tika izmantota RSU Stomatoloģijas institūta ICAT® Imaging Sciences Next Generation, USA koniskā stara kompjuertommogrāfijas iekārta (6.9. att.). Pacientu žokļu skenēšana tika veikta ar 16 cm diametrā un 13 cm augstumā 8 līdz 9 sekundes ar jaudu 120 W, 5 mA. Attēli tika iegūti, izmantojot 0,3 voxel (3D attēla tilpuma elements) lielumu, lietojot CBCT rekonstrukcijas algoritmu (ExamVision programma (I-CAT Next Generation, USA)). Augšžokļa kaula mērījumus veica viens ārsts, atkārtojot tos divas reizes ar nedēļas intervālu. Laukums, kurā tika mērīts kaula blīvums bija $0,5\text{ cm}^2$, un visi mērījumi tika veikti koronārā plaknē, taču, lai mērījumi būtu atkārtojami, vienam un tam pašam pacientam pirms un pēc biomateriāla implantācijas sagitālā plaknē tika atlikts perpendikulārs nogrieznis, kas bija perpendikuls no centrālā incisīva pret biomateriāla ievietošanas vietas viduspunktu. Perpendikulārais nogrieznis katram pacientam tika noteikts milimetros. Pacientiem pirms biomateriāla ievietošanas tika veikti reziduālā kaula mērījumi bukāli un palatināli. Pacientiem sešus līdz astoņus mēnešus pēc biomateriāla ievietošanas augšžokļa dobumā atkārtoti tika veikti mērījumi koronārā plaknē tajā pašā vietā bukāli un palatināli reziduālā kaulā, kā arī kaula hibrīdā bukāli un palatināli (6.10. att.). Iegūtie mērījumi tika reģistrēti Hounsfielda vienībās (Hounsfield unites HU) un sagrupēti MS Excell tabulā, pēc tam statistiski apstrādāti.



**6.9. att. Koniskā stara datortomogrāfijas tehnoloģijas shematisks attēlojums
pacientam atrodoties sēdus pozīcijā
(modificēts pēc A.C. Miracleand, S.K. Mukherji)**



6.10. att. CBCT attēli *sinus lift* zonas mērījumiem horizontālos un koronāros griezumos pirms un pēc *sinus lift* operācijas (sieviete, 56 gadi)

- a) mērījuma vietas noteikšana sagitālā plaknē pirms biomateriāla implantācijas; b) reziduālais alveolārais kauls koronārā plaknē pirms biomateriāla implantācijas; c) mērījuma vietas noteikšana sagitālā plaknē pēc biomateriāla implantācijas; d) reziduālais alveolārais kauls un kaula hibrīds 8 mēnešus pēc biomateriāla implantācijas koronārā plaknē

6.4. Pacientu anketēšana

Anketas ar 10 jautājumiem tika izsūtītas 250 RSU Stomatoloģijas institūta Mutes, sejas un žokļu klīnikas pacientiem, kuriem laika periodā no 2001. līdz 2006. gadam veikta augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana ar biomateriāla lietošanu un zobu implantātu ievietošana. No ambulatorām kartēm un operāciju žurnāliem tika iegūta informācija par ievietoto biomateriāla veidu, par operēto rajonu un par ievietoto zobu implantātu garumu, diametru un sistēmu. Iegūtā informācija tika ievadīta speciāli

izveidotā datu bāzes programmā. Pētījumā tika iekļauti visi pacienti, kuriem tika veikta augšžokļa dobuma paaugstināšanas operācija, neizslēdzot pacientus ar blakus saslimšanām, periodontālu patoloģiju, kā arī smēķētājus. Ņemot vērā literatūrā sastopamos pierādījumus par smēķēšanas ietekmi uz implantātu dzīvildzi, visi pacienti tika brīdināti par risku, kuru viņi uzņemas turpinot smēķēšanu.

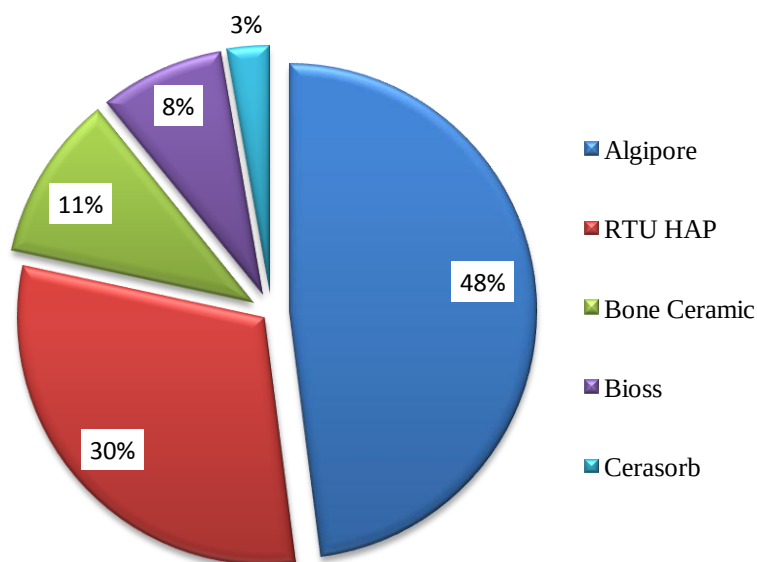
Pētījumam tika dota RSU Ētikas komitejas atļauja (14.1. pielikums).

Anketā pacientiem tika uzdoti jautājumi par apmierinātību ar veikto ārstēšanu, komplikācijām, zaudētiem implantātiem, protēzes un implantātu stabilitāti, kā arī par zobu higiēnista apmeklējumu biežumu (14.2. pielikums).

Atbildes uz anketas jautājumiem sniedza 148 pacienti (14.3. pielikums), no kuriem 91 (61,5%) bija sievietes, bet 57 (38,5%) – vīrieši. Respondentu vidējais vecums bija 52,7 gadi ($SD \pm 10,17$). Jaunākajam pacientam bija 31, bet vecākajam 74 gadi.

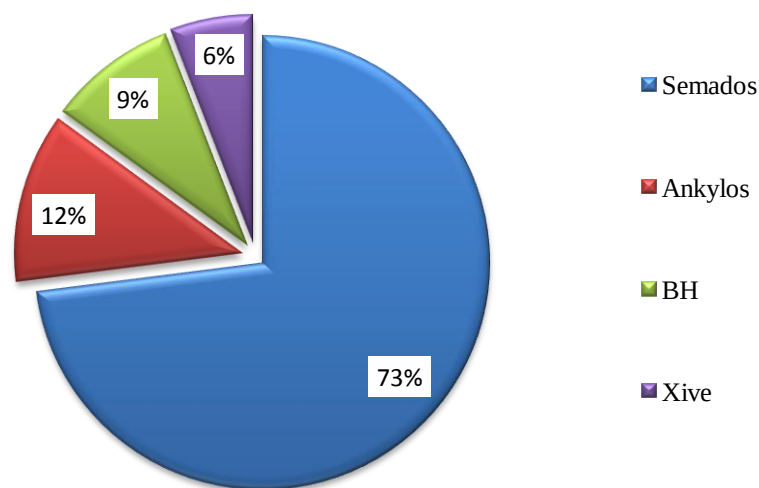
148 pacientiem kopā tika implantēti 294 zobu implantāti.

71 pacientam (48%) kā kaulaudu aizvietotājs tika pielietotas Algipore granulas, 45 pacientiem (30%) – RTU sintezētās HAp granulas, 16 pacientiem (11%) – Bone Ceramic granulas, 12 (8%) – Bio-Oss, bet 4 (3%) – Cerasorb granulas (6.11. att.).



6.11. att. Implantētie kaulaudus aizvietojošie materiāli

200 (73%) gadījumos tika ievietoti Semados implantāti, 33 (12%) Ankylos implantāti, 25 (9%) BH implantāti, 16 (6%) Xive implantāti (6.12. att.).



6.12. att. Pielietoto zobu implantātu sadalījums

6.5. Datu apstrādes statistiskās metodes

MS Excell datu analīzes programma tika izmantota, lai apstrādātu pētījumā iegūtos datus pacientiem no anketēšanas, morfoloģijas un radioloģijas. Izmantojot šo programmu, mērīti minimālie un maksimālie rādītāji, kā arī standartnovirze. Mikroskopa redzes laukā novēroto šūnu skaitu kodēja un ievadīja MS Excel tabulā, kuru pēc tam konvertēja statistiskajā paketē PASW (SPSS Inc, USA) Statistics 18. Versijas datu tabulā. Šajā programmā arī veica visus aprēķinus.

Pētījuma grupu raksturošanai lietotas aprakstošās statistikas metodes (Altman, 2000). Atkarībā no mainīgā lieluma veida aprēķināja centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko) un izkliedes rādītājus (standartnovirzi).

Hipotēžu pārbaudei izmantoja parametriskās pāra (t-testu) un neparametriskās (Wilcoxon un Mann-Whitney) metodes. Manna-Vitnija testu izmantojām divu neatkarīgu izlašu salīdzināšanai. Nulles hipotēzes noraidīšanai un alternatīvās hipotēzes pieņemšanai izmantoja būtiskuma (nozīmības) līmeni $p \leq 0,1$ morfoloģijai un $p \leq 0,05$ radioloģijai un pacientu aptaujai. Parametru puskvantitatīvai novērtēšanai izmantojām

rangus. Rangu vai kārtas skalas dati ir kārtas skaitļi, kas var noteikt kādas pazīmes izteiktību. Šo datu galvenā atšķirība no attiecību un intervālu skalas datiem ir tā, ka kārtas skala nav proporcionāla, t. i., starp kārtas skaitļiem nav vienādas atstarpes.

Divu vai vairāku mainīgo lielumu savstarpējai salīdzināšanai tika lietotas korelācijas analīzes metodes. Korelācijas koeficientu, kā sakarības ciešuma kvantitatīvu rādītāju starp diviem vai vairākiem mainīgajiem lielumiem, aprēķināja ar rangu skalas lielumiem – Spīrmena rangu korelācijas koeficientu r_s .

Korelācija bija negatīva, ja $r_s = -1$ – 0 , vāja, ja $r_s = 0,2$ – $0,5$; vidēji cieša korelācija, ja $r_s = 0,5$ – $0,8$, bet cieša korelācija starp faktoriem bija, ja $r_s > 0,8$ (Teibe, 2001).

7. REZULTĀTI

7.1. Morfoloģiskās izmeklēšanas rezultāti (mikrofotogrāfijas 14.5. pielikumā)

7.1.1. Rutīnas krāsošanas metodes rezultāti

Analizējot alveolārā izauguma kaula un *sinus lift* zonas biopsiju pārskata preparātus rutīnas histoloģiskajā krāsojumā ar hematoksilīnu un eozīnu, pacientiem pirms biomateriāla implantācijas konstatēta kaula struktūra bez izteiktām izmaiņām ar vecuma normai atbilstošu histoloģisko ainu (1. mikrofotogrāfija).

Sešus un astoņus mēnešus pēc biomateriāla implantācijas lielākajai daļai pacientu pārskata histoloģiskajos preparātos atradām biomateriāla integrāciju pacienta augšžokļa dobuma pamatnē bez iekaisuma šūnu infiltrācijas (2. un 3. mikrofotogrāfija). Atsevišķos gadījumos pēc biomateriāla implantācijas kaula struktūrā parādījās nevienmērīga kaula mineralizācija, kā arī konstatēta osteonu kanālu obliterācija un saistaudu proliferācija pacienta kaulā ap biomateriālu. Osteonu kanālos novērojām nevienmērīgu saistaudu ieaugšanu un asinsvadu sklerotizāciju (4. mikrofotogrāfija).

Implantējot biomateriālu Tutodent konstatēta izteikta saistaudu ieaugšana starp biomateriālu un kaulaudiem (5. mikrofotogrāfija).

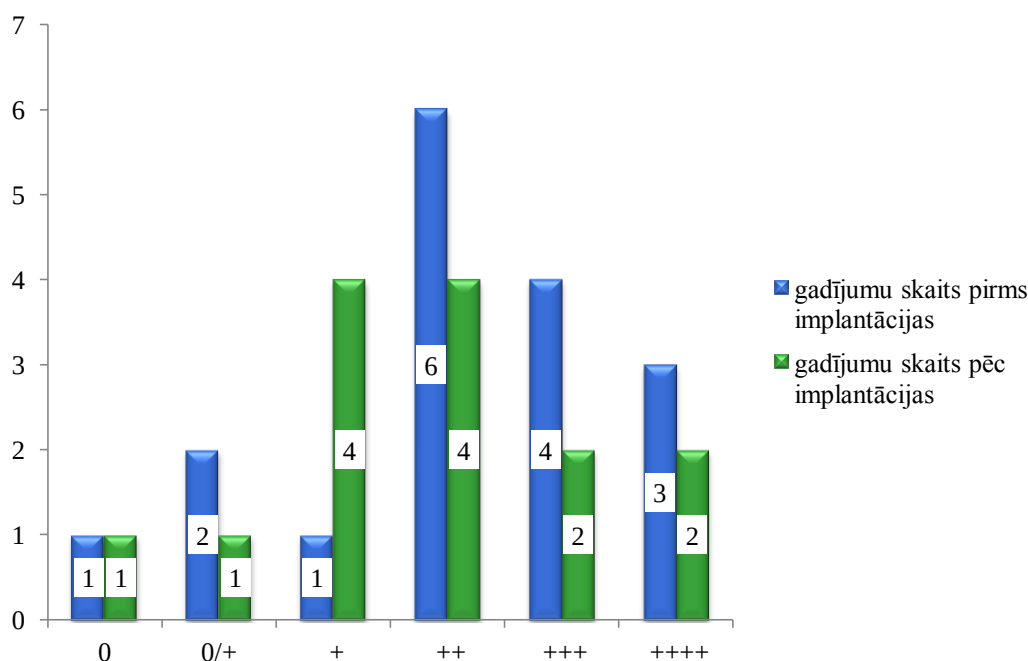
Vienas pacientes preparātā arī pēc biomateriāla Bio-Oss implantācijas konstatējām izteiktu fibrozu audu veidošanos, bet bija redzama osteoblastu klātbūtne apkārt jaunveidotajam kaulam (6. mikrofotogrāfija).

7.1.2. Kaula morfoģenētiskā proteīna (BMP2/4) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums

BMP2/4 saturošas šūnas alveolārā kaulā tika novērotas gan pirms, gan pēc dažādu kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas (7.1. attēls). Pirms biomateriāla implantācijas vienam pacientam BMP2/4 saturošas šūnas netika konstatētas (0), divu pacientu kaulaudu paraugos konstatējām ļoti maz (0/+) BMP2/4 saturošas šūnas, viena pacienta audu paraugos – maz (+) BMP2/4 saturošas šūnas, sešu pacientu kaulaudu paraugos novērojām vidēji daudz (++) BMP2/4 saturošas šūnas, četru

pacientu kaulaudu paraugos konstatējām daudz (+++) BMP2/4 saturošas šūnas (7. un 8. mikrofotogrāfija), bet trīs pacientu audu paraugos – ļoti daudz (+++++) BMP2/4 saturošas šūnas.

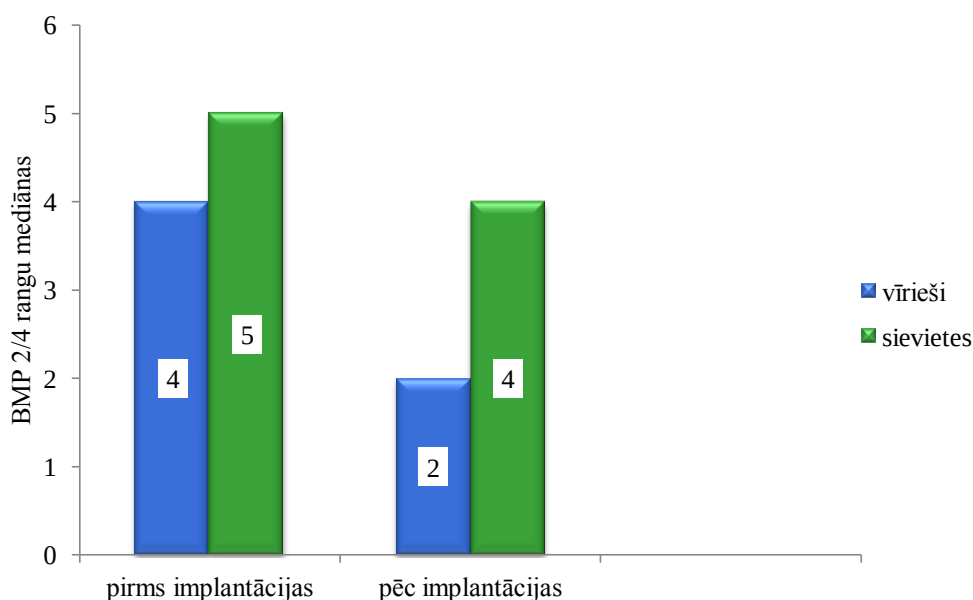
Pēc biomateriāla implantācijas viena pacienta kaulaudu/biomateriāla hibrīda paraugos netika (0) konstatētas BMP2/4 saturošas struktūras, viena pacienta gadījumā konstatējām ļoti maz (0/+) BMP2/4 saturošas struktūras (9. mikrofotogrāfija), četru pacientu biopsiju materiālā novērojām maz (+) BMP2/4 saturošas šūnas, vidēji daudz (++) BMP2/4 saturošas šūnas (10. mikrofotogrāfija) tika novērotas četru pacientu biopsiju paraugos. Divu pacientu kaulaudu paraugos atradām daudz (+++) BMP2/4 pozitīvas struktūras (11. mikrofotogrāfija), arī izteikti daudz (+++++) BMP2/4 saturošas struktūras tika konstatētas divu pacientu kaulaudu preparātos. Vienas pacientes gadījumā pēc biomateriāla Bio-Oss implantācijas bija daudz (+++) BMP2/4 saturoši osteocīti un izteikta saistaudu proliferācija apkārt implantētajam materiālam (12. mikrofotogrāfija). Bio-Oss implantācijas gadījumā tas bija vienīgais gadījums, kad konstatēta saistaudu proliferācija ap implantētajām biokeramikas granulām.



7.1. att. BMP2/4 saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

BMP2/4 saturošu šūnu vidējais skaits bija $2,20 \pm 1,19$ pirms biomateriāla implantācijas un $1,89 \pm 1,24$ pēc biomateriāla implantācijas. BMP2/4 faktora saturošo šūnu skaita izmaiņas nebija statistiski ticamas ($p=0,452$). Izvērtējot BMP2/4 saturošu šūnu skaitu dažāda dzimuma pacientiem, ne vīriešiem ($p=0,724$), ne sievietēm ($p=0,161$) netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības faktora saturošo šūnu daudzumā pirms un pēc biomateriāla implantācijas. BMP 2/4 saturošu šūnu rangū mediānas vērtības redzams 7.2. attēlā.

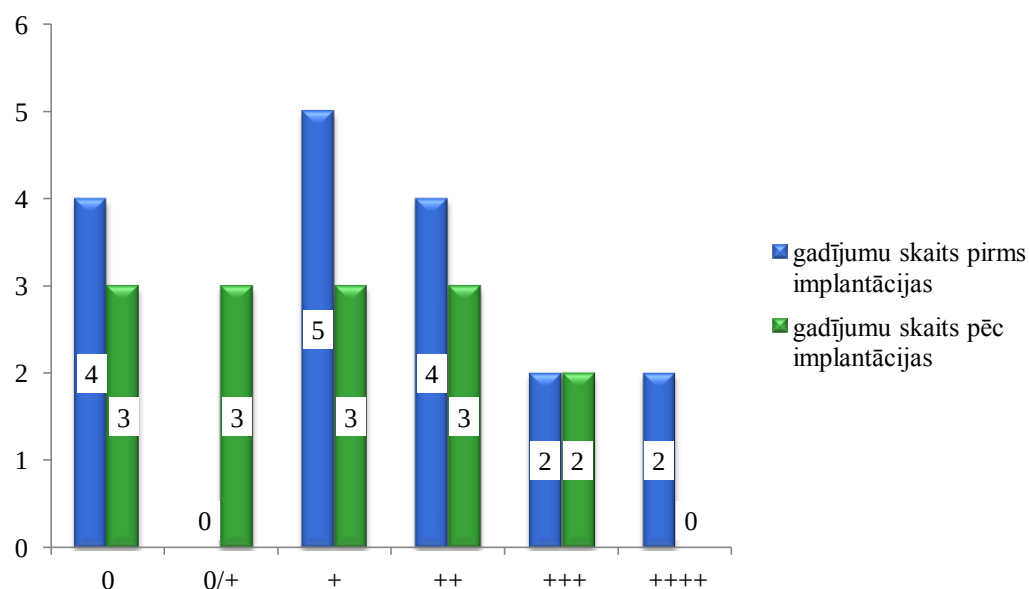


7.2. att. BMP2/4 saturošu šūnu rangū mediānas vērtības vīriešiem un sievietēm pirms un pēc biomateriāla implantācijas

7.1.3. Transformējošā augšanas faktora beta (TGFβ) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas biopātos atradām ļoti dažādu TGFβ saturošu šūnu daudzumu (7.3. attēls): no ļoti daudz (+++++) faktoru saturošām šūnām (13. mikrofotogrāfija) līdz ļoti vājai (0/+) faktora klātbūtnei (14. mikrofotogrāfija). Četrus pacientu kaulaudu paraugos netika (0) konstatētas TGFβ saturošas struktūras, bet pieciem pacientiem – mazs (+) TGFβ saturošu šūnu daudzums. Vidēji daudz (++) TGFβ saturošu šūnu atradām četrus pacientu kaulaudu paraugos, divus pacientu kaulaudu paraugos redzējām daudz (++++) TGFβ saturošas šūnas, ļoti daudz (+++++) TGFβ saturošas šūnas konstatējām divus pacientu kaulaudu paraugos.

Pēc biomateriālu implantācijas trīs pacientu biopātā mikropreparātos netika konstatētas (0) TGFβ saturošas šūnas (15. mikrofotogrāfija), trīs pacientu kaulaudu paraugos atradām ļoti retas (0/+) TGFβ saturošas struktūras, trīs pacientiem - retas (+) TGFβ saturošas struktūras (16. mikrofotogrāfija), vidēji daudz TGFβ saturošu struktūru tika konstatēts trīs pacientu paraugos. Daudz (+++) TGFβ saturošas šūnas konstatējām diviem pacientiem (17,18. mikrofotogrāfija).



7.3. att. TGFβ saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonas biopātās pirms un pēc biomateriāla implantācijas

0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; ++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

TGFβ saturošo šūnu skaits kaulaudos bija $1,56 \pm 1,32$ pirms implantācijas un $1,11 \pm 0,92$ pēc biomateriāla implantācijas. Netika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p=0,39$) rezultātos pirms un pēc biomateriāla implantācijas.

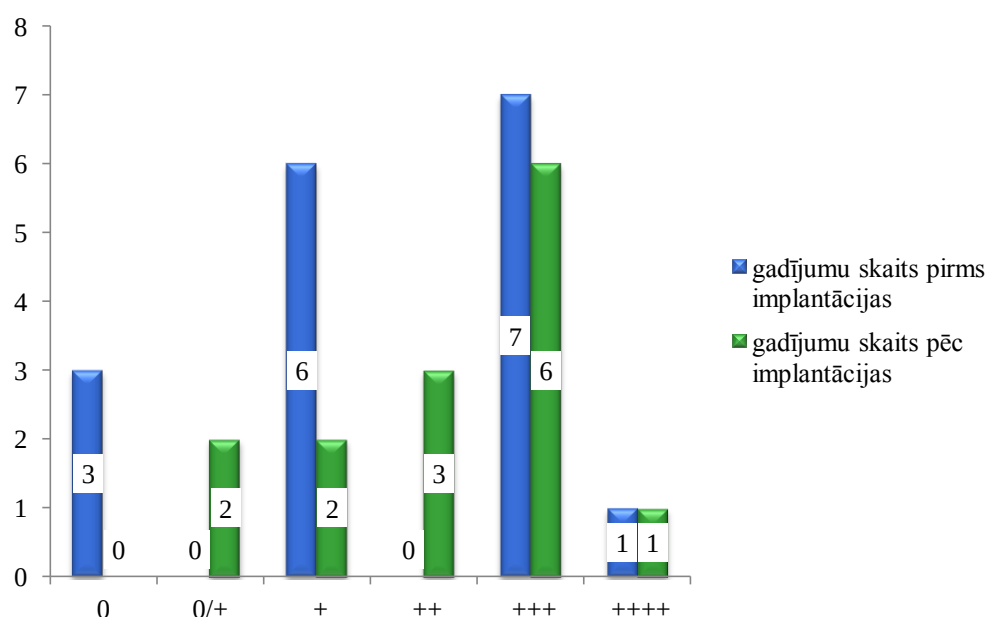
7.1.4. Kaula ekstracelulārās matricē proteīna osteopontīna (OP) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas vairumā kaulaudu tika konstatētas daudz (+++) osteopontīnu saturošas šūnas (19. mikrofotogrāfija).

Pirms biomateriālu implantācijas trīs pacientu kaulaudu paraugos nekonstatējām (0) OP saturošas šūnas, sešu pacientu kaulaudu paraugos – maz (+) OP saturošas šūnas,

septiņu pacientu kaulaudu paraugos novērojām daudz (+++) OP saturošas šūnas (20. mikrofotogrāfija), viena pacienta audu paraugos – ļoti daudz (++++) OP saturošas šūnas (21. mikrofotogrāfija).

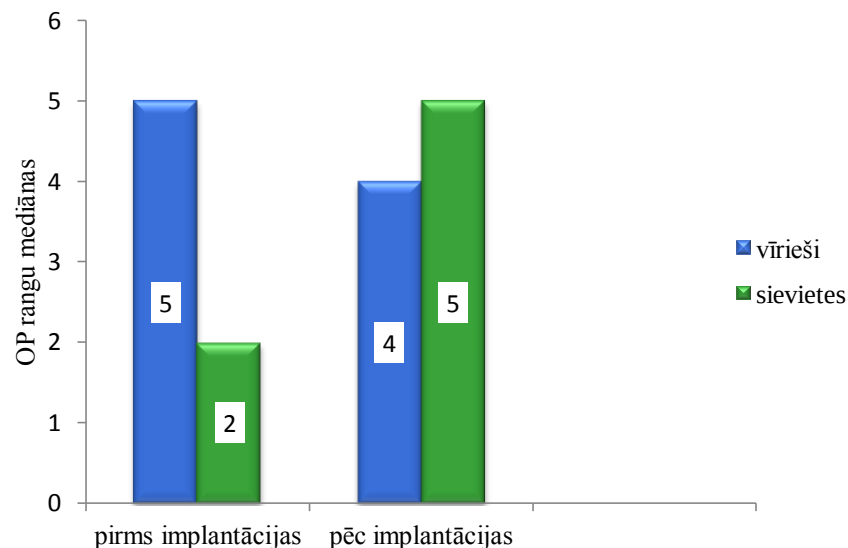
Pēc biomateriālu implantācijas divu pacientu kaulaudu/biomateriālu hibrīdu paraugos konstatējām ļoti retas (0/+) OP saturošas šūnas, bet divu pacientu paraugos – maz (+) OP saturošas šūnas, trīs pacientu bioptātos novērojām vidēji daudz (++) OP saturošas šūnas, sešu pacienta paraugos – daudz (+++) OP saturošas šūnas, bet viena pacienta paraugos novērojām ļoti daudz (++++) OP saturošu šūnu. OP saturošo struktūru relatīvā biežuma rezultāti apkopoti 7.4. attēlā.



7.4. att. OP saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; ++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

OP saturošo šūnu vidējais skaits pirms implantācijas bija $1,82 \pm 1,33$ un pēc biomateriāla implantācijas $2,14 \pm 1,06$, kas nebija statistiski ticams ($p=0,66$). Ne vīriešiem ($p=0,622$), ne sievietēm ($p=0,387$) netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības faktora saturošo šūnu daudzumā pirms un pēc biomateriāla implantācijas. OP saturošo šūnu rangu mediānas vērtības redzamas 7.5. attēlā.

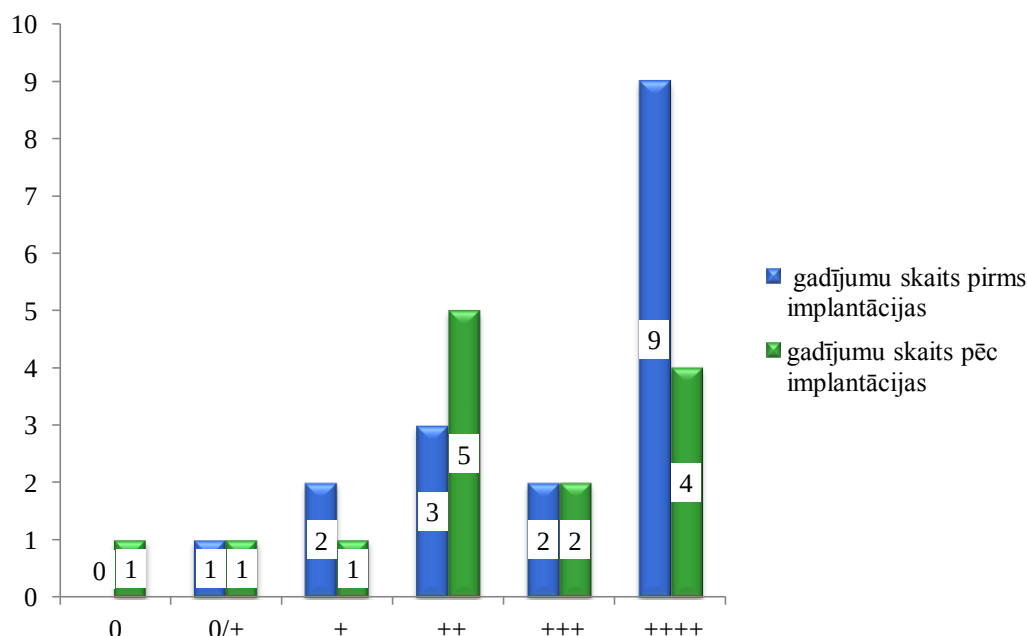


7.5. att. OP saturošu šūnu rangs mediānas vērtības vīriešiem un sievietēm pirms un pēc biomateriāla implantācijas

7.1.5. Kaula ekstracelulārās matricas proteīna osteokalcīna (OC) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums

Pētīt OC saturošās šūnas kaulaudu preparātos pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas atradām dažādu ainu (7.6. attēls). Pirms biomateriāla implantācijas viena pacienta kaulaudu preparātā atradām ļoti maz (0/+) OC saturošas šūnas (22. mikrofotogrāfija), diviem pacientiem - nelielu daudzumu (+) OC saturošu šūnu, trīs pacientiem - vidēji daudz (++) OC saturošas šūnas, divu pacientu kaulaudu preparātos konstatējām daudz (++++) OC saturošu šūnu (23. mikrofotogrāfija), bet deviņiem pacientiem – ļoti daudz (+++++) OC saturošu struktūru (24, 25. Mikrofotogrāfija).

Pēc biomateriālu implantācijas kaulaudu/biomateriāla hibrīda preparātos vienam pacientam nekonstatējām (0) OC saturošas šūnas, vienam pacientam – ļoti retas (0/+) OC saturošas šūnas, viena pacienta preparātos atradām nelielu (+) daudzumu OC saturošu šūnu, piecu pacientu preparātos konstatējām vidēji daudz (++) OC saturošu struktūru, bet diviem pacientiem novērojām daudz (++++) OC saturošas šūnas. Savukārt četru pacientu paraugos konstatējām ļoti daudz (+++++) OC saturošas šūnas (26, 27 mikrofotogrāfija).



7.6. att. OC saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantēšanas

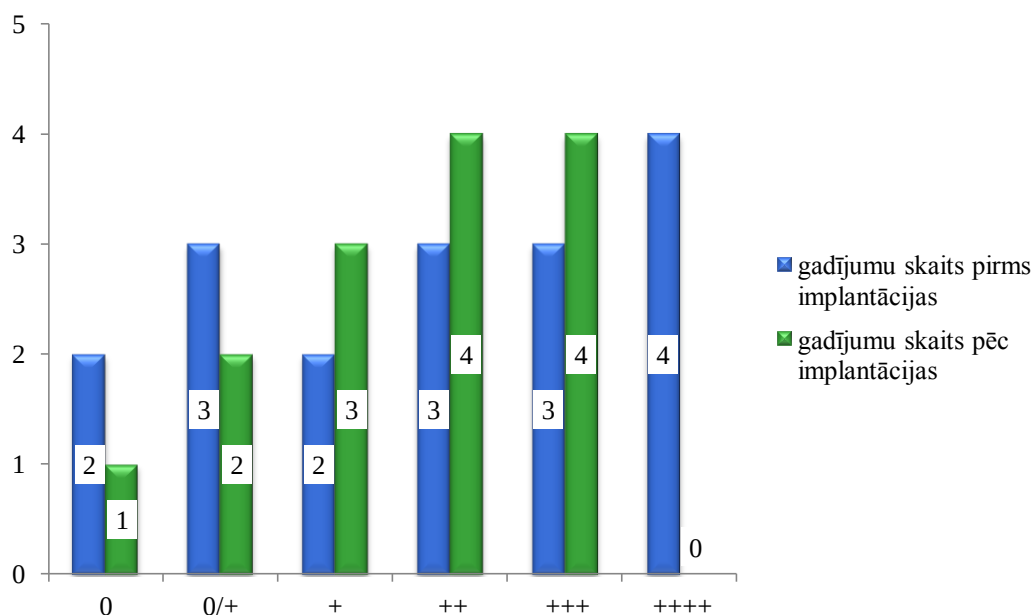
0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; ++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Vidējais OC saturošais šūnu skaits kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas bija $2,97 \pm 1,28$ un $2,39 \pm 1,33$ pēc biomateriāla implantācijas. OC saturošo šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ($p=0,21$).

7.1.6. Apoptozes atradne un šūnu skaita pārmaiņas

Kaulaudu preparātos veicām apoptotisko šūnu skaita reģistrāciju un ieguvām dažādus datus - no izteikti pozitīvām līdz negatīvām TUNEL reakcijām (7.7. attēls). Pirms biomateriāla implantācijas divu pacientu žokļa kaula paraugos netika konstatēta (0) apoptoze, trīs pacientiem tika konstatēta ļoti maz (0/+) un diviem pacientiem maz (+) izteikta apoptoze (28. mikrofotogrāfija). Trīs pacientu kaulaudu paraugos redzējām vidēji daudz (++) apoptotisko šūnu, daudz (+++) apoptotisku šūnu atradām trīs pacientu kaulaudu paraugos (29. mikrofotogrāfija). Četrus pacientu kaulaudu preparātos atradām ļoti daudz (+++++) apoptotisku šūnu redzes laukā.

Pēc biomateriāla implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē viena pacienta žokļa kaula/biomateriāla hibrīda paraugos netika konstatēta (0) apoptoze, diviem pacientiem – ļoti retas (0/+) apoptotiskas šūnas, trīs pacientu kaulaudu paraugos retas (+) apoptotiskas šūnas, četru pacientu mikropreparātos atradām vidēji daudz (++) apoptotisku šūnu (30. mikrofotogrāfija), bet četru pacientu biopātos atradām daudz (+++) apoptotisku šūnu (31, 32. mikrofotogrāfija).



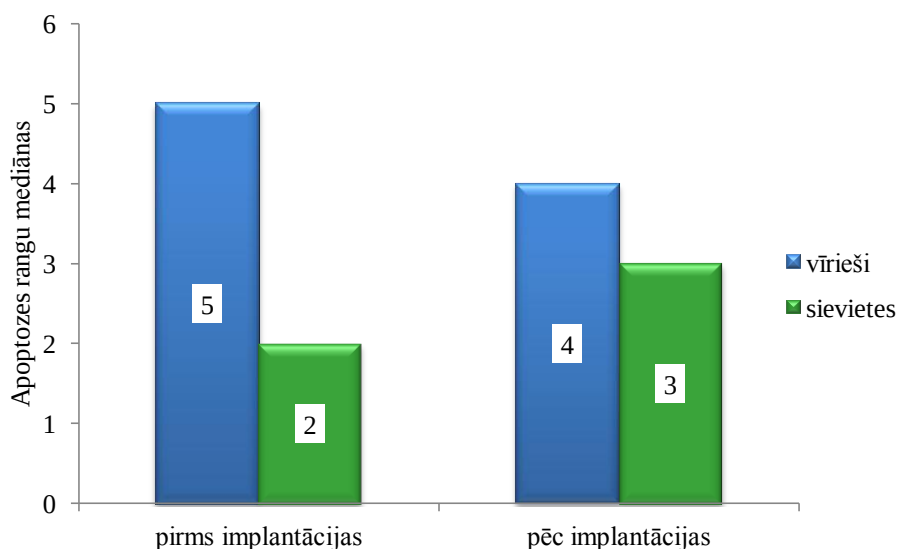
7.7. att. Apoptotisku šūnu relatīvais daudzums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Vidējais apoptotisko šūnu skaits kaulaudos bija $2,05 \pm 1,49$ pirms biomateriāla implantācijas un $1,67 \pm 1,04$ pēc materiāla implantācijas augšžokļa dobumā. Salīdzinot apoptotisko šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ($p=0,52$).

Veicām šo pašu testu, lai salīdzinātu apoptozes biežumu pacientu kaulā atkarībā no dzimuma pirms un pēc biomateriāla implantācijas. Ne vīriešiem ($p=0,22$), ne sievietēm ($p=0,49$) netika atrastas statistiski ticamas atšķirības.

Apoptotisku šūnu rangu mediānas vērtības redzamas 7.8. attēlā.

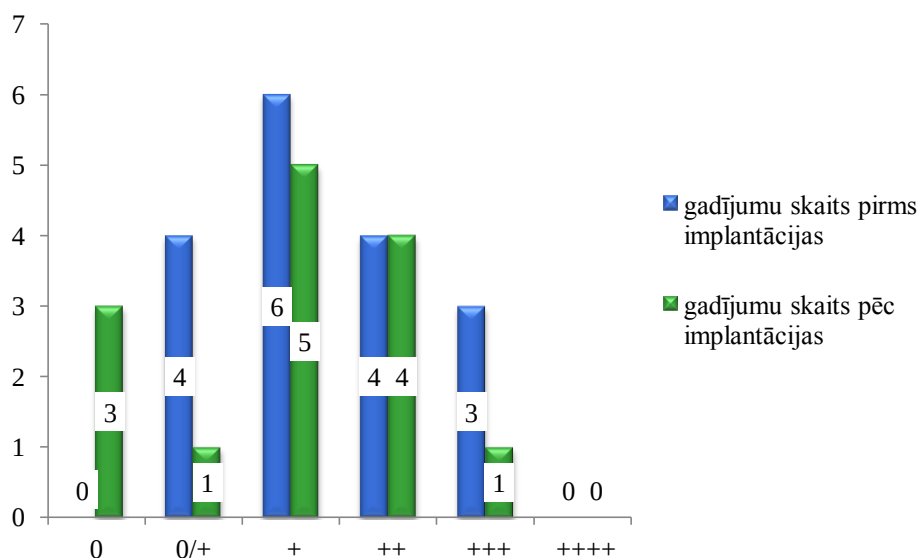


7.8. att. Apoptotisko šūnu rangs mediānas vērtības pirms un pēc biomateriāla implantācijas

7.1.7. Osteoprotegerīna (OPG) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums

Analizējot kaula remodelācijas aktivitātes rādītāja osteoprotegerīna sastopamības biežumu pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas, četru pacientu kaulaudu paraugos atradām retas (0/+) OPG saturošas šūnas, sešiem pacientiem – nelielu daudzumu (+) OPG saturošu šūnu (33. mikrofotogrāfija), četriem pacientiem – vidēji daudz (++) OPG saturošas šūnas (34. mikrofotogrāfija), bet trīs pacientu kaulaudu preparātos konstatējām daudz (+++) OPG saturošu šūnu.

Pēc biomateriālu implantācijas biopātā preparātos trīs pacientiem nekonstatējām (0) OPG saturošas šūnas, piecu pacientu kaulaudu preparātos atradām nelielu (+) daudzumu OPG saturošu šūnu (35. mikrofotogrāfija), četru pacientu kaulaudu preparātos konstatējām vidēji daudz (++) OPG saturošu struktūru (36, 37. mikrofotogrāfija), bet vienam pacientam novērojām daudz (+++) OPG saturošas šūnas (7.9. att.).

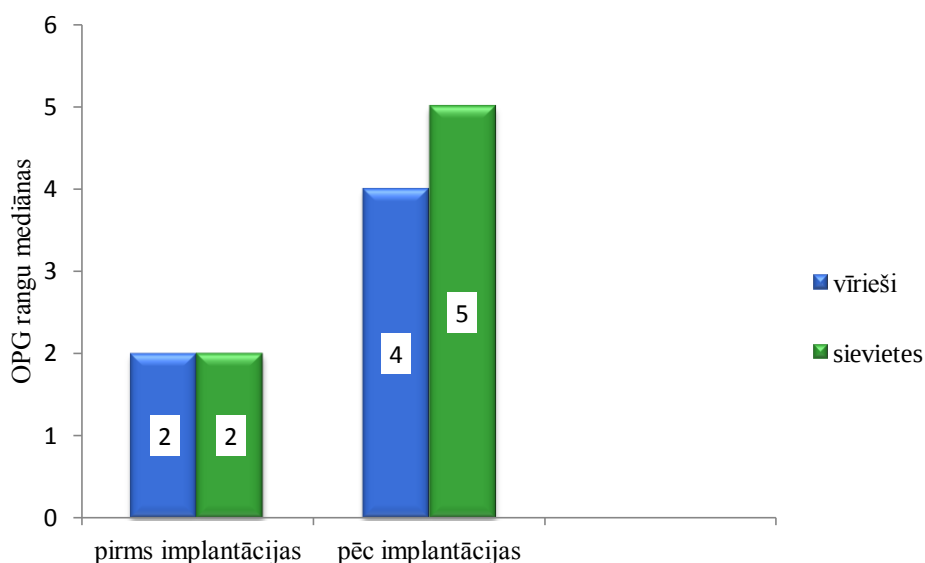


7.9. att. OPG saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Vidējais OPG saturošo šūnu skaits kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas bija $1,47 \pm 0,9$, bet pēc biomateriāla implantācijas augšžokļa dobumā OPG saturošo šūnu skaits statistiski ticami palielinājās un sasniedza $2,14 \pm 1,06$ ($p=0,08$).

