

Ģirts Šalms

KAULAUDUS AIZVIETOJOŠO  
BIOMATERIĀLU INTEGRĀCIJA  
ATROFISKA AUGŠŽOKĻA  
MUGURĒJĀ DAĻĀ

Promocijas darba kopsavilkums  
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

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātē

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr. habil. med.*, profesore **Māra Pilmane**,  
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

*Dr. habil. med.*, profesors **Andrejs Skaģers**,  
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med.*, profesore **Ilze Akota**,  
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

*Dr. sc. ing.*, docente **Dagnija Loča**,  
Rīgas Tehniskā universitāte (Latvija)

*Dr. habil. med.*, profesors **Ričardas Kubilius**,  
Lietuvas Veselības Zinātņu universitāte (Lietuva)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2013. gada 21. oktobrī plkst. 15.30 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:  
[www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)

Promocijas padomes sekretāre:

*Dr. habil. med.*, profesore **Ingrīda Čēma**

## 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 koniska 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 biopātās 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.

Osteoprotegerīna 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.

# SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi .....	6
<b>1. Ievads</b> .....	8
1.1. Darba mērķis .....	9
1.2. Darba uzdevumi .....	9
1.3. Darba hipotēze.....	11
1.4. Zinātniskā novitāte.....	11
1.5. Darba struktūra un apjoms .....	12
<b>2. Materiāli un metodes</b> .....	13
2.1. Pētījumā pielietotie kaulaudus aizvietojošie biomateriāli .....	13
2.2. Morfoloģiskais pētījums .....	15
2.3. Radioloģiskā izmeklēšana pielietojot koniskā stara datortomogrāfijas metodi .....	17
2.4. Pacientu anketēšana .....	19
2.5. Datu apstrādes statistiskās metodes .....	20
<b>3. Rezultāti</b> .....	21
3.1. Morfoloģiskās izmeklēšanas rezultāti.....	21
3.2. Radioloģiskās izmeklēšanas rezultāti .....	32
3.3. Pacientu aptaujas rezultāti.....	35
<b>4. Diskusija</b> .....	37
4.1. Morfoloģiskās pārmaiņas .....	37
4.2. Datortomogrāfijas datu analīze.....	45
4.3. Pacientu aptaujas datu analīze .....	47
<b>5. Secinājumi</b> .....	51
<b>6. Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu</b> .....	53
6.1. Zinātniskie raksti par pētījuma tēmu .....	53
6.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu .....	54
6.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs .....	57
<b>7. Pateicības</b> .....	60
<b>8. Pielikums</b> .....	61

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

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

<b>3D CT</b>	three dimensional computer tomography	trīs dimensiju kompjūtertogrāfija
<b>CT</b>	computer tomography	kompjūtertogrāfija
<b>DPBB</b>	deproteinated particulated bovine bone	deproteinizēts liellopu kaula materiāls

# 1. IEVADS

Izšķirošais nosacījums sekmīgai zobu implantātu 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 atlases 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.

## **1.1. 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 vēlnos izdzīvošanas, kā arī morfoloģiskās un radioloģiskās izmeklēšanas datus.

## **1.2. 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 koniskā stara datortomogrāfijas 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 $\beta$  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 (DF) un šūnu enzīma MMP9 saturošu osteocītu daudzumu pacientiem augšžokļa mugurējās daļas kaulaudos pirms un pēc biomateriāla implantācijas.

### 1.3. 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 ievietošana spēj kompleksi atspoguļot ārstēšanas rezultātus.

### 1.4. 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 koniskā 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.

## **1.5. Darba struktūra un apjoms**

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tas sastāv no 14 nodaļām: ievada, literatūras apskata, materiāliem un metodēm, rezultātiem, diskusijas, kopsavilkuma, secinājumiem, literatūras saraksta, publikāciju par pētījuma tēmu saraksta un pielikumiem. Kopējais darba apjoms ir 169 lapaspuses, to skaitā 16 tabulas un 39 attēli, 47 mikrofotogrāfiju attēli, 5 pielikumi. Literatūras sarakstā ietverti 294 izmantoto darbu nosaukumi.

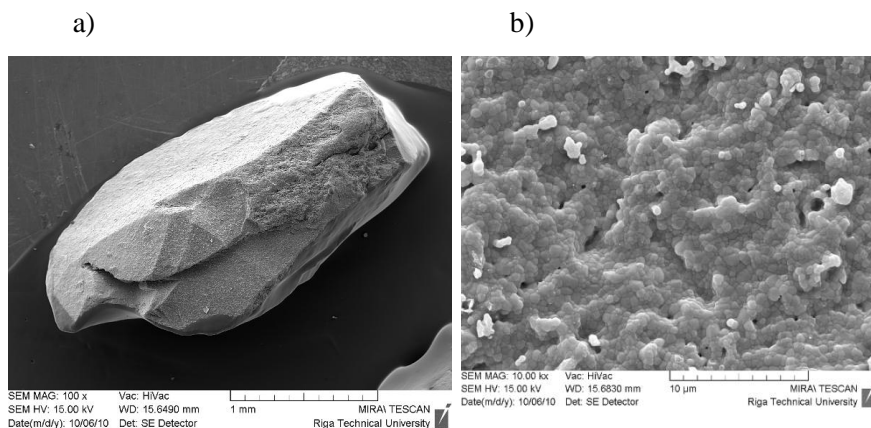
## **2. MATERIĀLI UN METODEDES**

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 koniskā 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.

