

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Antropologie a genetika člověka



Bc. Sylvie Vraná

Morfologie patra u jedinců s orofaciálními rozštěpy během pubertálního vývoje
(12-15 let)

Palatal morphology in individuals with orofacial clefts during pubertal development
(12–15 years)

Diplomová práce

Vedoucí práce/Školitel: RNDr. Šárka Bejdová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Lenka Kožejová Jaklová

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval(a) samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů a zároveň jsem práci ani její podstatnou část nepředložila k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Souhlasím se zapůjčením své diplomové práce ke studijním účelům.

V Praze dne 29.7.2024

Sylvie Vraná

Poděkování

Poděkování patří paní doktorce Šárce Bejdové a paní magistře Lence Kozejové Jaklové za jejich vstřícný přístup a cenné rady, které mi pomohly k dokončení této práce. Děkuji také své rodině a všem blízkým za jejich trpělivost, pochopení a nekonečnou podporu v mém studiu, bez vás bych nebyla tam, kde jsem. Děkuji za vstřícný a milý přístup pana MUDr. Jiřího Borského, PhD., který vnesl klinický náhled k dané problematice a díky jehož usilovné celoživotní práci mohla tato práce vzniknout.

Abstrakt

Cíle: Neonatální cheiloplastika je relativně nový modifikovaný operační protokol, který se využívá k léčbě orofaciálních rozštěpových vad postihujících ret i patro. Stěžejním cílem této diplomové práce bylo zhodnotit růst a vývoj pater u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem v pubertálním období (12 a 15 let) a následně zhodnotit rozdíly v růstu a vývoji patra rozštěpem postižených jedinců s kontrolní skupinou stejně starých zdravých jedinců. Druhým cílem bylo vytvořit pilotní studii na longitudinální růst patra u chlapců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 a 15 let. Finálním cílem bylo sledovat variabilitu a morfologické změny na patrech rozštěpem postižených i zdravých jedinců metodami geometrické a klasické morfometrie a následně zhodnotit rozdíly mezi oběma skupinami.

Materiál a metody: Veškerý materiál pochází z české populace a byl založen na transverzálních i longitudinálních datech. Materiál tvořilo 46 trojrozměrných dentálních skenů pater zdravých jedinců mužského pohlaví ve věku 12 a 15 let z roku 1975–2004. Dále bylo získáno 20 trojrozměrných dentálních skenů pater jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 let po neonatální cheiloplastice a 8 trojrozměrných dentálních skenů pater stejných jedinců, který byli naskenováni opakovaně v odstupu tří let, tzn. ve věku 15 let. Morfologický vývoj těchto jedinců a následné porovnání jednotlivých skupin bylo analyzováno metodami geometrické morfometrie a mnohorozměrné statistiky.

Výsledky: Dle výsledků geometrické morfometrie vykazují jedinci s jednostranným rozštěpem po neonatální cheiloplastice větší míru variability ve věku 12 i 15 let v porovnání se zdravou kontrolní skupinou, kdy míra variability u rozštěpem postižených jedinců v průběhu tří let neklasá. Barevné mapy a superprojekce identifikovaly podobné růstové i tvarové trendy u jedinců s rozštěpovou vadou a kontrolní skupinou. Dle geometrické i klasické morfometrie ovšem jedinci s rozštěpovou vadou disponují signifikantně sníženými anterioposteriorními, výškovými i posteriorními šířkovými rozměry oproti kontrolní skupině ve věku 12 i 15 let. Longitudinální sledování rozštěpem postižených jedinců neprokázalo v průběhu 3 let signifikantní nárůst patra do délky. Porovnání vlastní skupiny zdravých jedinců a jedinců po klasické cheiloplastice ze studie Callenfels et al. (2023) ve věku 12 let prokázalo negativní vliv neonatální cheiloplastiky v kombinaci s jednostupňovou palatoplastikou na anterioposterioní růst a snížené šířkové

rozměry v posteriorním úseku, ovšem neprokázalo negativní vliv neonatální cheiloplastiky na výšku patra.

Závěr: Dle výsledků analýz geometrické i klasické morfometrie lze konstatovat, že neonatální cheiloplastika v kombinaci s jednostupňovou palatoplastikou negativně ovlivňuje délku patra ve směru anterioposteriorním a mírněji i posteriorní šířkové rozměry na úrovni prvních stálých molárů ve věku 12 a 15 let. V průběhu 3 ovšem u těchto jedinců dochází k signifikantnímu se přiblížení se fyziologickému stavu zdravých jedinců, a to především v posteriorní šířce a výšce patra.

Klíčová slova: neonatální cheiloplastika, pubertální spurt, geometrická morfometrie, kraniofaciální růst, vývoj patra.

Abstract

Objectives: Neonatal cheiloplasty is a relatively new, modified surgical protocol used to treat orofacial cleft defects affecting both the lip and palate. The primary aim of this thesis was to evaluate the growth and development of palates in individuals with unilateral complete cleft lip and palate during the pubertal period (ages 12 and 15) and to subsequently compare these findings with the growth and development of palates in a control group of healthy individuals of the same age. The secondary aim was to conduct a pilot study on the longitudinal growth of the palate in boys with unilateral complete cleft lip and palate aged 12 and 15 years. The final objective was to monitor the variability and morphological changes in the palates of both cleft-affected and healthy individuals using methods of geometric and classical morphometry, and subsequently to evaluate the differences between the two groups.

Materials and methods: All materials were sourced from the Czech population and were based on both cross-sectional and longitudinal data. The material included 46 three-dimensional dental scans of palates from healthy male individuals aged 12 and 15 years, collected between 1975 and 2004. Additionally, 20 three-dimensional dental scans of palates from individuals with unilateral complete cleft lip and palate aged 12 years post-neonatal cheiloplasty, and 8 three-dimensional dental scans of palates from individuals with unilateral complete cleft lip and palate aged 15 years post-neonatal cheiloplasty, were obtained from 2021 to 2023. The morphological development of these individuals and the subsequent comparison of the groups were analyzed using geometric morphometry and multivariate statistics.

Results: According to the results of geometric morphometry, individuals with unilateral cleft lip and palate post-neonatal cheiloplasty exhibited greater variability at both 12 and 15 years of age compared to the healthy control group. The variability in cleft-affected individuals did not decrease over the three-year period. Color maps and superimpositions identified similar growth and shape trends between the cleft-affected group and the control group. However, according to both geometric and classical morphometry, cleft-affected individuals exhibited significantly reduced anteroposterior, depth, and posterior width dimensions compared to the control group at both 12 and 15 years of age. Longitudinal monitoring of cleft-affected individuals over the three-year

period did not show a significant increase in palatal length. Comparison of healthy individuals with those who underwent classical cheiloplasty at age 12 indicated a negative impact of neonatal cheiloplasty combined with one-stage palatoplasty on anteroposterior growth and reduced posterior width, but did not show a negative impact on palatal depth.

Conclusion: Based on the results of geometric and classical morphometry analyses, it can be concluded that neonatal cheiloplasty combined with one-stage palatoplasty negatively affects palatal length in the anteroposterior direction and moderately affects posterior width at the level of the first permanent molars at ages 12 and 15 years. However, over the three-year period, these individuals showed significant approximation to the physiological state of healthy individuals, particularly in terms of posterior width and palatal depth.

Keywords: Neonatal cheiloplasty, pubertal growth spurt, geometric morphometry, craniofacial growth, palatal development.

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	10
SEZNAM TABULEK.....	11
SEZNAM ZKRATEK.....	12
I. TEORETICKÁ ČÁST.....	16
1. VÝVOJ OBLIČEJE A PATRA V PRENATÁLNÍM OBDOBÍ.....	16
1.1. EMBRYONÁLNÍ RŮST A VÝVOJ OROFACIÁLNÍ OBLASTI	16
1.2. MOLEKULÁRNÍ VLIV NA EMBRYOLOGICKÝ OROFACIÁLNÍ VÝVOJ	20
2. INCIDENCE A ETIOLOGIE ROZŠTĚPOVÝCH VAD	21
2.1. GENETICKÉ FAKTORY.....	22
2.2. ENVIRONMENTÁLNÍ FAKTORY	24
3. KLASIFIKACE ROZŠTĚPOVÝCH VAD.....	25
3.1. ZÁKLADNÍ ROZDĚLENÍ TYPICKÝCH ROZŠTĚPOVÝCH VAD	25
3.2. MORFOLOGIE ROZŠTĚPOVÝCH VAD.....	26
3.2.1. JEDNOSTRANNÝ CELKOVÝ ROZŠTĚP	27
4. POSTNATÁLNÍ RŮST OBLIČEJE A PATRA.....	28
4.1. POSTNATÁLNÍ RŮST OBLIČEJE A PATRA U ZDRAVÝCH JEDINCŮ	28
4.2. POSTNATÁLNÍ RŮST OBLIČEJE A PATRA U JEDINCŮ S CELKOVÝM JEDNOSTRANNÝM ROZŠTĚPEM	30
5. LÉČBA ROZŠTĚPOVÝCH VAD.....	31
5.1. CHIRURGICKÁ LÉČBA	32
5.1.1. CHEILOPLASTIKA	33
5.1.2. PALATOPLASTIKA	44
6. DOPLŇUJÍCÍ OPERAČNÍ ZÁKROKY	47
6.1. FARYNGOFIXACE	48
6.2. REKONSTRUKCE ALVEOLÁRNÍHO VÝBĚŽKU KOSTNÍM PŘENOSEM.....	48
6.3. SEKUNDÁRNÍ DEFORMITY NOSU.....	49
7. ORTODONTICKÁ LÉČBA	50
8. OBORY DOPROVÁZEJÍCÍ CHIRURGICKOU LÉČBU	53
8.1. AUDIOLOGIE	53
8.2. FONIATRIE.....	54
8.3. LOGOPEDIE	55
II. PRAKTICKÁ ČÁST.....	56
1. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	56
2. MATERIÁL	57
3. METODY.....	58

3.1.	AKVIZICE A ÚPRAVA DAT	58
3.2.	CHYBA MĚŘENÍ.....	62
3.3.	ANALÝZA DAT	64
3.3.1.	GEOMETRICKÁ MORFOMETRIE.....	65
3.3.2.	KLASICKÁ MORFOMETRIE.....	68
4.	VÝSLEDKY	71
4.1.	GEOMETRICKÁ MORFOMETRIE.....	72
4.1.1.	VARIABILITA FORMY PATRA	72
4.1.2.	VARIABILITA TVARU PATRA	77
4.1.3.	RŮSTOVÉ ZMĚNY PATER U ADOLESCENTNÍCH JEDINCŮ S UCLP (FORMA).....	83
4.1.4.	ZMĚNY TVARU PATRA U ADOLESCENTNÍCH JEDINCŮ S UCLP	90
4.1.5.	SHAPIRO-WILKŮV TEST NORMALITY	96
4.1.6.	VLIV STÁŘÍ A ROZŠTĚPOVÉ VADY NA FORMU A TVAR PATER (ANOVA)	97
4.2.	KLASICKÁ MORFOMETRIE.....	102
4.2.1.	SHAPIRO-WILKŮV TEST NORMALITY	102
4.2.2.	VLIV STÁŘÍ A ROZŠTĚPOVÉ VADY NA LINEÁRNÍ ROZMĚRY PATER (ANOVA).....	104
4.2.3.	HODNOCENÍ ROZDÍLŮ LINEÁRNÍCH ROZMĚRŮ U LONGITUDINÁLNĚ SLEDOVANÝCH JEDINCŮ S UCLP VE VĚKU 12 A 15 LET	107
4.2.4.	POROVNÁNÍ LINEÁRNÍCH ROZMĚRŮ MEZI JEDINCI S UCLP A ZDRAVÝMI JEDINCI VE VĚKU 12 A 15 LET.....	108
4.2.5.	POROVNÁNÍ LINEÁRNÍCH ROZMĚRŮ JEDINCŮ S UCLP PO NEONATÁLNÍ CHEILOPLASTICE A PO KLASICKÉ CHEILOPLASTICE SE ZDRAVÝMI JEDINCI VE VĚKU 12 LET	111
5.	DISKUZE.....	115
5.1.	HODNOCENÍ POVRCHU PATER METODAMI GEMOETRICKÉ I KLASICKÉ MORFOMETRIE.....	117
5.1.1.	VARIABILITA FORMY A TVARU PATRA U ADOLESCENTNÍCH JEDINCŮ..	118
5.1.2.	EVALUACE MORFOLOGICKÝCH ZMĚN PATRA	120
6.	ZÁVĚR	129
	SEZNAM LITERATURY	131

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Patro sedmi a půl týdenního embrya	16
Obrázek 2: Schématické znázornění embryogeneze obličeje od 4. do 8. týdne	18
Obrázek 3: Znázornění fúze patrových plotének.	19
Obrázek 4: Schématické znázornění klasifikace rozštěpových vad dle Kernahana a Starka 1958	26
Obrázek 5: Jednostranný celkový rozštěp rtu a patra.	28
Obrázek 6: Schématické znázornění modifikované techniky dle Tennisonna u jednostranného rozštěpu rtu.....	35
Obrázek 7: Schématické znázornění anteriorní šířky, posteriorní šířky a délky dentoalveolárních oblouků u 8letých chlapců	44
Obrázek 8: Postup dvojité reverzní z plastiky dle Furlowa	46
Obrázek 9: Sken patra s denticí a bez dentice.....	59
Obrázek 10: Exemplární model patra s nanesenými 4 referenčními landmarky	60
Obrázek 11: Exemplární model patra s nanesenými 15 referenčními landmarky	61
Obrázek 12: Chyba měření	64
Obrázek 13: Scree plot pro formu patra.....	73
Obrázek 14: Scatter plot pro formu patra	74
Obrázek 15: Variabilita formy patra (PC1).....	76
Obrázek 16: Variabilita formy patra (PC2).....	77
Obrázek 17: Scree plot pro tvar patra.	78
Obrázek 18: Scatter plot pro tvar patra	79
Obrázek 19: Variabilita tvaru patra (PC1)	81
Obrázek 20: Variabilita tvaru patra (PC2)	82
Obrázek 21: Variabilita tvaru patra (PC3)	83
Obrázek 22: Barevné mapy a superprojekce ilustrující změny ve formě patra u jedinců ve věku 12 a 15 let.....	85
Obrázek 23: Barevné mapy a superprojekce ilustrující rozdíly ve formě patra mezi jedinci ve věku 12 a 15 let.....	88
Obrázek 24: Barevné mapy a superprojekce ilustrující změny ve tvaru patra u jedinců ve věku 12 a 15 let.....	91
Obrázek 25: Barevné mapy a superprojekce ilustrující rozdíly ve tvaru patra mezi jedinci ve věku 12 a 15 let.....	94
Obrázek 26: Schématické znázornění délky, posteriorní šířky a výšky dentoalveolárních oblouků u 12letých zdravých jedinců, jedinců s UCLP po klasickém a neonatálním operačním protokolu.....	114

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Věkové skupiny uvedené v rocích s desetinnou čárkou a počet jedinců použitých v jednotlivých kategoriích	57
Tabulka 2: Definice referenčních bodů pro klasickou morfometrii.....	62
Tabulka 3: Přehled lineárních rozměrů hodnocených v klasické morfometrii	68
Tabulka 4: Souhrn prvních deseti hlavních komponent u UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.....	72
Tabulka 5: Souhrn prvních deseti hlavních komponent u UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.....	78
Tabulka 6: Výsledné hodnoty statistiky W a p-hodnoty dle Shapiro-Wilkova testu normality pro jednotlivé PCA u formy a tvaru.....	97
Tabulka 7: Vliv proměnných faktorů na formu patra.	98
Tabulka 8: Vliv proměnných faktorů na tvar patra.....	100
Tabulka 9: Výsledné hodnoty statistiky W a p-hodnoty dle Shapiro-Wilkova testu normality pro analyzované lineární rozměry u jednotlivých skupin	103
Tabulka 10: Vliv proměnných faktorů na lineární rozměry	106
Tabulka 11: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u longitudinálně sledovaných jedinců s UCLP ve věku 12 a 15 let.	108
Tabulka 12: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u jedinců s UCLP a kontrolní skupinou ve věku 12 let.....	109
Tabulka 13: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u jedinců s UCLP a kontrolní skupinou ve věku 15 let.....	110
Tabulka 14: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u jedinců s UCLP po neonatální i klasické cheiloplastice a kontrolní skupinou ve věku 12 let.....	113

SEZNAM ZKRATEK

3D	threedimensional / trojrozměrný
AL	arch lenght / délka patra
CPD	Coherent point drift / Coherent point drift analýza
CPD-DCA	Coherent point drift – Dense correspondence analysis / Coherent point drift – Dense correspondence analýza
CPG	Clinical practise guidelines / průvodce klinickou praxí
DCA	Dense correspondence analysis / Dense correspondence analýza
GPA	generalised Procrustes analysis / generalizovaná Prokrustovská analýza
ICW	intercanine width / mezišpičáková šířka
IMW	intermolar width / mezimolárová šířka
KL UCLP	jedinci po klasickém operačním protokolu s jednostranným celkovým rozštěpem
NC	non-cleft / skupina bez rozštěpové vady
NEO UCLP	jedinci po neonatálním operačním protokolu s jednostranným celkovým rozštěpem
PCA	principal component analysis / analýzy hlavních komponent
PD	palatal depth / výška patra
PW	palatal width / šířka patra
UCLP	unilateral cleft lip and palate / jednostranný rozštěp rtu a patra

ÚVOD

Orofaciální rozštěpy se řadí mezi nejčastější kraniofaciální vady, jež mohou vzniknout v prenatálním období od 5. do 7. týdne (Vyas et al. 2020; Babai, Irving 2023). V České republice se pohybuje frekvence výskytu přibližně 1,1–2/1000 živě narozených dětí (Dlouhá et al., 2017; Fiala et al., 2017; Marginean et al., 2018). Rozštěpové vady se mohou lišit svým rozsahem či lokalitou a mohou být asociovány se závažnými růstovými a vývojovými abnormalitami (Kamínek et al. 2014; Nasreddine et al. 2021; Babai, Irving 2023). Z těchto důvodů vyžadují okamžitou multioborovou spolupráci, která pacienta provází od narození do ranné dospělosti. Obory podílející se na léčbě jsou například anesteziologie, chirurgie, ortodoncie, protetika, audiologie, genetika, otorhinolaryngologie, oftalmologie, pediatrie, logopedie, foniatrie, psychologie a antropologie (Dvořák et al., 2009; Borský et al., 2012; Rezaei et al., 2020).

Orofaciální rozštěp je multifaktoriálně způsobená porucha orofaciálních struktur v průběhu vývoje, která je řízena interakcí genů s vnějším prostředím (Inchingolo et al. 2022). Faktorů podílejících se na etiologii rozštěpových vad je velké množství a standardně jsou děleny na faktory genetické (endogenní) a vnější (exogenní) (Kamínek et al. 2014). Mezi predispoziční, genetické faktory řadíme etnicitu, pohlaví a rodinnou anamnézu. Mateřské faktory ovlivňují vnitřní prostředí dělohy a jedná se v podstatě o faktory environmentální (Martinelli et al., 2020). Pokroky za posledních deset let v genetických a molekulárně biologických metodách, pomohly identifikovat několik stěžejních genů a kandidátských lokusů, které se podílejí na vzniku nesyndromických rozštěpových vad. Přesto stále neznáme přesný počet těchto genů nebo jejich bližší interakci s vnějším prostředím (Beaty et al. 2016; Nasreddine et al. 2021).

Přítomnost rozštěpové štěrbinu způsobuje četné obtíže při kojení nebo při příjmu enterální výživy, dále způsobuje poruchy sluchu i řeči a v neposlední řadě má vliv na celkovou psychiku a sociální začlenění jedince (Kumar et al. 2023). Chirurgická intervence je klíčový faktor při léčbě v průběhu prvního roku života dítěte, jenž následně ovlivňuje z hlediska estetiky vzhled pacienta, ale také funkční i morfologickou stránku vývoje čelistí, chrupu, sluchu a řeči (Dušková et al. 2007; Vyas et al. 2020; Kitaya et al. 2023). Úspěšnost terapie je ovlivněná načasováním operace, výběrem operační techniky, zkušenostmi a schopnostmi lékařského týmu a růstovým potenciálem jedince (Shetty, Evans 2006; Mossey et al. 2009; Gosla et al. 2019; Shetty et al. 2022). V první fázi

chirurgické léčby dochází k rekonstrukci rtu, k takzvané cheiloplastice (Gosla et al. 2019). Tato operace může proběhnout dvojím způsobem, buďto v řádu dnů po narození, což je označováno jako neonatální sutura rtu anebo mezi 3–6 měsícem života, což je bráno jako klasická cheiloplastika (Vokurková et al. 2011; Hammoudeh et al. 2017; Kondra et al. 2021; Walsh 2022; Stanton et al. 2024). Ve druhé fázi dochází k uzavření rozštěpového defektu na tvrdém i měkkém patře, což je nazýváno jako palatoplastika. Tato fáze je v České republice průměrně podstupována v devátém měsíci života dítěte s cílem zjistit anatomicky správnou funkci velofaryngeálního systému a Eustachovy trubice, což umožňuje normální rozvoj řeči (Cassell et al., 2009; Kotova et al., 2019). V případě úspěšně provedené cheiloplastiky a palatoplastiky, doprovází dále tyto jedince pouze léčba konzervativní v podobě pravidelných prohlídek a sezení u psychologa, audiologa, foniatra a logopeda (Sell et al. 2021). Ve věku 8–12 let ještě tyto děti podstupují rekonstrukci alveolárního výběžku vlastním kostním štěpem (Walia 2011; Kaura et al. 2018). V některých případech ovšem může být u těchto dětí indikována neplánovaná chirurgická korekce v podobě faryngofixace nebo rinoplastiky, jejichž indikace je individuální a závisí na úspěšnosti cheiloplastiky, palatoplastiky a konzervativní léčby (Cugno, Sommerlad 2022; Alfeerawi et al. 2023; Jung et al. 2024).

Neonatální cheiloplastika je prováděna v prvních dnech po narození, v intervalovém rozmezí 24 hodin po porodu až 30 dní života novorozence (Valentová-Strenáčiková, Malina 2016; Roohani et al. 2023; Stanton et al. 2024). Tato metoda disponuje pozitivními faktory jako jsou excelentní estetické výsledky, zkrácenou délku hospitalizace, nízké riziko rozvinutí pooperačních komplikací vlivem anestezie v neonatálním období, pozitivní psychosociální přijetí dítěte rodinou, dále zlepšení příjmu potravy, což má pozitivní dopad na rychlejší rekonvalescenci a všeobecnou prosperitu novorozence (Borský et al., 2012; Kumar et al., 2023).

Navzdory mnoha pozitivním benefitům, které s sebou neonatální cheiloplastiky přináší, zůstává tato metoda dodnes předmětem pokračujících diskuzí a nejednotných názorů mezi odborníky. Zejména je diskutován vliv neonatální sutury rtu v kombinaci s jednostupňovou palatoplastikou na následný růst a vývoj patra během života jedince. Jednou z uznávaných výhod neonatální cheiloplastiky je její modelační efekt na alveolární segmenty, který je způsoben přítomností zjizvené tkáně působící jako svěrač, což vede k přiblížení segmentů a zmenšení šířky rozštěpu (Borský et al. 2012; Valentová-Strenáčiková, Malina 2016; Hoffmannova et al. 2016; 2018; Bruggink et al. 2020). Někteří

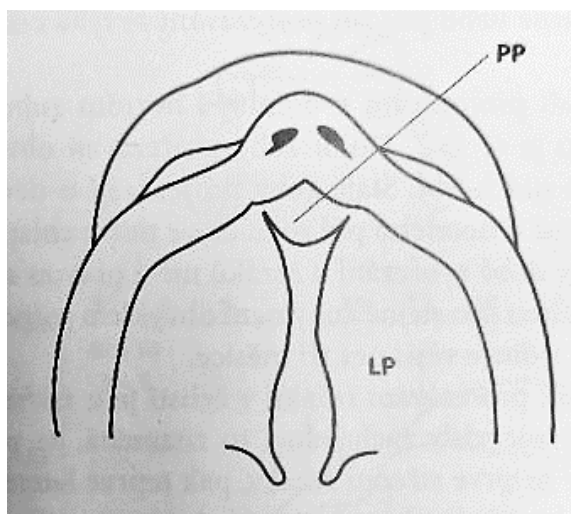
odborníci se však domnívají, že neonatální chirurgický zásah může mít v kombinaci s palatoplastikou, která je v České republice typicky prováděná okolo prvního roku života dítěte (Borský et al. 2012; Téblick et al. 2019; Shetty et al. 2022), negativní vliv na růst a vývoj patra v předškolním, školním i adolescentním věku. Tento negativní vliv se projevuje nedostatečným anterioposteriorním růstem a sníženými posteriorními šířkovými rozměry (Eichhorn et al. 2011; Shi, Losee 2015; Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019; Galassi et al. 2021). Nedostatečný růst patra může být závažnou komplikací pro ortodontickou léčbu, která je i bez komplikací fyzicky, psychicky i finančně náročný proces pro celou rodinu (Kotova et al. 2019; Galassi et al. 2021; Alam et al. 2023; Ghonmode et al. 2023). Výzkumné studie provedené Kozejovou Jaklovou et al. (2021) a Hoffmannovou et al. (2016; 2018) odhalily, že redukce šířky rozštěpové štěrby není způsobena pouze modelačním efektem, ale je způsobena rovněž samotným růstem alveolárních segmentů v anteriorní oblasti. Dále bylo zjištěno, že u jedinců s celkovými rozštěpy po neonatální cheiloplastice a před podstoupením rekonstrukce měkkého a tvrdého patra neboli před takzvanou palatoplastikou, dochází v průběhu prvního roku života k příznivému růstu patra směrem anterioposteriorním i vertikálním (Drábková, 2013; Valentová-Strenáčiková & Malina, 2016; Hoffmannova et al., 2016; Hoffmannova et al., 2018; Jaklová et al., 2020; Kozejová Jaklová et al., 2021). Morfologické deviace orofaciální části typické pro rozštěpové vady se po třetím roce života neprohlubují, což naznačuje slibný budoucí vývoj jedinců i v prepubertálním a pubertálním období (Dadáková et al. 2016).

V konečném důsledku jsou palatální rozměry determinovány nejen chirurgickými intervencemi zahrnující korekci rtu a rekonstrukci patra, ale rovněž genetickou predispozicí k růstu a hojení, závažností rozštěpové vady, vrozenou hypoplazií palatální tkáně, odbornými dovednostmi i zkušenostmi operátora a zvolenou operační technikou, popřípadě kombinací zvolených operačních technik (Honda et al. 1995; Shao et al. 2014; Stancheva et al. 2015; Jorge et al. 2016). Z těchto důvodů je nezbytné sledovat a odlišovat jednotlivé růstové odchylky od zvoleného typu, metodiky práce a načasování operativního zásahu na růst a vývoj pater u jedinců s celkovými rozštěpy (Hoffmannova et al. 2016). Zvláště důležité je sledovat růst a vývoj jedinců po neonatálním operačním protokolu v pozdějších fázích léčebného plánu v adolescentním věku, což je i hlavním cílem této práce.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1. VÝVOJ OBLIČEJE a PATRA V PRENATÁLNÍM OBDOBÍ

Pro pochopení etiologie a patogeneze kraniofaciálních malformací je zapotřebí znalost embryonálního růstu a vývoje orofaciální oblasti. Příčina vzniku rozštěpových vad je podmíněna působením kritického faktoru v senzitivním období embryonálního vývoje. Kritické faktory dělíme na genetické (endogenní) a environmentální neboli vnější (exogenní) (Babai, Irving 2023). Kritické období pro působení exogenních faktorů je 26. – 56. den po oplození neboli 5., 6. a 7. týden embryonálního vývoje (Měšťák 2005; Vyas et al. 2020). Narušení vývoje v pátém týdnu může mít za následek celkový rozštěp primárního a sekundárního patra, zatímco v šestém a sedmém týdnu mohou vzniknout pouze izolované rozštěpy sekundárního patra (Dušková et al. 2007). Fyziologický proces tvorby patra, které se vyznačuje splynutím primárního patra s laterálními patrovými ploténkami je znázorněn na obr. 1.