OPG saturošu šūnu rangū mediānas vērtības redzams 7.10. attēlā.

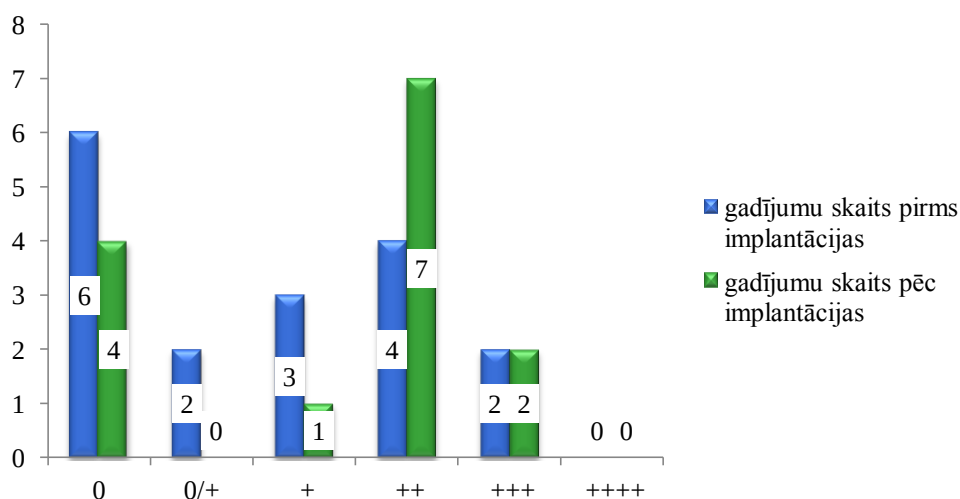


7.10. att. OPG saturošu šūnu rangū mediānas vērtības pirms un pēc biomateriāla implantācijas

Veicot datu analīzi atkarībā no dzimuma pirms un pēc biomateriāla implantācijas, ieguvām sekojošus rezultātus: vīriešu grupā nebija statistiski ticamas atšķirības ($p=0,94$), bet sieviešu grupā bija statistiski ticamas atšķirības ($p=0,031$). No šiem rezultātiem var secināt, ka kopējā pacientu grupā OPG saturošu šūnu daudzuma statistiskā ticamība radās uz sieviešu grupas rēķina.

7.1.8. Audu degradējošā enzīma matricas metaloproteināzes 9 (MMP9) saturošu struktūru atradne un relatīvais biežums

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas sešu pacientu preparātos netika atrastas (0) MMP9 saturošas šūnas, divu pacientu kaulaudu paraugos atradām ļoti retas (0/+) MMP9 saturošas šūnas, trīs pacientu kaulaudu paraugos atradām nelielu daudzumu (+) MMP9 saturošu šūnu, četru pacientu paraugos atradām vidēji daudz (++) MMP9 saturošu šūnu (38. mikrofotogrāfija), kā arī divu pacientu paraugos lielu daudzumu MMP9 saturošu šūnu (+++).



7.11. att. MMP9 saturošu šūnu relatīvais daudzums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

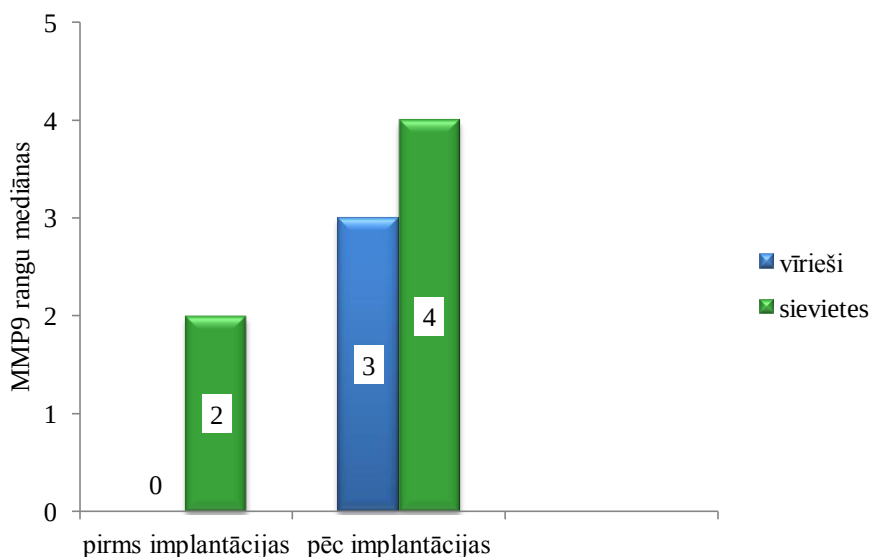
0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā; + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Pēc biomateriāla implantācijas četru pacientu preparātos netika novērotas (0) MMP9 saturošas šūnas, viena pacienta paraugā atradām retas (0/+) MMP9 saturošas šūnas, septiņu pacientu paraugos atradām vidēji daudz (++) MMP9 saturošas šūnas

(39. mikrofotogrāfija), divos žokļa kaula paraugos konstatējām daudz (+++) MMP9 saturošas šūnas (40. mikrofotogrāfija). MMP9 saturošu šūnu relatīvais daudzums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas parādīts 7.11. attēlā.

Vidējais šūnu skaits kaulaudos, kas saturēja MMP9 pirms biomateriāla implantācijas, bija $1,03 \pm 1,05$, bet pēc biomateriāla implantācijas $1,39 \pm 1,06$. MMP9 saturošo šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ($p=0,34$).

MMP9 saturošu šūnu rangu mediānas vērtības parādītas 7.12. attēlā.



7.12. att. MMP9 saturošu šūnu rangu mediānas vērtības pirms un pēc biomateriāla implantācijas

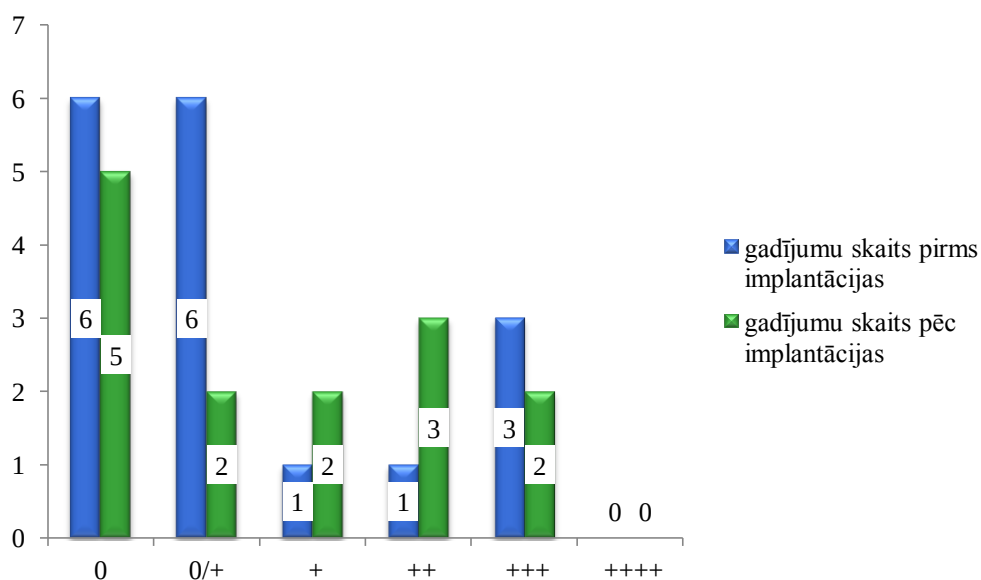
Ar Manna-Vitnija testu veicot datu analīzi atkarībā no dzimuma pirms un pēc biomateriāla implantācijas, ieguvām sekojošus rezultātus: ne vīriešiem ($p=0,622$), ne sievietēm ($p=0,605$) MMP9 izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas.

7.1.9. Šūnu stresa rādītāja šūnas šoka proteīna (Hsp70) saturošu šūnu atradne un relatīvais biežums

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu ievietošanas augšžokļa dobuma pamatnē sešiem pacientiem nekonstatējām (0) Hsp70 pozitīvas šūnas, sešu pacientu kaulaudu paraugos atradām ļoti retas (0/+) Hsp70 saturošas struktūras, viena pacienta

kaulaudu paraugos retas (+) Hsp70 saturošas šūnas, arī vidēji daudz (++) pozitīvas Hsp70 saturošas šūnas konstatējām viena pacienta kaulaudu paraugos, bet trīs pacientu kaulaudu paraugos konstatējām daudz (+++) Hsp70 saturošas šūnas (41. mikrofotogrāfija).

Pēc biomateriāla implantācijas piecu pacientu kaulaudu/biomateriāla hibrīda biopsijās Hsp70 saturošas šūnas netika atrastas (0), divu pacientu preparātos atradām retas (0/+) Hsp70 saturošas šūnas, arī neliels daudzums (+) Hsp70 saturošu šūnu (42. mikrofotogrāfija) tika konstatēts divu pacientu preparātos, trīs pacientu preparātos konstatējām vidēji daudz (++) Hsp70 saturošas šūnas, bet divu pacientu preparātos daudz (+++) Hsp70 saturošas šūnas (43. mikrofotogrāfija). Hsp70 saturošu šūnu relatīvais daudzums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas parādīts 7.13. attēlā.



7.13. att. Hsp70 saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

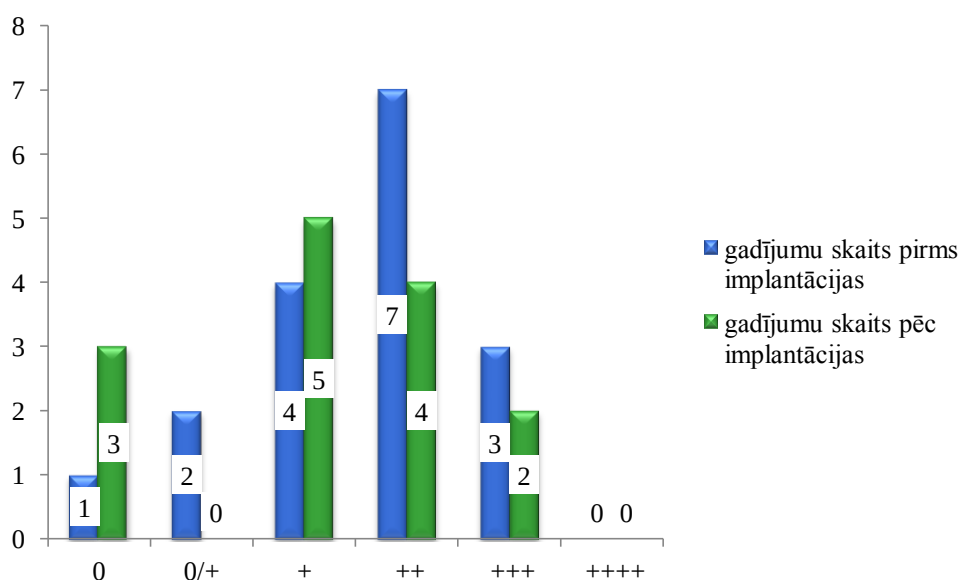
0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Vidējais šūnu skaits kaulaudos, kas saturēja Hsp70 pirms biomateriāla implantācijas, bija $0,82 \pm 1,04$ un pēc biomateriāla implantācijas $1,03 \pm 1,06$. Hsp70 saturošu šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ($p=0,63$).

7.1.10. Antimikrobā proteīna defensīna saturošu šūnu atradne un relatīvais biežums

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas viena pacienta kaulaudu paraugos neatradām (0) defensīnu saturošas šūnas, divu pacientu kaulaudu paraugos konstatējām retas (0/+) defensīnu saturošas šūnas, četru pacientu kaulaudu paraugos konstatējām nelielu daudzumu (+) defensīnu saturošas šūnas, septiņu pacientu kaulaudu paraugos atradām vidēji daudz (++) defensīnu saturošu šūnu, bet trīs pacientu kaulaudu paraugos atradām daudz (++++) defensīnu saturošu šūnu (44. mikrofotogrāfija).

Pēc biomateriālu implantācijas trīs pacientu trepānbiosiju paraugos neatradām (0) defensīnu saturošas šūnas, piecu pacientu kaulaudu paraugos konstatējām retas (+) defensīnu saturošas šūnas, četru pacientu kaulaudu paraugos atradām vidēji daudz (++) defensīnu saturošas šūnas (45, 46. mikrofotogrāfija) un divu pacientu preparātos redzējās daudz (++++) defensīnu saturošas šūnas (47. mikrofotogrāfija). Defensīnu saturošu šūnu relatīvais daudzums bioptātos pirms un pēc biomateriāla implantācijas parādīts 7.14. attēlā.



7.14. att. Defensīnu saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā;
 + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā;
 +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

Vidējais defensīnu saturošo šūnu skaits kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas bija $1,5 \pm 0,81$, bet pēc biomateriāla implantācijas $1,32 \pm 0,95$. Defensīnu saturošo šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ($p=0,59$).

7.1.11. Ar imūnhistoķīmijas metodēm analizēto faktoru saturošu šūnu relatīvā biežuma vidējās vērtības un savstarpējās korelācijas

Ar imūnhistoķīmijas metodēm analizēto faktoru saturošu šūnu relatīvā biežuma vidējās vērtības pirms un pēc biomateriāla implantācijas apkopotas 7.1. tabulā. Par statistiski ticamu uzskatīta atšķirības $p \leq 0,1$ vērtība.

7.1. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto faktoru saturošu šūnu relatīvā biežuma vidējās vērtības un standartnovirzes kopējā grupā

Faktors	Vid. vērtība ± standartnovirze pirms implantācijas	Vid. vērtība ± standartnovirze pēc implantācijas	p vērtība ($p \leq 0,1$)
BMP	$2,2 \pm 1,2$	$1,89 \pm 1,24$	0,45
OC	$2,97 \pm 1,28$	$2,39 \pm 1,33$	0,21
OP	$1,82 \pm 1,33$	$2,14 \pm 1,06$	0,66
OPG	$1,47 \pm 0,9$	$2,14 \pm 1,06$	0,08*
TUNEL	$2,06 \pm 1,5$	$1,68 \pm 1,05$	0,52
MMP9	$1,03 \pm 1,05$	$1,39 \pm 1,06$	0,34
Hsp 70	$0,82 \pm 1,04$	$1,04 \pm 1,06$	0,63
TGF β	$1,56 \pm 1,32$	$1,11 \pm 0,92$	0,39
Defensīns	$1,5 \pm 0,81$	$1,32 \pm 0,95$	0,59

Analizējot iegūtos rezultātus, atradām, ka statistiski ticamas atšķirības tika fiksētas tikai **OPG** gadījumā.

Izmantojot Spīrmana testu, 17 pacientiem analizējām augšžokļa kaulā noteikto faktoru korelācijas pirms biomateriāla implantācijas (7.2. tabula). Ar zvaigznīti * atzīmēta vidēji cieša korelācija, ar zvaigznīti * un sarkanā krāsā atzīmēta cieša korelācija.

7.2. tabula

Analizēto faktoru savstarpējo korelāciju koeficienti (r_s) biopātās pirms biomateriāla implantācijas

Faktors	OC	BMP	OP	TUNEL	OPG	MMP9	Hsp 70	Defensīns	TGF β
OC	1,000								
BMP	0,513*	1,000							
OP	0,692*	0,404	1,000						
TUNEL	0,692*	0,286	0,560*	1,000					
OPG	0,739*	0,346	0,540*	0,585*	1,000				
MMP9	0,309	0,733*	0,035	0,276	0,173	1,000			
Hsp70	0,202	0,405	-0,057	0,318	0,025	0,591*	1,000		
defensīns	0,484*	0,307	0,154	0,456*	0,212	0,379	0,320	1,000	
TGF β	0,359	0,385	0,267	0,369	0,121	0,299	0,807*	0,145	1,000

Analizējot Spīrmana rangu korelāciju koeficientus starp imūnhistokīmiskajiem rādītājiem pirms biomateriāla implantācijas augšžokļa dobumā konstatējām sekojošas sakarības:

1. pieaugot **TGF β** izdalei kaula šūnās, pieauga **Hsp70** izdale, uzrādot **ciešu** korelāciju ($r_s=0,806$);
2. pieaugot osteokalcīna saturošu šūnu skaitam, palielinājās arī osteopontīna saturošu šūnu skaits, uzrādot **vidēji ciešu** ($r_s=0,692$) korelāciju;
3. palielinoties osteokalcīnu saturošu šūnu skaitam, pieauga apoptotisku šūnu skaits ($r_s=0,692$), osteoprotegerīna ($r_s=0,74$), BMP ($r_s=0,513$), kā arī defensīnu ($r_s=0,484$) saturošu šūnu skaits, uzrādot **vidēji ciešu** korelāciju;

4. palielinoties BMP2/4 izdarei šūnās, palielinājās arī MMP9 saturošu osteocītu relatīvais daudzums, uzrādot **vidēji ciešu** korelāciju ($r_s=0,733$);

5. palielinoties OP izdarei, pieauga apoptotisko šūnu skaits, šie abi rādītāji savā starpā korelē ar **vidēji ciešu** korelāciju ($r_s=0,560$);

6. arī OP un OPG saturošo šūnu relatīvais daudzums uzrādīja savstarpēju **vidēji ciešu** korelāciju ($r_s=0,540$);

7. pieaugot apoptotisko šūnu skaitam, pieauga arī kaulaudu aktivitātes rādītāja osteoprotegerīna saturošo šūnu skaits, uzrādot **vidēji ciešu** ($r_s=0,585$) korelāciju, kā arī defensīna izdare, uzrādot **vidēji ciešu** ($r_s=0,456$) korelāciju.

8. palielinoties Hsp70 saturošo šūnu skaitam, pieauga MMP9 izdare šūnās, uzrādot **vidēji ciešu** korelāciju ($r_s=0,591$).

Pārējo faktoru noteiktās savstarpējās korelācijas bija vāji izteiktas.

Izmantojot Spīrmana testu, 14 pacientiem analizējām augšžokļa kaulā noteikto faktoru korelācijas pēc biomateriāla implantācijas (7.3. tabula).

7.3. tabula

**Analizēto faktoru savstarpējo korelāciju koeficienti (r_s) biotātos
pēc biomateriāla implantācijas**

Faktors	OC	BMP	OP	TUNEL	OPG	MMP 9	Hsp 70	defensīns	TGF β
OC	1,000								
BMP	0,111	1,000							
OP	0,214	0,752*	1,000						
TUNEL	0,294	0,059	0,429	1,000					
OPG	0,214	0,752*	1,000*	0,429	1,000				
MMP9	0,108	0,365	0,159	-0,134	0,159	1,000			
Hsp70	-0,297	0,370	0,063	0,475*	0,063	0,631*	1,000		
Defensīns	-0,129	0,019	-0,028	-0,341	-0,028	0,658*	0,640*	1,000	
TGFβ	-0,086	0,673*	0,425	-0,203	0,425	0,032	0,448	0,069	1,000

Analizējot iepriekšminētos faktorus pēc biomateriāla ievietošanas augšžokļa dobumā ieguvām sekojošus rezultātus:

1. pieaugot **OP** daudzumam kaula šūnās, pieauga arī **osteoproteģerīna** saturs osteocītos, savstarpēji uzrādot **ciešu** korelāciju ($r_s=1,000$);
2. pieaugot osteopontīnu saturošu šūnu skaitam, palielinājās arī BMP2/4 saturs šūnās, uzrādot **vidēji ciešu** ($r_s= 0,752$) korelāciju;
3. **vidēji ciešu** korelāciju savā starpā uzrādīja arī osteoproteģerīna un BMP daudzums šūnās ($r_s= 0,752$);
4. augšanas faktoru TGF β un BMP2/4 daudzums šūnās parādīja **vidēji ciešu** ($r_s=0,673$) savstarpēju korelāciju, pieaugot BMP2/4 saturošu šūnu skaitam, palielinājās arī TGF β saturošu šūnu skaits;
5. pieaugot audu degradējoša enzīma MMP9 relatīvajam daudzumam kaula šūnās, palielinās arī šūnas stresa proteīna Hsp70 relatīvais daudzums ($r_s=0,631$), tāpat arī parādot **vidēji ciešu** korelāciju palielinās antimikrobā proteīna DF saturošu šūnu skaits ($r_s=0,658$);
6. pieaugot DF saturošu šūnu skaitam, pieauga Hsp70 saturs kaula šūnās, uzrādot **vidēji ciešu** korelāciju ($r_s=0,640$).
7. Pieaugot apoptotisko šūnu skaitam, pieauga HSP70 saturošo šūnu skaits, uzrādot **vidēji ciešu** ($r_s= 0,475$) korelāciju.

Pārējo faktoru noteiktās savstarpējās korelācijas bija vāji izteiktas.

Izmantojot Spīrmana testu, 31 gadījumā analizējam biopētātos noteikto faktoru korelācijas pirms un pēc biomateriāla implantācijas (7.4. tabula).

7.4. tabula

**Analizēto faktoru savstarpējo korelāciju koeficienti (r_s) biopētātos
pirms un pēc biomateriāla implantācijas**

Faktors	OC	BMP	OP	TUNEL	OPG	MMP 9	Hsp 70	defensīns	TGF β
OC	1,000								
BMP	0,358	1,000							
OP	0,457	0,498*	1,000						

7.4. tabulas turpinājums

Faktors	OC	BMP	OP	TUNEL	OPG	MMP 9	Hsp 70	defensīns	TGF β
TUNEL	0,557*	0,212	0,473	1,000					
OPG	0,371	0,411	0,705*	0,447	1,000				
MMP9	0,149	0,472	0,036	0,054	0,088	1,000			
Hsp70	-0,041	0,357	-0,013	-0,004	0,037	0,622*	1,000		
defensīns	0,202	0,162	0,055	0,137	0,034	0,497*	0,493*	1,000	
TGFβ	0,156	0,467	0,279	0,178	0,154	0,116	0,602*	0,108	1,000

Analizējot Spīrmena korelācijas starp noteiktajiem faktoriem pirms un pēc biomateriālu implantācijas, cieša korelācija netika konstatēta nevienā gadījumā.

Vidēji cieši savā starpā korelēja OC daudzums šūnās un apoptotisku šūnu skaits ($r_s=0,557$), pieaugot apoptozei palielinājās arī osteokalcīna saturošo šūnu skaits. Pieaugot OP saturošu šūnu skaitam, pieauga BMP ($r_s=0,498$) un OPG ($r_s=0,705$) saturošu šūnu skaits, uzrādot **vidēji ciešu** korelāciju.

Pieaugot MMP9 saturam kaula šūnās, pieauga HSP ($r_s=0,622$) un DF ($r_s=0,497$) saturošu šūnu skaits, uzrādot **vidēji ciešu** savstarpēju korelāciju. Pieaugot DF saturošu šūnu skaitam, pieauga HSP ($r_s=0,493$) un TGFβ ($r_s=0,602$) saturošu šūnu daudzums, uzrādot **vidēji ciešu** korelāciju.

Pārējo faktoru noteiktās savstarpējās korelācijas bija vāji izteiktas.

7.2. Radioloģiskās izmeklēšanas rezultāti

Analizējot CBCT datus pirms operācijas, konstatēts, ka vidējais alveolārā kaula radiodensitometrijas rādītājs bukāli ir 224,83 HU ($SD\pm 164,62$), bet palatināli – 248,96 HU ($SD\pm 155,27$). Visos mērījumos novērota liela standartnovirze: bukāli maksimālais izmērītais radiodensitometrijas rādītājs bija 533 HU, bet minimālais 15 HU, savukārt, palatināli maksimālais kaula blīvums bija 624 HU, bet minimālais 35 HU (7.5. tabula).

**Kaula/biomateriāla hibrīda radiodensitātes mērījumi
pirms un pēc *sinus lift* operācijas**

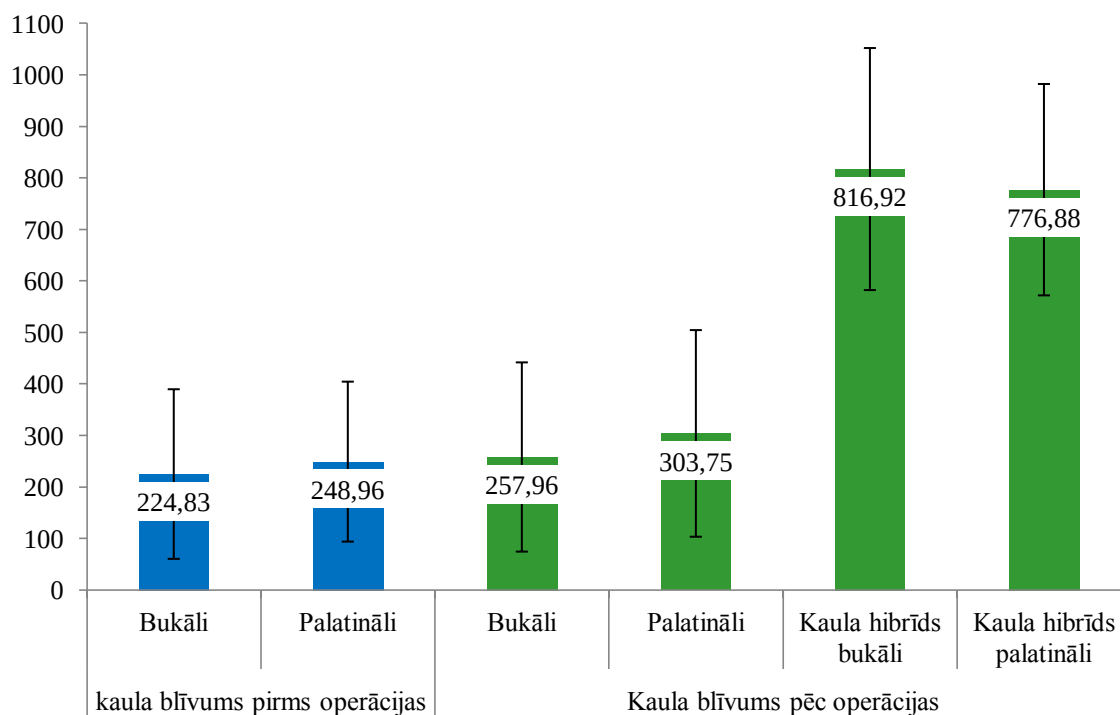
Nr.	Vecums	Dzimums	Pirms operācijas (HU)		Pēc operācijas (HU)			
			Bukāli	Palatināli	Bukāli	Palatināli	Hibrīds bukāli	Hibrīds palatināli
1.	34	vīr.	81	328	307	320	902	856
2.	36	siev.	440	560	507	667	1155	835
3.	39	vīr.	528	371	219	327	802	902
4.	40	siev.	185	355	80	264	711	856
5.	41	siev.	120	89	196	257	860	687
6.	42	siev.	217	334	340	225	1050	932
7.	43	vīr.	83	102	105	120	326	290
8.	44	siev.	106	305	251	323	1186	963
9.	45	siev.	154	74	248	65	911	929
10.	47	vīr.	22	35	190	64	700	974
11.	49	siev.	15	89	148	387	348	393
12.	49	siev.	421	624	280	112	913	993
13.	50	vīr.	479	271	497	492	478	529
14.	50	vīr.	219	143	189	147	967	983
15.	51	siev.	379	245	201	788	618	773
16.	52	siev.	57	90	109	129	597	598
17.	52	siev.	191	196	244	294	871	922
18.	54	siev.	324	286	151	479	823	602
19.	55	siev.	196	257	184	141	908	865
20.	55	vīr.	37	186	55	195	545	394
21.	56	siev.	533	420	233	503	1054	797
22.	57	siev.	341	119	225	192	921	757
23.	57	siev.	144	378	282	149	1081	908
24.	64	vīr.	124	118	950	650	879	907
Vidējais	48,42		224,83	248,96	257,96	303,75	816,92	776,88
SD	7,47		164,62	155,27	183,65	200,57	234,91	205,19

Analizējot CBCT datus pēc biomateriālu implantācijas, konstatēts, ka vidējais kaula radiodensitometriskais blīvums bukāli ir 257,96 HU (SD±183,65), bet palatināli – 303,75 HU (SD±200,57). Arī šajos mērījumos starp pacientiem novērota liela mērījumu amplitūda: bukāli maksimālais mērījums bija 950 HU, bet minimālais 55, savukārt, palatināli maksimālais mērījums bija 788 HU, bet minimālais 64 HU.

Astonņpadsmit pacientiem vidējie mērījumi pēc operācijas bija lielāki nekā pirms, bet interesanti, ka sešiem pacientiem kaula radiometriskā blīvuma mērījumi pēc biomateriāla implantācijas uzrādīja zemākus rezultātus nekā pirms operācijas.

Analizējot CBCT datus pēc operācijas kaula/biomateriāla hibrīdā, tika konstatēts, ka vidējais radiodensitometrijas rādītājs hibrīdā bukāli ir 816,92 HU (SD±234,91), bet palatināli – 776,88 HU (SD±205,19). Arī šajos mērījumos starp pacientiem tika novērota liela mērījumu amplitūda: hibrīdā bukāli maksimālais mērījums bija 1186 HU, bet minimālais 326 HU, savukārt, hibrīdā palatināli maksimālais mērījums bija 993 HU, bet minimālais 393 HU.

Visu pacientu radiodensitometrijas mērījumi un to standartnovirzes apkopoti 7.15. attēlā.



7.15. att. Pacientu CBCT izmeklējumu rezultātu apkopojums

Izmantojot pāru t testu, salīdzinājām alveolārā kaula radiodensitātes rādītājus (HU) pirms un pēc biomateriāla ievietošanas augšžokļa dobumā (7.6. tabula). Statistiski ticamu atšķirību neieguvām ne bukāli ($p=0,47$), ne palatināli ($p=0,23$).

7.6. tabula

Vidējie alveolārā kaula radiodensitātes rādītāji un standartnovirze pirms un pēc biomateriāla implantācijas visiem pacientiem

Lokalizācija	Kopējais pacientu skaits	Pirms <i>sinus lift</i> $\pm$SD, HU	Pēc <i>sinus lift</i> $\pm$SD, HU	p vērtība ($p \leq 0,05$)
Bukāli	24	224,8 $\pm$ 164,6	257,9 $\pm$ 183,6	0,47
Palatināli	24	248,9 $\pm$ 155,3	303,7 $\pm$ 200,6	0,23

Kaula hibrīda zonas radiodensitometriskais blīvums bukāli, salīdzinot ar augšžokļa kaulu pirms *sinus lift*, parādīja statistiski ticamas ($p < 0,0001$) atšķirības (7.7. tabula).

7.7. tabula

Vidējie alveolārā kaula radiodensitometriskā blīvuma rādītāji un standartnovirze bukāli pirms un biomateriāla hibrīda zonas rādītāji pēc biomateriāla implantācijas visiem pacientiem

Kopējais pacientu skaits	Kaula zonas bukāli pirms <i>sinus lift</i> $\pm$SD, HU	Hibrīda zonas bukāli pēc <i>sinus lift</i> $\pm$SD, HU	p vērtība ($p \leq 0,05$)
24	224,8 $\pm$ 164,6	816,9 $\pm$ 234,9	$p < 0,0001$

Arī kaula hibrīda zonas radiodensitometriskais blīvums palatināli, salīdzinot ar augšžokļa alveolārā izauguma kaulu pirms *sinus lift*, parādīja statistiski ticamas ($p < 0,0001$) atšķirības (7.8. tabula).

**Vidējie alveolārā kaula radiodensitometriskā blīvuma rādītāji un standartnovirze
palatināli pirms un biomateriāla hibrīda zonas rādītāji pēc biomateriāla
implantācijas visiem pacientiem**

Kopējais pacientu skaits	Kaula zonas palatināli pirms <i>sinus lift</i> ±SD, HU	Hibrīda zonas palatināli pēc <i>sinus lift</i> ±SD, HU	p vērtība (p≤0,05)
24	248,9±155,3	776,9±205,2	p<0,0001

Divdesmit četru pacientu grupu veidoja astoņi vīrieši un sešpadsmit sievietes. Astoņiem vīriešiem alveolārā kaula zonas radiodensitometriskais blīvums pirms biomateriāla ievietošanas bukāli bija 196,6±199,1 (HU), bet palatināli 194,2±117,9 (HU). Pēc augšžokļa dobuma paaugstināšanas operācijas kaula zonas rādītājs bukāli bija 314±290,03 (HU), bet palatināli 289,4±200,8 (HU).

Ar Manna–Vitnija testu analizējām rangu mediānas, lai novērtētu kaula radiodensitometriskā blīvuma izmaiņas pēc augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operācijas (7.9. tabula). Mēs neieguvām statistiski ticamas atšķirības ne bukāli (p=0,32), ne arī palatināli (p=0,16).

**Vidējie alveolārā kaula zonas radiodensitometrijas rādītāji un standartnovirze
pirms un pēc biomateriāla implantācijas vīriešiem**

Lokalizācija	Kopējais pacientu vīriešu skaits	Pirms <i>sinus lift</i> ±SD, HU	Pēc <i>sinus lift</i> ±SD, HU	p vērtība (p≤0,05)
Bukāli	8	196,6±199,1	314±290,03	0,32
Palatināli	8	194,2±117,9	289,4±200,8	0,16

Salīdzinājām atšķirības starp kaula radiodensitometrisko blīvumu bukāli pirms biomateriāla implantācijas un kaula hibrīda zonu augšžokļa dobumā bukāli (7.10. tabula). Kaula zonas rādītājs pirms biomateriāla implantācijas bukāli bija 196,6±199,1 (HU), bet hibrīdā bukāli 699,8±229,2 (HU). Šīs atšķirības bija statistiski ticamas (p=0,017).

Vidējie alveolārā kaula radiodensitometrijas rādītāji un standartnovirze bukāli pirms un biomateriāla hibrīda zonas pēc biomateriāla implantācijas vīriešiem

Kopējais pacientu vīriešu skaits	Kaula zonā bukāli pirms <i>sinus lift</i> $\pm$ SD, HU	Hibrīda zonā bukāli pēc <i>sinus lift</i> $\pm$ SD, HU	p vērtība ($p \leq 0,05$)
8	196,6 $\pm$ 199,1	699,8 $\pm$ 229,2	0.017*

Salīdzinājām atšķirības starp alveolārā kaula zonas radiodensitometrisko blīvumu palatināli pirms biomateriāla implantācijas un kaula /hibrīda zonu augšžokļa dobumā palatināli (7.11. tabula). Kaula zonas rādītājs pirms biomateriāla implantācijas palatināli bija 194,2 $\pm$ 117,9 (HU), bet hibrīda zonā palatināli 729,4 $\pm$ 279,6 (HU). Šīs atšķirības bija statistiski ticamas ($p=0,011$).

Vidējie alveolārā kaula zonas radiodensitometrijas rādītāji un standartnovirze palatināli pirms un biomateriāla /hibrīda zonas rādītāji pēc biomateriāla implantācijas vīriešiem

Kopējais pacientu vīriešu skaits	Kaula zonā palatināli pirms <i>sinus lift</i> $\pm$ SD, HU	Hibrīda zonā palatināli pēc <i>sinus lift</i> $\pm$ SD, HU	p vērtība ($p \leq 0,05$)
8	194,2 $\pm$ 117,9	729,4 $\pm$ 279,6	0,011*

16 sievietēm vidējais alveolārā kaula zonas radiodensitometriskais blīvums bukāli pirms biomateriāla implantācijas bija 238,9 $\pm$ 149,6 (HU), bet palatināli 276,3 $\pm$ 167,5 (HU). Alveolārā kaula zonas rādītājs pēc biomateriāla implantācijas bukāli bija 276,3 $\pm$ 167,5 (HU), bet palatināli 310,9 $\pm$ 206,7 (HU). Ar pāru *t* testu ne bukāli ($p=0,796$), ne palatināli ($p=0,469$) neieguvām statistiski ticamas atšķirības (7.12. tabula).

Vidējie alveolārā kaula zonas radiodensitometrijas rādītāji un standartnovirze pirms un pēc biomateriāla implantācijas sievietēm

Lokalizācija	Kopējais pacientu sieviešu skaits	pirms <i>sinus lift</i> $\pm$ SD	pēc <i>sinus lift</i> $\pm$ SD	p vērtība ($p \leq 0,05$)
Bukāli	16	238,9 $\pm$ 149,6	229,9 $\pm$ 99,7	0,796
Palatināli	16	276,3 $\pm$ 167,5	310,9 $\pm$ 206,7	0,469

Izejot no statistiski ticamiem rezultātiem sieviešu grupā un no rezultātiem vīriešu grupā, savstarpēji salīdzinājām vīriešu un sieviešu grupas un ieguvām sekojošus rezultātus. Salīdzinot alveolārā kaula radiodensitometrisko blīvumu vīriešu un sieviešu grupās pirms *sinus lift* operācijas, netika iegūtas statistiski ticamas atšķirības ne mērījumos bukāli ($p=0,39$), ne mērījumos palatināli ($p=0,32$). Arī pēc operācijas reziduālā kaula mērījumos netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības: ne bukāli ($p=0,95$), ne palatināli ($p=0,81$). Arī biomateriāla hibrīda optiskā blīvuma mērījumos nebija statistiski ticamu atšķirību: bukāli ($p=0,06$), un palatināli ($p=0,83$).

Pētījumā tika konstatēta statistiski ticama atšķirība salīdzinot kaula hibrīda un reziduālā kaula zonu. Savukārt, veicot abu dzimumu savstarpēju salīdzināšanu, nevienā no mērījumiem netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības.

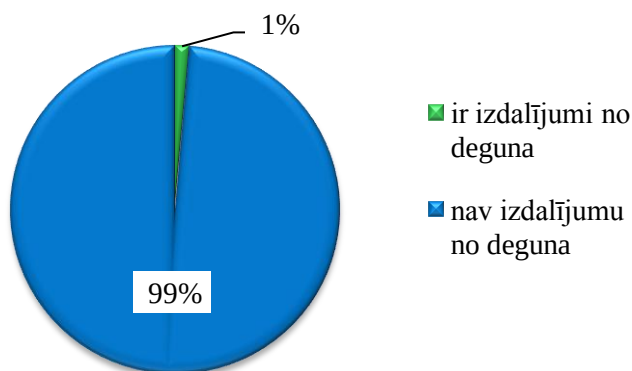
Reziduālā alveolārā kaula rādītājs pēc biomateriāla implantācijas augšžokļa dobumā palielinājās bukāli vidēji par 30 (HU), bet palatināli par 50 (HU). Diemžēl minētie dati nebija statistiski ticami.

7.3. Pacientu aptaujas rezultāti

Uz izsūtītajām 250 anketām atbildēja 148 pacienti.

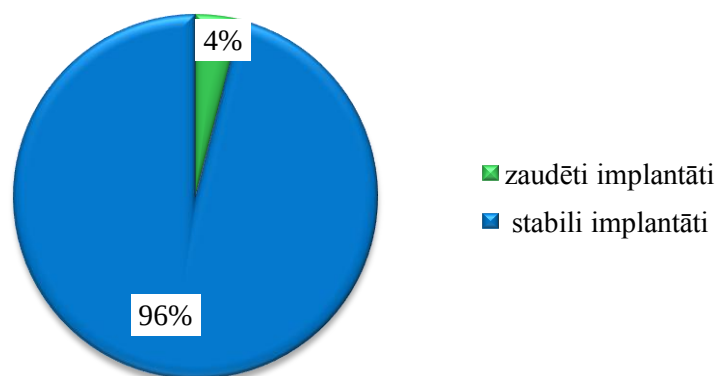
Jautājumos par traucējumiem implantāta atrašanās vietā, kā arī augšžokļa dobumā (sāpēm, asiņošanu, paaugstinātu jutīgumu) neviens no respondentiem neatbildēja apstiprinoši.

Tikai divi pacienti atzīmēja, ka reizēm ir izdalījumi no deguna (7.16. att.). Šie pacienti ieradās uz atkārtotām klīniskām un radioloģiskām izmeklēšanām. Kompjūter-tomogrāfiju izmeklējumos šiem pacientiem netika konstatēts iekaisums.



7.16. att. Pacientu sadalījums par sūdzībām no deguna dobuma puses

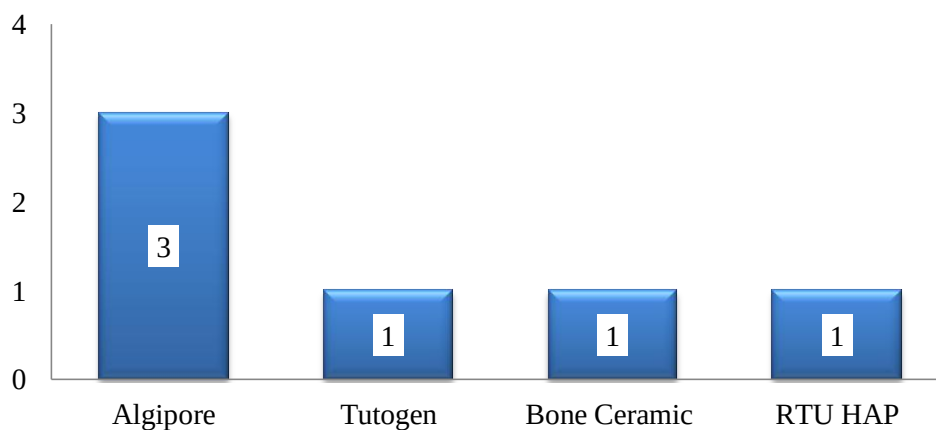
148 pacientiem kopā tika implantēti 294 zobu implantāti, no tiem tika zaudēti 11 implantāti sešiem pacientiem. Zaudēto implantātu skaits veidoja 4% no visiem ievietotajiem implantātiem (7.17. att.).