### **2.1. Pētījumā pielietotie kaulaudus aizvietojošie biomateriāli**

Pētījumā pacientiem tika implantēti dažādi kaulaudus aizvietojoši biomateriāli. Geistlich (Šveice) firmas materiāls Bio-Oss® ir liellopu izcelsmes neorganiskā kaula matrica. Šī materiāla ražošanas procesā kaula organiskā daļa tiek pilnībā likvidēta, atstājot mikroporas un nanoporas starp hidroksiapatīta kristāliem. 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. Tā porainība ir 80 m<sup>2</sup>/g. 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. 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 pirmā tipa kolagēns. Tutodent® pieejams 0,25–1 mm vai 1–2 mm izmēra granulās. Bone Ceramic (Straumann, Šveice) 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. Cerasorb (Curasan, Vācija) ir sintētisks β TCP kaulaudus aizvietojošs biomateriāls, kam ir savstarpēji savienotas 5 μm – 500 μm lielas poras, tā kopējā porainība ir 65%. Granulām piemīt neregulāra, poligonāla forma. Cerasorb granulas tiek ražotas šādos izmēros: 150 – 500 μm, 500 – 1000 μm, 1000 – 2000 μm.



## 2.1. att. HAp granulu SEM mikrogrāfijas:

a) granula, x100; b) granulas virsma, x1000

RTU Rūdolfā Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā tika sintezētas HAp keramikas granulas (0,5 – 1,0 mm). Virsmā ir maz atvērtu kanālu. Bēršanas blīvums ir liels, līdz ar to porainība ir relatīvi maza 40–50%.

Hap granulām ir raksturīgas dažādas formas skaldnes un šķautnes, kas veidojušās iegūšanas rezultātā (2.1. att.).

## 2.2. Morfoloģiskais pētījums

Morfoloģiskā pētījumu grupā grupā tika iekļauti pacienti, kuriem operācija tika plānota 2 etapos – 1. etapā kaulaudus aizvietojoša materiāla implantācija un trepānbiosijas paņemšana no reziduālā kaula, 2. etapā pēc 6–8 mēnešiem trepānbiosijas paņemšana no redziuālā kaula un kaula hibrīda zonas un zobu implantātu ievietošana. Pirms biomateriāla implantācijas tika analizēti 17, bet pēc biomateriāla implantācijas tika analizēti 14 pacientu kaulu histoloģiskie preparāti. Nepietiekama kaulaudu apjoma dēļ biosijas pēc biomateriāla implantācijas bija iespējams iegūt tikai 14 pētījumā iekļautajiem pacientiem.

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

Pēc implantācijas grupā pacientu vidējais vecums bija 51,5 gadi ( $SD\pm 7,5$ ). Šajā grupā bija pieci vīrieši un deviņas sievietes.

Morfoloģiskajā pētījumā implantēto biomateriālu veidi sadalījās šādi: Bio-Oss – 10 pacientiem, RTU HAp – 1 pacientam, Tutodent – 3 pacientiem.

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 piepildīts 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 MMP2 imūnhistoķīmiskai noteikšanai. Izmantojot TUNEL metodi tika novērtēta šūnu apoptoze.

2.1. 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

Imūnhistoķīmiski noteikto audu degradējošā enzīma, antimikrobā proteīna, šūnas stresa proteīna, augšanas faktoru, kaula ekstracelulārās matricas proteīnu un apoptozes relatīvā biežuma apzīmēšanai iegūtajā audu materiālā



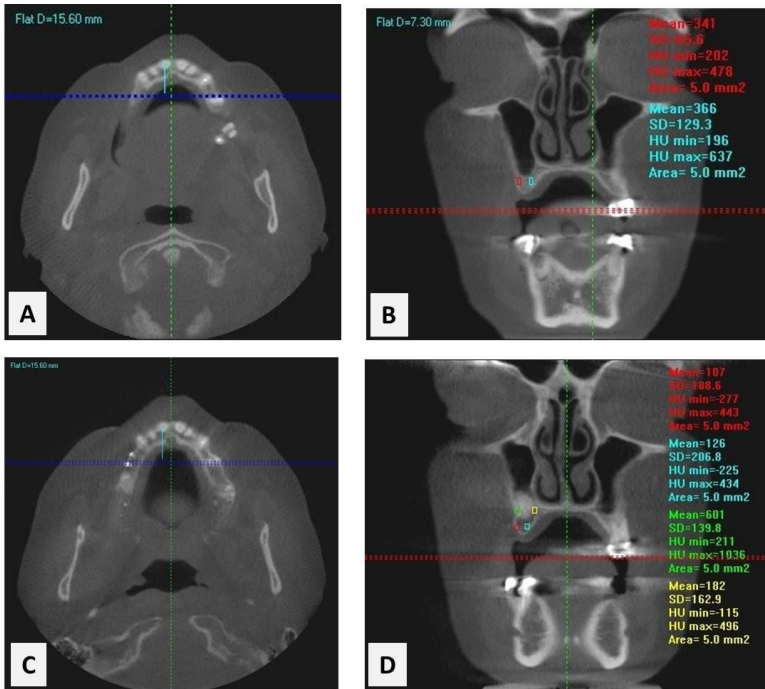
tika izmantota literatūrā plaši pielietotā puskvantitatīvā skaitīšanas metode (Pilmāne, 1998; Knabe, 2005). Noteikto faktoru relatīvais biežums tika analizēts viena griezuma trīs redzes laukos. Redzes lauks ir 1,8 mm diametrā, ja palielinājums ir 100x, vai 0,9 mm diametrā, ja palielinājums ir 200x. Lietotie apzīmējumi apkopoti 2.1. tabulā.

