

**Univerzita Karlova v Praze  
2. lékařská fakulta**

Studijní program: Antropologie



**MUDr. Jiří Borský**

***Nová modifikovaná metoda neonatální operace rozštěpu rtu***

***New modified method of neonatal cleft lip surgery***

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Peterka DSc

Praha, 2014

#### Poděkování:

Uctivě děkuji všem, kteří mi pomáhali se zpracováním této práce. Zejména největší poděkování patří mému školiteli doc. MUDr. Miroslavu Peterkovi, DSc., který mě vedl s neskonalou trpělivostí na vysoké odborné úrovni. Dále patří mnoho díky MUDr. Renatě Peterkové, z Ústavu experimentální medicíny AVČR v Praze za pomoc při tvorbě dokumentace a revizi textu.

Dále pak děkuji RNDr. Janě Velemínské PhD, Mgr. Veronice Cagáňové a všem dalším pracovníkům ústavu Antropologie a genetiky člověka v Praze za cenné rady a podněty. Prof. PhDr. Jiřímu Koženému, CSc., děkuji za statistické zpracování a ing. Karlu Bláhovi děkuji za pomoc při biochemickém hodnocení. Děkuji rovněž prof. MUDr. Tatianě Dostálové DrSc., MBA, ze stomatologické kliniky v Motole, která mi pomohla v úplných začátcích.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 14. 5. 2014

Jiří Borský

# Obsah

<b>Abstrakt</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>7</b>
<b>Klíčová slova</b>	<b>8</b>
<b>Seznam zkratek</b>	<b>9</b>
<b>1. Úvod</b>	<b>10</b>
1.1 Historický úvod k problematice orofaciálních rozštěpů	10
1.2 Klasifikace orofaciálních rozštěpových vad	11
1.3 Incidence rozštěpů rtu a patra v současné populaci	14
1.4 Etiopatogeneze rozštěpů rtu a patra	15
1.4.1. Časný vývoj obličeje a dutiny ústní	15
1.4.2. Kritické periody pro vznik základních typů rozštěpů	16
1.4.3. Faktory vyvolávající orofaciální rozštěpy	18
1.5. Schéma komplexní léčby rozštěpů rtu a patra	19
1.6. Chirurgická léčba rozštěpů rtu	22
1.6.1. Historický přehled chirurgické léčby rozštěpů rtu	22
1.6.2. Chirurgická léčba rozštěpů rtu v České republice	26
1.7. Chirurgická léčba rozštěpu patra	28
1.7.1. Poškození patrových struktur za přítomnosti rozštěpu	28
1.7.2. Historický přehled léčby rozštěpu patra	30
<b>2. Cíle práce</b>	<b>35</b>
<b>3. Materiál a metody</b>	<b>36</b>
3.1. Počty novorozenců	36
3.2. Chirurgická léčba	37
3.2.1. Operační postup dle Tennisona modifikovaný pro jednostranný rozštěp rtu u novorozenců	38
3.2.2. Operační postup dle Veau modifikovaný pro oboustranný rozštěp rtu u novorozenců	38
3.2.3. Úloha neonatologa a anesteziologa a při časných operacích	39
3.3. Hodnocení hojení cheiloplastiky	41
3.3.1. Biochemické hodnocení reparačních schopností tkání	41
3.3.2. Hodnocení vzhledu jizvy	44
3.4. Metoda 3D snímání sádrových otisků horní čelisti	45

3.5. Metoda 3D snímání obličeje	45
<b>4. Výsledky</b>	<b>47</b>
4.1. Modifikace postupu při operaci rozštěpu rtu	47
4.2. Hodnocení hojení cheiloplastiky	73
4.2.1. Biochemické hodnocení reparačních schopností tkání	73
4.2.2. Hodnocení vzhledu jizvy	74
4.3. Hodnocení vývoje horní čelisti na 3D modelech	77
4.4. Hodnocení obličejových 3D skenů	80
4.4.1. Variabilita tvaru a analýza tvaru	80
<b>5. Diskuse</b>	<b>81</b>
5.1. Operace	83
5.2. Biochemické parametry hojení ran	84
5.3. Hodnocení jizvy	85
5.4. Vývoj horní čelisti	86
5.5. Obličejové skeny	87
<b>6. Závěry</b>	<b>90</b>
<b>7. Seznam použité literatury</b>	<b>91</b>
<b>8. Seznam publikací autora</b>	<b>100</b>
<b>9. Přílohy – publikace autora</b>	<b>106</b>

## Abstrakt

Mezi nejčastější vrozené vady patří orofaciální rozštěpy. Tyto vady jsou z hlediska operativní rekonstrukce tak složité, že se prozatím nedají vyřešit jedinou operací. Rekonstrukce nosu a rtu se provádí jako první a to buď těsně po narození, nebo kolem 3. měsíců věku, jak preferuje cca 2/3 pracovišť celého světa. Rekonstrukce defektu patra se provádí kolem 9. měsíce věku a rekonstrukce defektu čelisti se provádí kolem 8. roku věku dítěte v závislosti na prořezávání stálého špičáku. Hlavním cílem naší práce bylo zhodnotit výhody a nevýhody časně operativy po zavedení nového modifikovaného operačního postupu do praxe ve srovnání s operativou dle klasického protokolu. Mezi 5 dosažených výsledků patří:

1. Byl vypracován nový postup chirurgické léčby rozštěpu rtu u novorozenců, který spočívá v modifikaci operačního postupu dle Tennisona, doplněním o laloky získané sklopením z okrajů rozštěpové štěrbin. Důležitým přínosem bylo zkrácení délky operačního výkonu a tedy i anestezie a rovněž tak hospitalizace ze 7-8 dnů na 3-4 dny.
2. Porovnali jsme biochemické parametry hojení operační rány - matrixové metaloproteinázy (MMP) a jejich inhibitory (TIMP) mezi dětmi operovanými časně neonatálně a kolem 3. měsíce věku. Nenalezli jsme rozdíl mezi MMP, ale zato jsme našli signifikantně nižší hladiny TIMP-1 v dermis dětí operovaných v novorozeneckém věku - tedy vyšší poměr sledovaných MMP/TIMP. Je známo, že při bezjizevném hojení je ve tkáních vyšší poměr MMP/TIMP provázený příznivější remodelací a nižší akumulací kolagenu.
3. Zhodnotili jsme estetický vzhled jizvy po operaci rtu u novorozenců ve srovnání se vzhledem jizvy dětí operovaných ve věku 3 měsíců a později. Zjistili jsme, že vzhled jizvy po operaci v novorozeneckém věku byl signifikantně lepší.
4. Sledovali jsme růst horní čelisti u pacientů s jednostranným celkovým rozštěpem na 3D modelech zhotovených před neonatální cheiloplastikou a před operací patra okolo 1 roku věku dítěte. Dosavadní výsledky potvrzují, že do prvního roku po neonatální cheiloplastice nedochází u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem k nežádoucímu zúžení dentoalveolárního oblouku.

5. Provedli jsme analýzu tvaru obličeje pomocí metody PCA a FESA na 3D faciálních skenech u dvou skupin dětí okolo 6 let věku: u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem po neonatální cheiloplastice, a u kontrolního souboru. Porovnání našich pacientů operovaných v časném neonatálním období s literárními daty o pacientech operovaných v pozdějším období ukázalo, že obě skupiny pacientů vykazovaly podobné odchylky od kontrol.

Tato dizertační studie ukázala, **že po časně rekonstrukci rtu naši novou metodou dochází k rychlejšímu hojení s lepším estetickým výsledkem. Matka přináší z porodnice dítě bez obličejového defektu, což výrazně zlepšuje kvalitu života nejen dítěte, ale i celé rodiny.**

## Abstract

Cleft palate is one of the most frequent congenital malformations. The complexity of these conditions requires surgical treatment in several stages. The first stage includes reconstruction of the nose and the lip, and timing is either shortly after birth, or, in about two thirds of centres worldwide this surgery is performed at the age of 3 months. The next stage, palate defect repair, is timed at around 9 months of age, and the final reconstruction of the maxilla is done based on the permanent canine eruption at about 8 years of age. The main objective of our study was to estimate the pros and cons of early surgical approach after introducing a novel modified surgical protocol versus the conventional surgical protocol. The 5 main findings include:

1. A novel surgical procedure to repair neonatal cleft lip was developed, incorporating modification of Tennison protocol by adding flaps acquired from the margins of the cleft. An important contribution is a shorter time both under anaesthesia and in the theatre, and resulting reduction of hospital stay from 7–8 days down to 3–4 days.
2. We have compared the biochemical parameters of the surgical wound healing – matrix metalloproteinases (MMP) and their inhibitors (TIMP) in the group of children having surgery early in neonatal age and in children having surgery at the age of 3 months. No difference in MMP levels was found, but significantly lower level of TIMP-1 was found in the dermis of children operated in early neonatal age, which is indicative of raised MMP/TIMP ratio. It is known that in scar-free healing the tissues has higher MMP/TIMP ratio, which is accompanied by better tissue remodelling and lower accumulation of collagen.
3. We have assessed the cosmetic appearance of the scar after lip repair in neonates versus in children who had surgery at the age of 3 months or later. We have found that the appearance of the scar after surgery in early neonatal age was significantly better.
4. We have monitored the development of maxilla in individuals with complete unilateral cleft in 3D models made prior to the neonatal cheiloplasty and prior to the palate repair at around 1 year of age. The results so far confirm that within one year after neonatal cheiloplasty, the patients with unilateral cleft palate do



not develop undesirable narrowing of the dentoalveolar arch.

5. We have performed a PCA and FESA facial shape analysis on 3D facial scans in two groups of children at around 6 years of age, a group of children with complete unilateral cleft lip and palate treated with neonatal cheiloplasty, and a control group. When comparing our group of patients operated in the early neonatal age with literary data of patients operated later in life, both groups showed similar extent of difference from controls.

This thesis suggest that **after early lip reconstruction using our novel surgical protocol there is an evidence of faster healing with better aesthetic outcome. The mother leaves maternity ward with a child without facial defect, which results in improved quality of life for both the infant and the family.**

**Klíčová slova: orofaciální rozštěp, rozštěp rtu, operace, metoda, hojení, jizva, růst, čelist, asymetrie obličeje,**

## Seznam zkratek

<b>ORL</b>	- Otorhinolaryngologie
<b>TCDD</b>	- 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin
<b>MD</b>	- mandibula
<b>CL</b>	- cleft lip
<b>CP</b>	- cleft palate
<b>CLP</b>	- cleft lip and palate
<b>UCLP</b>	- unilateral cleft lip and palate
<b>UCL</b>	- unilateral cleft lip
<b>A.D.</b>	- anno domini (léta Páně)
<b>CNS</b>	- centrální nervová soustava
<b>CA</b>	- celková anestezie
<b>EKG</b>	- elektrokardiograf
<b>TK</b>	- tlak krevní
<b>SaO<sub>2</sub></b>	- saturace kyslíkem
<b>TR</b>	- tracheální rourka
<b>MMP</b>	- matrixové metalloproteinázy
<b>TIMP</b>	- tkáňové inhibitory matrixových metalloproteináz
<b>3D</b>	- trojrozměrný
<b>FESA</b>	- finite element scaling analysis
<b>PCA</b>	- principal component analysis
<b>OAE</b>	- otoakustické emise
<b>ECM</b>	- extracelulární matrix
<b>CT</b>	- computer tomography
<b>JIRP</b>	- jednotka intenzivní a resuscitační péče

# 1. Úvod

Orofaciální rozštěpy patří k nejčastějším vrozeným vývojovým vadám. Rozštěpové vady obličeje ztěžují socializaci pacientů, kteří jsou stigmatizováni pooperačními jizvami s typickou deformitou obličeje, méně srozumitelnou řečí a často i určitým stupněm nedoslýchavosti po opakovaných zánětech středouší (Bardach and Morris 1990; Kuderova et al., 1996; Borský et al., 2012). Kromě pacientů samotných má tato vrozená vada dopad i na další členy rodiny (krmení dítěte s rozštěpem, problémy s jeho časově náročnou léčbou, psychický stres).

Léčba pacientů s orofaciálním rozštěpem musí být komplexní, a kromě chirurgů se při léčbě účastní také např. neonatolog, ORL specialista, pediatr, stomatolog, ortodont, protetik, logoped, a psycholog.

První operace, kterou pacienti při své léčbě podstupují, je operace rtu (cheiloplastika) doplněná korekcí nosu, jejíž termín provedení se ve světě pohybuje od několika dnů do několika měsíců života dítěte (Weinfeld et al., 2005). Za optimální čas operace rtu u pacientů s rozštěpy je nejčastěji považován termín okolo 3 měsíců věku dítěte (Weatherley-White et al., 1987; Slade et al., 1999; Mcheik et al., 2006; Simion et al., 2008). Úspěšné výsledky hojení u časně operace, provedené několik dní po narození, jsou však v odborné literatuře publikovány již od 60. let minulého století. Optimální čas pro primární suturu rtu u novorozenců je udáván od prvních hodin do několika dní života (Cannon, 1967; Stark, 1968).

## 1.1. Historický úvod k problematice orofaciálních rozštěpů

První písemné zmínky o rozštěpových vadách pocházejí z Číny, z dynastie Zhou (770-256 př. n. l.), (Sandberg et al., 2002). V análech dynastie Jin (316-439 n. l.) je v roce 390 n. l. popsána operace rozštěpu rtu u 18letého muže (Mazarita, 2012). V Číně dlouho přetrvávala pověra, že pokud žena během těhotenství jí králíka či zajíce, nebo se pouze na něj podívá, může se jí narodit dítě s rozštěpem (Mazarita, 2012).

Jedny z prvních dokladů o existenci rozštěpů a o pokusech o jejich léčbu můžeme sledovat i na uměleckých artefaktech z období 14. až 16. století n. l. na

americkém kontinentě (období říše Inků 1438-1533 n. l. i říše Aztéků 1325-1521 n. l.) Aztékové věřili, že došlo-li během těhotenství k zatmění slunce, mohlo se narodit dítě s rozštěpem. Jako prevenci před vznikem rozštěpu u dítěte nosily tehdy těhotné ženy na břicho obsidiánový nůž předtím než vyšly v noci mimo dům. Tato pověra se rozšířila do Mexika, kde ženy zase používaly jako ochranu před rozštěpem kovový klíč nebo zavírací špendlík (Mazarita, 2012).

V Evropě, v období antiky, píše Aulus Cornelius Celsus ve spise „De medicina“ o labium leporinum, či facies lupina. Ve starověké Spartě byl však osud takto postižených dětí smutný - byly svrženy z Tarpejské skály. Zatímco směrem na východ od Evropy, např. v Indii, bývají až dodnes děti s vrozenými vadami považovány za výjimečné.

Budhistické učení uvádí, že osud či špatná karma, může vést k vývojovým vadám, anebo se jedná o odplatu za provinění v dřívějším životě (Cheng, 1990).

## 1.2. Klasifikace orofaciálních rozštěpových vad

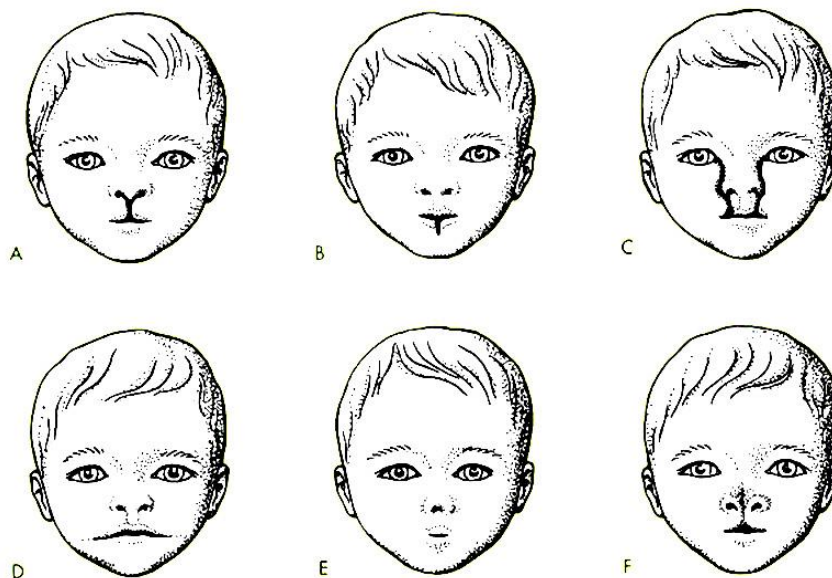
Existuje řada hledisek a stejně tak i mnoho způsobů rozdělení rozštěpových vad. Zakladatel rozštěpové chirurgie v Čechách - akademik Burian dělil orofaciální rozštěpy **na typické**: cheilo-schisis (rozštěp rtu), cheilo-gnathoschisis (rozštěpy rtu a čelisti), cheilo-gnatho-palato-schisis (rozštěpy rtu, čelisti a patra), a palato-schisis (isolovaný rozštěp patra), a na **vzácné vady rázu rozštěpů**: střední rozštěpy horního rtu a čelisti, střední rozštěpy nosu, postranní rozštěpy ústního koutku samostatně nebo v kombinaci s aplasií boltce, šikmý rozštěp obličeje, postranní rozštěp nosu, kolobom víček, střední rozštěp dolního rtu a střední rozštěp jazyka (Burian, 1954). Poslední dobou převládá v Čechách i ve světě klasifikace rozštěpů z dle Kernahana (McCarthy, 1990), které dělí rozštěpové vady do dvou skupin: na rozštěpy typické a atypické.

Rozštěpy typické se dále mohou dělit na rozštěpy 1. genetické skupiny - tj. rozštěpy primárního patra (ret, ret a čelist, jednostranné či oboustranné), a na rozštěpy 2. genetické skupiny - tj. rozštěpy sekundárního patra (isolované rozštěpy patra). Kombinací obou skupin vznikají rozštěpy celkové úplné, nebo s měkkými či tvrdými mosty. Na obr. 1 jsou uvedeny všechny druhy typických rozštěpů, které se běžně vyskytují u člověka.

	1	2	3	4	5	6	7
♀	49.2 %	14.0 %	12.2 %	8.6 %	7.5 %	6.1 %	2.3 %
♂	28.1 %	20.4 %	16.1 %	14.1 %	11.5 %	7.7 %	2.0 %

**Obr. 1: Typické rozštěpy obličeje a jejich pořadí podle procentuálního zastoupení u dívek a chlapců.** 1 - izolovaný rozštěp patra, 2 – celkový levostranný rozštěp, 3 - levostranný rozštěp rtu a čelisti, 4 - celkový oboustranný rozštěp, 5 - celkový pravostranný rozštěp, 6 - pravostranný rozštěp rtu a čelisti, 7 - oboustranný rozštěp rtu a čelisti. ♀ - dívky, ♂ - chlapci. (Peterka, nepublikovaná data)

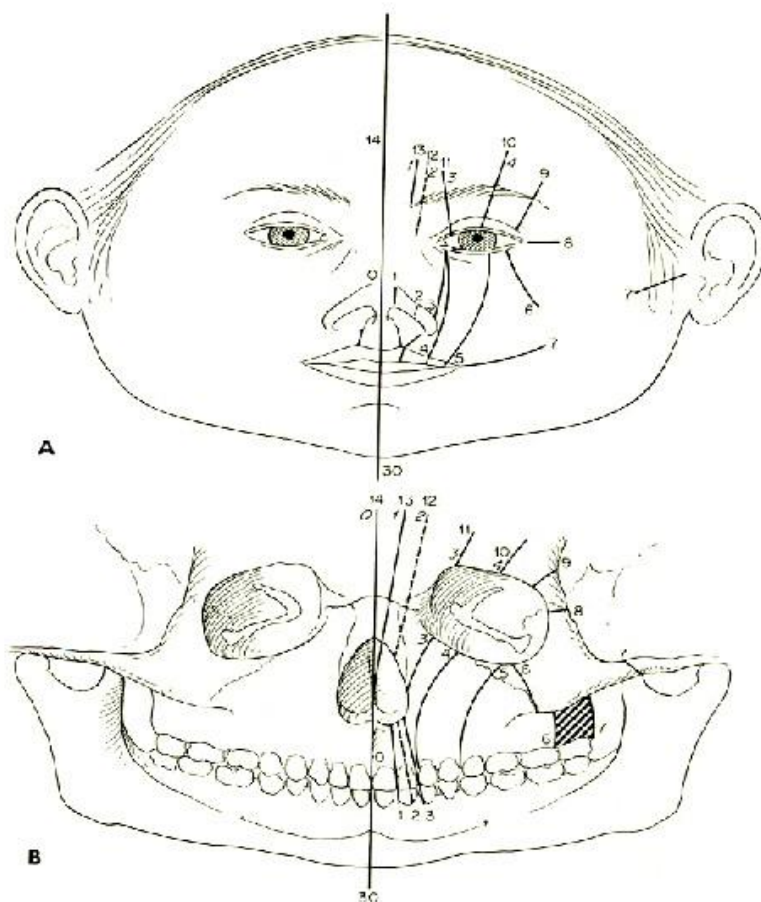
Kromě typických obličejových rozštěpů, existují velmi vzácné případy tzv. atypických orofaciálních rozštěpů, které uvádějí některé učebnice embryologie (Moore, Persaud, 1993). Na obr. 2 jsou zobrazeny hlavní druhy atypických rozštěpů - tj. střední a šikmé. Mimo uvedené atypické rozštěpy existují ještě vzácné rozštěpy postranní (laterální) směřující od úst k uchu.



**Obr. 2: Atypické rozštěpy obličeje.** A - střední rozštěp horního rtu, B - střední rozštěp dolního rtu, C - oboustranný šikmý rozštěp obličeje s úplným oboustranným rozštěpem rtu, D – makrostomia, E - jediná nostrila s mikrostomií (nejedná se o rozštěp, ale o poruchu splývání obličejových výběžků), F - střední rozštěp nosu a neúplný střední rozštěp rtu. (Upraveno podle Moore, Persaud, 1993)

Tessier (1976) a Kawamoto (1976) publikovali vlastní rozdělení rozštěpových vad. Klasifikace je provedena na základě vlastního pozorování, klinických zkušeností a sledovaných deformit na skeletu.

Rozštěpové linie jsou označeny čísly 0-14 a jejich průběh je znázorněn na schématu obličeje i lebky. Zajímavý je vztah rozštěpových linií k orbitě. Kraniálně probíhající linie označuje Tessier za „severní“ a kaudálně od dolního okraje orbity za „jižní“. Kombinací obou vznikají kraniofaciální rozštěpy. V praxi pak můžeme vidět kombinaci 0-14, 1 a 13, 2 a 12, 3-11, 4 a 10.

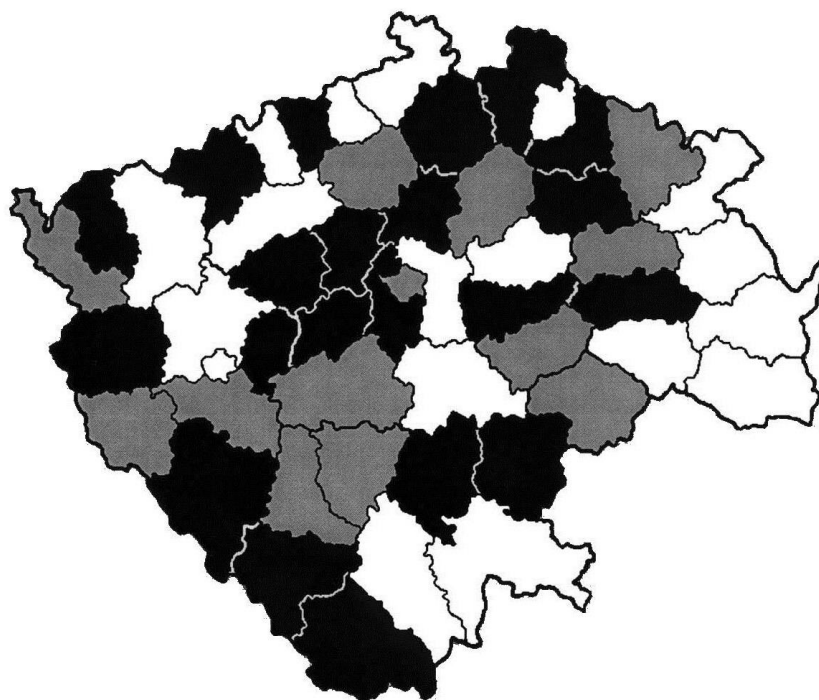


Obr. 3: Schematické zobrazení rozštěpových linií podle Tessier, 1976 a Kawamoto, 1976.

### 1.3. Incidence rozštěpů rtu a patra v současné populaci

Orofaciální rozštěpy patří k nejčastějším vrozeným vývojovým vadám. V letech 1983 – 1997 byla jejich průměrná incidence v České republice jeden rozštěp na 534 živě narozených dětí (Peterka et al., 2000). Incidence rozštěpových vad v České republice nevykazovala vzrůstající trend za posledních 40 let (Peterka et al., 1995; Peterka, 2005, 2007).

Rozdílnou incidenci orofaciálních rozštěpů v jednotlivých českých okresech v období 1983 – 1997 ukazuje mapka (Obr. 4).



**Obr. 4: Průměrná incidence orofaciálních rozštěpů v jednotlivých Českých okresech v období 1983-1997.** Bílé okresy - incidence menší než 1.76/1000 porodů, šedé okresy - incidence mezi 1.76-1.96/1000 porodů, černé okresy - incidence vyšší než 1.96/1000 porodů. (Upraveno podle Peterka et al., 2000)

Během roku je variabilita průměrné měsíční incidence rozštěpů rtu a patra relativně vysoká. Nejvíce dětí s rozštěpem se rodí v březnu, dubnu a květnu a nejméně pak v říjnu, listopadu a prosinci. Toto kolísání počtu novorozenců

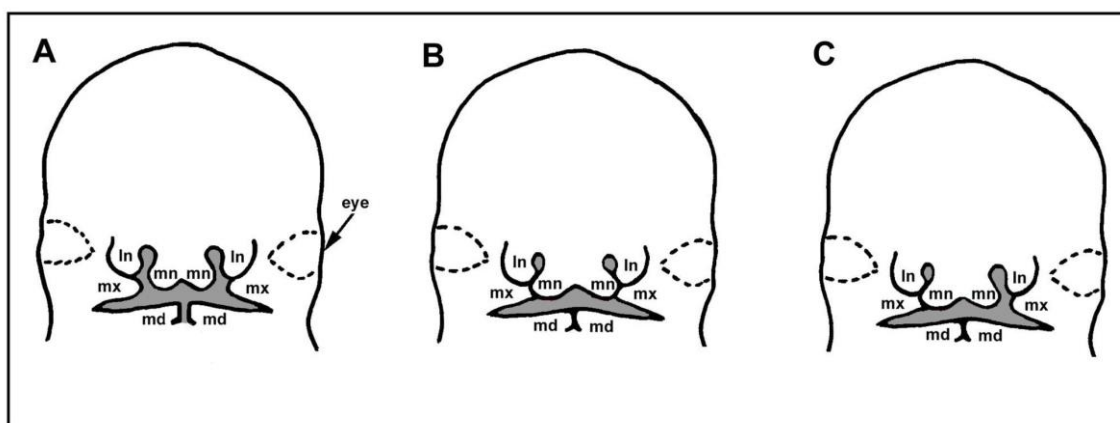
s rozštěpem je však způsobeno kolísáním celkové porodnosti během roku v celé české populaci (Peterka et al., připraveno do tisku). Levá strana je postižena zhruba 2x častěji než pravá. U mužů se vyskytuje rozštěp rtu anebo rozštěp rtu a patra častěji než u žen, a u žen naopak převládá výskyt rozštěpu izolovaného patra (Obr. 1). Ve světě se rozštěpové vady vyskytují nejčastěji u Asiatů, u Afričanů je frekvence výskytu nejnižší (Derijcke et al., 1996).