7.17. att. Zaudēto un stabilo zobu implantātu attiecība

Zobu implantāti tika zaudēti sešiem pacientiem, kuriem pirms implantācijas tika veikta *sinus lift* operācija ar dažādiem kaulaudus aizvietojošiem materiāliem. Trīs pacientiem bija veikta Algapore, bet pa vienam pacientam – Tutogen, Bone ceramic un RTU HAp biomateriālu implantācija (7.18. att.).

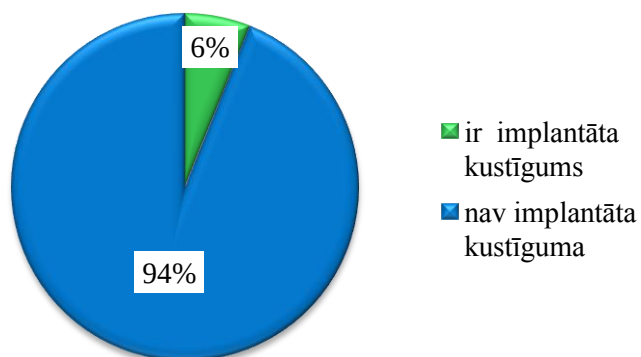
Tika konstatēta statistiski ticama sakarība starp implantātu skaitu un implantātu zaudēšanu. Implantātu zaudējuma risks pieauga 1,8 reizes, palielinoties implantātu skaitam ($p=0,037$).



7.18. att. Pielietotie kaulaudus aizvietojošie materiāli pacientiem, kuri zaudēja zobu implantātus

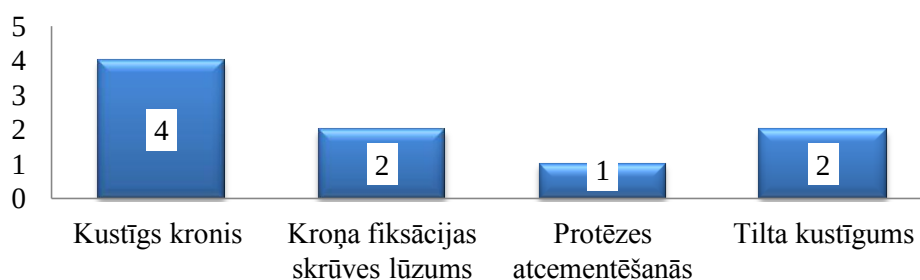
Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp pielietotajiem kaulaudus aizvietojošiem materiāliem ($p=0,261$).

Atbildot uz jautājumu par zobu implantātu kustīgumu, apstiprinoši atbildēja deviņi no 148 pacientiem, kas veidoja 6 % no visiem respondentiem (7.19. att.).



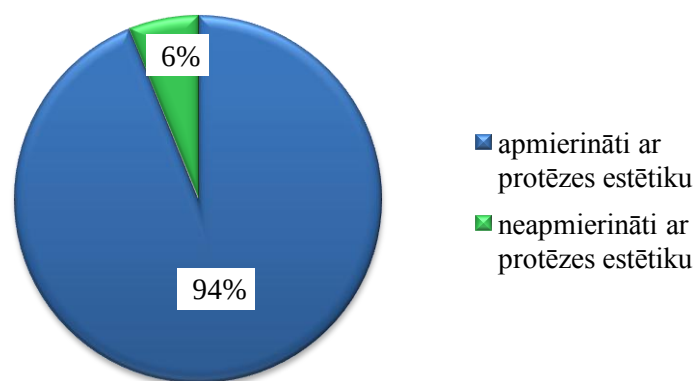
7.19. att. Respondentu sadalījums jautājumā par implantātu kustīgumu

Nākošais jautājums deva skaidrojumu par atzīmēto implantātu kustīgumu. Neviens no pacientiem neizjuta paša zobu implantāta kustīgumu, bet par kustīgumu bija uzskatītas citas zobu konstrukcijas nestabilitātes izpausmes, piemēram, atcementējusies protēze, atskrūvējusies fiksācija skrūve (7.20. att.).



7.20. att. Zobu implantātu „nestabilitātes” iemesli

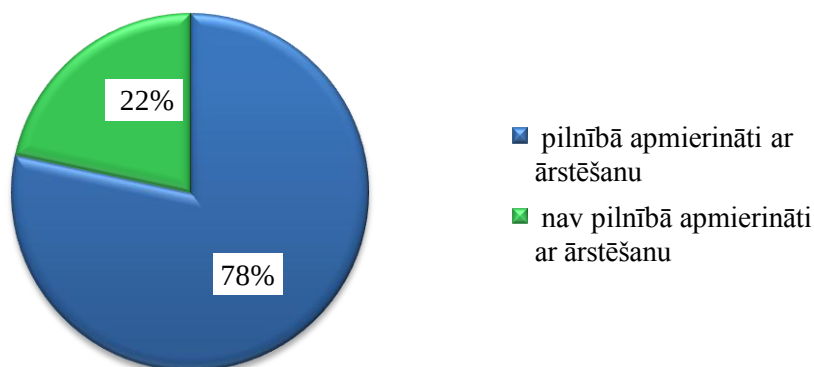
Jautājumos par apmierinātību ar ārstēšanas gala rezultātu un vēlmi atkārtoti ārstēties RSU Stomatoloģijas institūtā, sava loma bija arī pacientu apmierinātībai ar protēzes estētiku. 139 pacienti šajā pētījumā norādīja, ka ir pilnībā apmierināti ar protēzes estētiku, bet 9 pacienti nebija apmierināti ar protēzes estētiku, kas veidoja 6 % no visiem pacientiem (7.21. att.).



7.21. att. Protēzes estētikas novērtējums

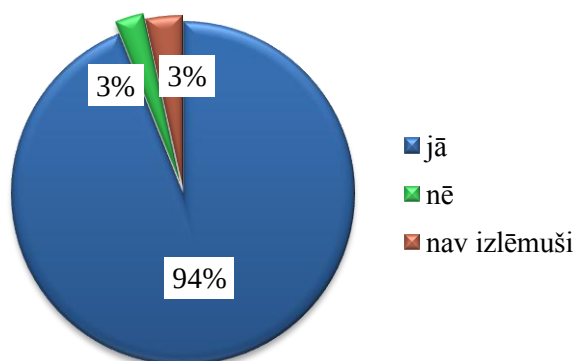
Salīdzinot apmierinātību ar protēzes estētiku pēc dzimuma, statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas ($p=0,742$).

32 pacienti, kas veidoja 22% no visiem respondentiem, jautājumā par apmierinātību ar implantāta funkcionalitāti, atbildēja noraidoši (7.22. att.). Patiesībā šajā atbildē liela daļa pacientu izteica savu vērtējumu par ārstēšanas procesu kopumā, jo viņu uzskaitītās pretenzijas un neapmierinātības iemesli bija visdažādākie – sākot ar protēzes estētiku, ilgstošu ārstēšanās procesu, un beidzot ar sliktu komunikāciju ar ārstiem un medicīnas palīgpersonālu, kā arī augstām zobu implantātu izmaksām. Tādēļ mēs atbildi uz šo jautājumu traktējam kā pacientu apmierinātību ar ārstēšanas procesu kopumā.



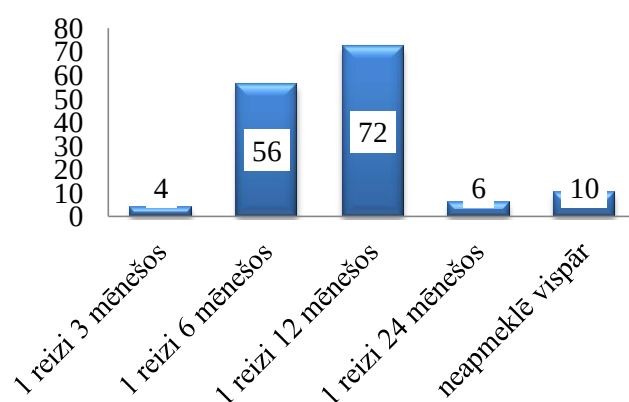
7.22. att. Pacientu apmierinātība ar ārstēšanas procesu kopumā

Neskatoties uz dažādiem pacientu iebildumiem un pretenzijām, gandrīz visi aptaujātie pacienti (148) būtu ar mieru atkārtoti ārstēties RSU Stomatoloģijas institūtā. Noliedzoši atbildēja tikai četri, bet lēmumu vēl nebija pieņēmuši pieci pacienti (7.23. att.).



7.23. att. Pacientu vēlme atkārtoti ārstēties RSU Stomatoloģijas institūtā

Adekvāta mutes dobuma higiēna ir būtiska visiem pacientiem, jo īpaši pēc zobu implantātu ievietošanas. Ārsti pēc implantātu ievietošanas iesaka apmeklēt zobu higiēnistu ne retāk kā divas reizes gadā. Diemžēl pacientu atbildes uz šo jautājumu neatbilst vēlamajam, jo gandrīz puse no visiem respondentiem apmeklē zobu higiēnistu tikai vienu reizi gadā, bet desmit pacienti neapmeklē zobu higiēnistu vispār (7.24. att.). Tam par iemeslu ir dažādi faktori, piemēram, attāla dzīves vieta vai pakalpojuma dārdzība.



7.24. att. Zobu higiēnista apmeklējuma biežums

Kopumā pacientu anketēšanas dati apstiprina atrofiska augšžokļa pastiprināšanas ar biomateriāliem un osteointegrētu zobu implantātu ilglaicīgas funkcionēšanas efektivitāti ar zemu komplikāciju biežumu.

8. DISKUSIJA

8.1. Morfoloģiskās pārmaiņas

Nozīmīgu lomu audu un biomateriāla strukturālu izmaiņu novērtēšanā saglabā histomorfoloģiska izmeklēšana. Mūsu pētījumā pacientu klīniskajos novērojumos tika analizēts pacienta alveolārais kauls un biomateriāla augmentācijas zona, veicot pacientiem alveolārā kaula biopsijas pirms un 6-8 mēnešus pēc biomateriāla ievietošanas augšžokļa dobumā. Morfoloģiski analizējamā grupā tika ietverti 17 pacienti, kuriem tika ņemtas kaula biopsijas pirms biomateriāla ievietošanas un 14 pacienti pēc biomateriāla implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē. Plānojot pētījuma dizainu diemžēl nebija iespējams paredzēt, kuri no pacientiem pēc sešiem līdz astoņiem mēnešiem nāks uz zobu implantātu ievietošanu. Sākumā vēlējās salīdzināt divdesmit pacientus pirms un pēc biomateriāla implantācijas, taču pētījuma grupu nācās samazināt, jo ne vienmēr pacienta reziduālā alveolārā izauguma kauls pirms biomateriāla implantācijas bija 3-5 mm, kas bija nepieciešams 10 morfoloģisko paraugu pagatavošanai vienam pacientam. Lielāka problēma biopsiju iegūšanai pēc biomateriāla implantācijas bija implantātu un blakusesošo zobu tuvums, kas neļauj paņemt pietiekami kaulu, un tas, ka 2 mm trepāna urbis ir ļoti agresīvs instruments, kurš var novājināt kaula marginālo daļu, kas ir noteicošais faktors implantāta primārajai stabilitātei. Šādās situācijās ētisku apsvērumu dēļ nebija iespēju iegūt biopsiju. Daļa pacientu tā arī negriezās pēc tālākās zobu implantu ievietošanas klīnikā. Izejot no tā, tika analizēti visi pacienti pirms un pēc biomateriāla implantācijas, lai nepazaudētu vērtīgo materiālu. Nenoliedzami divdesmit pacientu viendabīgas grupas rezultāts būtu ticamāks. Literatūrā nav atrodami daudzi pētījumi, kuros būtu veikta imūnhistoķīmiska paraugu analīze, kas ir izskaidrojams ar metodes lielajām izmaksām, kā arī ar nepieciešamību piesaistīt kvalitatīva pētījuma veikšanā morfoloģijas speciālistus. Citu autoru morfoloģiskajos pētījumos, kas analizē augšžokļa kaula pastiprināšanu, pacientu skaits svārstās no astoņiem līdz divdesmit sešiem. Karabuda (2001) histoloģiski un klīniski analizēja trīs dažādu biomateriālu integrāciju augšžokļa mugurējā daļā astoņiem pacientiem 12 līdz 24 mēnešus pēc biomateriāla implantācijas, Barone (2005) veica biopsijas 18 pacientiem, lai salīdzinātu kaula autotransplantāta un cūkas kaula/kaula autotransplantāta maisījumu (1:1), bilaterāli paaugstinot augšžokļa dobumu. Zinātnieki,

morfoloģiski analizējot kaula biopsijas pēc pieciem mēnešiem, nekonstatēja jaunā kaula veidošanās atšķirības starp abām pētījuma grupām. Literatūrā sastopamo imūnhistoķīmisko pētījumu skaits ir neliels un izmeklēto pacientu skaits svārstās no viena klīniska gadījuma līdz desmit. Parasti pētījumos, kad salīdzina dažādu biomateriālu integrāciju augšžokļa dobumā imūnhistoķīmiski analizē vienu, maksimāli trīs imūnhistoķīmiskos marķierus. Savā pētījumā mēs apskatījām deviņus dažādus kaulaudu funkcionālos rādītājus un šāda apjoma pētījums literatūrā nav sastopams.

Mēs savos pētījumos, sešus līdz astoņus mēnešus pēc biomateriāla implantācijas, lielākajai daļai pacientu pārskata histoloģiskajos preparātos atradām labu biomateriāla osteointegrāciju pacienta augšžokļa dobuma pamatnē bez iekaisuma šūnu klātbūtnes. Atsevišķos preparātos konstatējām arī saistaudu ieaugšanu ap implantēto materiālu, divos no trim Tutodent implantētajiem paraugiem un vienā Bio-Oss implantācijas gadījumā. Morfoloģiskā analīze tika veikta izmantojot puskvantitatīvo gaismas mikroskopijas metodi, kura mūsdienās tiek pretrunīgi vērtēta literatūrā. Neskatoties uz to, ka imūnhistoķīmiskie izmeklējumi plaši tiek pielietoti ikdienas medicīnā un zinātnē, šīs metodes standartizācija ir nepilnīga. Imūnhistoķīmiska šūnu krāsojuma interpretācija būtu pamatojama ar mikroanatomisku krāsojuma izplatību un intensitāti, kura būtu atkārtojama. Precīza kvantitatīva imūnhistoķīmija pieprasa lietot kontroles materiālus ar noteiktu antigēna daudzumu, kas tiek paralēli testēts ar kompjūterasistēto mikrospektrofotometriju. Šāda metodika varētu uzlabot imūnhistoķīmisko preparātu analīzes standartizāciju.

Vairākos augstas kvalitātes morfoloģiskos pētījumos salīdzināti kaula autotransplantāta transplantācijas rezultāti ar citu kaulaudus aizvietojošu materiālu implantāciju *sinus lift* gadījumos. Ja piecus un vairāk gadus vecos literatūras avotos par „zelta standartu” tika uzskatīts kaula autotransplantāts, ar labākiem morfoloģiskiem rezultātiem, salīdzinot ar citiem materiāliem, tad pēdējos gados arvien vairāk parādās ziņojumi, kuros netiek pierādītas statistiski ticamas kaula autotransplantāta priekšrocības. Arī mēs neieguvām statistiski ticamas atšķirības, imūnhistoķīmisko pētījumu rezultātos, analizējot dažādos kaula funkcionālās morfoloģijas rādītājus, atkarībā no implantētā biomateriāla veida.

Līdzīgus secinājumus izdarīja arī Hallman ar līdzautoriem (2002), kuri 21 pacientam veica 36 *sinus lift* operācijas, pielietojot kaula autotransplantātu, liellopu kaulu vai abu materiālu kombināciju (80/20). Neviena no grupām neuzrādīja statistiski ticami atšķirīgus rezultātus. Autori secināja, ka kaula autotransplantātu, kas daudzus

gadus tika uzskatīts par „zelta standartu”, var aizstāt ar liellopu kaula apatītu. Kaula autotransplantāta pievienošana varētu tikai nedaudz samazināt dzīšanas laiku.

Savukārt, Browaeys ar līdzautoriem (2007), veicot 26 zinātnisko publikāciju analīzi, secināja, ka neskatoties uz kaula autotransplantāta 40% rezorbēšanos, tas tomēr ir visparedzamākais materiāls, jo ir osteokonduktīvs. Autori uzskatīja, ka kaula autotransplantātam pievienotais liellopu kaula apatīts rezorbējas lēnāk un var nodrošināt nepieciešamā apjoma saglabāšanu. Porains sintētisks HAp materiāls var tikt izmantots kopā ar kaula autotransplantātu, jo tas veicina kaula veidošanos un kaula implantāta kontaktu paaugstinātajos augšžokļa kaula dobumos. Paraugi, kuros tika implantēta demineralizētā kaula matrica, uzrādīja vājāko osteointegrāciju.

Pikdöken ar līdzautoriem (2011) veica pētījumus, lai pierādītu savu nulles hipotēzi: ka autologa kortikālā kaula pievienošana liellopu kaula apatītam attiecībā 1:4, salīdzinot ar vienu pašu liellopu kaula apatītu, neradīs nozīmīgu ietekmi uz jaunā kaula formēšanos 4 mēnešus pēc *sinus lift* operācijas. Randomizētā pētījumā piedalījās 24 pacienti, kas tika sadalīti grupās pa 12 katrā, kuriem alveolārā kaula augstums bija mazāks kā 5 mm. 12 pacientiem tika implantēts liellopu kaula apatīts kopā ar kortikālo autologo kaulu, kas tika iegūts no augšžokļa sinusa laterālās sienas, bet 12 pacientiem tika lietots tikai liellopu apatīts. Četrus mēnešus pēc operācijas jaunā kaula veidošanās tika novērtēta izmantojot scintigrāfiju, kā arī biopsiju histomorfometrisku un histoloģisku izmeklēšanu. Scintigrāfiskā izmeklēšanā netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp abām pētījumu grupām. Histoloģiskajā izmeklēšanā varēja novērot liellopu kaula apatīta rezorbēšanos ar osteoklastu līdzdalību, neatkarīgi vai tika pievienots kaula autotransplantāts, vai nē. Arī morfometriskajā izmeklēšanā netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības jaunā kaula reģenerācijā. Autori secināja, ka kaula autotransplantāta pievienošana liellopu apatītam attiecībā 1:4, salīdzinot ar liellopu apatītu vienu pašu, neveicina jaunā kaula veidošanos četrus mēnešus pēc *sinus lift* operācijas.

Chappard ar līdzautoriem (2010) izvērtēja β trikalcijs fosfāta (β TCP) kombināciju ar kaula autotransplantātu sinus lift operācijās. 14 pacientiem tika implantētas β TCP granulas kopā ar kaula autotransplantātu, kas tika iegūts no zoda apvidus. Pirms zobu implantātu ievietošanas tika veikta kaulaudu biopsija. Ar mikrokompjūtertomogrāfijas metodi tika novērtēts reziduālā materiāla un jaunveidotā kaula daudzums. Analizējot mikrofotogrāfijas, autori secināja, ka β TCP materiāls kalpo kā matrica osteoblastiem, kā arī to, ka materiālu vienlaicīgi rezorbē osteoklasti un

makrofāgi, materiāla fragmenti tika konstatēti starp lamelārām kaula trabekulām pat 12 mēnešus pēc operācijas. Autori secina, ka β TCP kombinācija ar kaula autotransplantātu var tikt pielietots *sinus lift* operācijās pirms zobu implantātu ievietošanas.

Osteoklastu un makrofāgu klātbūtne pie kalcija fosfātu kaulaudus aizvietojošiem biomateriāliem pierādīja materiāla biodegradāciju, kas mūsu pētījumā iegūtajos datos liecina par šo materiālu spēju iekļauties dzīvu kaulaudu remodelēšanās procesā.

Arī Scarano ar līdzautoriem (2006) veica pētījumu, kurā 94 pacientiem ar alveolārā kaula augstumu 3–5 mm tika veiktas *sinus lift* operācijas. Histoloģiskie rezultāti pēc sešiem mēnešiem uzrādīja, ka gandrīz visas dažādo implantēto biomateriālu daļiņas (kaula autotransplantāts, demineralizētā kaula matrica, allotransplantāts Biocoral (Inotek, St. Gonny, France), Bioglass (US Biomaterials, Alachua, FL), Fisiograft (Ghimas, Bologna, Italy), PepGen P-15 (Dentsply Friadent CeraMed, Lakewood, CO), kalcija sulfāts, Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wohlhusen, Switzerland) un hidroksiapatīts) bija apņemtas ar kaulaudiem. Daži materiāli bija vairāk rezorbējušies nekā citi, bet autori secināja, ka visi pielietotie biomateriāli ir biosaderīgi un veicina jaunā kaula veidošanos.

Ievērojamais daudzums ar morfoloģiskiem pētījumiem par histoloģiskajām izmaiņām pēc dažādu kaulaudus aizvietojošo biomateriālu implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē statistiski ticami neuzrāda kāda viena materiāla priekšrocības salīdzinājumā ar citiem. Kurcu ar līdzautoriem (2012) 23 pacientiem veica *sinus lift* operācijas, pielietojot 13 pacientiem liellopu kaula apatītu, bet 10 pacientiem β TCP. Pēc 6,5 mēnešiem analizējot kaula biopsijas konstatēja, ka β TCP gadījumā saistaudi veidoja $44,86 \pm 4,28\%$, bet liellopu kaula implantācijas gadījumā – $37,99 \pm 5,92\%$ ($p=0,011$). Autori secināja, ka abi materiāli ir biosaderīgi, bet liellopu kaulam piemīt augstāka osteokonduktivitāte. Arī Aguirre ar līdzautoriem (2007) izvērtējot autologa kaula un β TCP maisījuma osteokonduktīvās īpašības atrofiska augšžokļa *sinus lift* operācijās 22 pacientiem, secināja, ka β TCP kopā ar kaula autotransplantātu ir pielietojams *sinus lift* operācijās, jo tika novērota laba materiālu integrācija augšžokļa kaula dobumā.

Kopumā mūsu rutīnās histoloģiskās izmeklēšanas dati sakrīt ar citu autoru pētījumiem, norādot, ka nav būtiskas morfoloģiskas atšķirības tam, kā iepriekš noteiktā kārtībā testētie un klīniskai pielietošanai atļautie kaulaudus aizvietojošie materiāli, kas tiek lietoti *sinus lift* operācijās, integrējas augmentētajā augšžokļa dobuma pamatnē, uzrādot tikai dažas pārsvarā kvantitatīvas jaunveidotā biomateriāla/dzīvo audu hibrīda

īpatnības. Šo īpatnību rašanās dziļāku skaidrojumu var dot funkcionālās morfoloģijas izmeklējumi.

Mūsu pētījuma rezultāti parāda, ka *sinus lift* operācijā jaunizveidotajam biomateriāla/audu hibrīdam ir līdzīga funkcionālā morfoloģija kā dabīgam kaulam.

8.1.1. Augšanas faktori BMP2/4 un TGFβ

Savā pētījumā mēs neieguvām statistiski ticamas atšķirības starp augšanas faktoru BMP2/4 un TGFβ saturošu struktūru daudzumu pirms un pēc biomateriālu implantācijas. BMP2/4 saturošu šūnu vidējais skaits bija $2,20 \pm 1,19$ pirms biomateriāla implantācijas un $1,89 \pm 1,24$ pēc biomateriāla implantācijas ($p=0,45$). TGFβ saturošo šūnu skaits kaulaudos bija $1,56 \pm 1,32$ pirms implantācijas un $1,11 \pm 0,92$ pēc biomateriāla implantācijas ($p=0,39$). Tas nozīmē, ka kauls ir saglabājis savu augšanas potenciālu, pat neskatoties uz ķirurģiskās operācijas izraisīto traumu.

Harris ar līdzautoriem (1994) veica *in vitro* pētījumus un konstatēja, ka kaulam rezorbējoties, notiek izteikta TGFβ aktīvās formas izdale, kas ir spēcīgs kaula augšanas stimulētājs. Zhao ar līdzautoriem (2011) pētīja gēnu ekspresiju alveolārā kaula reģenerācijas un zobu implantātu osteointegrācijas laikā. Autori pierādīja, ka sākoties kaula dzīšanas procesam lēnām pieaug augšanas faktora BMP2, kā arī matricas proteīnu OC un OP saturošu struktūru daudzums, savukārt, TGFβ 1 daudzums pieaug ap desmito dienu pēc operācijas, bet vēlāk samazinās. Salma ar līdzautoriem (2009), veicot HAp keramikas materiālu implantāciju eksperimenta dzīvniekiem, konstatēja, ka HAp materiālu implantācija pēc trīs mēnešiem kaulaudos ierosina statistiski ticamu TGFβ saturošu struktūru daudzuma pieaugumu.

Gan literatūras dati, gan mūsu rezultāti parāda, ka augšanas faktoru saturošu struktūru daudzums ir atšķirīgs dažādos laika periodos pēc biomateriāla implantācijas. Tāpat nav maznozīmīgi, kas tiek iekļauts analizētajos bioptātos: atrofiskais pacienta kauls, jaunveidotais biomateriāla un kaula hibrīds, vai abi šie komponenti kopā. Mūsu bioptātos, praktiski vienmēr izdevās ar trepāna urbi paņemt kopā alveolāro kaulu un jaunveidoto hibrīdu.

8.1.2. Kaula pamatvielas proteīni osteopontīns (OP) un osteokalcīns (OC)

Mēs savos rezultātos pēc *sinus lift* operācijām ieguvām paaugstinātu OP saturošu šūnu skaitu, kas varētu liecināt par implantētā biomateriāla integrēšanos žokļa kaulā remineralizācijas procesā. OP saturošo šūnu vidējais skaits pirms implantācijas bija $1,82 \pm 1,33$ un pēc biomateriāla implantācijas $2,14 \pm 1,06$ ($p=0,66$), bet šis rezultāts nebija statistiski ticams. Mūsu pētījumā OP saturošu šūnu skaits nebija atkarīgs no implantētā biomateriāla.

Analizējot pētījumā iegūto OC saturošo struktūru daudzumu, netika konstatētas statistiski ticamas OC saturošu struktūru daudzuma izmaiņas. Vidējais OC saturošais šūnu skaits kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas bija $2,97 \pm 1,28$ un $2,39 \pm 1,33$ pēc biomateriāla implantācijas ($p=0,21$).

Butler (1989) uzskata, ka OP viens no svarīgākajiem uzdevumiem ir veicināt osteoklastu piesaistīšanos mineralizētām virsmām. Papildus šai funkcijai, OP ir arī mineralizācijas ierosinātājs (McKee and Nanci, 1996). Guo ar līdzautoriem (2012) implantēja truša žokļa kaula defektā HAp/ poliamīda vai tikai poliamīda materiālus. HAp saturošā biomateriāla implantācija stimulēja kaulaudu reģenerāciju, ierosinot ievērojamu BMP 2, OPG, OP un OC saturošu šūnu daudzuma pieaugumu, salīdzinot ar poliamīda materiāla implantāciju. Arī Mangano ar līdzautoriem (2003) veica klīnisku pētījumu, kura laikā pacientiem pēc HAp granulu implantācijas kaulaudu biopsijās, konstatēja daudz osteopontīna saturošu struktūru, un secināja, ka osteopontīns varētu veicināt kaulaudu reģenerāciju. Jankovska ar līdzautoriem (2009) novērtēja osteopontīna un osteokalcīna saturošu struktūru daudzumu augšžokļa kaulā pacientiem ar apakšžokļa prognātiju. Visos audu paraugos osteopontīnu saturošas šūnas bija vairāk nekā osteokalcīnu saturošas šūnas. McKee (2011) savos pētījumos pierādīja, ka OP piemīt minerālsaistošas īpašības. Tas saista kopā ķirurģiski izveidotos kaulaudu defekta virsmas fragmentus, kamēr norit osteoblastu diferenciācija, kaulaudu ekstracelulārās matricas veidošanās (depozīcija) un mineralizācija. Pētnieki uzskata, ka OP ir atbildīgs par šūnu adhēziju, šūnu savstarpēju komunikāciju un matricas mineralizāciju, kas ir nepieciešami procesi, lai efektīvi noritētu jaunu kaulaudu veidošanās ķirurģiska defekta vietā. Hu ar līdzautoriem (2010) analizēja kaula matricas proteīnu ekspresiju ar imūnhistoķīmijas metodēm pēc dažādu materiālu implantācijas *sinus lift* operācijās eksperimenta dzīvniekiem – trušiem. 42 trušiem tika implantēta truša demineralizēta kaula matrica (DBM), liellopu kaula morfoģenētiskais proteīns (BMP), abu sastāvdaļu

maisījums, kā arī kaula autotransplantāts. Pēc divām un astoņām nedēļām veikta imūnhistoķīmiska analīze un noteikta 1. tipa kolagēna, osteonektīna, osteokalcīna, kaula sialoproteīna un osteopontīna saturošu šūnu daudzums. Paraugi, kuros pielietots BMP, uzrādīja spēcīgu kolagēna, osteokalcīna, osteonektīna un kaula sialoproteīna ekspresiju. BMP/DBM paraugos šo proteīnu ekspresija bija izteikta jaunveidotajā kaulā, bet vāja DBM daļiņās. DBM implantācijas gadījumos proteīnu ekspresija novērota tikai osteoblastos. Kaula autotransplantāta gadījumā histoloģiskā aina bija līdzīga DBM daļiņu implantācijām. Osteopontīna saturošas šūnas konstatētas kaula autotransplantāta, BMP/DBM un BMP implantātu gadījumā. Autori secināja, ka eksogēna BMP lietošana veicina ne tikai osteogēnēzi, bet arī angiogēnēzi, kas ir būtiska kaula reģenerācijā. Chaves ar līdzautoriem (2012) analizēja osteokalcīna un osteoproteģerīna ekspresiju 24 trušiem pēc *sinus lift* operācijām ar liellopu kaula apatītu (Bio-Oss) un kaula autotransplantātu. Truši tika eitanazēti pēc 14 un 30 dienām. Paraugos pēc 14 dienām novēroja osteogēnēzes aizsākšanos labi vaskularizētos granulācijas audos ap Bio-Oss granulām. Pēc 30 dienām ap biomateriālu novēroja labi organizētas kaula trabekulas. Morfometrija neuzrādīja īpašas atšķirības starp abiem materiāliem. Arī OC un OPG ekspresijas neatšķīrās abu materiālu implantācijas gadījumā. Autori secināja, ka Bio-Oss un kaula autotransplantāts uzrādīja līdzīgu bioloģisko aktivitāti un kaula autotransplantāts nebija pārāks par Bio-Oss.

Hoang ar līdzautoriem (2003) uzskata, ka OC funkciju pamatā ir tā struktūra. OC piedalās kaula mineralizācijas procesos un kalcija jonu homeostāzes nodrošināšanā, jo OC, pateicoties savai negatīvi lādētai virsmai, nodrošina kalcija jonu telpisku izvietojumu, līdzīgi kā HAp kristāliskajā struktūrā. Ivaska (2005) savos pētījumos konstatēja, ka OC nav tikai kaula jaunveidošanās marķieris. Kaula rezorbcijas laikā arī osteoklasti izdala OC, tādēļ pētnieki uzskata, ka OC ir kaula metabolās aktivitātes rādītājs.

Arī mūsu gadījumā var domāt, ka OC un OP ekspresijas atšķirība ir atkarīga no laika, kurā tā tiek novērtēta, lielāka OP ekspresija norit agrīnās osteogēnēzes stadijās, kad notiek osteogēnēzes šūnu adhēzija uz biomateriāla virsmas, kas ir nepieciešams process tālākai sekmīgai osteogēnēzes norisei. Savukārt OC ir metabolās aktivitātes rādītājs, kura statistiski ticams pieaugums būtu atrodams kaula mineralizācijas fāzē.

8.1.3. Šūnu aktivitātes un proliferācijas rādītāji OPG, Hsp70 un antimikrobās imunitātes faktors defensīns

Mūsu pētījumā ieguvām statistiski ticamas OPG daudzuma izmaiņas. Vidējais OPG saturošo šūnu skaits kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas bija $1,47 \pm 0,9$, bet pēc biomateriāla implantācijas augšžokļa dobumā OPG saturošo šūnu skaits statistiski ticami palielinājās un sasniedza $2,14 \pm 1,06$ ($p=0,08$).

Kobayashi ar līdzautoriem (2009) uzsver osteoblastu izdalītā osteoproteģerīna lomu osteoklastu neoģenēzes regulēšanā, norādot, ka OPG ir viens no būtiskākajiem osteoklastu diferenciācijas bloķētājiem. Arī Hofbauers (1999) uzskata, ka OPG ir viens no spēcīgākajiem osteoklastu diferenciācijas kavētājiem. Autors uzskata, ka OPG varētu pielietot, lai mazinātu osteolīzi un aseptisku iekaisumu ap implantātiem.

Arī mūsu pētījumā iegūtais OPG statistiski ticamais pieaugums varētu parādīt, ka mūsu biopātū ņemšanas laiks ilgstošajā kaulaudu reģenerācijas procesā ir attiecināms uz agrīnu osteoģenēzes posmu, kad notiek osteoklastu aktivitātes mazināšanās un ar to saistītais osteoblastu diferenciācijas pieaugums.

Mūsu pētījumā vidējais šūnu skaits kaulaudos, kas saturēja Hsp70 pirms biomateriāla implantācijas, bija $0,823 \pm 1,04$ un pēc biomateriāla implantācijas $1,03 \pm 1,06$. Hsp70 saturošo šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ($p=0,63$).

Zināms, ka Hsp70 tiek izdalīts fizioloģiskas atbildes reakcijas laikā uz stimulāciju. Shigehara (2006) novēroja, ka Hsp70 saturošo struktūru daudzums kaulaudu šūnās pacientiem ortodontiskās ārstēšanas laikā bija lielāks, nekā kontroles grupā, kas liecina par to, ka ortodontiskās ārstēšanas izraisītais zobu kustīgums rada deģeneratīvas izmaiņas zoba pulpas šūnās.

Vidējais antimikrobās imunitātes rādītāja defensīna saturošo šūnu skaits kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas bija $1,5 \pm 0,81$, bet pēc biomateriāla implantācijas $1,32 \pm 0,95$. Defensīnu saturošo šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ($p=0,59$).

Vairāku autoru *in vitro* pētījumos konstatēts, ka defensīna daudzums šūnu kultūrās pieaug iedarbojoties uz šūnām ar proinflammatoriem citokīniem, tādiem kā IL-1 vai tumora nekrozes faktoru TNF α (Harder ar līdzautoriem, 2000; Singh ar līdzautoriem, 1998; Varoga ar līdzautoriem, 2005), vai ar baktērijām (Harder ar līdzautoriem, 1997; Varoga ar līdzautoriem, 2004).

Varam secināt, ka sešus mēnešus pēc mūsu veiktās biomateriālu implantācijas, nav paliekošu audu bojājuma pazīmju, kas izpaustos ar lielu šūnu aktivitātes rādītāja Hsp70 un antimikrobās aktivitātes faktora defensīna saturošu struktūru daudzuma maiņu.

8.1.4. Audu deģenerācijas un apoptozes rādītāji: MMP9 un TUNEL

Mūsu pētījumā pārsteidza liels apoptotisko šūnu skaits pirms biomateriāla implantācijas, kas varētu būt kaula kvalitātes rādītājs pirms implantācijas operācijām. Šajā gadījumā pacienti cieta no ilgstoša zobu trūkuma un izteiktas atrofijas augšžokļa mugurējā daļā, kurā atradām izteiktu kaula šūnu apoptozi. Analizējot mūsu pētījuma datus, mēs ieguvām mazāku apoptotisko šūnu skaitu pēc biomateriāla implantācijas, nekā pirms, bet šī atšķirība nebija statistiski ticama. Vidējais apoptotisko šūnu skaits kaulaudos bija $2,05 \pm 1,49$ pirms biomateriāla implantācijas un $1,67 \pm 1,04$ pēc materiāla implantācijas augšžokļa dobumā ($p=0,52$). Atari ar līdzautoriem (2011) veica pētījumus, analizējot apoptozi autotransplantāta kaulaudos. Pētnieki konstatēja, ka neatkarīgi no autotransplantāta iegūšanas veida un vietas, ir izteikta kaula šūnu apoptoze – no 96,1–97,7% no visām šūnām.

Iegūtie augstie apoptozes rādītāji atrofiskajā žokļa alveolārajā kaulā sniedz funkcionālās morfoloģijas skaidrojumu par šīs stomatoloģijas praksē biežās un ārstēšanai aktuālās patoloģijas patoģenēzes mehānismu un iezīmē pozitīvu kalcija fosfātu biomateriālu ietekmi. Mūsu pētījumā iegūtais apoptozes samazinājums pēc hidroksilapatīta materiālu implantācijas varētu apstiprināt šo materiālu labvēlīgo ietekmi uz kaulaudu remodelāciju virzienā no atrofijas uz osteoģenēzi.

MMP9 saturošo struktūru daudzums pirms un pēc *sinus lift* neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības. Vidējais šūnu skaits kaulaudos, kas saturēja MMP9 pirms biomateriāla implantācijas, bija $1,03 \pm 1,05$, bet pēc biomateriāla implantācijas $1,39 \pm 1,06$ ($p=0,34$).

Vu ar līdzautoriem (1998) savos pētījumos konstatēja, ka MMP 2 un MMP 9 veicina apoptozes pieaugumu audu remodelēšanās un neoangiogēneses laikā. Tomēr mūsu pētījuma rezultāti parāda, ka sešus mēnešus pēc HAp materiālu implantācijas, bioptātos nav paliekošu pazīmju par kaula starpšūnu vielas degradāciju.

Pētījumu, kurā būtu salīdzināta kaulaudu funkcionālā morfoloģija pirms un pēc

biomateriālu ievietošanas augšžokļa dobuma pamatnē, ir nedaudz. Šādu pētījumu ierobežojumiem ir izskaidrojums, jo ir ļoti grūti savākt pētījumam nepieciešamo pacientu grupu, kuriem būtu iespējams paņemt kaulaudu biopsijas gan pirms *sinus lift* operācijas, gan vairākus mēnešus pēc tās. Lai veiktu šādus klīniskos pētījumus, ir nepieciešams pacientiem detalizēti izskaidrot pētījuma būtību. Svarīgākais princips šāda pētījuma veikšanai ir nekaitēt pacientam, jo neviens pētījums nedrīkst kļūt par zinātnieka pašmērķi, aizmirstot par riskiem, ko iespējams nodarīt pacienta veselībai. Arī mūsu morfoloģiskā pētījuma pacientu grupā pieciem pacientiem, kuriem tika paņemtas kaulaudu biopsijas pirms *sinus lift*, dažādu iemeslu dēļ nebija iespējams paņemt kaulaudu paraugus pēc biomateriālu implantācijas. Pamatā tam bija divi iemesli – pārāk mazs augmentētā kaula/biomateriāla tilpums, kā arī pārāk šaurs alveolārais izaugums. Vienā gadījumā kaula biopsiju traucēja paņemt blakus esošo zobu struktūras.

Mūsu pētījums par kaulaudu aizvietojošu HAp materiālu pielietojumu apstiprina citu autoru pētījumu rezultātus par HAp, kā galveno ķīmisko sastāvdaļu un biokeramiku kā galveno strukturālo risinājumu atrofiska žokļa kaula pastiprināšanā. Sintētiskā HAp biokeramikas materiālu radniecību bioloģiskajam HAp apstiprina tā osteoklastiskās biodegradācijas histoloģiskais pierādījums, kurā konstatēta osteoklastam līdzīga makrofāga aktivitāte uz granulas virsmas, kas paver ceļu tālākajam audu/biokeramikas kompozīta iekļaušanās mehānismam normālajās kaulaudu morfoloģiskajās un fizioloģiskajās norisēs.

8.2. Datortomogrāfijas datu analīze

Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas izvērtējumā svarīgu vietu ieņem radioloģiskā izmeklēšana, kur pamatā tiek izvērtēta zobu implantātu osteointegrācija, mazāk pašas augmentācijas vietas radioloģiskā aina un reziduālā atrofiskā alveolārā kaula radioloģiskās izmaiņas.

Mēs savā pētījumā par augšžokļa kaula radiodensitātes mērījumiem ar CBCT metodi, uzsvaru liekam nevis uz vienu mērījumu, bet uz kaula radiodensitātes izmaiņām dinamikā pēc biomateriāla implantācijas. Statistiski ticamu kaula densitātes izteiktu pieaugumu visās pacientu grupās mēs ieguvām biomateriāla/kaula hibrīdam, salīdzinot ar reziduālo kaulu pirms biomateriāla implantācijas. Mūsu pētījumā neieguvām apstiprinājumu tam, ka implantētie biokeramikas materiāli veicina reziduālā kaula

remineralizāciju, kas būtu redzams, kā kaula densitātes statistiski ticams pieaugums reziduālā kaulā pēc *sinus lift* operācijas. Visticamāk, ka iemesls tam ir samērā īsais laika periods pēc biomateriāla implantācijas (6–8 mēneši), kas ir nepietiekami, lai ierosinātu ar CBCT metodi nosakāmas densitātes izmaiņas reziduālā kaulā. Iepriekš veiktā ilgstošā radioloģiskajā augmentētās augšžokļa dobuma pamatnes daļas un tai pieguļošā atrofiskā alveolārā kaula novērojumā izdevās konstatēt, ka vairāku gadu laikā minerālu blīvums biokeramikas granulu zonā samazinās, bet pieaug atrofiskajā alveolārajā kaulā un pēc 3–5 gadiem praktiski izlīdzinās. Tas vēlreiz apstiprina kalcija fosfāta biokeramikas materiālu iekļaušanos kaulaudu remodelēšanās dabiskajā procesā un dod jaunu virzienu pētniecībai un klīniskai aprobācijai par šo materiālu pielietojumu osteoporotisku kaulu remineralizācijai un pastiprināšanai. Atklājums ir apstiprināts ar LR patentu (pielikums Nr.14.4.).