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.

### **2.3. Radioloģiskā izmeklēšana ar koniskā stara datortomogrāfijas metodi (CBCT)**

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.



**2.2. att. CBCT attēli sinus lift zonas mērījumiem horizontālos un koronāros griezumos pirms un pēc sinus lift operācijas**

- 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

Darbā tika izmantota RSU Stomatoloģijas institūta ICAT® Imaging Sciences Next Generation, USA koniskā stara kompjūtertomogrāfijas iekārta. Attēli tika iegūti, izmantojot 0,3 voxel (3D attēla tilpuma elements) lielumu, lietojot CBCT rekonstrukcijas algoritmu (ExamVision programma (I-CAT Next Generation, USA)). Laukums, kurā tika mērīts kaula blīvums bija 0,5 mm<sup>2</sup>, un visi mērījumi tika veikti koronārā plaknē, taču, lai mērījumi būtu atkārtojami, vienam un tam pašam pacientam pirms un pēc biomateriāla

implantācijas sagītālā plāknē tika atlikts perpendikulārs nogrieznis, kas bija perpendikuls no centrālā incisīva pret biomateriāla ievietošanas vietas viduspunktu. Pirms biomateriāla ievietošanas tika veikti reziduālā kaula mērījumi bukāli un palatināli, bet sešus līdz astoņus mēnešus pēc biomateriāla ievietošanas atkārtoti veikti mērījumi koronārā plāknē tajā pašā vietā bukāli un palatināli reziduālā kaulā, kā arī kaula hibrīdā bukāli un palatināli (2.2. att.). Iegūtie mērījumi tika reģistrēti Hounsfielda vienībās (Hounsfield unites HU) un sagraupēti MS Excell tabulā, pēc tam statistiski apstrādāti.

## **2.4. Pacientu anketēšana**

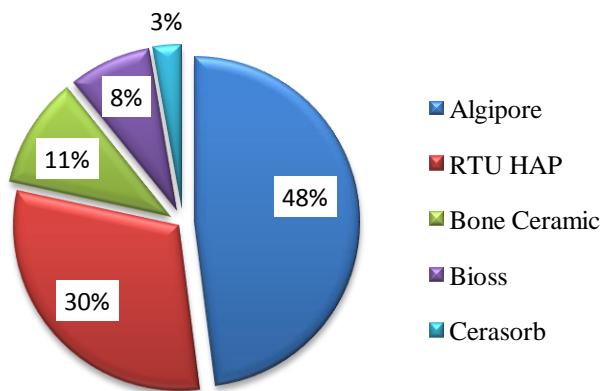
Anketas ar 10 jautājumiem (pielikumā) tika izsūtītas 250 RSU Stomatoloģijas institūta Mutes, sejas un žokļu klīnikas pacientiem, kuriem laika periodā no 2001. līdz 2006. gadam veikta augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana ar biomateriāla lietošanu un zobu implantātu ievietošana. No ambulatorām kartēm 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.

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

Atbildes uz anketas jautājumiem sniedza 148 pacienti, no kuriem 91 (61,5%) bija sievietes, bet 57 (38,5%) – vīrieši. Respondentu vidējais vecums

bija 52,7 gadi (SD± 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 Alqipore granulas, 45 pacientiem (30%) – RTU sintezētās HAp granulas, 16 pacientiem (11%) – Bone Ceramic granulas, 12 (8%) – Bio-Oss, bet 4 (3%) – Cerasorb granulas (2.3. att.).



2.3. att. Implantētie kaulaudus aizvietojošie materiāli

## 2.5. 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.

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 izmantotajam rangus.

Divu vai vairāku mainīgo lielumu savstarpējai salīdzināšanai tika lietotas korelācijas analīzes metodes – Spīrmena rangu korelācijas koeficients  $r_s$ . 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).

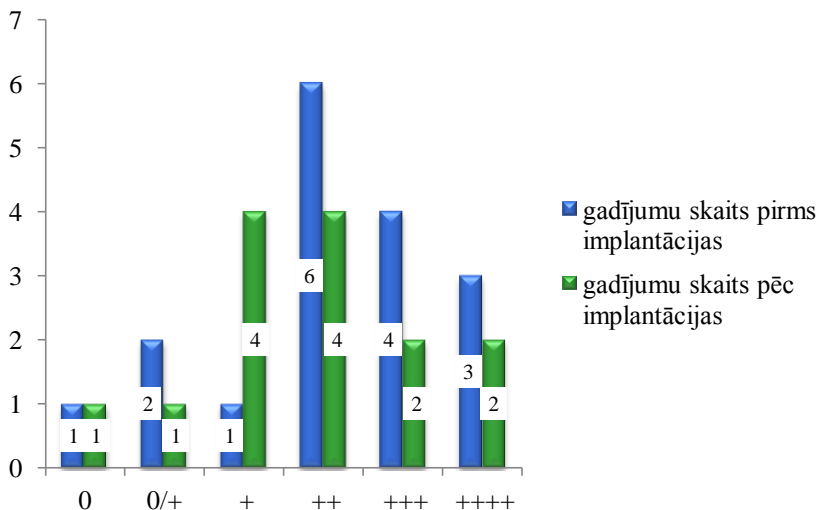
### 3. REZULTĀTI

#### 3.1. Morfoloģiskās izmeklēšanas 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.

Sešus un astoņus mēnešus pēc biomateriāla implantācijas lielākajai daļai pacientu pārskata histoloģiskajos preparātos atradām biomateriāla integrāciju pacienta augšžokļa dobuma pamatnē bez iekaisuma šūnu infiltrācijas. 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. Implantējot biomateriālu Tutodent konstatēta izteikta saistaudu ieaugšana starp biomateriālu un kaulaudiem.