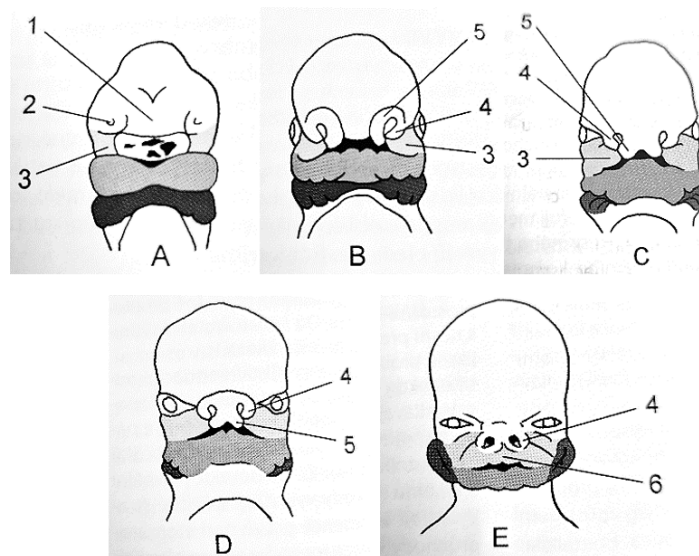
Obrázek 1: Patro sedmi a půl týdenního embrya; PP – primární patro, LP – laterální palatinální výběžky. Upraveno dle Kamínek (2014).

1.1. EMBRYONÁLNÍ RŮST A VÝVOJ OROFACIÁLNÍ OBLASTI

V případě fyziologického embryonálního vývoje se obličejová část zárodka začíná vyvíjet koncem čtvrtého týdne okolo velkého stomodea neboli primitivní ústní jamky a trvá

do konce osmého gestačního týdne. Proporce obličeje dítěte se vyvíjí během fetálního období a na konci embryonálního období má již obličej dítěte lidský vzhled. Základ obličeje je tvořen pěti obličejovými výběžky, a to nepárovým prominujícím frontonasálním výběžkem, párovými prominujícími mandibulárními výběžky a párovými protruberujícími maxilárními výběžky (Dušková et al. 2007; Babai, Irving 2023).

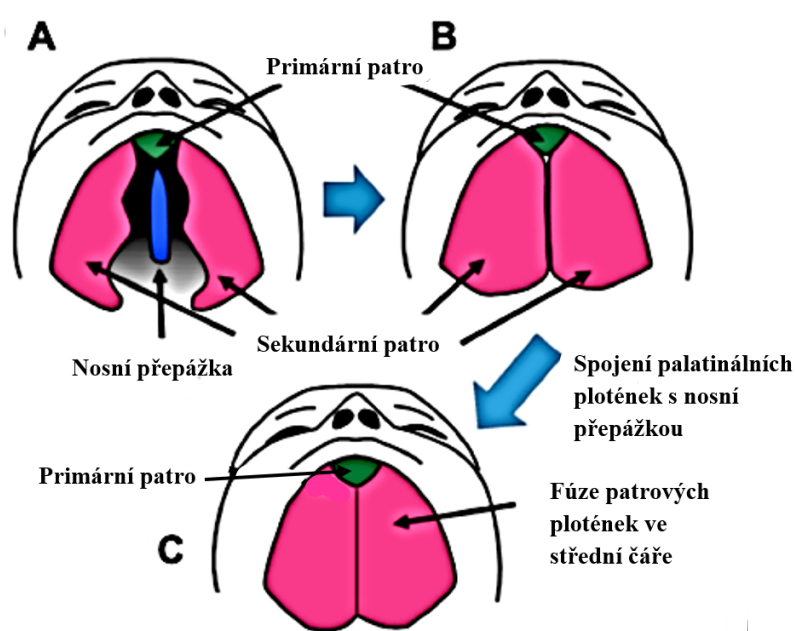
Střední obličejovou část tvoří frontonasální výběžek, který je umístěn nad stomodeem. Po obou stranách frontonasálního výběžku se nacházejí ztlustělé ektodermální ploténky čichové plakody. Ke vzniku centrální neboli střední obličejové části dochází na počátku pátého týdne nosní plakody diferencují v nosní jamky, které dávají vzniknout párovým nasomediálním a nasolaterálním výběžkům (Dušková et al. 2007; Sadler 2011). Okolo šestého týdne, vlivem růstu maxilárních výběžků, mediální nasální výběžky splývají s frontonasálním a prominují směrem kraniálním. Tímto prodloužením vzniká globulární výběžek, který je základem pro premaxilu, chrupavčitou část septa, primární patro, filtrum horního rtu a kolumelu. Nasolaterální výběžky prominují v alární část nosu a spojují se koncem pátého týdne s maxilárními výběžky podél nazooptické rýhy (sulcus nasolacimalis). Tím dochází ke spojení tváří s nosními křídly (Dvořák, 2009; Roth et al. 2021). Srůstem globulárního výběžku s maxilárním je vytvořen horní ret a je oddělena nasální jamka od stomodea (Dušková et al. 2007; Moore et al. 2013). U rozštěpových vad se nejedná o rozštěpení jednotlivých struktur, ale o jejich nesprávný srůst (Sadler 2011). U horního rtu vzniká úplná rozštěpová štěrbina, v případě nesplynutí maxilárního výběžku s nasomediálním a s nasolaterálním. U sekundárního a měkkého patra vzniká rozštěpová štěrbina v případě částečného nebo úplného nesplynutí laterálních patrových plotének, z důvodu špatné horizontalizace, nedostatečným kontaktem, ruptury nebo defektním růstem (Dušková et al. 2007; Babai, Irving 2023). Fyziologický proces splývání frontonasálního výběžku s maxilárními výběžky lze pozorovat na obr. 2.



Obrázek 2: Schématické znázornění embryogeneze obličeje od 4. do 8. týdne (A–E). 1. frontonasální prominence, 2. Nasální jamka, 3. maxilární prominence, 4. laterální nasální výběžek, 5. mediální nasální výběžek, 6. spojení horního rtu ve filtru. Upraveno dle Dušková (2007)

Maxilární a mandibulární výběžky vznikají laterálně a kaudálně od stomodea a připojují se k utváření oronasální oblasti (Vacek 2006). Mandibulární výběžky splývají ve střední čáře a utváří tak bradu, čelist, dolní oblast tváří a spodní ret (Dušková et al. 2007). Maxilární výběžky zpočátku rostou mediokaudálně podél obou stran jazyka. Jazyk se během vývoje plodu zmenšuje a posouvá kaudálním směrem, což vytvoří prostor nad jazykem a umožní tak horizontalizaci maxilárních výběžků (Moore et al. 2013; Babai, Irving 2023). Na obr. 3 je patrný proces horizontalizace. Ten nastává během sedmého až osmého týdne, probíhá v řádu několika hodin a je podmíněn molekulárními a buněčnými mechanismy (Li et al. 2019). Významný podíl na horizontalizaci plotének má vývoj dolní čelisti. Při aktivním růstu Meckelovy chrupavky dochází ke změně polohy jazyka. Právě tato změna usnadňuje horizontalizaci (Nohara et al. 2022). Další významný podíl na horizontalizaci mají endogenní síly, jež vznikají akumulací kyseliny hyaluronové v mezenchymu. Obsah kyseliny hyaluronové v kraniofaciálním mezenchymu, má vliv na extracelulární matrix patrových plotének, jejich expanzi a vývoj dolní čelisti. Nedostatek kyseliny hyaluronové může mít za následek rozštěpové vady (Yonemitsu et al. 2020). Při fyziologickém vývoji jsou patrové ploténky zvednuty do horizontální polohy, přičemž na jejich mediálních okrajích dochází k migraci buněk do ústního a nosního epitelu, k apoptóze a k epitelově mezenchymální transformaci buněk. Epitelová mezenchymální transformace je klíčový

proces pro správnou fúzi patrových plotének a její vývoj závisí na množství exprese Tgf β 3. Samotná apoptóza neboli buněčná smrt umožní fúzi patrových plotének ve střední čáře s nosní přepážkou a premaxilou (Nakajima et al. 2018; Babai, Irving 2023). Horizontalizace probíhá antero-posteriorně a tím vzniká patro sekundární, které je základem jak pro osifikovanou část patra za foramen incisivum, tak pro dorzální pokračování celého měkkého patra. To vzniká srůstem dvou uvulárních výběžků v patrový cípek (*uvula palatina*). Spojením plotének s nosní přepážkou vznikají dva samostatné nosní průchody a *septum nasi*. Deriváty maxilárních výběžků jsou tedy sekundární patro, horní čelist, horní oblast tváří a jařmového oblouku (Dušková et al. 2007; Roth et al. 2021).



Obrázek 3: Znázornění fúze patrových plotének. A) ranná palatogeneze, vertikální postavení patrových plotének, B) elevace a horizontální reorientace plotének, umožňující kontakt a následnou fúzi plotének, C) dokončená fúze palatinálních plotének. Upraveno dle Nakajima (2018).

Patro slouží k oddělení dutiny nosní od dutiny ústní, což umožňuje dýchání a polykání zároveň. Patro je z embryologického hlediska děleno na tvrdé kostěné patro, primární a sekundární patro, a na měkké patro (Li et al. 2019). Palatogeneze, tvorba patra, trvá od konce 5. týdne do konce 12. týdne těhotenství. Primární patro neboli premaxilla vzniká splynutím maxilárních výběžků s nasomediálním a nasolaterálním výběžkem 25. – 45. den těhotenství. Jedná se o tvrdou část patra, která se nachází před foramen incisivum. Pokud nedojde k splynutí těchto výběžků v 5. týdnu embryogeneze, vzniká rozštěp

primárního patra, kam spadá rozštěp primárního patra a rozštěp rtu jednostranný i oboustranný (Babai, Irving 2023).

Sekundární patro vzniká horizontalizací maxilárních výběžků a jejich následnou fúzí ve střední čáře s nosní přepážkou a premaxilou 45. až 55. den těhotenství. Pokud nedojde k fúzi patrových výběžků nebo dojde pouze k částečné fúzi, jedná se o defektní růst výběžků s nesprávnou horizontalizací. To má za následek rozštěp patra. Ten může být buď izolovaný nebo v kombinaci s rozštěpem rtu (Dušková et al. 2007; Babai, Irving 2023).

Sekundární patro je základem tvrdé části patra za foramen incisivum a zároveň je základem pro celé měkké patro, do kterého vrůstá svalovina. Měkké patro slouží jako chlopeň, která uzavírá dýchací cesty při polykání a usměrňuje proudění vzduchu při mluvě (Li et al. 2019). Molekulární vliv na myogenezí měkkého patra mají především signální dráhy: Sonic hedgehog, fibroblastový růstový faktor a transformující růstový faktor beta. Tyto dráhy jsou vyžadovány pro správnou aktivaci dráhy WNT neboli Wingless a Integration 1 (Janečková et al. 2019). Etiologie rozštěpů měkkého patra není ještě zcela prozkoumanou oblastí jako je etiologie rozštěpů patra tvrdého, ale dosavadní výzkumy naznačují, že měkké patro je na molekulární úrovni regulováno odlišně od vývoje tvrdého patra. U rozštěpů měkkého patra dochází k chybné orientaci svalů, což má nepříznivý vliv na řeč, polykání, dýchání a sluch jedince (Li et al. 2019).

1.2. MOLEKULÁRNÍ VLIV NA EMBRYOLOGICKÝ OROFACIÁLNÍ VÝVOJ

V případě zdravého embryonálního vývoje se obličejové části zárodku formují v období organogeneze ve čtvrtém až dvanáctém gestačním týdnu. Vývoj hlavy a obličeje je proces ovlivněný induktivní aktivitou rhombocefalického a prosencefalického mozkového organizačního centra. Tato aktivita zahrnuje vysoce koordinovaný a dobře načasovaný sled událostí na níž se podílí signalizační dráhy, například Sonic hedgehog a buňky neurální lišty. Signalizační dráhy jsou nedílnou součástí buněk neurální lišty a jsou děleny do 4 kategorií, které se podílejí na orofaciálním vývoji. Jedná se o Wingless a Int-1, kostní morfogenetický protein, fibroblastový růstový faktor a Sonic hedgehog (Nasreddine et al. 2021). Tyto dráhy vykazují schopnost vzájemné komunikace, vzájemného ovlivňování a regulování, což je důležité především při gastrulaci pro faryngeální endoderm a neurální ektoderm (Nasreddine et al. 2021). Gastrulace je proces, při kterém se mění dvojrstevný zárodečný terčík na trojvrstevný se třemi zárodečnými listy, mezoderm, ektoderm a endoderm (Moore et al.

2013). Dále se na této aktivitě podílí transkripční děje a buněčné mechanismy. Právě vysoká míra proliferace a migrace buněk z neurální lišty indukuje tvorbu obličejových primordií, později obličejových výběžků (Nasreddine et al. 2021). Obličejové struktury mají původ ektomezenchymální a jedná se o buňky prvního žaberního oblouku (Sadler 2011). Fúze a splývání obličejových výběžků, migrace buněk a diferenciací tkání jsou tři nejdůležitější události ve vývoji embrya. Mandibulární a maxilární výběžky jsou osídlovány buňkami z kaudální oblasti středního a zadního mozku (Imai et al. 1996), zatímco frontonasální výběžek je osídlován buňkami z předního a středního mozku (Osumi-Yamashita et al. 1994). Hlavními mechanismy vedoucí k fúzi patra jsou přechod epitelu do mezenchymu, buněčná migrace a apoptóza buněk mezenchymu. V případě narušení těchto procesů, jež jsou řízeny vzájemnou koordinací několika signalizačních transdukčních drah, může dojít k defektům v orofaciální oblasti jako jsou například orofaciální rozštěpy (Nasreddine et al. 2021).

2. INCIDENCE A ETIOLOGIE ROZŠTĚPOVÝCH VAD

Celosvětový průměr incidence rozštěpových vad se pohybuje okolo 1 postiženého na 700 až 1000 novorozenců dětí (Nasreddine et al. 2021). V České republice je frekvence výskytu 1,1:1000 (Fiala et al. 2017). Incidence rozštěpových vad je závislá na zeměpisné lokalitě, etnické příslušnosti, pohlaví a typu rozštěpové vady (Vyas et al. 2020; Babai, Irving 2023). Rozdíly ve frekvenci výskytu a v populační heterogenitě jsou pravděpodobně způsobeny genetickými faktory (Nasreddine et al. 2021).

Poměr incidence mezi mužským a ženským pohlavím je 2:1. Muži jsou častěji postiženi rozštěpem rtu, zatímco u žen je častější výskyt izolovaného rozštěpu patra (Nasreddine et al. 2021). V dnešní době neexistuje zcela jednoznačné, obecně přijímané vysvětlení, proč existují mezipohlavní rozdíly ve výskytu rozštěpové vady (Pool et al. 2021). Dle autorů Burdi a Silvey (1969) může být mezipohlavní diferenciací dána rozdílným načasováním základních vývojových mechanismů patra v embryogenezi, kdy plody ženského pohlaví mají o týden a půl pozdější horizontalizaci palatinálních plotének. Toto zpoždění je pravděpodobně způsobeno genetickými odchylkami mezi pohlavími (Carlson et al. 2018). Navíc se zdá, že na rozdílný výskyt různých fenotypů orofaciálních rozštěpů mezi oběma pohlavími mohou mít vliv specifické faktory náchylnosti u gonozómů a rozdílné prahové hodnoty citlivosti alel umístěných na autozomech, jež jsou pravděpodobně ovlivněny hormonálním intersexuálním dimorfismem (Burg et al. 2016; Carlson et al. 2018).

Dále bylo prokázáno, že výskyt orofaciálních rozštěpů u plodů ženského pohlaví se vyskytuje především v pozdějším embryonálním vývoji a příčinou defektu je selhání procesu fúze patrových plotének. Naopak u plodů mužského pohlaví je výskyt orofaciálních rozštěpů v časném i pozdním embryonálním vývoji a příčinou defektu je selhání procesu fúze v kombinaci s patologickou diferenciací tkání primárního i sekundárního patra (Pool et al. 2021). Z celkového počtu rozštěpů jsou jednostranné rozštěpy častější o 85,7 % než rozštěpy oboustranné 14,3 % (Dušková et al. 2007).

Etiologických faktorů podílejících se na vzniku rozštěpových vad je velké množství a standardně jsou děleny na faktory genetické (endogenní), uplatňujících se okolo 15–20 % případů, vnější (exogenní), vyskytující se v 10 % případů (Kamínek et al. 2014; Vyas et al. 2020). Ve zbylých 65-75 % případů se jedná o faktoriální komplex, tedy spolupůsobení endogenních a exogenních faktorů. Výše zmíněná procentuální zastoupení jsou pouze orientační jelikož vliv na samotné faktory je značně variabilní (Dušková et al. 2007; Babai, Irving 2023). Dále lze dělit rozštěpové vady z hlediska etiologie na rozštěpy syndromické, vyskytující se ve 30 % případů, a nesyndromické, vyskytující se v 70 % případů. Nesyndromické rozštěpy jsou přítomné bez dalších přídatných fyzických nebo kognitivních deficitů, zatímco syndromické rozštěpy jsou asociovány s dalšími vývojovými odchylkami (Nasreddine et al. 2021).

2.1. GENETICKÉ FAKTORY

V posledních několika letech byly zaznamenány významné pokroky v genetických a molekulárně biologických metodách, které pomohly identifikovat několik stěžejních genů a kandidátských lokusů, jenž se podílejí na vzniku orofaciálních vad (Nasreddine et al. 2021). Přesto stále neznáme přesný počet těchto genů nebo jejich bližší interakci s vnějším prostředím (Beaty et al. 2016; Nasreddine et al. 2021). Pravděpodobným vysvětlením pomalejšího zkoumání genetické etiologie je genetická heterogenita nesyndromických rozštěpů, multifaktoriálnost a odchýlení se od Mendelových zákonů (Babai, Irving 2023). Při vývoji orofaciálních struktur je aktivována řada buněčných mechanismů jako je migrace, proliferace, diferenciace, epitelo-mezenchymální transformace a apoptóza potřebná pro zajištění fúze patrových plotének. Ze znalosti molekulárních vývojových mechanismů u orofaciálních struktur se předpokládalo, že při poruše některého z genů kódující proteiny, které se zapojují do tvorby filamentů cytoskeletu nebo genů zapojených do buněčné adheze

či složek extracelulární matrix může dojít k vrozenému defektu (Martinelli et al. 2020). I přes vykazování silné familiární agregace v multiplexních rodinách, tedy v rodinách se dvěma a více postiženými členy, se rozštěpové orofaciální vady neřídí striktně Mendelovskými zákony. Vysvětlením může být právě multifaktoriální etiologie rozštěpových vad, tedy interakce environmentálních rizikových faktorů s genetickými faktory (Beaty et al. 2016). Jinými slovy zásadní podíl na vzniku nesyndromických rozštěpů zásah environmentálního kritického faktoru do genetického pozadí v senzitivní období vývoje (Dušková et al. 2007; Inchingolo et al. 2022). Kritická perioda je v teratologii označována jako časové senzitivní období, ve kterém je možné zásadně narušit vývoj určité oblasti či orgánu vnějšími faktory neboli teratogeny (Sadler 2011). U rozštěpů primárního a sekundárního patra se jedná o pátý, šestý a sedmý týden embryonálního vývoje. Narušení vývoje v pátém týdnu může mít za následek celkový rozštěp primárního a sekundárního patra, zatímco v šestém a sedmém týdnu mohou vzniknout pouze izolované rozštěpy sekundárního patra (Dušková et al. 2007).

Riziko výskytu lze hodnotit z hlediska neovlivnitelných, predispozičních faktorů neboli genů a ovlivnitelných, mateřských faktorů neboli vnějším prostředím (Kamínek et al. 2014). Je třeba zdůraznit, že převážná většina studií se v minulosti zaměřovala na interakci mezi geny a vnějším prostředím u matek. Pouze malé množství studií zahrnovali faktory paternální jako je věk otce, socioekonomické prostředí, oblast bydliště a jeho případné environmentální znečištění (Inchingolo et al. 2022). Mezi predispoziční faktory řadíme etnicitu, pohlaví, rodinnou anamnézu. Mateřské faktory ovlivňují vnitřní prostředí dělohy a jedná se v podstatě o faktory environmentální (Martinelli et al. 2020).

Pro nesyndromické rozštěpy rtu a patra jsou v současnosti prezentovány jako kandidátské geny především především ty geny, které sehrávají úlohu při kódování růstových faktorů nebo se podílejí na transkripčních faktorech. Dále geny ovlivňující xenobiotický metabolismus a nutriční metabolismus. V neposlední řadě geny podílející se na imunitních reakcích (Nasreddine et al. 2021). V návaznosti na mezinárodní vědeckou studii HUGO projekt neboli *human genom project*, jehož cílem bylo identifikovat, zmapovat a sekvenovat veškeré geny v lidském genomu, vznikly výzkumné metody GWAS neboli *genome-wide association studies* (Beaty et al. 2016). Tyto studie jsou dodnes nejvíce preferované přístupy k identifikaci kandidátských genů neboli vybraných genů zodpovědných za vznik orofaciálních rozštěpů, poněvadž disponují klíčovou schopností

identifikovat i několik oblastí v genomu za pomoci vazebných nebo asociačních analýz (Leslie, Marazita 2013; Babai, Irving 2023).

2.2. ENVIRONMENTÁLNÍ FAKTORY

K environmentálním neboli zevním faktorům, jenž zvyšují riziko výskytu rozštěpové vady, jsou řazeny poruchy ve výživě plodu. Ty mohou být způsobeny dysbalancí v příjmu minerálů a vitamínů, především A. Dále lze k exogenním faktorům přiřadit vystavení matky a plodu toxickým škodlivinám v rámci profese (Dušková et al. 2007). Nelze opomenout užívání návykových látek jako je kouření, požívání alkoholu, kokainu nebo amfetamin (Garland et al. 2020; Nasreddine et al. 2021). Další riziko mohou představovat některé léky jako jsou antikonvulziva, antagonisté kyseliny listové, benzodiazepiny, glukokortikoidy, vysoké dávky kortikoidů, fenytoin, kyselina valproová, hormonální léčba a thalidomid (Nasreddine et al. 2021). Na rozdíl od ostatních výše zmíněných léků, thalidomid je kontrolované léčivo s přísnou regulací k indikaci, z důvodu jeho tragické historie (Vargesson 2015). Pozornost je dále vztahovaná i k akutním respiračním infekcím v ranných stádiích těhotenství, které byly medikamentózně léčeny antipyretiky nebo antibiotiky (Garland et al. 2020). Řada studií zkoumala asociaci mezi rozštěpovými vadami a věkem obou rodičů. Je již prokázáno, že riziko výskytu narození dítěte s rozštěpovou vadou se zvyšuje tehdy, pokud jsou oba dva rodiče v pokročilém věku nad 39 let (Berg et al. 2015). Některé studie uvádějí vyšší riziko vzniku rozštěpové vady i u žen mladších 25 let (Martelli et al. 2010; Olufunmilayo et al. 2016; James et al. 2020). Jako možné důvody výskytu vyššího rizika u mladších žen uvádějí nedostatek fyzické zralosti, nízkopříjmová socioekonomická situace v rodině nebo vyšší rizikové chování v adolescentním věku (James et al. 2020). Závěrem tyto studie vymezili ochranné věkové rozpětí. U mužů se jedná o věk mezi 25–29 lety, u žen od 26–35 let (Inchingolo et al. 2022). V neposlední řadě byla zjištěna korelace výskytu rozštěpových vad u matek se závažným onemocněním jako je neléčený diabetes mellitus 2. typu, dlouhodobě medikamentózně léčená dysfunkce štítné žlázy, toxoplazmóza, cytomegalovirus, obezita, podváha, pohlavně přenosné bakteriální onemocnění jako je syfilis či chlamidie a gestační krvácení v prvním trimestru těhotenství (Garland, Reynolds, Zhou 2020; Silva et al. 2024). Gestační krvácení v prvním trimestru způsobuje statisticky vyšší pravděpodobnost výskytu rozsáhlejší, a tedy i závažnější formy postižení. Jednou z možných příčin gestačního krvácení může být stres matky. Se stresem

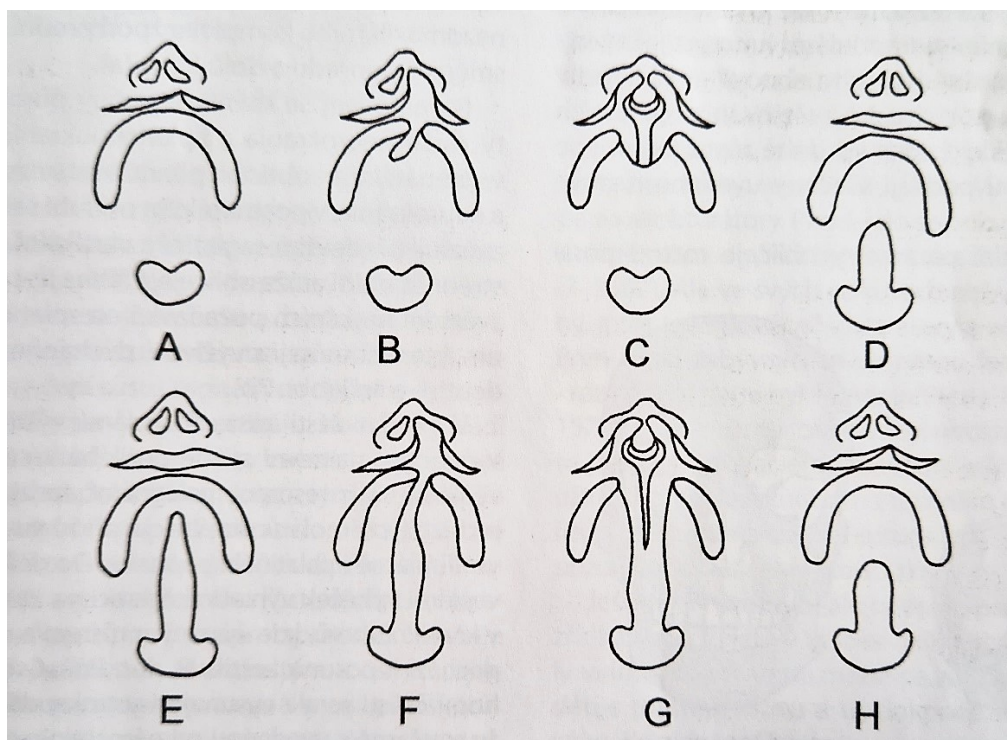
dochází ke zvýšené produkci katecholaminu, jenž způsobuje vazokonstrikci děložních cév a tím dochází k poruchám prokrvení placenty neboli hypoxii (Peterka et al. 2012).

3. KLASIFIKACE ROZŠTĚPOVÝCH VAD

Z hlediska embryologických principů, jenž se opírají o vznik a vývoj jednotlivých struktur obličeje, rozdělujeme rozštěpové vady na typické a atypické (Kamínek et al. 2014). Mezi typické rozštěpové vady řadíme rozštěpy I. a II. genetické skupiny, které mohou být různého rozsahu, různě kombinované a vyskytují se v jednostranné nebo oboustranné formě (Dušková et al. 2007). Mezi atypické rozštěpy řadíme střední rozštěpy rtu, šikmé rozštěpy obličeje, transversální rozštěp obličeje, rozštěp nosu, rozštěp mandibuly a jiné (Kamínek et al. 2014).

3.1. ZÁKLADNÍ ROZDĚLENÍ TYPICKÝCH ROZŠTĚPOVÝCH VAD

Klasifikace typických rozštěpových vad je dělena do dvou genetických skupin, kdy I. genetická skupina zahrnuje defekty primárního patra a II. genetická skupina zahrnuje defekty sekundárního patra. Dělicím bodem mezi oběma skupinami je *foramen incisivum*, v němž se v embryonálním období spojuje čelist a patrové ploténky a z něhož dále čelist roste směrem anteriorním a patro směrem posteriorním (Kamínek et al. 2014). Tato znalost poukazuje na to, že existence rozštěpu centrálních tkání je vždy v kombinaci s rozštěpem tkání periférních. Jinak řečeno rozštěp čelisti je vždy v kombinaci s rozštěpem rtu a rozštěp patra je vždy v kombinaci s rozštěpem měkkého patra (Dušková et al. 2007). Poslední výzkumy naznačují rozdílnou etiologii u jednotlivých typů rozštěpových vad, ačkoliv molekulární mechanismy prozatím nejsou známy. Tento předpoklad vychází z faktu, že odlišné metylace DNA při vývoji plodu způsobují orofaciální defekt. Do budoucna je zapotřebí provést více kohortových studií mezi jednotlivými typy rozštěpů. Problematika spočívá v nedostatku dat ohledně etiologie rozštěpu patra, což může být dáno nižší incidencí v populaci oproti rozštěpům rtu a patra (Inchingolo et al. 2022). Klasifikační systém, zahrnující jednotlivé typy rozštěpové vady I. a II. genetické skupiny je vyobrazen na obr. 4.