Tā kā koniskā stara datortomogrāfijas metode augmentētās augšžokļa pamatnes izvērtēšanā tiek pielietota mazāk kā desmit gadus, tad vairāki pētījumi ir veikti, lai definētu indikācijas metodes pielietošanai, kā arī rastu apstiprinājumu mērījumu precizitātei. Wang ar līdzautoriem (2012) eksperimentā ar dzīvniekiem pierādīja, ka CBCT metode ir precīza kaula apjoma novērtēšanai ap implantēto kaulaudus aizvietojošo materiālu. Atšķirība no histoloģiskiem mērījumiem bija tikai 0,22 mm, kas nav klīniski nozīmīgi. Līdzīgus secinājumus izdarīja arī Stratemann ar līdzautoriem (2008), kuri savos pētījumos salīdzināja CBCT metodes mērījumu precizitāti ar fizikālu galvaskausa mērīšanu un ieguva atšķirības rezultātos mazākas par 1%.

Savukārt Fienitz ar līdzautoriem (2012) pētījumā ar eksperimenta dzīvniekiem secināja, ka ne vienmēr CBCT mērījumi ir tuvi histomorfometriskiem rezultātiem, kā arī to, ka ar šo metodi nevar precīzi noteikt kaulaudus, kas ir mazāki par 0,5 mm.

Patel ar līdzautoriem (2012), balstoties uz savu pētījumu rezultātiem, secināja, ka CBCT metodes pielietošana ļauj zobārstiem plānot zobu implantātu ievietošanu, nodrošina implantologus ar augstas precizitātes mērījumiem, kā arī ļauj prognozēt ticamus rekonstruktīvās ķirurģijas gala rezultātus. Arī Braut (2011) pēc savu klīnisko pētījumu veikšanas secina, ka CBCT ir rekomendējama metode tālāka zobu implantācijas ārstēšanas plāna sastādīšanai.

Klijn ar līdzautoriem (2012) veica CBCT izmeklējumus, lai noteiktu parametrus, kas ietekmē autologa kaula rezorbcijas procesus pēc *sinus lift* operācijas. Analizējot rezultātus, autori secināja, ka kaula rezorbcija samazinās ar katru pacienta dzīves gadu par 1,0%, tādēļ gados vecākiem pacientiem kaula rezorbcija ir mazāka. Autors arī

secināja, ka transplantāta rezorbcija ir 1,8% no transplantētā kaula katra augstuma milimetra, vidēji 5 mēnešu laikā autologais kauls rezorbējās par 25%. Lielāka transplantāta rezorbcija bija gadījumos, kad sākotnējais alveolārās kores augstums bija lielāks.

Koniskā stara datortomogrāfijas metodes pielietošanai kaulaudu densitātes mērījumos ir gan piekritēji, gan arī pretinieki. Līdz CBCT metodes plašā pielietojuma ērai zobu implantoloģijā kaula blīvumu noteica ar spirālveida datortomogrāfijas metodi. Norton ar līdzautoriem (2001), pielietojot spirālveida datortomogrāfijas metodi, secināja, ka kaula radiodensitāte korelē ar transplantācijas kvalitāti – ilglaicīgu zobu implantātu stabilitāti.

Arī Isoda ar līdzautoriem (2011) veica pētījumus ar dzīvniekiem, nosakot, vai kaula densitāte, kas noteikta ar CBCT metodi, korelē ar implantāta ievietošanas griezes spēku un implantātu primāro stabilitāti. Autori secināja, ka kaula densitāte uzrādīja ciešu korelāciju ar implantātu primāro stabilitāti ($p < 0,001$), kas norādīja, ka kaula densitātes mērījumi ļauj ārstam prognozēt paredzamo implantātu stabilitāti.

Savukārt, Cassetta ar līdzautoriem (2012) savos pētījumos secināja, ka CBCT, neskatoties uz plašo pielietojumu, zemo radiācijas devu un nelielajām izmaksām, nevar tikt pielietota precīziem žokļa kaulu densitātes mērījumiem, ja mērījumiem tiek izmantoti absolūtie skaitļi.

Arī par iemesliem, kas ir atbildīgi par neprecīzajiem kaulu densitātes mērījumiem, pētnieku domas dalās. Araki ar līdzautoriem (2011), analizējot savu pētījumu rezultātus, secināja, ka iemesls ar CBCT metodi veiktajiem neprecīzajiem kaula densitātes mērījumiem ir blakus esošās struktūras, piemēram, zobu implantāti, savukārt, Nomura ar līdzautoriem (2012) nenovēroja densitātes izmaiņas, modelējot dažādus apstākļus, mainot blakus esošus objektus ar augstu optisko blīvumu.

Georgescu ar līdzautoriem (2012) salīdzināja augšžokļa pamatnes kaulaudu kvantitatīvos un kvalitatīvos mērījumus, veicot CBCT un ortopantomogrammu analīzi, un secināja, ka CBCT metodi var pielietot kaula densitometrijas mērījumiem. Arī Kaya ar līdzautoriem (2012) un Nomura (2010) secina, ka CBCT metodi var pielietot kaula densitātes mērījumiem, un šie mērījumi cieši korelē ar kaula densitātes mērījumiem, pielietojot klasisko spirālveida CT.

Orālo implantologu starptautiskā kongresā, kas notika 2011. gada oktobrī Seulā, darba grupa Benavides vadībā (2012) apstiprināja vadlīnijas CBCT pielietojumam. Tika rekomendēts pielietot šo metodi zobu implantātu plānošanā, īpaši trīsdimensiju kaula

topogrāfijas izvērtēšanā. Savukārt, kaula blīvuma mērījumi un pēcimplantācijas artefaktu izvērtējums prasa tālākus pētījumus.

8.3. Pacientu aptaujas datu analīze

Atrofiska bezzobu augšžokļa mugurējās daļas zobu implantātu balstītā protētiskā rehabilitācija pamatā balstās uz atrofiskā alveolārā kaula pastiprināšanu no augšžokļa dobuma puses ar tā pamatnes paaugstināšanas jeb *sinus lift* operācijām. Šo metožu izstrādāšanā un pilnveidošanā galvenie virzieni ir materiāli un ķirurģiskā tehnoloģija atrofiska žokļa kaula pastiprināšanai. Ķirurģisko tehnoloģiju ziņā mūsdienu virziens ir vērsts uz mazinavāzīvām operāciju metodēm - osteotomu tehniku un endoskopijas pielietojumu. Tomēr aiz modernu tendenču vadlīnijām nedrīkst pazaudēt ķirurģiskās iejaukšanās galveno mērķi, t.i., radikāli, ar ilglaicīgu rezultātu apstiprinātu atrofiskā žokļa kaula rekonstrukciju. Būtiska ir jaunveidotā reziduālā kaula un pielietotā kaulaudus aizvietojošā materiāla hibrīda/kompozīta remodelēšanās ar apjoma un formas noturību un struktūras uzlabojumu. No tā izriet, ka gan pētniecības, gan klīniskā pielietojuma galvenais kritērijs ir stabili vēlīnie rezultāti, uz kuriem ir vērsti materiāli un ķirurģiskās tehnoloģijas. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana nav operācija pati par sevi, bet tikai pamata sagatavošana sekmīgai zobu implantācijai, kuras ilgtermiņa izvērtējums ir arī *sinus lift* nozīmīguma apliecinājums vai noraidījums.

Mūsu pētījumā 148 pacientiem ievietoto 292 zobu implantātu stabila funkcionēšana 3-6 gadu periodā pēc slogošanas sākuma bija 95,99% gadījumos 95,93 % pacientu. Zaudēti tika 12 (4,01%) implantāti sešiem (4,07%) pacientiem. Viens implantāts - no pēcoperācijas augšžokļa dobuma iekaisuma, viens implantāts no nestabilas osteointegrācijas izteikti osteoporotiska atrofiska kaula gadījumā, 10 implantāti no periimplantīta 2-5 gadu laikā.

Vēlīno rezultātu apkopojumā, ko par 43 publikāciju datiem veikuši Wallace un Froum (2003), ilgāka par vienu gadu zobu implantātu „dzīvildze” pēc augšžokļa dobuma augmentācijas bija no 61,7% līdz 100%. Periimplantīts ir biežākais tiešais cēlonis maza novērojumu skaita pētījumos. Tā biežums pēc literatūras datiem, atkarībā no pēcimplantācijas novērojumu ilguma, svārstās no 2-10% pēc zobu implantācijas pietiekoša izmēra un kvalitātes alveolārajā kaulā, kad *sinus lift* netika pielietots (Roos-Jansaker, 2006; Heitz-Mayfield, 2008).

Mūsu pacientu anketēšanas pētījuma materiālā biežākais kaulaudus aizvietojošais biomateriāls analizētajā laika periodā ir bijis Algipor, kurš lietots 67 pacientiem, jeb 51,15 % gadījumu.

Otrais biežāk lietotais materiāls ir bijis RTU Biomateriālu laboratorijā izstrādātais sintētiskais HAp biokeramikas granulu veidā.

Sintētiskas izcelsmes materiālu grupā tika lietoti bifāziskais materiāls Bone Ceramic (Straumann) 17 pacientiem jeb 12,97% no visiem *sinus lift* pacientiem, kurš satur HAp/ β TCP attiecībā 60:40, un tīra β trikalcija fosfāta materiāls – Cerasorb 2,29% pacientu. Cerasorb, salīdzinot ar HAp biokeramikas materiāliem, uzrāda ātrāku rezorbciju gan eksperimentālajos, gan klīniskajos histomorfoloģiskajos novērojumos (Khouri, 1999).

Mūsu pētījumā biežāk lietotais ksenotransplantāts bija Bio-Oss, kam ir normāla kaula trabekulārā struktūra, 75% līdz 80% porainība, tā ķīmiskā sastāva pamatā ir HAp. Ražotāji apgalvo, ka tas ir pilnīgi deproteinizēts, ko gan apšaubā daži pētījumi (Taylor, 2002). Pēc četrus dienu inkubēšanas osteoklastu šūnu kultūrās Bio-Oss uzrādīja pozitīvu kolagēna I ekspresiju un uz tā virsmas slāpekļa koncentrācija bija 0,17–0,47%, kas normālā liellopa kaulā ir 6,01–9,25%. Salīdzinošie klīniskie un morfometriskie novērojumi sešus mēnešus pēc *sinus lift* ar poraini sintētisko HAp un Bio-Oss būtisku atšķirību neuzrādīja (Mangano, 2007). Mūsu analizētajā materiālā Bio-Oss tika pielietots 8,10% gadījumu ar netraucētu agrīnu pēcoperācijas periodu un stabilu vēlinu rezultātu.

No zobu implantātu dzīvildzes aspekta svarīga nozīme ir pielietotā biomateriāla ilglaicīgai noturībai un integrācijai atrofiskā alveolārajā kaulā, iekļaušanās reziduālā kaula un jaunveidotā kompozīta/hibrīda remodelēšanās procesā. Wallace un Froum, analizējot kaula autotransplantācijas rezultātus, secina, ka 100% autokaula lietošana vai autokaula iekļaušana kompozīcijā ar biomateriāliem nav ietekmējusi zobu implantātu ilglaicīgu stabilitāti. Agrāka perioda apkopojošā pētījumā (Liljenstein ar līdzautoriem, 1998), balstoties uz 12 klīnisku pētījumu datiem, zobu implantātu zaudējums ar kaula autotransplantātu pastiprinātā žoklī, 1-10 gadu ilgā slogošanas periodā bija 14,6% (220 no 1505 implantātiem). Analizējot desmit randomizētu pētījumu datus par *sinus lift* un zobu implantācijas efektivitāti pēc dažādu biomateriālu lietošanas Esposito (2010) secina, ka kaulaudu aizvietoņus var sekmīgi pielietot kaula autotransplantātu vietā. Par kaula autotransplantācijas trūkumiem no to analīzes sākuma līdz mūsdienām uzskata donora vietas traumu ar iespējamām komplikācijām, ierobežoto autotransplantāta apjomu

un tā neprognozējamo rezorbciju (Liljenstein, ar līdzautoriem, 1998), kura svārstās ap 40% no apjoma (Browaeys, 2007). Jau agrīnā HAp pētījumu periodā Holmes un Hagler (1988) līdz četrus gadus ilgā novērojumā, salīdzinot porainā HAp implantātu un kaula autotransplantātu iedzīšanu augšžoklī, histometriski konstatēja mineralizētu audu kompozīciju 58,6% pēc HAp implantācijas, salīdzinot ar 55,8% pēc kaula autotransplantāta lietošanas. Laika periodā starp diviem un četriem gadiem HAp saturs matricā bija samazinājies par 6,5%. Uz šo novērojumu pamata secināts, ka HAp matricu var lietot kaula transplantāta vietā. Šādu iespēju vēl vairāk apstiprina novērojumi par HAp spēju veicināt osteogēnētisko diferenciāciju, piesaistot cirkulējošos kaula sialoproteīnu un osteopontīnu (Nanci, 2000) vai arī šūnu adhēziju veicinošo peptīdu P15. Ripamonti (2009) viena gada ilgā novērojumā pēc heterotopas HAp implantācijas pērtiķiem konstatēja spontānu osteoindukciju. Randomizēti kontrolētā apkopojošā pētījumā (Esposito, 2010) vēlreiz apstiprināja, ka kaula aizvietojošie materiāli var izslēgt kaula autotransplantātu lietošanu no *sinus lift* tehnoloģijām. Mūsu vēlīno rezultātu izvērtēšanas grupā kaula autotransplantācija kopā ar biomateriāliem tika pielietota pieciem pacientiem (3,37%), kas liecina par statistiski ticamiem secinājumiem par kaula autotransplantāta ietekmi uz vēlīniem rezultātiem.

Lielākais apkopojošais pētījums (Aghaloo ar līdzautoriem, 2007) par materiāliem *sinus lift* operācijām, kurš balstās uz 5 128 zobu implantātu stabilitāti no 12 līdz 102 mēnešu ilgā periodā, parādīja 92% implantātu osteointegrāciju autotransplantātā vai autotransplantāta kombinācijā ar biomateriāliem; 93,3% – allogēnā/neautologā kompozītā; 81% tikai alloplastiskā materiālā vai tā kombinācijā ar ksenotransplantātu; 95,6% - ksenotransplantāta gadījumos.

Neviens literatūras avots par materiāliem augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai ar sekojošu zobu implantāciju neliecina par būtiskiem trūkumiem, kuru dēļ gan autologas, ksenogēnas, allogēnas, fikogēnas vai alloplastiskas sintētiskas izcelsmes materiāli būtu ievērojami pārāki, lietojami vai nelietojami. Jautājumu var izšķirt ne pirmās nozīmības faktori, bet nianšes, piemēram, mazāka operācijas trauma pacientam, materiāla pietiekoša stabilitāte dzīva organisma vidē, izcelsme gan no bioloģiska, gan psiholoģiski ētiska viedokļa, ražošanas iespējas un izmaksas, ar to saistītās materiāla komerciālās cenas. Izvērtējot visas nianšes, grūti iedomāties kādu dabai tuvāku materiālu, kā dabīgā kaula galvenā minerāla HAp mākslīgi radīts gandrīz analogs materiāls.

Sintētiskā ceļā to var saražot jebkurā daudzumā, pagatavojot bifāzisko kompozīciju var programmēt biorezorbcijas ātrumu, to piemērojot attiecīgā kaula reģenerācijas potencēm. Šajā aspektā RTU Rūdolfa Cimdiņa Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā izstrādātais HAp biomateriāls un tā bifāziskie varianti var pamatoti ieņemt vietu starp mūsdienu kaulaudus aizvietojošiem biomateriāliem.

Izvērtējot šodienas tehnoloģiju iespējas, pašlaik valdošais uzskats ir šāds:

1. Izteikta alveolārā kaula atrofija ar reziduālo augstumu 1-3 mm – laterālā loga *sinus lift*, kā materiālu izmantojot sasmalcinātu kaula autotransplantātu kopā ar kaulaudus aizvietojošiem biomateriāliem, parasti divos etapos;

2. Viegla alveolārā kaula atrofija ar reziduālā alveolāra kaula augstumu 6-8 mm, kas tomēr ir nepietiekoši vajadzīgā garuma zobu implantāta ievietošanai – osteotomu tehnika ar biomateriālu miniimplantāciju vai bez tās;

3. Vidēji izteiktas alveolārā kaula atrofijas gadījumos – laterālā loga tehnika ar biomateriālu implantāciju, parasti vienā etapā. Bez alveolārā kaula augstuma rādītājiem gandrīz tikpat svarīgs ir alveolārā kaula horizontālais izmērs, t.i. biezums / platums, ko bez klīniskām pazīmēm objektīvi var izmērīt ar CT, piemēram, koniska stara CT tehnoloģiju. Bez alveolārā kaula apjoma rādītājiem nozīmīga ir arī reziduālā alveolārā kaula kvalitāte, galvenokārt cietība, kuru nosaka kaula mineralizācijas un osteoporozes pakāpe.

9. SECINĀJUMI

1. Atrofiskas bezzobu augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanas ar *sinus lift* operāciju un zobu implantācijas vēlīno rezultātu izvērtēšanai izveidotā datu bāze un datu analīze apstiprina pielietoto materiālu un tehnoloģiju augstu efektivitāti, par ko liecina neliels pēcooperācijas komplikāciju (1%) un zaudēto zobu implantātu (4%) skaits, kā arī pacientu (94%) vēlme atkārtoti ārstēties RSU Stomatoloģijas institūtā.

2. CBCT radiodensitometrisks implantācijas zonas izmeklējums pirms un pēc 6 līdz 8 mēnešiem radiodensitometriski blīvāko uzrāda *sinus lift* zonu salīdzinājumā ar reziduālā alveolārā kaula zonu, kuras radiodensitometriskais blīvums šajā laika periodā palielinās, bet ne statistiski ticami, ko var skaidrot ar salīdzinoši īso laiku atrofiska kaula remineralizācijai.

3. Reziduālā alveolārā izauguma kaula un biomateriāla/audu hibrīda bioptātos 6 līdz 8 mēnešus pēc implantācijas lielā pārsvarā gadījumu ir biomateriālu osteo-integrācija bez iekaisuma parādībām un saistaudu proliferācijas, kas novērota atsevišķos Tutodent un Bio-Oss implantācijas gadījumos.

4. Imūnhistoķīmiski noteiktā kaula morfoģenētiskā proteīna (BMP2/4), transformējošā augšanas faktora beta (TGFβ), kaula ekstracelulārās matricas proteīnu osteopontīna (OP) un osteokalcīna (OC), degradējošā enzīma metaloproteināzes 9 (MMP9), šūnas šoka proteīna (Hsp70), antimikrobā proteīna defensīna (DF) saturošu struktūru daudzums trepānbioptātos atrofiskā augšžokļa alveolārajā kaulā pirms implantācijas un pēc *sinus lift* operācijas ar kaulaudus aizvietojošo biomateriālu implantāciju nav statistiski ticami atšķirīgs, kas liecina par jaunveidotā biomateriāla/audu hibrīda funkcionāli morfoloģisko līdzību ar dzīvu kaulu.

5. Kaulaudu remodelācijas aktivitātes rādītāja osteoproteģerīna saturošu struktūru daudzums bioptātos 6 līdz 8 mēnešus pēc kaulaudus aizvietojošo biomateriālu implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē ir statistiski ticami augstāks kā atrofiskajā alveolārā izauguma kaulā pirms biomateriāla implantācijas, liecinot par implantēto kaulaudus aizvietojošo materiālu ierosinātu aktīvas kaula pārbūves turpināšanos.

6. Apoptotisko šūnu relatīvais biežums bioptātos ir ar lielām individuālajām svārstībām bez statistiskas ticamības starp sievietes un vīriešu pacientiem atrofiskajā alveolārajā kaulā pirms un biomateriāla/audu hibrīdā pēc *sinus lift* operācijas ar tendenci apoptozei hibrīdā samazināties, norādot uz organisma spēju likvidēt šūnas programmētās nāves ceļā, novēršot saistaudu veidošanos.

10. ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE

1. Izveidotā datorizētā datu bāze un tās pielietojums pacientu ar *sinus lift* un zobu implantāciju anketēšanas datu reģistrācijai uzrādīja augstu (96%) zobu implantātu osteointegrāciju atrofiska augšžokļa mugurējā daļā un zemu komplikāciju biežumu (1%) bez statistiski ticamas atšķirības starp pielietotajiem biomateriāliem augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanai.
2. Atrofiska augšžokļa mugurējās daļas izmēru un radiodensitātes izmeklējums ar koniska stara datortomogrāfijas metodi pirms un pēc *sinus lift* ar kalcija fosfāta biomateriālu implantāciju dod precīzāku operācijas un biomateriālu pielietojuma plānošanu, zobu implantātu osteointegrācijas un implantācijas zonas dinamisku novērtēšanu, kurā novērots radiodensitātes pieaugums atrofiskajā alveolārajā kaulā.
3. Imūnhistoķīmisks reģenerācijas un šūnu degradācijas faktoru, kā arī apoptozes novērtējums atrofiska augšžokļa alveolārajā kaulā un biomateriāla/dzīvo audu hibrīdā pirms un pēc kalcija fosfāta biomateriālu implantācijas augšžokļa dobuma pamatnē ir ar līdzīgu noteikto faktoru aktivitāti, kas apstiprina šūnu funkcionālās morfoloģijas līdzību, bet attiecībā uz osteoproteģerīnu, tā ekspresijas statistiski ticamu pieaugumu atrofiskajā alveolārajā kaulā, kas liecina par osteoklastu aktivitātes kavēšanu.

11. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Acocella A., Sacco R., Niardi P., Agostini T. Early implant placement in bilateral sinus floor augmentation using iliac bone block grafts in severe maxillary atrophy: a clinical, histological, and radiographic case report // *J Oral Implantol*, 2009; 35(1):37-44.
2. Aghaloo T.L., Moy P.K. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2007; 22:49-70.
3. Aguirre-Zorzano L.A., Rodríguez Tojo M.J., Aguirre Urizar J.M. Maxillary sinus lift with intraoral autologous bone and B-tricalcium phosphate: histological and histomorphometric clinical study // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2007; 12(7):532-6.
4. Alper A., Nukhet C., Burcu B. Acute maxillary sinusitis associated with internal sinus lifting: Report of a case // *Eur J Dent*. 2008; 2(1):69-72.
5. Anitua E., Orive G., Aguirre J.J., Andía I. Five-year clinical evaluation of short dental implants placed in posterior areas: a retrospective study // *J Periodontol*, 2008; 79(1):42-8.
6. Aparicio C., Ouazzani W., Hatano N. The use of zygomatic implants for prosthetic rehabilitation of the severely resorbed maxilla // *Periodontol 2000*, 2008; 47:162-71.
7. Araki K., Okano T. The effect of surrounding conditions on pixel value of cone beam computed tomography // *Clin Oral Implants Res*, Epub, Nov 17, 2011.
8. Atari M., Chatakun P., Ortiz O., Maries A., Gil-Recio C., Fabregat Navarro M., Garcia-Fernández D.A., Caballé-Serrano J., Mareque J., Hernández-Alfaro F., Ferrés Padró E., Giner-Tarrida L. Viability of maxillary bone harvesting by using different osteotomy techniques. A pilot study // *Histol Histopathol*, 2011; 26(12):1575-1583.
9. Avila G., Neiva R., Misch C.E., Galindo-Moreno P., Benavides E., Rudek I., Wang H.L. Clinical and histologic outcomes after the use of a novel allograft for maxillary sinus augmentation: a case series // *Implant Dent*, 2010; 19(4):330-341.
10. Barinov S.M. Calcium phosphate-based ceramic and composite materials for medicine // *Russ Chem Rev*, 2010; 79(1):13-29.
11. Barone A., Ricci M., Covani U., Nannmark U., Azarmehr I., Calvo-Guirado J.L. Maxillary Sinus Augmentation Using Prehydrated Corticocancellous Porcine Bone: Hystomorphometric Evaluation after 6 Months // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2012; 14(3):373-379.
12. Barone A., Santini S., Marconcini S., Giacomelli L., Gherlone E., Covani U. Osteotomy and membrane elevation during the maxillary sinus augmentation procedure. A comparative study: piezoelectric device vs. conventional rotative instruments // *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19(5):511-515.
13. Baumann A., Ewers R. Minimally invasive sinus lift. Limits and possibilities in the atrophic maxilla // *Mund Kiefer Gesichtschir*, 1999; 3 (1):70 -73.
14. Becker S.T., Terheyden H., Steinriede A., Behrens E., Springer I., Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforation of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation // *Clin Oral Implants Res*, 2008; 19(12):1285-1289.
15. Bekker P.J., et al. The Effect of a Single Dose of Osteoprotegerin in Postmenopausal Women // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001; 16(2):348-360.
16. Benavides E., Rios H.F., Ganz S.D., An C.H., Resnik R., Reardon G.T., Feldman S.J., Mah J.K., Hatcher D., Kim M.J., Sohn D.S., Palti A., Perel M.L., Judy K.W., Misch C.E., Wang

- H.L. Use of cone beam computed tomography in implant dentistry: the International Congress of Oral Implantologists consensus report // *Implant Dent*, 2012; 21(2):78-86.
17. Berglundh T., Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: an experimental study in the dog // *Clin Oral Implants Res*, 1997; 8(2):117-124.
 18. Best S.M., Porter A.E., Thian E.S., Huang J. Bioceramics: Past, present and for the future // *Journal of the European Ceramic Society*, 2008; (28):1319–1327.
 19. Bhatnagar R.S., Qian J.J., Wedrychowska A., Sadeghi M., Wu Y.M., Smith N. Design of biomimetic habitats for tissue engineering with P-15, a synthetic peptide analogue of collagen // *Tissue Eng*, 1999; 5(1):53-65.
 20. Blomqvist J.E., Alberius P., Isaksson S. Two-stage maxillary sinus reconstruction with endosseous implants: a prospective study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1998; 13(6):758-766.
 21. Boerrigter E.M. Implant-retained Mandibular Overdentures: Clinical and Psychosocial Aspects // ISBN 9074991068, 9789074991063, De Weezenlanden Ziekenhuis, 1995.
 22. Boyne P.J. Implant dentistry forefront '85. Design and methods // *J Oral Implantol*, 1986; 12(3):333-7.
 23. Boyne P.J., James R.A. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone // *J Oral Surg*, 1980; 38(8):613-616.
 24. Branemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T. Tissue-integrated prostheses: osteointegration in clinical dentistry // ISBN 978-0-86715-129-9, Quintessence Publishing, 1985; 199-209.
 25. Branemark R., Branemark P.I., Rydevik B., Myers R.R. osteointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation // A review, *J Rehabil Res Dev*, 2001; 38(2):175–181.
 26. Braut V., Bornstein M.M., Belser U., Buser D. Thickness of the anterior maxillary facial bone wall—a retrospective radiographic study using cone beam computed tomography // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2011 Apr; 31(2):125-131.
 27. Browaeys H., Bouvry P., De Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures // *Clin Implant Dent Related Res*, 2007; 9(3):166-177.
 28. Bruggenkate C.M., Asikainen P., Foitzik C., Krekeler G., Sutter F. Short (6-mm) nonsubmerged dental implants: results of a multicenter clinical trial of 1 to 7 years // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1998; 13:791–798.
 29. Bruggenkate C.M., van den Bergh J.P. Maxillary sinus floor elevation: a valuable pre-prosthetic procedure // *Periodontol* 2000, 1998; 17:176-82.
 30. Bruschi G.B., Scipioni A., Calesini G., Bruschi E. Localized management of sinus floor with simultaneous implant placement: a clinical report // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1998; 13(2):219-226.
 31. Bullon P., Goberna B., Guerrero J.M., Segura J.J., Perez-Cano R., Martinez-Sahuquillo A. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women // *J Periodontol*, 2005; 76(4):513-519.
 32. Buser D., Hoffmann B., Bernard J.P., Lussi A., Mettler D., Schenk R.K. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs // *Clin Oral Implants Res*, 1998; 9(3):137-150.
 33. Bystrov V.S., Bystrova N.K., Paramonova E.V., Dekhtyar Y.D. Interaction of charged hydroxyapatite and living cells. I. Hydroxyapatite polarization properties // *Mathematical biology and bioinformatics*, 2009; (4):7-11.
 34. Cammack G.V. 2nd, Nevins M., Clem D.S. 3rd, Hatch J.P., Mellonig J.T. Histologic evaluation of mineralized and demineralized freeze-dried bone allograft for ridge and sinus augmentation // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2005; 25(3):231-237.

35. Cassetta M., Stefanelli L.V., Di Carlo S., Pompa G., Barbato E. The accuracy of CBCT in measuring jaws bone density // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16(10):1425-1429.
36. Cawood J.I., Howell R.A. A classification of the edentulous jaws // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1988; 17(4):232-236.
37. Chanavaz M. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology - eleven years of surgical experience (1979-1990) // *J Oral Implantol*, 1990;16(3):199-209.
38. Chappard D., Guillaume B., Mallet R., Pascaretti-Grizon F., Baslé M.F., Libouban H. Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies // *Micron*, 2010; 41(4):321-326.
39. Chaushu G., Mardinger O., Calderon S., Moses O., Nissan J. The use of cancellous block allograft for sinus floor augmentation with simultaneous implant placement in the posterior atrophic maxilla // *J Periodontol*, 2009; 80(3):422-428.
40. Chaves M.D, de Souza Nunes L.S., de Oliveira R.V., Holgado L.A., Filho H.N., Matsumoto M.A., Ribeiro D.A. Bovine hydroxyapatite (Bio-Oss®) induces osteocalcin, RANK-L and osteoprotegerin expression in sinus lift of rabbits // *J Craniomaxillofac Surg*, Epub, 2012;40(8):e315-320.
41. Chen L., Zhou W.Q., Wu Y.P., Lu J.H. Clinical use of beta-tricalcium phosphate ceramics with patient's own bone in maxillary elevation with osteotome // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2011; 20(3):282-285.
42. Chen N.T., Glowacki J., Bucky L.P., Hong H.Z., Kim W.K., Yaremchuk M.J. The roles of revascularization and endurance of craniofacial onlay bone grafts in the rabbit // *Plast Reconstr Surg*, 1994; 93(4):714-722.
43. Chiapasco M., Ronchi P. Sinus lift and endosseous implants – preliminary surgical and prosthetic results // *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 1994; 3(1):15-21.
44. Chiapasco M., Zaniboni M. Methods to treat the edentulous posterior maxilla: implants with sinus grafting // *J Oral Maxillofac Surg*, 2009; 67(4):867-71.
45. Cho D.Y., Wuen-Yen L., Pon-Chun S., Chun-Chung C. Cage containing a biphasic calcium phosphate ceramic (Triosite) for the treatment of cervical spondylosis // *Surgical Neurology*, 2005; 63(6):497– 504.
46. Choi S.T., Kim J.H., Kang E.J., Lee S.W., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis // *Rheumatology*, 2008;47(12):1775–1779.
47. Clergeau L.P., Danan M., Clergeau-Guerithault S., Brion M. Healing response to anorganic bone implantation in periodontal bony defects in dogs. Part I. Bone regeneration. A micrographic study // *J Periodontol*, 1996; 67(2):1140-1149.
48. Cordaro L., Bosshardt D.D., Palattella P., Rao W., Serino G., Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial // *Clin Oral Implants Res*, 2008; 19(8):796-803.
49. Cordioli G., Mazzocco C., Schepers E., Brugnolo E., Majzoub Z. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive glass granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. Clinical and histological findings // *Clin Oral Implants Res*, 2001; 12(3):170-180.
50. Cote M.T., Segelnick S.L., Rastogi A., Schoor R. New York state ear, nose and throat specialist's views on pre-sinus lift referral // *J Periodontol*, 2011; 82(2):227-233.

51. Del Fabbro M., Rosano G., Taschieri S. Implant survival rate after maxillary sinus augmentation // *Eur J Oral Sci*, 2008; 116(6):497-506.
52. Del Fabbro M., Testori T., Francetti L., Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2004; 24(6):565-577.
53. Dorozhkin S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates // *Biomaterials*, 2010; 31(7):1465-1485.
54. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine // *Materials*, 2009; 2(2):399-498.
55. Doud-Galli S.K., Lebowitz R.A., Giacchi R.J., Glickman R., Jacobs J.B. Chronic sinusitis complicating sinus lift surgery // *Am J Rhinol*, 2001; 15(3):181-186.
56. Douglass C.W., Watson A.J. Future needs for fixed and removable partial dentures in the United States // *J Prosthet Dent*, 2002; 87(1):9-14.
57. Draenert G.F., Eisenmenger W. A new technique for transcrestal sinus floor elevation and alveolar ridge augmentation with press-fit bone cylinders: a technical note // *J Craniomaxillofac Surg*, 2007; 35(4-5):201-206.
58. El-Ghannam A. Bone reconstruction: from bioceramics to tissue engineering // *Expert Rev Med Devices*, 2005; 2(1):87-101.
59. Elian N., Wallace S., Cho S.C., Jalbout Z.N., Froum, S. Distribution of the maxillary artery as it relates to sinus floor augmentation // *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20(5): 784-787.
60. Elliot J.C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates // Elsevier (Amsterdam), 1994; 389.
61. Engelke W., Deckwer I. Endoscopically controled sinus floor augmentation. A preliminary report // *Clin Oral Implants Res*, 1997; 8(6):527-531.
62. Engelke W., Schwarzwäller W., Behnsen A., Jacobs H.G. Subantrosopic laterobasal sinus floor augmentation (SALSA): an up-to-5-year clinical study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2003; 18(1):135-143.
63. Esposito M., Grusovin M.G., Rees J., Karasoulos D., Felice P., Alissa R., Worthington H., Couthard P. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review // *Eur J Oral Implantol*, 2010; 3(1):7-26.
64. Ewers R., Goriwoda W., Schopper C., Moser D., Spassova E. Histologic findings at augmented bone areas supplied with two different bone substitute materials combined with sinus lifting. Report of one case // *Clin Oral Implants Res*, 2004; 15(1):96-100.
65. Ewers R., Schumann B. Experimental and clinical applications of Algi/Pore, a phycogenic hydroxylapatite // *J Craniomaxillofac Surg*, 1994; 22:92.
66. Faria P.E., Okamoto R., Bonilha-Neto R.M., Xavier S.P., Santos A.C., Salata L.A. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay iliac grafts remodeling // *Clin Oral Implants Res*, 2008; 19(4):393-401.
67. Fermergard R., Astrand P. Osteotome sinus floor elevation without bone grafts - a retrospective study with Astra Tech implants // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2012; 14(2):198-205.
68. Ferreira C.E., Novaes A.B., Haraszthy V.I., Bittencourt M., Martinelli C.B., Luczyszyn S.M. A clinical study of 406 sinus augmentations with 100% anorganic bovine bone // *J Periodontol*, 2009; 80(12):1920-1927.

69. Fienitz T., Schwarz F., Ritter L., Dreiseidler T., Becker J., Rothamel D. Accuracy of cone beam computed tomography in assessing peri-implant bone defect regeneration: a histologically controlled study in dogs // *Clin Oral Implants Res*, 2012; 23(7):882-887.
70. Flanagan D. Arterial Supply of Maxillary Sinus and Potential for Bleeding Complication During Lateral Approach Sinus Elevation // *Implant Dent*, 2005; 14(4):336-338.
71. Fontana F., Santoro F., Maiorana C., Iezzi G., Piattelli A., Simion M. Clinical and histologic evaluation of allogeneic bone matrix versus autogenous bone chips associated with titanium-reinforced e-PTFE membrane for vertical ridge augmentation: a prospective pilot study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2008; 23(6):1003-1012.
72. Frenken J.W., Bouwman W.F., Bravenboer N., Zijderveld S.A., Schulten E.A., Bruggenkate C.M. The use of Straumann Bone Ceramic in a maxillary sinus floor elevation procedure: a clinical, radiological, histological and histomorphometric evaluation with a 6-month healing period // *Clin Oral Implants Res*, 2010; 21(2):201-208.
73. Friedmann A., Dard M., Kleber B.M., Bernimoulin J.P., Bosshardt D.D. Ridge augmentation and maxillary sinus grafting with a biphasic calcium phosphate: histologic and histomorphometric observations // *Clin Oral Implants Res*, 2009; 20(7):708-714.
74. Froum S.J., Tarnow D.P., Wallace S.S., Rohrer M.D., Cho S.C. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix 9 OsteoGraf/N) with and without autogenous bone. A clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis – Part 2 of an ongoing prospective study // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1998; 18(6):528-543.
75. Fugazzotto P.A. Sinus floor augmentation at the time of maxillary molar extraction: technique and report of preliminary results // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14(4):536-542.
76. Fugazzotto P.A., Vlassis J. A simplified classification and repair system for sinus membrane perforation // *J Periodontol*, 2003; 74(10):1534-1541.
77. Galindo-Moreno P., Moreno-Riestra I., Avila G., Fernández-Barbero J.E., Mesa F., Aguilar M., Wang H.L., O'Valle F. Histomorphometric comparison of maxillary pristine bone and composite bone graft biopsies obtained after sinus augmentation // *Clin Oral Implants Res*, 2010; 21(1):122-128.
78. Gapski R., Neiva R., Oh T.J., Wang H.L. Histologic analyses of human mineralized bone grafting material in sinus elevation procedures: a case series // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2006; 26(1):59-69.
79. Garg A.K. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants: Rationale and Clinical Applications // ISBN 978-0867154412, Quintessence Publishing, 2004.
80. Georgescu C.E., Rusu M.C., Sandulescu M., Enache A.M., Didilescu A.C. Quantitative and qualitative bone analysis in the maxillary lateral region // *Surg Radiol Anat*, 2012; 34(6):551-558.
81. Giachelli C.M., Lombardi D., Johnson R.J., Murray C.E., Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo // *Am J Pathol*, 1998; 152(2):353-358.
82. González-García R., Naval-Gas L., Muñoz-Guerra M.F., Sastre-Pérez J., Rodríguez-Campo F.J., Gil-Diez-Usandizaga J.L. Preprosthetic and implantological surgery in patients with severe maxillary atrophy // *Med Oral Patol Cir Bucal*, 2005; 10(4):343-354.
83. Gosau M., Rink D., Driemel O., et al. Maxillary sinus anatomy: a cadaveric study with clinical implications // *Anat Rec (Hoboken)*, 2009; 292(3):352-354.

84. Greenstein G., Cavallaro J., Romanos G., Tarnow D. Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review // *J Periodontol*, 2008; 79(8):1317-1329.
85. Guo J., Meng Z., Chen G., Xie D., Chen Y., Wang H., Tang W., Liu L., Jing W., Long J., Guo W., Tian W. Restoration of critical-size defects in the rabbit mandible using porous nanohydroxyapatite-polyamide scaffolds // *Tissue Eng Part A*, 2012; 18(11-12):1239-1252.
86. Gupta R., Grasruck M., Suess C., et al. Ultra-high resolution flat-panel volume CT: fundamental principles, design architecture, and system characterization // *Eur Radiol*, 2006; 16(6):1191–1205.
87. Haas R., Haidvogel D., Donath K., Watzek G. Freeze-dried homogenous and heterogenous bone for sinus augmentation in sheep. Part I : histological findings // *Clin Oral Implants Res*, 2002; 13(4):396-404.
88. Haas R., Haidvogel D., Donath K., Watzek G. Freeze-dried homogenous and heterogenous bone for sinus augmentation in sheep. Part II: biomechanical findings // *Clin Oral Implants Res*, 2002; 13(6):581-586.
89. Hadi A., Chemaly C., Missika P. Bone substitutes // In: Khoury F., Hadi A., Missika P. Bone augmentation in oral implantology, Quintessence Publish Comp, London, Berlin, 2008; 341-372.
90. Hallman M., Hedin M., Sennerby L., Lundgren S. A prospective 1-year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with bovine hydroxyapatite and autogenous bone // *J Oral Maxillofac Surg*, 2002; 60(3):277-284.
91. Hallman M., Sennerby L., Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002; 17(5):635-643.
92. Hanisch O., Lozada J.L., Holmes R.E., Calhoun C.J., Kan J.Y., Spiekermann H. Maxillary sinus augmentation prior to placement of endosseous implants: a histomorphometric analysis // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14(3):329-336.
93. Hardesty R.A., Marsh J.L. Craniofacial onlay bone grafting: a prospective evaluation of graft morphology, orientation, and embryonic origin // *Plast Reconstr Surg*, 1990; 85(1):5-14.
94. Hatano N., Shimizu Y., Ooya K. A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants // *Clin Oral Implants Res*, 2004; 15(3):339-345.
95. Heitz-Mayfield L.J.A., Peri-implant diseases: diagnostic and risk indicators // *J Clin Periodontol*, 2008; 35(8): 292-304.
96. Hench L.L. Bioceramics // *J Amer Ceram Soc*, 1998; (81):1705 – 1728.
97. Hench L.L. Bioceramics: from concept to clinic // *J Am Ceram Soc*, 1991; 74(7):1487-1510.
98. Hench L.L., Paschall H.A. Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic material to bone and muscle // *J Biomed Mater Res*, 1973; 7(3):25-42.
99. Hench L.L., Splinter R.J., Allen W.C., Greenlee T.K. Bonding mechanism at the interface of ceramic prosthetic materials // *J Biomed Mater Res*, 1971; 5(6):117-141.
100. Hendy J. Laser-aided maxillary sinus lift // *Dent Prod Report*, 2007; 41:14-19.