BMP2/4 saturošas šūnas alveolārā kaulā tika novērotas gan pirms, gan pēc dažādu kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas (3.1. att.).

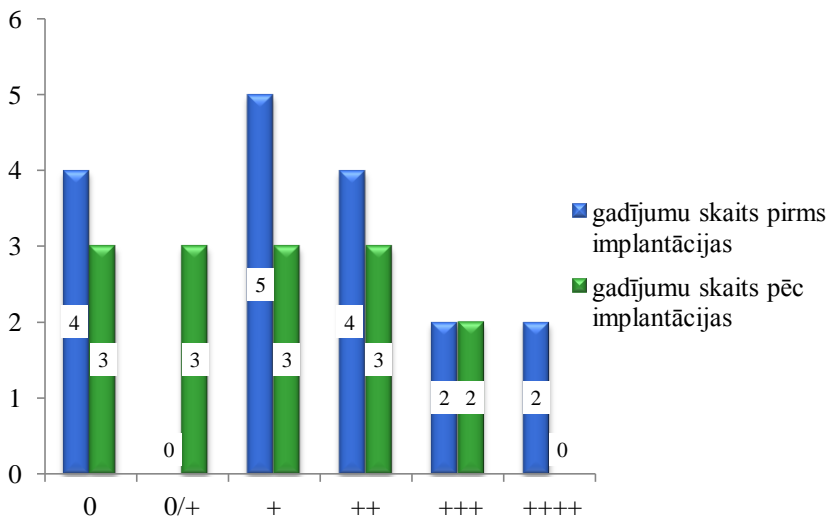


### 3.1. att. BMP2/4 saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas

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.

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas biopātos atradām ļoti dažādu TGF $\beta$  saturošu šūnu daudzumu (3.2. att.).

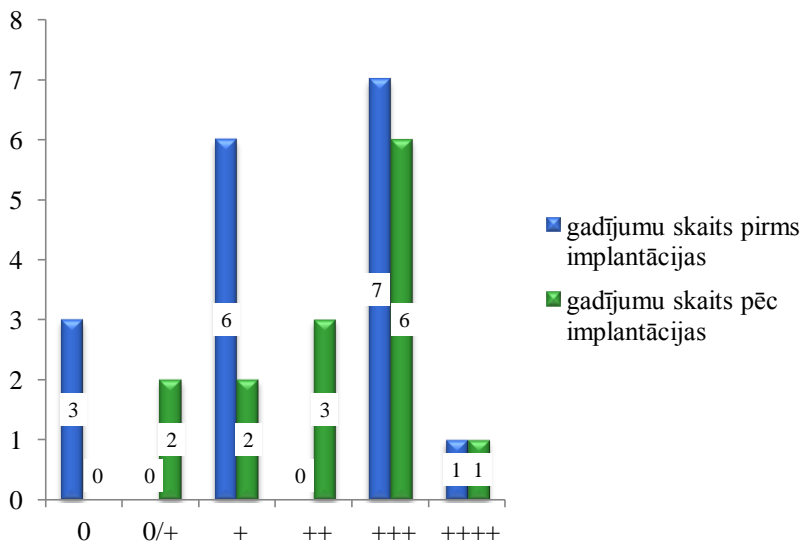


**3.2. att. TGFβ saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonas biopātās pirms un pēc biomateriāla implantācijas**

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.

Pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas vairumā kaulaudu tika konstatētas daudz (+++) osteopontīnu saturošas šūnas (3.3. att.).



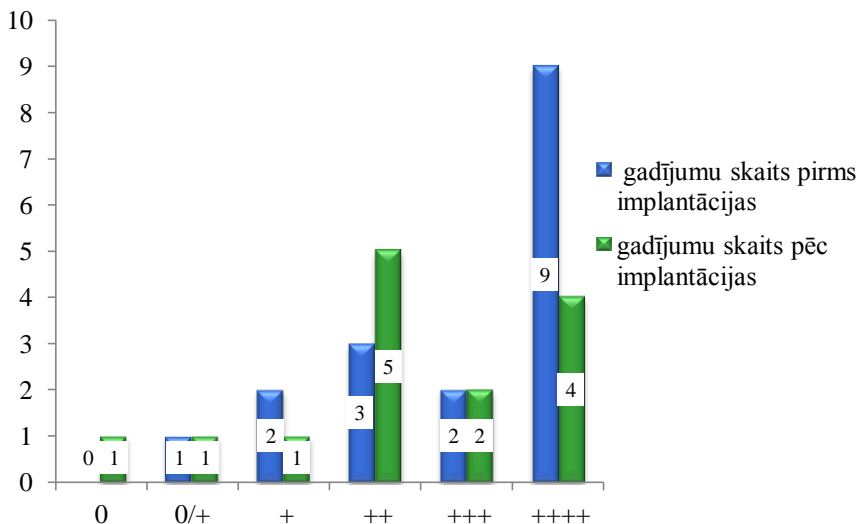
**3.3. att. OP saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas**

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.