## 1.4. Etiopatogeneze rozštěpů rtu a patra

Podmínkou vzniku vývojových vad je působení vyvolávajícího faktoru v kritickém období vývoje struktury (obličejových výběžků - v případě rozštěpu rtu; patrových výběžků – v případě rozštěpu patra).

### 1.4.1. Časný vývoj obličeje a dutiny ústní

Vývoj obličeje začíná přibližně od 5. týdne gestace a trvá do 10. týdne. Embryo ve stáří od 5. do 6. týdne je dlouhé 10 – 14 mm. Stomodeum (primitivní dutina ústní) se podobá vkleslé jamce na hlavovém pólu embrya, a je základním útvarem vznikajícího primitivního obličeje. Pro vývoj obličeje je determinující vznik valů (vyklenující se mesenchym pokrytý epitelem) v blízkosti stomodea (Obr. 5).



**Obr. 5. Schematické zobrazení splývání obličejových výběžků mezi 5. – 6. týdnem embryonálního vývoje u člověka.** A – obličejové výběžky před splýnutím, B – normální splýnutí obličejových výběžků, C – nesplynutí mn a mx výběžků vlevo, které má za následek vznik rozštěpu rtu a čelisti (Upraveno podle Hovořáková et al., 2006). mx – maxilární výběžek, mn – mediální nasální výběžek, ln – laterální nasální výběžek, md – mandibulární výběžek.



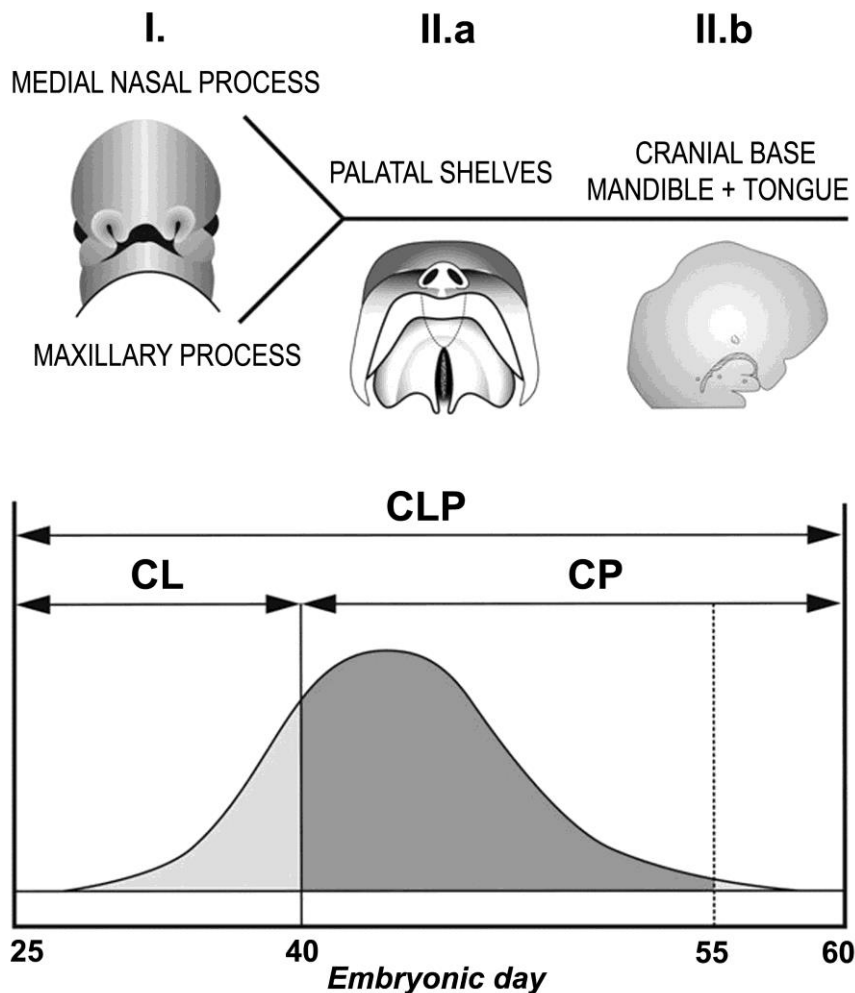
Nad primitivní dutinou ústní se vyklenuje čelní val a v jeho blízkosti se nacházejí dva párové okrsky ztlustělého epitelu - čichové plakody. Čichové plakody se prohlubují v čichové jamky, kolem nichž se vytváří nosní valy (mediální a laterální nosní výběžek), jejichž spodní části se k sobě přibližují. Mediální nosní výběžek je větší a vzniká z něho střední část nosu, horního rtu a primární patro. Primární patro obsahuje základ premaxily. Z laterálních nosních výběžků vznikají nosní křídla. Párové výběžky maxilární a mandibulární vyrůstají po stranách stomodea. Splynutím mandibulárních výběžků vzniká u embrya souvislý dolní ret a dolní čelistní oblouk. Splynutím maxilárního výběžku a mediálního nosního výběžku vzniká souvislý horní ret a horní čelistní oblouk. Porucha splývání těchto výběžků má za následek rozštěp rtu a čelisti (Obr. 5C). Z maxilárních výběžků vyrůstají mediálně do ústní dutiny tzv. patrové výběžky (patrové ploténky), jejichž spojením ve střední čáře vzniká v další fázi sekundární patro. Primární patro se spojuje s patrem sekundárním. V místě spojení primárního a sekundárního patra zůstává tzv. canalis incisivus, který přetrvává po narození, a později je překryt sliznicí. Při vzniku sekundárního patra srůstají patrové ploténky od přední části směrem k zadní. V přední, větší části patra se diferencuje kostní tkáň (patro tvrdé), v zadní, menší části patra se vyvíjí tkáň svalová (patro měkké). Rozštěpy primárního a sekundárního patra vznikají poruchou těchto embryonálních pochodů (Obr. 5C). V takovém případě bylo propojení tkání splývajících výběžků buď nedostatečné (rozštěpy s tvrdými či měkkými mosty) anebo žádné (rozštěpy úplné).

#### **1.4.2. Kritické periody pro vznik rozštěpů rtu a patra**

Pokud se kritická perioda vývoje cílového orgánu překrývá s periodou senzitivity buněk téhož cílového orgánu pro daný zevní škodlivý faktor, vzniká vývojový defekt. Pro vznik vývojového defektu musí být poškozeno tzv. kritické množství buněk, neboť každá struktura zárodku je zakládána s určitou buněčnou rezervou. Po skončení kritické periody (tj. období zvýšené citlivosti na noxu) již není možné vývojovou vadu (rozštěp) vyvolat (Peterka, 2007).

Období mezi 27. a 60. dnem prenatalního vývoje je považováno za kritickou periodu pro vznik rozštěpové vady rtu a patra (Peterka et al., 2007, 2012). Asi do 43. dne postupně splynou mediální nasální a maxilární obličejové

výběžky. Toto místo splynutí je patrné na vnitřní straně zubního epitelu u lidských embryí (Hovořáková et al., 2005, 2006). Vznik rozštěpu rtu a čelisti je způsoben hypoplasíí a nesplynutím těchto výběžků (Peterka, 2007).



**Obr. 6: Schéma kritické periody vzniku orofaciálních rozštěpů u člověka.** Během kritické periody je možné zevním zásahem negativně ovlivnit vývoj obličejových výběžků, patrových plotének a mandibuly. Podle počtu napadených struktur vznikají buď rozštěpy rtu a čelisti (CL), rozštěpy celkové (CL+CP), či izolovaný rozštěp patra (CP) (Převzato z Peterka et al., 2012).

Rozštěpy patra však mohou vzniknout, i když jsou patrové ploténky normálně vyvinuty, a to poruchou jejich horizontalizace. Tento fakt byl prokázán na myším modelu (Jelínek a Peterka 1977; Peterka 2007). Podmínkou úspěšné horizontalizace patrových plotének je vytvoření volného prostoru nad jazykem,

který se objevuje po oddálení jazyka od stropu primitivní dutiny ústní v důsledku rychlého růstu mandibuly (Meckelovy chrupavky) směrem vpřed. Meckelova chrupavka táhne jazyk dolů a vpřed od stropu primitivní dutiny ústní (Jelínek a Peterka, 1977; Peterka, 2007). U člověka podobná situace vzniká u syndromu Pierre - Robinové, kdy dochází k prenatální růstové retardaci mandibuly, kterou je pak možné diagnostikovat ihned po narození dítěte s rozštěpem patra. S touto diagnózou je velmi často spojeno zapadání jazyka s následným dušením dítěte, zvláště při poloze na zádech.

### **1.4.3. Faktory vyvolávající orofaciální rozštěpy**

Etiologie rozštěpových vad je multifaktoriální. Naprostá většina vývojových vad všeobecně není dědičná. Isolované zevní faktory lze identifikovat jako příčinu vzniku rozštěpu pouze asi v 10%. Genetické faktory (když se v rodině rozštěp rtu a/nebo patra již jednou nebo několikrát vyskytl) lze identifikovat jako příčinu pouze ve 20% vrozených vad; přičemž geny odpovědné za vznik rozštěpu jsou v drtivé většině případů doposud neznámé. V 70% případů se jednoznačná příčina nenachází. Předpokládá se zde spolupůsobení negativních činitelů zevního prostředí slabší intenzity a genetické predispozice. Toto spolupůsobení lze označit jako interakci teratogenních faktorů a genomu (Peterka, 2007).

Zevní - teratogenní faktory dělíme na fyzikální, biologické a chemické. Z fyzikálních faktorů má hypertermie u matky, tj. zvýšení tělesné teploty o 2 - 2,5°C, většinou za následek rozštěpovou vadu (Peterka et al., 1994). Rovněž ionizující záření může vyvolat rozštěp.

Z biologických faktorů je třeba zmínit virové infekce, jako jsou rubeola, parotitida, chřipka (při onemocnění pravděpodobně již zvýšená tělesná teplota může působit rozštěp).

Mezi chemické faktory vyvolávající rozštěpové vady patří některé medikamenty, především kortikoidy (Peterka, Jelínek, 1983; Jelínek et al., 1983), dále např. antifoláty jako aminopterin, methotrexát. Vznik rozštěpů byl popsán i v důsledku hypervitaminózy A vyvolané užíváním isoretinoinu (Accutanu), syntetického derivátu vitamínu A, který se v organismu mění na vitamin A (Lammer, et al., 1985). Pravidelné užívání antiepileptik během gravidity (jako

jsou phenytoin, difenylhydantoin) vyvolává charakteristické spektrum malformací označované jako fetální hydantoinový syndrom, který zahrnuje rovněž rozštěpy rtu a patra. Podobně preparát trimethadion, jehož pravidelné užívání vyvolává tzv. fetální trimetadionový syndrom k němuž patří také rozštěpy patra. Z antibiotik může vyvolat rozštěpovou vadu tetracyklin.

Mezi chemikálie, které se každoročně dostávají do zevního prostředí, patří dioxiny. Například 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) může vyvolat rozštěp patra. Anestetické plyny mohou také vyvolat rozštěpové vady. Z dalších faktorů pak lze jmenovat pití alkoholu během gravidity, kdy může vzniknout tzv. fetální alkoholový syndrom, jehož součástí mohou být rozštěpy rtu a patra. V poslední době bylo na rozsáhlých epidemiologických studiích prokázáno zvýšené riziko orofaciálních rozštěpů u matek kuřaček, u nichž dochází k nedostatečnému zásobení plodu živinami a kyslíkem (Peterka, et al., 2012).

## **1.5. Schéma komplexní léčby rozštěpů rtu a patra**

Léčba rozštěpových vad začíná od narození, končí v dospělosti, a musí být multidisciplinární. Podílí se na ní tým specializovaných odborníků: plastický chirurg, neonatolog, ORL specialista, foniatr, logoped, stomatolog, ortodontista, protetik, klinický psycholog - péče o děti i rodiče (Kuderová et al., 1996). Pacienti jsou stigmatizováni pooperačními jizvami s typickou deformitou obličeje a mnohdy málo srozumitelnou řečí, a často i určitým stupněm nedoslýchavosti (po opakovaných zánětech středouší). Rozštěpové vady takto mohou způsobit obtížnou socializaci pacientů (Borský et al., 2007, 2012).

U pacientů s CL nebo CLP se nejdříve provádí primární sutura rtu doplněná korekcí nosu, nejčastěji kolem 3. měsíce věku dítěte. Operace rozštěpu patra se provádí kolem 9. měsíce věku dítěte, a rekonstrukce defektu čelisti spongiosní kostí odebranou většinou z lopaty kosti kyčelní kolem 8. roku věku dítěte - v závislosti na prořezávání stálých špičáků.

Obnovení funkce svalů (m. orbicularis oris), rekonstrukce rozštěpového defektu spolu se stomatologickou a ortodontickou péčí jsou nutné proto, aby všechny tyto struktury mohly plnit správně svoji funkci (Grayson et al., 1999).

Dříve u nás byla operace rozštěpu rtu prováděna mezi 6.- 8. měsícem věku a patra mezi 2.- 4. rokem věku dítěte. Peterka et al. (1975, 1980, 1984) a Pěnkava a Peterka (1977), se ve své výzkumné práci věnovali vlivu operativního řešení rozštěpu rtu a patra na rozvoj horní čelisti. Ve studiích byly srovnávány rozměry modelů horní čelisti v určených bodech mezi skupinou dětí zdravých a pacientů po operaci rozštěpů rtu a tvrdého i měkkého patra klasickou metodou. Byl prokázán vliv operace patra na růst maxily ve smyslu jejího zúžení a retardace růstu.

Mezi rozštěpovými centry se již leta vede diskuse o co nejvhodnějším načasování operační léčby. Otázkou zůstává, zda operovat ret těsně po narození, kdy částečně přetrvává fetální způsob hojení (Dessai, 1997; Borský et al., 2007, 2012), nebo operovat mezi 3 - 6 měsícem, kdy je operace podle některých autorů technicky snazší.

Operace patra se provádí ve světě i u nás většinou kolem 9. měsíce věku dítěte. Termín operace je výrazně ovlivněn zdravotním stavem dítěte. V Praze na Klinice plastické chirurgie provádíme 2 až 3 lalokovou plastiku měkkého a tvrdého patra nazývanou „**Wardill, Killner, Veau**“ (Haapanen and Rintala, 1993) nebo je stále častěji používána metoda dvojité reversní „Z“ plastiky dle „**Furlowa**“ (Furlow, 1986). Pečlivá rekonstrukce svaloviny měkkého patra je nezbytně nutná nejen pro polykání, ale i pro pozdější rozvoj řeči (Borský et al., 2012).

Mezi 8.-13. rokem věku dítěte se provádí, po konzultaci se stomatologem-ortodontem, doplnění či augmentace rozštěpového defektu alveolárních výběžků autologním spongiosním štěpem odebraným většinou z lopaty pravé kosti kyčelní (buď jako blok či drobné štěpy spongiosní kosti) a následné překrytí mukoperiostálním lalokem (provádíme tak přípravu k zařazení špičáku). Mezi 6. - 9. rokem věku dítěte se provádí reposice (zasunutí) ventrokaudálně dislokované mezičelisti u oboustranných rozštěpů. Do 15. roku věku dítěte jsou chirurgicky uzavírány eventuální zbytkové oronasální komunikace.

Správně vedená ortodontická léčba u většiny pacientů zajistí dobré postavení jednotlivých zubů a správné mezičelistní vztahy. V některých případech (vlivem nepříznivých podmínek či pro špatnou spolupráci pacienta) dochází k omezení růstu čelisti a to jak transversálně tak i sagitálně. Protože se dolní čelist většinou vyvíjí normálně, je výsledkem porucha mezičelistních

vztahů, jako je pseudoprogenie a prominence dolního rtu. Těžké deformity je nutné léčit chirurgicky a to buď jednorázově po dokončení růstu skeletu, nebo pomocí distrakční osteogeneze. Pro tento výkon je nejvhodnější věk mezi 10. až 13. rokem. Při jednorázovém postupu se provádí osteotomie horní čelisti v tzv. liniích Le Forte I – III. Většinou v linii Le Forte I. Horní hypoplastická čelist je vysunuta ventrálně do anatomického postavení s předkusem horních frontálních zubů. Při velké disproporcii mezi velikostí horní a dolní čelisti se provádí bimaxilární osteotomie, kdy je spolu s předsunutím horní čelisti provedena osteotomie nebo osteotomie dolní čelisti a dolní čelist je zasunuta dorsálně.

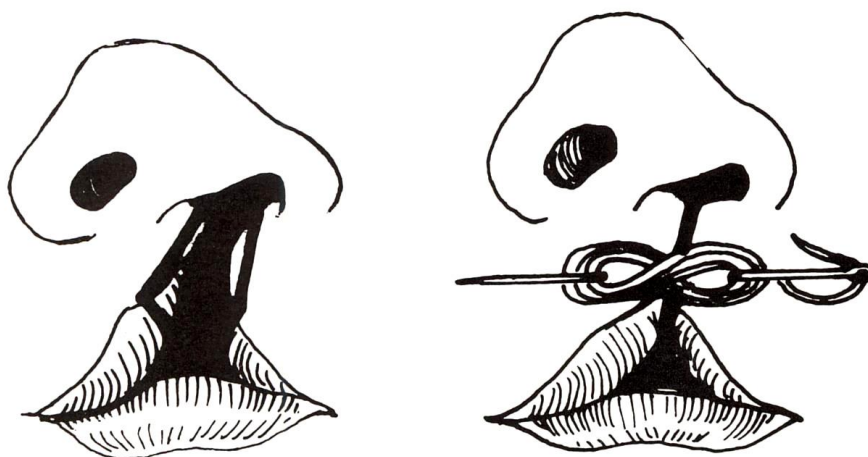
Eldeeb et al. (1986) ve svém výzkumu ukázali souvislost mezi stavem parodontu a hojením rozštěpového defektu, a zvýšený výskyt plaku u pacientů s rozštěpem v porovnání s pacienty ortodonticky léčenými pro běžné ortodontické anomálie (Urbanová et al., 2013). Dobře sanovaný chrup bez mezer vzniklých předčasnou ztrátou zubů je důležitý pro symetrický růst zubních oblouků, rozvoj řeči a příjem potravy. Názory na vyšší kazivost zubů u rozštěpů nejsou jednotné. K predisponujícím faktorům akumulace plaku pravděpodobně patří hypoplasie skloviny řezáků v okolí rozštěpového defektu a také aplikace různých pomůcek do dutiny ústní (obturátory, ortodontické aparátky). Mezi dentální anomálie u rozštěpů patří anomálie tvaru postavení a velikosti řezáků, a to jak dočasných tak stálých, chybné vzájemné postavení zubů v čelistech, agenese zubů atd.

Finální fáze rekonstrukce chrupu u pacienta s rozštěpem je protetická rekonstrukce, ke které se přistupuje až po ukončení růstu skeletu. Klasické celkové náhrady často nesplňují nároky na stabilitu a kvalitu při běžném užívání. Metodou volby je nahrazování chybějících zubů nebo celkové náhrady implantáty. Užívá se podmíněně snímatelná konstrukce nesená implantáty. Postavení implantátů je třeba proteticky modifikovat a sledovat s odstupem času. Weinfeld et al. (2005) popsali léčebné protokoly i jejich načasování, které se liší ve 240 rozštěpových centrech z celého světa. Zavedení standartního protokolu léčby dosti ztěžuje jednak variabilita postižení, odpověď na léčbu u jednotlivých pacientů, dále i skutečnost, že hodnocení jednotlivých kroků léčby lze provést až v průběhu let. Rovněž sekvence chirurgických, stomatologických, ortodontických i protetických výkonů se vzájemně ovlivňují a nejsou u jednotlivých pacientů zastoupeny v plném rozsahu.

## 1.6. Chirurgická léčba rozštěpů rtu

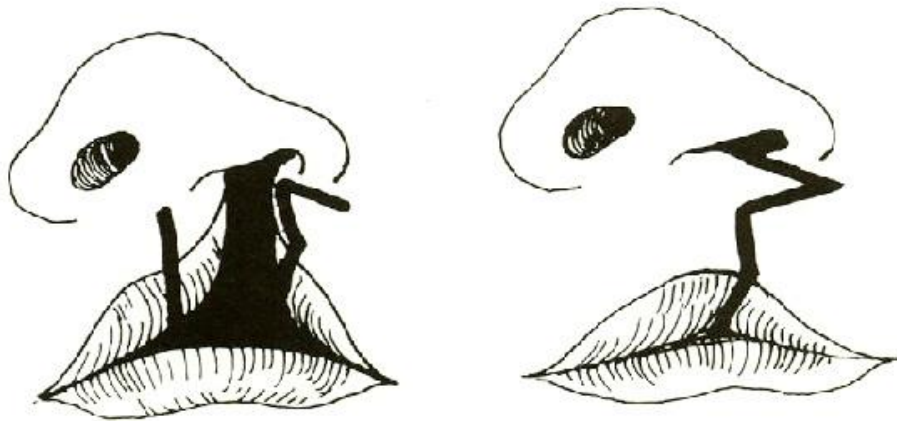
### 1.6.1 Historický přehled chirurgické léčby rozštěpů rtu

V análech dynastie Chin (r. 390 n. l.) je popisována operace rozštěpu rtu u 18tiletého muže (Mazarita et al., 2012). Dle dochovaných pramenů první úspěšný pokus o operaci rozštěpu rtu v Evropě provedl až Ambrois Paré v roce 1564 (Mc Carthy, 1990) (Obr. 7). Také asi první použil termínu obturátor. Jednalo se o destičky ze zlata či stříbra, které se používaly k uzávěru rozštěpu patra.



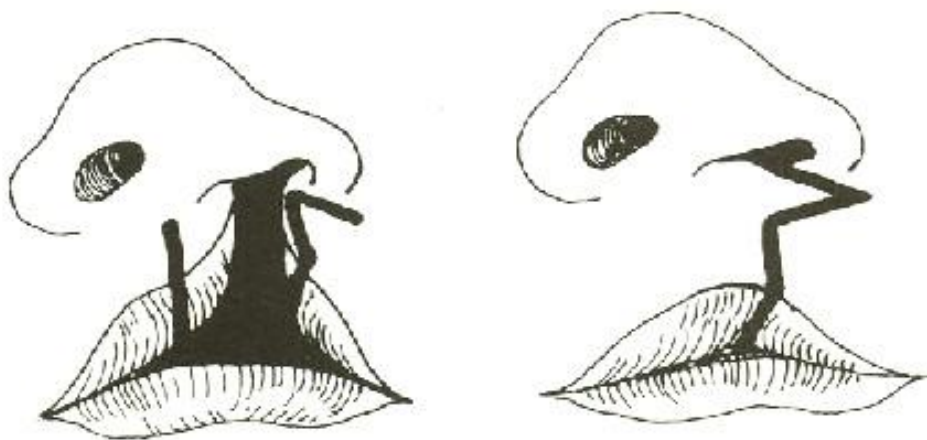
**Obr. 7: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle Ambroise Paré (1564).** Při své operaci provedl A. Paré částečné seříznutí (okrvavení okrajů) rozštěpu, ret v celé síle propíchl jehlou, jejíž vyčnívající konce obtočil nití ve tvaru osmičky. Tím docílil určité sblížení okrvavených okrajů, avšak pouze ve střední části, zatímco horní i dolní okraje operační rány zůstaly nesblíženy. (Převzato z McCarthy, 1990)

Metodu Ambroise Parého (1564) vylepšil až Rose (1891) a Thompson (1912), kteří prováděli úhlovou excisi krátkých rozštěpových okrajů. Podařilo se jim tak doplnit zkrácení tkáně na délku rtu (Obr. 8).



**Obr. 8: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle Rose (1891) a Thomson (1912).** (Převzato z McCarthy, 1990)

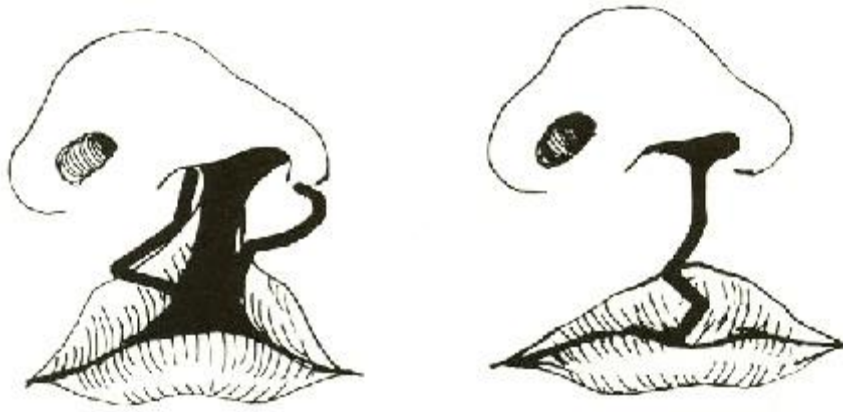
Giraldes (1866) začal používat velký trojúhelníkový lalok, aby přerušil přímý průběh sutury a doplnil ztrátu její délky (Obr. 9). Výsledky však nebyly přesvědčivé (McCarthy, 1990).