101. Hernandez-Alfaro F., Torradeflot M.M., Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures // *Clin Oral Implants Res*, 2008; 19(1):919-8.
102. Hirsch J.M., Ohnrell L.O., Henry P.J., Andreasson L., Branemark P.I., Chiapasco M., Gynther G., Finne K., Higuchi K.W., Isaksson S., Kahnberg K.E., Malevez C., Neukam F.W., Sevetz E., Urgell J.P., Widmark G., Bolind P.J. A clinical evaluation of the Zygoma fixture: one year of follow-up at 16 clinics // *J Oral Maxillofac Surg*, 2004; 62(9):22-9.
103. Hislop W.S., Finlay P.M., Moos K.F. A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery // *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1993; 31(3):149-153.
104. Hoang Q.Q., Sicheri F., Howard A.J., Yang S.C. Bone recognition mechanism of porcine osteocalcin from crystal structure // *Nature*, 2003; 425(6961):977-980.
105. Hofbauer L.C. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism // *Eur J Endocrinol*, 1999; 141(3):195-210.
106. Holmes R., Hagler H. Porous hydroxyapatite as bone graft substitute in maxillary augmentation. An histometric study // *J Cranio Max Fac Surg*, 1988; 16(5):199-205.
107. Honore P., et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and painrelated neurochemical reorganization of the spinal cord // *Nature Medicine*, 2000; 6(5):521-528.
108. HU Y.C., Zhong J.P. Osteostimulation of bioglass // *Chinese Med J*. 2009; 122(19):2386-2389.
109. Hu Z., Peel S.A., Ho S.K., Sándor G.K., Su Y., Clokie C.M. The expression of bone matrix proteins induced by different bioimplants in a rabbit sinus lift model // *J Biomed Mater Res A*, 2010; 95(4):1048-5104.
110. Hurzeler M.B., Kirsch A., Ackermann K.L., Quinones C.R. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus: a 5-year clinical investigation // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1996; 11(4):466-475.
111. Hurzeler M.B., Quinones C.R., Kirsch A., Gloker C., Schupbach P., Strub J.R., Caffesse R.G. Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix // *Clin Oral Implants Res*, 1997; 8(6):476-486.
112. Isoda K., Ayukawa Y., Tsukiyama Y., Sogo M., Matsushita Y., Koyano K. Relationship between the bone density estimated by cone-beam computed tomography and the primary stability of dental implants // *Clin Oral Impl Res*, 2012; 23(7):832-836.
113. Ivaska K.K., Hentunen T.A., Vaaraniemi J., Ylipahkala H., Pettersson K., Vaananen H.K. Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro // *J Biol Chem*, 2004; 279(18):18361-18369.
114. Jankovska I., Pilmane M., Urtane I. Osteopontin and osteocalcin in maxilla tissue of skeletal Class III patients // *Stomatologija*, 2009; 11(4):125-128.
115. Jensen O., Perkins S., Water F. Nasal fossa and maxillary sinus grafting of implants from a palatal approach: Report of a case // *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(4):415-418.
116. Jensen O.T., Shulman L.B., Block M.S., Iacono V.J. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996 // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1998; 13:11-45.
117. Jung J.H., Choi B.H., Jeong S.M., Li J., Lee S.H., Lee H.J. A retrospective study of the effects on sinus complications of exposing dental implants to maxillary sinus cavity // *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007; 103(5):623-625.

118. Jung U.W., Hong J.Y., Lee J.S., Kim C.S., Cho K.S., Choi S.H. A hybrid technique for sinus floor elevation in the severely resorbed posterior maxilla // *J Periodontal Implant Sci*, 2010; 40(2):76-85.
119. Kahnberg K.E., Ekestubbe A., Grondahl K., Nilsson P., Hirsch J.M. Sinus lift procedure: I One –stage surgery with bone transplant and implants // *Clin Oral Impl Res*. 2001; 12(2):479-487.
120. Kahnberg K.E., Henry P.J., Hirsch J.M., Ohnrell L.O., Andreasson L., Branemark P.I., Chiapasco M., Gynther G., Finne K., Higuchi K.W., Isaksson S., Malevez C., Neukam F.W., Sevetz E.J., Urgell J.P., Widmark G., Bolind P. Clinical evaluation of the zygoma implant: 3-year follow-up at 16 clinics // *J Oral Maxillofac Surg*, 2007; 65(10):2033-8.
121. Kahnberg K.E., Vannas-Lofqvist L. Sinus lift procedure using a 2-stage surgical technique: I. Clinical and radiographic report up to 5 years // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2008; 23(5):876-884.
122. Kahnberg K.E., Wallstrom M., Rasmusson L. Local sinus lift for single – tooth implant. I. Clinical and radiographic follow-up // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2011; 13(3):231-237.
123. Kamal D., Abida S., Jammet P., Goudot P., Yachouh J. Outcome of oral implants after autogenous bone reconstruction // *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2009; 110(2):86-88.
124. Kanno T., Sendai T., Tada K., Horiuchi J., Akazawa T. Adsorption properties of acidic and basic proteins on the surface of carbonate-containing hydroxyapatite // *PhospRes Bull*, 2007; 21:25-30.
125. Kasabah S., Kruk J., Siminek A., Lecaro M.C. Can we predict maxillary sinus mucosa perforation? // *Acta Med (Hradec Kralove)*, 2003; 46(1):19-23.
126. Kassinger R.G. *Ceramics: From Magic Pots to Man-Made Bones* // ISBN 9780761321088, Twenty-First Century Books (CT), 2003.
127. Kassolis J.D., Rosen P.S., Reynolds M.A. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plazma in combination with freeze-dried bone allograft: case series // *J Periodontol*, 2000; 71(10):1654-1661.
128. Kau C.H., Bozic M., English J., Lee R., Bussa H., Ellis R.K. Cone-beam computed tomography of the maxillofacial region-an update // *Int J Med Robot*, 2009; 5(4):366-380.
129. Kaufman E. Maxillary sinus elevation surgery: an overview // *J Esthet Restor Dent*, 2003; 15(5):272-282
130. Kaya S., Yavuz I., Uysal I., Akkuş Z. Measuring bone density in healing periapical lesions by using cone beam computed tomography: a clinical investigation // *J Endod*, 2012; 38(1):28-31.
131. Kfir E., Goldstein M., Yerushalmi I., Rafaelov R., Mazor Z., Kfir V., Kaluski E. Minimally invasive antral membrane ballon elevation – report of multicenter registry // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2009; 11(1):83-91.
132. Khoury F. Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14(4):557-564.
133. Killey H.C., Kay L.W. An analysis of 250 cases of oro-antral fistula treated by the buccal flap operation // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1967; 24(6):726-39.
134. Kim D.Y., Itoh Y., Kang T.H. Evaluation on the effectiveness of a water lift system in the sinus membrane-lifting operation as a sinus surgical instrument // *Clin Implant Dent Relat Res*, Epub, June 25, 2010.
135. Kim M.J., Jung U.W., Kim C.S., Kim K.D., Choi S.H., Kim C.K., Cho K.S. Maxillary sinus septa: prevalence, height, location, and morphology. A reformatted computed

- tomography scan analysis // J Periodontol, 2006; 77(5):903-908.
136. Kim Y.S., Paik I.Y., Rhie Y.J., Suh S.H. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin // J Korean Med Sci, 2010; 25(7):985-991.
 137. Kiyokawa K., Kiyokwa M., Sakagushi S., Fukaya T., Rikimaru H. Endoscopic maxillary sinus lift without vestibular mucosal incision or bone graft // J Craniofac Surg, 2009; 20(5):1462-1467.
 138. Klijn R.J., van den Beucken J.J.J.P., Bronkhorst E.M., Berge S.J., Meijer G.J., Jansen J.A. Predictive value of ridge dimensions on autologous bone graft resorption in staged maxillary sinus augmentation surgery using Cone-Beam CT // Clinical Oral Implants Research, 2012; 23(4):409–415.
 139. Klinge B., Alberius P., Isaksson S., Jonsson J. osteous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxyapatite ceramics in the repair of experimental skull bone defects // J Oral Maxillofac Surg. 1992; 50(3):241-249.
 140. Kobayashi Y., Udagawa N., Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis // Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009; 19(1):61-72.
 141. Krauser J.T., Rohrer M.D., Wallace S.S. Human histologic and histomorphometric analysis comparing OsteoGraf/N with PepGenP P-15 in the maxillary sinus elevation procedure. A case report // Implant Dent, 2000; 9(4):298-302.
 142. Krekmanov L., Heimdahl A. Bone grafting to the maxillary sinus from the lateral side of the mandible // Br J Oral Maxillofac Surg, 2000; 38(6):617-619.
 143. Krenmair G., Krainhöfner M., Schmid-Schwap M., Piehslinger E. Maxillary sinus lift for single implant-supported restorations: a clinical study // Int J Oral Maxillofac Implants, 2007; 22(3):351-258.
 144. Krennmair G., Krainhofner M., Maier H., Weinlander M., Piehslinger E. Computerized tomography – assisted calculation of sinus augmentation volume // Int J Oral Maxillofac Implants, 2006; 21(6):907-913.
 145. Kurkcu M., Benlidayi M.E., Cam B., Sertdemir Y. Anorganic bovine-derived hydroxyapatite versus β -tricalcium phosphate in sinus augmentation. A comparative histomorphometric study // J Oral Implantol, 22 May, 2012 (Ahead of print).
 146. Lai H.C., Zhang Z.Y., Zhang Y.X. Clinical application of implant-supported rehabilitation with osteotome sinus floor elevation without bone grafting and simultaneous implant placement // Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2008; 17(6):578-581.
 147. Laurina L., Soboleva U. Construction faults associated with complete denture wearers' complains // Stomatologija, Baltic Dent Maxillofac J, 2006; 8:61-4.
 148. Le Geros R. Z., LeGeros J.P. Calcium Phosphate Bioceramics: Past, Present and Future // Key Eng Materials, 2003; (240–242):3–10.
 149. LeGeros R.Z. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates // Clin Orthop Relat Res, 2002; (395):81-98.
 150. Lezzi G., Degidi M., Scarano A., Petrone G., Piattelli A. Anorganic bone matrix retrieved 14 years after a sinus augmentation procedure: a histologic and histomorphometric evaluation // J Periodontol, 2007; 78(10):2057-2061.
 151. Liljensten E., Larsson C., Thomsen P. Studies on the healing of bone grafts , and the incorporation of titanium implants in grafted bone: an experimental animal model // J Mater Sc: Mater Med, 1998; 9(9):535-541.
 152. Liu H., Webster T.J. Nanomedicine for implants: A review of studies and necessary experimental tools // Biomaterials, 2007; (28):354-369.

153. Lundgren S., Andersson S., Gualini F., Sennerby L. Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2004; 6(3):165-173.
154. Maiorana C., Sigurta D., Mirandola A., Garlini G., Santoro F. Bone resorbition around dental implants placed in grafted sinuses: clinical and radiologic follow-up after up to 4 years // *Int J Oral Maxillofacial Implants*, 2005; 20(2):261-266.
155. Makhlef H.A. Age-Related Decline in Osteoprotegerin Expression by Human Bone Marrow Cells Cultured in Three-Dimensional Collagen Sponges // *Bioch and Biophys Res Commun*, 2000; 268(3):669-672.
156. Maksoud M.A. Complications after maxillary sinus augmentation: a case report // *Implant Dent*, 2001; 10(3):168-171.
157. Malmstrom J., Slotte C., Adolfsson E., Norderyd O., Thomsen P. Bone response to free form-fabricated hydroxyapatite and zirconia scaffolds: a histological study in the human maxilla // *Clin Oral Implants Res*, 2009; 20(4):379-385.
158. Mangano C., Scarano A., Perrotti V., Iezzi G., Piatelli A. Maxillary sinus augmentation with a porous synthetic hydroxyapatite and bovine – derived hydroxyapatite: a comparative clinical and histologic study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2007; 22(6):980-986.
159. Manor Y., Mardinger O., Bietitum I., Nasfeh A., Nissan J., Chaushu G. Late signs and symptoms of maxillary sinusitis after sinus augmentation // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010; 110(1):1-4.
160. Mardinger O., Nissan J., Chaushu G. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement in the severely atrophic maxilla: technical problems and complications // *J Periodontol*, 2007; 78(10):1872-1877.
161. McAllister B.S., Margolin M.D., Cogan A.G., Buck D., Hollinger J.O., Lynch S.E. Eighteen – month radiographic and histologic evaluation of sinus grafting with anorganic bovine bone in the chimpanzee // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14(3):361-368.
162. McGowan D.A., James J.A., Baxter P.W. Maxillary sinus: and its dental implications // 2nd edition, ISBN 9780723608134, 1993.
163. McKee M.D., Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth, and osteointegrated implants: ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover, and repair // *Microsc Res Tech*, 1996; 33(2):141-164.
164. McKee M.D., Pedraza C.E., Kaartinen M.T. Osteopontin and wound healing in bone // *Cells Tissues Organs*, 2011; 194(2-4):313-319.
165. Miles A.E. The maxillary antrum // *Br Dent J*, 1973; 134(2):61-63.
166. Miracle A.C., Mukherji S.K. Conebeam CT of the Head and Neck, Part 1: Physical Principles // *Am J Neuroradiol*, 2009; 30(6):1088-1095.
167. Misch C.E. Dental Implant Prosthetics // 1st edition, ISBN 0323019552, Mosby, 2004.
168. Misch C.E. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans // *Int J Oral Implantol*, 1987; 4(2):49–58.
169. Mordenfeld A., Hallman M., Johansson C.B., Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone // *Clin Oral Implants Res*, 2010; 21(9):961-970.
170. Muñoz-Guerra M.F., Naval-Gias L., Capote-Moreno A. Le Fort I osteotomy, bilateral sinus lift, and inlay bone-grafting for reconstruction in the severely atrophic maxilla: a

- new vision of the sandwich technique, using bone scrapers and piezosurgery // *J Oral Maxillofac Surg*, 2009; 67(3):613-618.
171. Muster D., Bargaosa M.A. Biomaterials hard tissue repair and replacement // ISBN 9780444883506, Amsterdam, North-Holland, 1992; 1-313.
 172. Nanci A., Zalzal S., Fortin M., Mangano C., Goldberg H.A. Incorporation of circulating bone matrix proteins by implanted hydroxyapatite at bone surfaces: Implications for cement line formation and structuring of biomaterials // In: Davies J.E. Proceedings of the International Workshop on Bone Engineering, Toronto, 2000; 305-311.
 173. Nikzad S., Azari A., Ghassemzadeh A. Modified flapless dental implant surgery for planning treatment in a maxilla including sinus lift augmentation through use of virtual surgical planning and a 3-dimensional model // *J Oral Maxillofac Surg*, 2010; 68(9):2291-2298.
 174. Nimigean V., Nimigean V.R., Maru N., Salavastru D.I., Badita D., Tuculina M.J. The maxillary sinus floor in the oral implantology // *Rom J Morphol Embryol*, 2008; 49(4):485-9.
 175. Nkenke E., Schlegel A., Schultze-Mosgau S., Neukam F.W., Wiltfang J. The endoscopically controlled osteotome sinus floor elevation: a preliminary prospective study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002; 17(4):557-566.
 176. Nkenke E., Weisbach V., Winckler E., Kessler P., Schultze-Mosgau S., Wiltfang J., Neukam F.W. Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004; 33(2):157-63.
 177. Nomura Y., Watanabe H., Honda E., Kurabayashi T. Reliability of voxel values from cone-beam computed tomography for dental use in evaluating bone mineral density // *Clin Oral Implants Res*, 2010; 21(5):558-562.
 178. Nomura Y., Watanabe H., Shiotsu K., Honda E., Sumi Y., Kurabayashi T. Stability of voxel values from cone-beam computed tomography for dental use in evaluating bone mineral content // *Clin Oral Implants Res*, Epub, Feb 10, 2012.
 179. Noubissi S.S., Lozada J.L., Boyne P.J., Rohrer M.D., Clem D., Kim J.S., Prasad H. Clinical, histologic, and histomorphometric evaluation of mineralized solvent-dehydrated bone allograft (Puros) in human maxillary sinus grafts // *J Oral Implantol*, 2005; 31(4):171-179.
 180. Olson J.W., Dent C.D., Morris H.F., Ochi S. Long-term assessment (5 to 71 months) of endosseous dental implants placed in the augmented maxillary sinus // *Ann Periodontol*, 2000; 5(1):152-156.
 181. Ozaki W., Buchman S.R. Volume maintenance of onlay bone grafts in the craniofacial skeleton: micro-architecture versus embryologic origin // *Plast Reconstr Surg*, 1998; 102(2):291-299.
 182. Pan S., Awad M., Thomason J.M., Dufresne E. Sex differences in denture satisfaction // *J Dent*, 2008; 36(5):301-308.
 183. Patei N., Brooks R.A., Clarke M.T., Lee P.M., Rushton N., Gibson I.R., Best S.M., Bonfield W. In vivo assessment of hydroxyapatite and silicate-substituted hydroxyapatite granules using an ovine defect model // *J Mater Sci Med*, 2005; 16(5):429-440.
 184. Patel N. Integrating Three-Dimensional Digital Technologies for Comprehensive Implant Dentistry // *J Am Dent Assoc*, 2010; 141(2):20-24.

185. Peleg M., Chaushu G., Mazor Z., Ardekian L., Bakoon M. Radiological findings of the post-sinus lift maxillary sinus: a computerized tomography follow-up // *J Periodontol*, 1999; 70(12):1564-1573.
186. Peleg M., Mazor Z., Chaushu G., Garg A.K. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement in the severely atrophic maxilla // *J Periodontol*, 1998; 69(12):1397-1403.
187. Pelss J., Berziņa-Cimdina L., Sestakova I., Krilova V., Kalvins I. In vitro metodes dažādu klašu biomateriālu salīdzinošiem biosaderības pētījumiem // Rīgas Tehniskās Universitātes 48. RTU starptautiskās zinātniskās konferences programma, 11.-13. oktobrī 2007., Rīgā, Latvijā, 2007; 48.
188. Percac S., Nikolic V. Influence of teeth loss on morphometric characteristics of the maxilla // *Acta Stomatol Croat*, 1991; 25(4):199-205.
189. Perfetti G., Rossi F., Massei G., Raffaelli L., Manicone P.F., Paolantonio M., Beradi D., Neri O. Sinus augmentation procedure of the jaw sinusi n patients with mucocele // *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008; 21(1):243-246.
190. Pieri F., Lucarelli E., Corinaldesi G., Fini M., Aldini N.N., Giardino R., Donati D., Marchetti C. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs // *J Oral Maxillofac Surg*, 2009; 67(2):265-272.
191. Pıkdöken L., Gürbüz B., Küçükodacı Z., Urhan M., Barış E., Tezulas E. Scintigraphic, histologic, and histomorphometric analyses of bovine bone mineral and autogenous bone mixture in sinus floor augmentation: a randomized controlled trial-results after 4 months of healing // *J Oral Maxillofac Surg*, 2011; 69(1):160-169.
192. Pjetursson B.E., Tan W.C., Zwahlen M., Lang M.P. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation // *J Clin Periodontol*, 2008; 35(8):216-240.
193. Raghoobar G.M. 3-year prospective multicenter study on one-stage implant surgery and early loading in the edentulous mandible // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2003; 5:39-46.
194. Raghoobar G.M., Brouwer T.J., Reintsema H., Van Oort R.P. Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: a preliminary report // *J Oral Maxillofac Surg*, 1993; 51(11):1198-1203.
195. Raghoobar G.M., Timmenga N.M., Reintsema H., Stegenga B., Vissink A. Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12 – 124 months // *Clin Oral Implants Res*, 2001; 12(3):279-286.
196. Renouard F., Nisand D. Short implants in the severely resorbed maxilla: a 2-year retrospective clinical study // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2005; 7 (1):104-10.
197. Ripamonti U., Crooks J., Khoali L., Roden L. The induction of bone formation by coral-derived calcium carbonate/hydroxyapatite constructs // *Biomaterials*, 2009; 30(7):1428-1439.
198. Rodella L.F., Labanca M., Boninsegna R., Favero G., Tschabitscher M., Rezzani R. Intraosseous anastomosis in the maxillary sinus // *Minerva Stomatol*, 2010; 59(6):349-54.
199. Romeo E., Ghisolfi M., Rozza R., Chiapasco M., Lops D. Short (8-mm) dental implants in the rehabilitation of partial and complete edentulism: a 3- to 14-year longitudinal study // *Int J Prosthodont*, 2006;19(6):586-92.
200. Roos-Jansaker A.M., Renvert H., Lindahl C., Renvert S. Nine- to fourteen year follow-up of implant treatment. Part III: Factors associated with periimplant lesions // *J Clin Periodontol*, 2006; 33(4):296-301.

201. Rosen P.S., Summers R., Mellado J.R., Salkin L.M., Shanaman R.H., Marks M.H., et al. The bone-added osteotome sinus floor elevation technique: multicenter retrospective report of consecutively treated patients // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14(6):853-858.
202. Sailer HF. A new method of inserting endosseous implants in totally atrophic maxillae // *J Craniomaxillofac Surg*, 1989; 17(7):299-305.
203. Salma I, Pilmane M, Skagers A, Vetra J, Salms G, Berzina-Cimdina L, Serzane R. Early morphofunctional response of contact tissue after intraosseal implantation in rabbit jaw of pure synthetic hydroxyapatite (HAp) bioceramic materials and saturated with lidocaine // *Stomatologija*, 2009;11(4):113-8.
204. Salms G., Skagers A., Zigurs G., Groma V., Berzina-Cimdina L. Granules of synthetic porous hydroxyapatite (HA) ceramics for restoration of alveolar bone // *Book of abstracts of International Baltic Sea Region conference FM&NT*, Riga, Latvia, 2007; 132.
205. Sbordon L., Toti P., Menchini-Fabris G., Sbordon C., Guidetti F. Implant success in sinus-lifted maxillae and native bone: a 3-year clinical and computerized tomographic follow-up // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2009; 24(2):316-324.
206. Scarano A., Degidi M., Iezzi G., Pecora G., Piattelli M., Orsini G., Caputi S., Perrotti V., Mangano C., Piattelli A. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man // *Implant Dent*, 2006; 15(2):197-207.
207. Scarano A., Piattelli A., Perrotti V., Manzon L., Iezzi G. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months // *Clin Implant Dent Relat Res*, 2011; 13(1):13-18.
208. Schepers E.J., Ducheyne P., Barbier L., Schepers S. Bioactive glass particles of narrow size range: a new material for the repair of bone defects // *Implant Dent*, 1993; 2(3):151-156.
209. Schepers E.J., Ducheyne P.. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: a 1 – 24 month experiment with several materials and particle sizes and size ranges // *J Oral Rehab*, 1997; 24(3):171-181.
210. Schopper C., Moser D., Sabbas A., Spassova E., Goriwoda W., Logogiannis G., Yeric K., Watzinger F., König F., Donath K., Ewers R. The fluorohydroxyapatite (FHA) Frios AlgiPore is a suitable biomaterial for the reconstruction of severely atrophic human maxilla // *Clin Oral Implants Res*, 2003; 14(6):743-749.
211. Schwartz–Arad D., Herzberg R., Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival // *J Periodontol*, 2004; 75(4):511-516.
212. Schwarz F., Herten M., Ferrari D., Wieland M., Schmitz L., Engelhardt E., Becker J. Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite plus beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen): an immunohistochemical study in dogs // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007; 36(12):1198-1206.
213. Sharan A., Madjar D. Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2008; 23(1):48-56.
214. Shayesteh Y.S., Khojasteh A., Soleimani M., Alikhasi M., Khoshzaban A., Ahmadbeigi N. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008; 106(2):203-9.

215. Shigehara S., Matsuzaka K., Inoue T. Morphohistological change and expression of HSP70, osteopontin and osteocalcin mRNAs in rat dental pulp cells with orthodontic tooth movement // *Bull of Tokyo Dent Coll*, 2006; 47(3): 117-124.
216. Simion M., Fontana F., Rasperini G., Maiorana C. Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss) // *Clin Oral Implants Res*, 2007; 18(5):620-629.
217. Small S.A., Zinner I.D., Panno F.P., Shapiro H.J., Stein J.I. Augmenting the maxillary sinus for implants: report of 27 patients // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1993; 8(5):523-528.
218. Soboleva U., Laurina L., Slaidina A. The masticatory system – a fundamental overview // *Stomatologija, Baltic Dent Maxillofac J*, 2005;7(3):77-80.
219. Sodek J., Ganss B., McKee M.D. Osteopontin // *Crit Rev Oral Biol Med*, 2000; 11(3):279-303.
220. Sohn D.S., Lee J.K., Shin H.I., Choi B.J., An K.M. Fungal infection as a complication of sinus bone grafting and implants: a case report // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod*, 2009; 107(3):375-380.
221. Solar P., Geyerhofer U., Traxler H., Windisch A., Ulm C., Watzek G. Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures // *Clin Oral Implants Res*, 1999; 10(1): 34–44.
222. Soltan M., Smiler D.G. Antral membrane ballon elevation // *J Oral Implantol*, 2005; 31(2):85-91.
223. Sopyan I., Mel M., Ramesh S., Khalid K.A. Porous hydroxyapatite for artificial bone applications // *Sci and Technol Adv Mater*, 2007; 8(1-2):116–124.
224. Stacchi C., Orsini G., Di Iorio D., Breschi L., Di Lenarda R. Clinical, histologic, and histomorphometric analyses of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using fresh frozen human bone allografts // *J Periodontol*, 2008; 79(9):1789-1796.
225. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis // *Endoscopy*, 1986; 18(6) 213–218.
226. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery: concepts in treatment of recurring rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986; 94(2):143-147.
227. Standal T., Borset M., Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling // *Exp Oncol*, 2004; 26(3): 179–184.
228. Stratemann S.A., Huang J.C., Maki K., Miller A.J., Hatcher, D.C. Comparison of cone beam computed tomography imaging with physical measures // *Dentomaxillofacial Radiology*, 2008; 37(2):80–93.
229. Strietzel F.P., Reichart P.A., Graf H.L. Lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic nano-crystalline hydroxyapatite bone substitution material (Ostim): preliminary clinical and histological results // *Clin Oral Implants Res*, 2007; 18(6):743-751.
230. Stübinger S., Ghanaati S., Orth C., Hilbig U., Saldamli B., Biesterfeld S., Kirkpatrick C.J., Sader R.A. Maxillary sinus grafting with a nano-structured biomaterial: preliminary clinical and histological results // *Eur Surg Res*, 2009; 42(3):143-149.
231. Suguimoto R.M., Trindade I.K., Carvalho R.M. The use of negative pressure for the sinus lift procedure: a technical note // *Int J Oral maxillofac Implants*, 2006; 21(3):455-458.
232. Summers R.B. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotomy technique // *Compendium*, 1994; 15(2):152-158.

233. Swennen G.R.J., Schutyser F. Three-dimensional cephalometry: spiral multi-slice vs cone-beam computed tomography // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2006; 130(3):410–416.
234. Tadic D., Epple M.A. Thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone // *Biomaterials*, 2004; 25(6):987 - 994.
235. Tadjoeidin E.S., De Lange G.L., Bronckers A.L.J.J., Lyaruu D.M., Burger E.H. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases // *J Clin Periodontol*, 2003; 30(3):261-270.
236. Tadjoeidin E.S., de Lange G.L., Holzmann P.J., Kulper L., Burger E.H. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range // *Clin Oral Implants Res*, 2000; 11(4):334-344.
237. Tarnow D.P., Wallace S.S., Froum S.J., Rohrer M.D., Cho S.C. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevation with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2000; 20(2):117-125.
238. Tatum H.J.R. Maxillary and sinus implant reconstruction // *Dent Clin North Am*, 1986; 30(2):207-229.
239. Tawil G., Mawia M. Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of a bilayered collagen barrier (Bio-Gide): a clinical report of immediate and delayed implant placement // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2001; 16(5):713-721.
240. Taylor J.C., Cuff S.E., Leger J.P., Morra A, Anderson G.I. In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002; 17(3):321-330.
241. Teibe U, Berkis U. Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem. AML/RSU, Rīga, 2001.
242. Testori T., Wallace S.S. Surgical procedures—lateral windows approach // In: Testori T, Del Fabbro M., Weinstein R., Wallace S. *Maxillary Sinus Surgery and Alternatives* // Chicago, USA: Quintessence Publishing, 2009; 218–238.
243. Thian E.S., Huang J., Best S.M., Barber Z.H., Bonfield W. A new way of incorporating silicon in hydroxyapatite (Si-HA) as thin film // *J Mater Sci Mater Med*, 2005; 16(5):411-415.
244. Thian E.S., Huang J., Best S.M., Barber Z.H., Bonfield W. Novel silicon-doped hydroxyapatite (Si-HA) for biomedical coatings: an in vitro study using acellular simulated body fluid // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2006; 76(2):326-333.
245. Thomas M.V., Puleo D.A., Al-Sabbagh M. Bioactive glass three decades on // *J Long Term Eff Med Implants*, 2005; 15(6):585-597.
246. Thomason J.M., Lund J.P., Chehade A., Feine J.S. Patient satisfaction with mandibular implant overdentures and conventional dentures 6 months after delivery // *Int J Prosthodont*, 2003; 16(5):467-73.
247. Timmenga N.M., Raghoobar G.M., Boering G., van Weissenbruch R. Maxillary sinus function after sinus lifts for insertion of dental implants // *J Oral Maxillofac Surg*, 1997; 55(9):936-939.

248. Timmenga N.M., Raghoobar G.M., Liem R.S.B., van Weissenbruch R., Manson W.L., Vissink A. Effects of maxillary sinus floor elevation surgery on maxillary sinus physiology // *Eur J Oral Sci*, 2003; 111(3):189-197.
249. Timmenga N.M., Raghoobar G.M., van Weissenbruch R., Vissink A. Maxillary sinusitis after augmentation of the maxillary sinus floor: a report of 2 cases // *J Oral Maxillofac Surg*, 2001; 59(2):200-204.
250. Toffler M. Minimally invasive sinus floor elevation procedures for simultaneous and staged implant placement // *NY State Dent J*, 2004; 70(8):38-44.
251. Toffler M. Osteotome-mediated sinus floor elevation: a clinical report // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2004; 19(2):266-273.
252. Toffler M. Treating the atrophic posterior maxilla by combining short implants with minimally invasive osteotome procedures // *Pract Proced Aesthet Dent*, 2006; 18(5):316-317.
253. Tong D.C., Rioux K., Drangsholt M., Beirne O.R. A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1998; 13(2):175-182.
254. Torres J., Tamimi F., Martinez P.P., Alkhraisat M.H., Linares R., Hernández G., Torres-Macho J., López-Cabarcos E. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial // *J Clin Periodontol*, 2009; 36(8):677-687.
255. Toscano N.J., Holtzclaw D., Rosen P.S. The effect of piezoelectric use on open sinus lift perforation: a retrospective evaluation of 56 consecutively treated cases from private practices // *J Periodontol*, 2010; 81(1):167-171.
256. Tözüm T.F., Dursun E., Tulunoglu I. Sinus floor elevation from a maxillary molar tooth extraction socket in a patient with chronic inflammation // *J Periodontol*, 2009; 80(3):521-526.
257. Trisi P., Massei G. Biologic and biomechanical basis of bone healing and osteointegration of implants in sinus grafts // In: Testori T., Del Fabro M., Weinstein R., Wallace S. Maxillary sinus surgery and alternatives in treatment, Quintessence Publishing, London, Berlin, Chicago, 2009; 59-79.
258. Troedhan A.C., Kurrek A., Wainwright M., Jank S.. Hydrodynamic ultrasonic sinus floor elevation – an experimental study in sheep // *J Oral Maxillofac Surg*, 2010; 68(5):1125-1130.
259. Ucer T.C. A modified transantral endoscopic technique for the removal of a displaced dental implant from the maxillary sinus followed by simultaneous sinus grafting // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2009; 24(5):947-951.
260. Uchida Y., Goto M., Katsuki T., Akiyoshi T. A cadaveric study of maxillary sinus size as an aid in bone grafting of the maxillary sinus floor // *J Oral Maxillofac Surg*, 1998; 56(10):1158–116.
261. Ulm C.W., Solar P., Krennmair G., Matejka M., Watzek G. Incidence and suggested surgical management of septa in sinus-lift procedures // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1995; 10(4):462-465.
262. Underwood A.S. An inquiry into the anatomy and pathology of the maxillary sinus // *J Anat Physiol* 1910; 44(4):354-69.
263. Urist M.R., Strates B.S. Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. Including observations on acetone 3-fixed intra and extracellular proteins // *Clin Orthop*, 1970; 71:271-278.

264. Vagaska B., Bacakova L., Filova E., Balik K. Osteogenic cells on bio-inspired materials for bone tissue engineering // *Physiol Res*, 2010; 59(3):309-322.
265. Vallet-Regi M., Gonzalez-Calbet J.M. Calcium Phosphates as Substitution of Bone Tissues // *Progress Solid State Chem*, 2004; 32:1-31.
266. van den Bergh J.P., Bruggenkate C.M., Disch F.J., Tuinzing D.B. Anatomical aspects of sinus floor elevations // *Clin Oral Implants Res*, 2000;11(3):256-65
267. Van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with human demineralized freeze dried bone // *Clin Oral Implants Res*, 2000; 11(5):487-493.
268. Van Steenberghe D., Callens A., Geers L., Jacobs R. The clinical use of deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration in conjunction with immediate implant installation // *Clin Oral Implants Res*, 2000; 11(3):210-216.
269. Van Vlijmen O.J., Rangel F.A., Bergé S.J., Bronkhorst E.M., Becking A.G., Kuijpers-Jagtman A.M. Measurements on 3D models of human skulls derived from two different cone beam CT scanners // *Clin Oral Investig*, 2011; 15(5):721-727.
270. Varcellotti T., De Paoli S., Nevins M. The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2001; 21(6):561-567.
271. Veis A.A., Dabarakis N.N., Parisi N.A., Tsirlis A.T., Karanikola T.G., Printza D.V. Bone regeneration around implants using spherical and granular forms of bioactive glass particles // *Implant Dent*, 2006; 15(4):386-394.
272. Veis A.A., Trisi P., Papadimitriou S., Tsirlis A.T., Parisi N.A., Desiris A.K., Lazzara R.J. osteointegration of osteotite and machined titanium implants in autogenous bone graft. A histologic and histomorphometric study in dogs // *Clin Oral Implants Res*, 2004; 15(1):54-61.
273. Vina-Almunia J., Penarrocha-Diago M., Penarrocha-Diago M. Influence of perforation of the sinus membrane on the survival rate of implants placed after direct sinus lift. Literature update // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2009; 14(3):133-136.
274. Vitkov L., Gellrich N.C., Hannig M. Sinus floor elevation via hydraulic detachment and elevation of the Schneiderian membrane // *Clin Oral Implants Res*, 2005; 16(5):615-621.
275. Vu T.H., Shipley J.M., Bergers G., Berger J. E., Helms J. A., Hanahan D., Shapiro S. D., Senior R. M., Werb Z. MMP-9/Gelatinase B Is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes // *Cell*, 1998; 93(3): 411–422.
276. Wallace S.S., Froum S.J. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review // *Ann Periodontol*, 2003; 8(1):328-343.
277. Wallace S.S., Mazor Z., Froum S.J., Cho S.C., Tarnow D.P. Schneiderian membrane perforation rate during sinus elevation using piezosurgery: clinical results of 100 consecutive cases // *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2007; 27(5):413-419.
278. Wang D., Künzel A., Golubovic V., Mihatovic I., John G., Chen Z., Becker J., Schwarz F. Accuracy of peri-implant bone thickness and validity of assessing bone augmentation material using cone beam computed tomography // *Clin Oral Investig*, Epub, Oct 12, 2012.
279. Wanschitz F., Figi M., Wagner A., Rolf E. Measurement of volume changes after sinus floor augmentation with a phycogenic hydroxyapatite // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2006; 21(3):433-438.

280. Warren S., et al. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women // *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(2): 631-637.
281. Wetzel A.C., Stich H., Caffesse R.G. Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials // *Clin Oral Implants Res*, 1995; 6(3):155-163.
282. Williams D.F. *The Williams Dictionary of Biomaterials* // ISBN 978-0853237341, Liverpool University Press, 1999; 368.
283. Wilson J., Clark A.E., Hall M., Hench L.L. Tissue response to Bioglass endosseous ridge maintenance implants // *J Oral Implantol*, 1993; 19(4): 295-302.
284. Wilson J., Nolletti D. Bonding of soft tissue to Bioglass // In: Boca Raton F.L. *Handbook of Bioactive Ceramics*, Volume 1, ISBN 978-0849332418, CRC Press, 1990; 282-302.
285. Wilson J.W., Rhinelander F.W., Stewart C.L. Vascularisation of cancellous chip bone grafts // *Am J Vet Res*, 1985; 46(8):1691-1699.
286. Wood R.M., Moore D.L. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1988; 3(3):209-214.
287. Xu X., Zhou T.K., Lan J., Huo L.D. Maxillary sinus lifting, bone graft and simultaneous placement of implants: reports of 6 cases // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2002; 11(2):112-114.
288. Yamamuro T., Hench L.L., Wilson J. *CRC Handbook of bioactive ceramics* // Volume 2, ISBN 978-0849332425, CRC Press, 1990.
289. Yoshikawa H., Tmai N., Murase T., Myoui A. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering // *J R Soc Interface*, 2009; 6(3):341-348.
290. Zechner W., Kneissel M., Kim S., Ulm C., Watzek G., Plenck H. Histomorphometrical and clinical comparison of submerged and nonsubmerged implants subjected to experimental peri-implantitis in dogs // *Clin Oral Implants Res*, 2004; 15(1):23-33.
291. Zhao B.D., Li N.Y., Xu J.S., Bu L.X., Wang Y.H. Maxillary sinus lifting and simultaneous placement of implants from the top of alveoli // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2003; 38(4):251-253.
292. Zijdeveld S.A., Schulten E.A., Aartman I.H., ten Bruggenkate C.M. Long-term changes in graft height after maxillary sinus floor elevation with different grafting materials: radiographic evaluation with a minimum follow-up of 4,5 years // *Clin Oral Implants Res*, 2009; 20(7):691-700.
293. Zimble M.S., Lebowitz R.A., Glickman R., Brecht L.E., Jacobs J.B. Antral augmentation, osteointegration, and sinusitis: the otolaryngologist's perspective // *Am J Rhinol*, 1998; 12:311-316.
294. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистология // М. Мир, 1969.

12. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

12.1. Zinātniskie raksti par pētījuma tēmu

1. Neimane L., Skagers A., Salms G., Berzina-Cimdina L. Radiodensitometric Analysis of Maxillary Sinus-Lift Areas Enforced with Bone Substitute Materials Containing Calcium Phosphate // *Acta Chirurgica Latviensis*, 2013; 12(1): 41–44.
2. Zalite V., Groma V., Jakovlevs D., Locs J., Salms G. Ultrastructural characteristics of tissue response after implantation of calcium phosphate ceramics in the mandible of rabbit // *IFMBE Proceedings*, 2012; 194-197 .
3. Pilmane M., Salms G., Salma I., Skagers A., Locs J., Loca D., Berzina-Cimdina L. Time-dependent cytokine expression in bone of experimental animals after hydroxyapatite (Hap) implantation // *IOP Conf.Series: Materials Science and Engineering*, 2011; 23, 012022, doi:10.1088/1757-899X/23/1/012022
4. Vamze J., Pilmane M., Skagers A., Šalms Ģ. Kaulaudu reģeneratīvo procesu noteicošo proteīnu izmaiņas truša apakšžokļa kaulā pēc hidroksiapatīta implantācijas // *RSU Zinātniskie raksti*, 2011; 167-174.
5. Salms G., Salma I., Skagers A., Locs J. 3D Cone beam radiodensitometry in evaluation of hydroxyapatite (HAP)/tissue hybrid after maxillary sinus floor elevation // *Advanced Materials Research*, 2011; 222:251-254; Trans Tech Publications, Switzerland, doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.222.251.
6. Salms G., Skagers A., Zigurs G., Locs J., Berzina-Cimdina L., Feldmane L. Clinical, radiographic and pathohistological outcomes of hydroxyapatite (hap) ceramics and dental implants in atrophic posterior maxilla // *Acta Chirurgica Latviensis*, 2010; 9(1): 62–66.
7. Salms G., Skagers A., Salma I., Locs J., Berzina- Cimdina L., Feldmane L. Long term outcomes of HAp ceramics and dental implants in atrophic posterior maxilla // *Bioceramics*, 2009; 22:725 – 728.

12.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. Salms G., Salma I., Pilmane M., Skagers A., Locs J., Berzina-Cimdina L. Bone regenerative potential afetr HAp implantation in to maxillary sinus using immunohistochemistry // J Tissue Engineering Regenerat Med, 2012; 6(1):10, Abstracts of the 3rd TERMIS World Congress, September 5-8, 2012, Vienna, Austria.
2. Неймане Л., Скагрес А., Шалмс Г. Денситометрический анализ атрофированной альвеолярной кости после повышения дна верхнечелюстной пазухи и зубной имплантации // XVII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, 15-17 мая, 2012, Санкт-Петербург, Россия, стр. 126-127.
3. Шалмс Г., Скагерс А., Бирестанс А., Корневс Э., Лаускис Г., Жигурс Г., Озолиня С. Отдалённые клинические результаты после одномоментного повышения дна верхнечелюстной пазухи и зубной имплантации // XVII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, 15-17 мая, 2012, Санкт-Петербург, Россия, стр. 194-195.
4. Šalms Ģ., Skaģers A., Bīgestāns A., Korņevs E., Lauskis G., Žīgurs G., Grieznis L., Ozoliņa S. Vēlīnie klīniskie rezultāti pēc vienmomenta augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas // Tēzes, 303.lpp., RSU Zinātniskā konference 29.-30. marts.2012., Rīga, Latvija.
5. Salms G., I.Salma, A.Skagers, M.Pilmane, J.Locs, L.Berzina-Cimdina. Evaluation of maxillary bone quality before and after sinus lift operations using immunohistochemistry and computertommography // Int J Oral and Maxillofac Surg, ; SUPPL.(11); Abstracts of the 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, November 1-4, 2011, Santiago, Chile.
6. Neimane L., Šalms Ģ., Skaģers A. Densitometriskā analīze atrofiskam augšžoklim, kas pastiprinās ar kaulaudus aizvietojošiem materiāliem zobu implantācijas gadījumos // Tēzes, 62. lpp., Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3. kongress un Letonikas 4. kongress, 24.-27.oktobris, 2011., Rīga, Latvija.
7. Šalms Ģ., Šalma I., Pilmane M., Skaģers A., Ločs J., Bērziņa-Cimdiņa L., Neimane L. Imūnhistoķīmijas un koniskā stara datortomografijas metožu izmantojums kaula kvalitātes novērtēšanā pirms un pēc augšžokļa paaugstināšanas operācijām // Tēzes,

97. lpp., Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku 3. kongress un Letonikas 4. kongress, 24.-27.oktobris, 2011., Rīga, Latvija.
8. Skagers A., Salma I., Pilmane M., Salms G., Feldmane L., Neimane L., Berzina-Cimdina L. Tripple confirmation for bioactivity of synthetic hydroxyapatite (Hap) in bony environment // Abstracts of TERMIS EU 2011 Annual Meeting Tissue Engineering&Regenerative Medicine International Society, June 7-10,2011, Granada, Spain.
9. Neimane L., Šalms G., Skaģers A. Atrofiska augšžokļa pastiprināšana ar kaulaudus aizvietojošiem materiāliem zobu implantācijas pacientiem: densitometriskā analīze // Tēzes, 329.lpp., RSU Zinātniskā konference, 14.-15.aprīlis, 2011., Rīga, Latvija.
10. Šalms G., Neimane L., Skaģers A., Žīgurs G. Koniska stara datortomogrāfija augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas vēlīno rezultātu izvērtēšanā // Tēzes, 298.lpp., RSU Zinātniskā konference, 2010., Rīga, Latvija.
11. Salms G., Skagers A., Feldmane L., Pilmane M. Biopsy and 3D cone beam radiodensitometry in evaluation of hydroxyapatite (HAp)/tissue hybrid after maxillary sinus floor elevation // Book of Digest, p.1027, XX EACMFS Congress, September 14-17, 2010, Bruges, Belgium.
12. Salms G., Skagers A., Feldmane L., Pilmane M., Neimane L. Cone beam 3D and histomorphological evaluation of HAp/tissue hybrid after maxillary sinus floor elevation // Abstracts of the 7th congress of BAMPS, May 20-22, 2010, Riga, Latvia, p.30.
13. Salms G., Salma I., Skagers A., Berzina-Cimdina L., Pilmane M. Evaluation of bone regeneration after maxillary sinus floor elevation with HAp using Cone Beam volume tomography (CBVT) and histomorphological analysis // Book of Digest, p. 99, Biostar 2010.
14. Salms G., Salma I., Skagers A., Locs J. 3D Cone beam radiodensitometry in evaluation of hydroxyapatite (HA)/tissue hybrid after maxillary sinus floor elevation // Book of Digest, pp.198-199, The 9th International Conference on Global Research and Education, Inter-Academia 2010.
15. Salms G., Salma I., Skagers A., Berzina-Cimdina L., Pilmane M. Evaluation of bone regeneration after maxillary sinus floor elevation with HAp using Cone Beam volume tomography (CBVT) and histomorphological analysis // Book of Digest, p. 99, Biostar 2010.