Pētot OC saturošās šūnas kaulaudu preparātos pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu implantācijas, ļoti daudz OC saturošas struktūras tika konstatētas deviņu pacientu paraugos (3.4. att.).



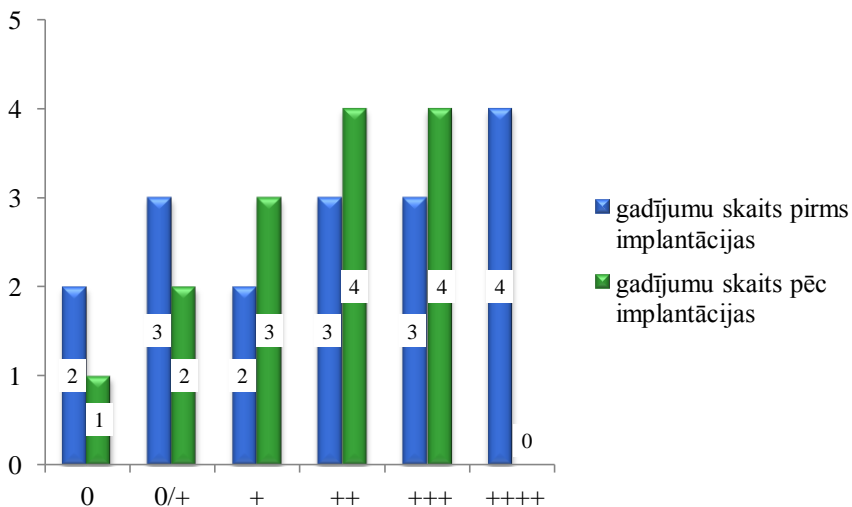


**3.4. att. OC saturošu šūnu relatīvais biežums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantēšanas**

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 ( $p=0,21$ ).

Kaulaudu preparātos veicām apoptotisko šūnu skaita reģistrāciju un ieguvām dažādus datus - no izteikti pozitīvām līdz negatīvām TUNEL reakcijām (3.5. att.).



**3.5. att. Apoptotisko šūnu relatīvais daudzums *sinus lift* zonā pirms un pēc biomateriāla implantācijas**

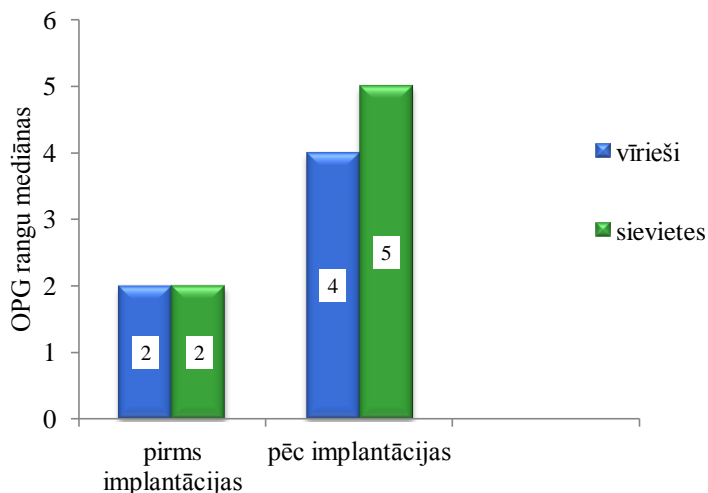
0 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā; + neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā; ++++ ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

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.

Analizējot kaula remodelācijas aktivitātes rādītāja osteoproteģerīna sastopamības biežumu, konstatējām statistiski ticamas atšķirības: 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 rangu mediānas vērtības redzams 3.6. attēlā.



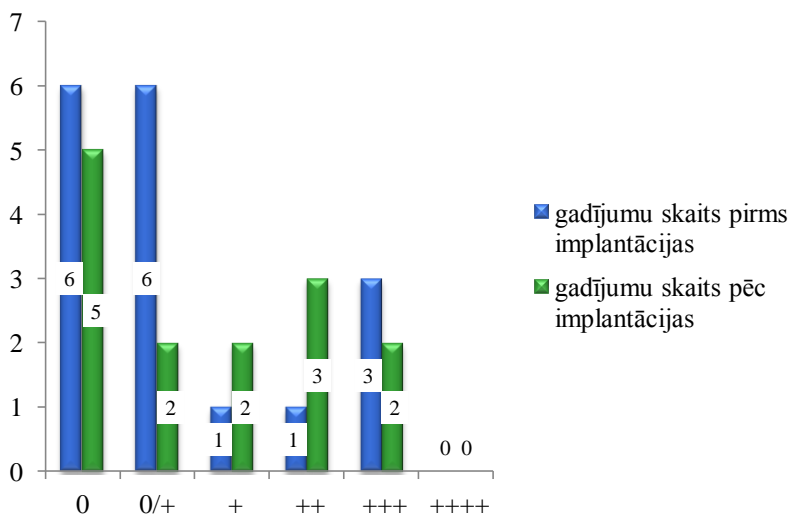
**3.6. att. OPG saturošu šūnu rangu mediānas vērtības pirms un pēc biomateriāla implantācijas**

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.

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 ( $p=0,34$ ).

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 ( $p=0,605$ ) MMP izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas.

Gan pirms kaulaudus aizvietojošu biomateriālu ievietošanas augšžokļa dobuma pamatnē, gan arī pēc *sinus lift* operācijas, vairākumā gadījumu Hsp70 pozitīvas šūnas tika konstatētas ļoti reti vai netika konstatētas nemaz (3.7. att.).