**Obr. 9: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle Giraldes (1866).** (Převzato z McCarth, 1990).

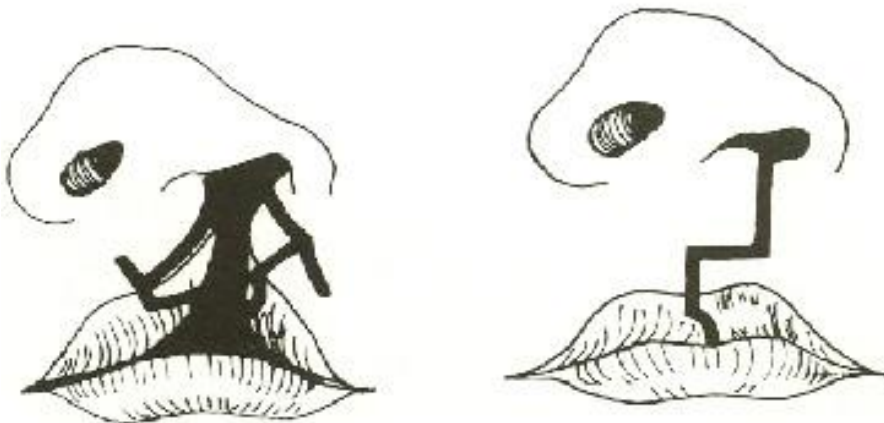
Mirault (1844) používá laterální dolní trojúhelníkový lalok, čímž doplňuje zkrácení rtu do délky u rozštěpu. Převážná část sutury rtu však zůstává přímá (McCarthy, 1990), (Obr. 10).





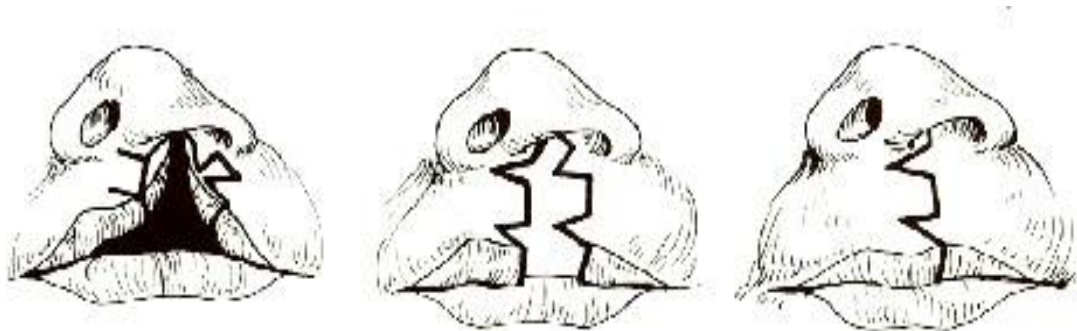
**Obr. 10: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle Mirault (1844).** (Převzato z McCarthy, 1990)

Hagedorn (1892) a Le Mesurier (1949) používali čtyřúhelníkový lalok k doplnění zkrácené mediální strany rozštěpu a se tak snažili doplnit tzv. Kupidův luk (křivku okraje horního rtu připomínající tvarem luk), (McCarthy, 1990) (Obr. 11).



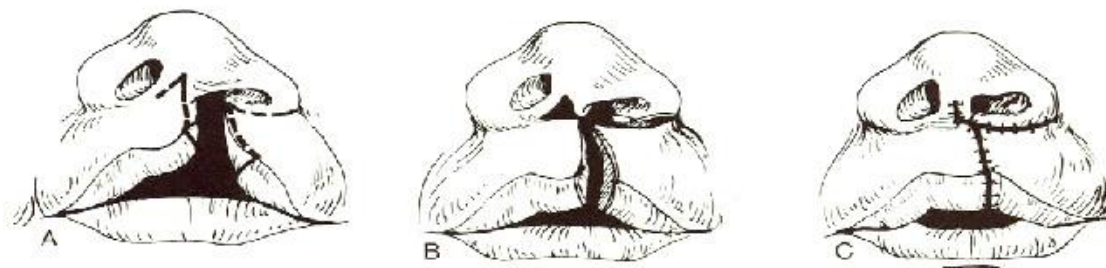
**Obr. 11: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle autorů Hagedorn (1892) a Le Mesurier (1949).** (Převzato z McCarthy, 1990)

Skoog (1958) začal používat dva trojúhelníkové laloky. Horní lalok umožňuje lepší zanoření a rotaci křídla nosního a dolní slouží k doplnění délky a lepšímu vytvoření tzv. Kupidova luku (zvlnění okraje horního rtu připomínajícího tvarem luk), (McCarthy, 1990), (Obr. 12).



**Obr. 12: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle Skoog (1958).** (Převzato z McCarthy, 1990)

Mohler (1986) trojúhelníkovou incisí do base kolumely uvolňuje a sesouvá mediální okraj rozštěpu rtu a provádí zpětný nářez pod nosním křídlem. Tím umožňuje lepší sblížení a rotaci nosního křídla a laterálního okraje rozštěpu rtu. (McCarthy, 1990) (Obr. 13).



**Obr. 13: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu podle Mohler (1986).** (Převzato z McCarthy, 1990)

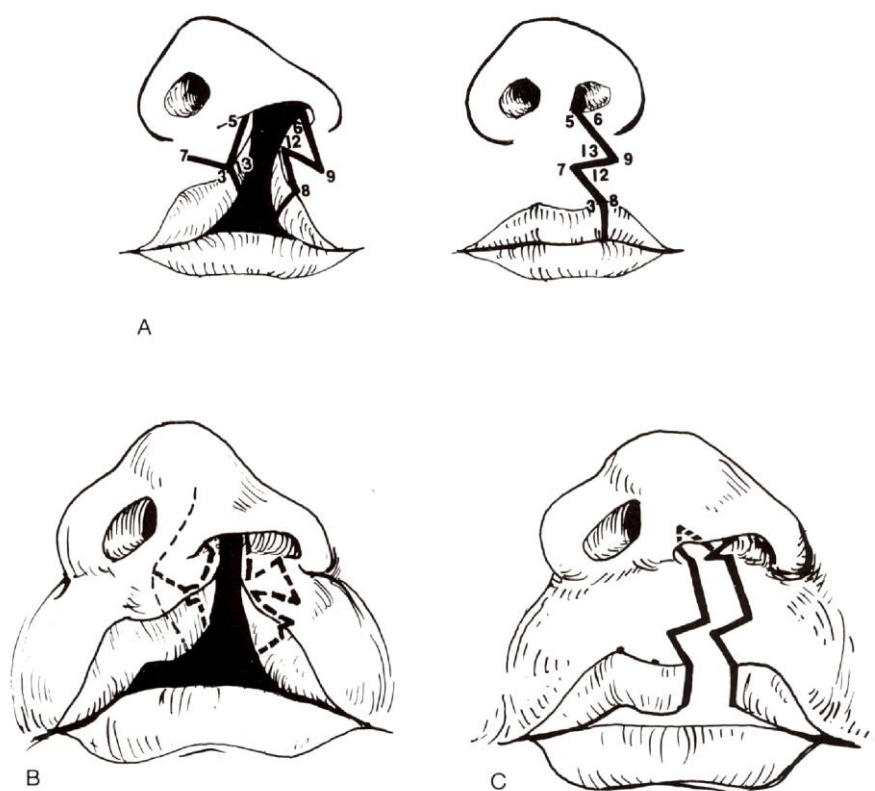
Do konce 19. Století se objevují nové a nové operační postupy primární rekonstrukce rtu a estetický vzhled pacientů se postupně zlepšuje. Za zakladatele moderní rozštěpové chirurgie v Evropě je pokládán Francouz Viktor Veau (Burian, 1954). Jeho základní techniky rozvinuli jeho následníci (např. Wardill, Killner, Tennison, Randal, Furlow a další).

V Čechách zakládá rozštěpovou chirurgii akademik František Burian. Docílil, že roku 1932 se plastická chirurgie stává samostatným oborem. Burian zakládá vlastní rozštěpové výukové centrum, z něhož odchází řada pozdějších přednostů plasticko-chirurgických klinik v Evropě.

## 1.6.2. Chirurgická léčba rozštěpů rtu v České republice

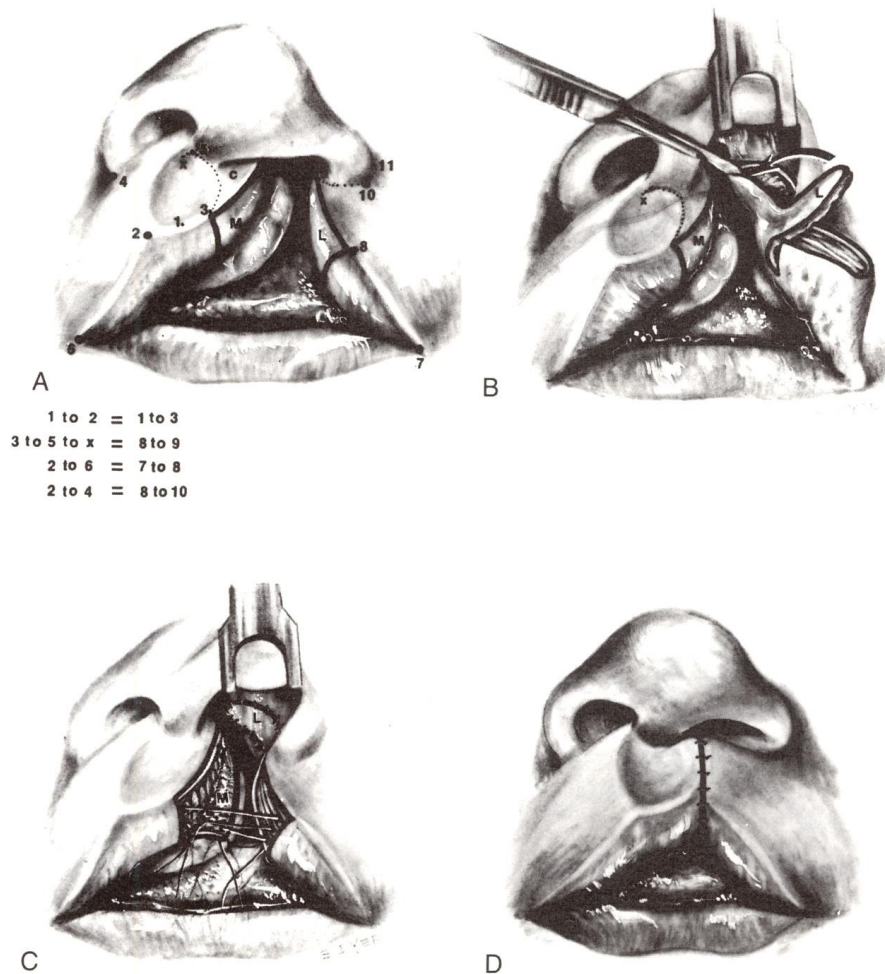
V Čechách se primární sutura rozštěpu rtu provádí jednak dle Tenisona-Randala, a další často v Čechách používaná operační metoda je dle Millarda.

Operace dle Tenisona-Randala v sobě zahrnuje Tennisonnovou metodu trojúhelníkového lalůčku (Obr. 14), který přerušuje lineární suturu, jež často způsobovala deformaci tvaru rtu kontrakcí lineární jizvy (Tennison, 1952). Tato metoda byla doplněna Randalem o přesné výpočty délky a tvaru incisí na obou stranách rozštěpu (Randall, 1959).



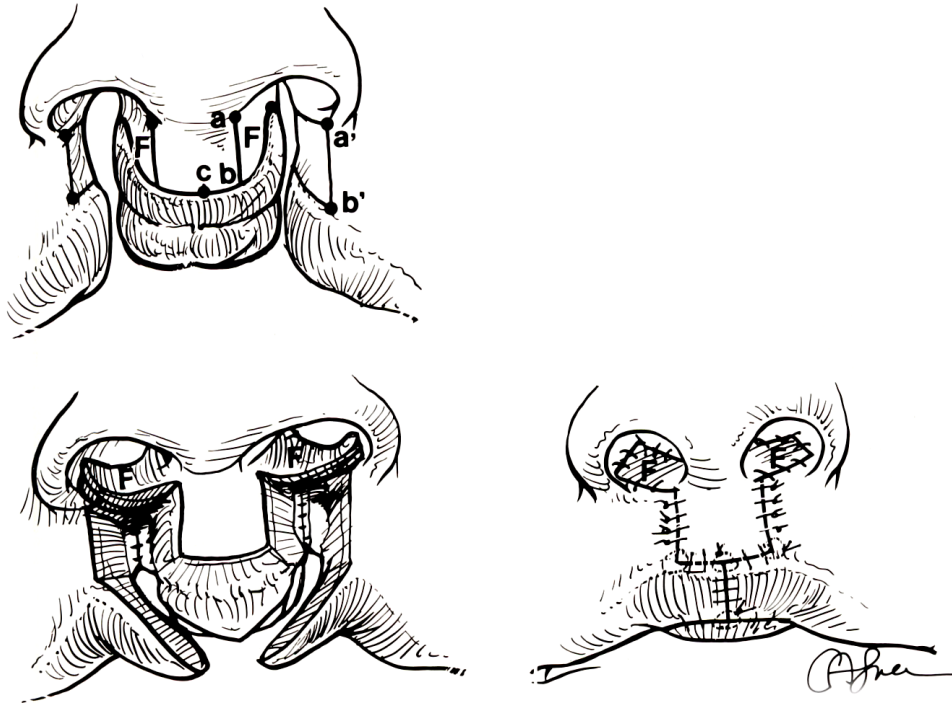
**Obr. 14:** Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu Tennisonnovou metodou trojúhelníkového lalůčku (Tennison, 1952). (převzato z McCarthy, 1990).

Millard uzavírá rozštěpovou štěrbinu rotačním posunem pomocí laloků tvaru L a M. Oba laloky vytvoří spodní slizniční vrstvu sutury rtu a prahu nosu, dále následuje sutura svaloviny a kůže přičemž při basi nosního průchodu provádí Millard posun laloků ve smyslu „Z“ plastiky (Millard, 1957) (Obr. 15).



**Obr. 15: Schéma operace jednostranného rozštěpu rtu dle Millarda (1957).** (převzato z McCarthy, 1990).

Veau (1931) vypracoval metodu operace oboustranného rozštěpu rtu (Obr. 14). Při této operaci se uzavírají obě rozštěpové štěrby tzv. přímou suturou bilaterálně. Řezy jsou vedeny podél budoucího filtra na prolabiu. Ze slizničních laloků rozštěpových okrajů je vytvořena spodní vrstva sutury, tedy vestibulum. Poté následuje sutura svalů. Při basi nosních průduchů a křídel se vsouvají laloky (na Obr. 16 jsou označeny F) do samostatných incisí, a tím se uvolňuje tah na obě nosní křídla.



**Obr. 16: Schéma operace oboustranného rozštěpu rtu – autor Veau (1931) (převzato z McCarthy, 1990).**

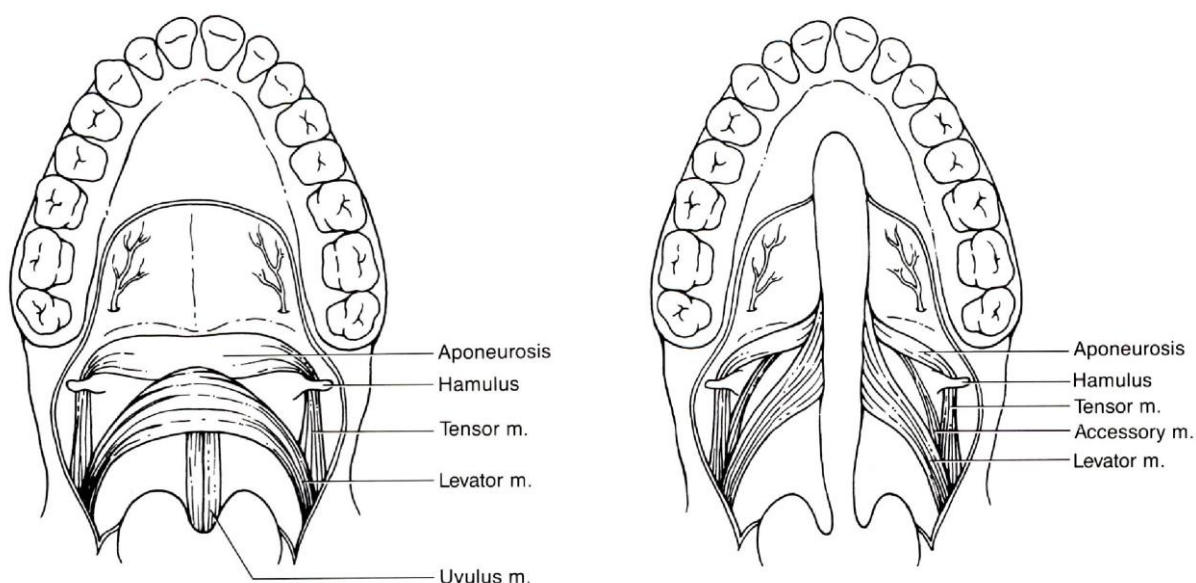
## 1.7. Chirurgická léčba rozštěpu patra

### 1.7.1. Poškození patrových struktur za přítomnosti rozštěpu

Uspořádání svaloviny měkkého patra se u pacientů s rozštěpem patra ve srovnání s kontrolou značně liší, což zvyšuje nároky na provedení úspěšného operačního zákroku. Na Obr. 17 vlevo vidíme normální uspořádání svaloviny měkkého patra. Jsou zde dva velmi důležité svaly pro funkci patra. Musculus tensor veli palatini má začátek na spodině kosti klínové až k odstupu lamina medialis processus pterygoidei a od zevní chrupavčité části Eustachovy trubice (tato část svalu se nazývá musculus salpingostaphylinus). V dalším průběhu obtáčí hamulus osis pterygoidei a široce přechází do aponeurosis palatina měkkého patra. Sval zdvíhá měkké patro až do výše hamulů. Jeho část – musculus salpingostaphylinus - se při kontrakci uplatňuje jako dilatátor

Eustachovy trubice a umožňuje tak ventilaci Eustachovy trubice za polykání. Druhým nejdůležitějším svalem měkkého patra je musculus levator veli palatini, který je uložen mediálně a dorsálně od m. tensor veli palatini. Začíná od spodní plochy hrotu pyramidy a od spodní (mediální) plochy chrupavčité části Eustachovy trubice (tato část svalu se nazývá musculus petrosalpingostaphylinus) a končí široce v aponeurosis palatina. Při kontrakci tento sval dokáže elevovat měkké patro a přitlačit jej na zadní stěnu hltanu, čímž vlastně způsobí uzávěr dutiny nosní oproti dutině ústní. Kontrakcí m. petrosalpingostaphylinus se uzavře ústí Eustachovy trubice, uplatňuje se tedy jako konstriktor trubice.

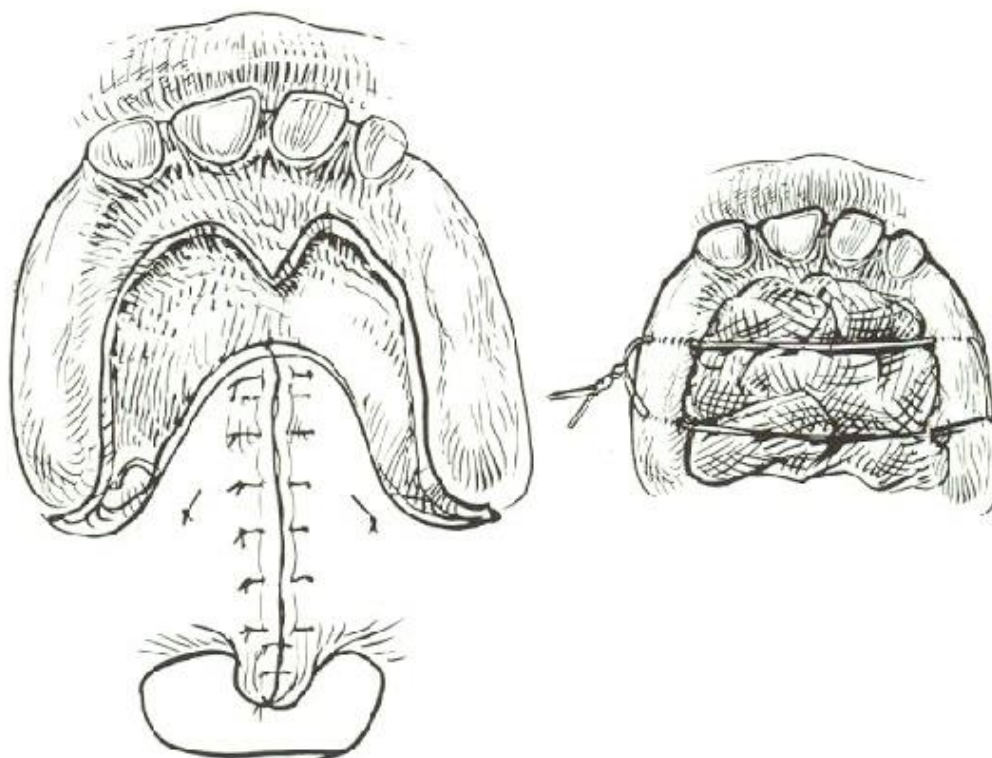
U pacientů s rozštěpem patra nacházíme patologický průběh svaloviny měkkého patra (Obr. 15). Oba svaly (muculus tensor veli palatini a musculus levator veli palatini) jsou vytaženy podél rozštěpových okrajů vysoko vzhůru a končí v periostu rozštěpových okrajů. Jejich normální funkce jsou tak eliminovány.



**Obr. 17: Normální (vlevo) a patologické (vpravo) uspořádání svaloviny měkkého patra (Převzato z Millard, 1980).**

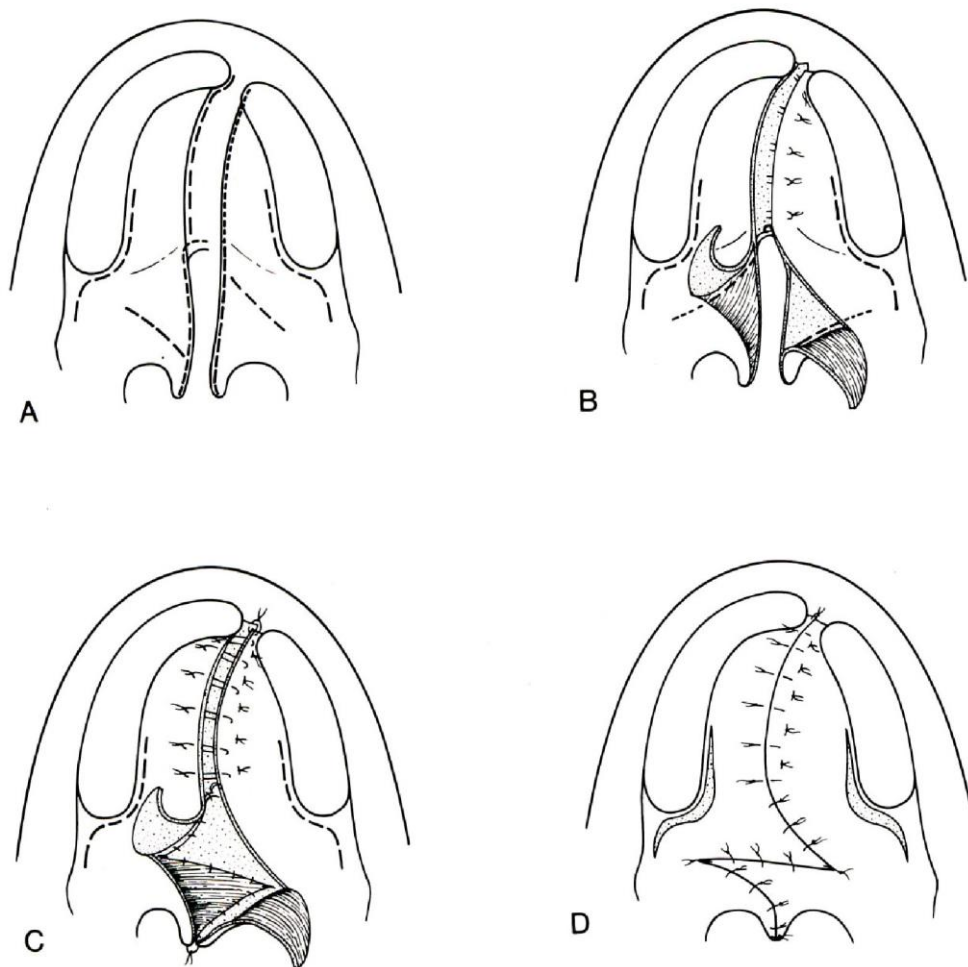
### 1.7.2. Historický přehled léčby rozštěpu patra.

Dříve byla používána operační metoda rozštěpu patra tzv. „pushback“ (Obr. 18). Jedná se o uzavěr prodloužení patra pomocí sesunutí mukoperiostálních laloků suturovaných uprostřed. Tato operační technika se již prakticky nepoužívá (McCarthy, 1990).



**Obr. 18: Operační metoda rozštěpu patra tzv. „pushback“.** Na obrázku vlevo je znázorněn výsledek operace. Na obrázku vpravo vidíme překrytí exponované kosti patra gázovým polštářkem napuštěným antibakteriálními látkami (např. iodoformem). Polštářek byl přichycen k patru buď jemným drátkem (viz obrázek) či silnějším nevstřebatelným vláknem horizontálním matracovým stehem vedeným transalveolárně. (Převzato z McCarthy, 1990)

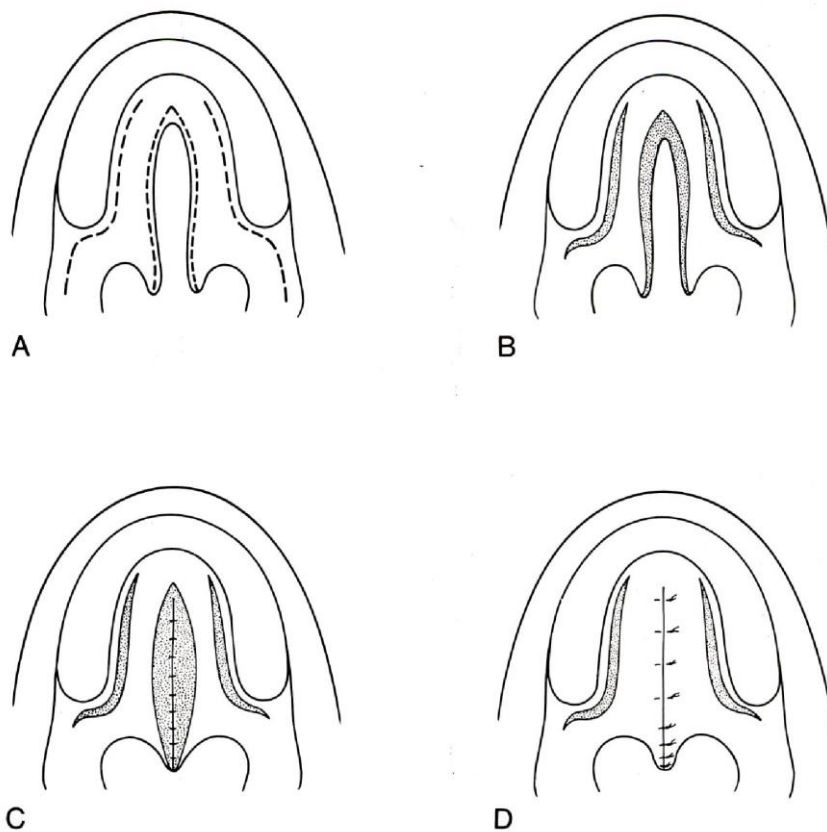
Furlow (1986) prezentuje při operaci patra dvojitou reversní „Z“ plastiku (Obr. 19). „Z“ plastika na nosní straně sutury je reversní vůči „Z“ plastice na orální straně sutury. Často je nutné ještě provést uvolňující nářezy kolem tuberů maxilly pro uvolnění přílišného tahu na provedenou suturu.