16. Salms G., Feldmane L., Skagers A. Biopsy of biomaterial/host tissue composite after maxillary sinus floor elevation// Stomatologija, 2009; 6:34, Abstracts of the 10th Joint Symposium Rostock-Riga, May 07-10, 2009, Riga, Latvia.
17. Grybauskas S., Stacevicius M., Salms G. The use of bone substitutes for multisegment Le Fort I procedures // Stomatologija, 2009; 6:42, Abstracts of the 10th Joint Symposium Rostock-Riga, May 07-10, 2009, Riga, Latvia.
18. Šalms G., Feldmane L., Skaģers A. Kaulaudus aizvietojošo biomateriālu integrācija augšžokļa dobuma pamatnē pēc biopsijas datiem // Tēzes, 205.lpp., RSU Zinātniskā konference, 2.-3.aprīlis, 2009., Rīga, Latvija.
19. Salms G., Skagers A., Priednieks J., Zigurs G., Berzina-Cimdina L. Quantitative radiodensitometry for estimation of implant integration in atrophic posterior maxilla // Stomatologija, 2007; 1(4):39-40, Abstracts of the Baltic Dental scientific Conference, November 08-11, 2008, Riga, Latvia.
20. Skagers A., Salms G., Salma I., Zigurs G., Pilmane M., Vetra J., Groma V., Berzina – Cimdina L. Augmentation of jaw with synthetic hydroxyapatite (HA) ceramics // Stomatologija, 2008; 10(5):14, Abstracts of the 3rd Baltic Scientific conference in Dentistry, November 6-8, 2008, Vilnius, Lithuania.
21. Skagers A., Salms G., Salma I., Zigurs G., Pilmane M., Vetra J., Groma V., Feldmane L. Application of synthetic calcium phosphate bioceramic materials in oral and maxillofacial surgery // Abstracts of the 7th Scanbalt forum & Scanbalt biomaterials days, September 24-26, 2008, Vilnius, Lithuania, p.44.
22. Salms G., Skagers A., Zigurs G., Groma V., Berzina-Cimdina L. Granules of synthetic porous hydroxyapatite (HA) ceramics for restoration of alveolar bone // Abstracts, p.132, Functional materials and nanotechnologies, April 2-4, 2007, Riga, Latvia
23. Skagers A., Salms G., Salma I., Feldmane L., Pilmane M., Groma V., Berzina L., Cimdins R. Histomorphological acceptance of synthetic hydroxyapatite granules by soft tissue of alveolar ridge // Stomatologija, 2006; 3:21-22, Abstracts of the 1st Baltic Scientific Conference in Dentistry, October 19-21, 2006, Tervis Spa, Parnu, Estonia.
24. Salms G., Skagers A., Priednieks J., Berzina L., Cimdins R. Radiodensity of alveolar bone and floor of maxillary sinus after sinus lift with granules of synthetic hydroxyapatite // Stomatologija, 2006; 3:30-32, Abstracts of the 1st Baltic Scientific Conference in Dentistry, October 19-21, 2006, Tervis Spa, Parnu, Estonia.

25. Zigurs G., Skagers A., Salms G., Berzina L., Cimdins R. Late prosthodontic outcomes after one stage sinus floor elevation with HAp granules and dental implants // Stomatologija, 2006; 1:46, Abstracts of the 8th Joint symposium Rostock – Riga, May 11-14, 2006., Jaunmoku Castle, Tume district, Latvia.
26. Sēja E., Černovskis G., Skaģers A., Šalms Ģ. Vēlīnie klīniskie rezultāti pacientiem pēc vienetapa augšžokļa dobuma paaugstināšanas operācijām // Tēzes, 50.lpp., RSU Medicīniskās nozares konference, 03.marts, 2006., Rīga, Latvija.
27. Sēja E., Skaģers A., Šalms Ģ., Bērziņa L., Cimdiņš R. Augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana ar biokeramikas granulām // Tēzes, 37.lpp., Latvijas Ārstu kongress, 16 – 18.jūnijs, 2005., Rīga, Latvija.

12.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. Salms G., Salma I., Pilmane M., Skagers A., Sokolova M. Integration of calcium phosphate bioceramics in maxillary sinus floor // oral presentation, conference Bioceramics and cells for reinforcement of bone, October 18-20, 2012, Riga, Latvia.
2. Salms G., Salma I., Pilmane M., Skagers A., Locs J., Berzina – Cimdina L. Bone regenerative potential after HAp implantation in to maxillary sinus using immunohistochemistry // poster presentation, The 3rd TERMIS world congress, Tissue engineering and regenerative medicine, September 5-8, 2012, Vienna, Austria.
3. Šalms Ģ., Skaģers A., Bīgestāns A., Korņevs E., Lauskis G., Žīgurs G., Griezns L., Ozoliņa S. Vēlīnie klīniskie rezultāti pēc vienmomenta augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas // mutisks referāts, RSU Zinātniskā konference, 2012., Rīga, Latvija.
4. Salms G., Salma I., Skagers A., Pilmane M., Locs J., Berzina-Cimdina L. Evaluation of maxillary bone quality before and after sinus lift operations using immunohistochemistry and computertommography // oral presentation, abstract, Int J Oral Maxillofac Surg, 2011; SUPPL.(11); Abstracts of The 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Santiago, Chile, November 1-4, 2011.

5. Salms G., Skagers A., Feldmane L., Pilmane M. Neimane L. Biopsy and 3D cone beam radiodensitometry in evaluation of hydroxyapatite (HAp)/tissue hybrid after maxillary sinus floor elevation // abstract, Bruges; Electronically Poster No 110, September 16-19, 2010, Bruges, Belgium.
6. Salms G., Skagers A., Feldmane L., Pilmane M., Neimane L. Cone beam 3D and histomorphological evaluation of HAp / tissue hybrid after maxillary sinus floor elevation // oral presentation, 7th congress of BAMPs, May 20-22, 2010, Riga, Latvia.
7. Šalms G., Neimane L., Skaģers A., Žīgurs G. Koniska stara datortomogrāfija augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas vēlino rezultātu izvērtēšanā // mutisks referāts, RSU Zinātniskā konference, 2010., Rīga, Latvija.
8. Salms G., Feldmane L., Skagers A. Biopsy of biomaterial/host tissue composite after maxillary sinus floor elevation // oral presentation, 10th Joint Symposium Rostock-Riga, May 07-10, 2009, Riga, Latvia.
9. Šalms G., Feldmane L., Skaģers A. Kaulaudus aizvietojošo biomateriālu integrācija augšžokļa dobuma pamatnē pēc biopsijas datiem // mutisks referāts, RSU Zinātniskā konference, 2009., Rīga, Latvija.
10. Salms G., Skagers A., Žīgurs G., Groma V., Berzina-Cimdina L. Granules of synthetic porous hydroxyapatite (HA) ceramics for restoration of alveolar bone // poster presentation, Functional materials and nanotechnologies, April 2-4, 2007, Riga, Latvia.
11. Salms G., Skagers A., Priednieks J., Berzina L., Cimdins R. Radiodensity of alveolar bone and floor of maxillary sinus after sinus lift with granules of synthetic hydroxyapatite // oral presentation, The 1st Baltic Scientific Conference in Dentistry, October 19-21, 2006, Tervis Spa, Parnu, Estonia.

13. PATEICĪBAS

Izsaku lielu pateicību zinātniskā darba vadītājiem Dr. habil. med., profesorei *Mārai Pilmanei* un Dr. habil. med., profesoram *Andrejam Skaģeram* par darba vadīšanu, konsultācijām, atbalstu un lielo pacietību darba tapšanā.

Paldies RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta darbiniekiem, it īpaši laborantei *Natālijai Morozai*, par lielo praktisko palīdzību darba morfoloģiskās sadaļas realizēšanā un inženierim *Jānim Brēdem* par palīdzību mikrofotogrāfiju fotografēšanā.

Liels paldies profesoram *Uldim Teibem* un *Irēnai Rogovskai* par palīdzību un konsultācijām darba rezultātu statistiskajā apstrādē un izvērtēšanā.

Paldies Stomatoloģijas institūta medicīnas māšai *Solveigai Ozoliņai* par palīdzību pacientu anketēšanas pētījuma veikšanā.

Sirsnīgs paldies *Ievai Greitānei* par palīdzību promocijas darba rediģēšanā.

Īpašs paldies manai ģimenei par neatsveramo palīdzību un patiesu ieinteresētību promocijas darbā.

14. PIELIKUMI

14.1. pielikums. Ētikas komisijas atļauja

Veidlapa Nr E-9 (2)

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. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Egils Korņevs	Dr.habil.med.	stomatologs
7. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
8. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Ģirts Šalms
RSU, Stomatoloģijas institūts

Pētījuma nosaukums: Kaulaudu aizvietojošo biomateriālu un titāna zobu implantātu integrācija atrofiska augšžokļa mugurējā daļā

Iesniegšanas datums: 19.01.2011.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids: Tiks apkopoti dati no pacientu ambulatorām kartēm un izsūtītas anketas lai iegūtu vēlīnu informāciju par pacientu dzīves kvalitāti pēc veiktās kompleksās ārstēšanas. Radioloģisko datu apkopošana.

(X) Pētījuma populācija: 450 stomatoloģiskie pacienti , kuriem veikta implantātu ievietošanas operācija, 30 pacienti, kuriem tiks ņemtas trepāna biopsijas.

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

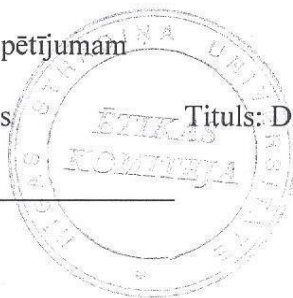
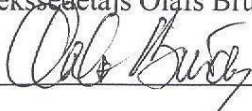
1. atļauja no iestādes vadības

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 20.01.2011.

14.2. pielikums. Pacientu aptaujas anketa

ANKETA

zobu implantācijas pacienta aptaujai

Cien. _____

RSU Stomatoloģijas institūtā Jums veikta _____

sistēmas implantātu ievietošana un /vai žokļa kaula pastiprināšana ar kaulaudus
aizvietojošu materiālu _____

Zobu implantācijas rezultātu izvērtēšanai lūdzu atbildēt uz sekojošiem jautājumiem
nosvītrotot nepareizo atbildi :

1. Vai kāds no ievietotajiem zobu implantātiem ir zaudēts Nē Jā
2. Ja zaudēts, tad cik _____ un kad _____
3. Vai ir kādi traucējumi implantāta atrašanās vietā (sāpes, asiņošana) Nē Jā
4. Vai uz implantātiem balstītā protēze ir stabila (implanta kustīgums) Nē Jā
5. Vai ir traucējumi no augšžokļa dobuma puses (paaugstināts jutīgums, sāpes) Nē Jā
6. Vai ir atdalījumi no deguna (izņemot akūtu infekciju, iesnu reizes) Nē Jā
7. Vai Jūs esat apmierināts(-a) ar implantātu funkcionalitāti Nē Jā
8. Vai Jūs esat apmierināts(-a) ar implantātu protēzes estētiku Nē Jā
9. Vai Jūs atkal izvēlētos ārstēšanos RSU/SI Mutes, sejas un žokļu klīnikā Nē Jā
10. Cik reizes gadā Jūs apmeklējat zobu higiēnistu

Jūsu komentāri

Ja Jums ir kādi traucējumi no implantātu vai uz tiem balstītās protēzes puses (bīstams ir protēzes kustīgums) lūdzu griezties Stomatoloģijas institūtā, 306.kabinetā uz bezmaksas konsultāciju un bezmaksas rentģenoloģisku izmeklējumu piesakoties pa telefonu 67455523.

Ja arī nekādu traucējumu nav atgādinām, ka vismaz divas reizes gadā jāveic mutes profesionālas higiēnas procedūra, ko iesakām pie zobu higiēnistiem Stomatoloģijas institūtā Zobu protezēšanas klīnikā iepriekš piesakoties pa telefonu 67455165 vai mobilo telefonu 27002892.

14.3. pielikums.

Tabula „Pacientu aptaujas anketas respondentu datu apkopojums”

Nr.	Dzimums	Vecums	Implantu skaits	Implanta veids	Biomateriāla veids
1.	siev.	31	1	Ankylos	Algipore
2.	vīr.	32	1	Semados	Algipore
3.	vīr.	32	2	Semados	Bone ceramic
4.	siev.	33	2	BH	Bio-Oss
5.	vīr.	34	1	Semados	Hap RTU
6.	siev.	35	1	BH	Bone ceramic
7.	siev.	35	1	Semados	Bio-Oss
8.	siev.	36	1	Semados	Hap RTU
9.	siev.	36	1	Semados	Hap RTU
10.	siev.	37	1	Semados	Algipore
11.	vīr.	37	2	BH	Bio-Oss
12.	vīr.	37	1	Ankylos	Algipore
13.	siev.	37	1	Semados	Algipore
14.	siev.	37	1	Semados	Algipore
15.	siev.	38	4	Semados	Algipore
16.	vīr.	39	2	Semados	Hap RTU
17.	siev.	39	2	Semados	Algipore
18.	siev.	40	1	Semados	Algipore
19.	siev.	40	3	Semados	Bio-Oss
20.	vīr.	40	1	Semados	Hap RTU
21.	siev.	40	1	Semados	Algipore
22.	siev.	42	2	Semados	Hap RTU
23.	siev.	42	2	Semados	Bio-Oss
24.	siev.	42	2	Semados	Algipore
25.	siev.	42	2	Semados	Bio-Oss
26.	vīr.	42	2	Semados	Hap RTU
27.	siev.	43	2	Semados	Algipore
28.	siev.	43	2	BH	Bio-Oss
29.	vīr.	43	3	Ankylos	Algipore
30.	siev.	43	2	BH	Bio-Oss
31.	siev.	43	2	Xive	Bio-Oss

Nr.	Dzimums	Vecums	Implantu skaits	Implanta veids	Biomateriāla veids
32.	siev.	43	2	Xive	Bio-Oss
33.	siev.	43	1	Semados	Algipore
34.	siev.	44	2	Xive	Algipore
35.	vīr.	44	4	Semados	Hap RTU
36.	vīr.	44	1	Ankylos	Algipore
37.	siev.	44	5	Semados/Xive	Hap RTU
38.	siev.	45	2	Semados	Hap RTU
39.	vīr.	45	2	Semados	Hap RTU
40.	siev.	45	1	Semados	Algipore
41.	siev.	46	1	Semados	Bone ceramic
42.	siev.	46	2	Semados	Algipore
43.	vīr.	46	1	Semados	Hap RTU
44.	siev.	46	2	Semados	Hap RTU
45.	vīr.	46	2	Semados	Algipore
46.	siev.	47	1	Ankylos	Hap RTU
47.	siev.	47	2	Semados	Bone ceramic
48.	siev.	47	2	Ankylos	Cerasorb
49.	vīr.	47	5	Semados	Algipore
50.	vīr.	48	1	Ankylos	Algipore
51.	vīr.	48	6	BH	Bio-Oss
52.	siev.	48	2	Semados	Hap RTU
53.	siev.	48	1	Semados	Hap RTU
54.	siev.	48	2	Semados	Bone ceramic
55.	vīr.	49	1	Semados	Hap RTU
56.	vīr.	50	2	Semados	Algipore
57.	vīr.	50	2	Semados	Algipore
58.	siev.	50	1	Semados	Algipore
59.	vīr.	51	2	Ankylos	Algipore
60.	siev.	51	2	Xive	Algipore
61.	vīr.	51	2	Ankylos	Algipore
62.	siev.	51	2	Semados	Algipore
63.	siev.	51	2	Xive	Bio-Oss
64.	vīr.	51	4	Semados	Algipore

Nr.	Dzimums	Vecums	Implantu skaits	Implanta veids	Biomateriāla veids
65.	siev.	51	2	Xive	Bio-Oss
66.	vīr.	51	4	Semados	Algipore
67.	siev.	52	1	Ankylos	Algipore
68.	siev.	52	3	Semados	Bone ceramic
69.	vīr.	52	4	Semados	Hap RTU
70.	siev.	52	1	Ankylos	Cerasorb
71.	siev.	52	1	Ankylos	Hap RTU
72.	siev.	52	2	Semados	Hap RTU
73.	siev.	52	1	Semados	Algipore
74.	siev.	52	1	Semados	Bone ceramic
75.	vīr.	53	2	Semados	Algipore
76.	siev.	53	1	Semados	Hap RTU
77.	siev.	53	2	BH	Bone ceramic
78.	siev.	53	2	Semados	Algipore
79.	siev.	54	3	Semados	Hap RTU
80.	siev.	54	2	Xive	Hap RTU
81.	siev.	54	1	Semados	Hap RTU
82.	vīr.	54	1	Semados	Hap RTU
83.	vīr.	55	5	Semados	Hap RTU
84.	vīr.	55	1	Semados	Hap RTU
85.	siev.	55	2	Semados	Algipore
86.	vīr.	55	2	Semados	Algipore
87.	vīr.	55	2	Semados	Algipore
88.	siev.	55	1	Ankylos	Bone ceramic
89.	siev.	55	1	Semados	Hap RTU
90.	vīr.	55	3	Semados	Hap RTU
91.	vīr.	55	1	Semados	Hap RTU
92.	vīr.	55	4	Semados	Hap RTU
93.	vīr.	56	4	Ankylos	Cerasorb
94.	siev.	56	2	Xive	Algipore
95.	siev.	56	2	Semados	Hap RTU
96.	siev.	56	2	Semados	Algipore
97.	vīr.	56	2	Xive	Algipore

Nr.	Dzimums	Vecums	Implantu skaits	Implanta veids	Biomateriāla veids
98.	siev.	56	2	Semados	Hap RTU
99.	siev.	56	2	Semados	Algipore
100.	vīr.	57	2	Semados	Hap RTU
101.	siev.	57	2	Semados	Hap RTU
102.	vīr.	57	1	Semados	Algipore
103.	siev.	57	2	Semados	Algipore
104.	siev.	57	1	Semados	Bone ceramic
105.	siev.	58	1	Semados	Algipore
106.	siev.	58	2	Semados	Algipore
107.	siev.	58	3	Semados	Algipore
108.	siev.	58	3	Semados	Algipore
109.	siev.	58	2	Semados	Bone ceramic
110.	vīr.	59	2	BH	Bone ceramic
111.	vīr.	59	3	Semados	Algipore
112.	siev.	59	2	Semados	Algipore
113.	siev.	59	2	Ankylos	Cerasorb
114.	siev.	59	2	Xive	Algipore
115.	siev.	60	1	Semados	Algipore
116.	siev.	60	2	BH	Bone ceramic
117.	vīr.	60	2	Ankylos	Bio-Oss
118.	siev.	61	2	Semados	Algipore
119.	siev.	61	4	Semados	Algipore
120.	siev.	61	1	Semados	Algipore
121.	vīr.	61	2	Semados	Algipore
122.	siev.	62	4	Semados	Algipore
123.	vīr.	62	2	Semados	Hap RTU
124.	siev.	63	2	Semados	Algipore
125.	siev.	63	1	Ankylos	Algipore
126.	vīr.	63	2	BH	Algipore
127.	siev.	63	1	Ankylos	Algipore
128.	vīr.	63	1	Semados	Algipore
129.	vīr.	63	4	Semados	Algipore
130.	siev.	63	1	Ankylos	Algipore

Nr.	Dzimums	Vecums	Implantu skaits	Implanta veids	Biomateriāla veids
131.	siev.	64	2	Semados	Algipore
132.	vīr.	64	2	Semados	Algipore
133.	vīr.	65	4	Semados	Bone ceramic
134.	siev.	66	1	Semados	Hap RTU
135.	vīr.	66	3	Semados	Hap RTU
136.	vīr.	68	5	Semados	Hap RTU
137.	vīr.	68	1	Semados	Hap RTU
138.	siev.	68	2	Semados	Algipore
139.	vīr.	68	1	Ankylos	Algipore
140.	siev.	68	2	BH	Bone ceramic
141.	vīr.	68	4	Semados	Algipore
142.	siev.	68	2	Semados	Hap RTU
143.	siev.	69	1	Semados	Hap RTU
144.	vīr.	69	2	Semados	Algipore
145.	siev.	70	1	Semados	Hap RTU
146.	siev.	71	2	Semados	Hap RTU
147.	vīr.	71	4	Semados	Algipore
148.	vīr.	72	1	Semados	Algipore
149.	siev.	72	4	Semados	Bone ceramic
150.	siev.	72	1	Semados	Hap RTU
151.	vīr.	74	1	Ankylos	Algipore

14.4. pielikums. LR patents



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

⑪ **LV 14171 B**

⑤① Int.Cl **A61C8/00**
A61F2/28
C01B25/32

Latvijas patents uz izgudrojumu
2007. g. 15. februāra Latvijas Republikas likums



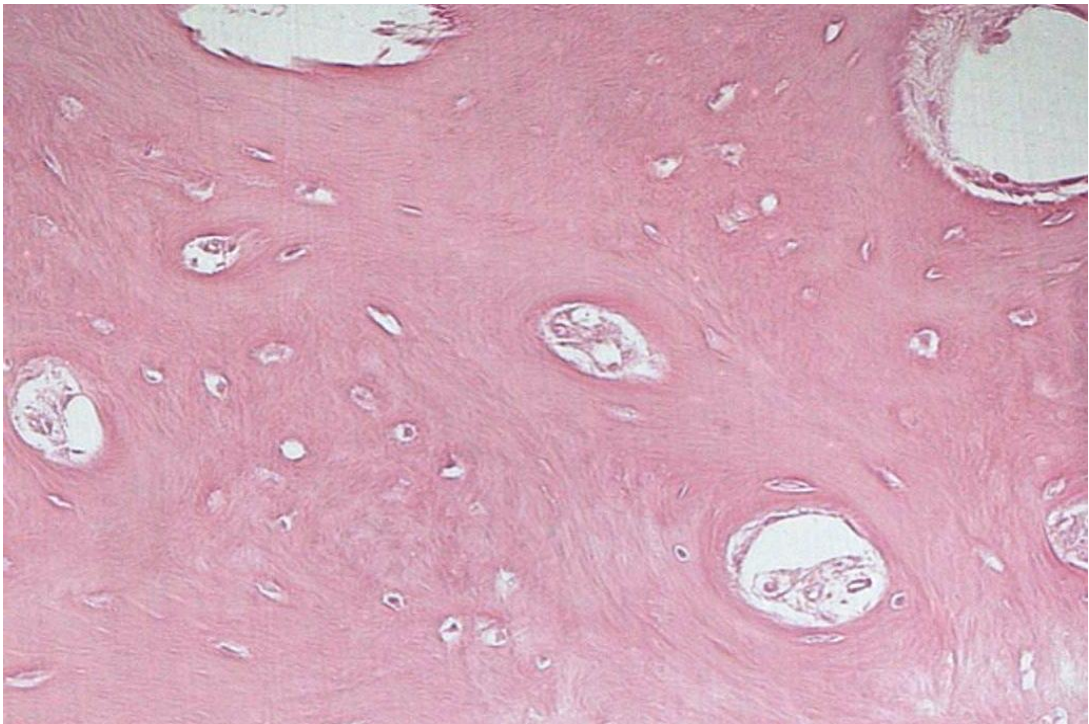
Īsziņas

②① Pieteikuma numurs:	P-10-30	⑦③ Īpašnieks(i):	RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE; Dzirciema iela 16, Rīga LV-1007, LV; Andrejs SKAĢERS; Mazā Jelgavas iela 18-33, Jūrmala LV-2010, LV
②② Pieteikuma datums:	11.03.2010	⑦② Izgudrotājs(i):	Andrejs SKAĢERS (LV), Līga BĒRZIŅA-CIMDIŅA (LV), Ģirts ŠALMS (LV), Jānis VĒTRA (LV)
④① Pieteikuma publikācijas datums:	20.06.2010		
④⑤ Patenta publikācijas datums:	20.09.2010		
		⑦④ Pilnvarotais vai pārstāvis:	Ludmila IVANOVA; Dzirciema iela 16, Rīga LV-1007, LV

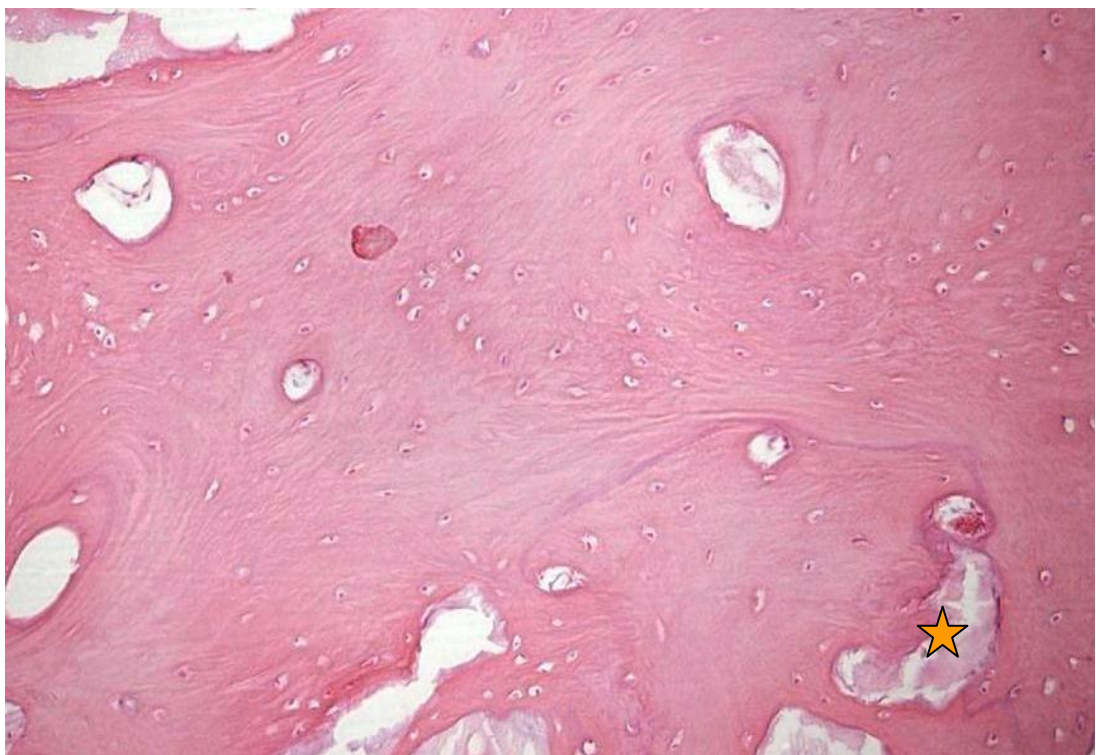
⑤④ Virsraksts: **LĪDZEKLIS KAULAUDU REZORBCIJAS UN ATROFIJAS RAŠANĀS NOVĒRŠANAI
ENDOPROTEZĒŠANĀ**

⑤⑦ Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz implantu ievietošanas procedūrām, proti, uz materiāliem kaulaudu atrofijas novēršanai „osteoporozes kritiskajās zonās” locītavu un mugurkaula endoprotezēšanas un zobu implantācijas gadījumos. Kaulaudu rezorbcijas un atrofijas novēršanai izmanto hidroksiapatītu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

14.5. pielikums. Mikrofotogrāfijas



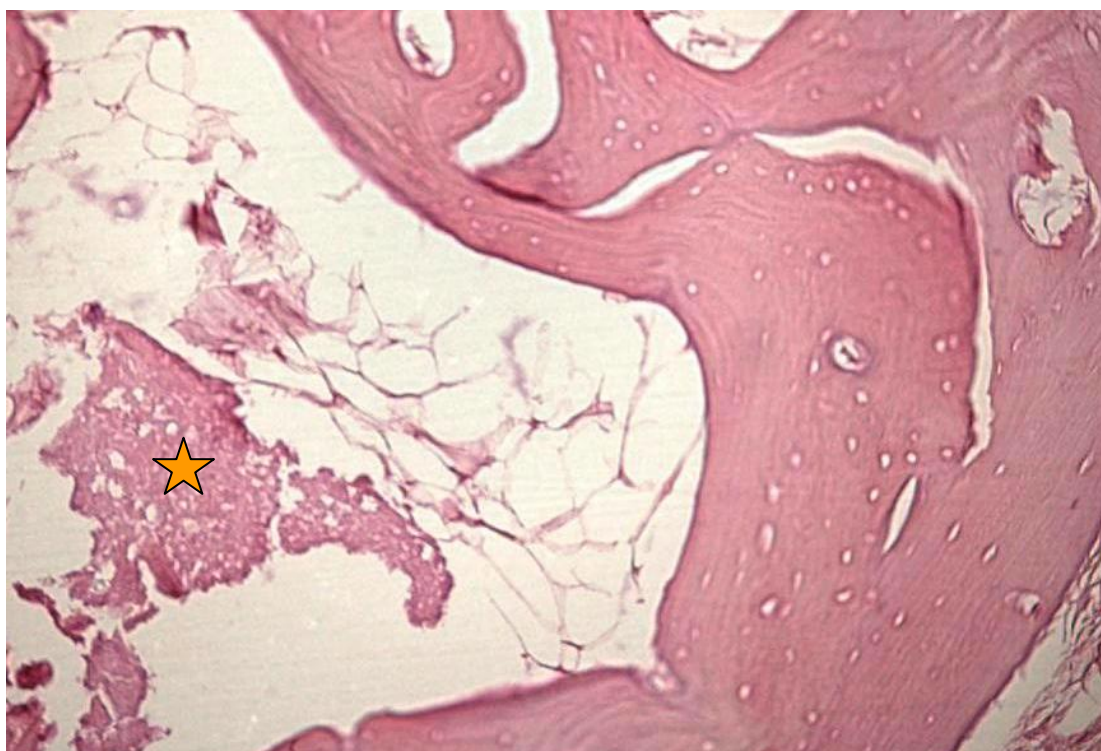
1. mikrofotogrāfija. Augšžokļa alveolārā izauguma kaulaudi pirms biomateriāla implantācijas (hem/eo, x 100), sieviete, 55 gadus veka



2. mikrofotogrāfija. Augšžokļa kaulaudi un implantētais biomateriāls Bio-Oss. Laba biomateriāla (zvaigznīte) oseointegrācija (hem/eo, x 100), sieviete, 55 gadus veka



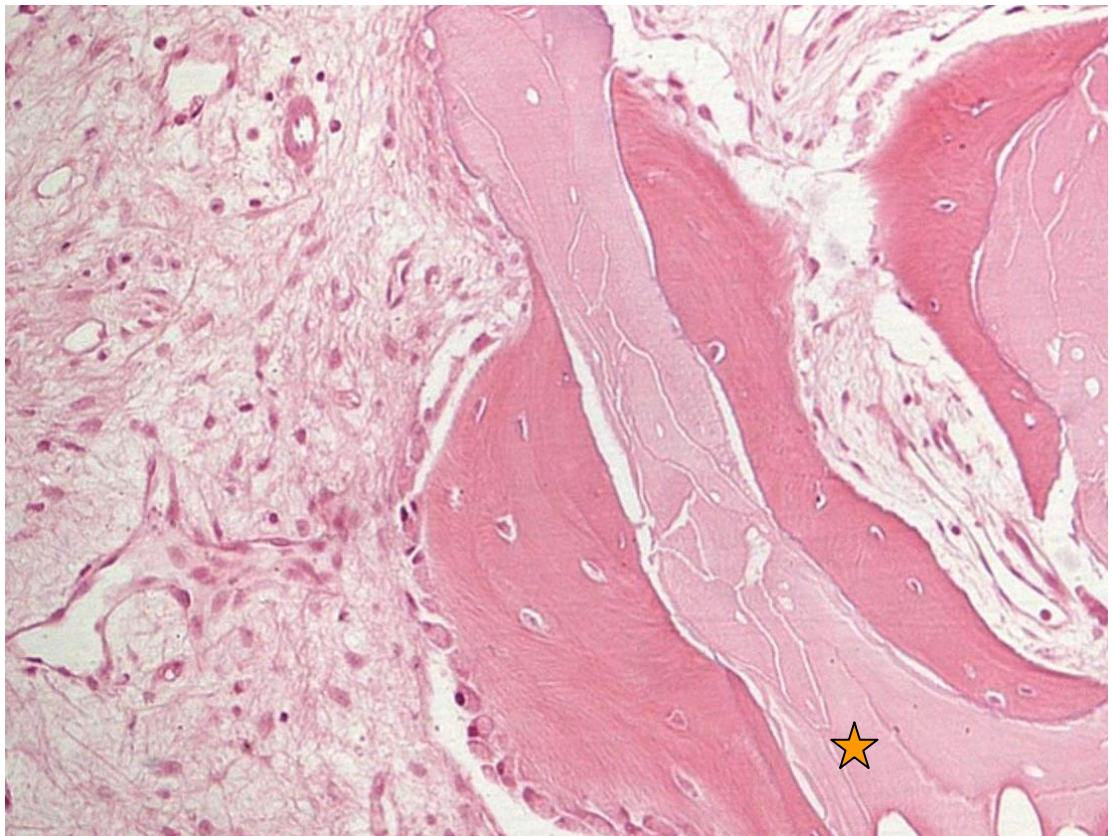
3. mikrofotogrāfija. Laba Bio-Oss granulū (zvaigznīte) integrācija bez iekaisuma šūnu klātbūtnes ap augšžokļa alveolārā izauguma kaulaudiem (hem/eo, x 100), sieviete, 55 gadus veca



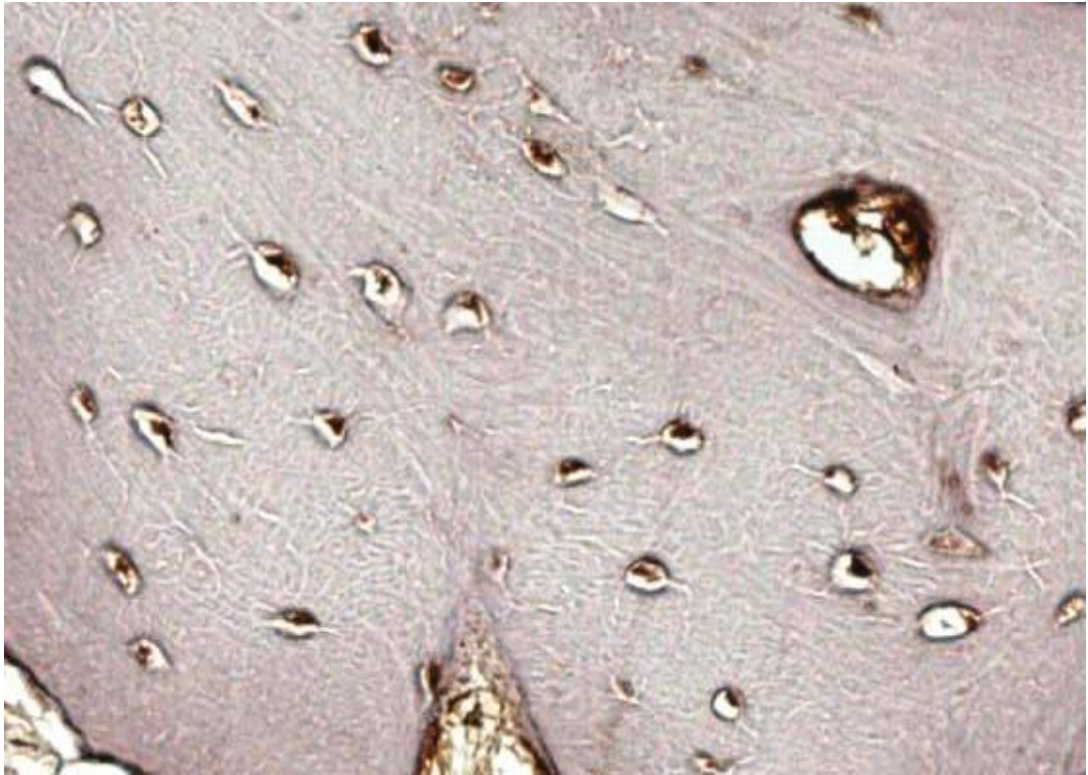
4. mikrofotogrāfija. Augšžokļa kaulaudi un implantētais biomateriāls HAp (zvaigznīte), redzama saistaudu izaugšana starp biomateriālu un kaulaudiem (hem/eo, x 100), vīrietis, 42 gadus vecs



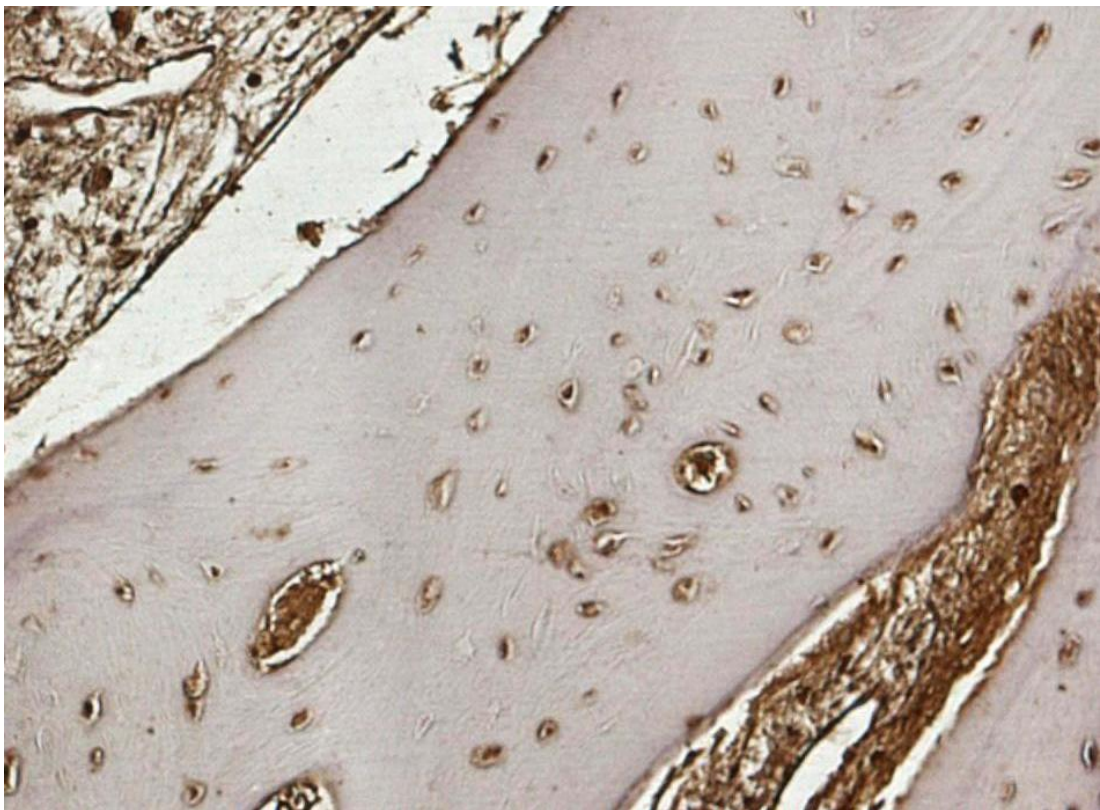
5. mikrofotogrāfija. Augšžokļa kaulaudi un implantētais biomateriāls Tutodent (zvaigznīte). Saistaudu icaugšana starp biomateriālu un kaulaudiem (hem/eo, x 100), vīrietis, 56 gadus vecs