**3.7. 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 saturošo šūnu skaita izmaiņas pirms un pēc biomateriāla implantācijas nebija statistiski ticamas ( $p=0,63$ ).

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 ( $p=0,59$ ).

Izmantojot Spīrmana testu, 17 pacientiem analizējām augšžokļa kaulā noteikto faktoru korelācijas pirms biomateriāla implantācijas (3.1. tabula). Ar zvaigznīti \* atzīmēta vidēji cieša korelācija, ar zvaigznīti \* un sarkanā krāsā atzīmēta cieša korelācija.

3.1. tabula

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

<b>Faktors</b>	<b>OC</b>	<b>BMP</b>	<b>OP</b>	<b>TUNEL</b>	<b>OPG</b>	<b>MMP</b>	<b>Hsp 70</b>	<b>Defensīns</b>	<b>TGF <math>\beta</math></b>
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				
MMP	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 $\beta$	0,359	0,385	0,267	0,369	0,121	0,299	<b>0,807*</b>	0,145	1,000

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

1. pieaugot TGFβ 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 izdalei šūnās, palielinājās arī MMP saturošu osteocītu relatīvais daudzums, uzrādot vidēji ciešu korelāciju ( $r_s=0,733$ );

5. palielinoties OP izdalei, pieauga apoptotisko šūnu skaits, šie abi rādītāji savā starpā korelēja 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 izdale, uzrādot vāju ( $r_s=0,456$ ) korelāciju.

8. palielinoties Hsp70 saturošu šūnu skaitam, pieauga MMP izdale šūnās, uzrādot vidēji ciešu korelāciju ( $r_s=0,591$ ).

Pārējo faktoru noteiktās savstarpējās korelācijas bija vāji izteiktas.

Izmantojot Spīrmana testu, 14 pacientiem analizējam augšžokļa kaulā noteikto faktoru korelācijas pēc biomateriāla implantācijas (3.2. tabula).

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

Faktors	OC	BMP	OP	TUNEL	OPG	MMP	Hsp 70	Defen- sīns	TGF $\beta$
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				
MMP	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	
TGF $\beta$	-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  $\beta$  un BMP2/4 daudzums šūnās parādīja vidēji ciešu ( $r_s=0,673$ ) savstarpēju korelāciju, pieaugot BMP2/4 saturošu šūnu skaitam, palielinājās arī TGF  $\beta$  saturošu šūnu skaits;

5. pieaugot audu degradējoša enzīma MMP 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 vāju ( $r_{s=0,475}$ ) korelāciju.

Pārējo faktoru noteiktās savstarpējās korelācijas bija vāji izteiktas.

### **3.2. 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.

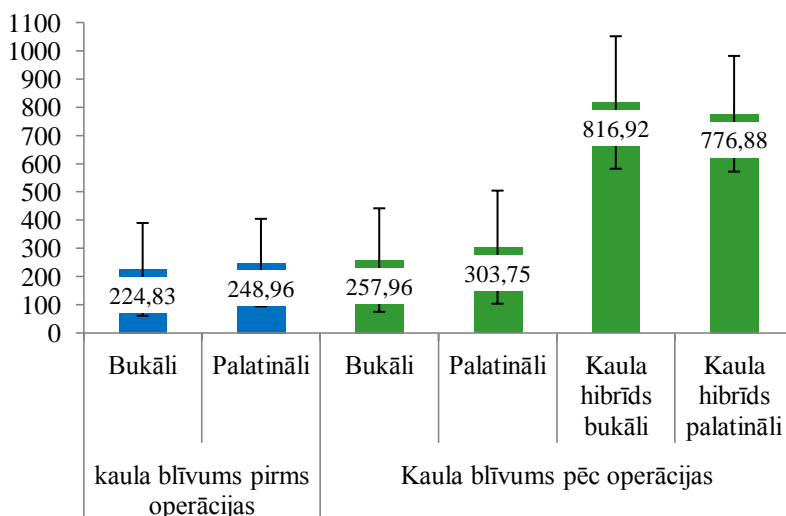
Analizējot CBCT datus pēc biomateriālu implantācijas, konstatēts, ka vidējais kaula radiodensitometriskais blīvums bukāli ir 257,96 HU ( $SD\pm 183,65$ ), bet palatināli – 303,75 HU ( $SD\pm 200,57$ ). Arī šajos mērījumos starp pacientiem novērota liela mērījumu amplitūda: bukāli maksimālais mērījums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

Astoņpadsmit 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 3.8. attēlā.



**3.8. att. Pacientu CBCT izmeklējumu rezultātu apkopojums**

Izmantojot pāru t testu, salīdzinājām alveolārā kaula radiodensitātes rādītājus (HU) pirms un pēc biomateriāla ievietošanas augšžokļa dobumā (3.3. tabula). Statistiski ticamu atšķirību neieguvām ne bukāli ( $p=0,47$ ), ne palatināli ( $p=0,23$ ).

**Vidējie alveolārā kaula radiodensitātes rādītāji un standartnovirze pirms un pēc biomateriāla implantācijas**

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

Kaula hibrīda zonas radiodensitometriskais blīvums bukāli, salīdzinot ar augšžokļa kaulu pirms *sinus lift*, parādīja statistiski ticamas (p<0,0001) atšķirības (3.4. tabula).