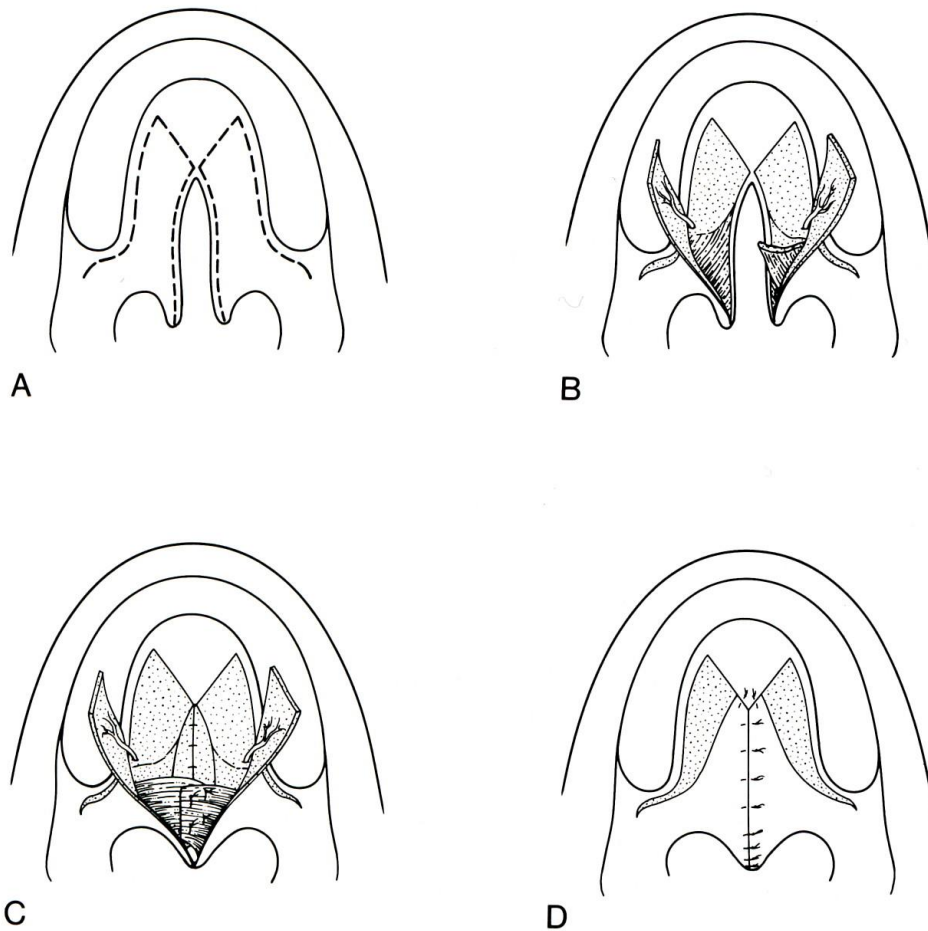
**Obr. 19: Operace patra „Z“ plastikou dle Furlowa (1986).** Musculus levator veli palatini sesunutý z pravé rozštěpové strany je ponechán na nasálním laloku a stejný sval druhé strany je sklopen na orálním laloku reversně tak, že se výhodně uprostřed spojí a překryjí při dokončení reversní „Z“ plastiky (převzato z McCarthy, 1990).

Francouzský dentista Le Monnier jako první v Evropě popsal třífázovou operaci patra v roce 1764. Následovaly opakované pokusy o uzávěr defektu patra, spíše však měkkého, které byly umožněny hlavně rozvojem anestezie. První opravdu úspěšnou metodu popsal až von Langenbeck v roce 1861, která se v modifikacích používá dodnes (Leow and Lo, 2008), (Obr. 20).





**Obr. 20: Operace rozštěpu patra dle von Langenbecka (1861).** Von Langenbeck zvedá mukoperiostální laloky podél alveolárních oblouků až zhruba do úrovně budoucích špičáků ale přední část oblouku ponechává intaktní. Dále provádí posun tkání mediálně a překrývá tím rozštěpovou štěrbinu. Sutura provádí ve třech vrstvách. Nejprve provádí suturu sliznice, poté svaloviny a nakonec orální vrstvy (převzato z McCarthy, 1990).



**Obr. 21: Operace rozštěpu patra dle Wardill-Killnera-Veua (1937).** Tento typ operace je rovněž nazýván V-Y posunem. Princip spočívá ve zvednutí mukoperiostálních laloků (jedná se vlastně o arteriální laloky). Na obrázku C jsou zřetelné neurovaskulární svazky vystupující z tvrdého patra na basích obou zvednutých laloků. Je sklopena svalovina, která vybíhá podél rozštěpových okrajů vzhůru. Sutura probíhá ve třech vrstvách, nejprve je provedena sutura slizniční vrstvy, dále svaloviny a nakonec sutura orální vrstvy, Výška trojúhelníku, tedy vlastně třetího laloku, odpovídá rozsahu prodloužení patra. (převzato z McCarthy, 1990).

Ihned po narození lze identifikovat u pacientů s orofaciálními rozštěpy změny ve velikosti a postavení horní čelisti (Peterka et al., 1980), což je následek hypoplasie obličejových výběžků a jejich derivátů vyvolané genetickými a/nebo škodlivými zevními faktory již ve 2. měsíci těhotenství. Díky nutnému chirurgickému zákroku, při kterém je defekt rtu a patra opraven, dochází nevyhnutelně k dalšímu nežádoucímu ovlivnění velikosti a růstu horní čelisti. Po vyhojení operační rány vzniká jizva, která omezuje růst přilehlých tkání a dochází

k patologickému nežádoucímu přiblížení maxilárních segmentů nespojených v důsledku rozštěpu (Peterka et., 1980). Snahou všech operačních týmů, je tedy používat takovou operační techniku, která co nejméně rozvoj horní čelisti naruší. Kromě typu operační techniky je výsledek operace ovlivněn termínem jejího provedení. Podle klasického protokolu se operace rtu provádí ve věku 3 měsíců.

**Tato disertační práce se bude zabývat hodnocením výsledků operace provedené námi modifikovanou operační technikou. Tato operace se provádí v prvních dnech po narození dítěte, a umožňuje tak rodičům odejít z porodnice bez viditelné vady v obličeji.**

## 2. Cíle práce

Hlavním cílem disertační práce bylo ověřit pravdivost hypotézy:

Ve srovnání s operací rtu v pozdějším věku (2 - 4 měsíce), má námi modifikovaná metoda neonatální operace rtu lepší estetický výsledek díky lepšímu hojení operační rány, a přitom nemá negativní vliv na růst horní čelisti.

Dílní cíle disertační práce byly následující:

1. Modifikovat stávající operační postup primární sutury rtu u pacientů s celkovým rozštěpem, a posunout termín jejího provedení do prvního týdne po narození.
2. Zhodnotit a porovnat regenerační schopnost tkání rtu pomocí biochemických parametrů při operaci rozštěpu prováděné u novorozenců a u dětí ve věku 2 - 4 měsíců.
3. Posoudit a porovnat estetický vzhled operační jizvy (hojení) po operaci rozštěpu rtu provedené u novorozenců a u dětí ve věku 2 - 4 měsíců.
4. Provést 3D hodnocení růstu horní čelisti jeden rok po neonatální operaci rozštěpu rtu u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem.
5. Otestovat metodiku 3D faciálních skenů pro hodnocení tvaru, velikosti a pravo-levé asymetrie obličeje u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem po neonatální operaci rozštěpu rtu.

### 3. Materiál a metody

#### 3.1. Počty novorozenců

Tabulka 1: Přehled počtu operovaných pacientů podle jednotlivých typů rozštěpů.

Soubory operovaných pacientů											
Typ rozštěpu	Rozštěp rtu		Rozštěp čelisti		Celkový rozštěp						Celkem
	Jednostranný	Oboustranný	Jednostranný	Oboustranný	Jednostranný			Oboustranný			
					MM	KM	C	MM	KM	C	
Počet	51	4	96	9	29	31	94	4	15	36	369

MM - měkký most, KM - kombinovaný most, C - celkový bez mostu

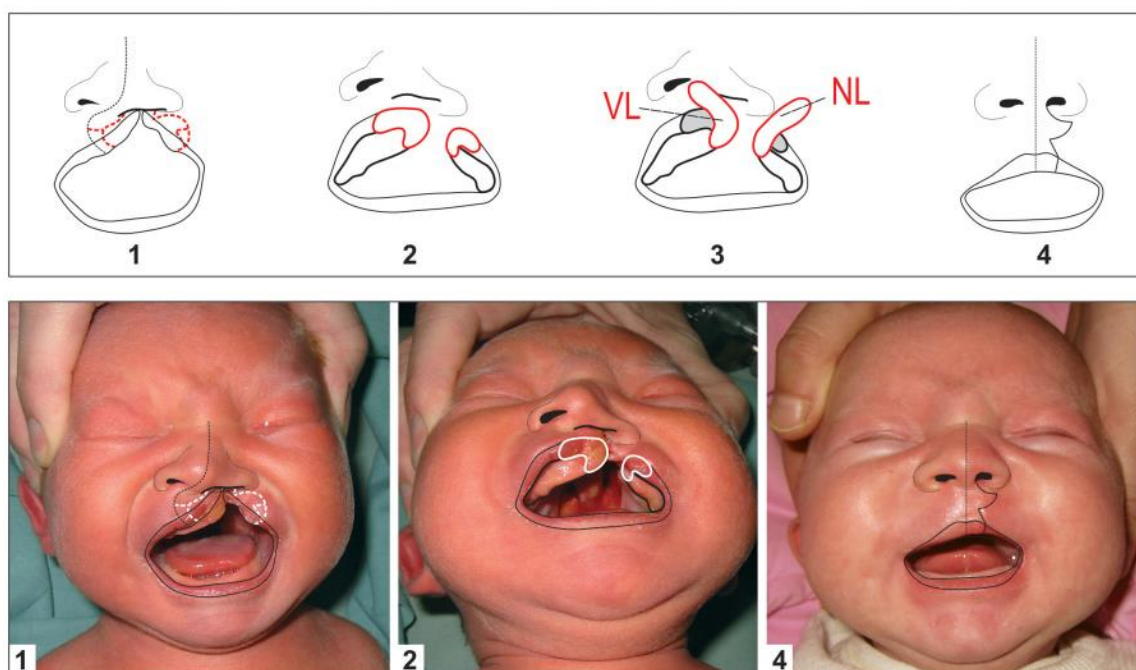
V průběhu sedmi let (2005 – 2012) byl odoperován rozštěp rtu celkem u 369 novorozenců operovaných ve věku od 1-8 dnů po narození. 55 novorozenců mělo izolovaný rozštěp rtu (z toho 51 novorozenců mělo jednostranný rozštěp rtu a 4 měli oboustranný rozštěp rtu). 105 novorozenců mělo rozštěp rtu současně s rozštěpem alveolárního oblouku (z toho u 96 novorozenců se jednalo o jednostrannou vadu a u 9 byla vada oboustranná). Celkové rozštěpy se vyskytovaly u 209 případů (z toho 154 bylo jednostranných rozštěpů a 55 oboustranných rozštěpů).

## 3.2. Chirurgická léčba

Byl vypracován nový postup chirurgické léčby rozštěpu rtu u novorozenců.

### 3.2.1. Operační postup dle Tennisona modifikovaný pro jednostranný rozštěp rtu u novorozenců.

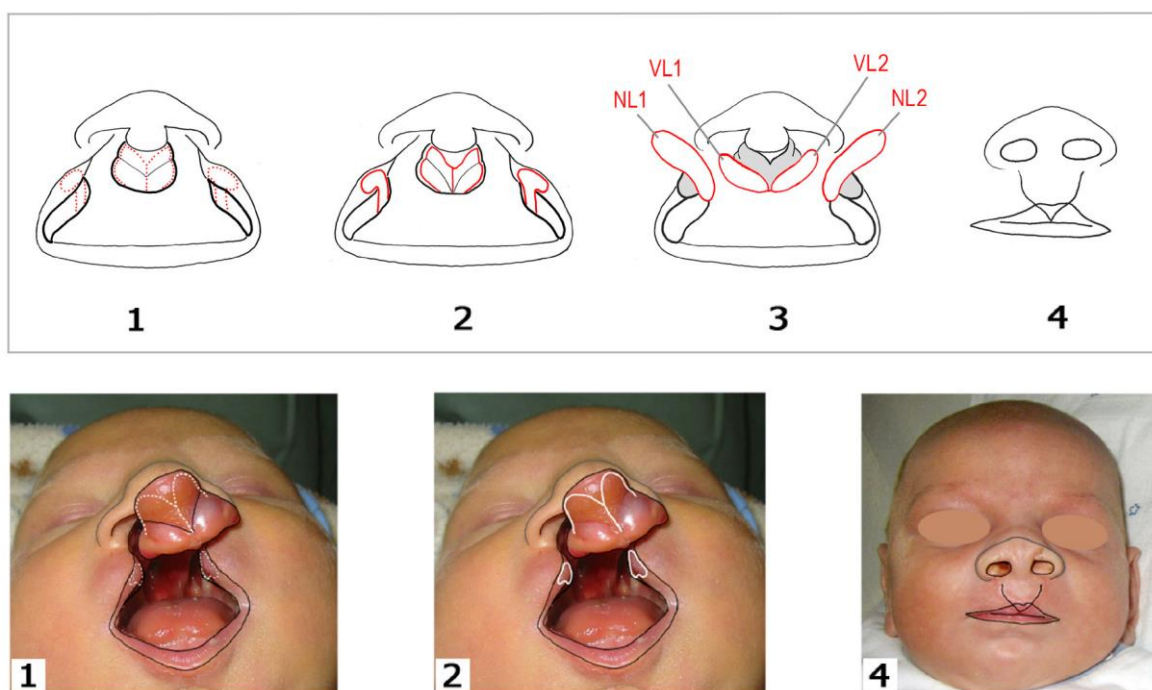
Vlastní operační postup jednostranného rozštěpu rtu spočívá v modifikaci operačního postupu dle Tennisona, doplněním o laloky získané sklopením z okrajů rozštěpové štěrby. Lalok označený jako VL je použit k doplnění a prohloubení horního vestibula ústního a lalok označený jako VF slouží k prohloubení boku a spodiny nosní. Oba laloky umožní snadnější modelaci rtu i nosu u těžších rozštěpových vad (Obr. 22).



**Obr. 22: Schéma operačního postupu dle Tennisona modifikovaného pro jednostranný rozštěp rtu.** Příklad celkového levostranného rozštěpu. 1 – novorozenec těsně před operací. 2 a 3 – preparace: VL-slizniční lalůček k prohloubení vestibula, NL-slizniční lalůček k prohloubení boku a spodiny nosní. 4 – stav po operaci ve věku 8 měsíců.

### 3.2.2. Operační postup dle Veau modifikovaný pro oboustranný rozštěp rtu u novorozenců.

Princip metody spočívá v modifikaci operace dle Veaua. Na mezičelisti jsou zvednuty dva slizniční laloky označené jako VL 1 a VL 2, které jsou použity k prohloubení horního vestibula ústního a dále dva slizniční laloky označené VF 1 a VF 2, které slouží k prohloubení boků a spodiny nosních. Tato kombinace slizničních laloků umožňuje snadnější modelaci nosu a rtu u těžších vad bez napětí modelovaných tkání (Obr. 23).



**Obr. 23: Schéma operačního postupu dle Veau modifikovaný pro oboustranný rozštěp rtu.** Příklad celkového oboustranného rozštěpu. 1 – novorozenec těsně před operací. 2 a 3 – preparace: VL - slizniční lalůčky k prohloubení vestibula, NL - slizniční lalůčky k prohloubení boku a spodiny nosní. 4 – stav po operaci ve věku 8 měsíců.

### 3.2.3. Úloha neonatologa a anesteziologa při časných operacích

Minimalizovat perioperační stres je společným úkolem neonatologa, anesteziologa a plastického chirurga.

Před chirurgickým výkonem je nejprve nutné optimalizovat stav novorozence. Toto je úkolem neonatologa, který má pacienta před výkonem v péči a na operační zákrok jej připraví. Je nezbytné, aby provedl pečlivý předoperační screenig a detekoval eventuální další přidružené vývojové vady, které by měly přednost před operací rtu. Je třeba vyloučit vrozené vady CNS, srdeční vady, zažívacího traktu atd. Dále je třeba vyloučit poruchy krevní srážlivosti či eventuální hematologická onemocnění.

Úkolem anesteziologa v péči o novorozence s rozštěpem rtu je zajistit bezpečný průběh operace a zmenšit riziko zátěže výkonem na minimum.

Celkovou anestezii by měl podávat anesteziolog zkušený s podáváním anestezie novorozenci, znalý jejich anatomických a fyziologických poměrů a odlišností a výkon by měl probíhat na pracovišti, které je dostatečně uzpůsobené a vybavené technicky a personálně k takové péči. Pokud jsme schopni takové podmínky zajistit, měli bychom minimalizovat rizika spojená s podáváním celkové anestezie na míru blížící se obecným rizikům celkové anestezie. Současně se tímto snažíme popřít dříve publikovaný názor, že v novorozeneckém věku by se měly provádět pouze výkony související s bezprostředním ohrožením zdraví nebo života dítěte. Je ale vždy potřeba zvážit míru rizika výkonu a zátěže celkovou anestezii k míře zátěže pacienta a jeho rodiny v případě, že výkon nebude proveden. Anesteziolog musí novorozenci zajistit především dobrou analgezií, snížit zátěž organismu perioperačním stresem, zajistit stabilní vnitřní prostředí, tepelnou pohodu dítěte během výkonu, a zohlednit anatomické a fyziologické odlišnosti novorozence od větších dětí či dokonce dospělých pacientů.

Vedení celkové anestezie u novorozenců odpovídá obecným principům. Před výkonem se snažíme zajistit periferní žilní vstup, v premedikaci podáváme atropin v dávce odpovídající hmotnosti pacienta (0.02 – 0.03mg/kg) intramuskulárně nebo intravenózně. Před výkonem zahajujeme standardní monitorování funkcí – EKG, neinvazivní měření krevního tlaku (TK) a saturace kyslíkem (SaO<sub>2</sub>), tělesnou teplotu a většinou ještě necháváme upevněn



fonendoskop nad levým hemithoraxem k doplnění sledování ventilace během výkonu. Dítě uvádíme do celkové anestezie většinou inhalačně sevofluranem nebo kombinací intravenózního podání midazolamu a inhalačního úvodu. Před intubací podáváme nedepolarizující relaxancia, nejčastěji cisatracurium. Pacienta s rozštěpem rtu intubujeme ústy a tracheální rourku (TR) fixujeme 1 cm od ústního koutku na zdravé straně. Dobrá fixace rourky je velmi důležitá pro bezpečný průběh anestezie, během výkonu se nesmí TR dislokovat ani zalamovat a současně nesmí operátora omezovat v práci. Po intubaci a fixaci TR zavádíme zpravidla do oblasti kolem vchodu do dolních dýchacích cest tamponádu, která jednak zamezuje zatečení krve nebo jiných tekutin do dýchacích cest, a jednak lépe fixuje polohu TR mezi hlasovými vazy. Intubace u pacientů s rozštěpovými vadami nebývá obtížná, oblast hypofaryngu a glottis bývá přehledná a ani prodýchávání pacienta před intubací obličejovou maskou nebývá v ruce zkušeného anesteziologa problémem, pokud zvolí vhodný typ masky. Po úvodu do celkové anestezie pokračujeme doplňovanou anestézií kombinací sevofluranu, opiodu, nejčastěji sufentanilu, a ev. relaxací cisatracuriem. Ventilujeme řízeně objemovou nebo tlakovou ventilací dle typu anesteziologického přístroje a stavu pacienta, nosnou směsí plynů je většinou 40% kyslík se vzduchem nebo s oxidem dusným. Během výkonu zajišťujeme normotermii pacienta, zahříváme jej teplovzdušnou přikrývkou nebo vyhřívací matrací za monitorování tělesné teploty. Po skončení výkonu pacienta buď vyvádíme z anestezie na sále, nebo převedeme na spontánní ventilaci na sále a transportujeme na neonatologický JIRP, kde je pacient na spontánní ventilaci a extubován většinou do 6 hodin po operaci.

Komplikace, které se vyskytly u pacientů podstupujících celkovou anestezii v souvislosti s řešením rozštěpu rtu, souvisely výhradně s polohou tracheální rourky. V jednom případě došlo brzy po začátku výkonu k extubaci pacienta, promptní reintubace byla bez komplikací. V několika dalších případech jsme pozorovali zalamování tracheální rourky (TR) nebo dislokaci TR směrem endobronchiálně, kdy operátor po upozornění polohu TR, která je v operačním poli, upravil a stav pacienta se ihned stabilizoval. Jiné komplikace v souvislosti s CA jsme nepozorovali.

U dostatečně připraveného a vyšetřeného novorozence postupujícího plánovaný výkon - plastiku rozštěpu rtu, je celková anestezie podávaná

zkušeným anesteziologem na pracovišti vybaveném k péči o novorozence bezpečná a že benefit úpravy vrozené vady převáží rizika celkové anestezie (Hechtová et al. nepublikovaná data).

### **3.3. Hodnocení hojení cheiloplastiky**

#### **3.3.1. Biochemické hodnocení reparačních schopností tkání**

Byly analyzovány malé vzorky tkání z okraje rtu v místě rozštěpu, které se při cheiloplastice odstraňují jako nadbytečné. Práce v oblasti biochemické analýzy se soustředily především na zavedení a optimalizaci metodik, ověření stanovitelnosti parametrů v získaných vzorcích a stanovení jejich koncentrací. Byl optimalizován izolační postup složek extracelulární matrix z tkání o velmi malém množství, především bílkovinné frakce a bylo provedeno stanovení její koncentrace, zavedení a optimalizace metody elektroforetické izolace matrixových metaloproteináz se zymografickou detekcí jednotlivých enzymů, a bylo provedeno kvantitativní stanovení jednotlivých matrixových metaloproteináz a tkáňových inhibitorů matrixových metaloproteináz imunochemickou metodou. Dále byla zavedena metoda separace zkoumané tkáně na jednotlivé vrstvy, čímž byla provedena standardizace vzorků.

Analýza byla cíleně rozdělena dle období operace a to do dvou skupin. První skupina dětí byla operována v novorozeneckém věku tj. do jednoho týdne po narození, druhá skupina dětí byla operována dle klasického protokolu tj. ve věku 2 – 4 měsíců. Výsledky byly vyhodnoceny a byly porovnány obě skupiny. Celkem bylo zpracováno 54 vzorků (36 chlapců a 18 dívek). Ve zkoumané skupině bylo 33 dětí operovaných během prvního týdne po narození a v kontrolním souboru bylo 21 dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku. V každém vzorku byla stanovena koncentrace celkové bílkoviny. Byly měřeny koncentrace matrixových metaloproteináz MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 a koncentrace tkáňových inhibitorů matrixových metaloproteináz TIMP-1.

Po odběru byly vzorky skladovány zamrazením na  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . V prvním kroku analýzy byly vzorky tkáně zváženy a homogenizovány v kakodylátovém pufru, ve kterém dále probíhala extrakce bílkovinné frakce po dobu 24 hodin při

teplotě 2 - 8 °C. K extrakci byl použit čtyřnásobek hmotnosti vlhké tkáně kakodylátového pufru. Po extrakci byl supernatant oddělen centrifugací (30 min. 13000 g) a použit k další analýze.

Ke stanovení koncentrace celkové bílkoviny v tkáni byla zvolena Lowryho metoda, (rozsah 0,01 – 1 mg/ml, 750 nm). Metoda byla validována na koncentračních hladinách 0,40 mg/ml ( $CV_1 = 13,43 \%$ ) a 0,85 mg/ml ( $CV_2 = 18,25 \%$ ).

Imunochemická analýza metodou ELISA vycházela z výsledků zymografické analýzy pilotního souboru pacientů, kde po provedení unifikace celkové koncentrace bílkovinné frakce byly získané extrakty podrobeny zymografické analýze. Byla zjištěna přítomnost MMP-1, MMP-2 a MMP-9.

Pro spolehlivou analýzu je problémem malé množství tkáně získané při chirurgické excizi (průměrně 100 mg vlhké tkáně) u jednoho pacienta. Malé množství vzorku jednoho pacienta bylo limitující pro měření více druhů MMP v jednom vzorku. Vzhledem k malému množství vzorku od jednoho pacienta nebylo možné provádět měření všech MMP a TIMP ve všech vzorcích.

Koncentrace MMP a TIMP byly stanovovány metodou ELISA, pomocí kitů Amersham Biotrak Activity Assay (GE Healthcare UK). Vzhledem k dosud nepublikované koncentraci MMP v chirurgicky odstraněné tkáni při operaci dětských rozštěpů novorozenců bylo nejprve nutné stanovit optimální pracovní rozsah a určit rozsah kalibračních křivek.

Vzhledem k nehomogenitě výsledků při prvních měřeních byla vytvořena hypotéza o rozdílných koncentracích MMP a TIMP v jednotlivých vrstvách tkáně. Přestože byli všichni pacienti operováni jedním chirurgem stejným postupem, mohly se vyskytnout rozdíly v podílu jednotlivých tkání (kůže, podkoží a sliznice). Každý vzorek byl proto před analýzou standardizován preparací pod mikroskopem. Vzorky byly separovány na kůži, podkoží a sliznici, a byla odstraněna tuková tkáň. V každém vzorku byla stanovena koncentrace celkové bílkoviny.