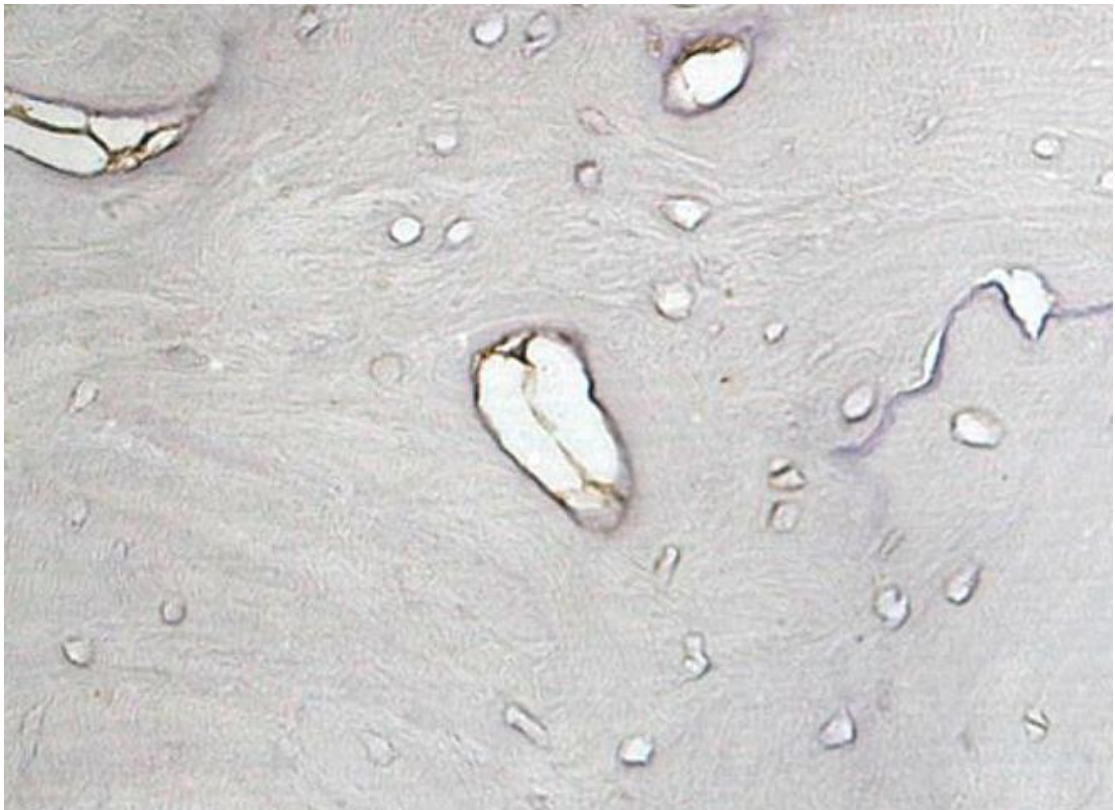
6. mikrofotogrāfija. Kaulaudi un implantētais biomateriāls Bio-Oss (zvaigznīte). Fibrozu audu veidošanās, redzami osteoblasti un jaunveidotais kauls ap biomateriālu (hem/eo, x 100), sieviete, 65 gadus veca



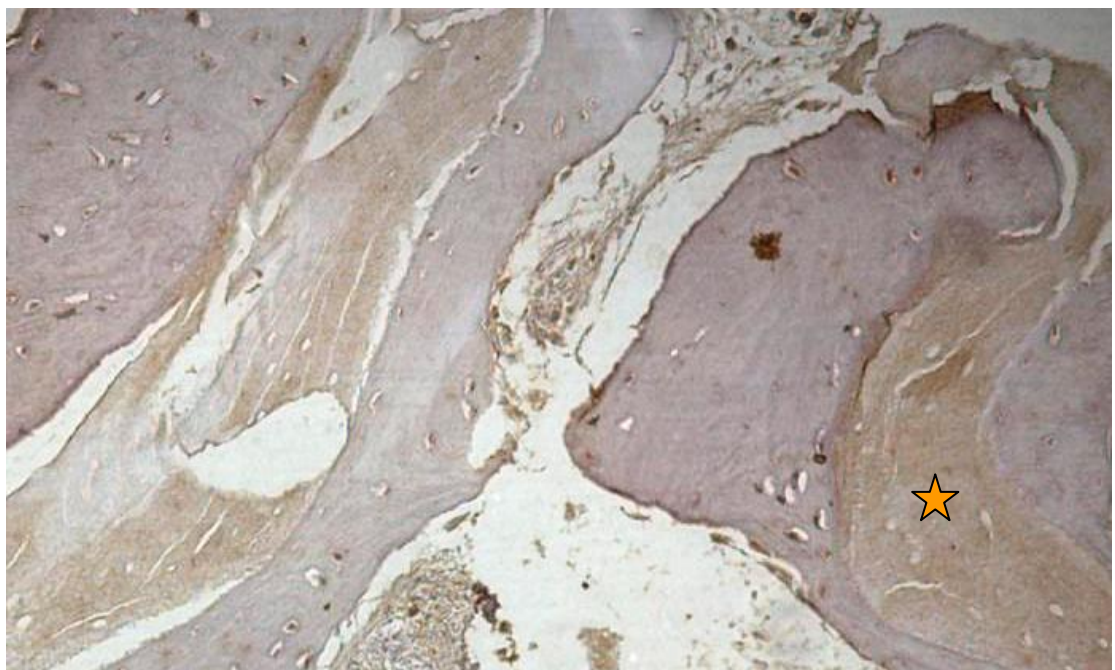
7. mikrofotogrāfija. Daudz BMP 2/4 saturošas šūnas alveolārā izauguma kaulā pirms biomateriāla implantācijas (BMP 2/4 IMH, x 200), sieviete, 40 gadus veka



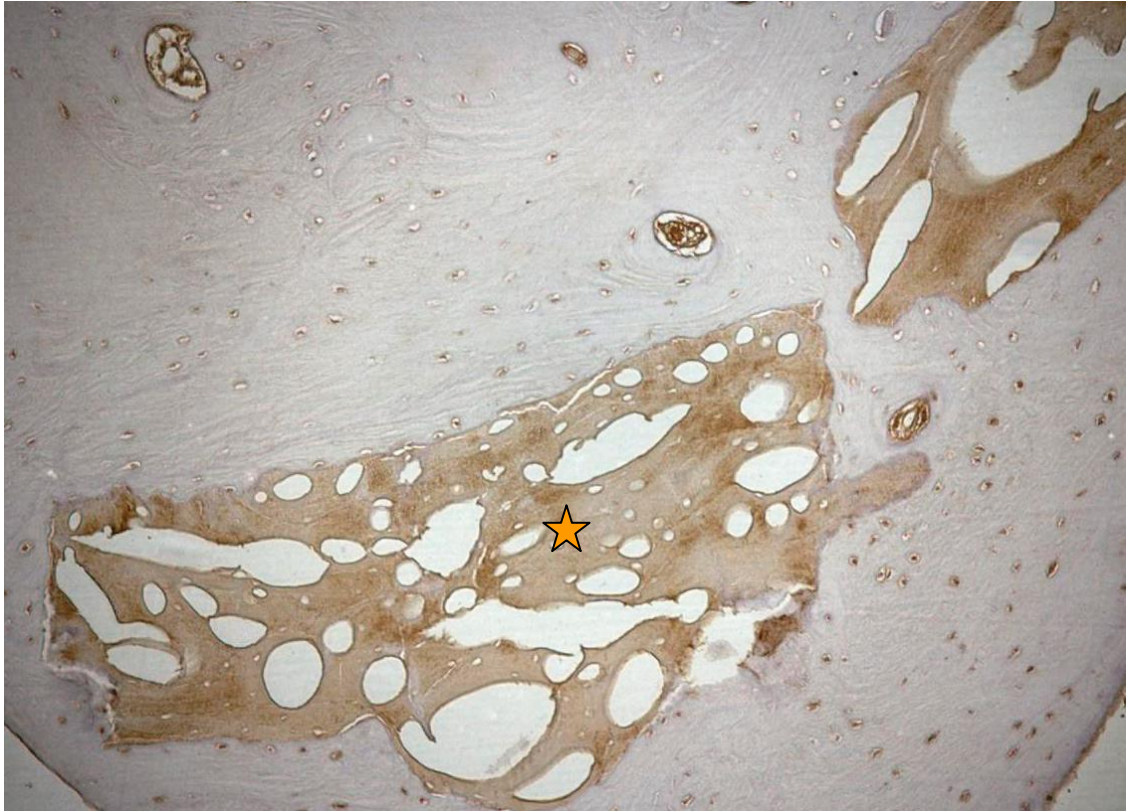
8. mikrofotogrāfija. Daudz BMP 2/4 saturošas šūnas augšžokļa alveolārā izauguma kaulā pirms implantācijas, ieskaitot osteoblastus (BMP 2/4 IMH, x 200), sieviete, 40 gadus veka



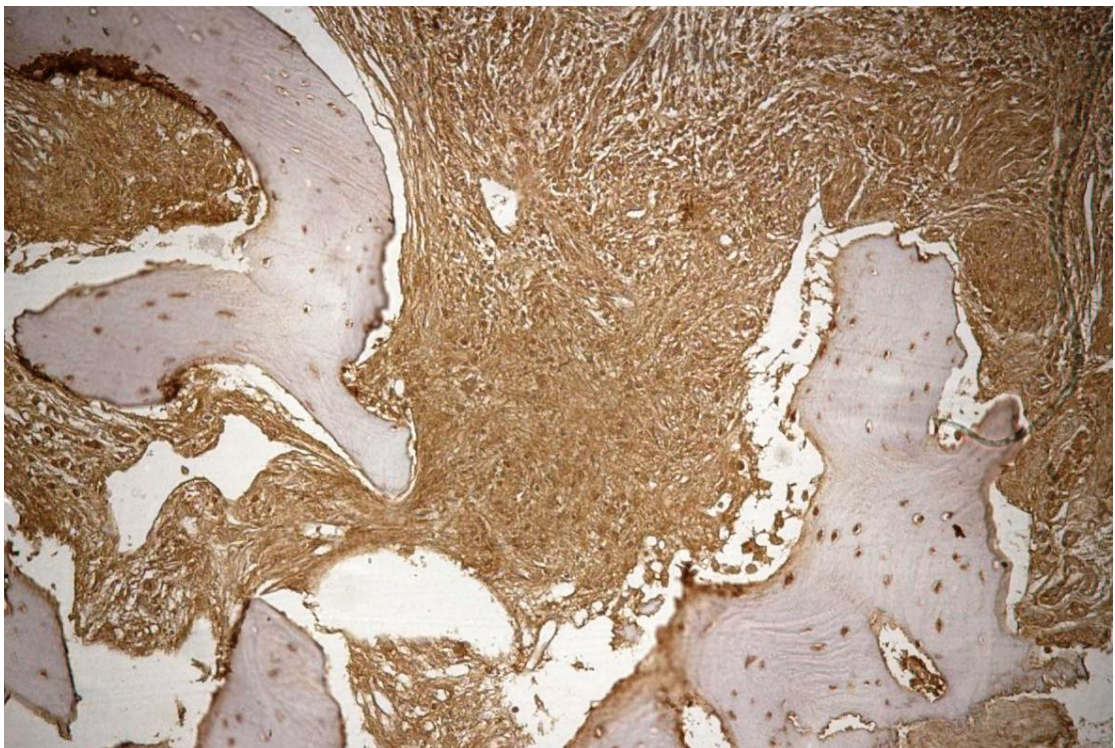
9. mikrofotogrāfija. Ļoti maz BMP 2/4 saturošas šūnas bioptātā pēc HAp granulu implantācijas (BMP 2/4 IMH, x 100), vīrietis, 42 gadus vecs



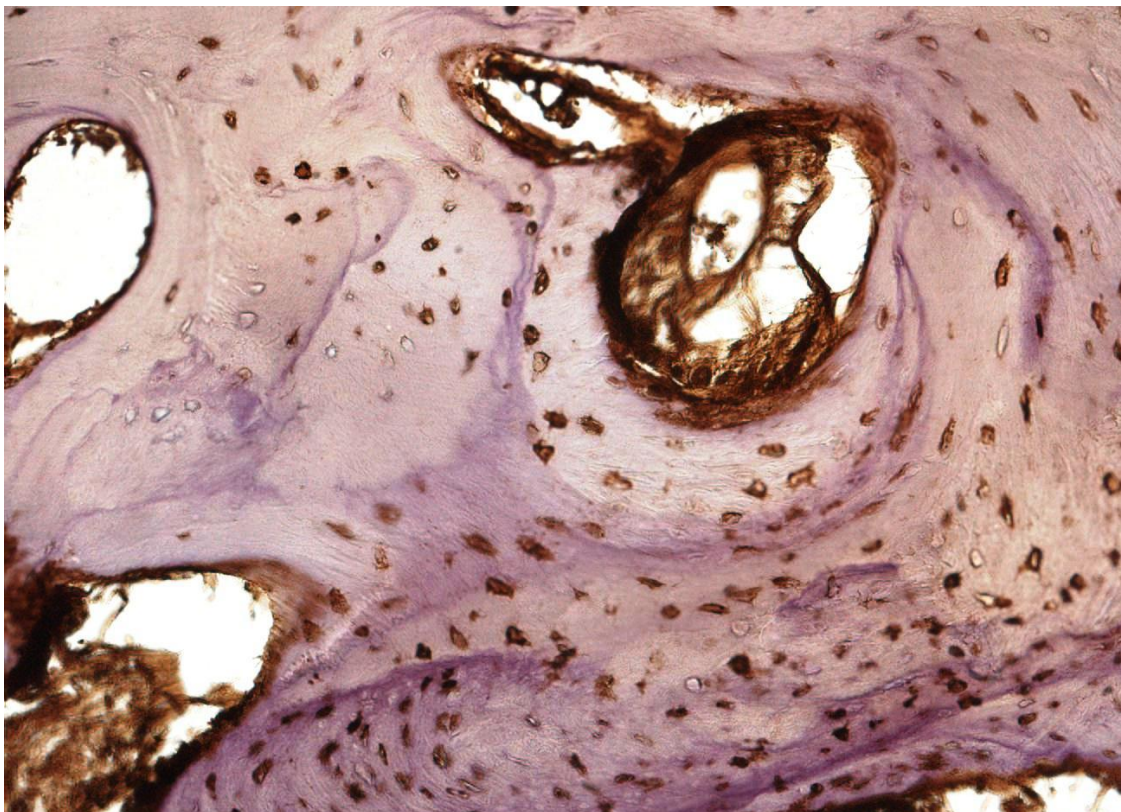
10. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz BMP 2/4 saturošas šūnas pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas. Neliela saistaudu proliferācija (BMP 2/4 IMH, x 100), vīrietis, 55 gadus vecs



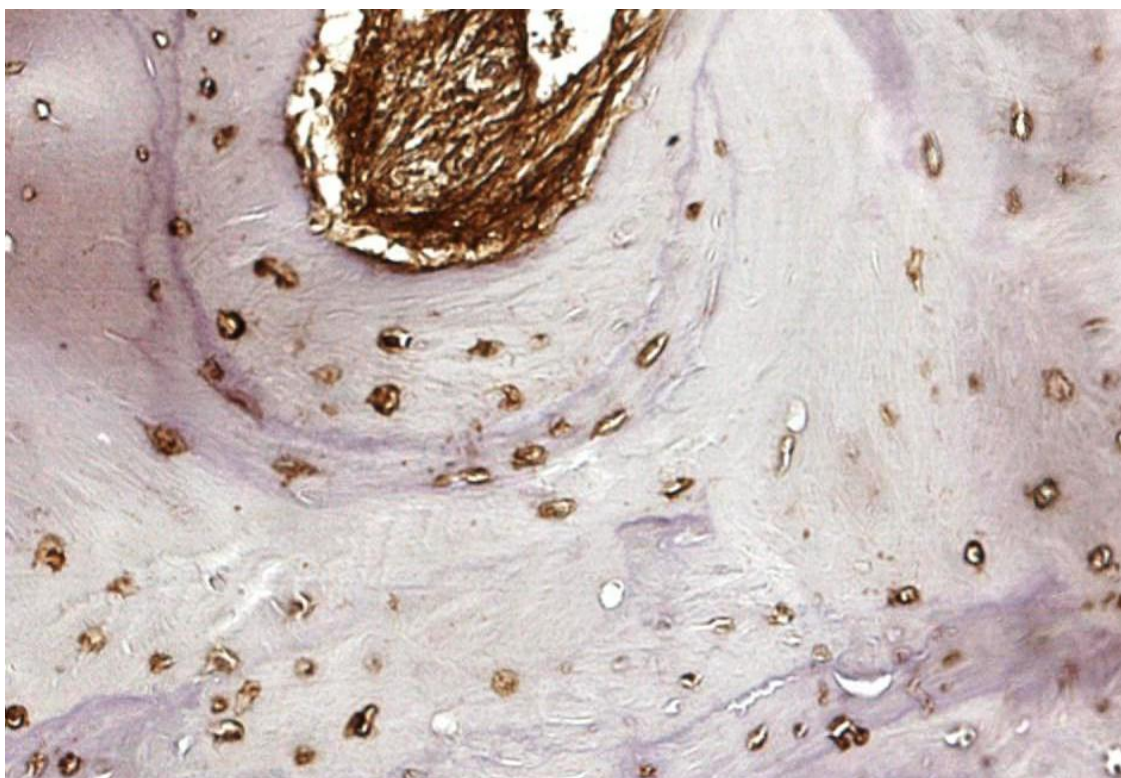
11. mikrofotogrāfija. Daudz BMP 2/4 saturošas šūnas pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (BMP 2/4 IMH, x 100), sieviete, 55 gadus veca



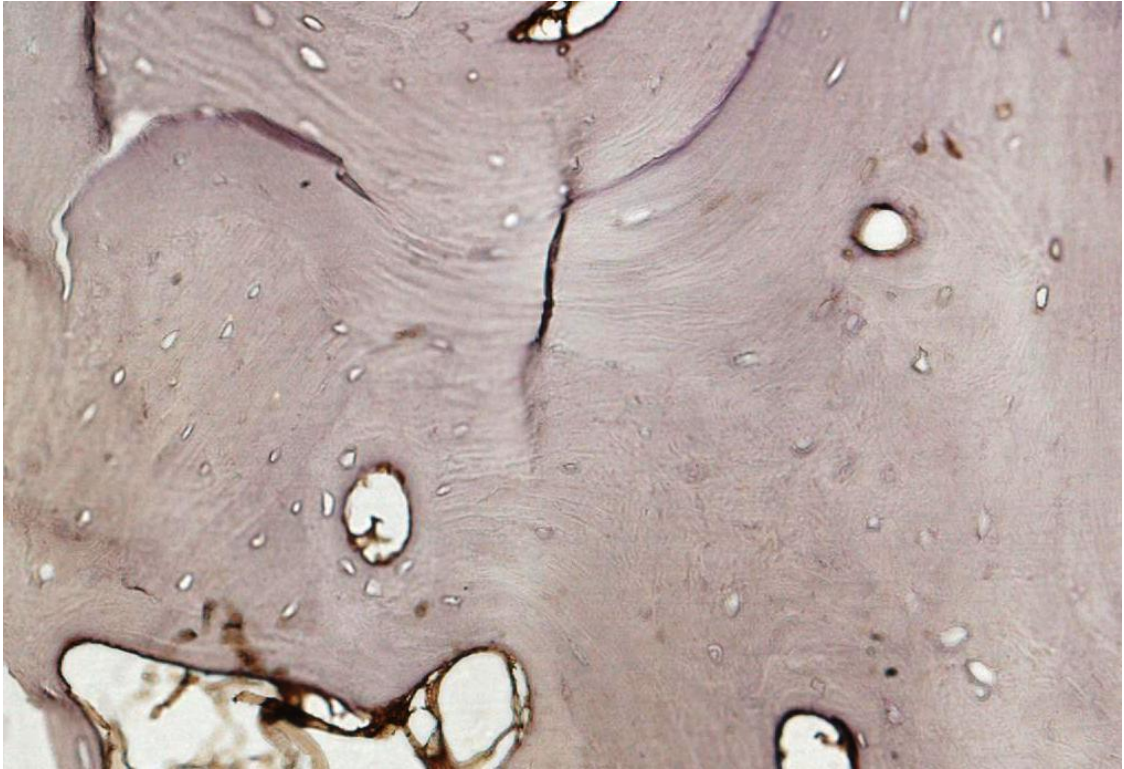
12. mikrofotogrāfija. Daudz BMP 2/4 saturošas šūnas pēc Bio-Oss implantācijas. Izteikta saistaudu proliferācija (BMP 2/4 IMH, x 100), vīrietis, 55 gadus vecs



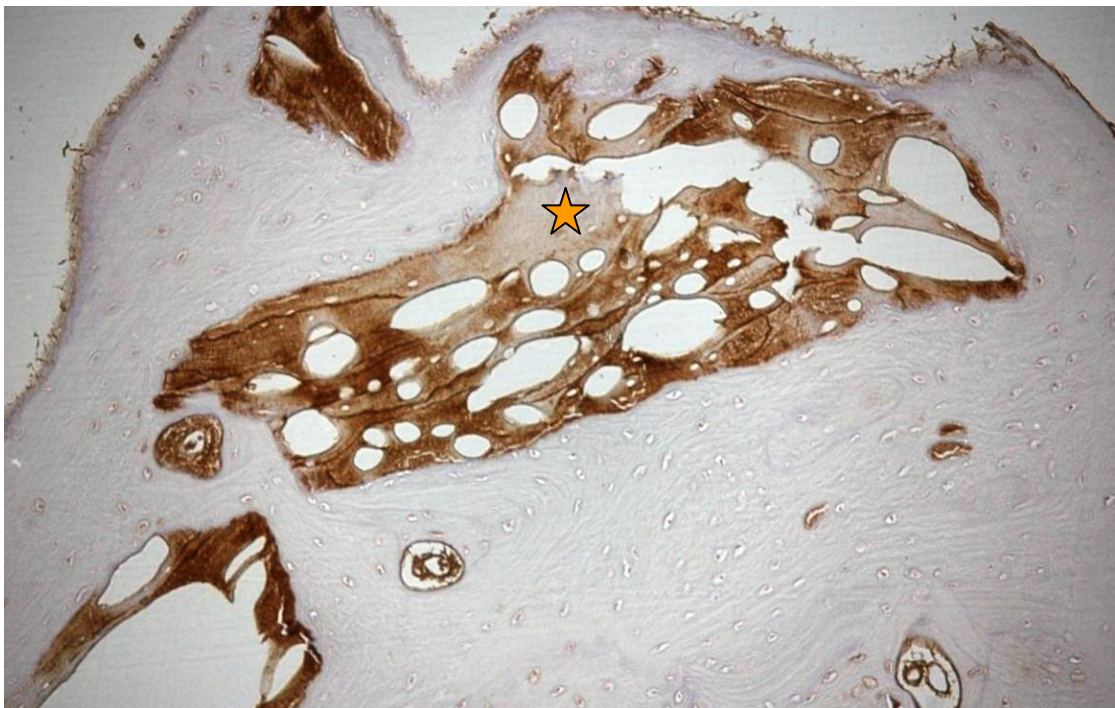
13. mikrofotogrāfija. Daudz TGF β saturošas šūnas augšžokļa alveolārā izauguma kaulā pirms biomateriāla implantācijas (TGF β IMH, x 200), sieviete, 60 gadus veca



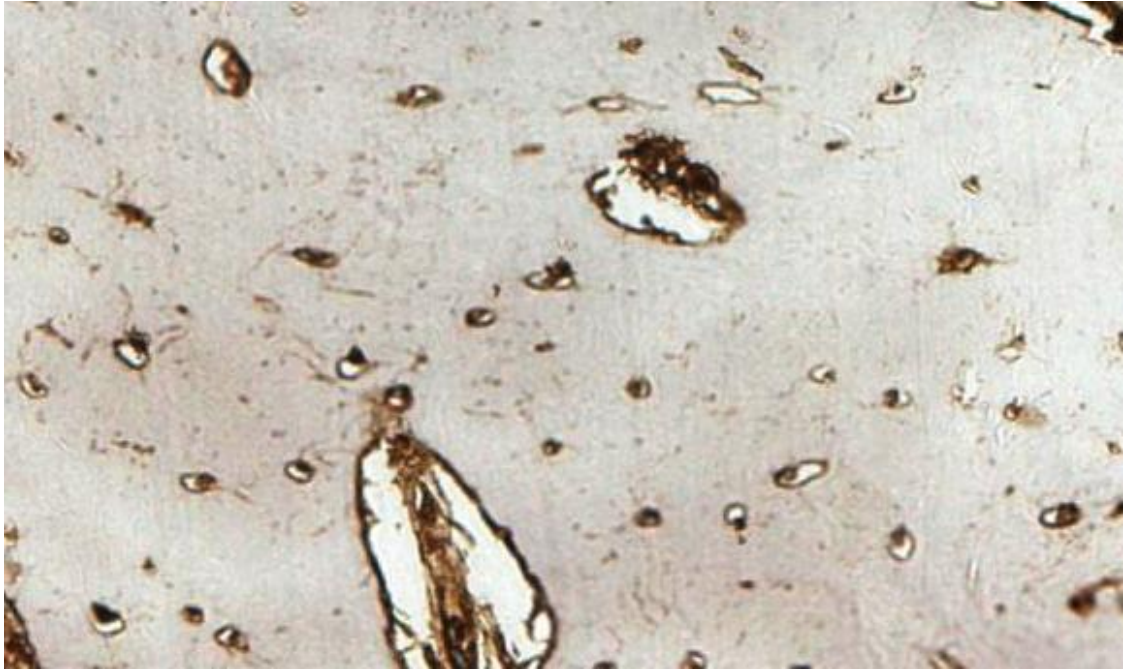
14. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz šūnu satur TGF β pirms biomateriāla implantācijas (TGF β IMH, x 200), sieviete, 45 gadus veca



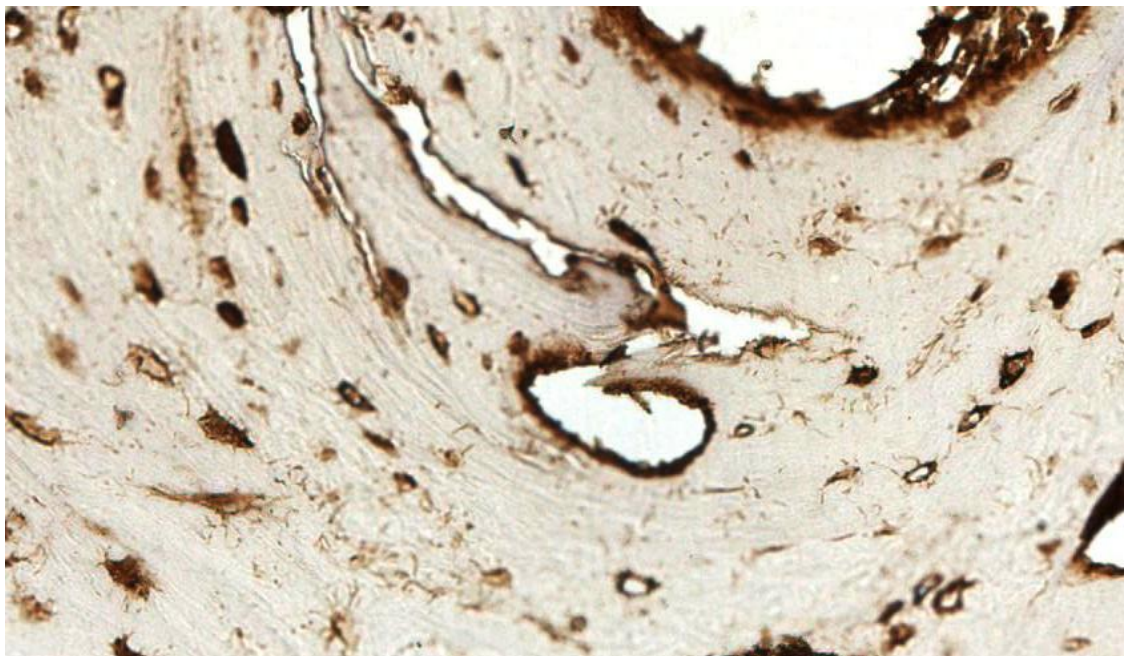
15. mikrofotogrāfija. TGF β saturošu šūnu iztrūkums kaulaudos pēc HAp implantācijas (TGF β IMH, x 200), vīrietis, 42 gadus vecs



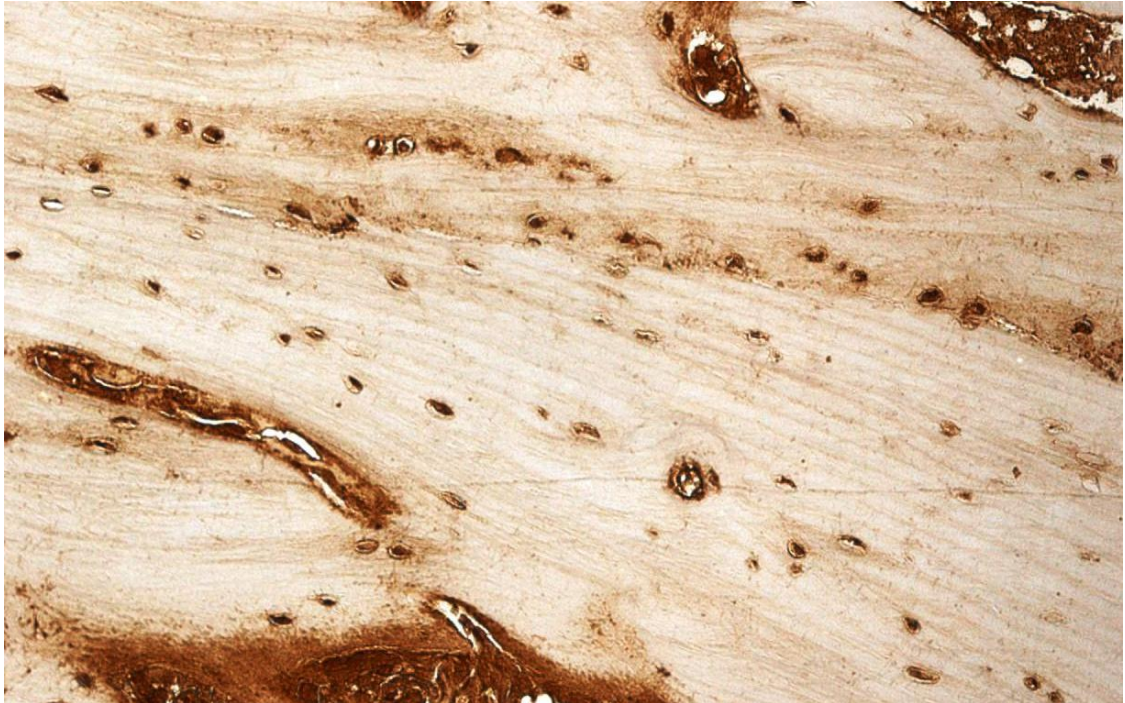
16. mikrofotogrāfija. Maz TGF β saturošas šūnas kaulaudos pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (TGF β IMH, x 200), sieviete, 55 gadus veca



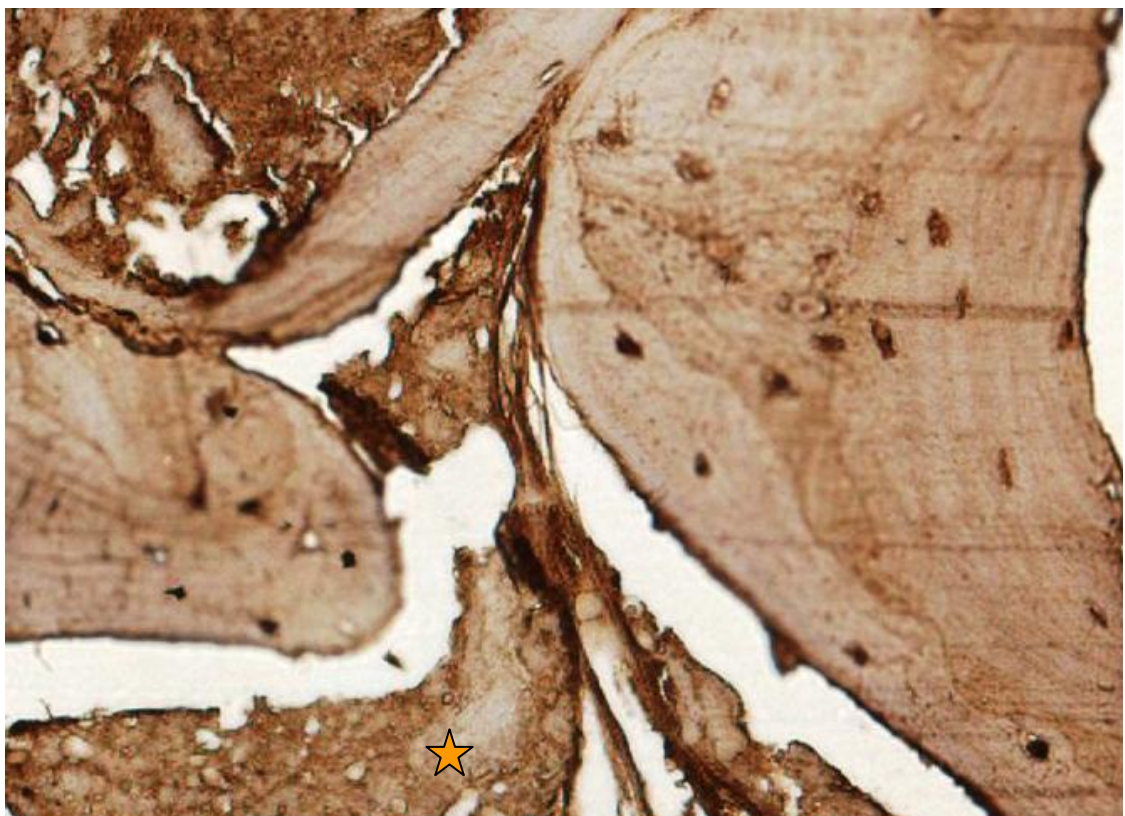
17. mikrofotogrāfija. Daudz TGFβ saturošu osteocītu pēc Bio-Oss implantācijas (TGF β IMH, x 400), sieviete, 40 gadus veka



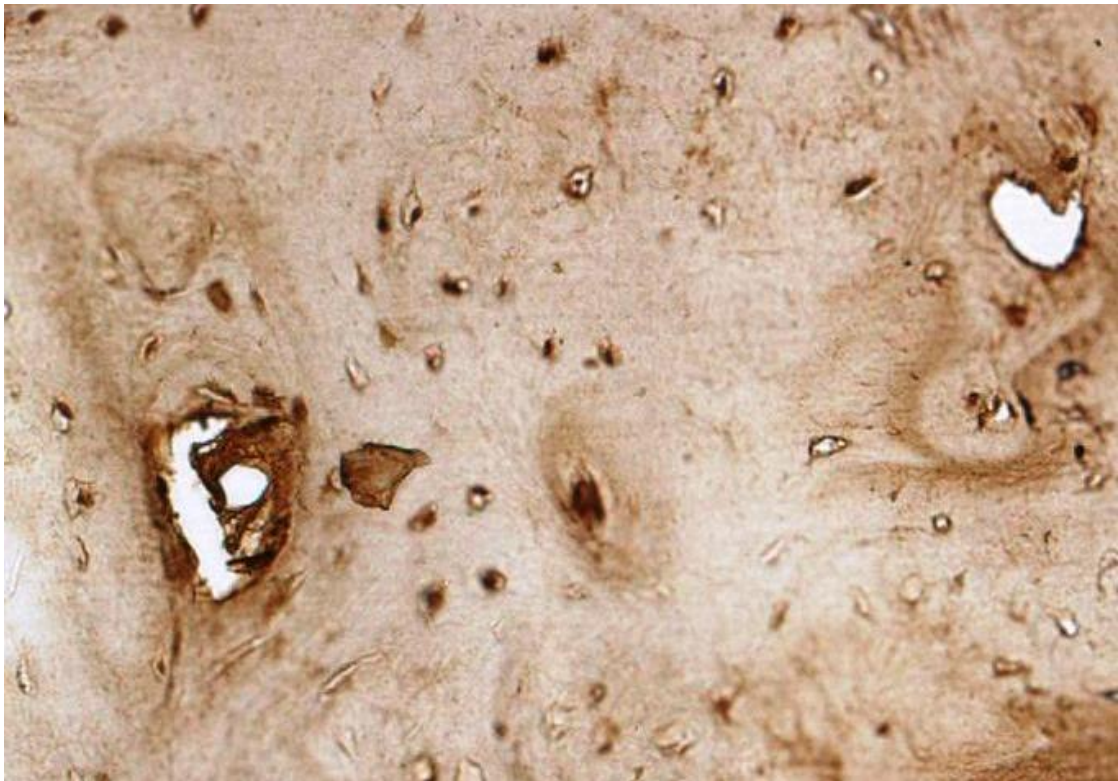
18. mikrofotogrāfija. Daudz TGFβ saturošu osteoblastu un osteocītu pēc Bio-Oss implantācijas (TGF β IMH, x 200), sieviete, 55 gadus veka



19. mikrofotogrāfija. Ļoti daudz osteopontīnu saturošas šūnas žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (OP IMH, x 200), sieviete, 56 gadus veca



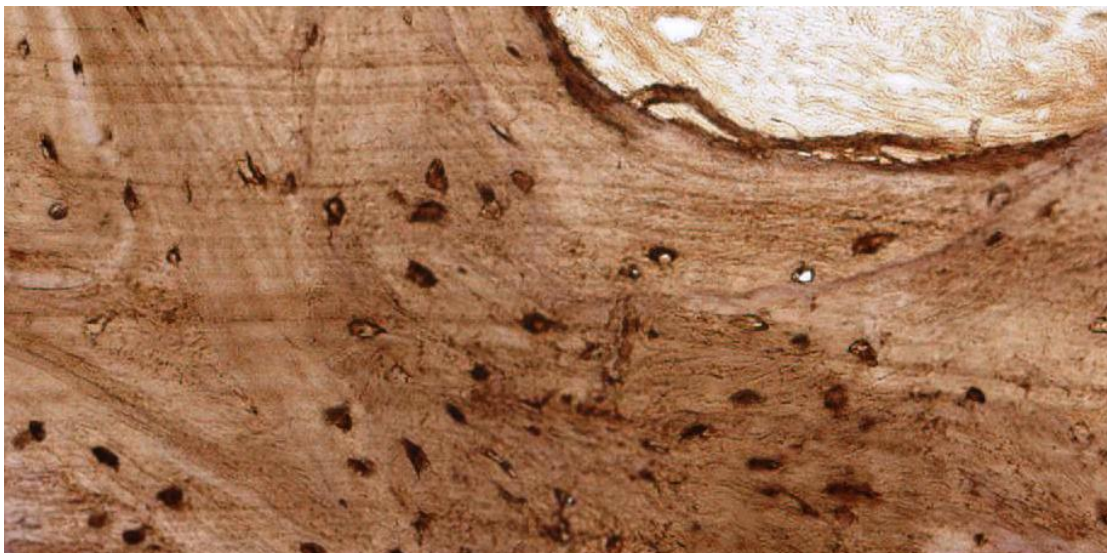
20. mikrofotogrāfija. Daudz osteopontīnu saturošas kaulaudu šūnas pēc Tutodent (zvaigznīte) implantācijas (OP IMH, x 200), vīrietis, 55 gadus vecs



21. mikrofotogrāfija. Ļoti daudz osteopontīnu saturošu osteocītu pēc Bio-Oss implantācijas (OP IMH, x 200), sieviete, 55 gadus veka



22. mikrofotogrāfija. Ļoti maz osteokalcīnu saturošas šūnas žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (OC IMH, x 200), vīrietis, 42 gadus vecs



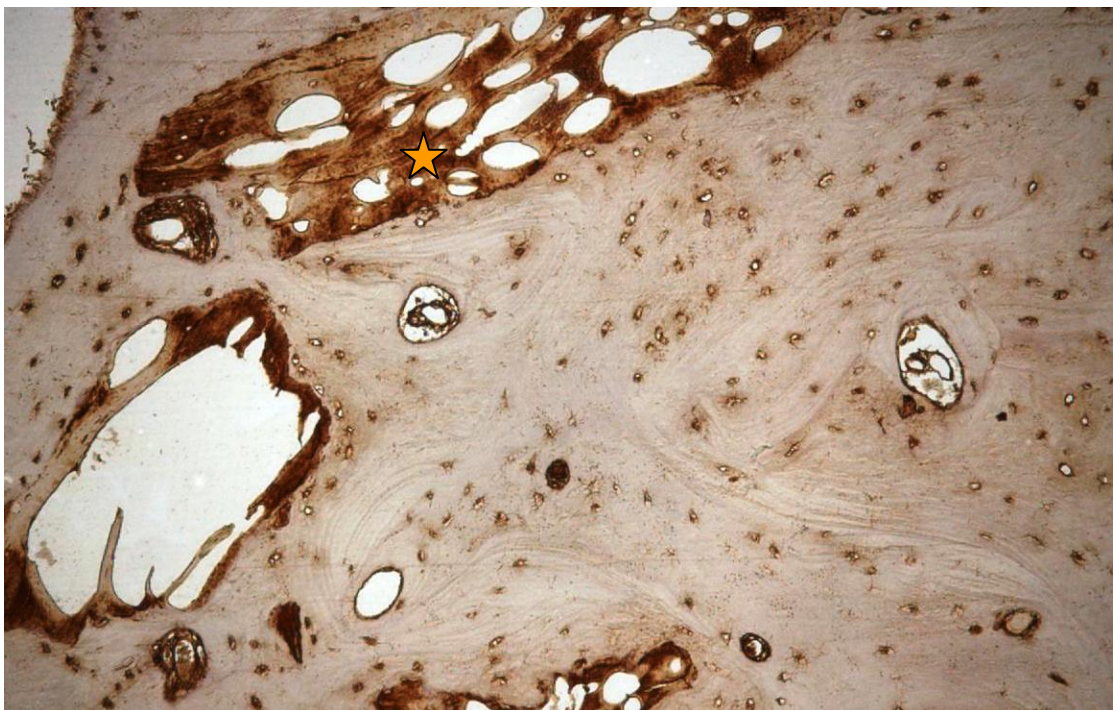
23. mikrofotogrāfija. Daudz OC saturošas šūnas kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas (OC IMH, x 200), sieviete, 60 gadus veca