Obrázek 4: Schématické znázornění klasifikace rozštěpových vad dle Kernahana a Starka 1958. A) Jednostranný rozštěp rtu, případně čelisti, B) Jednostranný rozštěp rtu, čelisti a primárního patra, C) Oboustranný rozštěp rtu, čelisti a primárního patra, D) Rozštěp měkkého patra, E) Rozštěp měkkého a sekundárního tvrdého patra, F) Jednostranný celkový rozštěp rtu a patra, G) Oboustranný celkový rozštěp rtu i patra, H) Jednostranný celkový rozštěp rtu a patra s tvrdým mostem. Převzato a upraveno dle Dušková (2007).

3.2. MORFOLOGIE ROZŠTĚPOVÝCH VAD

Dle morfologických poměrů dělíme rozštěpové vady podle místa postižení, tedy na rozštěpy primárního patra (premaxilla) a rozštěpy sekundárního patra (tvrdé a měkké patro) (Losee, Smith 2009). Rozštěpy primárního patra dělíme na jednostranné a oboustranné. Obě skupiny se pak dále mohou dělit na úplné, neúplné rozštěpy anebo rozštěpy s tvrdými či měkkými kožními mosty. Pod pojmem celkový rozštěp si lze dle české nomenklatury představit defekt rozštěpení zasahující primární i sekundární patro. Je třeba odlišovat od anglické terminologie complete a incomplete, protože tyto výrazy odpovídají v češtině kategoriím úplné či neúplné postižení v oblasti primárního nebo sekundárního patra (Dušková et al. 2007). Poněvadž je tato práce zaměřena na longitudinální posouzení pater adolescentních chlapců po neonatální operaci celkových jednostranných rozštěpů se

stejně zdravými starými jedinci, bude následná kapitola věnovat pozornost pouze morfologii tohoto konkrétního typu rozštěpové vady.

3.2.1. JEDNOSTRANNÝ CELKOVÝ ROZŠTĚP

V případě jednostranného rozštěpu primárního patra je rozmezí postižené oblasti rozštěpovou vadou od předního povrchu rtu po *foramen incisivum* na pravé nebo levé straně (Inchingolo et al. 2022). Z hlediska laterality je výskyt rozštěpové vady téměř dvakrát častěji na levé než na pravé straně. Faktory ovlivňující tuto lateralizaci nejsou ještě zcela známy (Gallagher et al. 2018). Některé studie udávají souvislost mezi rozštěpovou lateralitou a určitými fenotypovými projevy. Tyto projevy by mohly potenciálně sdílet stejnou příčinu, která se podílí na lateralitě rozštěpové šterbiny (Fell et al. 2023). Příkladem fenotypových projevů je přítomnost dentálních anomálií, nejčastěji ageneze chrupu (Letra et al. 2007; Matern et al. 2012), dále stranová dominance hemisfér projevující se používáním pravé či levé ruky (Yorita, Melnick 1988; Jeffery, Boorman 2000) nebo přítomnost dalších vrozených anomálií (Gallagher et al. 2018). Závěry studií ovšem nejsou zcela jednotné. Faktory, jejichž vliv na lateralitu byl prokázán jsou geneticky a environmentálně podmíněné (Fell et al. 2023). Mezi environmentální faktory, u kterých byl prokázán vliv na lateralitu rozštěpových vad, řadíme kouření a hypoxii. Kouření i hypoxie jsou jako faktory spojovány více s pravostrannými rozštěpy (Nagaoka et al. 2012; Kruse et al. 2021; Fell et al. 2023).

Rozštěp primárního patra kraniálním směrem zasahuje spodinu nosní, přičemž odděluje nosní křídlo od přepážky. Nosní přepážka v případě celkového jednostranného rozštěpu je buď dislokována tahem přerušeno musculus orbicularis oris, tudíž zůstává připojena k nepostižené straně patra anebo je oddělena od obou patrových plotének (Kamínek et al. 2014). Směrem posteriorním je přerušena zubní lišta, nazální a patrový mukoperiost (Dušková et al. 2007). Rozštěpová šterbina nejčastěji pokračuje po alveolární části mezi druhým řezákem a špičákem na patro do středu k *foramen incisivum* (Kamínek et al. 2014). Existují i méně časté formy, kdy se rozštěpová šterbina nachází v alveolární oblasti mezi prvním a druhým řezákem nebo mezi prvními řezáky (Dušková et al. 2007).

U celkového jednostranného rozštěpu pokračuje šterbina dál od *foramen incisivum* ve střední čáře a tím rozděljuje uvulu, submukózní svalovinu měkkého patra a obě patrové desky. Důsledkem takto rozsáhlého defektu je patologické uspořádání svalů měkkého patra a hypoplazie horní čelisti (Dušková et al. 2007). Svalová vlákna se nemohou setkat

ve střední čáře, a proto se upínají podél okrajů rozštěpové štěrbiny k pevným bodům. Mediálně se upínají do báze kolumely, laterálně pod nosní křídlo. V případě výskytu kožního mostu jsou svalová vlákna uspořádána obdobně jako u úplného jednostranného rozštěpení. U neúplného rozštěpení jsou zachovány 2/3 rtu, přičemž nejčastěji mediální okraj rozštěpu bývá charakteristický pro značnou hypoplázi svaloviny, zatímco u laterálního okraje může být svalovina dobře vyvinuta (Dušková et al. 2007). Fenotypový projev jednostranného celkového rozštěpu je zobrazen na obr. 7.



**Jednostranný celkový rozštěp
rtu a patra**

Obrázek 5: Jednostranný celkový rozštěp rtu a patra. Převzato a upraveno dle Lewfik (2023).

4. POSTNATÁLNÍ RŮST OBLIČEJE A PATRA

4.1. POSTNATÁLNÍ RŮST OBLIČEJE A PATRA U ZDRAVÝCH JEDINCŮ

Střední obličejová část lebky neboli střední obličejová etáž splanchnokrania je tvořena nazální kostí, slznými kostmi, lícními kostmi, patrovými kostmi a párovou horní čelistí (Čihák 2001; Parameswaran et al. 2017). Na růst střední obličejové etáže má vliv i růst dolní čelisti, která může působit jako kofaktor na růst horní čelisti, a to ve vzájemném vztahu díky vývoji dentice (Precious, Delaire 1987). Tyto jednotlivé kosti vytváří společně funkční celek způsobující vzájemnou tvarovou závislost. Tedy pokud dochází k proporčním či

růstovým změnám v jedné oblasti, dochází jednoznačně ke změnám i v oblastech sousedních nebo vzdálenějších (Enlow et al. 1971). Celý tento proces je realizován prostřednictvím kompenzačně–adaptačních dějů, jenž jsou založeny na růstových a remodelačních procesech. Zároveň je důležité zmínit, že vývoj a růst jednotlivých struktur probíhá v rozdílné růstové periodicitě, tedy každá struktura roste v rozdílném období, s rozdílnou rychlostí a v různých směrech (Šmahel 2001). Nejintenzivnější růst obličeje se postnatálně uskutečňuje ve vertikálním a ventrálním směru. Naopak nejmenší přírůstky lze pozorovat ve směru transverzálním (Kamínek et al. 2014). Tvar i proporcionalita lebky a obličeje se v čase mění, obecně ovšem platí, že růst splachnokrání je intenzivnější v pozdějších etapách vývoje dítěte. Z hlediska dynamiky růstu se v tomto případě uplatňuje především faciální typ růstu, kdy je dosaženo více než 80% konečné velikosti struktur ve věku 6 let a pubertální spurt je definován jako mírný (Šmahel 2001).

Fyziologický růst horní čelisti probíhá ve frontální části V principem růstu s resorpcí na labiální a apozicí na palatinální straně. Jedná se o směr dopředu a dolů, tedy anterioinferiorní a poté ventrální (Šmahel 2001; Dušková et al. 2007). Klíčovo silou pohánějící růst patra ve frontálním úseku se zdá být růst chrupavčitého nosního septa, jenž působí tlakem na maxilu fronto – kaudálním směrem (Kamínek et al. 2014). V oblasti prvních stoliček je prokázána apozice z vestibulární i palatinální strany (Šmahel 2001). Do výšky patro roste nejvíce v prvních pěti letech života dítěte, a to především díky erupci dentice (Laowansiri et al. 2013). Do délky roste alveolární oblouk výhradně apozicí kosti na dorzálním okraji, kde se prodlužuje primární zubní lišta pro stálé moláry. Na procesu růstu patra do délky se výrazně podílí patrová sutura a alveolární výběžek (Šmahel 2001; Kamínek et al. 2014). Horní i dolní čelist rostou s odlišnou růstovou periodicitou v čase a rovněž ukončení jejich růstu je nestejněměrné (Dušková et al. 2007). Dolní čelist roste déle než horní čelist (Kamínek et al. 2014) pro obě čelisti platí, že jako první je ukončen růst v transverzální rovině ve věku 13 let, následován je poté sagitální rovinou (Bishara et al. 1997; Dušková et al. 2007; Jaklová et al. 2023). Jako poslední je ukončen růst ve vertikální rovině (Dušková et al. 2007). V prvních dvou letech života dítěte dochází k prudkému vývoji a růstu čelistí, a to jak do šířky, tak do délky. Poté dochází ke stabilizaci ročních přírůstků a míra intenzity klesá až do nástupu puberty, kdy ve věku 13 let již nedochází k signifikantním změnám (Laowansiri et al. 2013). U chlapců dochází k lineárnímu růstu patra, a to od narození do ukončení jeho vývoje v mladé dospělosti ve věkovém rozmezí 17–19 let. U dívek dochází k dočasnému výraznému zpomalení až zastavení růstu patra mezi 10

a 12 rokem života. Příčiny tohoto zastavení nejsou zcela známy. Signifikantní růstové přírůstky u dívčích pater byly pozorovány v souvislosti s pubertálním růstovým spurtem mezi 12 a 15 lety, kdy po 15 roce života byl vývoj patra finalizován (Kožejevová Jaklová et al. 2023). U průměrného jedince pubertální růstové zrychlení dosáhne svého maxima za 2 až 3 roky od svého počátku. Po dosažení svého maxima růstové přírůstky postupně klesají a po 3 letech je zcela ukončen růstu. Začátek i průběh růstového zrychlení je u každého jedince variabilní (Kamínek et al. 2014). U chlapců začíná růstové zrychlení v průměru ve 12 letech, dosahuje svého vrcholu ve 14 letech a finalizace vývoje patra se uskutečňuje ve věkovém rozmezí 17–19 lety (Kožejevová Jaklová et al. 2023). U dívčích pater dochází k vychýlení ze standartního růstového modelu, kdy k začátku růstového zrychlení dochází v 11 letech, růstové přírůstky vrcholí mezi 12 a 13 rokem a k finalizaci patra dochází okolo 15 roku života (Mellion et al. 2013).

4.2. POSTNATÁLNÍ RŮST OBLIČEJE A PATRA U JEDINCŮ S CELKOVÝM JEDNOSTRANNÝM ROZŠTĚPEM

Vývoj čelistních segmentů u pacientů s jednostranným rozštěpem rtu a patra je ovlivňován genetickými růstovými predispozicemi, funkčními abnormalitami způsobenými danou vadou, ale také postnatálními chirurgickými intervencemi a léčebnými postupy (Shetye, Evans 2006). Ke snížení negativního vlivu na růst a vývoj obličeje u rozštěpových pacientů po podstoupení chirurgického výkonu je nezbytné zkoumat růst a vývoj orofaciálních oblastí i u jedinců, kteří chirurgickou léčbu za svůj život nepodstoupili (Schutte, Murray 1999; Ye et al. 2012). Několik studií uvedlo, že jedinci bez chirurgické intervence mají potenciál normálního skeletálního růstu a vývoje tkání, který se zásadně neliší růstu a vývoje u zdravých jedinců (Mars, Houston 1990; Rees, 1991; Shetye, 2004; Latief et al. 2012). Výrazné odchylky v růstu lze u neoperovaných jedinců pozorovat v mladších věkových kategoriích, v průběhu času však dochází do jisté míry k jejich vyrovnání (Atherton 1967; Latief et al. 2012). Růst patra v sagitálním i vertikálním směru u neoperovaných jedinců v porovnání s operovanými jedinci není opožděn a vykazuje normální potenciál růstu, který je blízký hodnotám zdravé populace (Will 2000; Shi, Losee 2015). Tyto výsledky potvrdily omezující vliv léčebných chirurgických výkonů, zejména palatoplastiky, na následný růst patra ve všech směrech (Rusková et al. 2014; Naqvi et al. 2015). Absence chirurgické léčby na druhou stranu negativně ovlivňuje vývoj sluchu a řeči, způsobuje nárůst artikulačně-kompenzačních chyb, což je závažnější důsledek na případnou

psychiku a socializaci dítěte, než je problematický růst a vývoj patra. Artikulačně-kompenzační chyby jsou nesprávné způsoby výslovnosti, které vznikají v případě, kdy mluvčí používá alternativní způsoby artikulace pro překonání obtíží spojenými s produkcí zvuků (Shetye, Evans 2006; Lindeborg et al. 2020).

Jedinci s celkovým jednostranným rozštěpem, jenž podstoupili chirurgické korekce disponují konkávní kraniofaciální morfologií s hypoplazií veškerých tkání, které se nacházejí v okolí rozštěpové štěrbině. Tento stav může být zapříčiněn pooperačním zásahem a zjizvením tkáně (Shetye, Evans 2006; Dušková et al. 2007). To brání vývoji horní čelisti do délky i výšky, tedy směrem anterioposteriorním a vertikálním jako by tomu bylo u zdravého jedince. U těchto dvou rozměrů se jedná o nejzávažnější poruchy růstu patra, protože na rozdíl od transverzální růstové retardace tyto dva rozměry nelze zcela korigovat ortodontickou léčbou (Diah et al. 2007). Z tohoto důvodu je stěžejní volba šetrného chirurgického léčebného protokolu společně se správným načasováním a ve spolupráci s ortodontickou terapií (Smahel, Müllerová 1995). Mezi typické skeletální odchylky horní čelisti u jednostranných celkových rozštěpů patří redukce všech rozměrů patra, tedy snížení výšky horní části obličeje ve vertikálním směru, zmenšení délky patra v anterioposteriorním směru a zúžení dentoalveolárního oblouku v transverzálním směru (Smahel, Brejcha 1983). Další dvě odchylky, které byly zaregistrovány zahrnují dentoalveolární retroinklinaci a posteriorní posun maxily proti bazi lební (Smahel et al. 1993). Posun maxily proti bazi lební vede ke změně polohy kloubní hlavice, k otevření gonadálního úhlu po směru hodinových ručiček a tím se zvyšuje anteriorní výška obličeje (Villoria et al. 2023). U odchylek jako je dentoalveolární inklinace, zúžení dentoalveolárního oblouku horní čelisti a zmenšení délky maxily v anterioposteriorním směru se jedná pravděpodobně o následky postoperačního zásahu při léčbě. Ostatní odchylky jsou dány narušeným vývojem čelisti teratogenními faktory již v prenatálním období (Smahel et al. 1993; Smahel, Müllerová 1995; Villoria et al. 2023).

5. LÉČBA ROZŠTĚPOVÝCH VAD

Pacienti s jednostranným rozštěpem rtu a patra disponují širokým spektrem deformací střední obličejové etáže, postihující tvrdé i měkké tkáně. V důsledku přítomnosti rozštěpové štěrbině můžeme pozorovat četné obtíže jedince, které mu brání v každodenním životě. Nejčastěji se jedná o obtíže při příjmu enterální výživy nebo při kojení, poruchy řeči

a sluchu, chronické záněty středního ucha a ortodontické vady (Kumar et al. 2023). Následky těchto diagnóz proto vyžadují multidisciplinární koordinovanou spolupráci mnoha oborů, jejichž léčebné postupy provázejí pacienta od narození do adolescence. Mezi obory podílející se na léčbě rozštěpových vad řadíme anesteziologii, audiologii, genetiku, chirurgii, oftalmologii, ortodoncii, pediatrii, dětskou stomatologii a protetiku, otorhinolaryngologii, pediatrii, psychologii, psychiatrii, foniatrii a logopedii (Dušková et al. 2007).

5.1. CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgická intervence je klíčový faktor při léčbě rozštěpových vad během prvního roku života dítěte, protože ovlivňuje estetický vzhled pacienta, funkční i morfologické problémy při vývoji čelistí, chrupu a řeči (Dušková et al. 2007). Hlavním cílem je spojení rozštěpených struktur a tím následné vytvoření přijatelně funkční i estetické kontinuity zubního oblouku (Kamínek et al. 2014). Tato kontinuita následně umožní pacientovi fyziologicky dýchat, sát, žvýkat, polykat a komunikovat (Kilpeläinen et al. 1996). Úspěšnost terapie je ovlivněná načasováním, operačním protokolem, schopnostmi a zkušenostmi lékařského týmu a růstovým potenciálem jedince (Shetye, Evans 2006; Mossey et al. 2009). Chirurgický plán je rozdělen do jednotlivých etap, které postupně uzavírají rozštěpovou štěrbinu, popřípadě korigují dosažený pooperační výsledek. U každého rozštěpového defektu se může terapie mírně lišit, ale v základu zůstává stejná. V prvním měsíci života dítěte je zapotřebí stanovit léčebný plán, kdy první fáze operativních výkonů probíhá standartně do 18. měsíce života dítěte. V případě neonatální sutury rtu, je zapotřebí stanovit léčebný plán, před narozením popřípadě, co nejdříve po narození (Wyszynski 2002).

Věk dítěte se při podstoupení jednotlivých operací může lišit v závislosti na individuálních léčebných postupech specializovaných pracovišť, které dané výkony provádějí. Obecný postup bývá většinou v první fázi provedení rekonstrukce rtu neboli provedení takzvané cheiloplastiky (Kamínek et al. 2014). Jedná se o uzavření rozštěpové štěrbiny měkkých tkání rtu, vyrovnání linie dásně, rekonstrukci funkce musculus orbicularis oris a rekonstrukci dna nosu (Mohler 1987; Cassell et al. 2009). Tato operace může proběhnout dvojím způsobem, buďto v řádu dnů po narození, což je označováno jako neonatální sutura rtu anebo mezi 3–6 měsícem života, což je bráno jako klasická cheiloplastika (Harris et al. 2010; Vokurková et al. 2011). Ve druhé fázi následuje operace

k uzavření rozštěpového defektu na tvrdém i měkkém patře, takzvaná palatoplastika. Tato fáze je ideálně plánovaná okolo jednoho roku dítěte, protože v této době je rozvíjena schopnost mluveného projevu. Proto je nezbytné vytvořit ideální anatomické funkce velofaryngeálního systému a Eustachovy trubice umožňujících normální rozvoj řeči (Cassell et al. 2009; Kamínek et al. 2014).

Doplňkové operace, které mohou být u některých pacientů indikovány jsou například augmentace kostního štěpu mezi 8–11 rokem. Tento štěp původem pochází buď z bradového výběžku nebo z hřebene kosti kyčelní, odkud je poté vložen do přerušeno alveolárního výběžku (Borský 2014). Dále se může jednat o chirurgické úpravy sekundárních deformit rtu a nosu nebo úpravy mezičelistních vztahů v sagitální rovině (Dušková et al. 2007; Kamínek et al. 2014).

5.1.1. CHEILOPLASTIKA

Primárním cílem cheiloplastiky je rekonstrukce nasolabiálního komplexu. Za úspěšně provedený výkon je považován ten, jenž splňuje podmínky ideální rekonstrukce jako jsou dosažení adekvátní délky rtu na straně zasažené rozštěpovou štěrbinou v porovnání s nezasaženou stranou, vytvoření esteticky přijatelné nenápadné jizvy, vytvoření adekvátní šířky a symetrie Kupidova luku s absencí zářezu nebo vyklenutí retní červeně na straně rozštěpu, symetrická poloha nasálních chrupavek a tvar filtra (Chait et al. 2009; Gosla et al. 2019). Kupidův luk je centrální prohloubenina hranice červeně u horního rtu, která dále pokračuje jako filtrum (Latham a Deaton 1976). Úspěšně provedený výsledek se odvíjí od rozsahu rozštěpové vady, míře odchylky nosního septa a svalů. Dodnes neexistuje technika, která by splňovala všechny výše uvedené podmínky a často je zapotřebí sekundární operace (Gosla et al. 2019).

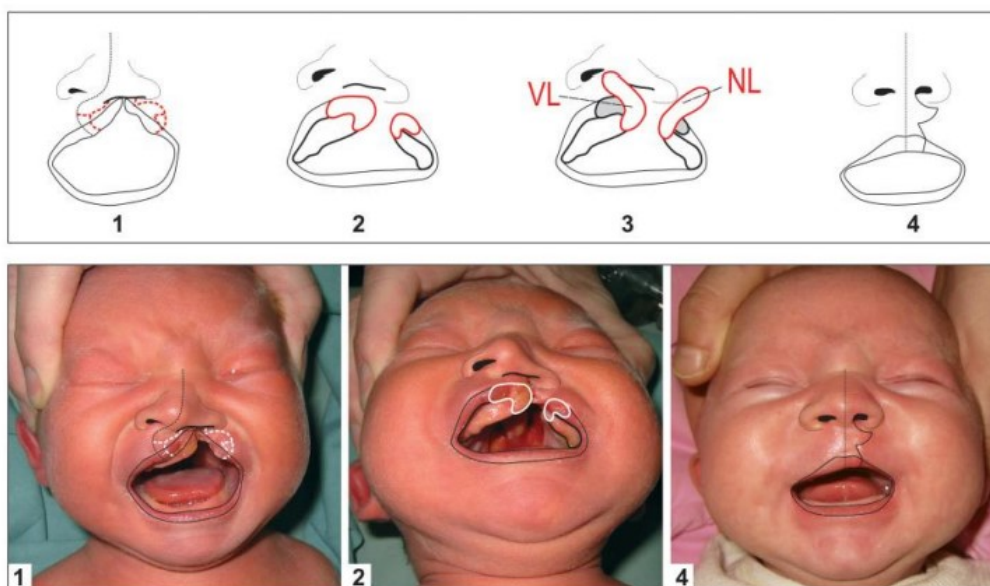
CHIRURGICKÉ TECHNIKY CHEILOPLASTIKY U JEDNOSTRANNÉHO CELKOVÉHO ROZŠTĚPU

V dnešní době jsou pro léčbu jednostranných úplných rozštěpů nejvíce osvědčené, celosvětově uznávané a používané tři metody, jedná se o metody dle Millarda, dle Tennisona-Randalla a dle Fishera (Dvořák 2009; Raghuram et al. 2021). Tyto techniky jsou v podstatě modifikací z – plastiky sloužící k obnovení délky filtra na straně rozštěpové štěrbinou a všechny tři mají své výhody i nevýhody (Dvořák 2009). Za ideální umístění jizvy

při rekonstrukci rtu u jednostranného rozštěpu je považováno takové umístění jizvy, která je vedena od vrcholu Kupidova luku zrcadlicí nosní rýhu na zdravé straně, stoupající až ke kolumele a končící v místě nosního prahu. Tato idea je možná u rozštěpů menšího rozsahu, u ostatních typů je vertikální délka rtu nedostatečná (Fisher 2005). U našeho vzorku pacientů byla použita pouze modifikovaná technika dle Tennisona a proto bude tato metoda jako jediná z výše zmíněných popsána detailněji.

Modifikovaná technika dle Tennisona

Na začátku 50. let minulého století vynalezl Charles Tennison metodu sutury rtu. Tato metoda byla založena na principu seříznutí a následného sešití triangulárního laloku ve tvaru písmene „Z“, pocházejícího z laterálního segmentu rozštěpeného rtu, který byl následně vložen do zářezu ve střední části nad hranicí rtu (Tennison 1952; Wyszynski 2002). Tento postup vyřešil problematiku deformace Kupidova luku a zkracování délky rtu, což metodu odlišilo od předchozích přístupů, při kterých byly rozštěpové štěrbinu uzavírány přímou suturou. Tennisonova metoda byla později modifikována Peterem Randallem a jako taková je používána dodnes. Randallovým přínosem bylo zavedení předoperačního vyznačení délky a tvaru incizí, což vedlo ke zjednodušení zákroku a zmenšení triangulárních laloků (Raghuram et al. 2021). U našeho vzorku pacientů byl použit nový modifikovaný přístup dle Tennisona, jehož podkladem metodologie byla technika dle Tennisona-Randalla. Doktor Jiří Borský, PhD. modifikoval původní metodu o doplnění dvou laloků, které získal ze sklopení okrajů rozštěpové štěrbinu. Lalok označený jako VL je využíván k vyplnění a prohloubení horní části orálního vestibula, zatímco lalok označený jako VF slouží k prohloubení boční a spodní části nosu. Přínosem obou laloků je usnadnění modelace rtu a nosu u závažnějších rozštěpových vad.



Obrázek 6: Schématické znázornění modifikované techniky dle Tennisona u jednostranného rozštěpu rtu. 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. Převzato a upraveno od Borský (2014).

NAČASOVÁNÍ CHEILOPLASTIKY

Ohledně ideálního načasování rekonstrukce rtu panují mezi odborníky diskuze již mnoho let (Harris et al. 2010). Ačkoliv je tato práce zaměřena pouze na jedince, kteří byli operováni neonatální cheiloplastikou, vzhledem k přetrvávajícím rozporům mezi odborníky ohledně operačních protokolů budou i v této práci popsány dva celosvětově nejpoužívanější. Mezi tyto dva operační protokoly patří: neonatální sutura rtu a klasická cheiloplastika a v této práci budou popsány jejich klady i zápory. Zároveň by mohla tato práce přinést nová zjištění ohledně vlivu na růst patra u adolescentních dětí po neonatální cheiloplastice.

Při plánování operačního postupu a výběru jednotlivých protokolů hrají roli faktory jako je zdravotní stav jedince a individuální psychosociální přístup zákonných zástupců a okolí (Borský et al. 2012; Vokurková et al. 2011). Stále více odborníků v oblasti novorozenecké chirurgie a anestezie názorově inklinuje a praktikuje neonatální suturu rtu prováděnou do 28 dnů po narození před klasickou cheiloplastikou. Důvodem je nástup inovativních přístupů moderní doby v oblasti anesteziologie a obecné medicíny, jenž snižují

rizika spojená s neonatální anestezií a tudíž překonávají „pravidlo deseti“ (Hammoudeh et al. 2017; Kondra et al. 2021; Walsh 2022; Stanton et al. 2024). Dalšími faktory, které přispívají k inklinaci odborníků k neonatální cheiloplastice je převýšení klíčových pozitiv nad možnými komplikacemi doprovázející zákrok, jež mají zásadní vliv nejen na jedince, ale i jeho okolí (Wyszynski 2002; Galinier et al. 2008; Vokurková et al. 2011; Kondra et al. 2021; Stanton et al. 2024). V obecné rovině lze konstatovat, že neonatální cheiloplastika s sebou přináší vynikající estetické výsledky, urychlenou regeneraci tkání a usnadňuje příjem mateřského mléka ať už v podobě kojení nebo krmení z lahve a to do 24–48 hodin od operace (Harris et al. 2010; Krejčí et al. 2015; Valentová-Strenáčiková, Malina 2016; Kožejová Jaklová et al. 2021). Možnost brzkého kojení má pozitivní vliv psychosociální stav celé rodiny a především na utvoření ranného pouta mezi dítětem a matkou, což se pozitivně odráží na váhových přírůstcích a celkové prosperitě dítěte (Akin et al. 1991; Slade et al. 1999; Harris et al. 2010). Finální pozitiva, která s sebou tato metoda přináší je zlepšený vývoj řeči a sluchu (Borský et al. 2012; Jurovčík et al. 2020; Kožejová Jaklová et al. 2021).