Vzorky u nichž byly zjištěny koncentrace MMP vyšší než deklarovaná horní mez pracovního rozsahu soupravy byly ředěny reakčním pufrům. Analýzu mohla ovlivnit přítomnost fyziologického roztoku obsahující adrenalin (na 10 ml fyziologického roztoku jedna kapka roztoku adrenalinu), který je infiltrován do tkáně při chirurgickém výkonu. Přítomnost roztoku mohla falešně zvyšovat

koncentrace MMP v tkáni, nikoli však významným způsobem ovlivnit rozdíly v obou skupinách, protože fyziologický roztok s adrenalinem byl použit k infiltraci tkání u obou skupin. Přítomnost fyziologického roztoku s roztokem adrenalinu mohla zvyšovat především nepřesnost při navážce a přepočtu množství celkové bílkoviny a množství MMP na vlhkou tkáň. Tyto nepřesnosti byly eliminovány vztahem všech MMP na celkovou bílkovinu naměřenou ve vzorku.

Měření MMP-1, MMP-2 a MMP-3 byla provedena u 30 dětí (16 chlapců a 14 dívek), 17 dětí operovaných během prvního týdne po narození a 13 dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku. Koncentrace celkových MMP-1 byly stanovovány metodou ELISA (rozsah 0,1 – 50 ng/ml s citlivostí 0,1 ng/ml, měřeno při 405 nm). Koncentrace celkových MMP-3 byly stanovovány metodou ELISA (rozsah 0,25 – 32 ng/ml s citlivostí 0,1 ng/ml, měřeno při 405 nm). Koncentrace MMP-2 metodou ELISA (rozsah 0,19 – 12 ng/ml, citlivost 0,19 ng/ml, měřeno při 405 nm).

Měření MMP-9 a TIMP-1 byla provedena u 34 dětí (24 chlapců a 10 dívek) 19 dětí operovaných během prvního týdne a 15 dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku. Koncentrace celkových MMP-9 byly stanovovány metodou ELISA (rozsah 0,125 – 16 ng/ml s citlivostí 0,5 ng/ml pro rozsah 0,5 – 16 ng/ml, měřeno při 405 nm). Koncentrace TIMP-1 byly stanovovány metodou ELISA (rozsah 3,13 – 50 ng/ml s citlivostí 1,25 ng/ml, měřeno při 450 nm).

K porovnání koncentrací jednotlivých MMP a TIMP-1 byl použit t-test na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ . Hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky významné. K vyhodnocení byl použit software GraphPad verze 5.03 (San Diego, Kalifornie).

### **3.3.2. Hodnocení vzhledu jizvy**

Jizvy jsme hodnotili s odstupem minimálně 1 roku po operaci, kdy již jsou všechny jizvy u dětí s rozštěpem stabilizované (tj. nemění se vzhled jizvy, zbarvení ani palpační nález). Provedli jsme hodnocení vzhledu jizev u 45 dětí, operovaných ve věku od 1-8 dnů po narození námi modifikovaným způsobem dle Tennisona, a 47 dětí operovaných ve věku 2 – 4 měsíců standardním

způsobem dle Tennisona. U obou skupin probandů s rozštěpem se jednalo o náhodný výběr.

Jizvy byly hodnoceny na fotografiích pacientů dle přiložených instrukcí a vlastního jednoduchého schématu. Vybrali jsme 3 vzorové fotografie vzhledu jizvy. Na první fotografii je jizva sotva patrná (resp. dá se spíše vytušit), na druhé je jizva málo viditelná (ale ještě ji pokládáme za kosmeticky příznivou) a na třetí fotografii je jizva zřetelná (obvykle širší i s barevnými změnami - tedy kosmeticky nevýhodná). Podle těchto vzorových fotografií byl u pacientů klasifikován vzhled jizev do 3 kategorií. Hodnocení vzhledu jizvy provedli dva odborníci (plastičtí chirurgové) a dva laici.

### **3.4. Metoda 3D snímání sádrových otisků horní čelisti.**

Sádrové modely byly pořízeny z otisků horní čelisti u dětí s celkovým jednostranným rozštěpem ve dvou obdobích: před neonatální operací rtu (do 8 dnů po narození) a před operací patra (mezi 9-12 měsícem věku). Cílem studie bylo porovnat změnu velikosti a tvaru horní čelisti zhruba jeden rok po operaci rtu. Tedy ještě před tím, než budou tyto parametry ovlivněny operací patra.

Sádrové modely pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem byly nasnímány do počítače laserovým skenerem ROLAND LPX 250, jehož výstupem je 3D model povrchu sádrového otisku horní čelisti. Laserový 3D skener snímá povrch sádrových otisků umístěných na rotující plochu laserovým paprskem v řezech požadované vzdálenosti 0,4 mm. Automaticky spolupracuje s programem Picza, ve kterém se skenování zadává a odkud jsou hrubé modely exportovány do dalších softwarů. Následná úprava modelů složených z trojúhelníkových ploch probíhá v softwaru Pixform (Roland DGA Corp.). Postup práce zahrnuje promítnutí plošných reskenů na jednotlivé rotační skeny, úpravy všech skenů a reskenů (např. identifikace a odstranění abnormálních ploch, či delece příliš dlouhých ploch), registraci a sloučení jednotlivých skenů s rotačním skenem. Na základě identifikace společných bodů dochází k jejich závěrečnému sloučení. Nedokonalý zrnitý povrch je dále upraven vyhlazovací funkcí, drobné otvůrky vzniklé při úpravách skenů jsou zaplněny podle původního modelu.

K demonstraci rozdílů mezi modely čelistí byla použita metoda finite elements scaling analysis (FESA). Tato metoda vizualizuje rozdíly ve velikosti jednotlivých element trojúhelníkových sítí – trojúhelníkových stěn mezi dvěma porovnávanými průměrnými modely (Singh et al., 1999). Logaritmická barevná škála byla použita k vizualizaci těchto lokálních rozdílů v ploše. Touto barevnou škálou je pokryt povrch daných modelů znázorňující jakým způsobem se dané elementy mění. Významné zvětšení (růžová barva) výrazně přesahuje hodnotu 1.00, nevýznamná lokální změna velikosti (zelená) nabývá hodnoty okolo 1.00, a relativní lokální zmenšení (tmavě modra) reprezentuje hodnota menší než 1.00 (Bejdova et al., 2012).

### **3.5. Metoda 3D snímání obličeje**

Studie byla založena na morfometrické analýze obličeje 12 českých dětí s nesyndromickým celkovým jednostranným rozštěpem (UCLP) v průměrném věku 5.5 roku ( $\pm 6$  měsíců). Pacienti byli operováni v prvních osmi dnech po narození v období mezi roky 2006 -2007. Palatoplastika byla u pacientů provedena v průměrném věku 12 měsíců. Jako kontrolní soubor sloužil soubor 12 českých dětí bez viditelné kraniofaciální malformace (žáci ZŠ Pošepného v Praze, průměrný věk činil 6.5 roku ( $\pm 2$  měsíce)).

Metoda je založena na tzv. dense correspondence modelu podle Hutton et al. (2001). Nejprve jsme vybrali určitý počet referenčních landmarků (exoR = right exocanthion; exoL = left exocanthion; enR = right endocanthion; enL = left endocanthion; N = nasion; Pn = pronasale; chR = right cheilion; chL = left cheilion; Pg = pogonion ). Body musely být lokalizovány ručně na každém z analyzovaných obličejových modelů.

V druhém kroku byly s použitím těchto landmarků modely zarovnané za pomoci Prokrustovské superpozice (Dryden, 1998). Software morphome3cs (MFF UK) byl použit na analýzu variability a vizualizaci.

K zachycení vlastností tvaru, které odráží odchylky od bilaterální symetrie, jsme využili metodu založenou na dense korespondenci modelu pro analýzu asymetrie (Krajicek et al., 2012), která byla inspirována analogickým postupem pro analýzu asymetrie tvaru reprezentovaného landmarky (Klingenberg et al.,

2012). Statistická významnost odchylek je hodnocena pomocí dvou výběrového t-testu pro porovnání průměru dvou skupin.

Software Morphome3cs byl použit pro analýzu a vizualizaci asymetrie. Geometricky upravená data (zkonstruované korespondence a odchylky) byla zpracována za použití multivariačních statistických metod. Kvůli velkému počtu vrcholů reprezentující naše mnohorozměrná data jsme použili PCA ke snížení jejich dimensionalit a odstranění vzájemných vnitřních závislostí (Fodor 2002). Počet statisticky významných hlavních component byl určen za použití brokenstick kritéria.

K vyhodnocení rozdílu mezi průměrným obličejem u pacientů s rozštěpem a u kontrolního souboru v anteoposteriorním směru byla použita metoda zarovnání programem RapidForm 2006 (INUS technology, Korea). K lepšímu zobrazení těchto rozdílů, byly použity řezy v různých sagitálních rovinách skrze zarovnané modely.

## 4. Výsledky

### 4.1. Modifikace postupu při operaci rozštěpu rtu

Zavedli jsme do praxe dva nové modifikované postupy pro neonatální operaci jednostranného a oboustranného rozštěpu rtu (Obr. 22, 23). Oba postupy jsme použili u primárních operací u 369 novorozenců (Tab. 1). Modifikace obou původních postupů dle Tennisona (1952) i dle Veaua (1931) nám umožnila primární suturu rtu bez napětí, a usnadnila a tím i urychlila celou operaci. Délka operace u jednostranných rozštěpů se pohybovala mezi **30 až 45 minutami** a u oboustranných rozštěpů mezi 60 až 75 minutami dle závažnosti vady. Na následujících obrázcích (Obr. 24. – 36.) jsou demonstrovány výsledky operace na příkladech pacientů s jednotlivými typy rozštěpů.

#### Izolovaný rozštěp rtu jednostranný

Jednostranný rozštěp rtu považujeme za jednu z nejlehčích forem rozštěpu. Na obr. 24 nahoře je pacient s pravostranným rozštěpem rtu, který před operací dosahuje k prahu pravého nosního průduchu. Okraje rtu jsou charakteristicky zahnutý vzhůru. I u této nejlehčí formy rozštěpu jsou střed horního rtu i septum zřetelně vychýleny doleva, pravý hrot nosu je mírně pokleslý, podobně i pravé nosní křídlo. Čelist i patro jsou bez patologického nálezu.

Průběžný výsledek stavu pacienta je vidět po 2 letech po operaci (Obr. 24 dole). Nos má osu i septum uprostřed. Hrot nosí je přiměřeného tvaru, křídla nosní jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné. Ret je dostatečně plný, symetrický, normálního tvaru a prominence. Hranice retní červeně je ostrá, jizva rtu je sotva patrná.





**Obr. 24: Pravostranný rozštěp rtu.** Nahoře – novorozenec před operací rtu. Dole – 2 roky po operaci.

## **Izolovaný rozštěp rtu oboustranný**

Na obr. 25 nahoře je dokumentován izolovaný oboustranný rozštěp rtu. Je téměř symetrický, vlevo je však rozštěp o 3 mm hlubší. Nosní hrot je více bambulkovitý a spodní, kožní část nosní přepážky (kolumela) je mírně krácena, obě nosní křídla jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné. Ret je oboustranně rozštěpen cca do poloviny své délky, vlevo o 3 mm výše. Okraje retní červeně jsou charakteristicky vytaženy vzhůru. Čelist i patro jsou intaktní.

Průběžný výsledek operace po 3 letech je vidět na obr. 25 dole. Nos je normálního tvaru, osa i septum jsou uprostřed, hrot přiměřené projekce, kolumela přiměřené délky. Oba nosní průduchy jsou volné. Ret s málo patrnými jizvičkami, hranice retní červeně jsou ostré, ret je dostatečně plný a má dobrou projekci. Vestibulum oris je prostorné.



**Obr. 25: Oboustranný rozštěp rtu.** Nahoře – novorozenec před operací rtu. Dole - 3 roky po operaci.

## Rozštěp rtu a čelisti jednostranný

Rozštěp rtu a čelisti patří, podobně jako izolovaný rozštěp rtu, k lehčím formám rozštěpu. Na obr. 26 nahoře je dokumentován neúplný rozštěp rtu vlevo a neúplný rozštěp (spíše se podobá zářezu) čelisti vlevo. Nos se širším hrotem má osu i septum jen mírně vychýleny doprava. Levá strana nosu je mírně pokleslá, levé křídlo rovněž, levý nosní průduch je mírně oploštělý, průduch je však volný. Neúplný rozštěp rtu zasahuje cca do jeho poloviny, okraje retní červeně jsou charakteristicky vytaženy vzhůru. Na čelisti vlevo je patrný mělký zářez. Patro je intaktní.

Stav pacienta 2 roky po operaci je vidět na obr. 26 dole. Nos má osu i septum uprostřed, hrot přiměřené velikosti. Nosní křídla jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné. Ret se sotva patrnou jizvou je dostatečně plný a přiměřeně prominuje, hranice retní červeně je ostrá. Vestibulum oris je prostorné, čelist s defektem vlevo.



**Obr. 26: Levostranný rozštěp rtu a čelisti.** Nahoře – novorozenec před operaci rtu. Dole - po operaci patra ve 2 letech.

## **Rozštěp rtu a čelisti oboustranný kompletní**

Na obr. 27 nahoře vidíme oboustranný rozštěp rtu zasahující k nosním průduchům a oboustranný rozštěp čelisti, který však končí těsně za alveolárním segmentem. Nos je celkově širší hrot je bambulkovitý. Osa i septum nosu jsou jen mírně vychýleny doprava, kolumela je mírně zkrácena. Křídla nosní jsou částečně roztažena laterálně, pravý nosní průduch je volný, levý je částečně obturován vychýlenou mezičelisti a septem. Ret je kompletně rozštěpen vlevo, vpravo je rozštěpen až těsně k prahu nosnímu. Čelist je rozštěpena oboustranně za alveolární oblouky až k foramen incisivum. Mezičelist je rotována doleva. Sekundární patro je intaktní.

Stav po dvou letech od operace je vidět na obr. 27 dole. Nos má osu i septum uprostřed, hrot spíše bambulkovitý. Obě nosní křídla jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné, v pravém nosním průduchu je laterálně naznačena slizniční řasa, která jen mírně a funkčně nevýznamně zužuje pravý nosní průduch. Na rtu jsou jen velmi málo patrné jizvy, ret má dobrou projekci, dobře prominuje. Hranice červeně je vpravo ostrá, vlevo je nepatrná nerovnost. Vestibulum oris je prostorné, čelist s defekty bilaterálně. U pacienta přetrvává oronasální komunikace až k foramen incisivum.



**Obr. 27: Oboustranný rozštěp rtu a čelisti. Nahoře - novorozenec před operaci rtu. Dole – stav 2 roky po operaci.**

## **Celkový levostranný rozštěp s kombinovaným mostem**

Na obr. 28 nahoře je pacient s celkovým levostranným rozštěpem s měkkým mostem 3. den po narození. Osa nosu je vychýlena doprava, nos je rozšířený, hrot bambulkovitý, levý hrot nosu je pokleslý, levé křídlo nosní je pokleslé a vytaženo vzhůru. V levém prahu nosním je můstek měkkých tkání. Ret je rozštěpen až k prahu nosnímu, okraje retní červeně jsou charakteristicky vytaženy vzhůru. Čelist je neúplně rozštěpena (je spojena kombinovaným mostem), šíře zářezu v alveolárním oblouku je 0,5 cm. Patro je kompletně rozštěpené až k foramen incisivum, vomer vpravo, mírně deviován doprava, šíře rozštěpu je 1,8 cm, patrové desky jsou strmé, obě části rozštěpené uvuly jsou symetrické.

Na obr. 28 dole vidíme téhož pacienta 2 roky po operaci. Osa nosu i septum jsou uprostřed, hrot s drobnou bambulkou, křídla nosní jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné. Jizva rtu je sotva patrná, hranice retní červeně je ostrá. Ret je přiměřeně plný s nepatrným nadbytkem uprostřed. Vestibulum oris je prostorné, čelist se zářezem.





**Obr. 28: Celkový levostranný rozštěp s kombinovaným mostem. Nahore -- 3 denní novorozenec před operací rtu. Dole - po operaci ve věku 2 let.**

## **Celkový pravostranný rozštěp s kombinovaným mostem**

Na obr. 29 vidíme pacienta ve věku 4 dnů s celkovým pravostranným rozštěpem s kombinovaným mostem. Osa nosu i septum jsou výrazně vychýleny doleva. Pravá část nosu je výrazněji pokleslá. Pod nosním prahem vpravo je tenký můstek měkkých tkání. Ret je rozštěpen kompletně, okraje retní červeně jsou charakteristicky vytaženy vzhůru. Alveolární oblouk je rozštěpen a rozštěp pokračuje k tvrdému patru. Segment čelisti s premaxilla je rotován doleva. Tvrdé patro je rozštěpené vysoko do klenby, patrové desky mají strmější průběh, rozštěpené části uvuly jsou symetrické.

Na obr. 29 dole je stejný pacient 2 roky po operaci rozštěpu rtu. Osa nosu i septum jsou uprostřed, hrot je spíše bambulkovitý, chrupavky na hrotu nosu jsou nepatrně rozestouplé, pravá je jen nepatrně níže uložená než levá, oba nosní průduchy jsou volné. Ret je zhojen poněkud zřetelnější jizvou, zvláště v dolní polovině.



**Obr. 29: Celkový pravostranný rozštěp s kombinovaným mostem. Nahoře - 4 denní novorozenec před operaci rtu. Dole – 2 roky po operaci rtu.**

## **Celkový levostranný rozštěp**

Na obr. 30 nahoře je vidět široký celkový levostranný rozštěp. Nos je zcela defigurován, pravý nosní průduch je zkolabovaný, septum je umístěno horizontálně místo uprostřed. Levé nosní křídlo je vytaženo horizontálně a vzhůru a laterální polovina je rotována směrem dopředu. Ret je s širokým defektem vlevo, okraje retní červeně jsou charakteristicky vytaženy vzhůru, vestibulum oris je mělké, je patrna silná uzdička horního rtu. Alveolární oblouk má defekt o šíři cca 2,5 cm. Maxilární alveolární segment je hypoplastický na rozštěpové straně. Patro je kompletně rozštěpené, patrová deska vlevo je strmá a hypoplastická, vomer je deviován výrazně vpravo. Patrová deska vpravo má strmější průběh.

Na obr. 30 dole vidíme stav pacienta 1 rok po operaci širokého celkového levostranného rozštěpu. Osa septa i nosu je uprostřed, hrot pravidelný a není výrazně rozšířen, velká křídlová chrupavka není pokleslá, pravé nosní křídlo je zcela v normálním postavení, levé nosní křídlo je mírně oddálené (může být způsobeno ne zcela správnou aplikací nostril rodiči). Na rtu jsou jizvy jemné a sotva patrné, na hranici retní červeně je patrný nepatrný schůdek, ret je dostatečně plný. Levý retní koutek je nepatrně výše než pravý.



**Obr. 30: Celkový levostranný rozštěp.** Nahoře – novorozenec před operací rtu. Dole – 1 rok po operaci.

## **Celkový pravostranný rozštěp**

Na obr. 31 nahoře je vidět extrémně široký celkový pravostranný rozštěp. Nos je zcela deformován, osa i septum jsou výrazně vytočeny doleva, levý nosní průduch je zcela uzavřen, septum je umístěno vodorovně, pravá strana nosu je výrazně pokleslá. Ret je s širokým defektem, okraje retní červeně jsou charakteristicky vytaženy vzhůru, alveolární maxilární segment na straně rozštěpu je výrazně hypoplastický, šíře defektu je cca 3 cm. Mezičelist s maxilárním alveolárním segmentem na nerozštěpové straně jsou deviovány doleva. Patrové desky jsou strmé, více vpravo, kde je patrná hypoplasie patrové desky i alveolárního oblouku, vomer je deviován doleva.

Stav pacienta 1 rok po operaci rtu je patrný na obr. 31 dole. Osa nosu i septum jsou uprostřed, hrot je spíše bambulkovitý, pravá křídlová chrupavka není pokleslá, postavení křídel nosních je symetrické, oba průduchy volné, ret s jen málo patrnou jizvou, hranice červeně retní je ostrá, plnost rtu je dostatečná, vpravo v mírném nadbytku. Lehká asymetrie ústních koutků.



**Obr. 31: Celkový pravostranný rozštěp.** Nahoře - novorozenec před operací rtu. Dole - 1 rok po operaci rtu (dole).

## **Celkový levostranný rozštěp**

Další příklad těžšího rozštěpu je vidět na obr. 32 nahoře. Jedná se o celkový levostranný rozštěp. Osa nosu i septum jsou výrazně vychýleny doprava. Pravý nosní průchod je částečně uzavřen. Levá strana nosu je výrazně pokleslá, levé nosní křídlo je vytaženo do strany. Ret je kompletně rozštěpen, jeho okraje jsou charakteristicky vytaženy vzhůru. Šíře mezi rozštěpenými alveolárními segmenty je cca 2 cm. Levý alveolární segment je hypoplastický, pravý v kontaktu s premaxilou, která je deviována částečně doprava. Patro je rozštěpené kompletně, patrové desky jsou strmé, více vlevo.

Na obr. 32 dole vidíme stav po operaci v jednom roce života. Osa nosu i septum je uprostřed. Hrot je spíše bambulkovitý, levá strana nosu je jen mírně pokleslá, křídlo nosní je jen mírně oddáleno (vzniklo pravděpodobně aplikací nostril v rámci domácí péče). Oba nosní průduchy jsou volné. Ret má dobrou konfiguraci, je plný, hranice retní červeně je ostrá, jizva je jen málo patrná, vestibulárně je malý nadbytek sliznice.





**Obr. 32: Celkový levostranný rozštěp.** Nahoře – novorozenec před operací rtu ve věku. Dole - v 1 roce po operaci.

## **Celkový oboustranný rozštěp s měkkým mostem vpravo i vlevo**

Na obr. 33 nahoře vidíme novorozence s celkovým oboustranným rozštěpem s měkkým mostem vpravo i vlevo. Nos má osu i septum mírně deviovánu doleva, kostra nosu je silnější. Pravá strana nosu chrupavka je jen nepatrně uložena níže než levá. Ret je oboustranně rozštěpen až k prahům nosním, okraje retní červeně jsou bilaterálně charakteristicky vytaženy vzhůru. Čelist je rozštěpena oboustranně. Mezičelist je zřetelně rotována doleva. Šíře rozštěpu čelisti je vpravo 5 mm a vlevo 3 mm. Patro je rozštěpené kompletně, vomer je uprostřed, za premaxilou je však rotován doleva. Patrové desky jsou strmé, rozštěpené části uvuly jsou symetrické.

Na obr. 33 dole vidíme pacienta s celkovým oboustranným rozštěpem s měkkým mostem vpravo i vlevo 2 roky po operaci rtu. Nos má osu i septum uprostřed. Nos vypadá zcela normálně, přiměřeně věku. Hrot je jen nepatrně silnější, nosní křídla zcela symetrická, kolumela přiměřené délky, oba nosní průduchy jsou zcela volné. Ret je přiměřeného tvaru, jizvy jsou sotva patrné. Okraje retní červeně jsou ostré, retní červeň je přiměřené šíře, vestibulum oris prostorné.



**Obr. 33: Celkový oboustranný rozštěp s měkkým mostem vlevo i vpravo. Nahore – novorozenec před operaci rtu. Dole - po operaci rtu ve 2 letech.**

## **Celkový oboustranný rozštěp s měkkým mostem vpravo i vlevo**

Na obr. 34 nahoře vidíme celkový oboustranný rozštěp s měkkým mostem bilaterálně. Osa i septum nosu jsou deviovány doleva. Tvar obou nosních průduchů je defigurován, více vlevo. Ret je oboustranně rozštěpen až k prahům nosních průduchů, kde jsou můstky z měkkých tkání. Čelistní oblouk je kompletně oboustranně rozštěpen, vpravo je defekt cca 1 cm, vlevo cca 0,5 cm. Mezičelist je rotována doleva. Patro je kompletně rozštěpené, patrové desky strmé.

Po operaci (obr. 34) má nos pěkný tvar, osa i septum jsou uprostřed. Křídla nosní jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné, symetrické (nostrily byly aplikovány správně). Ret je dostatečně plný, dobře prominuje, jizvy jsou jen málo patrné. Hranice retní červeně je dobrá. Uprostřed je retní masa mírně užší, ale v budoucnu půjde dobře doplnit z relativního nadbytku v pravé polovině rtu, aniž bychom museli zasáhnout do sotva patrných jizev horního rtu.



**Obr. 34. Celkový oboustranný rozštěp s měkkým mostem vpravo i vlevo. Nahoře – stav před neonatální operací rtu. Dole - stav po operaci ve 2 letech.**

## **Celkový oboustranný rozštěp s kombinovaným mostem**

Na obr. 35 nahoře vidíme celkový, asymetrický oboustranný rozštěp se širokým kombinovaným mostem vpravo. Nosní osa i septum jsou vychýleny doprava, pravý nosní průduch je z větší části obturován deviovaným septem. Hrot nosu je pokleslý, levá strana nosu je pokleslá a levé křídlo nosní je vytaženo dolu. Ret je rozštěpen oboustranně, vpravo naznačeně se zářezem v retní červeni. Vlevo je ret široce kompletně rozštěpen, okraje retní červeně jsou charakteristiky vytaženy vzhůru. Čelistní oblouk má vpravo zářez v místě kontaktu premaxily s pravou maxilou. Vlevo je čelistní oblouk rozštěpen kompletně a široce, šíře defektu je cca 2,5 cm. Patro je rozštěpené kompletně. Patrové desky jsou strmé, více vlevo.

Na obr. 35 dole vidíme stav po operaci ve 2 letech života. Nos je prakticky normálního tvaru snad jen se silnějším hrotem, osa i septum jsou uprostřed. Nosní křídla jsou symetrická, oba nosní průduchy jsou volné, levý je nepatrně širší (pravděpodobně vzniklo nerovnoměrnou aplikací nostril v rámci domácí péče). Ret je plný, přiměřeně prominuje, jizvy na rtu jsou sotva patrné, hranice retní červeně jsou ostré.



**Obr. 35: Celkový oboustranný rozštěp s kombinovaným mostem.** Nahoře – novorozenec před operací rtu. Dole - 2 roky po operaci.