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

Kopējais pacientu skaits	Kaula zonas bukāli pirms <i>sinus lift</i> ±SD, HU	Hibrīda zonas bukāli pēc <i>sinus lift</i> ±SD, HU	p vērtība (p≤0,05)
24	224,8±164,6	816,9±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 (3.5. tabula).

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

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

Pētījumā tika konstatēta statistiski ticama atšķirība salīdzinot kaula hibrīda un reziduālā kaula zonu.

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.

### 3.3. Pacientu aptaujas rezultāti

Uz izsūtītajām 250 anketām atbildēja 148 pacienti. Jautājumos par traucējumiem implantāta atrašanās vietā, kā arī augšžokļa dobumā (sāpēm, asiņošanu, paaugstinātu jūtīgumu) neviens no respondentiem neatbildēja apstiprinoši.

Tikai divi pacienti atzīmēja, ka reizēm ir izdalījumi no deguna. Šie pacienti ieradās uz atkārtotām klīniskām un radioloģiskām izmeklēšanām. Kompjūtertomoģrafiju izmeklējumos šiem pacientiem netika konstatēts iekaisums.

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.

Šiem pacientiem pirms implantācijas tika veikta *sinus lift* operācija ar dažādiem kaulaudus aizvietojošiem materiāliem. Trīs pacientiem bija veikta Algipore, bet pa vienam pacientam – Tutogen, Bone ceramic un RTU HAP biomateriālu implantācija. Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp pielietotajiem kaulaudus aizvietojošiem materiāliem ( $p=0,261$ ).

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

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

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.

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. 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. 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.

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

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. Tam par iemeslu ir dažādi faktori, piemēram, attāla dzīves vieta vai pakalpojuma dārdzība.

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

## **4. DISKUSIJA**

### **4.1. Morfoloģiskās pārmaiņas**

Morfoloģiski analizējamā grupā 17 pacientiem tika ņemtas kaula biopsijas pirms biomateriāla ievietošanas un 14 pacientiem 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 bija vēlme 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. Liela problēma biopsiju iegūšanai pēc biomateriāla implantācijas bija implantātu un blakus-esošo 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 imunohistoķīmiski 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 iesaģšanu ap implantēto materiālu, divos no trim Tutodent implantētajiem materiāliem 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 kompjuterasistēto mikrospektrofotometriju. Šāda metodika varētu uzlabot imūnhistoķīmisko preparātu analīzes standartizāciju.

Vairākos 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. Mēs savos pētījumos, analizējot dažādus kaula funkcionālās morfoloģijas rādītājus, neieguvām statistiski ticamas atšķirības, 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.

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.

Ievērojamais daudzums ar morfoloģiskiem pētījumiem par histoloģiskajām izmaiņām pēc dažādu kaulaudus aizvietojošo biomateriālu implan-

tācijas augšžokļa dobuma pamatnē statistiski ticami neuzrāda kāda viena materiāla priekšrocības salīdzinājumā ar citiem.

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 dabīgam kaulam līdzīga funkcionālā morfoloģija.

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 izdāle, kas ir spēcīgs kaula augšanas stimulatājs. Zhao ar līdzautoriem (2011) pierādīja, ka sākoties kaula dzīšanas procesam zobu implantātu osteointegrācijas laikā, lēnām pieaug augšanas faktora BMP2, kā arī matricas proteīnu OC un OP saturošu struktūru daudzums, savukārt, TGFβ1 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 TGFβ1 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 biopātos: atrofiskais pacienta kauls, jaunveidotais biomateriāla un kaula hibrīds, vai abi šie komponenti kopā. Mūsu biopātos, praktiski vienmēr izdevās ar trepāna urbi paņemt kopā alveolāro kaulu un jaunveidoto hibrīdu.

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.

Mangano ar līdzautoriem (2003) veica klīnisku pētījumu, kura laikā pacientiem kaulaudu biopsijās pēc HAp granulu implantācijas, konstatēja daudz osteopontīna saturošu struktūru, un secināja, ka osteopontīns varētu veicināt kaulaudu reģenerāciju. Jankovska ar līdzautoriem (2009) konstatēja, ka pacientiem ar apakšžokļa prognātiju augšžokļa kaulā 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 un mineralizācija (McKee and Nanci, 1996). 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.

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 ( $p=0,21$ ).

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 izvietošanu, līdzīgi kā HAp kristāliskajā struktūrā. Ivaska (2005) savos pētījumos konstatēja, ka OC nav tikai kaula jaunveidošanās marķieris, bet arī kaula metabolās aktivitātes rādītājs, jo kaula rezorbcijas laikā arī osteoklasti izdala OC.

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

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 osteo-proteģerīna lomu osteoklastu neoģenēzes regulēšanā, norādot, ka OPG ir viens no būtiskākajiem osteoklastu diferenciacijas bloķētājiem. Arī Hofbauers (1999) uzskata, ka OPG ir viens no spēcīgākajiem osteoklastu diferenciacijas 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 biopātāņu ņemšanas laiks ilgstošajā kaulaudu reģenerācijas procesā ir attiecināms uz agrīnu osteoģenēzes posmu, kad notiek osteo-

klāstu 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 interleikīnu 1 vai tumora nekrozes faktoru  $\alpha$  (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.

Mūsu pētījumā pārsteidza lielais 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 neoangioģenēzes laikā.

Tomēr mūsu pētījuma rezultāti parāda, ka sešus mēnešus pēc HAp materiālu implantācijas, biopātās 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.

## 4.2. 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, uzsvaram 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 alveolārā 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.