KLASICKÁ CHEILOPLASTIKA

Původní načasování operativního výkonu rekonstrukce rtu bylo stanoveno v roce 1966 chirurgy Wilhelmsenem a Musgravem na základě snahy o minimalizaci pooperačních komplikací u dětí za pomoci vytvoření takzvaného „pravidla deseti“. Odložení operačního výkonu u dětí o několik měsíců mělo zaručit fyzickou toleranci dítěte k anestezii a poskytnout komfort při práci pro operátora, který by pracoval s většími strukturami, než by tomu bylo u novorozence (Dvořák 2009; Raghuram et al. 2021). Pravidlo deseti vymezuje kritéria, která by dítě podstupující operativní výkon mělo splňovat. Tato kritéria zahrnovala minimální věkovou hranici v rozmezí 2 až 3 měsíců, hmotnost dítěte měla být vyšší 10 liber, hladina hemoglobinu měla přesáhnout hodnotu 10 g / dl a leukocytární počet buněk v krvi měl být pod hodnotou 10 000 / μ l (Wilhelmsen, Musgrave 1966; Ferdous et al. 2014). Přispívajícími faktory, které toto pravidlo formovaly byly omezené možnosti předoperačního screeningu a dostupné techniky anestezie. Přestože tato historická pravidla tvoří osvědčený postup a jsou dodnes stěžejními argumenty odborníků preferující aplikaci klasické cheiloplastiky před neonatální suturou rtu, jedná se stále o fakta podporující zastaralý časový rámec, u něhož chybí objektivní validace k dnešní době (Hammoudeh et al. 2017). Pravidlo deseti zcela opomíjí nástup nových anesteziologických i chirurgických protokolů pro novorozence i kojence, díky nimž došlo za poslední dvě desetiletí

k výraznému snížení rizik, jenž dříve byly spojovány s novorozeneckou anesteziologií a chirurgií (Wlodarczyk et al. 2022). Dnes neonatální cheiloplastika v případě jinak zcela zdravého novorozence nese stejná rizika jako cheiloplastika prováděná u dítěte v 6 měsících. V národním měřítku neonatální sutura rtu vykazuje kratší časový interval průběhu operace, kratší expozici anestezie a zkvalitňuje příjem mateřského mléka, což přispívá k váhovým přírůstkům novorozence i rychlejší rekonvalescenci (Kondra et al. 2021; Walsh 2022; Stanton et al. 2024).

NEONATÁLNÍ SUTURA RTU, JEJÍ VÝHODY A NEVÝHODY

Neonatální sutura rtu je prováděna v prvních dnech po narození, v intervalovém rozmezí 24 hodin po porodu až 28 dní života novorozence (Galinier et al. 2008; Vokurková et al. 2011; Valentová-Strenáčiková, Malina 2016). Mezi vyzdvihoaná pozitiva, která s sebou tato metoda přináší, jsou řazeny excelentní estetické výsledky téměř bez viditelné jizvy v důsledku fetálního hojení, dále pozitivní psychosociální přijetí dítěte rodinou a v neposlední řadě umožnění příjmu potravy, což má pozitivní vliv i na psychologické interakce mezi matkou a dítětem (Borský et al. 2012; Kumar et al. 2023). Na druhé straně mezi oponujícími negativy neonatální sutury rtu, které byly pečlivě zkoumány a některé i vyvráceny, je zapotřebí zmínit zvýšenou rizikovost anestezie nebo obtížně zvládnutelnou techniku a práci s menšími strukturami, než je tomu při klasickém postupu (Akin et al. 1991; Harris et al. 2010). Dle Starka (1968) je ovšem rozdíl ve velikosti patra u novorozence a 3měsíčního dítěte pouhé 2 milimetry ve vertikálním směru. Tudíž tento důvod dnes již nepředstavuje konstruktivní argument (Akin et al. 1991; Mcheik et al. 2006). Léčba orofaciálních rozštěpů může být pro rodinu i finanční břímě. Některé doprovodné výkony, specializovaná léčba nebo pomůcky nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. Důvod finanční zátěže spočívá v mezioborové spolupráci, která vyžaduje centralizaci na jednom specializovaném pracovišti, disponujícím nákladným vybavením a školeným týmem profesionálů (Boulet et al. 2009; Albino et al. 2010; Apon et al. 2023). Posledním kontroverzím a často diskutovaným tématem je vliv neonatální operace rtu na vývin střední obličejové části a růst patra směrem anteriorním (Mcheik et al. 2006). V následujících podkapitolách je podrobně vysvětlena problematika výše zmíněných pozitiv i negativ neonatální cheiloplastiky.

Fetální hojení ran

Fetální hojení ran se zásadně liší od hojení ran v dospělosti, a to především svou rychlostí, kdy je jizva zacelena již po 5 dnech, ne zánětlivostí a vysoce organizovaným ukládáním kolagenu s velkou proliferační schopností fibroblastů (Krejčí et al. 2015). To vše má za následek srůst tkáně bez přítomnosti jizvení nebo pouze s minimálním jizvením (Pandit et al. 2023). V minulosti při porovnání výsledků z hlediska estetiky obličeje nebyly nalezeny významné rozdíly mezi dětmi, které podstoupili neonatální suturu rtu a které podstoupili klasickou cheiloplastiku (Goodacre et al. 2004; Mcheik et al. 2006). Další srovnání těchto dvou metod ukázalo, že potřeba oprav sekundárních deformit nosu či rtu statisticky koreluje s závažností rozštěpové vady a rozsahem postižených struktur, nikoli se stářím dítěte podstupující suturu rtu (Weatherley-White et al. 1987). U dětí po neonatální sutuře rtu bylo předpokládáno, že pouze 25 % pacientů bude v budoucnosti nuceno podstoupit chirurgické opravy z důvodu asymetrie rtu nebo nosní přepážky. Při kontrole po 8 až 12 měsících po operaci byl pozorován vysoce estetický vzhled jizvy, která byla téměř neviditelná, se symetrickými nosními laloky u 83,5 % případů, symetrie nosu u 64,9 % případů a symetrie rtu u 68 % případů (Borský et al. 2012).

Zkrácená délka hospitalizace, příjem mateřského mléka a problematika kojení

V případě jedince postiženého izolovaným rozštěpem rtu, neonatální sutura umožňuje zkrácenou délku hospitalizace na jednotce intenzivní péče díky možnosti okamžitého kojení z prsu, což má pozitivní dopad na jeho hmotnostní i délkový přírůstek (Borský et al. 2007; Borský et al. 2012; Burianova et al. 2017). Zkrácená délka hospitalizace navíc podporuje vytvoření ranné vazby mezi matkou a dítětem. Průměrná délka hospitalizace u novorozenců bez komplikací se v dnešní době pohybuje v rozmezí 3 až 5 dnů (Borský et al. 2012; Hammoudeh et al. 2017).

Menší úspěšnost s kojením z prsu zůstává u dětí s celkovým rozštěpem rtu a patra. Ačkoli časná operace pozitivně ovlivní sací reflex, dítě přesto není schopno vytvořit dostatečný podtlak v dutině ústní. Krmení je pro dítě i matku zdlouhavé a tím i vyčerpávající, je často doprovázeno nosovým zvracením, kašláním, dušením a nadměrným vdechováním vzduchu (Agarwal et al. 2010; Kumar et al. 2023). Emocionální vyrovnanost matek novorozenců s orofaciálním rozštěpem je klíčový faktor pro úspěšné kojení (Jar et al.

2023). Kvůli těmto obtížím s příjmem potravy je velice důležitá konzistentní odborná výživová a laktační činnost specialistů. Ti pomáhají matce i dítěti za pomoci individuálních výživových přístupů a dále monitorují váhové přírůstky (Burianova et al. 2021; Lindberg et al. 2023). Ve většině případů jsou používány speciální pomůcky pro příjem potravy jako jsou kvalitní odsávačky či pumpičky na mléko, prsní nástavce nebo upravené stačitelné dudlíky na lahvích s jednosměrným ventilem k regulaci toku mléka (Gailey 2016; Boyce et al. 2019; Vyas et al. 2020). Dalším řešením může být vytvoření patrových desek, které oddělí dutinu ústní od dutiny nosní a tím umožní vyvíjet tlak na bradavku potřebný k toku mléka (Burianova et al. 2017; Wiechers et al. 2021).

Kojení přináší mnoho zdravotních benefitů nejen pro dítě, ale i matku a pomáhá normalizovat a upevňovat vztah dítě – rodič. (Hammoudeh et al. 2017; Wiechers et al. 2021). Mezi tyto benefity jsou řazeny především nutriční příjem napomáhající růstu a vývinu jedince, vývoj imunologické ochrany, stabilita kardiopulmonálního systému, nižší plačtivost, správný vývoj dětského mikrobiomu, u něhož je předpokládán stěžejní význam při rozvoji chronických onemocnění jako je obezita, *diabetes mellitus* nebo rakovina (Weatherley-White et al. 1987; Binns et al. 2016; Crenshaw, 2019). Některé studie navíc uvádějí benefit mateřského mléka, jenž slouží jako ochranný faktor před rozvojem akutní otitidy středního ucha, což je velice časté zánětlivé onemocnění v rozštěpové populaci (Prahl et al. 2005; McGuire, 2017; Boyce et al. 2019). Vysoká prevalence zánětlivých onemocnění je spojována s problematickým a často nedostatečným příjmem mateřského mléka v prvních měsících života jedince. Právě častá a dlouhodobá přítomnost zánětlivých onemocnění je jedním z environmentálních faktorů, který může negativně ovlivňovat genetický růstový potenciál jedince, tedy může přispívat k nedostatečnému fyzickému růstu (McHeik a Levard, 2010; Lazarini, 2012). Vyrovnání váhového a výškového přírůstku u jedinců po neonatální cheiloplastice je v porovnání se zdravými jedinci po druhém roce života (McHeik a Levard 2010). Stejně výsledky udává i longitudinální studie Lazarini (2012) u dětí po klasické cheiloplastice ve 3 měsících. Tato studie uvádí, že děti s celkovými rozštěpy mohou mít být menší a lehčí v prvním roce života oproti zdravým dětem nebo dětem s rozštěpem rtu. Po druhém roce života převládají genetické a biologické faktory regulující růst, nad environmentálními a závěry ukazují, že děti se svou výškou nevychylují z genetického potenciálu rodičů ani nevykazují známky omezeného růstu v porovnání se zdravými jedinci (Lazarini, 2012). Kojení je dále významné pro fyziologický vývin svalů v oblasti úst a tváří. Tento vývin je podkladem pro správný rozvoj řeči (Danner 1992). Proto by rodičky s dětmi

postiženými rozštěpem rtu a patra měly být povzbuzovány k upřednostňování vlastního mateřského mléka před podáváním umělých náhražek (Boyce et al. 2019).

Psychosociální vliv na rodinu a dítě s orofaciálním rozštěpem

Jako významný psychologický faktor při léčbě rozštěpové vady se uplatňuje rodinné zázemí, tedy postoje, očekávání a podpora rodičů dítěte (Kamínek et al. 2014). Raný vztah rodičů s dítětem je provázen vědomými i nevědomými emočními projevy, které přecházejí k dítěti skrz dotyk, intonaci hlasu a výrazem tváře. U dětí s rozštěpovou vadou mohou být tyto ranné interakce s matkou narušeny a tím mohou zčásti negativně ovlivnit začlenění dítěte do rodiny, kognitivní a emocionální vyzrállost dítěte, což může vést k nižšímu verbálnímu IQ, dále utváření jeho osobnosti, sebe prezentace a sociálního začlenění (Grollemund et al. 2020; Sakkalou et al. 2020). Psychologická péče se prolíná celým léčebným obdobím může pomoci překonat problematické psychosociální situace jako je vzhled, sebepřijetí, sebeúcta, rozvoj sociálních interakcí, emocionální a behaviorální přizpůsobení nebo kognitivní fungování u daného jedince (Kamínek et al. 2014; Chung et al. 2019). Dále může pomoci rodičům v překonání prvotních negativních pocitů a tím vytvoří optimistický obraz o budoucnosti jejich dítěte (Kapp-Simon 2004; Kumar et al. 2019).

Jedním z hlavních argumentů pro časné provádění neonatální cheiloplastiky je její pozitivní psychologický impakt na rodinu i samotného jedince. Druhým argumentem je esteticky přijatelnější výsledek bez zjizvené tkáně po sutuře rtu (Grollemund et al. 2020). Fyzická atraktivita je výhodná vlastnost, jenž napomáhá jedinci v různých životních etapách, tím, že ho začleňuje do společnosti (Kumar et al. 2019). Navíc neonatální cheiloplastika může zkrátit časový interval negativních emocí, které rodina zažívá před první chirurgicky plánovanou intervencí (Slade et al. 1999). Dle studie Murray et al. (2008) byly nalezeny signifikantní rozdíly v kognitivním chování dětí s rozdílným načasováním sutury rtu. Děti, které podstoupily klasickou cheiloplastiku dosahovaly v 18 měsících nižších výsledků na Bayleyho škále mentálního vývoje než děti operované neonatální cheiloplastikou. V další studii děti ve věku 3 až 7 let, které podstoupily operaci v souladu s neonatálním protokolem, dosahovali signifikantně lepších výsledků ve vývoji zdravého sebevědomí a kognitivního chování oproti psychosociálnímu vývoji u dětí operovaných klasickým operačním protokolem (Petráčková et al. 2015). Na druhou stranu nevýhodou brzkého zákroku může být přerušení kontaktu mezi rodičem a dítětem v prvních dnech života po narození, což může

být pro dítě i matku stresově náročné (Murray et al. 2008). Velikou předností neonatální sutury, ale zároveň i problematikou může být fakt, že si rodiče domů odnášejí zdravě vypadajícího novorozence (Akin et al. 1991). Následkem může být psychologické popírání existence obličejové deformity, nerealistická očekávání do budoucna a odmítání stávající i pozdější potřebné léčby (Slade, Emerson, Freedlander 1999). Díky klasickému operačnímu protokolu mají rodiče dostatek času psychologicky přijmout existenci malformace, tudíž mohou být spolehlivější nedílnou součástí a oporou v zodpovědném dodržení léčebného plánu i dalších chirurgických intervencí (Campbell et al. 2010).

Problematika anestezie u novorozenců

Jeden z nezávažnějších argumentů, který byl stavěn ve prospěch klasické cheiloplastiky, poukazoval na obavy z rizik a možné dlouhodobé následky anestezie u novorozeneckých dětí (Van Boven et al. 1993; Bosenberg 2014). Dle některých odborníků je třeba dbát zvýšené pozornosti na rizika anestezie u každého pacienta, nejen u novorozenců, a zejména při neurgentních zákrocích (Caravaca et al. 2021). U novorozenců je navíc riziko vázáno se zvýšenou pravděpodobností srdeční zástavy a teoretickému návratu k fetálnímu krevnímu oběhu díky nezralosti některých orgánů, především srdce, plic a jater (Bhananker et al. 2007; Hammoudeh et al. 2017). Riziko srdeční zástavy klesá po prvním roce života dítěte. V případě dětí operovaných v prvním týdnu dle časného protokolu a dětí operovaných dle klasického protokolu nebyl nalezen signifikantní rozdíl zvýšeného rizika srdeční zástavy (Bhananker et al. 2007). Dalším rizikem, na které by odborníci měli brát zřetel ačkoli je nepravděpodobné, může být u novorozenců v důsledku apoxie opětovné otevření foramen ovale a arteriálního kanálu (Galinier et al. 2008). Tyto argumenty byly postupně vyvráceny několika autory, kteří ve svých studiích popisovali operaci rtu pod celkovou anestézií u dětí starších několika hodin až dnů bez následných komplikací (Desai 1990; Kapetansky et al. 1992; Bösenberg, Kimble, 1995; Galinier et al. 2008). Případná neurotoxicita mozku u novorozenců po jednorázové dávce krátké anestezie s detekovatelnými negativními dopady na následný neurologický vývoj nebyla doposud prokázána (Petráčková et al. 2015; Grabowski et al. 2021). Naopak dle studie Zhang et al. (2021) existují podložené důkazy o přínosech při použití anestetika zvaného dexmedetomidin, mezi které autoři zařadili zlepšení pooperační bolesti bez respiračního depresivního účinku, snížení pooperační agitace při probuzení a neuroprotektivní účinek proti zánětu, oxidativnímu stresu či neurokognitivnímu poškození způsobeným sevofluranem. Jednou z hlavních obav

novorozenecké anestezie u orofaciálních rozštěpů zůstává řízení dýchacích cest a reziduální depresory dýchání, čemuž může napomoci vývin intubační techniky zohledňující rozdílné anatomické rysy různých typů orofaciálních rozštěpů (Caravaca et al. 2021). Neonatální cheiloplastika dle některých odborníků nepředstavuje závažné riziko, které by bránilo aplikaci tohoto zákroku. V případě sutury rtu neonatální anestezie představuje nízkou míru pooperačních komplikací, nezvyšuje perioperační mortalitu novorozenců, ani nezvyšuje neonatální morbiditu, pokud je novorozenci před operací řádně provedena anamnéza, jsou vyloučeny srdeční anomálie, ledvinové patologie, přidané syndromy a pokud je v rukou zkušeného dětského anesteziologa (Hammoudeh et al. 2017; Caravaca et al. 2021; Roohani et al. 2023).

Vliv neonatální sutury na růst a vývoj obličeje

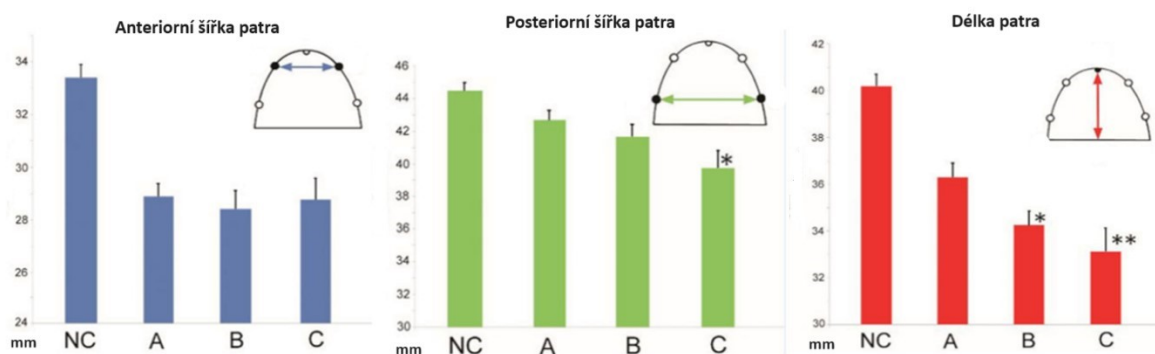
Posledním předmětem diskuzí byl vliv neonatální sutury rtu na následný růst a vývoj faciálních struktur v prvních letech života jedince a v pubertálním období. V dnešní době je již prokázán pozitivní vliv časně operace rtu na růst čelistních segmentů i patra v prvním roce života, a to jak ve směru sagitálním, tak transverzálním (Drábková, 2013; Valentová-Strenáčiková, Malina, 2016; Hoffmannova et al. 2016; Hoffmannova et al. 2018; Jaklová et al. 2020; Kožejová Jaklová et al. 2021). Ve studii Rousi et al. (2020) prokázal index u 5letých jedinců příznivé tendence růstu horní čelisti v přímé souvislosti se správnými mezičelistními vztahy po neonatální sutuře rtu a jednostupňové palatoplastice bez ortopedicko-ortodontické terapie a před podstoupením kostního štěpu. Výsledky této studie uvádějí, že v 57 % případů bude vyžadována jednoduchá ortodontická léčba, ve 24 % případů bude indikována více komplexní terapie a v 19 % případů bude vyžadována ortodontická léčba společně s chirurgickou korekcí.

Významným faktorem při formování anatomicky funkčního dentoalveolárního oblouku u jedinců po neonatální cheiloplastice je přítomnost tlaku vyvíjeného díky zjizvené tkáni, který má následně tvarovací efekt na alveolární segmenty. V případě jednostranného úplného rozštěpu tlak zjizvené tkáně působí jako svěrač na alveolární segmenty, tím dochází k přiblížení segmentů směrem k sobě a ke zmenšení šířky rozštěpové štěrbině (Mazaheri et al. 1971; Huang et al. 2002; Diah et al. 2007; Borský et al. 2012; Valentová-Strenáčiková, Malina, 2016; Hoffmannova et al. 2018; Bruggink et al. 2020). Tvarovací efekt na alveolární segmenty ovšem může negativně působit na incizní oblast, jenž může díky své poddajné

nedostatečně mineralizované novorozenecké kosti posunuta směrem posteriorním. To může mít v pozdějším věku negativní vliv na délku patra, respektive na jeho nedostatečný anterioposteriorní růst (Kotová et al. 2019). Příznivé tendence růstu anteriorní i posteriorní části patra do délky u dětí po neonatální sutuře rtu s celkovým jednostranným rozštěpem byly zaznamenány v období okolo prvního roku života jedinců před podstoupením palatoplastiky (Kožejevová Jaklová et al. 2021).

Palatoplastika typicky prováděná v 9. měsíci života jedince může přispět ke zmenšení šířky posteriorní části patra na úrovni druhých stálých molárů, zejména pokud je patro uzavřeno brzy po narození, v tomto případě po provedení neonatální cheiloplastiky (Kotová et al. 2019). Toto tvrzení koreluje s více studiemi, jenž uvádějí snížené hodnoty v posteriorní šířce patra oproti normě po provedené neonatální cheiloplastice a palatoplastice (Gundlach et al. 2013; Shi, Losee, 2015; Sakoda et al. 2017; Prado et al. 2022). Po neonatální i klasické cheiloplastice a před podstoupením operačního výkonu patra zvaného palatoplastika, jsou hodnoty posteriorní šířky patra srovnatelné s normou, v některých případech je pozorováno i mírné zvýšení. Určité zvýšení hodnot může být dáno časovou periodou probíhajícího sledování a měření, ve kterém dochází i u zdravé populace k růstu posteriorní šířky. Druhá hypotéza tohoto zvýšení uvádí, že po sutuře rtu dochází díky zvýšenému tlaku v incizní oblasti k rotaci maxilárních segmentů směrem mediálním v anteriorním úseku a směrem laterálním v posteriorním úseku (Huang et al. 2002; Hoffmannová et al. 2016; Falzoni et al. 2016; Hoffmannová et al. 2018; Bruggink et al. 2020; Jaklová et al. 2020; Kožejevová Jaklová et al. 2021). Dle Hoffmanové et al. (2016) je důležité sledovat a odlišovat růstové odchylky od operačních výkonů i v pozdějších stádiích léčby a zkoumat vliv palatoplastiky nebo sekundárního kostního štěpování na vývoj patra.

Je důležité zmínit u studie Koťová et al. (2019), že staticky významná rozdílnost posteriorní šířky a délky patra u 8letých jedinců po neonatální sutuře rtu a klasické cheiloplastice byla porovnáována se zdravými jedinci a s jedinci, kteří podstoupili cheiloplastiku v 6 měsících a palatoplastiku ve 4 letech. Na druhou stranu, lepší výsledky v délce a posteriorní šířce vykazovala klasická cheiloplastika. Výsledné porovnání třech pozorovacích oblastí na patrech u osmiletých jedinců, jenž podstoupili tři časově rozdílné operační protokoly, se zdravými jedinci lze vidět na obr. 10.



Obrázek 7: Schématické znázornění anteriorní šířky (modrá), posteriorní šířky (zelená) a délky (červená) dentoalveolárních oblouků u 8letých chlapců. Sloupce rozdělují děti na zdravé (NC), dále děti UCLP, které podstoupili cheiloplastiku v 6 měsících a palatoplastiku ve 4 letech (A), UCLP jedince po klasické cheiloplastice (B), UCLP jedince po neonatální cheiloplastice (C). Statisticky významné výsledky jsou označeny * $P < 0,05$ a ** $P < 0,01$ a byly nalezeny při porovnání se skupinou A. Převzato a upraveno od Kořová et al. (2019).

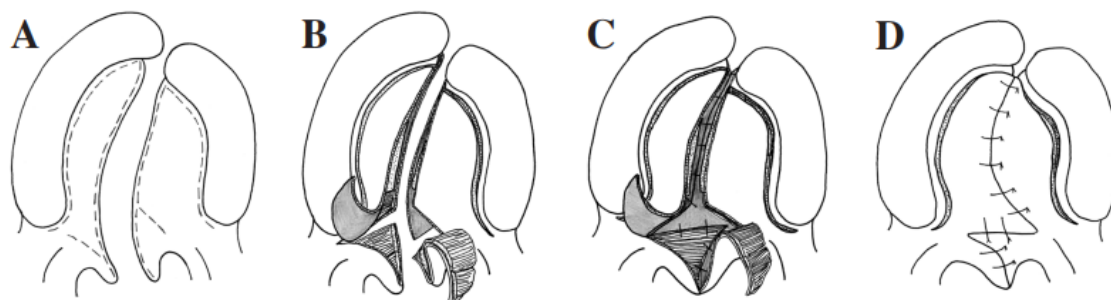
Z hlediska morfologie je obličej dítěte s jakýmkoli typem rozštěpové vady ovlivněn časnou chirurgickou intervencí sutury rtu jen minimálně. Morfologické deviace ve tvaru patra a střední obličejové části při kompletním rozštěpení, jenž byly zaznamenány Dadákovou et al. (2016) jako typické odchylky u pacientů s kompletními rozštěpy, se ve vyšších věkových kategoriích výrazně neprohlubují, což naznačuje slibný vývoj jedinců v průběhu prepubertálního a pubertálního období. Z těchto důvodů lze považovat neonatální suturu rtu za alternativní operační postup ke klasické cheiloplastice, který by svými pozitivními přínosy a slibným vývojem operovaných jedinců mohl být v budoucnu přijímán a častěji prováděn (Dadáková et al. 2016; Valentová-Strenáčiková, Malina 2016). Vliv neonatální operace na růst a vývoj obličeje v pubertálním období není dodnes zcela probádán, což je důvodem vzniku a stěžejním cílem této práce.

5.1.2. PALATOPLASTIKA

Ve druhé fázi léčebného chirurgického plánu následuje palatoplastika, tedy uzavření rozštěpové štěrbině na tvrdém i měkkém patře. Palatoplastika, neboli uzavření rozštěpové štěrbině tvrdého i měkkého patra, je v principu souhrn dvou operačních technik. Těmito

technikami jsou veloplastika a faryngofixace nebo jinak řečeno faryngoplastika. Veloplastika uzavírá rozštěpovou štěrbinu v místě kostěné části patrového oblouku (Sie, Chen 2007). Faryngofixace napravuje patologické upořádání dvou svalů jimiž jsou musculus veli palatini a musculus levator veli palatini. Korekce průběhu a úponu těchto svalů způsobí nadzvednutí měkkého patra nahoru a dozadu, což umožní uzavřít štěrbinu mezi tvrdým patrem a hltanem s následnou dilatací Eustachovy trubice. Právě velofaryngeální uzávěr a dilatace neboli rozšíření Eustachovy trubice je nezbytná pro správnou tvorbu řeči, vyrovnávání tlaku ve středním uchu a odvádění sekretu ze středoušní dutiny (Dušková et al. 2007; Téblick et al. 2019). V případě provedení obou technik během jedné operace, se jedná o jednostupňovou palatoplastiku. (Wyszynski 2002).

V ideálním případě by měla palatoplastika zajišťovat několik stěžejních cílů. Mezi takové řadíme obnovení funkce svaloviny měkkého patra, umožnění fyziologického růstu horní čelisti, vytvoření anatomicky správné funkce velofaryngeálního systému i Eustachovy trubice pro správný vývoj řeči a sluchu a nakonec dosažení ideální okluzní roviny s esteticky uspokojivými výsledky (Cassell et al. 2009; Téblick et al. 2019; Shetty et al. 2022). Dodnes neexistuje protokol, který by splňoval veškeré cíle, které by měla palatoplastika splňovat, tedy aby bylo dosaženo optimálního vývoje řeči a aby bylo zabráněno negativnímu kraniofaciálnímu růstu (Leow, Lo 2008). Dříve se odborníci názorově přikláněli spíše k jejímu oddálení, proto k jejímu provedení přistupovali v rozmezí 18 až 24 měsíců věku dítěte (Shetye, Evans 2006). Tento postup méně narušoval růst i rychlost růstu střední části obličeje, včetně vývoje horní čelisti v důsledku absence tkáňové nedostatečnosti a zjizvení po operaci v prvních letech života jedince (Kotova et al. 2019; Shetty et al. 2022). Na druhou stranu načasování palatoplastiky po fonetickém vývoji negativně ovlivňovalo vývoj řeči a způsobovalo nárůst artikulačně-kompenzačních chyb, což byl závažnější pooperační důsledek na případnou psychiku a socializaci dítěte (Shetye, Evans 2006; Lindeborg et al. 2020). V dnešní době je obecné načasování operace plánováno v rozmezí od 9. do 18. měsíce života dítěte (Lindeborg et al. 2020; Shetty et al. 2022). V České republice ale i světově je nejčastěji využívaná, osvědčená metoda s dobrými estetickými výsledky jednostupňová Furlowova dvojitě reverzní z plastika, která byla provedena i na našem vzorku pacientů a jejíž postup je zobrazen na obr. 8 (Leow, Lo, 2008; Borský et al. 2012; Téblick et al. 2019).