## **Celkový oboustranný rozštěp**

Na obr. 36 vidíme široký celkový oboustranný rozštěp s výrazně předsunutou mezičelistí, která je navíc rotována doprava a je široká. Osa i septum nosu probíhají v oblouku, který je konvexní vlevo. Nos je zcela defigurován, hrot nosu je široký, nosní křídla jsou asymetricky vytažena vzhůru, více vpravo. Čelist je oboustranně kompletně rozštěpena. Šíře rozštěpu je vpravo cca 2 cm vlevo 2,5 cm. Patro je kompletně rozštěpené, patrové desky jsou strmé, obě rozštěpené části uvuly jsou symetrické.

Na obr. 36 dole vidíme téhož pacienta 1,5 roku po operaci. Tvar nosu je výrazně zlepšen, hrot je bambulkovitý, křídla vypadají širší, je to však dáno kratší kolumelou. Ret plný, s jizvami méně patrnými vpravo, o něco více vlevo. Vpravo je drobný zářez na hranici retní červeně. Jinak je ret dostatečně plný a přiměřeně prominuje.





**Obr. 36: Celkový oboustranný rozštěp.** Nahoře – novorozenec před operací rtu. Dole - po operaci rtu ve stáří 1.5 roku.

## 1.2. Hodnocení hojení cheiloplastiky

V rámci hodnocení hojení operace rtu u novorozenců byly provedeny dvě studie a to biochemické hodnocení reparačních schopností tkání a hodnocení vzhledu jizvy.

### 4.2.1. Biochemické hodnocení reparačních schopností tkání

Cílem studie bylo analyzovat některé tkáňové složky, které se uplatňují při hojení rány a vzniku jizvy. Hodnotili jsme složky extracelulární matrix, MMP a jejich tkáňových inhibitorů TIMP ve vzorcích tkáně získaných chirurgickou excizí okrajů rozštěpu rtu - tj. tkáňových zbytků, které jsou při operačním zákroku odstraňovány jako nadbytečné. Byly porovnány hodnoty u dětí operovaných v novorozeneckém věku, tj. do jednoho týdne po narození, a u dětí operovaných dle klasického protokolu, tj. ve věku 2 – 4 měsíců.

MMP-1: U dětí operovaných během prvního týdne po narození byly naměřeny koncentrace  $0,017 \pm 0,023$   $\mu\text{g/g}$  bílkoviny (průměr  $\pm$  SD). U dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku  $0,028 \pm 0,026$   $\mu\text{g/g}$  bílkoviny.

MMP-2: Koncentrace byly i po ředění ve všech měřených vzorcích vyšší než horní mez koncentračního rozmezí kitů 12  $\mu\text{g/l}$ .

MMP-3: U dětí operovaných během prvního týdne po narození byly naměřeny  $0,200 \pm 0,142$   $\mu\text{g/g}$  bílkoviny. U dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku  $0,155 \pm 0,093$   $\mu\text{g/g}$  bílkoviny.

MMP-9: U dětí operovaných během prvního týdne – kůže  $2,168 \pm 3,303$   $\mu\text{g/g}$  bílkoviny, podkoží  $1,251 \pm 1,848$   $\mu\text{g/g}$ . U dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku - kůže  $0,347 \pm 0,212$   $\mu\text{g/g}$ , podkoží  $0,555 \pm 0,276$   $\mu\text{g/g}$ .

TIMP-1: U dětí operovaných během prvního týdne – kůže  $1,762 \pm 2,162$   $\mu\text{g/g}$ , podkoží  $1,628 \pm 0,822$   $\mu\text{g/g}$ , sliznice  $2,066 \pm 1,717$   $\mu\text{g/g}$ . U dětí operovaných ve 2 – 4 měsících věku – kůže  $1,881 \pm 2,810$   $\mu\text{g/g}$ , podkoží  $3,117 \pm 1,540$   $\mu\text{g/g}$ , sliznice  $4,833 \pm 6,550$   $\mu\text{g/g}$ .

Mezi skupinou dětí operovaných během prvního týdne po narození a skupinou dětí operovaných ve věku 2 - 4 měsíců nebyl nalezen signifikantní

rozdíl v koncentrací MMP-9 v epidermis a dermis a TIMP-1 v epidermis a sliznici. Byly však nalezeny signifikantně nižší hladiny TIMP-1 v dermis dětí operovaných v novorozeneckém věku ve srovnání se vzorky tkání dětí operovaných mezi 2. – 4. měsícem věku.

#### **4.2.2. Hodnocení vzhledu jizvy**

Estetický výsledek operace byl hodnocen s odstupem minimálně jeden rok po chirurgickém zákroku, a porovnán u skupiny dětí operovaných v časném neonatálním období a u skupiny dětí operovaných v termínu dle klasického protokolu.

##### ***Reliabilita hodnocení***

Shoda mezi posuzovateli byla testovaná zvlášť pro plastické chirurgy (R1), laické posuzovatele (R2) a pro všechny čtyři posuzovatele dohromady (R3) Krippendorffovým indexem alfa pro pořadová data (Hayes a Krippendorff, 2007). Tento index, na rozdíl od Cronbachova koeficientu alfa, jednak definoval hodnotu reliability 1,0 jako perfektní shodu a 0,0 jako její absenci. Pro její odhad nevyužíval aproximativní přístup, ale techniku bootstrappingu distribuce indexu alfa na podkladě získaných dat (Krippendorff, 2004).

Nálezy, prezentované v Tab. 2, představovaly dolní, akceptovatelnou míru shody mezi všemi skupinami posuzovatelů. Rozsah intervalu spolehlivosti naznačoval největší přesnost odhadu pro skupinu R3. Mezi R1 a R2 skupinou není, z hlediska přesnosti odhadu, rozdíl. Z hlediska posouzení charakteru jizvy pak skupiny R1 a R2 korelovaly 0,8, což indikuje 64 % sdílenou varianci. Pravděpodobnost ( $q$ ), že hodnota indexu alfa klesla pod 0,70, byla 0,02 (R1), 0,24 (R2) a 0,29 (R3). Intervaly spolehlivosti i odhad pravděpodobnosti  $q$  jsme realizovali na podkladě 10000 bootstrap souborů (Tab. 2).

Tab. 2: Průměry a rozdíly v hodnocení kvality jizvy

POSUZOVATELÉ	ČASNÁ OPERACE		POZDĚJŠÍ OPERACE		ROZDÍLY		t <sub>df=90</sub>	p	Cohen d	Krippendorff alfa	
	M	SD	M	SD	M	95% CI				α	95% CI
R1	1,32	0,70	2,12	0,77	-0,795	-1,06 ÷ -0,53	6,01	3,9E-08	1,27	0,77	0,68 ÷ 0,85
R2	1,46	0,54	2,19	0,68	-0,736	-0,99 ÷ -0,48	5,73	1,3E-07	1,21	0,67	0,60 ÷ 0,78
R3	1,39	0,44	2,15	0,69	-0,665	-1,01 ÷ -0,53	6,33	9,5E-09	1,34	0,68	0,64 ÷ 0,72

R1 - chirurgové; R2 - laici; R3 - chirurgové & laici

Korelace mezi třídami byla odhadnuta Cronbachovým koeficientem alfa na podkladě dvou faktorové ANOVA s náhodným efektem. Hodnoty, R1: 0,87 (95% CI 0,81-0,92); R2: 0,83 (95% CI 0,75-0,89); R3: 0,91 (95% CI 0,87-0,94), indikují výrazně konzistentní posouzení charakteru jizvy. Nicméně Cronbachova alfa je index, který předpokládal data na intervalové úrovni a byl odhadem hodnocení pro všechny sloučené posuzovatele a neinformoval tak o míře, ve které se posuzovatelé shodovali (Shrout and Fleiss, 1979).

### ***Srovnání vzhledu jizvy mezi skupinou s časnou a pozdější operací***

U skupiny novorozenců jsme (i při zvětšení 3x) zjistili, že rána byla zhojena mezi 3. - 4. dnem po operaci, u druhé skupiny dětí operovaných ve starším věku byla rána zhojena až mezi 6. - 7. dnem po operaci, a jizva byla o něco výraznější (širší, zřetelnější, mnohdy zbarvená do červena).

Vlastní hodnocení estetického výsledku operace bylo prováděno s odstupem minimálně rok po operaci. Z obr. 37, který obsahuje průměrné hodnocení jizev různými skupinami posuzovatelů, je zřejmý stabilní rozdíl mezi oběma skupinami dětí. Charakter jizvy časně operovaných dětí byl hodnocený příznivěji ve srovnání s dětmi operovanými později. Skupiny se statisticky významně nelišily z hlediska pohlaví (Fisher's Exact test  $p = 1.0$ ).

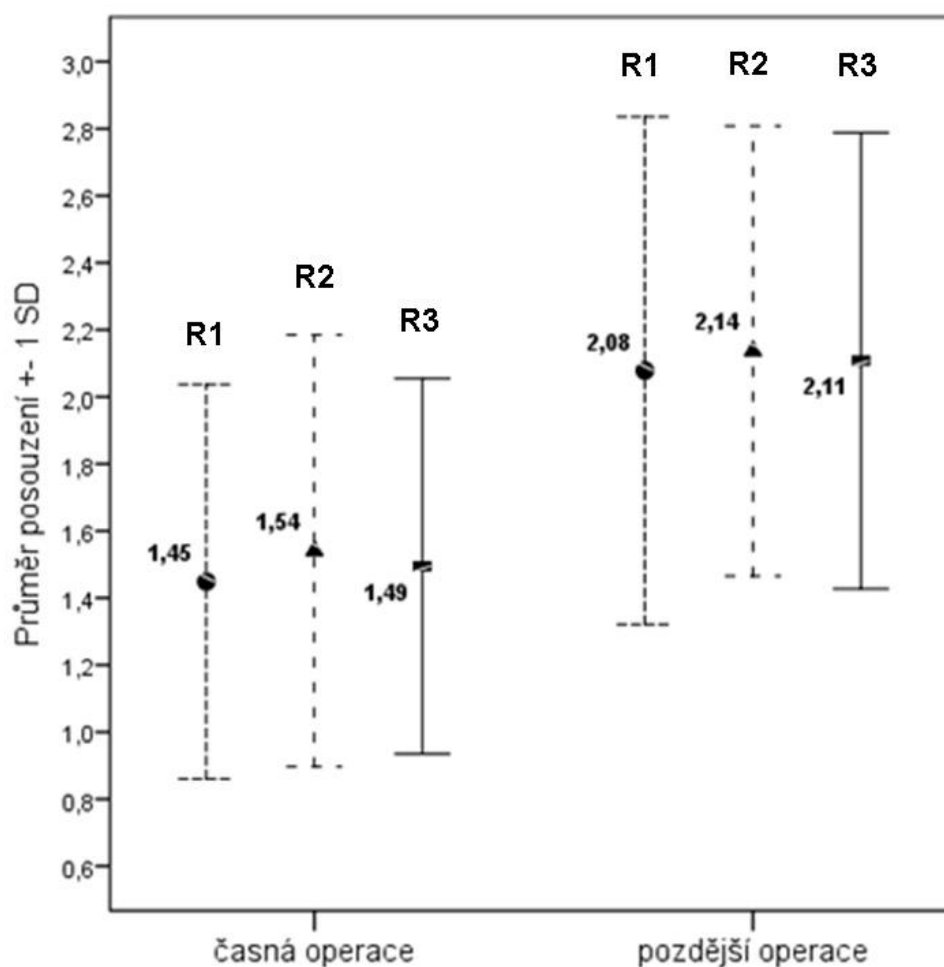
Skupina s časnou operací: 45 dětí (17 dívek, 28 chlapců); věk: rozsah 1-8 dní, IQR 4; míra poškození mírná 16, střední 27, výrazná 2.

Skupina s pozdější operací: 47 dětí (17 dívek, 30 chlapců), věk: rozsah 101-1723 dní, IQR 105; míra poškození mírná 17, střední 18, výrazná 12.

Skupiny se statisticky významně liší z hlediska míry poškození – ve skupině s časnou operací jsou, ve srovnání se skupinou s pozdější operací, více

zastoupeny děti se středním a méně s velkým poškozením (Fisher's Exact test  $p = 0.01$ ).

Výsledky t-testu (Tab. 2) pro nezávislé výběry podpořily předpoklad rozdílu mezi časně a později operovanými dětmi z hlediska charakteru jizvy tak, jak ji posoudily všechny skupiny posuzovatelů. Kromě toho velikost účinku odhadnutá Cohenovým indexem  $d$  (Cohen, 1988) naznačuje rozdíl 1 SD mezi skupinami.



Obr. 37: Průměrné posouzení jizvy po časně a pozdější operaci chirurgy a laiky. R1 - chirurgové; R2 - laici; R3 - chirurgové a laici.

Vzhledem k tomu, že distribuce dat obou skupin dětí je téměř normální, skupiny jsou stejně velké a mají ekvivalentní varianci (Leveneův test ekvivalence variance byl statisticky nevýznamný), je možno definovat míru nepřekrytí obou distribucí asociovanou s indexem  $d$ . Obě skupiny jsou natolik vzdálené, že více

než 63 % plochy distribucí se nepřekrývá. **Lepší vzhled jizvy u dětí operovaných v neonatálním období je tedy nejen statisticky významný, ale také z klinického hlediska výrazně svědčí ve prospěch časně operovaných dětí (Obr. 24 - 36).**

#### ***Omezení studie***

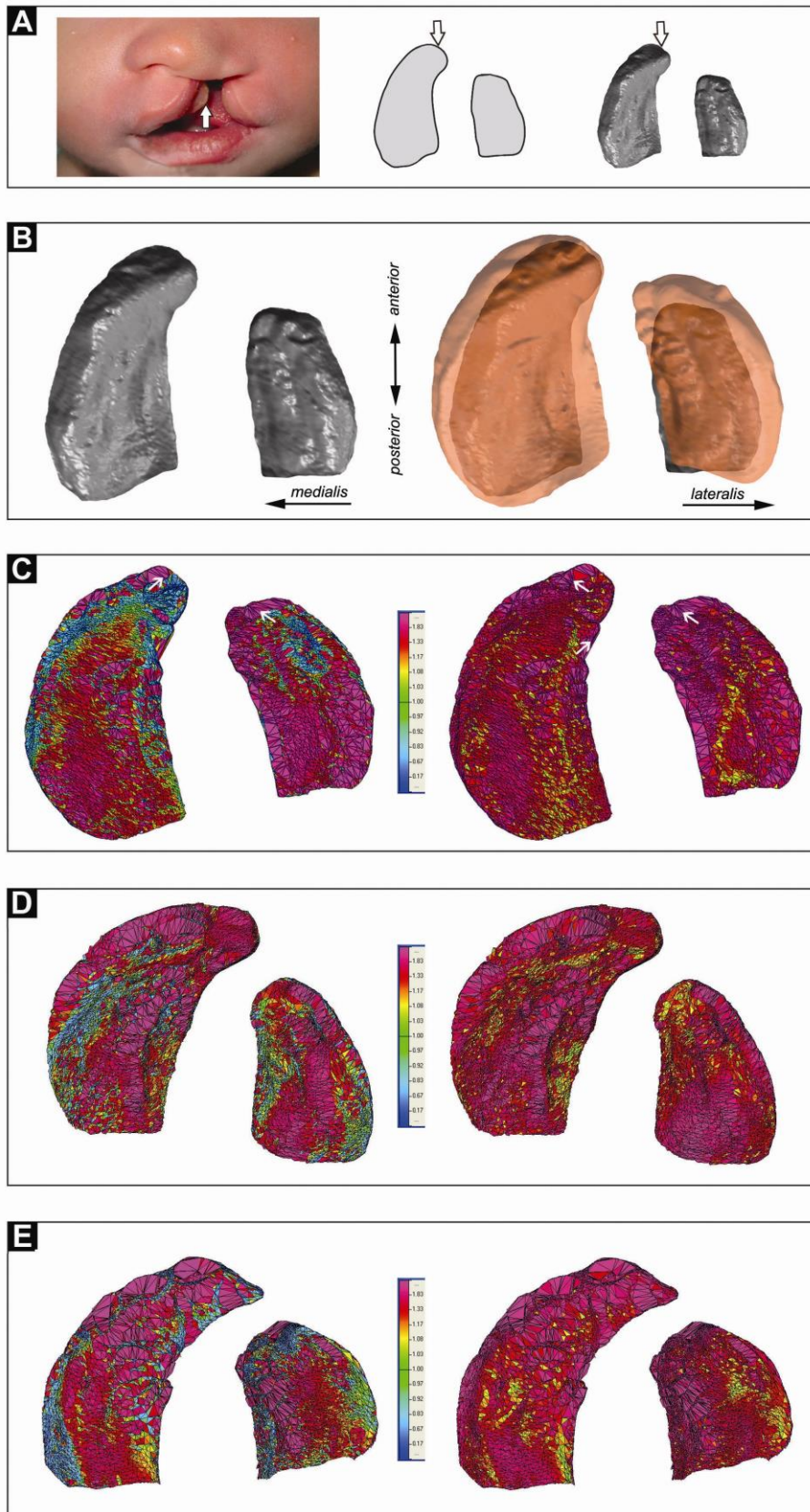
Externí validita studie je poněkud omezena menším počtem posuzovatelů. Pro plánovanou publikaci bude rozšířen tým posuzovatelů.

### **4.3. Hodnocení vývoje horní čelisti na 3D modelech**

V rámci dizertační studie jsme sledovali na otiscích horní čelisti, zdali během prvního roku po neonatální sutuře rtu nedochází v důsledku jeho zvětšené tenze k nežádoucímu zúžení dentoalveolárního oblouku.

Demonstrovali jsme růstové a tvarové změny u 3 skupin pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem: s měkkým mostem (tvořeným měkkými tkáněmi); s kombinovaným mostem (tvořeným měkkými tkáněmi a kostí); bez mostu.

Pacienti s celkovým rozštěpem se po primární cheiloplastice vyvíjeli dobře. Alveolární segmenty rostly směrem dozadu, do stran (mediálně i laterálně), a rozštěpová štěrbina se zužovala. Laterální alveolární segment byl hypoplastický ve srovnání s druhou nerozštěpenou stranou. Nejvíce změn ve velikosti bylo na orální straně premaxily v souvislosti s erupcí řezáků. Nejvýraznější změny tvaru byly v místech růstových zón. Nedošlo ke kontaktu segmentů či jejich překrývání v oblasti rozštěpové štěrby.



**Obr. 38: Pacient s celkovým jednostranným rozštěpem.** A: Fotografie pacienta (vlevo), 3D model zhotovený ze sádrového otisku horní čelisti počítačem (vpravo). Uprostřed je kontura 3D

modelu. Šipka označuje přední okraj nerozštěpeného segmentu na fotografii a počítačovém modelu.

B: obrázek vlevo – neonatální 3D model před operací rtu. Obrázek vpravo – superpozice 3D modelu pořízeného ve 12 měsících po operaci rtu (světlá oranžová) překrývá neonatální model (tmavě oranžová). Větší segment rozštěpené čelisti zahrnuje premaxilu i maxilu, protilehlý segment čelisti obsahuje pouze maxilu.

C: Konečný diagram porovnává změny velikosti a tvaru na základě metody FESA. Obrázek vlevo – diagram změny velikosti. Šipky označují místo extensivního růstu na předních koncích rozštěpené čelisti. Na větším maxilárním segmentu se jedná o změnu v souvislosti s prořezáváním centrálních řezáků. Obrázek vpravo – diagram změny tvaru. Šipky označují oblast extensivních tvarových změn.

D, E: Finální diagramy velikosti (levé sloupce) a tvaru (pravé sloupce) povrchových změn pomocí FESA a dalších dvou pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem. Růžová barva označuje maximální změnu a tmavě modrá změnu minimální (Borský et al., 2012)

Ve srovnání s pacienty s celkovým jednostranným rozštěpem bez mostu byla u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem s měkkým mostem rozštěpová štěrbina užší před cheiloplastikou podobně jako v jednom roce. Alveolární segmenty se zvětšovaly ve všech směrech. Největší změny tvaru a velikosti byly v oblasti erupce řezáků. Maxilární segment na postižené straně (bez premaxily) rostl méně nežli na straně nepostižené. U třetí skupiny pacientů – s celkovým jednostranným rozštěpem s kombinovaným mostem byl alveolární oblouk nepřerušen (bez mezery). Alveolární segmenty byly méně tvarově ovlivněny ve srovnání s pacienty s celkovým rozštěpem bez mostu a s pacienty s celkovým rozštěpem s měkkým mostem. Ale změny velikosti a tvaru byly podobné jako u ostatních. Růst byl nejméně ovlivněn ve střední části premaxily a v místě kontaktu premaxily a obou alveolárních segmentů.

Dosavadní výsledky tedy potvrzují, že během prvního roku po neonatální cheiloplastice nedochází u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem k zúžení dentoalveolárního oblouku.



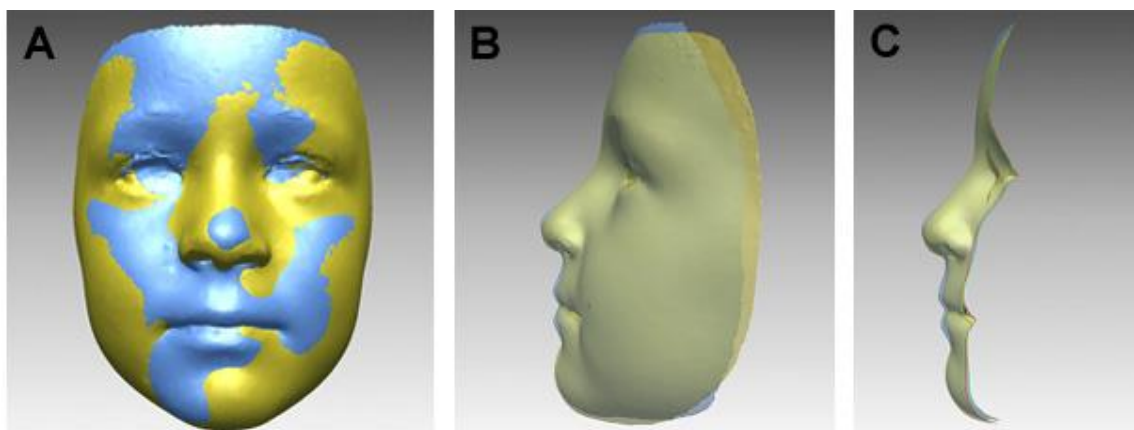
## **4.4. Hodnocení obličejových 3D skenů**

Rozdíly ve tvaru a asymetrii obličeje u pacientů po neonatální operaci celkového jednostranného rozštěpu a obličeje u zdravých dětí byly hodnoceny pomocí obličejových 3D skenů. Cílem této pilotní studie bylo otestovat a zavést metodiku monitorování tvaru a asymetrie obličeje, a sledování jejich odchylek od normy během komplexní léčby u rozštěpových pacientů.

### **4.4.1. Variabilita tvaru a analýza tvaru**

Tvar obličeje jsme hodnotili u pacientů (průměrný věk 5,5 roku) s celkovým jednostranným rozštěpem po neonatální operaci rtu v porovnání s kontrolním souborem (průměrný věk 6,5 roku).

Metoda superimpozice ukázala drobné tvarové odlišnosti (Obr. 39). Průměrný obličej rozštěpového pacienta je širší, s větší meziocní vzdáleností a širším, oploštělejším a mírně asymetrickým nosem. Nosní křídlo na postižené straně je horizontálně prodloužené a je umístěno výše v porovnání s nosním křídlem nepostižené strany. Apex nosu u pacientů méně prominuje a je odchýlen směrem k nepostižené straně. Filtrum a horní i dolní ret jsou u pacientů taktéž méně prominující. Ústa jsou asymetrická, koutek na postižené straně je posunut superiorně v porovnání s nepostiženou stranou. Z důvodu asymetrie v oblasti úst je zde přítomná lehká asymetrie i v oblasti brady a tváří. Celková konvexita obličeje je u pacientů menší z důvodu lehké retruze nosu a rtů vzhledem ke kontrolnímu souboru (Obr. 39).



**Obr. 39. Porovnání obličeje rozštěpových pacientů a kontrol metodou superimposice průměrných 3D modelů.** Modrý model – pacienti s odoperovaným rozštěpem (na modelu na levé straně); žlutý model – kontrolní skupina. A – norma frontalis. B – norma lateralis. C - řez oběma modely v úrovni levého ústního koutku; červená kontura náleží modelu UCLP pacientů, zelená kontura náleží kontrolnímu modelu (Caganova et al., 2014, v tisku).

Neparametrická varianta Hottelinguova T2 testu provedená na PC skóre odpovídala statisticky významným komponentám, potvrdila statisticky významný rozdíl mezi skupinami, pokud se týká asymetrie ( $p = 0,035$ ). Statisticky významné rozdíly byly nalezeny v oblasti čela, obočí, nosního hrotu, oblasti pod nosními křídly, v koutcích úst, u dolního rtu a v oblasti brady.

## 5. Diskuze

Orofaciální rozštěpy se vyskytují s incidencí 1,7 na 1000 zdravě narozených dětí (Peterka et al., 1995; Vlastos et al., 2009). Přítomnost rozštěpu rtu je spojena s vrozenou poruchou uspořádání kruhového ústního svalu a s vrozenými změnami ve tvaru rtu, nosu i skeletu pod nimi. (Lo, 2006). Léčba rozštěpu rtu vyžaduje proto zvláštní pozornost k měkkým tkáním nosu a rtu, později ke tvrdým tkáním maxily a k léčbě dentálních anomálií (Singh et al., 2007).

Přítomnost obličejové malformace způsobuje vážné problémy s kojením, má psychologický vliv na celou rodinu, a může ohrozit navázání časného vztahu dítěte s matkou a s ostatními členy rodiny (McHeik and Levard, 2006; Galinier et al., 2008; Murray et al., 2008). Neonatální cheiloplastika řeší všechny tyto

problémy a má i řadu dalších výhod (Slade et al., 1999; Borský et al., 2012). Hlavní cíl cheiloplastiky prováděné časně po narození je co nejdříve zlepšit nejen příjem potravy, řeči a sluchu, ale i výrazně rekonstruovat vzhled tváře, aby se minimalizoval psychologický dopad malformace na rodinu a okolí (Borský et al., 2012). V pozdějším věku mohou mít deformity tváře negativní vliv na pacientovy sociální aktivity a profesionální život, a proto je co nejlepší výsledek plastické operace velice důležitý (Gkantidis et al., 2013). Proto rodiče preferují časnou operaci (Mcheik and Levard, 2006). Matka přichází domů z porodnice s dítětem bez viditelné vady. Je usnadněno nejen krmení (Weatherley-White et al., 1987; Cohen et al., 1992), ale dítě je také lépe přijato rodinou (Borský et al., 2012). Není vyloučeno, že psychologické aspekty vyplývající z horší socializace dětí operovaných v pozdějším věku mohou souviset s jejich horšími výsledky testu mentálního vývoje (Bayley Scales), které popsali Murray et al. (2008).