Tā kā koniskā stara datortomogrāfijas metode augmentētas 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. 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%. Arī Patel ar līdzautoriem (2012), secināja, ka CBCT metodes pielietošana nodrošina zobārstus ar augstas precizitātes mērījumiem, kā arī ļauj prognozēt ticamus rekonstruktīvās ķirurģijas gala rezultātus.

Koniskā stara datortomogrāfijas metodes pielietošanai kaulaudu densitātes mērījumos ir gan piekritēji, gan arī pretinieki. Araki ar līdzautoriem (2011) secināja, ka blakus esošās struktūras, piemēram, zobu implantāti, var būt par iemeslu ar CBCT metodi veiktajiem neprecīzajiem kaula densitātes mērījumiem. Savukārt, 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. gadā 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.

### **4.3. Pacientu aptaujas datu analīze**

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 Algiopor, 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/  $\beta$  TCP attiecībā 60:40, un tīra  $\beta$  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 stabili vēlnu 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% kaula autotransplantāta lietošana vai tā iekļaušana kompozīcijā



ar biomateriāliem nav ietekmējusi zobu implantātu ilglaicīgu stabilitāti. Agrāka perioda apkopjošā pētījumā (Liljenstein ar līdzautoriem, 1998), balstoties uz 12 klīnisku pētījumu datiem, zobu implantātu zaudējums ar kaula autotransplantātu pastiprinātā žoklī, 1 līdz 10 gadus 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 aizvietotājus 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 implantāta un kaula autotransplantātu iedzīšanu augšžoklī, histometriski konstatēja mineralizētu audu kompozīciju 58,6% pēc HAp implantācijas, salīdzinot ar 55,8% pēc kaula autotransplantāta lietošanas. Uz šo novērojumu pamata secināts, ka HAp matricu var lietot kaula transplantāta vietā. Šādu iespēju vēl vairāk apstiprina novērojumi par HAp spēju veicināt osteoģenētisko diferenciaciju, 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. Mūsu vēlnio rezultātu izvērtēšanas grupā kaula autotransplantācija kopā ar biomateriāliem tika pielietota pieciem pacientiem (3,37%), kas liedz izdarīt statistiski ticamus secinājumus par kaula autotransplantāta ietekmi uz vēlniem rezultātiem.

Lielākais apkopjošais 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 bio-

materiāliem; 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 nianse, 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 nianse, 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 potenciāliem. 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.

## 5. SECINĀJUMI

1. Atrofiskas bezzobu augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanas ar *sinus lift* operāciju un zobu implantācijas vēlino rezultātu izvērtēšanai izveidotā datu bāze un datu analīze apstiprina pielietoto materiālu un tehnoloģiju augstu efektivitāti, par ko liecina neliels pēcoperācijas 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 biopātās 6 līdz 8 mēnešus pēc implantācijas lielā pārsvarā gadījumu ir biomateriālu osteointegrācija 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 (TGFB), kaula ekstracelulārās matricēs

proteīnu osteopontīna (OP) un osteokalcīna (OC), degradējošā enzīma metaloproteināzes 9 (MMP9), šūnas šoka proteīna (Hsp70), antimikrobā proteīna defensīna (DF) saturošu struktūru daudzums trepānbiopētātos 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 biopētātos 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 biopētātos ir ar lielām individuālajām svārstībām bez statistiskas ticamības starp sievietēm un vīriešiem 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.

## 6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

### 6.1. 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. Zalīte 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., Skaģers 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., Zīgurs 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.

## **6.2. 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., Скагерс 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 datortomogrāfijas 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 environement // Abstracts of TERMIS EU 2011 Annual Meeting Tissue Engineering&Regenerative Medicine International Society, June 7-10,2011, Granada, Spain.
9. Neimane L., Šalms Ģ., 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 Ģ., Neimane L., Skaģers A., Žīgurs G. Koniska stara datortomogrāfija augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas

vēlino 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 Ģ., Feldmane L., Skaķers A. Kaulaudus aizvietojošo biomateriālu integrācija augsžokļa 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.

### **6.3. 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., Bġgestāns A., Korņevs E., Lauskis G., Źġgurs G., Grieznis L., Ozoliņa S. Vēlġnie klġniskie rezultāti pēc vienmomenta augšņokļā dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas // mutisks referāts, RSU Zinātniskā konference, 2012., Rġga, 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, Bruge; Electronically Poster No 110, September 16-19, 2010, Bruge, 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 Ģ., Neimane L., Skaģers A., Źġgurs G. Koniska stara datortomogrāfġja augšņokļā dobuma pamatnes paaugstināšanas un zobu implantācijas vēlġno rezultātu izvērtēšanā // mutisks referāts, RSU Zinātniskā konference, 2010., Rġga, 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 Ģ., Feldmane L., Skaģers A. Kaulaudus aizvietojošo biomateriālu integrācija augsžokļa dobuma pamatnē pēc biopsijas datiem // mutisks referāts, RSU Zinātniskā konference, 2009., Rīga, Latvija.

10. Salms G., Skagers A., Zigurs G., Groma V., Berzina-Cimdina L. Granules of synthetic porous hydroksyapatite (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.

## 7. 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.

## 8. PIELIKUMS

### 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 nosvītrojot 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 jūtīgums,  
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 atkal izvēlētos ārstēšanos RSU/SI Mutes, sejas un žokļu klīnikā  
Nē    Jā

9. 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 rentgenoloģisku 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.