Obrázek 8: Postup dvojité reverzní z plastiky dle Furlowa. A) označení řezů pro následnou z plastiku, B) elevace orálně uložených laloků i svalů C) nosní muskulo – mukózní lalok je přetažen přes rozštěpovou štěrbinu, D) výsledný vzhled uzavřené orální štěrbinu. Upraveno dle Leowa and Lo, 2008.

Následný růst po uzavření patra je jednou z nejdůležitějších oblastí studia v péči o jedince postiženými orofaciálními rozštěpy. Pro tyto jedince je typické narušení růstu horní čelisti a výskyt ortodontických anomálií (Rusková et al. 2014). Sledování vývoje patra v různých věkových kategoriích, především jeho rozměry ve vertikálním směru, horizontální protruzi a růst segmentů dentoalveolárního oblouku v transverzální rovině, jsou klíčová data pro následné hodnocení vlivu jednotlivých technik a časových rovin jednotlivých operačních protokolů na vývin orofaciálních struktur (Shetty et al. 2022). Zjizvená tkáň po palatoplastice významně přispívá k omezení růstu střední části obličeje (Lindeborg et al. 2020). Celkový povrch patra po palatoplastice je u dětí s jednostranným celkovým rozštěpem užší, kratší, menší a asymetrický v porovnání s kontrolními skupinami (Okazaki et al. 1991; Kilpeläinen et al. 1996; Bugaighis et al. 2010; Rusková et al. 2014). Asymetrie patrové klenby se u rozštěpových dětí vyznačuje maximální výškou patra v přední části klenby, zatímco zadní část patrového oblouku je typicky snížena (Smahel et al. 2004; Ye et al. 2012). Toto snížení patrové plochy způsobuje nedostatek místa pro jazyk s následně doprovázející problematikou artikulace (Okazaki et al. 1991). U dětí s jednostranným rozštěpem rtu a patra je typický snížený růst alveolárních segmentů v anteriorní oblasti. Premaxila je často situována níže, a tudíž je sklon patra u dětí s rozštěpem strmější v porovnání u dětí bez rozštěpu. Toto snížení zhoršuje intermaxilární vztahy a graduje okolo nástupu puberty v souvislosti s erupcí stálé dentice, jenž často prořezává mimo zubní oblouk z důvodu nedostatku místa (Rusková et al. 2014). Předozadní rozměr alveolárního oblouku i šířkový rozměr u pater s jednostranným rozštěpem rtu a patra po palatoplastice byl zaznamenán s nižšími hodnotami, než tomu bylo u zdravých jedinců.

U šířkového rozměru byla zjištěna korelace se závažností postižení (Rusková et al. 2014). Navíc byla zaznamenána asymetrie s redukovanou výškou u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 15 let (Kilpeläinen et al. 1996; Smahel et al. 2004). Dle Ruskové et al. (2014) tvar patra vykazoval vysokou variabilitu u postižených jedinců a nekoreloval s věkem pacientů.

6. DOPLŇUJÍCÍ OPERAČNÍ ZÁKROKY

Kromě již výše zmíněných výhod existuje ještě jeden významný benefit, který neonatální cheiloplastika poskytuje, takzvaná modelace nasální asymetrie. Nosní chrupavka v neonatálním období disponuje vysokou mírou plasticity. Důvodem je zvýšená hladina kyseliny hyaluronové, která je přítomna díky zvýšené cirkulaci mateřského estrogenu v krevním oběhu dítěte v prvních 6 týdnech (Jaiswal et al. 2024). Pokud je tato schopnost využita nasální korekcí při neonatální cheiloplastice výsledný efekt se více přiblíží fyziologické morfologii nosu, než je tomu u klasického protokolu. Navíc časný zásah do chrupavčité tkáně zastaví progresivitu deformace nosu (Hammoudeh et al. 2017). I přes to stále platí, že sekundární rhinoplastika je neúčinnější metoda využívaná k opravě perzistujících deformit nosu, ačkoli snahy o zlepšení výsledků po primární modelaci snižují četnost sekundárních oprav a tím i snižují celkové náklady na zdravotní péči (Alfeerawi et al. 2023). Druhá korekční metoda, která může být dětem s celkovými rozštěpy indikována je faryngofixace. Nutnost podstoupení sekundární opravy velofaryngeálního uzávěru se v průměru pohybuje u zhruba 10-30 % operovaných jedinců. K faktorům zvyšující incidenci velofaryngeální insuficience po primární opravě patra jsou řazeny rekonstrukce patra prováděné po 18 měsíci života jedince a submukózní rozštěpy patra (Cugno, Sommerlad 2022; Jung et al. 2024). Rekonstrukce alveolárního výběžku autologním kostním štěpem je považována za standartní operativní výkon, indikovaný a prováděný u většiny pacientů s celkovým orofaciálním rozštěpem. Hlavními cíli tohoto zákroku jsou obnovení kontinuity maxilárního zubního oblouku, stabilizace segmentů horní čelisti, obnovení správných mezičelistních vztahů a poskytnutí dostatku kostní tkáně pro zavedení zubního implantátu (Walia 2011; Kaura et al. 2018).

6.1. FARYNGOFIXACE

Za úspěšné provedení palatoplastiky lze považovat vytvoření uzávěru, který odděluje orofarynx a nasofarynx bez pozdější tvorby oronasálních píštělí, s minimálním vlivem na následný růst obličejových struktur a především usnadňujícího sání a tvorbu řeči dítěte (Dao, Goudy 2016; Nam 2018). Při vývoji řeči u dítěte s kraniofaciální deformací hraje stěžejní roli schopnost uzavírat velofaryngeální otvor, tedy schopnost oddělovat ústní a nosní dutinu během mluvy. V případě, že tato schopnost chybí, nazýváme tento stav jako velofaryngeální insuficienci (Nam 2018). Správná funkce velofaryngeálního uzávěru je stěžejní předpoklad pro tvorbu správné rezonance a fonace při tvorbě řeči (Skoog 1965).

Léčba a monitorování dysfunkce velofaryngeálního uzávěru by měla probíhat pod dohledem zkušeného logopeda přibližně od 3 let věku (Kuehn, Henne 2003; Worley et al. 2018). K objektivnímu posouzení řeči jedince je zapotřebí testování a následné vyhodnocování funkce velofaryngeálního uzávěru za pomoci nasometrie, nosní endoskopie nebo videofluoroskopie. Výsledky logopedických vyšetření by měly udávat směr léčebného plánu, který může být buďto chirurgický nebo konzervativní v podobě logopedicko-protetické terapie (Worley et al. 2018). V případě chirurgické léčby je důležité zmínit, že neexistuje jednotný univerzální léčebný postup (Reiter et al. 2011). Z hlediska výběru chirurgických metod velofaryngoplastiky či faryngofixace je vhodné zmínit dvě nejpoužívanější, jimiž jsou faryngeální lalok s horní stopkou a sfinkteroplastika (Ysunza et al. 2004).

6.2. REKONSTRUKCE ALVEOLÁRNÍHO VÝBĚŽKU KOSTNÍM PŘENOSEM

Jednou z nastávajících fází terapeutického operačního protokolu u pacientů s rozštěpovou vadou je takzvaná osteoplastika neboli aplikace autologní spongiózní kosti do místa rozštěpové štěrby (Dušková et al. 2007; Vuletić et al. 2014). Místem odebíraného štěpu je nejčastěji hřeben kyčelní kosti. Mezi přednostní cíle tohoto zákroku patří: nastolení kontinuity dentálního i patrového oblouku díky uzavření rozštěpového defektu horní čelisti, maximalizace kostní denzity sloužící jako opora zubů v zubním oblouku, stabilizace maxilárních segmentů společně s ortodontickou léčbou, eliminace oronasálních fistulí, podpora alárních chrupavek nosních křídel, rekonstrukce ideální morfologie chrupu horní

čelisti a poskytnutí dostatku kosti v případě umístění zubního implantátu (Vuletić et al. 2014; Kaura et al. 2018).

SEKUNDÁRNÍ ŠTĚPOVÁNÍ

Sekundární štěpování bylo jako ortodonticko-chirurgický postup poprvé prezentováno v roce 1972 doktory Boyneem a Sandsem. Bylo zjištěno, že odložení operačního výkonu do období smíšené dentice před erupcí stálého špičáku má pozitivní vliv na stabilizaci maxilárních segmentů (Kawakami et al. 2004; Vuletić et al. 2014). Právě období smíšené dentice je ideální dobou k doplnění kostního štěpu, protože maxila je metabolicky i růstově nejvíce aktivní a tudíž je dobrým lůžkem pro příjem doplňované spongiózy (Dušková et al. 2007; Kaura et al. 2018). Ortodontická léčba probíhá před i po chirurgickém výkonu. V průběhu této léčby je zapotřebí vyrovnat postavení jednotlivých zubů v zubním oblouku, upravit tvar a velikost zubních oblouků i jejich vzájemný vztah a upravovat typ a hloubku skusu (Habel et al. 1996; Dušková et al. 2007). Zárok je nejčastěji prováděn okolo 7 až 9 let, v některých případech i okolo 9 až 11 let, kdy je nutné rozšíření dentálního oblouku a vyčkání na vytvoření alespoň $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ kořene špičáku (Kaura et al. 2018; Brudnicki et al. 2023). V případě střední obličejové etáže a maxilárního dentální oblouku nebyly pozorovány signifikantní negativní účinky ani jiné nepříznivé efekty na následný růst (Habel et al. 1996). Ve spolupráci s ortodontickou léčbou může mít kostní štěpování efektivní dopad na následný transverzální růst zubního oblouku (Callenfels et al. 2023).

6.3. SEKUNDÁRNÍ DEFORMITY NOSU

Sekundární deformity nosu i rtu u pacientů s celkovým orofaciálním rozštěpem, spadají pod kosmetické procedury plastické chirurgie (Pawar, Wang 2014). Na sekundárních deformitách nosu se podílí faktory jako je vrozená anatomická deviace septa, přítomnost zjizvené tkáně po předchozích zákrocích a vliv růstu (Dušková et al. 2007; Pawar, Wang 2014). U korekce deformit nosu je zapotřebí repozice, redistribuce, remodelace a doplnění tkání jako je kost pro skeletální podporu či chrupavka za pomoci autologních štěpů (Dušková et al. 2007). Primární oprava je dnes považována za standart v péči o nemocné a je prováděna společně se suturou rtu. Během primárního zákroku je snaha docílit uzavření nosního dna a prahu, provést repozici do symetrického postavení nosní štěrby spolu s její dolní

postranní chrupavkou (Pawar, Wang 2014). Načasování korekcí sekundárních deformit nosu je zpravidla prováděno buď jako střední rhinoplastika ve věku 4 až 12 let anebo jako definitivní rhinoplastika po ukončení vývoje střední obličejové etáže, což je u dívek ve věku 14 až 16 let a u chlapců ve věku 16 až 18 let (Cuzalina, Jung 2016). Střední rhinoplastika je prováděna v období před dokončením růstu obličejové části, a to buď s revizí opravy rtu nebo spolu s autologní transplantací kosti. Typicky se jedná buď o dosažení symetrie nebo o nápravu závažné nosní obstrukce (Pawar, Wang 2014; Cuzalina, Jung 2016). Definitivní rhinoplastika je zákrok invazivnější a jedná se o jeden z posledních operačních výkonů, který pacienti s rozštěpovou vadou podstupují (Habel, Sell, Mars 1996).

7. ORTODONTICKÁ LÉČBA

Náplní ortodontické, respektive čelistně ortopedické léčby je náprava anomálního postavení jednotlivých zubů, skupin zubů, tvaru nebo velikosti zubních oblouků, vzájemného postavení zubních oblouků proti sobě a hloubky skusu (Dao, Goudy 2016; Onah et al. 2020; Parsaei et al. 2020). V případě orofaciálních rozštěpů postihujících obličejový skelet dítěte, jak na úrovni dentoalveolární, tak i na úrovni skeletální, je ortodontická terapie součástí interdisciplinární strategické léčby. Ortodontický léčebný plán podřizován rekonstrukčnímu chirurgickému plánu (Alqadi et al. 2023). Ortodontická léčba provází jedince s rozštěpovou vadou od narození do kompletní výměny stálé dentice včetně ukončení růstu orofaciální oblasti. Ideální čas pro zahájení léčebného plánu z hlediska ortodoncie je období nejaktivnějšího růstu orofaciální oblasti (Kamínek et al. 2014). Tímto obdobím je myšlena výměna mléčného chrupu za stály chrup, jenž probíhá ve dvou fázích. První fáze výměny probíhá od 6 do 9 let, kdy dochází k erupci stálých řezáků a prvních stálých molárů. Druhá fáze probíhá od 9 do 12 let, kdy dochází k erupci stálých špičáků, třenových zubů a druhých stálých molárů (Klepáček, Mazánek 2001; Kamínek et al. 2014). Závěrečná fáze ortodontické terapie je realizována v časně dospělosti ve spolupráci se stomatologickou protetikou (Kamínek et al. 2014; Parsaei et al. 2020; Dudding et al. 2023).

První ortodontická intervence může nastat v prvních dnech života jedince, ještě před podstoupením chirurgické korekce rtu, takzvaně před klasickou cheiloplastikou (Madahar et al. 2013). Cíl léčby je soustředěn na sblížení alveolárních segmentů, formaci či tvarování nasální asymetrie, částečnou repozici premaxily směrem anterioinferiorním a změnu polohy jazyka. Jazyk často působí jako negativní činitel v prohlubování deviace segmentů či

způsobuje obtíže při dýchání a polykání (Papay et al. 1994; Kamínek et al. 2014; Parsaei et al. 2020; Francisco et al. 2022). K nápravě takového stavu jsou nejčastěji používány patrové krycí desky mobilizující patrové segmenty, elastické pásky anebo jednoduché krycí desky fixované extraorálně (Cash, 2012; Francisco et al. 2022; Prasad et al. 2022). V případě neonatální cheiloplastiky se časná ortopedicko – ortodontická léčba neprovádí.

Po palatoplastice neboli rekonstrukci patra jsou zhotoveny pružné nebo rigidní krycí dlahy, jenž napomáhají v mobilizaci tkání a usnadňují hojící proces pooperační rány (Dušková et al. 2007). Úlohou ortodoncie v předškolním věku dítěte je především včasná diagnostika dentálních anomálií ať už numerického či morfologického charakteru, popřípadě extrakce nadpočetných či malformovaných zubů (Madahar et al. 2013; Parsaei et al. 2020). Ve věku 4 až 6 let může být dle individuálních potřeb přistoupeno k aktivní ortodontické intervenci, přednostně u dětí, které disponují výrazným velikostním nepoměrem horní a dolní čelisti v sagitální rovině nebo u dětí s hlubokým obráceným skusem ve frontálním úseku (Dušková et al. 2007; Cash 2012; Parsaei et al. 2020). K léčbě jsou běžně indikovány funkční ortodontické aparáty nebo aparáty typu patrové desky za účelem podpory růstu hypoplastické oblasti horní čelisti, zmenšení nepříznivé rozdílnosti poměrů skusu a zabránění mediálního kolapsu maxilárních segmentů (Dušková et al. 2007).

V průběhu výměny mléčné dentice za stálou je ortodontická léčba prakticky indikována u všech typů rozštěpů na rozdíl od předchozí časné intervence (Kamínek et al. 2014; Parsaei et al. 2020). Ve věku od 6 do 9 let, tedy v 1. fázi výměny chrupu je korigována erupce stálých řezáků, zajištěn překus horních řezáků přes dolní, rozšíření horní čelisti pro pozdější implantaci kostního štěpu a je plánován tvar i velikost zubních oblouků (Dušková et al. 2007; Kamínek et al. 2014; Parsaei et al. 2020). Toto období je zcela zásadní k určení definitivní podoby terapeutického plánu a k řešení defektu dentice po morfologické a funkční stránce (Cash 2012; Watted, Muhamad 2021). Dále je vyžadováno zachování mezery ve frontálním úseku v místě defektu pro pozdější období rekonstrukce dentice za pomoci protetické či implantologické náhrady (Kamínek et al. 2014). Z hlediska vytvoření optimálního nastavení mezičelistních vztahů je zapotřebí diferencovat terapii u jednotlivých pacientů pro případ využití pozdější ortognátní chirurgie (Watted, Muhamad 2021). K dosažení požadovaných výsledků při takto stanovených cílech jsou využívány aktivní ortodontické tahy za pomoci modifikovaných patrových desek v kombinaci s parciálními fixními aparáty (Dušková et al. 2007; Cash 2012). Navíc může probíhat úzká spolupráce ortodoncie s chirurgií, poněvadž může být dle chirurgického plánu indikována autologní

transplantace spongiózní kosti do místa rozštěpové štěrbině, jenž slouží k uzavření defektu a napomáhá řízené erupci zubů do zubního oblouku (Dudding et al. 2023). V případě přítomnosti oronasální píštěle je možné provést ortodontické rozšíření patra a defektu pro snadnější technické uzavření oronasální komunikace (Madahar et al. 2013; Dao, Goudy 2016).

V průběhu 2. fáze výměny chrupu okolo 9 až 12 let dochází ke kompletizaci stálé dentice a k prepubertálnímu růstovému spurtu, jenž má za následek prohloubení nefyziologického postavení mezičelistních vztahů, zvýraznění maxilární růstové nedostatečnosti oproti dolní čelisti a zhoršení dosavadního ortodontického výsledku (Dušková et al. 2007; Cash 2012; Watted, Muhamad 2021). Při léčbě se uplatňují především fixní a snímatelné ortodontické aparáty (Kamínek et al. 2014). V tomto období dochází k plánování léčby defektu dentice jako je uzavírání mezer nebo způsob náhrady chybějících zubů, dále tvar, velikost a vzájemný vztah zubních oblouků (Cash 2012; Parsaei et al. 2020). V případě odložení osteoplastiky do pozdějšího věku je zákrok prováděn v tomto období je potřeba tomu přizpůsobit ortodontický plán. Rovněž je zapotřebí vzít v úvahu možnost ortognátní chirurgické úpravy, poněvadž ortodontická příprava na tuto operaci je zcela odlišná od běžného postupu dentoalveolární kompenzace (Dušková et al. 2007; Madahar et al. 2013; Watted, Muhamad 2021; Dudding et al. 2023).

U adolescentů a mladých dospělých s ukončeným orofaciálním růstem je ortodontická léčba vedena s cílem napravit dosavadní okluzní nedostatky, vytvořit a definitivně udržet nastolené anatomické poměry před definitivní protetickou náhradou (Markovic 1986; Dušková et al. 2007; Parsaei et al. 2020). Nejvyužívanějším řešením z hlediska protetické náhrady chybějících zubů je fixní můstek, jenž působí jako retenční faktor zajišťující stabilitu dosaženého výsledku (Madahar et al. 2013; Watted, Muhamad 2021). V případě indikace ortognátní chirurgické nápravy je vyžadována aktivní předoperační ortodontická terapie rok před datem stanoveného plánovaného výkonu (Cash 2012; Dudding et al. 2023). Ortognátní chirurgický zákrok může být indikován u jedinců, jejichž faciální růst byl dokončen a u nichž došlo buď k recidivě hypoplastické horní čelisti v důsledku ranných chirurgických zásahů anebo se jedná o jedince s vážnými skeletálními deformitami (Madahar et al. 2013; Parsaei et al. 2020; Dudding et al. 2023).

8. OBORY DOPROVÁZEJÍCÍ CHIRURGICKOU LÉČBU

Poněvadž je tato diplomová práce zaměřena na vliv neonatální cheiloplastiky u chlapců s celkovým jednostranným rozštěpem procházejících pubertálním obdobím, je vhodné zmínit i podpůrné léčebné obory k chirurgickým korekcím doprovázející tyto jedince od útlého věku až do jejich dospělosti. Mezi takové obory jsou řazeny především psychologie, audiologie, foniatrie a logopedie (Sell et al. 2021). Psychologická intervence u dětí s rozštěpovou vadou je již podrobně popsána v předchozí podkapitole u výhod a nevýhod neonatální sutury rtu, a proto zde nebude rozepsána.

8.1. AUDIOLOGIE

Jednou z nejzávažnějších komplikací, se kterou se potýká přes 90 % dětí s rozštěpem patra před prvním rokem života je otitis media secretorica (Shaffer et al. 2017; Jurovčík et al. 2020). Tato anomálie je také nejčastější příčinou nedoslýchavosti, která při svém dlouhodobém chronickém působení může vést až k přechodným ztrátám sluchu, jenž mají negativní vliv na následný rozvoj jazykových, sociálních a behaviorálních dovedností (Shaffer et al. 2017; Kitaya et al. 2023). Problematika tohoto onemocnění společně s léčbou doprovází jedince s rozštěpy patra v různých mírách závažnosti po celý jejich život, a to i přes pozitivní přínos palatoplastiky, u které bylo prokázáno snížení četnosti onemocnění a zlepšení funkce Eustachovy trubice (Acharya et al. 2021; Kotaška et al. 2021).

Sekretická otitida středního ucha je způsobena přítomností sekretu ve středouší a v mastoideálním systému (Kotaška et al. 2021; Frisina et al. 2023). Samotná přítomnost sekretu je zapříčiněna sníženým tlakem ve středoušní dutině, kde dochází k vsřebávání vzduchu sliznicí a následně k její metaplazii v důsledku dlouhodobé virové, bakteriální či alergické zánětlivé iritace (Dušková et al. 2007). V případě orofaciálních rozštěpů je tato patologie způsobena dysfunkcí otevíracího mechanismu Eustachovy trubice z důvodu hypoplasie či patologické inzerce palatálních svalů (Tengroth et al. 2017). Při absenci léčby přechází otitida do chronického stavu. V pozdějších stádiích může dojít k ireverzibilní ztrátě sluchu, zvláště při vzniku retrakčních kapes, choleastomových granul nebo slizničních cyst (Kotaška et al. 2021; Frisina et al. 2023). Přítomnost sekretu ve středoušní dutině lze zachytit pomocí diagnostických vyšetření jako je otomikroskopie nebo vysokofrekvenční tympanometrie již u novorozenců, v obou uších bez ohledu na postiženou stranu (Dušková

et al. 2007; Jurovčík et al. 2020). Kotaška et al., (2021) navíc udávají, že vyšší koncentrace kyseliny hyaluronové ve výpotku naznačuje příznivější průběh sekretické otitidy bez pozdější potřeby tympanostomie.

Léčba je v dnešní době prováděna formou medikamentózní, fyzikální anebo chirurgické intervence. V případě farmakologického přístupu jsou podávány antibiotika, antihistaminika či dekonescencia (Harmes et al. 2013; Schilder et al. 2017). Fyzikální přístupy spočívají v aktivní nebo pasivní aeraci středoušní dutiny transtubulárně (Tengroth et al. 2017). K chirurgické léčbě je přistoupeno v případě přítomnosti sekretické otitidy po dobu delší 3 měsíců, což je považováno za signifikantní dobu trvání podmiňující rozvoj závažnějších stádií tohoto onemocnění. (Werker et al. 2018; Partycka-Pietrzyk et al. 2023).

8.2. FONIATRIE

Foniatrická péče o nemocného jedince s rozštěpovou vadou disponuje nejrozšířenějším a nejucelenějším náhledem co týče problematiky vývoje řeči ve všech aspektech, proto je vhodné, aby foniatr koordinoval celkový léčebný plán, a to interdisciplinárně z hlediska stavu sluchu, hlasu a řeči (Dvořák et al. 2009). Foniatrická léčba by měla zahrnovat koordinaci a stanovení terapeutického plánu lékařských i nelékařských oborů, komplexní péči v rozvíjení verbální komunikace, včasnou diagnostiku opoždění vývoje řeči, stanovení příčiny komplikující vývoj řeči, včasné podchycení neadekvátních výchovných či edukačních přístupů rodiny (Škodová, Jedlička 2003; Dušková et al. 2007). Je ovšem třeba mít na paměti, že výsledek terapeutického působení na vývoj řeči je zajištěn pouze při úzké spolupráci s klinickým logopedem (Škodová, Jedlička 2003). V první fázi celkové léčby okolo 3 až 6 měsíců dítěte je žádoucí absolvovat audiologická vyšetření a také započít pravidelnou docházku s klinickým logopedem. V druhé fázi po operaci patra probíhá opakovaná diagnostika sluchu a hlasu (Dušková et al. 2007). U hlasu je nejvíce kontrolována funkce velofaryngeálního uzávěru (Jahanbin et al. 2014; Pitkänen et al. 2022). Hlavním problémem u orofaciálních vad je rozštěpová šterbina narušující, jak morfologii obličeje včetně rezonančních dutin, tak správnou funkci mluvidel. To má za následek alteraci hlasu a artikulace (Segura-Hernández et al. 2019).

8.3. LOGOPEDIE

U dětí s orofaciální rozštěpovou vadou lze sledovat opoždění vývoje verbálního i nonverbálního projevu. Hlavní příčinou jsou typické komplikace spojené s rozštěpovým defektem patra jako je porucha sluchu, anomální postavení zubů a hypoplazie horní čelisti, přítomnost velofaryngeální insuficience, oronasální komunikace nebo psychosociální řečová deprivace (Dušková et al. 2007). Porucha verbální komunikační schopnosti dítěte často pramení z technické neschopnosti vytvořit jednotlivá slova (Kerekrétiová 2009). Porucha nonverbální komunikace je znatelná především v oblasti mimiky, kde je patrná zhoršená pohyblivost horního rtu v důsledku zjizvené tkáně (Dušková et al. 2007). V případě přítomnosti orofaciální vady dochází u jedince ke kompenzačním pohybům mimických svalů, jenž mají zabránit úniku vzduchu při verbálním projevu (Kummer 2014). Přímá logopedická léčba je obvykle zahájena v průměru okolo 3 roku života dítěte a probíhá do dospělosti (Sell et al. 2021). Zahrnuje včasnou diagnostiku jednotlivých poruch řeči, motivaci ke zlepšení mluveného projevu a výběr vhodné terapeutické metody (Sovák 1978). Ranná logopedická péče zajišťuje správný vývoj řeči po obsahové stránce a s pomocí rodičů pracuje na individuální problematice vývoje řeči jejich dítěte (Klenková 2006). Po 3 roce života je stěžejní docílit správné výslovnosti jednotlivých hlásek na odpovídající artikulační místa (Škodová, Jedlička 2003; Dušková et al. 2007). Zdokonalení činnosti velofaryngeálního uzávěru je dosaženo průpravnými cvičeními jako jsou masáže měkkého patra, dechová, foukací, polykací a sací cvičení ve formě her. V některých případech je zapotřebí podstoupit chirurgickou nápravu velofaryngeální insuficience (Kummer 2011; 2014; Sell et al. 2021). V současné době děti s palatolálií či jinými poruchami řeči dosahují potřebné komunikační úrovně ještě v předškolním věku (Bessell et al. 2013; Rezaei et al. 2020).

II. PRAKTICKÁ ČÁST

1. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Stěžejním cílem této diplomové práce je zhodnocení růstu a vývoje patra u jedinců mužského pohlaví v adolescentním věku s jednostranným celkovým rozštěpem rtu a patra, kteří podstoupili neonatální cheiloplastiku a následně zhodnotit rozdíly v růstu a vývoji s kontrolní skupinou stejně starých zdravých jedinců. Longitudinální sledování a analýza pater, jež procházela pubertálním vývojem je rozdělena do dvou věkových kategorií (12 let a 15 let). Výsledky jedinců s rozštěpem budou porovnány s kontrolním vzorkem stejně starých zdravých jedinců. Výsledné porovnání umožní získat zásadní informace o vlivu neonatální cheiloplastiky společně s provedenou palatoplastikou, osteoplastikou a ortodontickou léčbou na růst a vývoj patra v pubertálním věku.

V rámci anamnézy sledovaného vzorku byly stanoveny následující cíle:

1. Zhodnotit růst a vývoj pater u chlapců s jednostranným celkovým rozštěpem v pubertálním období ve dvou věkových kategoriích (12 a 15 let) a následně zhodnotit rozdíly v růstu a vývoji patra postižených jedinců s kontrolní skupinou zdravých jedinců ve stejném věkovém rozmezí.
2. Vytvořit pilotní studii na longitudinální růst patra u chlapců s jednostranným celkovým rozštěpem v období puberty ve věku 12–15.
3. Sledovat variabilitu a morfologické změny na patrech postižených i zdravých jedinců metodami geometrické a klasické morfometrie a následně zhodnotit rozdíly mezi oběma skupinami.