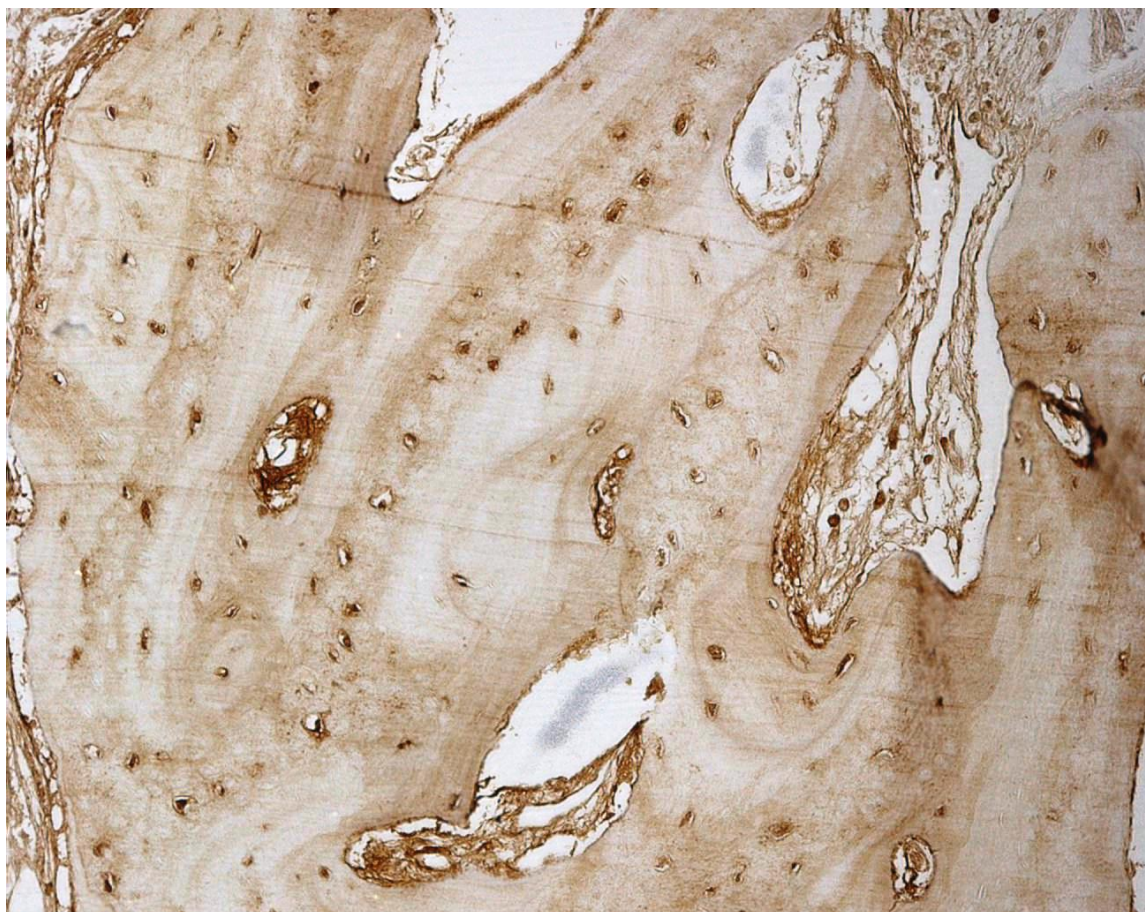
24. mikrofotogrāfija. Ļoti daudz OC saturošas šūnas pirms biomateriāla implantācijas (OC IMH, x 200), sieviete, 40 gadus veca



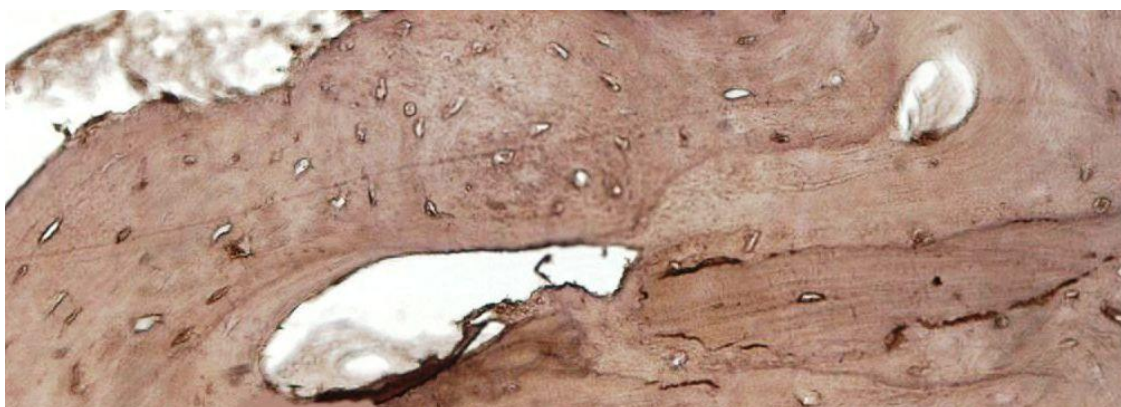
25. mikrofotogrāfija. Ļoti daudz osteokalcīnu saturošas šūnas žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas, ieskaitot osteogēnās šūnas (OC IMH, x 250), sieviete, 60 gadus veca



26. mikrofotogrāfija. Ļoti daudz OC saturošas šūnas žokļa kaulā pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (OC IMH, x 100), sieviete, 55 gadus veca



27. mikrofotogrāfija. Ļoti daudz OC saturošas šūnas žokļa kaulā pēc Bio-Oss granulu implantācijas, ieskaitot pozitīvu atradni arī atsevišķās saistaudu šūnās (OC IMH, x 100), sieviete, 40 gadus veka



28. mikrofotogrāfija. Maz apoptotisku šūnu žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (TUNEL, x 200), sieviete, 45 gadus veka



29. mikrofotogrāfija. Daudz apoptotisku šūnu žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (TUNEL, x 200), vīrietis, 33 gadus vecs



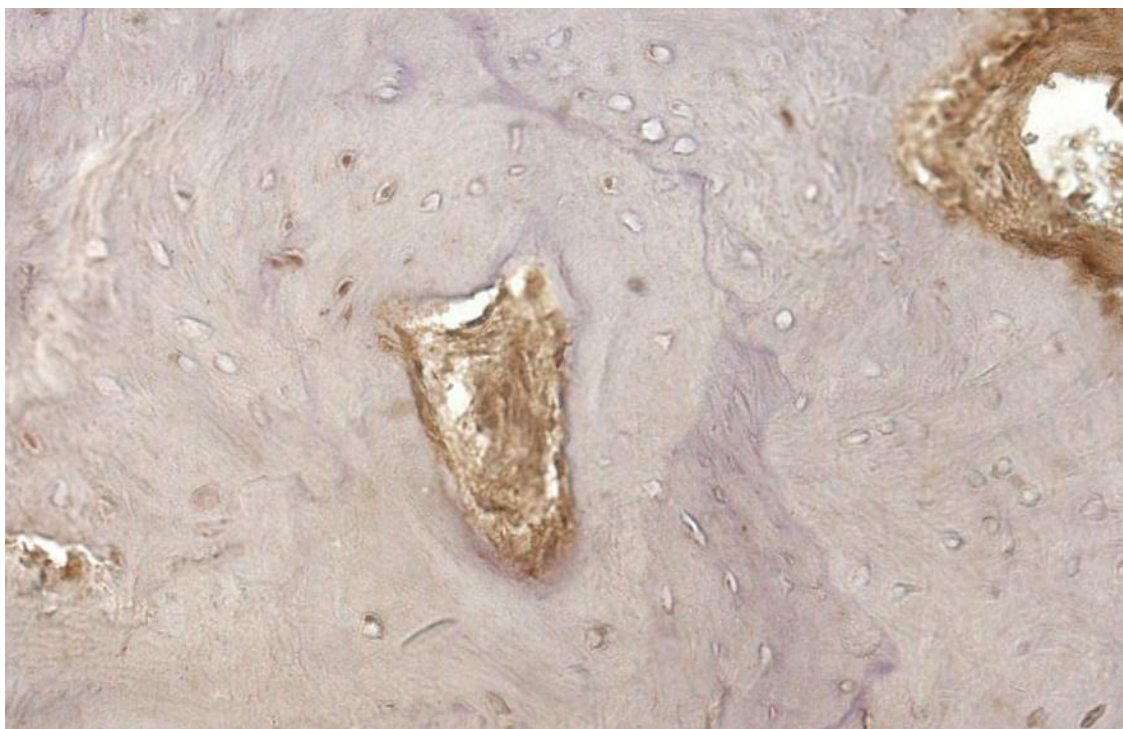
30. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz apoptotisku šūnu žokļa kaulā pēc Bio-Oss implantācijas (TUNEL, x 200), sieviete, 60 gadus veca



31. mikrofotogrāfija. Daudz apoptotisku šūnu žokļa kaulā pēc Bio-Oss implantācijas (TUNEL, x 200), vīrietis, 60 gadus vecs



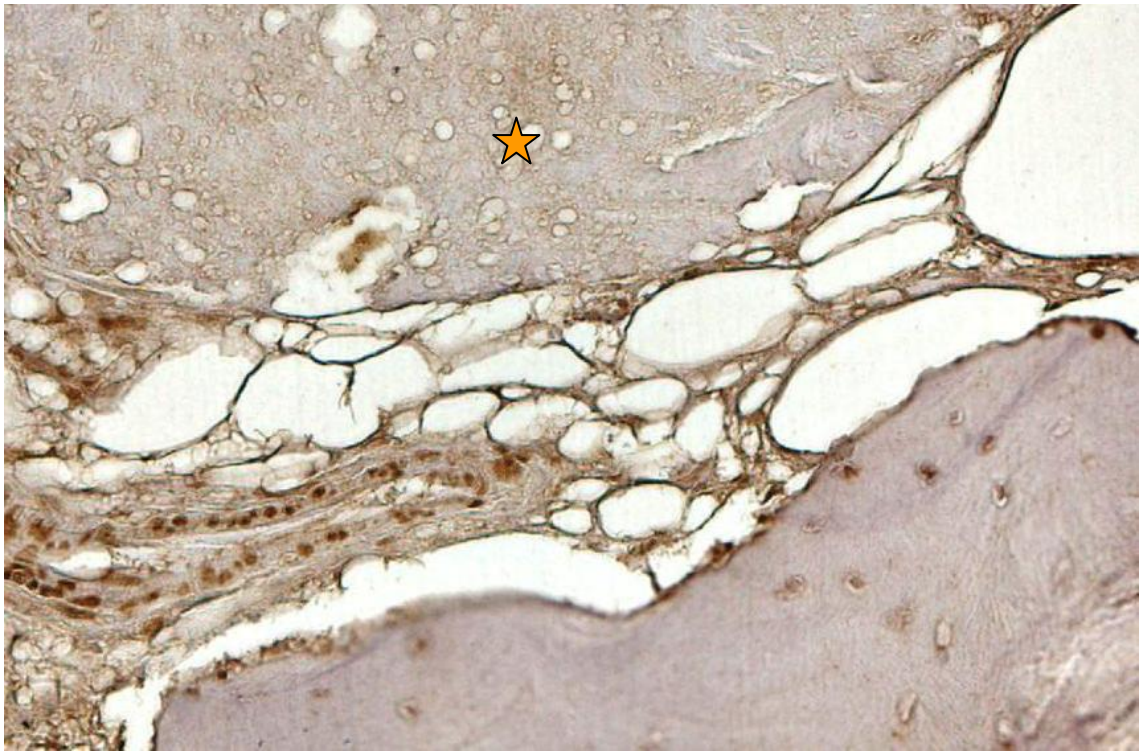
32. mikrofotogrāfija. Daudz apoptotisku šūnu žokļa kaulā un caururbējkanāla saistaudos pēc Bio-Oss implantācijas (TUNEL, x 200), sieviete, 39 gadus veka



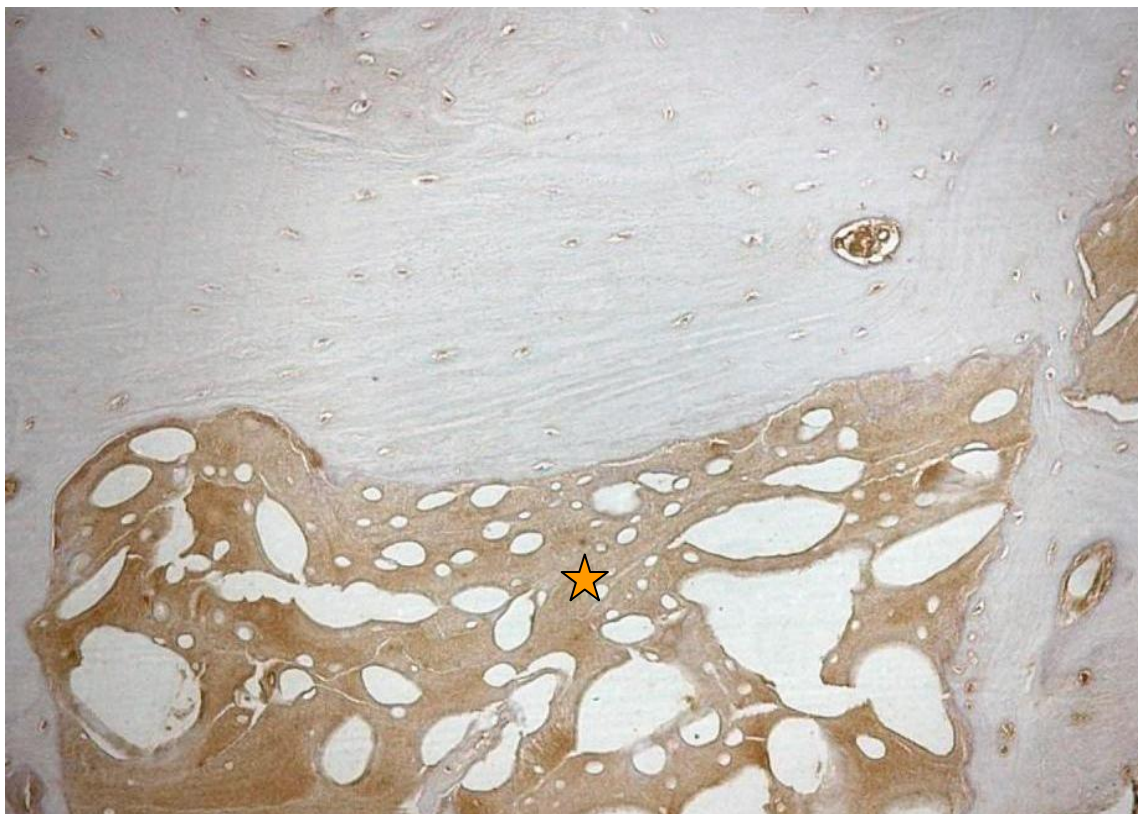
33. mikrofotogrāfija. Neliels daudzums OPG saturošas šūnas žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (OPG IMH, x 200), sieviete 52 gadus veca



34. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz OPG saturošas šūnas žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (OPG IMH, x 200), sieviete, 37 gadus veca



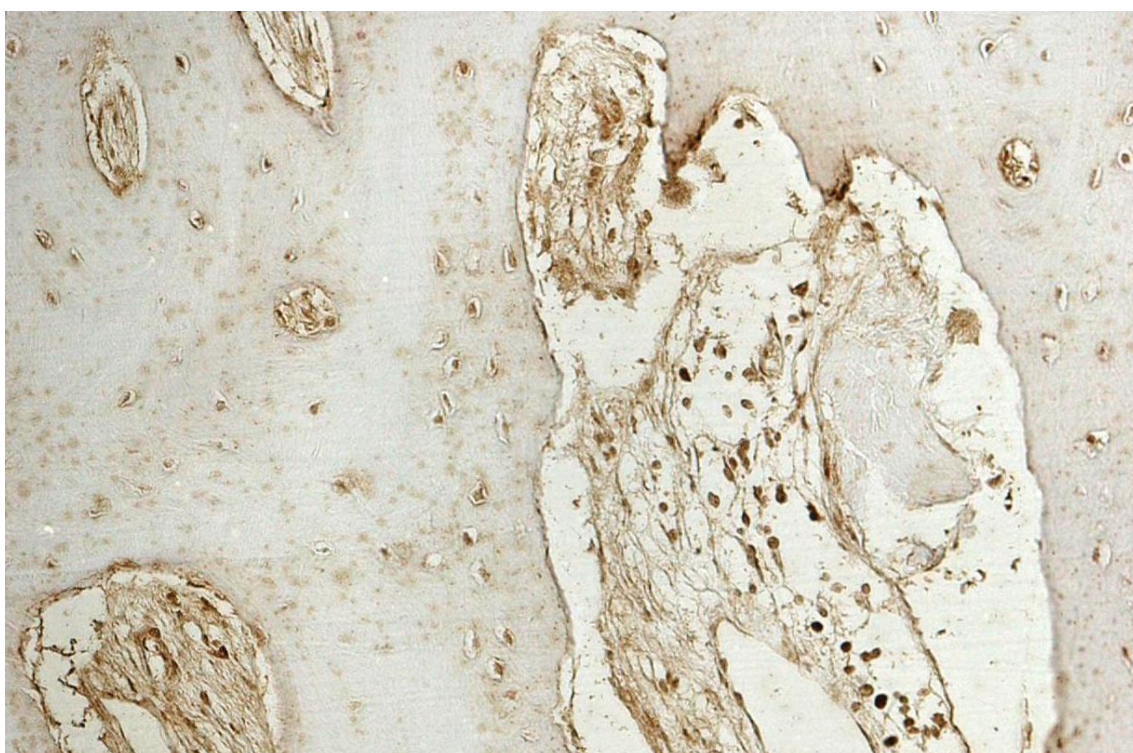
35. mikrofotogrāfija. Maz izteikta OPG saturošu šūnu struktūras žokļa kaulā pēc Tutodent (zvaigznīte) implantācijas, (OPG IMH, x 200), sieviete, 53 gadus veca



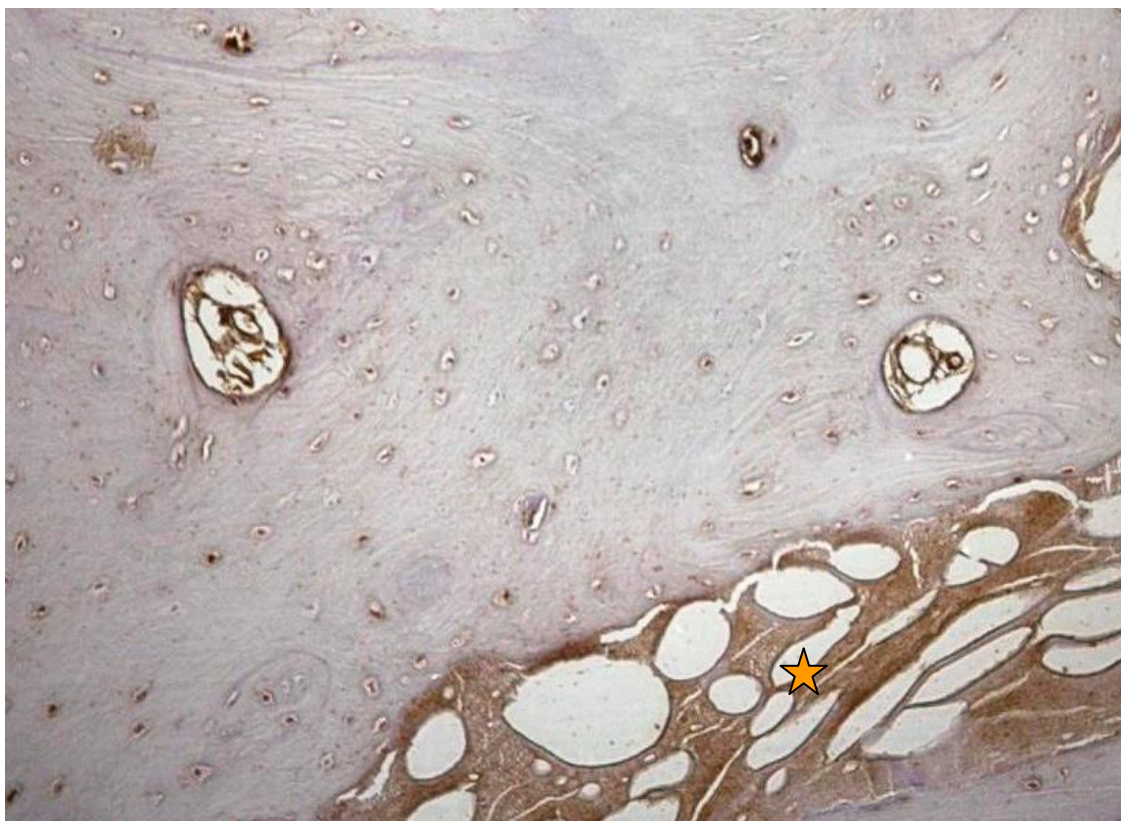
36. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz OPG saturošu šūnu žokļa kaulā pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (OPG IMH, x 100), sieviete, 55 gadus veca



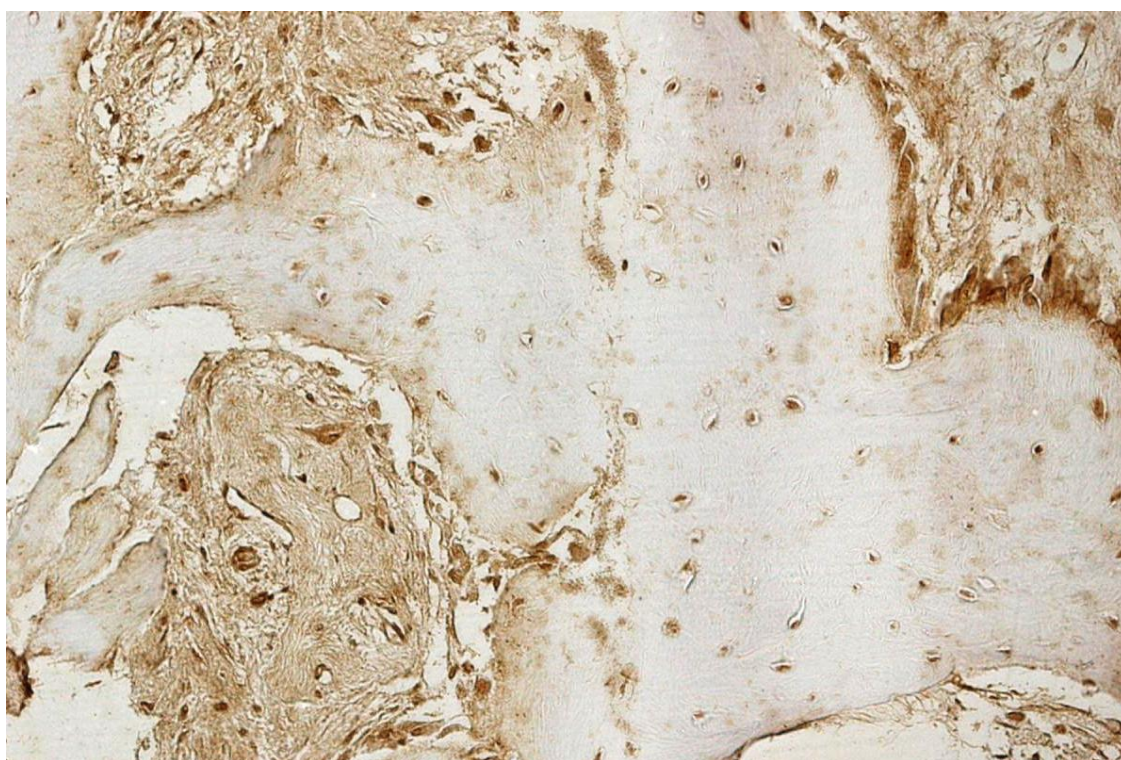
37. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz OPG saturošas šūnas žokļa kaulā, kā arī saistaudos pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (OPG IMH, x 200), sieviete, 58 gadus veca



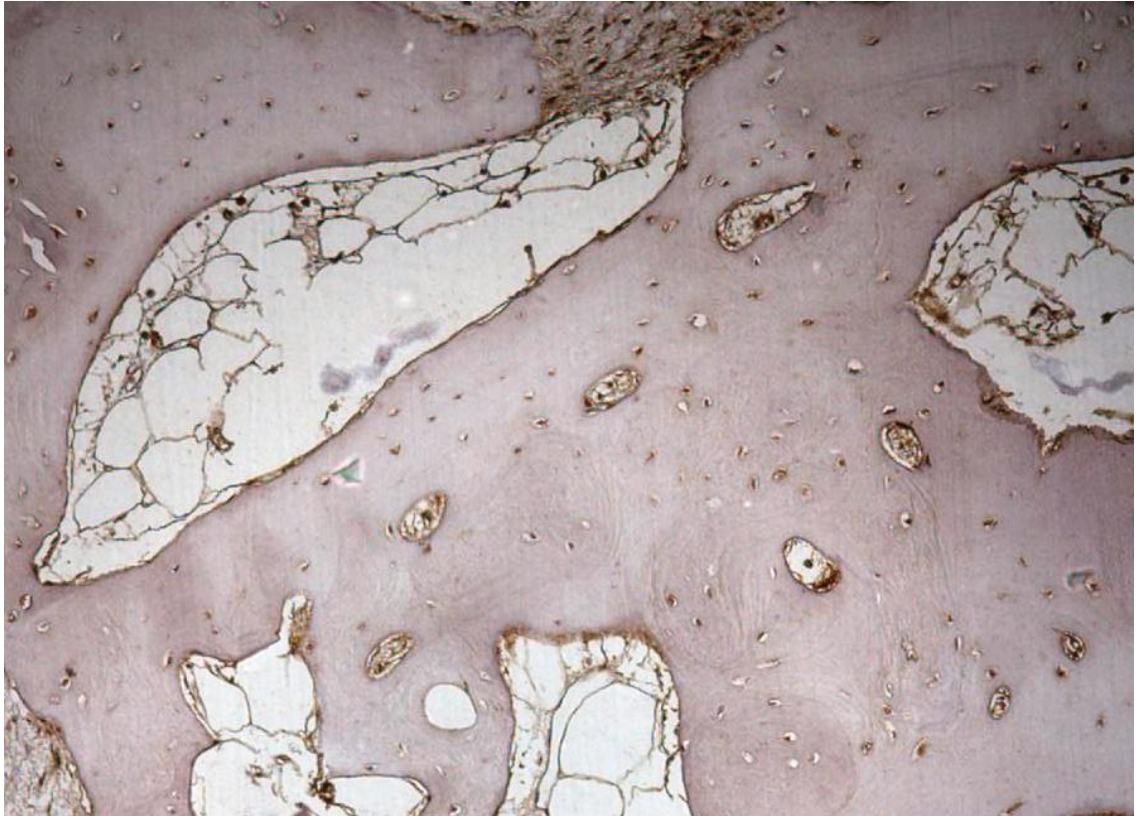
38. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz MMP9 saturošas šūnas kaulaudos un arī saistaudos pirms biomateriāla implantācijas (MMP9 IMH, x 200), sieviete, 37 gadus veca



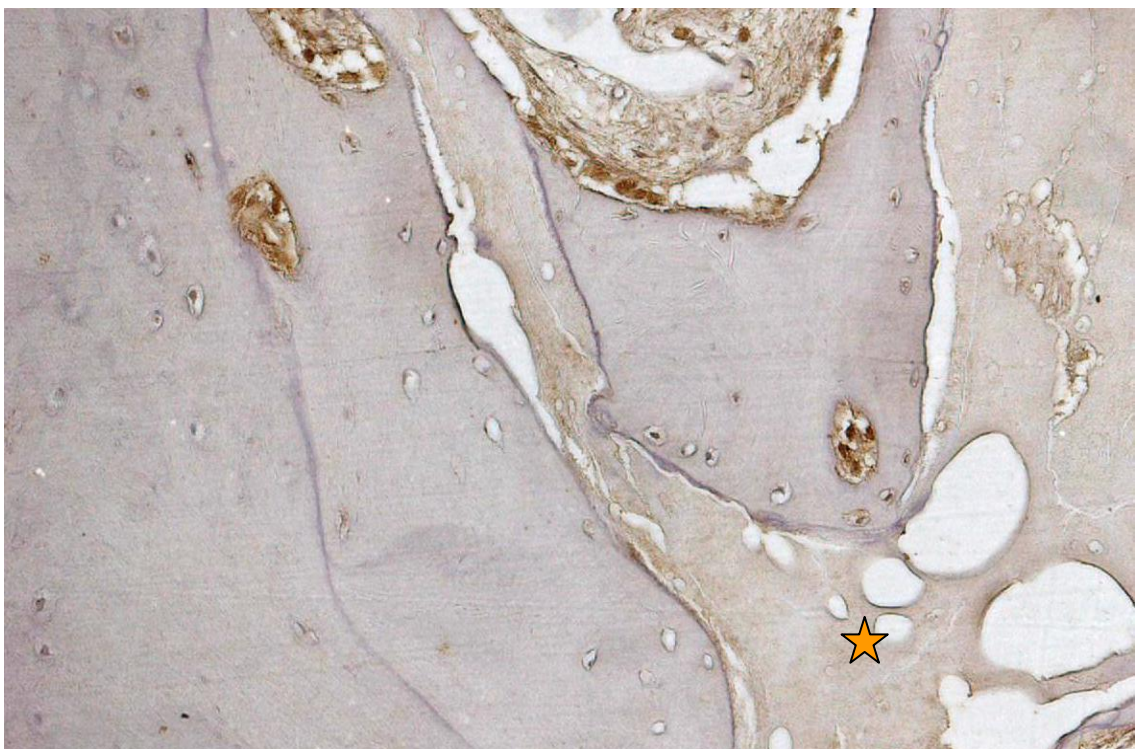
39. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz MMP9 saturošas šūnas pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (MMP9 IMH, x 100), sieviete, 39 gadus veca



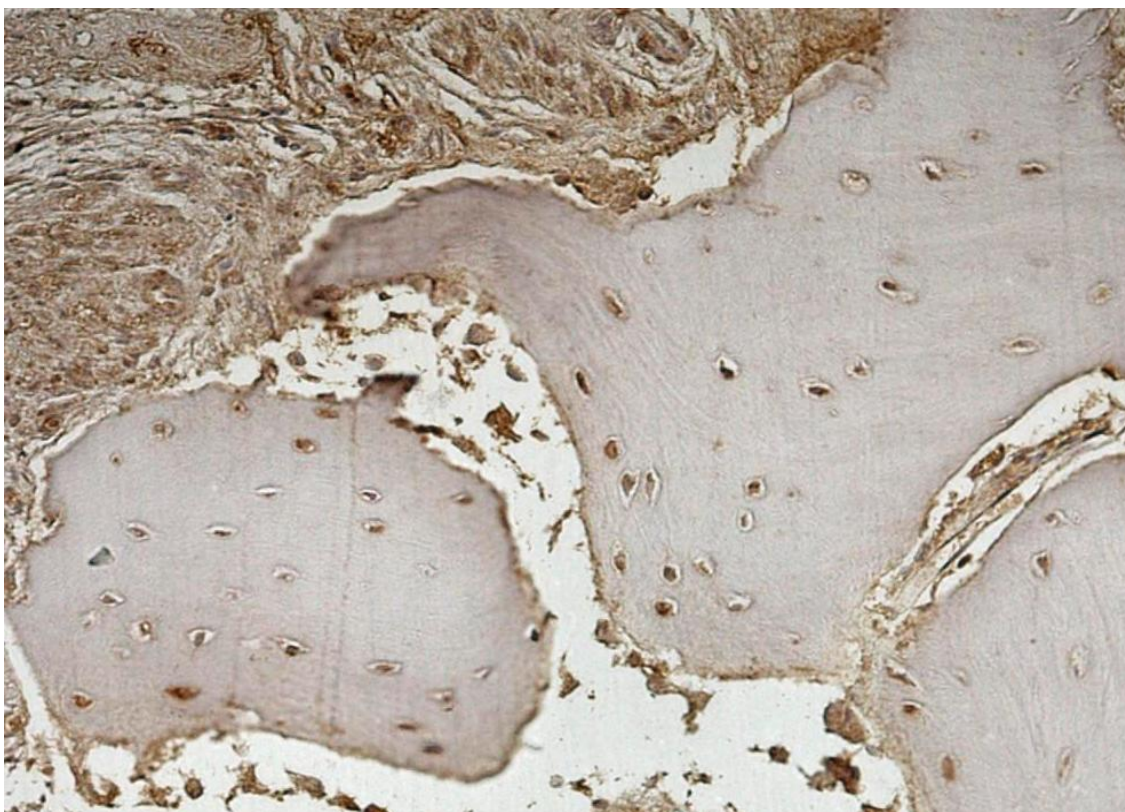
40. mikrofotogrāfija. Daudz MMP9 saturoši osteocīti pēc Bio-Oss granulu implantācijas. Izteikta saistaudu proliferācija (MMP9 IMH, x 200), vīrietis, 60 gadus vecs



41. mikrofotogrāfija. Daudz Hsp 70 saturošas šūnas kaulaudos pirms biomateriāla implantācijas (Hsp 70 IMH, x 200), sieviete, 51 gadu veca



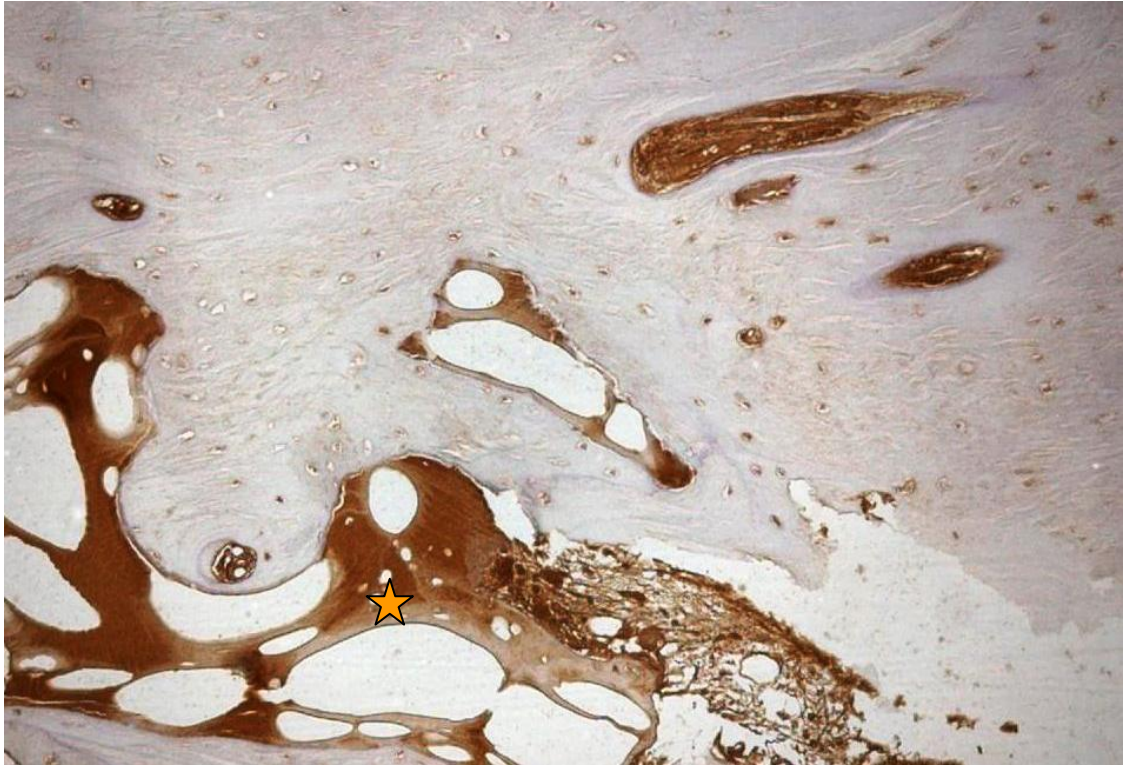
42. mikrofotogrāfija. Neliels skaits kaulaudu šūnu satur Hsp 70 pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (Hsp70 IMH, x 200), sieviete, 59 gadus veca



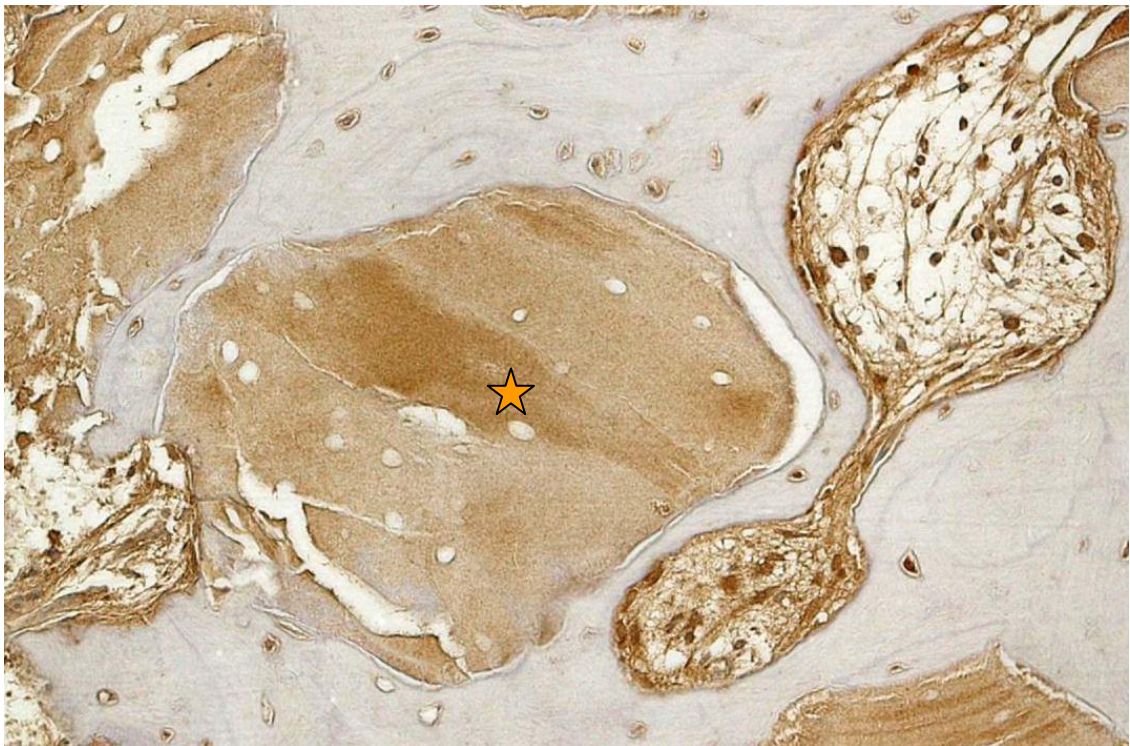
43. mikrofotogrāfija. Daudz osteocītu satur Hsp70 pēc Bio-Oss granulu implantācijas. Izteikta fibrotisku audu veidošanās apkārt granulām (Hsp IMH, x 200), vīrietis, 55 gadus vecs



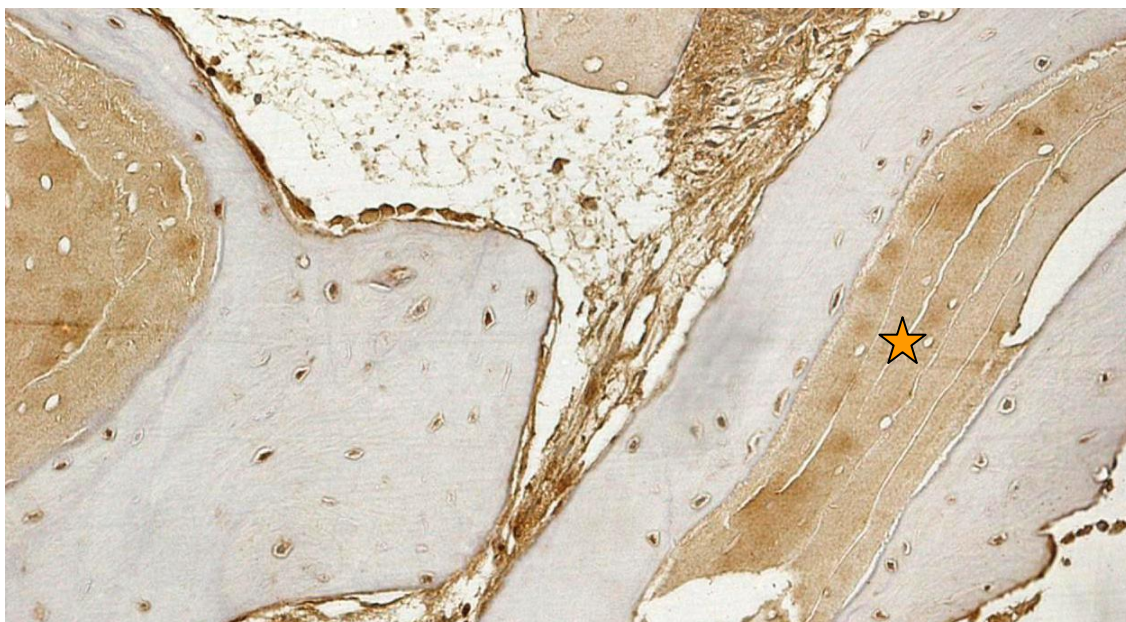
44. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz defensīna saturošas šūnas žokļa kaulā pirms biomateriāla implantācijas (defensin β 2 IMH, x 200), vīrietis, 59 gadus vecs



45. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz defensīnu saturošu osteocītu žokļa kaulā pēc Bio-Oss (zvaigznīte) implantācijas (defensin $\beta 2$ IMH, x 200), sieviete, 39 gadus veca



46. mikrofotogrāfija. Vidēji daudz defensīnu saturošu šūnu žokļa kaulā pēc Bio-Oss (zvaigznīte) granulu implantācijas. Vidēji daudz saistaudu šūnas arī satur antimikrobo proteīnu defensīnu $\beta 2$ (defensin $\beta 2$ IMH, x 200), sieviete, 37 gadus veca



47. mikrofotogrāfija. Daudz defensīnu saturošu osteocītu žokļa kaulā pēc Bio-Oss implantācijas. Ekspresija vairāk izteikta biomateriāla (zvaigznīte) tuvumā (defensin $\beta 2$ IMH, x 200), sieviete, 59 gadus veca