Z literárních údajů vyplývá, že nebyly zaznamenány žádné zásadní problémy (v míře estetických komplikací či morbiditě) mezi časnou a pozdější operací, a jejich výsledky jsou srovnatelné (Weatherley-White et al., 1987; Mcheik et al., 2006). Z fyziologického hlediska jsou novorozenci velmi dobře připraveni na operační zátěž a mají velmi dobré hojení operační rány (Dessai 1983; Desai, 1997; Mcheik and Levard 2006; Mcheik et al., 2006; Yuzuriha et al., 2006; Borský et al., 2007, 2012). Dobré hojení rány snižuje nutnost sekundárních pooperačních, mnohdy velmi obtížných korekcí (Pendeven et al., 2009). Lepší hojení popisují i experimentální výsledky intrauterinních operací na zvířecích modelech (Stelnicki et al., 1999; Weinzwieg et al., 1999; Lorenz and Longaker, 2003).

Rozsáhlá studie Weinfeld et al. (2005) shrnuje zprávy z 260 rozštěpových center celého světa, ve kterých je odoperováno ročně 6400 nových pacientů s rozštěpem. Tato data ukazují, že cca jedna třetina až jedna čtvrtina světových rozštěpových center preferuje časnou operativu.

## 5.1. Operace

Bezpečnost časných operací a především celkové anestezie u novorozenců je často diskutována (Harris et al., 2010). Avšak pokroky v anestezii a intenzivní péči během operace a po ní (Simion et al., 2008; Pendeven et al., 2009), a vysoce kvalifikovaný personál spolu s výborným přístrojovým vybavením, jsou schopné rizika celkové anestezie u novorozenců minimalizovat (Harris et al., 2010).

Základní podmínkou pro bezproblémový průběh anestezie a chirurgické provedení rekonstrukce rtu a nosu u novorozenců je pečlivý předoperační screening (Nakajima and Yoshimura, 1993). Novorozenci jsou schopni operace pouze s vyloučením dalších eventuálních vývojových anomálií, či patologických stavů vnitřního prostředí, jejichž řešení by mělo přednost před cheiloplastikou. Důvodem opatrnosti je skutečnost, že z fyziologického hlediska není u novorozence ještě řada orgánů zcela vy zralých (srdce, plíce, játra, svaly) a orofaciální rozštěpy mohou být sdruženy s jedním ze 150 syndromů a nesyndromových abnormalit (např. Van Boven et al., 1993).

Jednou z přidružených vad u většiny pacientů s rozštěpem je dysfunkce Eustachovy trubice. Její ústí je většinou deformováno, někdy dochází k její obstrukci (Sheahan et al., 2002). Pokud není zahájena časná a účinná léčba, může dojít k ireversibilním změnám ve středouší, např. k těžké retrakci bubínku až po chronickou otitidu s cholesteatomem (Valtonen et al., 2005). Proto od roku 2010 provádíme rutinně u novorozenců ještě před cheiloplastikou (na operačním sále) vysokofrekvenční tympanometrii a stanovujeme otoakustické emise (OAE), (Jurovčík et al., 2009). V případě přítomnosti tekutiny ve středouší provádíme bodovou tympanotomii pod mikroskopem a evakuujeme žlutavý vazký sekret.

V případě námi prováděné cheiloplastiky u novorozenců byla celková anestezie prováděna speciálním týmem, jehož erudovanost snižuje rizika celkové anestezie u novorozenců na úroveň risik celkové anestezie u 3 měsíčních dětí (Harris et al., 2010; Borský et al., 2012). V našem souboru nebyly zaznamenány žádné závažné peroperační komplikace ani komplikace spojené s celkovou anestezii (s výjimkou potřeby korekce umístění tracheální rourky

během výkonu u několika případů). Dalším **důležitým aspektem byla délka operačního výkonu, kterou se nám podařilo minimalizovat na průměrně 50 minut na operaci.**

## **5.2. Biochemické parametry hojení ran**

Je známo, že u větších dětí a dospělých převládá hojení s výraznou zánětlivou složkou s přítomností endogenních imunoglobulinů, migrací fibroblastů produkujících kolagen do rány, a vytvářením charakteristické jizvy.

Hojení rány ve fetálním období probíhá jinak. Amniotická tekutina obsahuje růstové a trofické faktory nutné pro vývoj plodu, a hraje roli při tzv. scarless healing - hojení intrauterinním, tedy hojení bez jizvy. Zhojená fetální tkáň má normální dermální architekturu. V procesu hojení je výrazně potlačena opožděná zánětlivá buněčná odpověď. Tyto procesy bezjizevného hojení začínají ustupovat od cca 24. gestačního týdne. Po tomto období se rána může hojit bezjizevně, ale proces hojení je závislý na velikosti rány a časové vzdálenosti od tohoto „zlomového období“. Fetální tkáň kůže se zároveň liší od dospělé složením ECM (v množství kyseliny hyaluronové a proteoglykanů, v zastoupení kolagenů - tedy složek uplatňujících se v bezjizevném hojení tkání). Např. fetální kožní tkáň má vyšší poměr kolagenu typu III ke kolagenu typu I, než dospělá tkáň, dále obsahuje vyšší množství kyseliny hyaluronové oproti dospělé kůži.

Při časně neonatální operaci rozštěpu rtu využíváme skutečnosti, že těsně po narození ještě doznívá fetální typ hojení operační rány. Tedy hojení s minimální jizvou - s minimální účastí zánětlivé reakce za přítomnosti většího množství kyseliny hyaluronové, absence endogenních imunoglobulinů. Jedná se tedy o hojení spíše regenerací a proliferací tkání za vzniku minimální jizvy. Není však dosud zcela prostudováno, do jaké míry některé mechanismy bezjizevného hojení přetrvávají i v postnatálním období, popř. jak by je bylo možné v rámci terapeutického konceptu aktivovat.

Je známo, že důležitou úlohu v hojení rány hrají matrixové metaloproteinázy (MMP) uplatňující se ve všech fázích hojení. MMP je skupina strukturně příbuzných zinek dependentních enzymů, které specificky štěpí různé složky extracelulární matrix (ECM). Účastní se řady fyziologických procesů, kde

dochází k degradaci a syntéze ECM, uplatňují se také v řadě zánětlivých procesů, při nádorovém růstu a jiných patologických procesech, které jsou spojeny s abnormálním odbouráváním, syntézou, akumulací nebo porušenou maturací složek ECM. MMP jsou v organizmu regulovány celou řadou mechanismů, významnými regulátory jsou tkáňové inhibitory matrixových metaloproteináz (TIMP).

V rámci dizertační studie jsme analyzovali složky extracelulární matrix, MMP a jejich tkáňových inhibitorů ve vzorcích tkáně získaných chirurgickou excisí okrajů rozštěpu rtu u novorozenců operovaných do jednoho týdne po narození a u dětí operovaných dle klasického operačního protokolu, tj. kolem 3 měsíce věku. Nenalezli jsme rozdíl mezi MMP, ale zato jsme našli signifikantně nižší hladiny TIMP-1 v dermis dětí operovaných v novorozeneckém věku, tedy vyšší poměr sledovaných MMP/ TIMP oproti dětem starším (Bláha, 2013). Je známo, že bez jizevnaté rány mají vyšší poměr MMP/TIMP a tedy příznivější remodelaci a nižší akumulaci kolagenu.

### **5.3. Hodnocení jizvy**

Jak bylo popsáno, časná primární sutura rtu přináší dobré estetické výsledky jako je málo patrná jizva rtu a dobrý tvar nosu (Dessai et al., 1983; Mcheik et al., 2006; Yuzuriha et al., 2006; Borský et al., 2007, 2012). Yuzuriha et al. (2006) prezentuje srovnávací studii pooperačních výsledků u 53 pacientů nad 15 let věku, z nichž 42 podstoupilo neonatální suturu rtu v prvním měsíci života a 11 pacientů kolem 3 měsíce věku. Potřeba sekundárních korekcí byla nižší u skupiny operované v novorozeneckém věku. Podobně Mcheik et al. (2006) popsali velmi dobré desetileté výsledky u primární sutury rtu během prvního měsíce života.

V naší studii jsme pozorovali rychlejší vyvrávání jizvy u novorozenců ve srovnání s dětmi operovanými později, tj. ve věku kolem 3 měsíců. Operační rána u dětí operovaných ve věku kolem 3 měsíců byla zhojena až mezi 7.– 8. dnem po operaci, zatímco po operaci u novorozenců byla zhojena již mezi 4. – 5. dnem.

Estetické výsledky neonatální operace byly hodnoceny u dětí ve věku 8 -12 měsíců, kdy jsou již jizvy stabilizované. U dětí operovaných v neonatálním období byla již jizva sotva patrná, nos a horní ret byly dobře utvářené a symetrické. Procento pozdějších sekundárních korekcí bylo nižší, než u dětí operovaných dle klasického protokolu. Je to způsobeno i tím, že současně s korekcí rtu je prováděna i korekce nosu (Anastasov et al., 2003; Mcheik et al., 2006, Borský et al., 2007, 2012). Zmínění autoři poukazují na nutnost dobré korekce septa nosního, křídel nosních, korekce inserce musculus transversus nasi a přesné reparace musculus orbicularis oris. Obnovení funkce musculus orbicularis oris má **výrazný vliv na následný vývoj a tvarování alveolárních oblouků a tím i na celý obličej během prvního roku života.**

Výsledky naší studie tedy přinesly podporu pro předpoklad pozitivního, a především klinicky významného vlivu časně operace na kvalitu jizvy.

#### **5.4 Vývoj horní čelisti**

Mezi základní odchylky v utváření krania u pacientů s obličejovým rozštěpem patří zkrácení délky maxily, zúžení dentoalveolárního oblouk a dentoalveolární retroklinace, které jsou pravděpodobně pooperačního původu a sledujeme je u pacientů operovaných dle běžného protokolu (Peterka, 2007).

Při primární cheiloplastice se provádí pouze korekce rozštěpu rtu, tedy měkkých tkání. Chirurgicky se však neprovádí korekce rozštěpu čelisti, pokud je rozštěpem rovněž postižena. Akin et al. (1991) konstatují, že po časně cheiloplastice působí rekonstruovaný ret jako sfinkter a tlak jazyka jako obturator, čímž je zajištěno správné modelování čelistních segmentů. V několika studiích je popsáno použití 2D měření sádrových otisků horní čelisti po cheiloplastice provedené v pozdějším věku. Je popsáno modelování oddělených alveolárních segmentů ve smyslu jejich sblížení či kontaktu (Peterka et al., 1980; Akin et al., 2004; Mazaheri et al., 1993; Eichhorn et al., 2011). Na základě 3D měření bylo popsáno zúžení rozštěpové štěrbin v důsledku růstu alveolárních segmentů současně se signifikantním ohnutím přední části alveolárních segmentů směrem do dutiny ústní.

V posledních letech můžeme stále lépe odhalovat změny kraniofaciální morfologie díky rozvoji 3D analytických metod a geometrické morfometrie (Mishima et al., 1996; Hammond et al., 2004; Smahel et al., 2009). U probandů starších patnácti let je možné selektovat stálé body umožňující dobré porovnání dentální modelů (Jang et al., 2009), referenční body na zubech však nelze užít u novorozenců, kde zuby ještě nejsou prořezané. Braumann et al. (2002) vyšetřovali růst novorozenecké rozštěpené čelisti a sledovali objem alveolárních segmentů.

V naší pilotní studii jsme využili možností 3D geometrických morfometrických metod k lokalizaci změn velikosti a tvaru horních alveolárních oblouků v období mezi časnou cheiloplastikou (provedenou mezi 1.- 8. dnem po narození) a prvním rokem života. Lokalizace změn velikosti a tvaru horních alveolárních segmentů u všech vyšetřovaných typů CLP byla podobná. Růst orálním směrem se projevoval hlavně v souvislosti s růstem řezáků. U pacientů bez tkáňového mostu, kde nedošlo ke kontaktu obou alveolárních segmentů, jsme pozorovali růst jednoho či obou segmentů směrem k sobě.

**Tedy naše data o růstu předních okrajů alveolárních segmentů k sobě po neonatální cheiloplastice jsou v souladu s růstem přední části horní čelisti popisované Huang et al. (2002) po cheiloplastice u tříměsíčních dětí.**

## **5.5. Obličejové skeny**

V naší studii jsme porovnávali morfologii a asymetrii obličeje u dětí s rozštěpem, které podstoupily neonatální cheiloplastiku s kontrolami pomocí metody skenování povrchu obličeje a analýzy tvaru polygonálních sítí.

Použili jsme superimposici průměrné tváře porovnávaných skupin dětí a aplikovali jsme 3D geometrickou morfometrií. Tato metoda nás informuje o anteroposteriorních změnách rozštěpových a kontrolních obličejů. Nosní křídlo na rozštěpové straně jsme našli delší horizontálně a leželo o něco níže než na straně zdravé. Hrot nosu méně promínoval než u kontrolní skupiny a byl vychýlen ke zdravé straně. Tyto nálezy se opakují v mnoha studiích (Sadove et al., 1988; Duffy et al., 2000; Stauber et al., 2008; Fudalej et al., 2012). Ústa u



pacientů s CLP byla mírně asymetrická, retní úhel byl ve srovnání s kontrolní skupinou o něco výše. Tyto nálezy byly publikovány v mnoha předchozích studiích pacientů operovaných v pozdějším věku (van Loon et al., 2010; Bugaighis et al., 2012; Fudalej et al., 2012). Další charakteristické rysy u naší skupiny UCLP byly menší prominence rtů, v souhlasu s nálezy Ayoub et al. (2011) a Duffy et al. (2000). Tvář na straně rozštěpu byla více vtažena, ve shodě s nálezy předchozích studií (Duffy et al., 2000; Bugaighis et al., 2012).

Ohodnocení asymetrie tváře bylo dalším cílem naší studie. Žádná lidská tvář není perfektně symetrická (Shan and Joshi, 1978; Bishara et al., 1994) a stav, kdy asymetrie je ještě považována za normální a kdy přechází do abnormality, se nedá snadno definovat. Z klinického hlediska asymetrie tváře má různý rozsah od sotva patrných až k větším rozdílům mezi pravou a levou stranou (Bishara et al., 1994). Předchozí studie ukazují, že pohlaví ani věk nemají vliv na symetrii tváře (Ferrario et al., 2001; Djordjevic et al., 2011; Primožic et al., 2012). V naší studii existují statisticky významné rozdíly v celé ploše tváře mezi kontrolní skupinou a skupinou po neonatální cheiloplastice. Naše nálezy jsou ve shodě se srovnávací studií Djordjevic et al. (2012), který srovnával asymetrii mezi UCLP skupinou (průměrného věku 5,3) a kontrolní skupinou, a se studií Bugaighis et al. (2010), který srovnával UCLP (průměrného věku 8-12 let) s kontrolní skupinou. Všichni našli statisticky významné rozdíly (p < 0,01) v obličeji jako celku.

Nejprve jsme hodnotili asymetrii tváře u rozštěpových pacientů a kontrolní skupiny odděleně. Positivní odchylky od symetrie u kontrolní skupiny byly situovány většinou na pravé straně obličeje. Na levé straně obličeje byla asymetrie v oblasti koutků úst. Průměrné hodnoty asymetrie nebyly větší než 0,8 mm. Podobné výsledky našli ve své studii Primožic et al (2012), kde průměrná vzdálenost mezi zrcadlovými obrazy celých obličejů pohybovala mezi 0,22 a 0,85 mm, zatímco procentuální asymetrie byla mezi 7,8-66,9 %. Výsledky studie Demant et al (2010) ukazují asymetrii cca 1,7 mm ve velkých oblastech střední partie tváře, brady a horní části tváře zatímco dolní část tváře byla asymetrie cca 2,3 mm (střední věk 13 let).

Podle našich výsledků vykazovalo u pacientů s rozštěpem významnou asymetrii čelo, oblasti nad a pod očnicemi, laterální části dolního rtu a brady. To je ve shodě s Claes et al. (2011), kteří navíc našli významnou asymetrii retních

koutků a nosu. U naší skupiny UCLP pacientů jsme našli ještě protruzi čela a očnic na postižené straně. Retropozice maxily na rozštěpové straně byla ve shodě s nálezy Breitsprecher et al., (1999) a Zemann et al. (2002). Signifikanční místní rozdíly v asymetrii mezi rozštěpovými pacienty a kontrolní skupinou jsou v horní části obličeje. Podobné rozdíly jsou popsány ve studii Bugaighis et al. (2013).

V porovnání s literárními daty je patrné, že obličeje u pacientů operovaných v pozdějším období vykazují podobné odchylky v asymetrii obličeje jako u pacientů operovaných v prvních dnech po narození. Na závěr je třeba zdůraznit, že tato problematika je rozpracovaná a konečný výsledek bude znám až za několik let. Prozatím se obličej vyvíjí uspokojivě.

## 6. Závěry

**1. Modifikovali jsme stávající operační postupy primární sutury rtu u pacientů s rozštěpem, a posunuli jsme termín jejího provedení do prvního týdne po narození.** Modifikace obou postupů (dle Tennisona i dle Veaua) umožnila provést primární suturu rtu bez napětí, a usnadnila a tím i urychlila celou operaci (průměrně o 30 minut). Operační výkon u jednostranného rozštěpu nám trval průměrně 30-45 minut, a u oboustranného rozštěpu průměrně 60-75 minut.

**2. Zhodnotili jsme a porovnali regenerační schopnost tkání rtu pomocí biochemických parametrů (MMP a TIMP) při operaci rozštěpu prováděné u novorozenců a u dětí ve věku 2 - 4 měsíců.** Ve srovnání se vzorky tkání dětí operovaných ve starším věku byly nalezeny u dětí operovaných neonatálně stejné hladiny MMP a signifikantně nižší hladiny TIMP-1 v dermis. Vyšší poměr MMP/TIMP svědčí pro lepší regenerační schopnosti tkání.

**3. Porovnali jsme estetický vzhled operační jizvy po operaci rozštěpu rtu provedené u novorozenců a u dětí ve věku 2 - 4 měsíců.** Prokázali jsme, že estetický vzhled operační jizvy byl signifikantně lepší a hojení rány probíhalo rychleji po časně neonatální operaci.

**4. Provedli jsme 3D hodnocení růstu horní čelisti jeden rok po neonatální operaci rozštěpu rtu.** Dosavadní výsledky potvrdily, že během prvního roku po neonatální cheiloplastice nedochází u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem k nežádoucímu zúžení dentoalveolárního oblouku.

**5. Otestovali jsme metodiku 3D faciálních skenů pro monitorování celkového tvaru, velikosti a pravo-levé asymetrie obličeje po časně neonatální cheiloplastice u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem.** Porovnání našich pacientů operovaných v časném neonatálním období s kontrolami ukázalo podobné odchylky, jaké nacházíme v literatuře o pacientech operovaných v pozdějším období.

**Ve srovnání s operací rtu v pozdějším věku (2 - 4 měsíce) má námi modifikovaná metoda časně neonatální operace rtu lepší estetický výsledek díky lepšímu hojení operační rány, a přitom nemá negativní vliv na růst horní čelisti.**

## 7. Seznam použité literatury

Akin V, Ulgen O, Gencosmanoglu R, Dogan S. Early cheiloplasty: its effects on alveolar cleft. *Eur J Plast Surg.* 1991, 14:164–167.

Anastassov Y, Chipkov C. Analysis of nasal and labial deformities in cleft lip, alveolus and palate patients by a new rating scale: preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003, 31: 299–303.

Ayoub A, Garrahy A, Millett D, Bowman A, Siebert JP, Miller J, Ray A. Three-Dimensional Assessment of Early Surgical Outcome in Repaired Unilateral Cleft Lip and Palate: Part 2. Lip Changes. *Cleft Palate Craniofac J.* 48: 578–583, 2011.

Bardach J, Morris HL. Multidisciplinary management of Cleft Lip and Palate. 1st ed., Philadelphia, WB. Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich USA, 586-591

Bejdová S, Krajíček V, Peterka M, Trefný P, Velemínská J. Variability In Palatal Shape And Size In Patients With Bilateral Complete Cleft Lip And Palate Assessed Using Dense Surface Model Construction And 3D Geometric Morphometrics. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 40: 201–208, 2012.

Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod .* 1994, 64: 89–98.

Blaha K, Borsky J, Kasparova M, Steklacova A, Zajickova V, Pechova M, Matejova R, Kotaska K, Dostalova T. Concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in lip tissue and their impact on cleft lip surgery healing. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013, 157:363-366.

Borský J, Tvrdek M, Kozák J, Cerný M, Zach J. Our first experience with primary lip repair in newborns with cleft lip and palate. *Acta Chir Plast.* 2007, 49: 83–87.

Borský J, Kozák J, Tvrdek M, Hubáček M, Dostálová T, Černý M. Rozštěpová vada v oblasti horního rtu - kasuistika, LKS. 2007, 11:18-21.

Borsky J, Velemínska J, Jurovčík M, Kozák J, Hechtová H, Tvrdek M, Cerny M, Kabelka Z, Fajstavr J, Janota J, Zach J, Peterkova R, Peterka M. Successful early neonatal repair of cleft lip within first 8 days of life. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012, 76: 1616–1626.

Van Boven MJ, Pendeville PE, Veyckemans F Neonatal Cleft lip Repair: The Anesthesiologic s Point of View. *Cleft Palate Craniofac J.* 1993, 30:574-578.

Braumann B, Keilig L, Bourauel CI, Jäger A. Three-dimensional analysis of morphological changes in the maxilla of patients with cleft lip and palate, *Cleft Palate Craniofac J.* 2002, 39:1–11.

Breitsprecher L, Fanghänel J, Metelmann HR, Mlynski G, Würfel F, Freise K, Knappe U: The influence of the muscles of facial expression on the development of the midface and the nose in cleft lip and palate patients. A reflection of functional anatomy, facial esthetics and physiology of the nose. *Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges.* 1999, 181: 19–25

Bugaighis I, O'Higgins P, Tiddeman B, Mattick C, Ben Ali O, Hobson R. Three-dimensional geometric morphometrics applied to the study of children with cleft lip and/or palate from the North East of England. *Eur J Orthod.* 2010, 32: 514–521.

Bugaighis I, Tiddeman B, Mattick CR, Hobson R. 3D comparison of average faces in subjects with oral clefts. *Eur J Orthod.* doi:10.1093/ejo/cjs060, published online November 20, 2012.

Bugaighis I, Mattick CR, Tiddeman B, Hobson R. 3D asymmetry of operated children with oral clefts. *Orthod Craniofac Res*, doi: 10.1111/ocr.12026, published online July 15, 2013.

Burian F. *Chirurgie rozštěpů rtu a patra.* Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1954, p. 11.

Cannon B. Current Concepts: Unilateral Cleft Lip. *N Engl J Med.* 1967, 277:583 – 585.

McCarthy JG. *Plastic Surgery.* WB. Saunders Company, Vol 4, 1990.

Claes P, Walters M, Vandermeulen D, Clement JG. Spatially-dense 3D facial asymmetry assessment in both typical and disordered growth: Spatially-dense 3D facial asymmetry assessment. *J Anat.* 2011, 219:444–455.

Cohen J. *Statistical power analysis for behavioral sciences.* Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, 2nd ed., 1988.

Cohen M, Marschall MA, Schafer ME. Immediate unrestricted feeding of infants following cleft lip and palate repair. *J Craniofac Surg.* 1992, 3:30–32.

Demant S, Hermann NV, Darvann TA, Zak M, Schatz H, Larsen P, Kreiborg S. 3D analysis of facial asymmetry in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2010, 50:586–592.

Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral clefts: a review. (*Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996, 34:488-94.

Desai SN. Early cleft palate repair completed before the age of 16 weeks: observations on a personal series of 100 children. *Br J Plast Surg.* 1983, 36: 300–304.

Desai SN. *Neonatal Surgery of the Cleft Lip and Palate.* World Scientific Publishing Co. Ptc. Ltd. Singapore, 1997

Djordjevic J, Lewis BM, Donaghy CE, Zhurov AI, Knox J, Hunter L, Richmond S. Facial shape and asymmetry in 5-year-old children with repaired unilateral cleft lip and/or palate: an exploratory study using laser scanning. *Eur J Orthod*. doi:10.1093/ejo/cjs075, October 4, 2012.

Djordjevic J, Pirttiniemi P, Harila V, Heikkinen T, Toma AM, Zhurov AI, Richmond S. Three-dimensional longitudinal assessment of facial symmetry in adolescents. *Eur J Orthod* . 2011, 35:143–151.

Dryden IL. *Statistical shape analysis*. Chichester; New York: John Wiley & Sons. 1998.

Duffy S, Noar JH, Evans RD, Sanders R. Three-dimensional analysis of the child cleft face. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2000, 37:137–144.

Eichhorn W, Blessmann M, Vorwig O, Gehrke G, Schmelzle R, Heiland M. Influence of lip closure on alveolar cleft width in patients with cleft lip and palate. *Head Face Med*. 2011, 7:1–4.

Eldeeb ME, Hinrichs JE, Waite DE, Bandt CL, Bevis R. Repair of alveolar cleft defects with autogenous bone grafting: periodontal evaluation. *Cleft Palate J*. 1986, 23:126-36.

Ferrario VF, Sforza C, Ciusa V, Dellavia C, Tartaglia GM. The effect of sex and age on facial asymmetry in healthy subjects: a cross-sectional study from adolescence to mid-adulthood. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001, 59:382–388.

Fodor I. *A Survey of Dimension Reduction Techniques*. Livermore: Center for Applied Scientific Computing, Lawrence Livermore National Laboratory, 2002.

Fudalej P, Katsaros C, Hozyasz K, Borstlap WA, Kuijpers-Jagtman AM. Nasolabial symmetry and aesthetics in children with complete unilateral cleft lip and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012, 50: 621–625.

Furlow LT Jr. Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plast Reconstr Surg*. 1986, 78:724-738. (McCarthy 1990)

Galinier P, Salazard B, Deberail A, Vitkovitch F, Caovan C, Chausseray G, Acar P, Sami K, Guitard J, Smail N. Neonatal repair of cleft lip: a decision-making protocol. *J Pediatr Surg*. 2008, 43:662–667.

Giraldes J. Bec-de-lievre compliqué operation. *Bull Soc Chir Paris*. 1866, 6:407 (McCarthy 1990)

Gkantidis N, Papamanou DA, Christou P, Topouzelis N. Aesthetic outcome of cleft lip and palate treatment. Perceptions of patients, families, and health professionals compared to the general public. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*. 2013, 41:105–110,

Grayson BH, Santiago PE, Brecht LE, Cutting CB. Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999, 36:486-498.