V souladu s nastavenými cíli byly formulovány následující hypotézy:

1. Anterioposteriorní růst patra bude statisticky významně nižší u postižených jedinců, než je tomu u stejně starých zdravých jedinců.
2. Anteriorní a posteriorní šířka patra bude statisticky významně snižena v porovnání se stejně starými zdravými jedinci.
3. U zdravých jedinců bude variabilita morfometrických změn na patrech nižší a u nemocných se bude variabilita postupně snižovat vlivem léčby.

2. MATERIÁL

Tato diplomová práce je založena na transverzálních a longitudinálních datech, jež následně podléhají morfometrické analýze. Ke sběru dat byly využity 3D skeny pater, jež byly snímány u dětí mužského pohlaví s levostranným celkovým rozštěpem v adolescentním věku a dále byly naskenovány sádrové odlitky stejně starých zdravých jedinců bez přítomnosti malformace patra či jiných přídatných onemocnění, které by mohli narušovat jeho morfologii. Veškerá data pochází z české populace. Sběr dat probíhal u zdravých jedinců v rozmezí let 1975–2004 a u jedinců s rozštěpovou vadou v rozmezí let 2021–2023. Rozštěpový vzorek dětí byl následně rozdělen do dvou věkových kategorií. Do první věkové kategorie byli zařazeni chlapci ve věku 12 let, u nichž bylo pubertální růstové zrychlení na svém počátku. Následně byl stejný vzorek chlapců snímán o tři roky později ve věku 15 let, u nichž dosáhlo pubertální růstové zrychlení svého vrcholu. V této práci byly z analýzy vyloučeny skeny zdravých jedinců ženského pohlaví, skeny s četnou hypodoncií, dále skeny s poškozenou trojúhelníkovou sítí a jedinci cizí státní příslušností.

Tabulka 1: Věkové skupiny uvedené v rocích a počet jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem (UCLP) a zdravých jedinců použitých v jednotlivých kategoriích.

	UCLP 12 LET	ZDRAVÍ 12 LET	UCLP 15 LET	ZDRAVÍ 15 LET
MIN. VĚK (ROKY)	10,5	11,0	14,3	14,1
MAX. VĚK (ROKY)	13,1	12,9	16,2	15,7
PRŮMĚRNÝ VĚK (ROKY)	11,9	11,5	14,9	14,7
POČET JEDINCŮ VE SKUPINĚ	20	23	8	23

Neonatální cheiloplastika byla provedena u naší skupiny jedinců v průměru 4,5 den života novorozence dle operačního postupu dle Tennisona. Palatoplastika byla provedena v 9. měsíci života dítěte Furlowovou metodou jednostupňové dvojité reverzní z plastiky. V případě kostního štěpování bylo k zákroku přistoupeno v průměru v 11 letech dítěte.

Veškeré chirurgické výkony byly provedeny panem MUDr. Jiřím Borským PhD. Ve fakultní nemocnici Motol. Ortodontický léčebný plán je podřizován rekonstrukčnímu chirurgickému plánu a provází jedince nejintenzivněji v období nejaktivnějšího růstu orofaciální oblasti, což je zhruba od 6–12 let věku dítěte. Docházení na pravidelné prohlídky, dodržování ortodontického léčebného plánu a spolupráce jednotlivých pracovišť jsou zcela stěžejní faktory pro následnou morfologii, správný růst a vývoj patra i dentálních oblouků. Tyto faktory jsou v našem vzorku zkoumaných jedinců individuální, poněvadž náš soubor nesdílel jednotné ortodontické pracoviště mohou se jednotlivé ortodontické léčebné postupy lišit a tím i ovlivňovat výsledné hodnoty. Dle jednotlivých 3D skenů byla ortodontická terapie přítomna u 10 jedinců již ve věku 12 let, u 4 jedinců započala ve věkovém rozmezí od 12 do 15 let, u 1 jedince nebyla ortodontická terapie zaznamenána žádná. U zbylých 5 nebyla ortodontická terapie zaznamenána ve věku 12 let a ve věku 15 let nedošlo k longitudinálnímu sledování, tudíž nelze z našich nálezů určit, zdali nějaká ortodontická léčba v pozdějším věku u těchto jedinců proběhla.

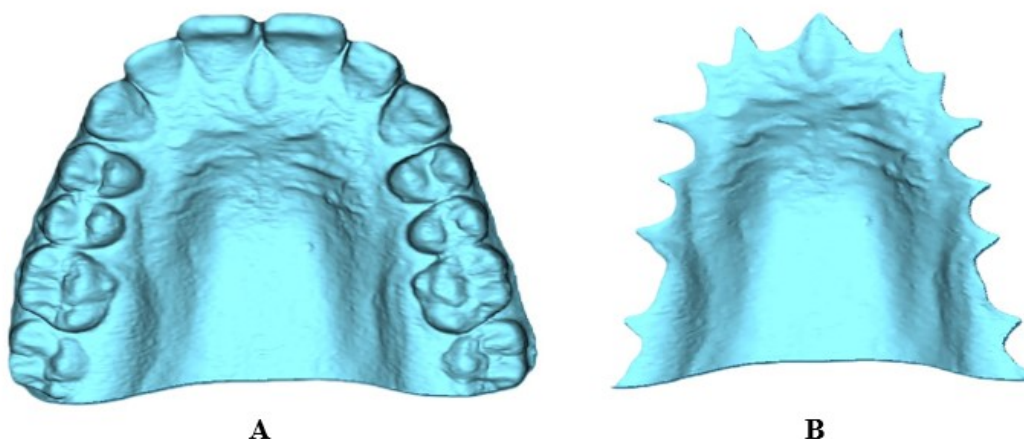
3. METODY

3.1. AKVIZICE A ÚPRAVA DAT

Vstupními materiály byly sádrové dentální odlitky pater zdravých jedinců a 3D skeny pater UCLP jedinců. Sádrové odlitky pater byly poté podrobeny digitalizaci za využití třídímního laserového skeneru Roland LPX (od výrobce Roland DG, Hamamatsu, Japan), která pracoval se softwarem Dr. Picza 3 (Roland DG) a dosahoval rozlišení 200 μ m. Proces skenování probíhal na rotačním kotouči, jenž umožnil postupné mapování povrchu odlitku. Dopad laserových paprsků nejprve směřoval kolmo na okluzní rovinu odlitku a následně byly skenovány oblasti, které nebyly dostupné paprskům při původním postavení. K dosažení kompletního snímání bylo nutné odlitek pootočit o zhruba 45°. Tímto způsobem bylo dosaženo důkladného a detailního zachycení topografie sádrového modelu patra. Třídímní skeny pater u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem byly zhotoveny na bezdrátovém intraorálním skeneru 3shape Trios 4 (od výrobce 3shape). Následně byla digitalizovaná data exportována do formátu STL za pomoci konverzního TRIOS softwaru 19.2. Skener 3shape Trios 4 využívá výkonnou technologii více-čárového modrého LED světla a je vybaven čtyřkamerovým uspořádáním, které umožňuje zachycení

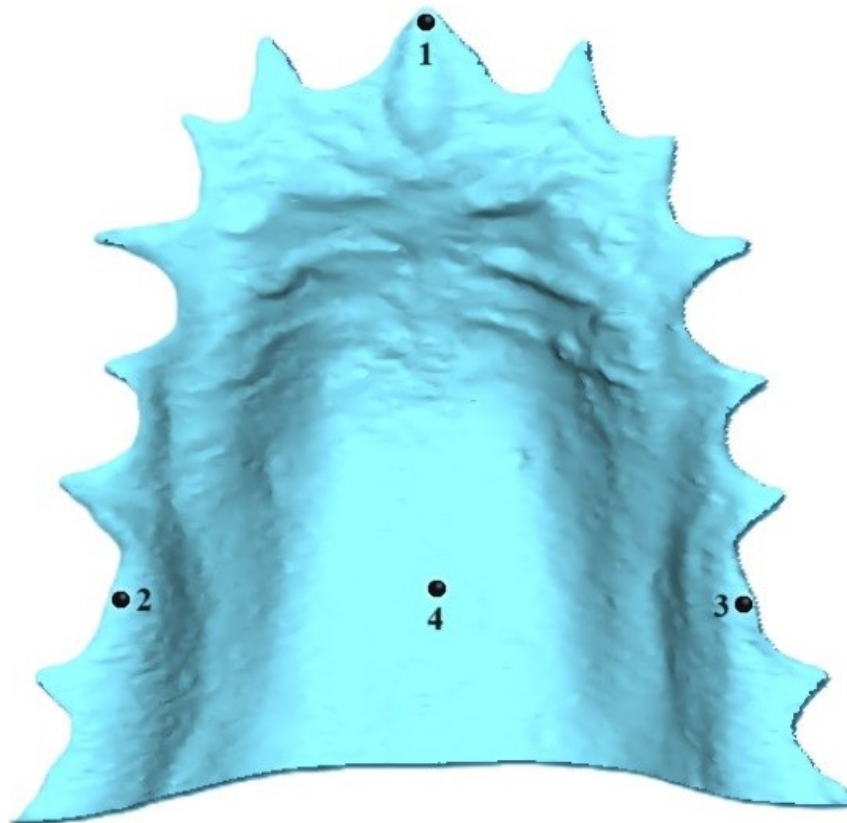
obrazů vysokého rozlišení. K tomu také využívá umělou inteligenci. Výrobce udává rychlost sekvenování až 3000 2D obrazů za sekundu (Ceolin Meneghetti et al. 2023). Rozlišení u 3shape Trios 4 3D intraorálních skenerů není možné snadno definovat. Důvodem je práce s rekonstrukcí obrazu do trojúhelníkových sítí, které probíhají na základě algoritmu, kde je možné nastavit různé úrovně detailnosti. Výrobce predeterminuje tyto algoritmy tak, aby byl výsledný sken klinicky použitelný a splňoval tak potřebnou úroveň pro následnou diagnostiku i léčbu (Ceolin Meneghetti et al. 2023). Dle literatury je klinicky akceptovatelná přesnost stanovena v rozmezí 50 až 120 μm , nebo dokonce méně. Tento parametr je skenerem 3shape Trios 4 splněn v několika studiích (Amornvit et al. 2021; Schmalzl et al. 2023; Meneghetti et al. 2023).

Skeny sádrových odlitků byly upraveny v programu Pixform (od výrobce Roland DG). Následně byly společně s 3D skeny UCLP jedinců upravovány v programu RapidForm XOS 2006 (od výrobce INUS Technology, Inc, sídlící v Soulu, Jižní Korea). Úpravy skenů jsou patrné na obrázku č. 9. Software RapidForm XOS 2006 byl využit k nutným úpravám skenů, mezi něž lze zařadit ořez nadbytečných oblastí v podobě dentice, uzavření menších otvorů vzniklých v důsledku absence dat při skenování některých ploch a očištění skenů od některých částí ortodontických aparátů, například ortodontických kroužků, drátků či dokonce celého aparátu v podobě hyraxu. Očištění skenů o výše zmíněné artefakty je nezbytné provést z důvodu zamezení možného zkreslení povrchu patra při prováděných analýzách.

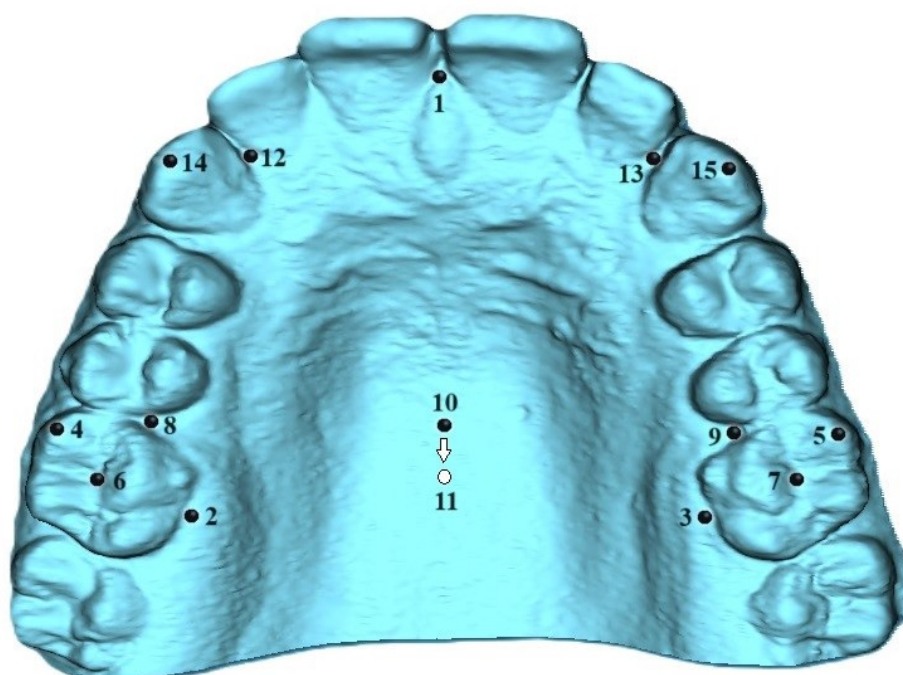


Obrázek 9: A) sken patra se zuby (bez ořezání), B) sken patra zbavený dentice.

Finální manipulace se skeny byly prováděny v programu Morphome3cs. Pro následnou aplikaci analýz bylo zapotřebí manuálně nanést předem stanovený počet referenčních bodů, takzvané landmarky. Landmarky slouží k zarovnání polygonových sítí na sebe u všech modelů pater. Počet landmarků a jejich rozmístění bylo odlišné jak pro geometrickou morfometrii, tak pro klasickou morfometrii. Pro analýzy v geometrické morfometrii byly zvoleny 4 referenční landmarky (obr. 10), jejichž umístění bylo následovné: 1. anteriorně položený bod na papile mezi středními řezáky, 2. a 3. střed palatinálního okraje alveolárních výběžků stálých molárů, 4. bod ležící uprostřed klenby patra na protínající se spojnici 2. a 3. bodu s kolmo položenou přímkou 1. bodu (Kožejová Jaklová et al. 2023). Pro účely klasické morfometrie bylo zvoleno až 15 referenčních bodů (obr. 11), jejichž definice umístění jsou uvedeny v tabulce č. 2. Umístění referenčních bodů pro klasickou morfometrii bylo definováno dle zvolených lineárních rozměrů, které byly převzaty z několika studií (Al-Gunaid et al. 2008; Golshah et al. 2022; Callenfels et al. 2023).



Obrázek 10: Exemplární model patra s ručně nanesenými 4 referenčními landmarky, sloužící pro analýzy v geometrické morfometrii.



Obrázek 11: Exemplární model patra s ručně nanesenými 15 referenčními landmarky, sloužící pro lineární rozměry v klasické morfometrii.

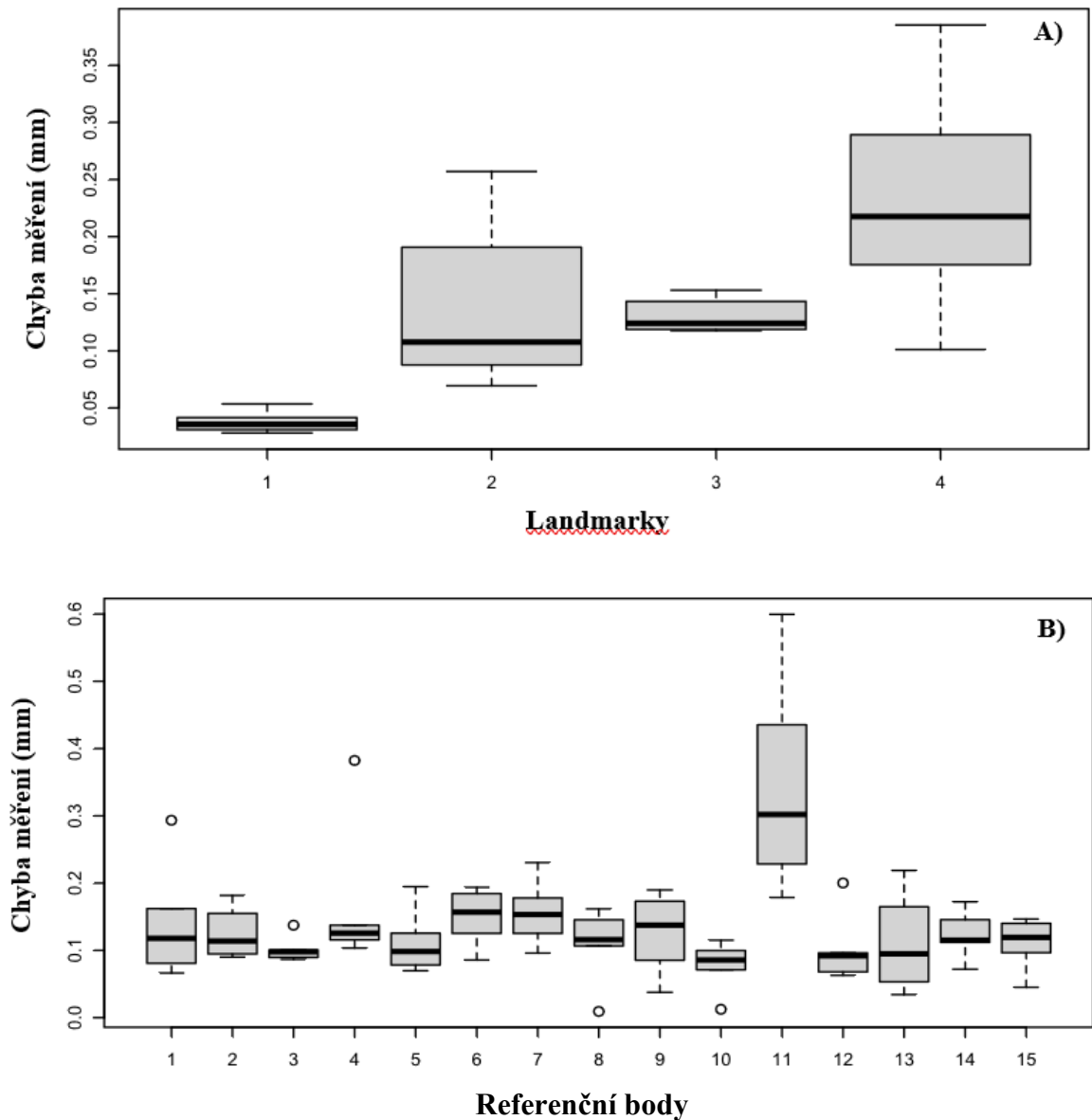
Tabulka 2: Definice referenčních bodů pro klasickou morfometrii

BODY	DEFINICE
1	anteriorně položený bod na papile mezi středními řezáky
2	střed palatinálního okraje alveolárního výběžku pravého stálého moláru
3	střed palatinálního okraje alveolárního výběžku levého stálého moláru
4	bod na mesiobukálním hrbolku pravé první stálé horní stoličky
5	bod na mesiobukálním hrbolku levé první stálé horní stoličky
6	bod nacházející se ve středu centrální okluzní fisury pravého prvního stálého moláru
7	bod nacházející se ve středu centrální okluzní fisury levého prvního stálého moláru
8	palatinálně položený bod na mesiální papile pravého prvního stálého moláru
9	palatinálně položený bod na mesiální papile levého prvního stálého moláru
10	bod nacházející se na úsečce mezi 8 a 9 bodem, který je kolmý na 1 bodu.
11	bod nacházející se na palatálním povrchu, který je kolmý na bod 10
12	nejvíce prominující bod mesiální papily pravého stálého špičáku
13	nejvíce prominující bod mesiální papily levého stálého špičáku
14	bod na hrotu pravého stálého špičáku
15	bod na hrotu levého stálého špičáku

3.2. CHYBA MĚŘENÍ

Chyba měření byla stanovena na základě studie provedené von Cramon-Taubadel a kolektivem (2007). V oblasti kvantitativní antropologie je klíčové zajistit konzistentní postupy výzkumu, které zaručí reprodukovatelnost výsledků. Vzhledem k variabilitě v postupech zpracování vzorků mezi různými výzkumníky se stává nezbytným provést kvantifikaci a hodnocení těchto odlišností. Tento přístup je klíčový pro hlubší porozumění vlivu metodologických rozdílů na interpretaci získaných dat (von Cramon-Taubadel et al. 2007).

V praktické části byla chyba měření stanovena v programu Morphome3cs. Jak bylo již výše zmíněno, pro účely geometrické morfometrie byly naneseny 4 referenční landmarky na 6 náhodně vybraných 3D skenů, pro účely klasické morfometrie bylo naneseno na stejný počet náhodně vybraných 3D skenů 15 referenčních bodů. Nanesení landmarků a bodů bylo u každého skenu s časovým odstupem pětkrát opakováno. Celková chyba měření činila u 4 landmarků i u 15 bodů 0,13 mm, přičemž akceptovatelná standartní chyba měření u pater je do 1 mm (Kramer et al. 1994; 1996). S ohledem na tyto skutečnosti lze konstatovat náš výsledek jako spolehlivý.



Obrázek 12: A) chyba měření graficky prezentována pomocí krabicového grafu pro analýzy geometrické morfometrie se 4 referenčními body, B) chyba měření graficky prezentována pomocí krabicového grafu pro analýzy klasické morfometrie s 15 referenčními body. Chyba měření je vymezena v jednotkách milimetru.

3.3. ANALÝZA DAT

K samotné analýze dat byl využit softwarový program Morphome3cs, díky kterému je možné vyhodnocovat povrchové modely horní čelisti za pomoci metod geometrické morfometrie. Výsledná data získaná na základě klasické morfometrie byla zpracována

a vyhodnocována v programu RStudio, jenž pracuje na základě integrace dat do tabulkového procesoru a následně tato data vyhodnocuje za pomoci jednorozměrných i vícerozměrných statistických metod (Procházka 2015).

3.3.1. GEOMETRICKÁ MORFOMETRIE

Veškerá data byla analyzována v softwaru Morphome3cs II (www.morphome3cs.com). Tento program byl vytvořen v roce 2009 a je dodnes rozvíjen Skupinou počítačové grafiky z Matematicko-fyzikální fakulty Univerzity Karlovy v Praze ve spolupráci s Laboratoří 3D zobrazovacích a analytických metod spadající pod Katedru antropologie a genetiky člověka Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Program pracuje s metodami geometrické morfometrie, které se zaměřují na analýzu, statistické vyhodnocení a následnou vizualizaci vícerozměrných dat. Tyto analýzy jsou založeny na geometrickém popisu formy a tvaru 3D modelů (Krajíček et al. 2012; Velemínská et al. 2012).

COHERENT POINT DRIFT – DENSE CORRESPONDENCE ANALÝZA

Před provedením jakékoli statistické analýzy dat je nezbytné vždy nejprve sjednotit polygonové sítě všech skenů, a to tím způsobem, aby u nich došlo ke stejnému počtu vrcholů a trojúhelníků. Ke sjednocení trojúhelníkových sítí byla aplikována analýza *Coherent point drift – Dense correspondence analysis* (CPD-DCA), jež umožňuje vytvořit nerigidní registraci dat. K samotnému zarovnání povrchových modelů, tedy sjednocení počtu vrcholů a trojúhelníků meshů dochází díky automatické identifikaci homologních landmarků pomocí lokálních geometrických znaků (Dupej et al. 2014). Metoda CPD-DCA je modifikací původního algoritmu *dense correspondence analysis* (DCA), která byla navržena Huttonem et al. (2001). Přínosem *coherent point driftu* (CPD) je jeho schopnost automatické nerigidní registrace vrcholů, což způsobuje urychlení výpočtů a snížení času při zpracovávání velkého objemu dat (Dupej et al. 2014).

Pro sjednocení polygonových sítí jednotlivých 3D skenů bylo zapotřebí nejprve stanovit a manuálně nanést 4 referenční landmarky a to vždy ve stejném pořadí. Landmarky lze definovat jako 3D souřadnice biologicky významných bodů, které jsou nanášeny na anatomicky významné struktury, v místě zakřivení nebo mohou být definovány jinými landmarky (Bookstein 1991; Pillay et al. 2023).

Pomocí generalizované prokrustovské analýzy (GPA) byly 3D modely finálně zarovnány, respektive jejich polygonové sítě pomocí transformací jako jsou posuny, rotace a škálování dle homologických referenčních landmarků tak, aby byla vzdálenost mezi souhlasnými body co nejmenší (Adams et al., 2004; Pillay et al. 2023). Dále byl vybrán exemplární model takzvaný *base mesh*, který byl vzorem pro ostatní 3D modely neboli *floating meshes*. Finálním krokem bylo provedení *Coherent drift point* analýzy, která poskytla dopočet chybějících vrcholů dle vzorového modelu *base mesh* u zbylých *floating meshes* (Myronenko a Song 2010; Dupej et al. 2014). Výsledným produktem je přesnější porovnání povrchů, než tomu bylo u DCA, a to díky schopnosti deformace ostatních modelů (*floating meshes*), jež se uskutečňuje zarovnáním vertexů trojúhelníků v nejbližším bodě k povrchu vzorového modelu (*base mesh*) (Dupej et al. 2014).

ANALÝZA HLAVNÍCH KOMPONENT

Analýza hlavních komponent neboli *principal component analysis* (PCA) je nejstarší a nejpoužívanější statistická metoda, která se používá k analýze vícerozměrných dat (Weinberg et al. 2009). Cílem této metody je zjednodušení popisu lineárních vzájemně korelujících znaků se zachovalou variabilitou a s minimálními informačními ztrátami (Makkulau et al. 2024). Tohoto cíle dosahuje redukcí počtu původních znaků pomocí lineární transformace a tím vzniká menší počet vzájemně nekorelovaných transformovaných znaků, takzvaně hlavní komponenty, které jsou lineárními kombinacemi znaků původních (Meloun a Militký 2004; Lin 2023). V procentuálním vyjádření zobrazuje největší podíl celkové variability původních dat první a druhá hlavní komponenta. S rostoucím pořadovým číslem hlavních komponent klesá jejich schopnost vysvětlit variabilitu dat. Na druhou stranu s rostoucím pořadovým číslem roste i schopnost zachycovat informace o variabilitě, které nebyly popsány v předchozích komponentách (Zelditch et al. 2004; Makkulau et al. 2024).

Hlavní komponenty jsou graficky vizualizovány v suťovém grafu (*scree plot*), který zobrazuje vzestupně očíslované hlavní komponenty a jejich procentuální podíl na celkové variabilitě (Meloun, Militký 2004). Nedílnou součástí suťového grafu je i dělicí čára (broken stick), která prochází bodem zlomu. Tento bod označuje největší tvarovou změnu, a tím určuje i počet komponent vhodných k interpretaci. Komponenty nacházející se nad čarou jsou ty komponenty, které se nejvíce procentuálně podílejí na celkové variabilitě, tedy odráží skutečnou variabilitu (Haruštiaková et al. 2012).

Následným výstupem této analýzy je rozptylový diagram, graficky znázorňující skóre hlavních komponent jinak nazývaný graf PC skóre (*scatter plot*). V tomto korelačním grafu jsou většinou zobrazeny dvě komponenty u všech modelů (Meloun a Militký 2004). K zobrazení variability byly použity grafy PC skóre s kofidenčními elipsami. Tyto elipsy znázorňují oblast na grafu, kde je 95% pravděpodobnost výskytu jedinců z vybrané skupiny. Díky tomuto grafu lze sledovat a vzájemně komparovat variabilitu formy a tvaru patra u jednotlivých skupin jedinců v jednotlivých věkových kategoriích. Každá elipsa na grafu definuje hranici oblasti určitého souboru jedinců (Haruštiaková et al. 2012). V našem případě se jedná o zdravé jedince ve věkových kategoriích 12 a 15 let, dále pak o jedince s celkovým jednostranným rozštěpem po neonatální cheiloplastice ve stejném věkovém rozmezí. Každý jeden bod na grafu reprezentuje pozici konkrétního jednotlivce v rámci sledovaných hlavních komponent.

V programu Morfome3cs byla využita interaktivní vizualizace modelů pater odpovídající vybraným hodnotám hlavních komponent. Schopnost vizualizace funguje na principu posouvání vybrané komponenty do negativních či pozitivních hodnot, což umožňuje sledování změn ve formě i tvaru patra a zároveň zvyšuje efektivitu zhodnocení hlavních komponent.

SUPERPROJEKČNÍ METODY

Metody superprojekce lze v programu Morphome3cs využít k porovnání dvou skupin jedinců. Výsledným produktem jsou vykonstruované barevné mapy, které znázorňují signifikantní morfologické rozdíly v průměrném růstu ve směru kolmo k povrchu (Claes et al. 2014). Tímto způsobem lze u transversálních dat sledovat velikostní a tvarové rozdíly mezi průměrnými patry jednotlivců v odlišných věkových kategoriích. Dále lze díky barevným mapám porovnat longitudinální vývojové změny tvaru či formy patra u jedinců s rozštěpovou vadou. Výsledkem superprojekční analýzy je vizualizace průměrných rozdílů všech pater na vybraném vzorovém modelu (*base mesh*), kde zároveň barevná mapa udává vzdálenost mezi dvěma body polygonální sítě (Dadáková et al. 2016). Morfologické změny jsou poté vyznačeny v určitých oblastech patra teplými i chladnými odstíny barev a zelenou barvou, kdy červená barva s teplými odstíny představuje změny ve smyslu růstu patra směrem dovnitř do dutiny ústní, naopak modrá barva s chladnými odstíny představuje

změny ve smyslu růstu směrem ven z dutiny ústní. Oblasti se zelenou barvou reprezentují místa, u nichž nedošlo k žádným změnám ve formě či tvaru patra (Jaklová et al. 2020).

3.3.2. KLASICKÁ MORFOMETRIE

Statistické vyhodnocování dat získaných pomocí klasické morfometrie vychází z naměřených lineárních hodnot, které jsou definovány jednotlivými body. Lineární a úhlové rozměry jsou detailně popsány v tabulce č. 3.

Tabulka 3: Přehled lineárních rozměrů hodnocených v klasické morfometrii

Body	Zkrácené označení	Anglické označení	České označení	Definice
4–5	IMW1	<i>intermolar width</i> 1	mezimolárová šířka 1	šířka mesiobukálních hrbolků u prvních stálých horních stoliček
2–3	IMW2	<i>intermolar width</i> 2	mezimolárová šířka 2	šířka mezi středy palatinálních okrajů v oblasti krčku u prvních stálých horních stoliček
6–7	IMW3	<i>intermolar width</i> 3	mezimolárová šířka 3	šířka mezi středy centrálních okluzálních fisur prvních stálých horních stoliček
1–10	AL	<i>arch lenght</i>	délka patra	vzdálenost mezizubní papily středních řezáků, která je kolmá k linii šířky patra
8–9	AW	<i>arch width</i>	šířka patra	vzdálenost mesiálních kontaktních bodů (mesiálních papil) prvních stálých horních stoliček
10–11	PD	<i>palatal depth</i>	výška patra	vzdálenost povrchu patra, která je kolmá k průsečíku šířky a délky patra
12–13	ICW1	<i>intercanine width</i> 1	mezišpičáková šířka 1	šířka mezi dvěma nejvíce prominujícími body mesiálních papil stálých špičáků
14–15	ICW2	<i>intercanine width</i> 2	mezišpičáková šířka 2	šířka mezi hroty stálých špičáků

SHAPIRO-WILKŮV TEST NORMALITY

Základním a klíčovým krokem pro správný výběr adekvátních statistických metod v klasické morfometrii je verifikace normálního rozdělení dat. Za tímto účelem byl vybrán Shapiro-Wilkův test normality, jenž potvrdil normální rozdělení dat. Toto potvrzení umožnilo aplikaci řady parametrických testů jako je párový t-test, nepárový t-test, Welchův nepárový t-test a dvoucestná analýza rozptylu, takzvaná ANOVA, což zaručilo validitu provedených statistických analýz. Normalita dat byla testována v softwaru R-studio. Test byl aplikován na lineárních rozměrech měřených na patrech i na výstupech PC skóre. Zmíněné lineární rozměry jsou k náhledu v tabulce č. 7, u skupin zdravých jedinců a jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 a 15 let.

DVOUCESTNÁ ANOVA

Dvoucestná analýza rozptylu (two-way ANOVA) je statistická metoda zkoumající vliv dvou kategoriálních (diskrétních) nezávislých proměnných na jednu kvantitativní (spojitou) závislou proměnnou. Tato analýza umožňuje sledovat vzájemné souvislosti mezi dvěma současně působícími nezávislými faktory (nezávislé proměnné) na sledovaný výsledek (závislé proměnné).

Dále tato analýza umožňuje studium interakcí mezi dvěma nezávislými proměnnými, které se navzájem ovlivňují, a to ve třech krocích. Jako první je testován vliv prvního faktoru na sledovaný výsledek, ve druhém kroku je analyzován vliv druhého faktoru na sledovaný výsledek a ve třetím kroku jsou testovány vzájemné interakce mezi oběma nezávislými faktory (Zelditch et al. 2004).

Vizuální výstup zpracované dvoucestné ANOVY je následně v podobě tabulky analýzy rozptylu. Tato tabulka poskytuje komplexní přehled o výpočtech získaných z analýzy rozptylu mezi dvěma nezávislými proměnnými (faktor I a II) a umožňuje porovnání obou skupin. Zároveň tabulka obsahuje hodnoty ilustrující míru proměnlivosti v datech, součet čtverců vyjadřující snížení rozptylu po začlenění druhého faktoru a součet druhých mocnin odchylek od středních hodnot. Dále je v tabulce uveden počet stupňů volnosti, které udávají počet parametrů využitých daným modelem. Hodnota F vyjadřuje hodnotu testového kritéria, jenž porovnává vliv zvolených faktorů. Pro interpretaci je ovšem

nejvýznamnější hodnota p (pravděpodobnost), na jejímž základě se určuje hladina statistické významnosti (Anděl 2005).

T-TEST

T-test je statistická metoda využívaná k porovnání průměrů dvou skupin výběrových dat. Existují dvě hlavní varianty t-testu: párový t-test, umožňující porovnání opakovaných měření u jedné stejné skupiny jedinců například při longitudinálním výzkumu, a dále nepárový t-test, porovnávající průměry dvou na sobě nezávislých skupin jedinců. V obecné rovině t-test napomáhá určit, zda jsou pozorované rozdíly mezi skupinami statisticky signifikantní nebo zda se jedná o pouze náhodný jev (Procházka 2015).

V této výzkumné práci byl využit párový, Welchův nepárový a nepárový t-test. Párový t-test představuje parametrickou statistickou metodu, jež porovnává data pocházející ze dvou měření totožné skupiny jedinců. Párový t-test byl využit k longitudinálními zhodnocení signifikantních růstových změn patra u adolescentních jedinců s UCLP ve věku 12 a 15 let. Welchův nepárový t-test představuje robustní statistickou metodu, jež slouží k porovnání dat získaných ze dvou na sobě nezávislých výběrů, tedy kdy neexistuje přímá asociace mezi oběma pozorovanými skupinami a není splněn předpoklad shody rozptylů a normality (Anděl 2005). V této práci byl využit Welchův nepárový t-test pro ověření signifikantních rozdílů mezi lineárními rozměry na patrech u jedinců s UCLP ve věku 12 a 15 let se stejně starými zdravými jedinci.

Dále byl využit nepárový t-test ke komparaci signifikantních rozdílů mezi lineárními rozměry u pater vlastního souboru adolescentních jedinců mužského pohlaví s jednostranným celkovým rozštěpem po neonatální cheiloplastice ve věku 12 let a souborem stejně starých adolescentních jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem po klasické cheiloplastice. Průměry lineárních rozměrů u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem po klasické cheiloplastice byly převzaty z longitudinální studie od Callenfels et al. (2023), ve které byli jedinci analyzováni pomocí metod klasické morfometrie.

Rozměry získané na základě manuálního nanesení landmarků v programu Morphome3cs byly dále statisticky vyhodnoceny pomocí t-testu pro všechny skupiny jedinců. Výsledky této statistické analýzy jsou prezentovány v tabulkách, kde jsou statisticky

významné hodnoty zvýrazněny červeně a doplněny o počet hvězdiček, indikujících dosažený stupeň signifikance.

4. VÝSLEDKY

V první podkapitole jsou detailně popsány výsledky geometrické morfometrie. Nejprve byla analyzována variabilita formy a tvaru pater u zdravých i UCLP jedinců pomocí analýzy hlavních komponent (PCA). V rámci analýzy variability formy určité anatomické struktury je kladen důraz na zachování velikosti, zatímco u analýzy variability tvaru není zohledněna velikost dané anatomické struktury. Dále byly zkoumány longitudinální velikostní i tvarové změny u UCLP jedinců v časovém intervalu 2 let, transverzální velikostní i tvarové změny UCLP a zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let byly hodnoceny pomocí superprojekcí a barevných map. Výsledky jsou u barevných map vizualizovány na vybraném vzorovém modelu, kde jsou jednotlivé oblasti na patře barevně diferenciovány podle intenzity a směru růstu, s cílem demonstrovat rozdíly mezi zkoumanými skupinami.

Ve druhé podkapitole jsou detailně popsány výsledky klasické morfometrie, kde byly hodnoceny lineární rozměry na patrech u zdravých i UCLP jedinců ve věku 12 a 15 let. Nejprve byly porovnávány lineární rozměry v rámci longitudinálního sledování UCLP jedinců pomocí párového t-tetu a poté byly hodnoceny statisticky významné rozdíly mezi zdravou kontrolní skupinou a jedinci s UCLP ve věkových kategoriích 12 a 15 let pomocí Welchova nepárového t-testu. Dále bylo provedeno srovnání lineárních rozměrů na patrech vlastní skupiny zdravých 12letých jedinců s lineárními rozměry rovněž 12letých jedinců ze studie Callenfels et al. (2023), kteří byli operováni klasickou cheiloplastikou ve 3. až 6. měsících. Tím byla ověřena úspěšnost neonatálního operačního protokolu na růst a vývoj pater, oproti klasickému operačnímu protokolu. V poslední řadě byly pomocí klasické morfometrie ověřeny faktory jako je věk, zdravotní stav a jejich vzájemná interakce, jež mohou mít statisticky signifikantní vliv formu a tvar patra, pomocí dvoucestné ANOVY. Zdravotním stavem je myšleno, zdali se jedná o zdravé jedince nebo jedince s rozštěpovou vadou.

4.1. GEOMETRICKÁ MORFOMETRIE

Variabilita tvaru a formy pater UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let byla hodnocena pomocí analýzy hlavních komponent (PCA). Hlavní komponenty lze určit ze suťového grafu (scree plot) za pomoci dělicí čáry (broken stick). Tato čára identifikuje hlavní komponenty obsahující dostatečné množství informací, které významně přispívají k celkové variabilitě sledovaného souboru jedinců. Graf PC skóre (scatter plot) ilustruje prostřednictvím 95 % konfidenčních elips variabilitu jednotlivých souborů jedinců, která je odvozená ze dvou vybraných hlavních komponentách.

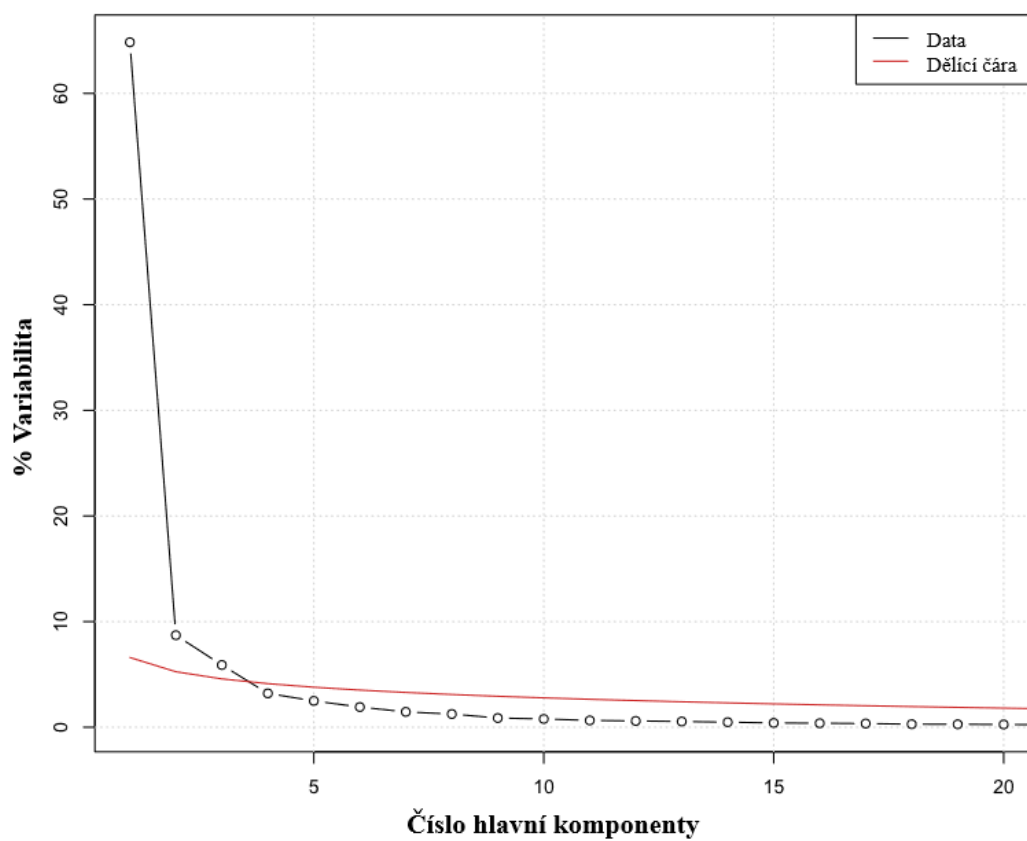
Pro analýzu a porovnání rozdílů mezi průměrnými formami nebo tvary pater u jedinců s UCLP a zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let byli zvoleny superprojekční metody zvané barevné mapy a superprojekce. Barevné mapy vizuálně odlišují různé oblasti s ohledem na jejich intenzitu a směr růstu. Barevné mapy znázorňují vzdálenost oblastí analyzovaných struktur mezi průměrnými hodnotami obou srovnávaných skupin.

4.1.1. VARIABILITA FORMY PATRA

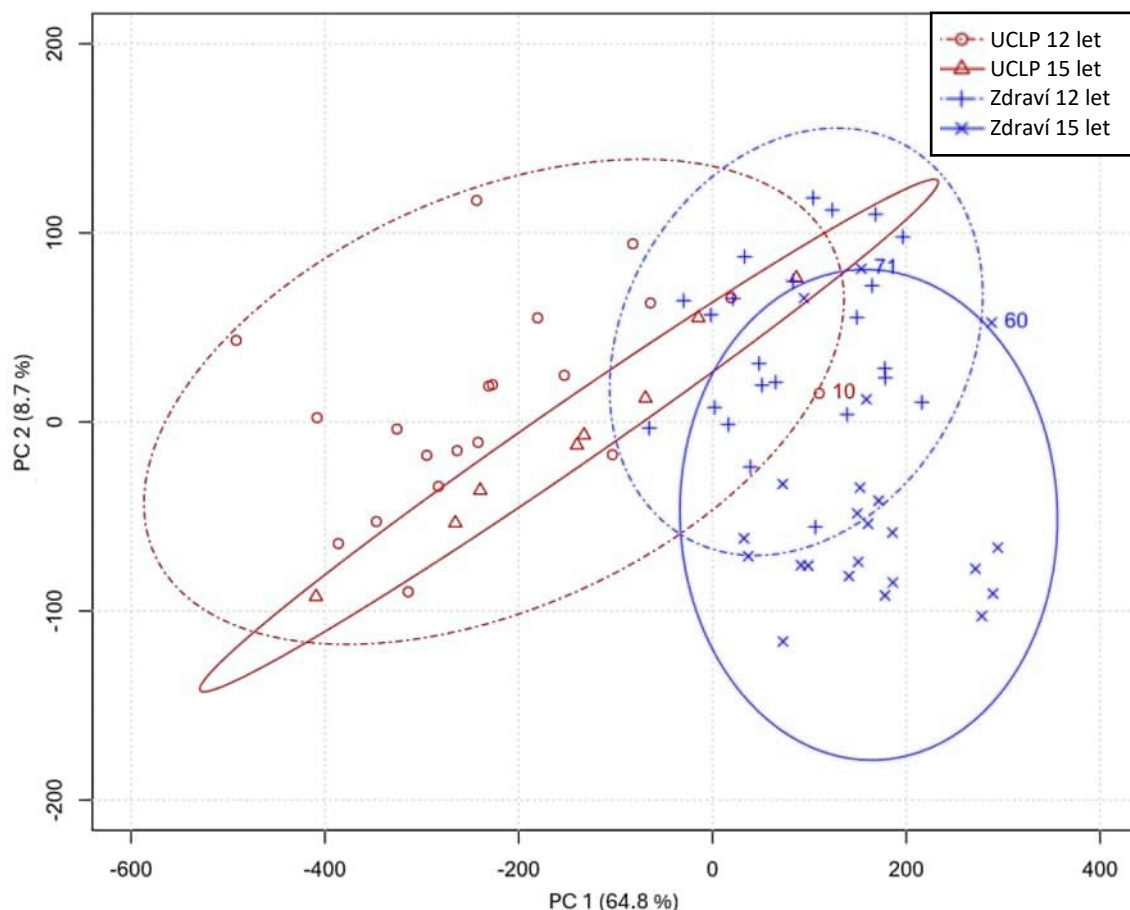
V tabulce č. 3 je zaznamenáno prvních pět hlavních komponent s jejich procentuálním zastoupením, které se dohromady podílejí na celkové variabilitě formy patra a to v 85,5 %. Počet komponent významně ovlivňujících variabilitu formy patra u sledovaných skupin ve věku 12 a 15 let, byl stanoven pomocí dělicí čáry na suťovém grafu (scree plot), který je znázorněn na obrázku č. 13. Dále byla vyjádřena závislost dvou hlavních komponent PC1 a PC2 prostřednictvím grafu PC skóre (scatter plot) na obrázku č. 14. Vyjádření závislosti komponent PC1 a PC2 je z důvodu jejich nevyššího procentuálního zastoupení na celkové variabilitě, které v součtu činí 74,4 %.

Tabulka 4: Souhrn prvních deseti hlavních komponent vyjadřujících procentuální rozložení variability u UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.

PC	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5
VARIABILITA (%)	65,9	8,5	5,4	3,6	2,1



Obrázek 13: Scree plot znázorňující nevýznamnější hlavní komponenty nacházející se nad červenou dělicí čarou (broken stick) ovlivňující formu patra u UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.

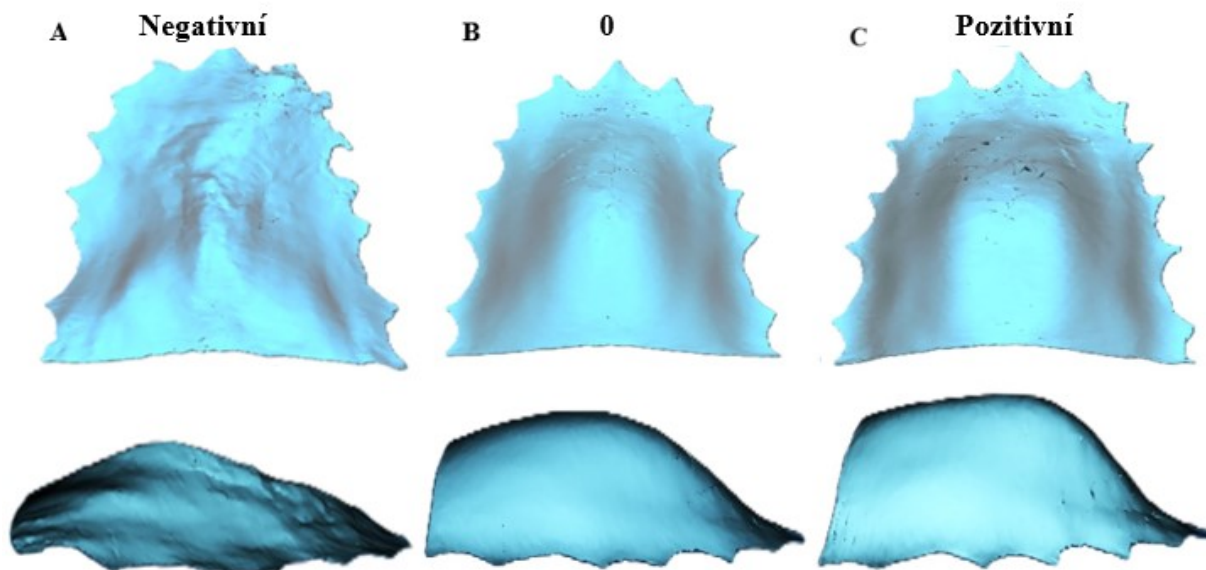


Obrázek 14: Scatter plot znázorňující závislost první a druhé hlavní komponenty, jenž se podílejí na variabilitě formy patra u UCLP a zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.

Na obrázku 14 je na scatter plotu graficky vynesena závislost prvních dvou hlavních komponent, které tvoří více než 70% variability ve velikosti a tvaru pater u obou skupin ve věku 12 a 15 let. Skupiny jedinců s UCLP vykazují větší míru variability ve věku 12 i 15 let ve srovnání se stejně starými zdravými jedinci. Při podrobnějším zkoumání grafu lze konstatovat, že umístění jedinců s UCLP v obou věkových kategoriích odpovídá negativním hodnotám první hlavní komponenty. U druhé hlavní komponenty dosahuje variabilita UCLP jedinců rovnoměrně rozděleně od pozitivních do negativních hodnot. Naopak umístění zdravých jedinců v obou věkových kategoriích odpovídá spíše pozitivním hodnotám první hlavní komponenty. U druhé hlavní komponenty přechází variabilita zdravých jedinců z pozitivních hodnot do negativních hodnot, a to v korelaci s věkem, kdy starší jedinci inklinují spíše k negativním hodnotám. Tento růstový trend je možné pozorovat i u jedinců s UCLP, kdy v průběhu dvou let dochází k mírnému posunu longitudinálně sledovaných

starších jedinců do hodnot negativních. Tento růstový trend je ovšem pouze naznačený, tedy nedochází k signifikantnímu posunu jako je to u zdravých jedinců. Variabilita zdravých jedinců a jedinců s UCLP se v jednotlivých věkových kategoriích částečně vzájemně překrývají.

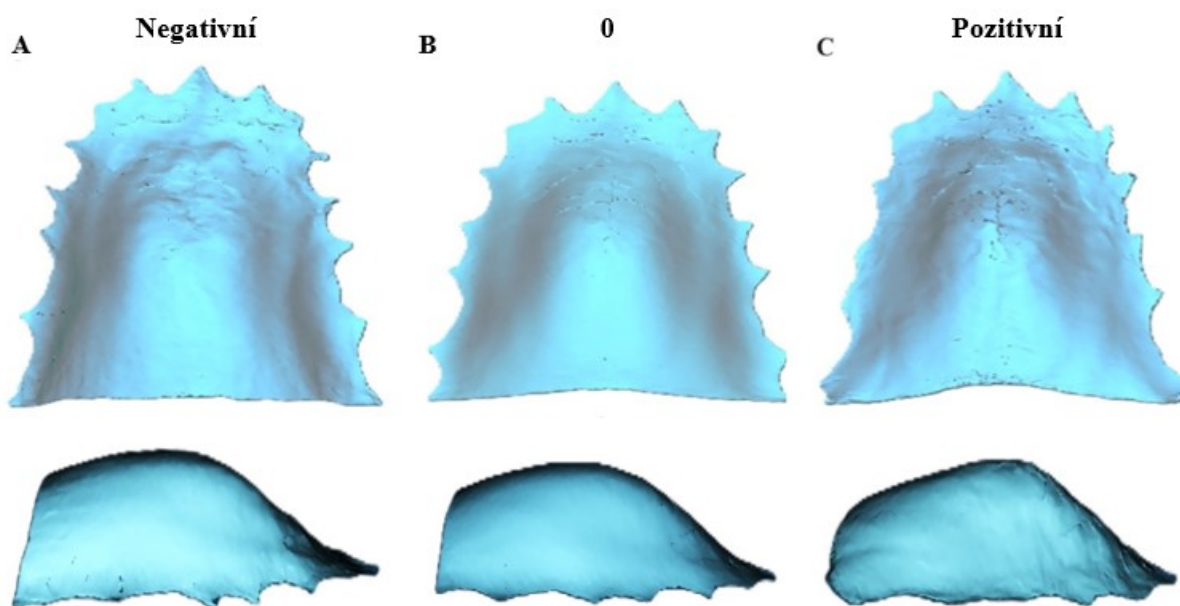
První hlavní komponenta, která je na obrázku 15, vysvětluje velikostní i tvarové změny. U pater odpovídajících záporným hodnotám dochází k velikostnímu zmenšení ve všech směrech, tedy v předozadní délce, anteriorní i posteriorní šířce a výšce. Nejvýraznější zmenšení jednotlivých rozměrů je patrné především v předozadní délce a v výšce patra. Se zápornými hodnotami dochází k snížení patrové klenby v celé její délce a dochází tak k postupnému narovnání patra. Zároveň dochází k výraznému mediálnímu kolapsu patrových oblouků v premolárové oblasti. Posunem do kladných hodnot se naopak patra zvětšují ve všech směrech, tedy dochází k rozšíření i k prodloužení pater. Výška pater se prohlubuje a patrové klenby se vyklenují směrem ven z dutiny ústní zejména směrem anteriorním, kde dosahují patra největších výškových rozměrů. V souhrnu lze konstatovat, že jedinci s UCLP v obou věkových kategoriích převážně odpovídají negativním hodnotám, tedy jedinci s UCLP disponují kratšími, užšími patry s nízce položenými patrovými klenbami. Při komparaci věkových kategorií 12 a 15 let u jedinců s UCLP, lze pozorovat u první hlavní komponenty mírný posun směrem k pozitivním hodnotám, přesto se ovšem většina jedinců ve věku 15 let nachází v záporné škále hodnot.



Obrázek 15: Variabilita formy patra daná měnící se první hlavní komponentou (PC1): A) patro odpovídající negativní hodnotě -400, B) patro s odpovídající hodnotou 0, C) patro odpovídající pozitivní hodnotě +400.

Druhá hlavní komponenta, která je na obrázku 16, znázorňuje tvarové a délkové změny. U pater odpovídajících záporným hodnotám dochází k paprskovitému rozšiřování okrajových částí patra (mezizubních papil) směrem ven z dutiny ústní a výška pater se výrazně prohlubuje v celé své předozadní délce. K největšímu prohloubení dochází zejména v mediální části patra a dále v posteriorní části. Dále dochází k předozadnímu prodloužení délky patra v dorzálním úseku. V premolárové oblasti současně dochází k výrazné expanzi a elevaci patrových oblouků. Zatímco u pater v kladných hodnotách dochází ke zkrácení okrajových částí patra (mezizubních papil) směrem dovnitř do dutiny ústní. K prohloubení výšky pater dochází pouze v mediální části patra v premolárové oblasti. Dále dochází ke zkrácení anterioposteriorní délky. Naopak v anteriorním a posteriorním koncovém úseku patra dochází k razantnímu snížení výšky a k narovnávání patra. Premolárová oblast vykazuje mírný kolaps mediálním směrem patrových oblouků. U zdravých jedinců dochází u druhé hlavní komponenty k posunu variability z pozitivních hodnot do negativních hodnot, a to v korelaci s věkem, kdy 15letí jedinci inklinují spíše k negativním hodnotám. Tedy v korelaci s věkem dochází k prohlubování výšky patra v celé jeho délce, zejména v posteriorním úseku a zároveň dochází k rozšíření a elevaci okrajových částí patra směrem

ven z dutiny ústní. V případě jedinců s UCLP je tento posun do negativních hodnot korelující s věkem pouze naznačen, ovšem nedochází k signifikantnímu posunu.