Hagedorn W. Die Operation der Hasenscharte mit Zick-zacknacht. *Zentralbl. Chir.* 1892. 19: 281 ( Mc Carthy 1990)

Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Campbel LEI, Hennekam RC, Holden S. 3D analysis of facial morphology. *Am J Med Genet.* 2004, 126A:339–348.

Haapanen ML, Rintala AE. Comparison of quality of speech after Veau-Wardill-Kilner pushback operation and the Cronin modification in the primary treatment of cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1993, 27:113-118.

Harris PA, Oliver NK, Slater P, Murdoch L, Moss ALH. Safety of neonatal cleft lip repair. *J Plast Surg Hand Surg.* 2010, 44: 231–236.

Hayes AF, Krippendorff K. Answering the call for a standard reliability measure for coding data. *Communication methods and measures.* 2007, 1:77–89.

Hovořáková M, Lesot H, Peterka M, Peterková R. The developmental relationship between the deciduous dentition and the oral vestibule in human embryo. *Anat Embryol (Berl),* 2005, 209:303-313.

Hovorakova M, Lesot H, Peterkova R, Peterka M. Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *J Dent Res.* 2006, 85:167-71.

Huang CS, Wang WI, Liou EJW, Chen YR, Chen PKT, Noordhoff MS. Effects of cheiloplasty on maxillary dental arch development in infants with unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002, 39: 513–516.

Hutton TJ, Buxton BF, Hammond P. Dense Surface Point Distribution Models of the Human Face. In: *Proceedings IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis.* 2001, (MMBIA 2001):153–160.

Cheng LR. Asian-American cultural perspectives on birth defects: focus on cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1990, 27:294-300.

Jang I, Tanaka M, Koga Y, Iijima S, Yozgatian JH, Cha BK. A novel method for the assessment of three-dimensional tooth movement during orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2009, 79:447–453.

Jelínek R, Peterka M. The role of mandible in mouse palatal development revisited. *Cleft Palate J.* 1977, 14:211-221.

Jelínek R, Pavlík A, Peterka M. Glucocorticoid receptor-mediated teratogenesis in the chick embryo. *Teratogen Carcin Mut.* 1983, 3:1-7.

Jurovcik M, Syba J, Myska P, Janousek P, Kabelka Z. Multi-frequency tympanometry and its importance to pediatric audiology. *Otolaryngologie a foniatrie*. 2009, 58:169-173.

Kawamoto HK.Jr.The kaleidoscopic of rare craniofacial clefts: order out of chaos (Tessier classification). *Clin Plast Surg*. 1976, 3:529-572.

Klingenberg CP, Barluenga M, Meyer A. Shape analysis of symmetric structures: Quantifying variation among individuals and asymmetry. *Evolution*. 2002, 56: 1909–1920.

Krajíček V, Dupej J, Velemínská J, Pelikán J. Morphometric Analysis of Mesh Asymmetry. *J Wscg*. 2012, 20:65–72.

Krippendorff K. Reliability in content analysis. Some common misconceptions and recommendations. *Human Communication Research*. 2004, 30:411–433.

Kuderová J, Borský J, Černý M, Mullerová Ž, Vohradník M, Hrivnáková J. Care of Patients with Facial. Clefts at the Departement of Plastic Surgery in Prague. *Acta Chirurgiae Plast*. 1996, 3:99–103.

Von Langenbeck B. Operation der angeborenen totalen Spaltung des harten Gaumens nach einer neuer Methode. *Gosch Deutsche Klin*. 1861, 3:231 (Mc Cathry 1990)

Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT, Richard JM, Sun SC. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985, 313:837-41.

Leow AM, Lo LJ. Palatoplasty: evolution and controversies. *Chang Gung Med J*. 2008, 31:335-345.

Lo LJ. Primary correction of the unilateral cleft lip nasal deformity: achieving the excellence. *Chang Gung Med J*. 2006, 29:262–267.

Van Loon B, Maal TJ, Plooi JM, Ingels KJ, Borstlap WA, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PH, Bergé SJ. 3D Stereophotogrammetric assessment of pre- and postoperative volumetric changes in the cleft lip and palate nose. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010, 39:534–540.

Lorenz HP, Longaker MT. In utero surgery for cleft lip/palate: Minimizing the „Ripple Effect“ of scaring. *J Craniofac Surg*. 2003, 14:504-511.

Marazita ML. *Annu. Rev. Genomics. Hum Genet*. 2012, 13:263-83.

Mazaheri M, Athanasiou AE, Long Jr RE, Kolokitha OG. Evaluation of maxillary dental arch form in unilateral clefts of lip, alveolus, and palate from one month to four years. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993, 30:90–93.



Mcheik JN, Sfalli P, Bondonny JM, Levard G. Early repair for infants with cleft lip and nose. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006, 70:1785–1790.

Mcheik JN, Levard G. Réparation chirurgicale néonatale des fentes labiales : impact psychologique chez les mères. *Arch Pédiatrie.* 2006, 13: 346–351.

Le Mesurier AB. Method of cutting and suturing lip in complete unilateral cleft lip. *Plast Reconstr Surg.* 1949, 4:1 (Mc Carthy 1990)

Millard DR. A primary camouflage of the unilateral harelip. *Trans.1st.Intl. Congr. Plast.Surg.*Stockholm, Baltimore. Williams and Wilkins Company. 1957, p.160 (Mc Carthy 1990)

Millard DR. Jr. *Cleft Craft III.* Little, Brown and Company. 292-296, Boston 1980. (Mc Carthy 1990)

Mirault G. Deux lettres sur l'opération du bec-de-lievre. *Malgaiggné J Chir.(Paris)* 1844, 2: 257 (Mc Carthy 1990)

Mishima K, Sugahara T, Mori Y, Sakuda M. Three-dimensional comparison between the palatal forms in complete unilateral cleft lip and palate with and without Hotz plate from cheiloplasty to palatoplasty. *Cleft Palate Craniofac J.* 1996, 33:312–317.

Mohler LR. Unilateral cleft lip repair. Presented at Am Assoc Plast Surg Meeting. May, 1986 (Mc Carthy 1990)

Moore KL, Persaud TVN. *The developing human.* WB Saunders Company, Philadelphia, 1993.

Le Monnier1764: in Millard DR. Alveolar and palatal deformities. *Cleft craft: the evolution of its surgery.* Little, Brown and Company, Boston, Vol. 3, 1980.

Murray L, Hentges F, Hill J, Karpf J, Mistry B, Kreutz M, Woodall P, Moss T, Goodacre T. Cleft Lip and Palate Study Team: The effect of cleft lip and palate, and the timing of lip repair on mother-infant interactions and infant development. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008, 49:115–123

Nakajima T, Yoshimura Y. Early repair of unilateral cleft lip employing a small triangular flap method and primary nasal correction. *Br J Plast Surg.* 1993, 46:616-618.

Paré A. *Dix Livres de la Chirurgie.* Paris, Jean de Roger, 1564 (Mc Carthy1990)

Le Pendeven R, Martinot-Duquennoy V, Pellerin P. Long-term morphologic results of a 32 successive patients series presenting unilateral complete cleft lip and palate with surgery at early age. *Ann Chir Plast Esthet.* 2009, 54:7-15.

Peterka M, Pěnkava J. Růst šířky horního zubního oblouku u vzorku české populace. *Čs stomatol.* 1975, 75:44-50.

Peterka M, Müllerová Ž, Pěnkava J. Příčiny vzniku orthodontických anomálií u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem. Čs stomatol. 1980, 80:100-109.

Peterka M, Jelínek R. Origin of hydrocortisone induced orofacial clefts in the chick embryo. Cleft Palate J. 1983, 20:35-46.

Peterka M. Upper alveolar arch development in patients with total bilateral cleft lip and palate. Acta Chir Plast. 1984, 26:30-38.

Peterka M, Tvrdek M, Likovský Z, Peterková R, Fára M. Maternal hyperthermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts. Acta Chir Plast. 1994, 36:114-118.

Peterka M, Peterková R, Likovský Z, Tvrdek M, Fára M. Incidence of orofacial clefts in Bohemia / Czech Republic/ in 1964 – 1992. Acta Chir Plast. 1995, 37:122 – 126.

Peterka M, Peterková R, Tvrdek M, Kuderová J, Likovský Z. Significant Differences in the Incidence of Orofacial Clefts in fifty – two Czech Districts between 1983 – 1997. Acta Chir Plast. 2000, 42:124 – 129.

Peterka M. Příčiny vzniku vrozených vad, jejich léčba a prevence. Doktorská disertační práce, Praha 2005.

Peterka M. Klinické a experimentální aspekty orofaciálních rozštěpů. Habilitační práce, Praha 2007.

Peterka M, Hrudka J, Tvrdek M, Velemínska J, Panczak A, Borsky J, Likovsky Z, Peterkova R. Extension of orofacial cleft size and gestational bleeding in early pregnancy. Acta Chir Plast. 2012, 54:39-44.

Pěnkava J, Peterka M. Anatomické změny horní čelisti a zubního oblouku po Schweckendiekově operaci rozštěpu patra. Čs stomatol. 1977, 77:297-311.

Primožic J, Perinetti G, Zhurov A, Richmond S, Ovsenik M. Assessment of facial asymmetry in growing subjects with a three-dimensional laser scanning system: Facial asymmetry in growing subjects. Orthod Craniofac Res. 2012, 15: 237–244.

Randall P. A triangular flap operation for the primary repair of unilateral clefts of the lip. Plast Reconstr Surg. 1959, 23: 331 (Mc Carthy 1990)

Rose W. On Harelip and Cleft Palate. London, HK. Lewis. 1891 (Mc Carthy 1990)

Sadove R, Ladaga L, Magee WP Jr. Cartilaginous histology of the cleft lip nose: proving the extrinsic etiology. Plast Reconstr Surg. 1988, 81:655–661.

Sandberg DJ, Magee WP. Jr., Denk MJ. Neonatal cleft lip and cleft palate repair

AORN J. 2002, 75: 490–498.

Shan SM, Joshi MR. An assessment of asymmetry in the normal craniofacial complex. *Angle Orthod* 1978, 48:141–148.

Sheahan P, Blayney AW, Sheahan JN, Earley MJ. Sequelae of otitis media with effusion among children with cleft lip and/or cleft palate. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002, 27:494-500.

Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing reliability. *Psychological Bulletin.* 1979, 86:420-428.

Simion C, Corcoran J, Iyer A, Suresh S. Postoperative pain control for primary cleft lip repair in infants: is there an advantage in performing peripheral nerve blocks? *Paediatr Anaesth.* 2008, 18:1060-1065.

Singh GD, Levy-Bercowski D, Yáñez MA, Santiago PE. Three-dimensional facial morphology following surgical repair of unilateral cleft lip and palate in patients after nasoalveolar molding. *Orthod Craniofac Res.* 2007, 10:161–166.

Skoog T. A design for the repair of unilateral cleft lips. *Am J Surg.* 1958, 95:223 (Mc Carthy 1990)

Slade P, Emerson DJM, Freedlander E. A longitudinal comparison of the psychological impact on mothers of neonatal and 3 month repair of cleft lip. *Br J Plast Surg.* 1999, 52:1-5.

Stark BP. *Cleft Palate*. Hoeber, New York, 1968.

Stauber I, Vairaktaris E, Holst A, Schuster M, Hirschfelder U, Neukam FW, Nkenke E. Three-dimensional analysis of facial symmetry in cleft lip and palate patients using optical surface data. *J Orofac Orthop Fortschritte Kieferorthopädie.* 2008, 69:268–282.

Stelnicki EJ, Lee S, Hoffman W, Lopoo J, Foster R, Harrison MR, Longaker MT. A long-term, controlled-outcome analysis of in utero versus neonatal cleft lip repair using an ovine model. *Plast Reconstr Surg.* 1999, 104:607-615.

Šmahel Z, Velemínská J, Trefný P, Müllerová Ž. Three-Dimensional Morphology of the Palate in Subjects with Bilateral Complete Cleft Lip and Palate at the Stage of Permanent Dentition. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009, 46: 399-408.

Tennison CW. The repair of the unilateral cleft lip by the stencil method. *Plast Reconstr Surg.* 1952, 9:115 (Mc Carthy 1990)

Tessier P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofacial Surg.* 1976, 4:69-92.

Thomson JE. An artistic and mathematically accurate method of repairing the defects in cases of harelip. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1912, 14:498 (Mc Carthy 1990)

Urbanová W, Kořová M, Leamerová E, Dvořáková J, Tomášková M. Microbial Colonization of the Cleft. *Česká stomatologie*. 2013, 113: 104–111.

Valtonen H, Dietz A, Qvarnberg Y. Long-term clinical, audiologic and radiologic outcomes in palate cleft children treated with early tympanostomy for otitis media with effusion: a controlled prospective study. *Laryngoscope*. 2005, 115: 1512-1516.

Veau V. *Division Palatine, Anatomie, Chirurgie, Phonetique*. Masson et Cie. Paris, 1931 (McCarthy 1990)

Vlastos IM, Koudounakis E, Houlakis M, Nasika M, Griva M, Stylogianni E. Cleft lip and palate treatment of 530 children over a decade in a single centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009, 73: 993–997.

Wardill WE. Techniques of operation for cleft palate. *Br J Surg*. 1937, 25:117 (McCarthy 1990)

Weatherley-White RC, Kuehn DP, Mirrett P, Gilman JI, Weatherley-White CC. Early repair and breast-feeding for infants with cleft lip. *Plast Reconstr Surg*. 1987, 79:879–887.

Weinfeld AB, Hollier LH, Spira M, Stal S. International trends in treatment of cleft lip and palate. *Clin Plast Surg*. 2005, 32:19-23.

Weinzweig J, Panter KE, Pantaloni M, Spangenberger A, Harper JS, Lui F, Gardner D, Wierenga TL, Edstrom LE. The fetal cleft palate: I. Characterization of a congenital model. *Plast Reconstr Surg*. 1999, 103:419-428.

Yuzuriha S, Matsuo K, Kondoh S, Narimatsu I, Yano S. Primary lip repair in newborn babies with unilateral cleft lip; long term follow up. *Jpn J Plast Reconstr Surg*. 2006, 49: 483–491.

Zemann W, Santler G, Kärcher H. Analysis of midface asymmetry in patients with cleft lip, alveolus and palate at the age of 3 months using 3D-COSMOS measuring system. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*. 2002, 30: 148–152.

## 8. Seznam publikací autora

### Články v časopisech s IF

Cagánová V, **Borsky J**, Smahel Z, Velemínska J. **Facial growth and development in Unilateral cleft lip and palate: Comparison between secondary alveolar bone grafting and primary perioplasty.** Cleft Palate Craniofac J. 2014, 51:15-22. **IF 1,238**

Bláha K, **Borský J**, Kašparová M, Štekláčová A, Zajíčková V, Pechová M, Matějová R, Kotaška K, Dostálová T. **Concentrations of MMP-9, TIMP-1 in lip tissue and their impact on cleft lip surgery healing.** Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013, 157:363-366. **IF 0,990**

**Borský J**, Velemínská J, Jurovčík M, Kozák J, Hechtová D, Tvrdek M, Černý M, Kabelka Z, Fajstavr J, Janota J, Zach J, Peterkova R, Peterka M. **Successfull early neonatal repair of cleft lip within first 8 days of life.** Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012, 76:1616-1626. **IF 1,350**

Velemínská J, Bigoni L, Krajíček V, **Borský J**, Šmahelová D, Cagaňová V, Peterka M. **Surface facial modelling and allometry in relation to sexual dimorphism.** HOMO. 2012, 63:81-93. **IF 0,844**

### Články v časopisech bez IF

Sukop A, Heracek J, Mestak O, **Borský J**, Bayer J, Schwarzmánová K. **Penis augmentation by application of silicone material: complications and surgical treatment.** Acta Chir Plast. 2013, 55:31-33.

Peterka M, Hrudka J, Tvrdek M, Velemínská J, Panczak A, **Borský J**, Likovský Z, Peterková R. **Extension of orofacial cleft size and gestational bleeding in early pregnancy.** Acta Chir Plast. 2012, 54:39-44.

Bláha K, **Borský J**, Průša R, Štekláčová , Otoupalová E, Matějová R, Pechová

M, Kotaška K, Dostálová T. **Vliv matrixových metaloproteináz na hojení ran po operaci vrozeného rozštěpu rtu.** Česko-slovenská pediatrie. 2012, 67:11-14.

**Borský J, Bláha K, Hubáček M, Kozák J, Kašparová M, Fišer J, Dostálová T. Rozštěpy rtu a patra, plánování počáteční fáze léčby a interdisciplinární péče u pacientů v novorozeneckém a batolecím věku.** Praktické zubní lékařství. 2012, 60:14-20.

**Borský J, Bláha K, Tvrdek M, Černá M, Janota J, Zach J, Straňák Z, Dostálová T, Hubáček M, Průša R. The effect of primary suture in cleft lip on healing of the surgical wound and the role of matrix metalloproteinases.** Act Chir plast. 2011, 4:15-18.

**Borský J, Kašparová M, Dostálová T, Tvrdek M, Hubáček M, Černý M. Zbytkové fetální hojení u rozštěpu rtu - stabilita léčby po 4 letech.** LKS - Časopis České stomatologické komory. 2011, 21:74-77.

Kašparová M, Bláha K, **Borský J, Dostálová T, Kotaška K, Hubáček M. Role matrix metaloproteináz v hojení ran u časně chirurgické korekce rozštěpu rtu.** Stomatológ. 2011, 21:36-38.

**Borský J, Tvrdek M, Dostálová T, Kozák J, Hlišáková P, Černý M, Hubáček M. Celkový levostranný rozštěp. Časná primární sutura rtu s využitím fetálního hojení tkání.** Progresdent, 2008, 14:14-16.

**Borský J, Tvrdek M, Kozák J, Černý M, Zach J. Our first experience with primary lip repair in newborns with cleft lip and palate.** Acta Chir Plast. 2007, 49:83-87.

Tvrdek M, Hrivnáková J, Kuderová J, Smahel Z, **Borský J. Influence of primary septal cartilage reposition on development of the nose in UCLP.** Acta Chir Plast. 1997, 39:113-116.

Kuderová J, **Borský J, Černý M, Müllerová Z, Vohradník M, Hrivnáková J. Care of patients with facial clefts at the Department of Plastic Surgery in Prague.** Acta Chir Plast. 1996, 38:99-103.

## Prezentace na konferencích a kongresech

### Přednášky a abstrakta

- Borsky J**, Velemínska J, Cerny M, Stranak Z, Zach J, Janota J, Peterka M. **Our experience with early correction of cleft lip.** 17 IPRAS world congress Santiago, Chile, 24<sup>th</sup> February – 1<sup>st</sup> March, 2013.
- Průša R, **Borský J**, Bláha K, Dostálová T. **Role of metalloproteinases in wound healing after surgery of congenital cleft lip.** Clinical Biochemistry, 2011, č. 7, str. 541. ISSN 0009-9120 **IF: 2,450.**
- Bláha K, **Borský J**, Průša R, Štekláčová A, Otoupalová E, Matějová R, Pechová M, Kotaška K, Dostálová T. **Význam matrixových metaloproteináz na hojení ran po operaci vrozeného rozštěpu rtu.** Sborník abstrakt X. celostátního sjezdu České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, 2011, č. 9, str. 197. ISSN 1210-7921.
- Kašparová M, Dostálová T, **Borský J**, Bláha K. **Primary cleft lip reconstruction - stability of the therapy after 4 years from the therapy.** Sborník abstract 23rd Congress of the International Association of Paediatric Dentistry, Athens, Greece, June 15-18, 2011, s. 99, **IF = 1, 289.**
- Cerny M**, Borsky J, **Zoban P**, **Cerna O.** The Effect of Cleft Lip Repair in the Neonatal Period on the Articulation. **The 4th World Voice Congress, Seoul, Korea, Sepember 6-9, 2011. Astract book p. 226.**
- Frisova V, Kyncl M, **Borsky J**, Prosova B, Rocek M. **Impact of fetal magnetic resonance imaging on pretanal diagnosis of fetal craniofacial anomalies.** ECR 2011, Vienna, Austria, 3 -7. 3. 2011. Book of abstract,
- Cerny M, **Borsky J**, Janota J, Zach J, Zoban P, Breuerova A, Tkaczyk J.:**Our experience with lip-nose cleft repaired in the neonatal period.** XXII European Congres of Perinatal Medicine, Granada, Spain, May 26-29, 2010. J Maternal Fetal Neonat medicine 2010, 23:358.
- Hubáček M, Kozák J, Dostálová T, Veličová K, **Borský J.** **Nové trendy v chirurgické léčbě rozštěpových vad obličeje.** I. Kongres biomedicíny v orofaciální oblasti, Košice, Slovensko, 8.-10.10. 2009. Sborník 6. Trilaterálne Slovensko-Česko-Polské sympozium, str. 30.
- Borsky J**, Velemínska J, Jurovcik M, Tvrdek M, Peterka M. **Nové metody**

**sledování rozštěpových vad.** XVIII. Celodenní seminář plastické, rekonstrukční a estetické chirurgie – nové postupy, komplikace a řešení. ILF Praha 1.12.2012.

**Borský J, Kozák J, Tvrdek M, Zach J, Černý M. Naše pětileté zkušenosti s primární suturou rozštěpu rtu u novorozenců.** ORL symposium Praha-Motol, březen 2011.

**Borský J, Velemínská J, Bláha K, Průša R, Tvrdek M, Kozák J, Peterka M. Vliv primární sutury rtu u novorozenců s rozštěpem na hojení operační rány a růst a vývoj čelisti.** Studentská vědecká konference 2. LF. Univerzity Karlovy, Praha-Motol 13. – 14. 2011.

**Borský J, Mestak O, Velemínska J, Jurovčík M, Cerny M, Stranak Z, Zach J, Janota J, Tvrdek M, Kozak J, Peterka M. Our Five Year Experience with Early Correction of the Cleft Lip.** 1st Chinese-European Congress of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Beijing, China, October 27-29, 2011.

**Borský J, Mestak O, Velemínská J, Jurovčík M, Cerny M, Stranak Z, Zach J, Janota J, Tvrdek M, Kozák J, Peterka M. Our five years experience with early correction of the cleft lip.** 48. Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica, Goiania, Brasília, 11 a 15 de Novembro de 2011.

**Borský J. Naše pětileté zkušenosti s primární suturou rtu u novorozenců.** XVII. Vzdělávací sympóziu s mezinárodní účastí: Plastická, rekonstrukční a estetická chirurgie, Praha, 3.12.2011.

Cerny M, **Borsky J, Janota J, Zach J, Zaban P, Breuerova A, Tkaczyk J. Our Experience with lip-nose cleft repaired in the neonatal period.** XXII European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain, May 26-29, 2010. p.358.

Jurovčík M, **Borský J. Včasný záchyt a studium projevů skleretorické otitidy u dětí s rozštěpovou vadou operovaných v novorozeneckém věku.** ORL symposium, Praha - Motol, 23. 10. 2010.

**Borský J, Jurovčík M. OMS u novorozenců s rozštěpem.** ILF Kongres plastické a rekonstrukční chirurgie, Praha, 4. 12. 2010.

Hubáček M, Kozák J, Dostálová T, Veličová K, **Borský J. Nové trendy v chirurgické léčbě rozštěpových vad obličeje.** I. kongres biomedicíny v orofaciální oblasti, Košice, Slovensko, 8. - 10.10. 2009.



**Borský J**, Janota J, Kozák J, Tvrdek M, Zach J, Cerny M. **Early operation of the cleft lip: Three years experience.** II. International Forum of Plastic surgery, Budapest, Hungary, October 8-9, 2009.

**Borský J**, Kozák J, Hubáček M. **Primární sutura rtu u novorozenců - vliv na růst a vývoj čelisti.** Kurz IPVZ, Praha, 5.12. 2009.

**Borský J**, Kozák J, Tvrdek M, Černý M, Zach S. **Naše 2.5 leté zkušenosti s operativou rozštěpů rtu a novorozenců.** Pravidelné národní symposium společnosti plastické chirurgie, Praha 23. – 25 října 2008.

### Postery

Frisova V, Kyncl M, **Borsky J**, Prosova B, Rocek M. **Impact of fetal magnetic resonance imaging on pretanal diagnosis of fetal craniofacial anomalies.** ECR 2011, Vienna, Austria, 3 -7. 3. 2011. Book of abstract,

Bláha K., Borský J, Kotaška K, Průša R, Štekláčová A, Otoupalová E, Pechová M, Matějová R, Dostálová T. **Matrixové metaloproteinázy a hojení po operaci rozštěpu.** Studentská vědecká konference 2.LF. Univerzity Karlovy, Praha-Motol 13. – 14 .4. 2011, abstrakt 28, p.79.

Černý M, **Borský J.** **Zkušenosti s časnou korekcí jednostranných a oboustranných rozštěpů rtu u novorozenců.** Studentská vědecká konference 2.LF. Univerzity Karlovy, Praha-Motol 13. – 14 .4. 2011,

Jurovčík M, **Borský J**, Dytrych P, Karmanova D, Bláha K, Brabec R, Černy M, Kabelka Z. **Early Detection and Study of Secretory Otitis Symptoms in Newborns with Cleft Defect Operated in the Early post Partum Period.** 1st congress of CEORL-HNS, Barcelona, Spain, June 2-6, 2011.

Kašparová M, Dostálová T, **Borský J**, Bláha K, Bůčková M. **Časná primární rekonstrukce rozštěpu rtu - metoda volby?** Pražské dentální dny, 12. - 14. října 2011, Praha.

Bláha K, **Borský J**, Průša R, Štekláčová H, Otoupalová E, Pechová M, Kotaška K, Dostálová T. **Matrix metalloproteinases as a biomarker in human cleft lip surgery healing.** Advances in Metabolic Profiling Advances in Protein Crystallography European Biomarkers Summit Mass Spec Europe, Firenze, Italy, November 9 - 10, 2010.

Černý M, **Borský J**, Zoban P, Černá O. **The effect of cleft lip repair in the**

**neonatal period on the articulation.** Voice 2010, the 4<sup>th</sup> world voice congress, Seoul, Korea, September 6. 9. 2010.

**Borský J, Janota J, Kozák J, Tvrdek M, Zach J, Černý M. Early operation of the cleft lip: Three years experience.** II. International Forum of Plastic surgery, Budapest, Hungary, October 8-9, 2009. p. 56.

## **9. Příloha – publikace autora**