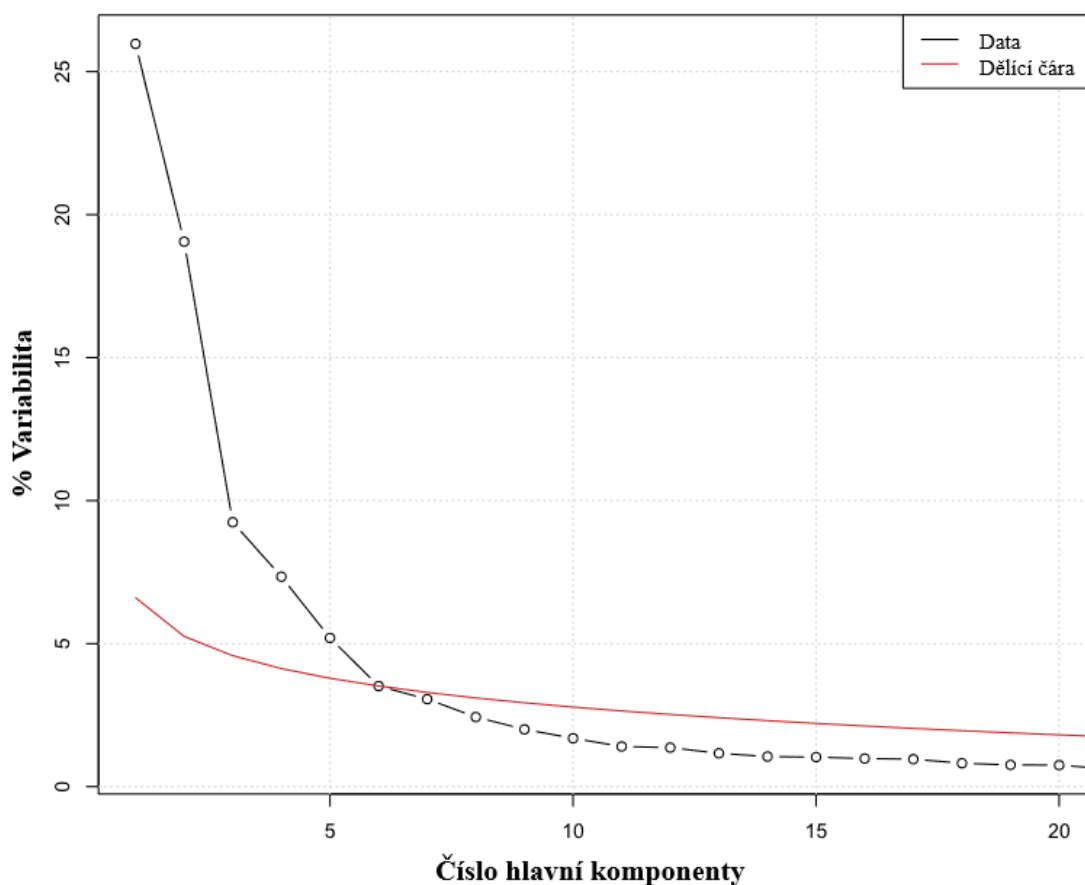
Obrázek 16: Variabilita formy patra daná měnící se druhou hlavní komponentou (PC2): A) patro odpovídající negativní hodnotě -150, B) patro s odpovídající hodnotou 0, C) patro odpovídající pozitivní hodnotě +150.

4.1.2. VARIABILITA TVARU PATRA

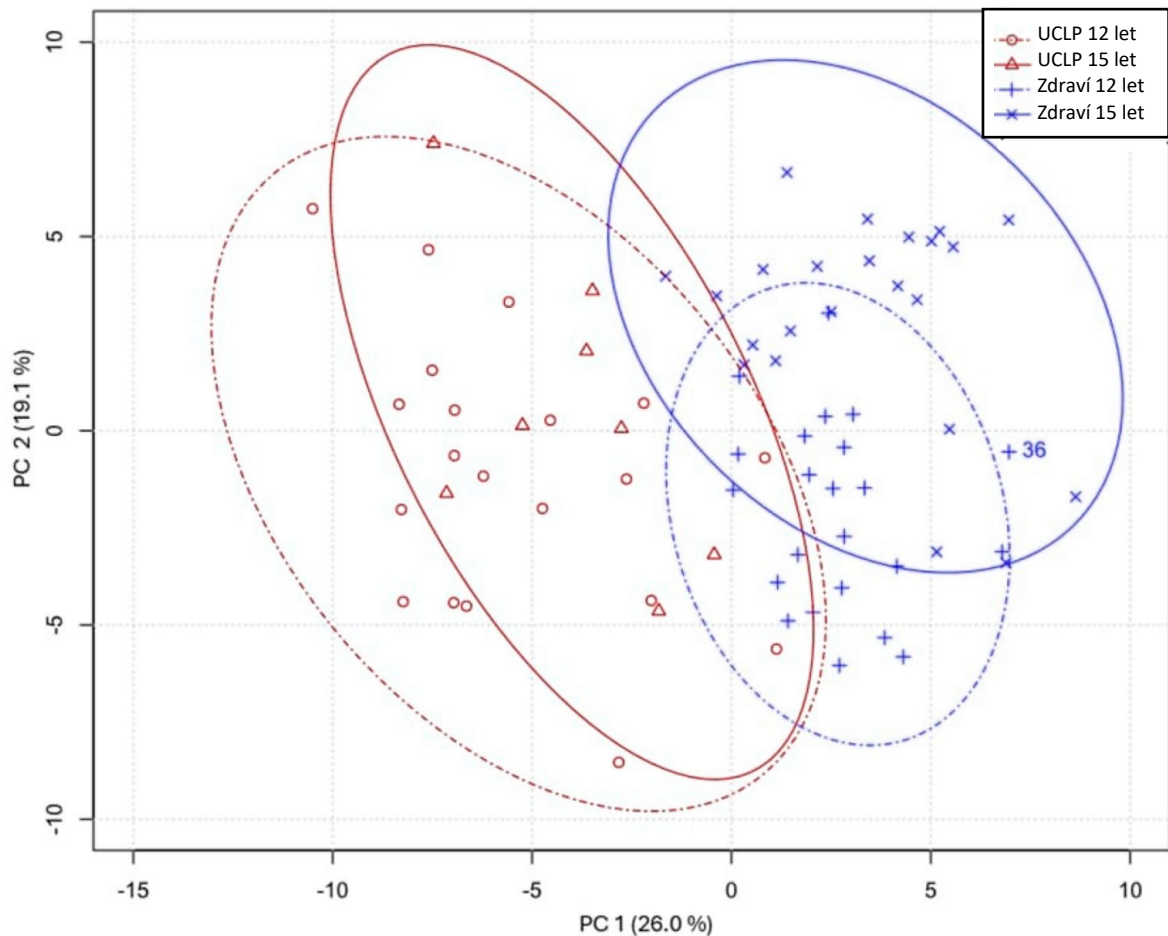
V tabulce č. 4 je zaznamenáno prvních deset hlavních komponent s jejich procentuálním zastoupením, které se dohromady podílejí na celkové variabilitě tvaru patra a to v 79,5 %. Počet komponent významně ovlivňujících variabilitu tvaru patra u sledovaných skupin ve věku 12 a 15 let, byl stanoven pomocí dělicí čáry na suťovém grafu (scree plot), který je znázorněn na obrázku 17. Detailněji byly popsány první tři hlavní komponenty, jejichž podíl na tvarové variabilitě pater v součtu činí 54,3 %. Dále byla vyjádřena závislost dvou hlavních komponent PC1 a PC2 prostřednictvím grafu PC skóre (scatter plot) na obrázku 18. Vyjádření závislosti komponent PC1 a PC2 bylo zvoleno z důvodu jejich nevyššího procentuálního zastoupení na celkové variabilitě, které v součtu činí 45,1 %.

Tabulka 5: Souhrn prvních deseti hlavních komponent vyjadřujících procentuální rozložení tvarové variability u UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.

PC	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9	PC10
VARIABILITA (%)	26,0	19,1	9,2	7,3	5,2	3,5	3,1	2,4	2,0	1,7



Obrázek 17: Scree plot znázorňující nevýznamnější hlavní komponenty nacházející se nad červenou dělicí čarou (broken stick) ovlivňující tvar patra u UCLP i zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.

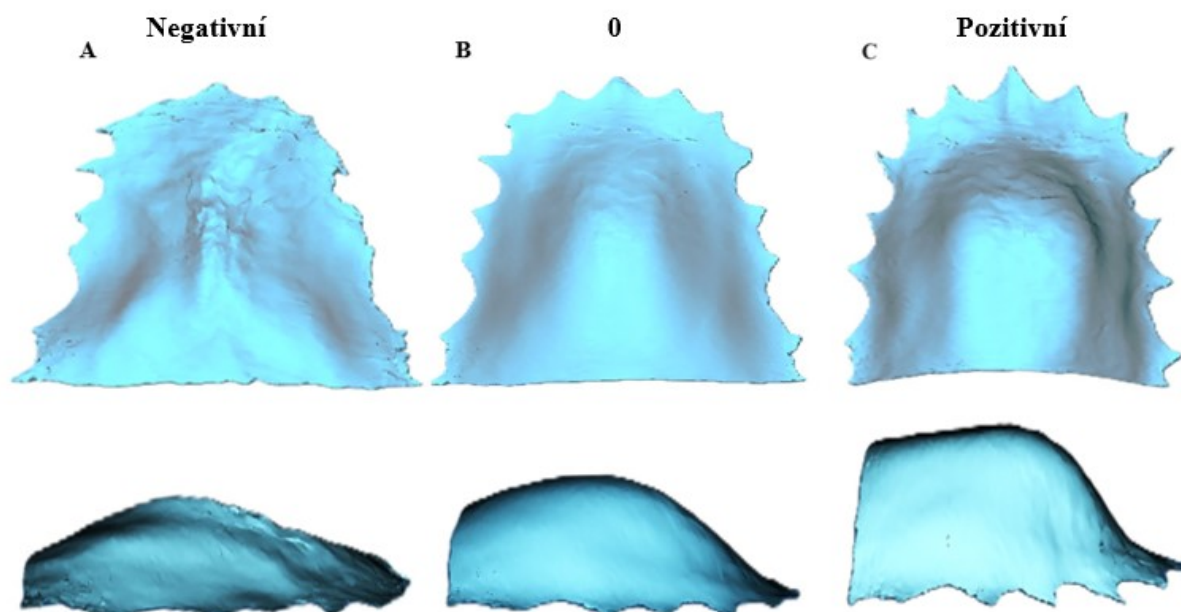


Obrázek 18: Scatter plot znázorňující závislost první a druhé hlavní komponenty, jenž se podílejí na variabilitě tvaru patra u UCLP a zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let.

Na obrázku 18 je na scatter plotu graficky vynesena závislost prvních dvou hlavních komponent, jenž tvoří 45,1 % tvarové variability pater obou skupin ve věku 12 a 15 let. Obě komponenty vysoce reflektují tvarové morfologické změny pater ve věku 12 a 15 let u obou pozorovaných skupin. Variabilita zdravých jedinců a jedinců s UCLP se v jednotlivých věkových kategoriích částečně vzájemně překrývají. Skupiny jedinců s UCLP opět vykazují větší míru variability ve věku 12 i 15 let ve srovnání se stejně starými zdravými jedinci. U zdravých jedinců dochází v korelaci s věkem ke zvýšení míry tvarové variability. Při podrobnějším zkoumání grafu lze konstatovat u první hlavní komponenty, že umístění jedinců s UCLP v obou věkových kategoriích odpovídá negativním hodnotám, kdy s věkem dochází k mírnému posunu těchto jedinců směrem k pozitivním hodnotám. U druhé hlavní komponenty je variabilita UCLP jedinců rovnoměrně rozdělená od pozitivních do

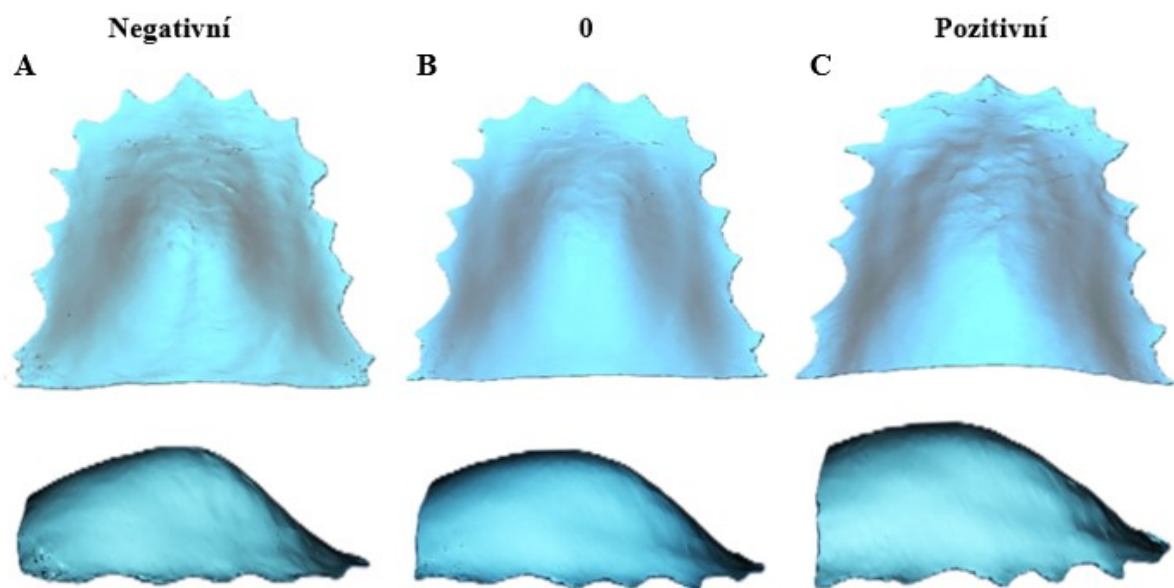
negativních hodnot s tím, že v průběhu dvou let dochází k mírnému posunu longitudinálně sledovaných starších jedinců do hodnot pozitivních. U zdravých jedinců v obou věkových kategoriích byly pozorovány výrazné změny, kdy umístění obou věkových kategorií odpovídá z větší části pozitivním hodnotám první hlavní komponenty a s věkem dochází k zvýšení tvarové variability u zdravých jedinců v 15 letech. U druhé hlavní komponenty přechází variabilita zdravých jedinců výrazným posunem z negativních hodnot do hodnot pozitivních, a to v korelaci s věkem, kdy starší jedinci inklinují spíše k pozitivním hodnotám. V případě jedinců s UCLP nelze pozorovat výrazné tvarové změny korelující s věkem, v případě druhé hlavní komponenty je tendence posunu do pozitivních hodnot v korelaci s věkem nevýznamně naznačená.

V případě první hlavní komponenty na obrázku 19 dochází u pater k tvarovým změnám ve smyslu jejich zvyšování či snižování výšky a šířky v premolárové oblasti. U pater odpovídajících pozitivním hodnotám dochází k výraznému prohloubení v celé anterioposteriorní délce, kde nejvyšších hloubkových hodnot dosahují tato patra v mediální oblasti s anteriorní inklinací. Naopak patra v záporných hodnotách disponují nízkými výškovými rozměry, kdy dochází k jejich narovnání. Dále dochází v negativních hodnotách ke snížení šířkového vertikálního rozměru pouze v oblasti premolárů, kde zároveň dochází k mediálnímu kolapsu patrových oblouků. Naopak v laterálních úsecích na koncích dentálních oblouků v oblasti druhých stálých molárů dochází k rozšíření šířkového rozměru směrem dorzálním a laterálním. V souhrnu lze konstatovat, že jedinci s UCLP v obou věkových kategoriích převážně odpovídají negativním hodnotám, tedy jedinci s UCLP disponují nižšími, ploššími patry s vertikálním zúžením v premolárové oblasti. Při komparaci věkových kategorií 12letých a 15letých jedinců s UCLP, lze pozorovat u první hlavní komponenty posun ve směru k pozitivním hodnotám, což naznačuje mírné tvarové změny ve smyslu vertikálního rozšíření v oblasti premolárů a zvýšení výšky pater. Přesto se ovšem většina jedinců ve věku 15 let nachází v záporné škále hodnot.



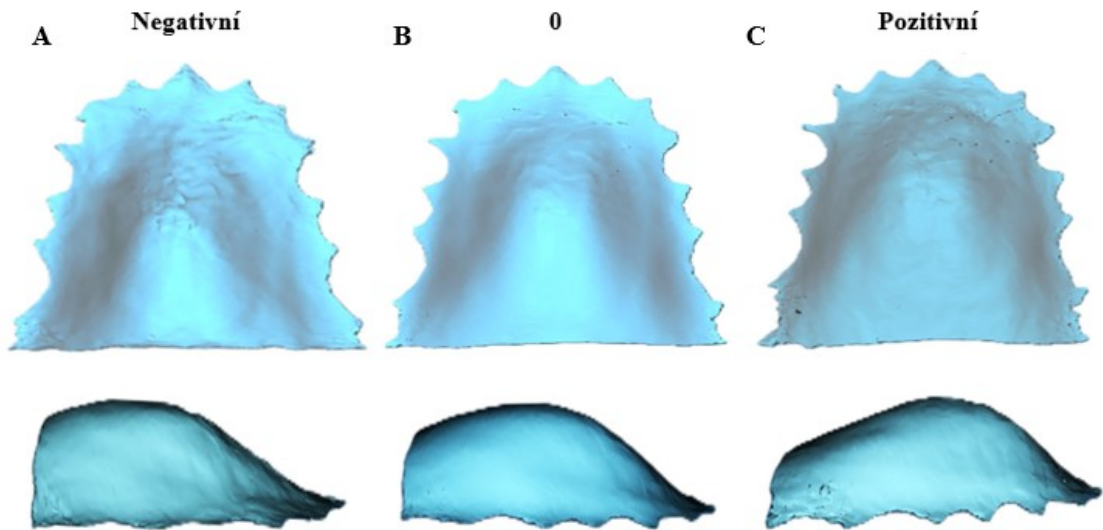
Obrázek 19: Variabilita tvaru patra daná měnící se první hlavní komponentou (PC1): A) patro odpovídající negativní hodnotě -10, B) patro s odpovídající hodnotou 0, C) patro odpovídající pozitivní hodnotě +10.

Druhá hlavní komponenta, viditelná na obrázku 20, znázorňuje především tvarové změny ve výšce pater. Patra nacházející se v pozitivních hodnotách disponují výrazným hloubkovým vyklenutím patrových oblouků v mediální oblasti. Průběh výšky patra je vyrovnaný v posteriorní i mediální oblasti, odkud se plynulým přechodem narovnává ve frontálním úseku. Šířkové rozměry dosahují v předním i v zadním úseku podobných rozměrů, tedy bez dominantně zvýšených vertikálních hodnot v anteriorním či posteriorním úseku. Naopak patra nacházející se v negativních hodnotách disponují největších výšek v mediální oblasti, odkud dále dochází směrem anteriorním i posteriorním k prudkému narovnávaní. V oblasti premolárů dochází k inklinaci patrových oblouků směrem mediálním. U zdravých jedinců dochází u druhé hlavní komponenty k posunu variability z negativních hodnot do pozitivních hodnot, a to v korelaci s věkem, kdy starší jedinci inklinují spíše k pozitivním hodnotám. Tento vývojový trend v rámci tvarové variability tedy naznačuje, že v korelaci s věkem dochází ve fyziologickém případě k vyrovnání výšky patra zejména v posteriorní oblasti s mediální oblastí. V případě jedinců s UCLP je tento posun z negativních do pozitivních hodnot korelující s věkem mírně naznačen, ovšem nedochází k signifikantnímu posunu.



Obrázek 20: Variabilita tvaru patra daná měnící se druhou hlavní komponentou (PC2): A) patro odpovídající negativní hodnotě -5, B) patro s odpovídající hodnotou 0, C) patro odpovídající pozitivní hodnotě +5.

Třetí hlavní komponenta, která je na obrázku 21, reprezentuje tvarové změny v anterioposteriorní délce. Patra nacházející se v pozitivních hodnotách prodloužena směrem dorzálním. Výška pater je výrazně snížena v posteriorní oblasti a nejvyšších hodnot dosahuje v mediální a anteriorní oblasti. V případě pater nacházejících se v negativních hodnotách se délkové rozměry zkracují a výškové rozměry dominují naopak v posteriorní oblasti, odkud dochází k plynulému narovnání směrem anteriorním.



Obrázek 21: Variabilita tvaru patra daná měnící se třetí hlavní komponentou (PC3): A) patro odpovídající negativní hodnotě -5, B) patro s odpovídající hodnotou 0, C) patro odpovídající pozitivní hodnotě +5.

4.1.3. RŮSTOVÉ ZMĚNY PATER U ADOLESCENTNÍCH JEDINCŮ S UCLP (FORMA)

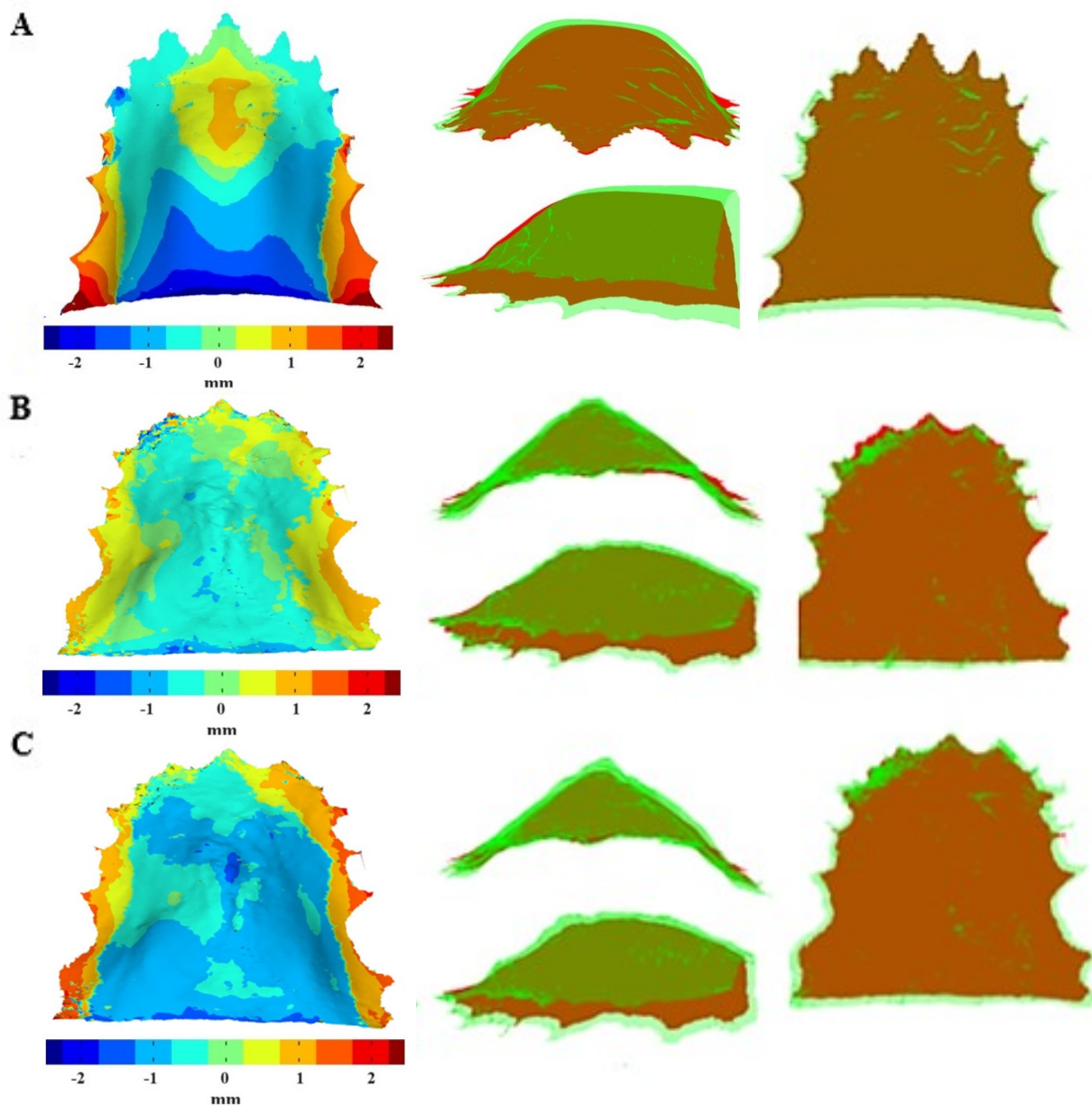
Superprojekční párová analýza, jejímž výsledným produktem je konstrukce barvených map, umožňuje longitudinálně porovnat dvě skupiny jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 a 15 let. K longitudinálnímu sledování morfologických růstových změn na patrech u jedinců s UCLP s věkovým odstupem dvou let bylo použito 8 jedinců. Následně byly porovnávány celé skupiny, tedy 20 jedinců s UCLP ve věku 12 let oproti 8 jedincům s UCLP ve věku 15 let. Nakonec byly obě skupiny srovnány se zdravím kontrolním vzorkem stejně starých jedinců.

Barevné mapy znázorňují vzdálenost oblastí analyzovaných struktur mezi průměrnými hodnotami obou srovnávaných skupin. Oblasti označené teplými odstíny červené barvy představují růstové změny, jež rostou směrem dovnitř do dutiny ústní neboli směrem dolů. Naopak oblasti označené modrou barvou a jejími dalšími chladnými odstíny představují růstové změny ve smyslu morfologického růstu pater směrem ven z dutiny ústní, tedy směrem nahoru. Zelená barva reprezentuje místa, u nichž nedošlo k růstovým změnám.

Barevná stupnice pro analýzu růstových změn byla nastavena zvlášť pro sledování UCLP jedinců v různých věkových kategoriích mezi sebou a zvlášť pro srovnání jedinců s UCLP ve 12 a 15 letech se stejně starými zdravými jedinci. Pro longitudinální a transverzální sledování jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem, srovnávaných ve věku 12 a 15 let byla nastavena barevná stupnice od -2,5 do 2,5 mm s využitím deseti barevných odstínů, kdy jeden odstín představuje růstovou změnu o velikosti 0,5 mm. Pro transverzální srovnání jedinců s jednostranným rozštěpem se stejně starou kontrolní skupinou byla použita škála od -5 do 5 mm, také s využitím deseti barevných odstínů, kdy jeden odstín manifestuje růstovou změnu o velikosti 1 mm.

SROVNÁNÍ RŮSTOVÝCH ZMĚN U ZDRAVÝCH A UCLP JEDINCŮ (FORMA)

Na obrázku č. 22 je výstup superprojekčních analýz v podobě barevných map na pravé straně a superprojekcí na levé straně. Tyto analýzy znázorňují modelované růstové změny u 23 zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let, longitudinální růstové změny u 8 jedinců s UCLP po neonatální cheiloplastice ve věku 12 a 15 let a transverzální růstové změny u 20 jedinců s UCLP po neonatální cheiloplastice ve věku 12 let oproti 8 jedincům s UCLP po neonatální cheiloplastice ve věku 15 let.



Obrázek 22: Barevné mapy nalevo a superprojekce napravo ilustrující rozdíly na patrech mezi mladší a starší věkovou kategorií (změny ve formě patra) u jednotlivých skupin adolescentních jedinců ve věku 12 a 15 let. A) skupina zdravých jedinců, transverzální data, B) skupina UCLP jedinců, longitudinální data, C) skupina UCLP jedinců, transverzální data.

Měřítka pro sledování změn je na barevné škále nastaveno u zdravých jedinců a u longitudinálně i transverzálně sledovaných UCLP jedinců od -2,5 do 2,5 mm. Superprojekce, neboli promítnutí průměrných pater dvou skupiny na sebe, u skupin A), B), C), znázorňuje červená barva skupinu 12letých jedinců a světle zelená barva znázorňuje skupinu 15letých jedinců.

Při celkovém porovnání všech barevných map a superprojekcí lze konstatovat, že růstové trendy u UCLP jedinců jsou podobné jako u zdravých jedinců, ačkoli ve srovnání s kontrolní skupinou vykazují jedinci s UCLP významně snížený růst patra do délky a výšky.

U zdravých jedinců dochází v průběhu 12 a 15 let k modelovanému zvětšování patra směrem ven z dutiny ústní. Jedná se o nárůst patra do výšky i délky od 1 do 3 mm, a to především v jeho mediální a dorzální části. Naopak v anteriorní části patra v oblasti za stálými středními řezáky dochází ke snížení výšky až o 1 mm. S věkem také dochází vlivem celkového prohloubení k výraznému zúžení patra až o 2,5 mm, a to zejména v posteriorní okrajových částech v oblasti alveolárních výběžků stálých premolárů a molárů.

Dle analýzy barevné mapy a superprojekcí nedochází mezi longitudinálně sledovanými jedinci s UCLP v průběhu tří let k až tak výrazným růstovým změnám jako je tomu u zdravé kontrolní skupiny. V průběhu tří let dochází k růstovým změnám směrem ven z dutiny ústní, tedy nárůst patra do výšky, a to v celé jeho délce od 0,5 do 1 mm. K největšímu nárůstu patra do výšky dochází v mediální a dorzální oblasti. Dále dochází k nárůstu patra do výšky v anteriorní části na nezasažené pravé straně o 0,5 mm, zatímco na levé straně v anteriorní části v místě rozštěpové štěrbině dochází k růstovým změnám směrem dovnitř do dutiny ústní, tedy ke snižování výšky a délky patra o 0,5 mm. Frontální oblast u stálých středních řezáků jako jediná nevykazuje v průběhu dvou let žádné růstové změny. Na okrajových částech patra v místě alveolárních výběžků dochází k růstovým změnám směrem dovnitř do dutiny ústní od 0,5 až po 1,5 mm, což značí zúžení patra v posteriorní oblasti zejména v premolárové a molárové oblasti.

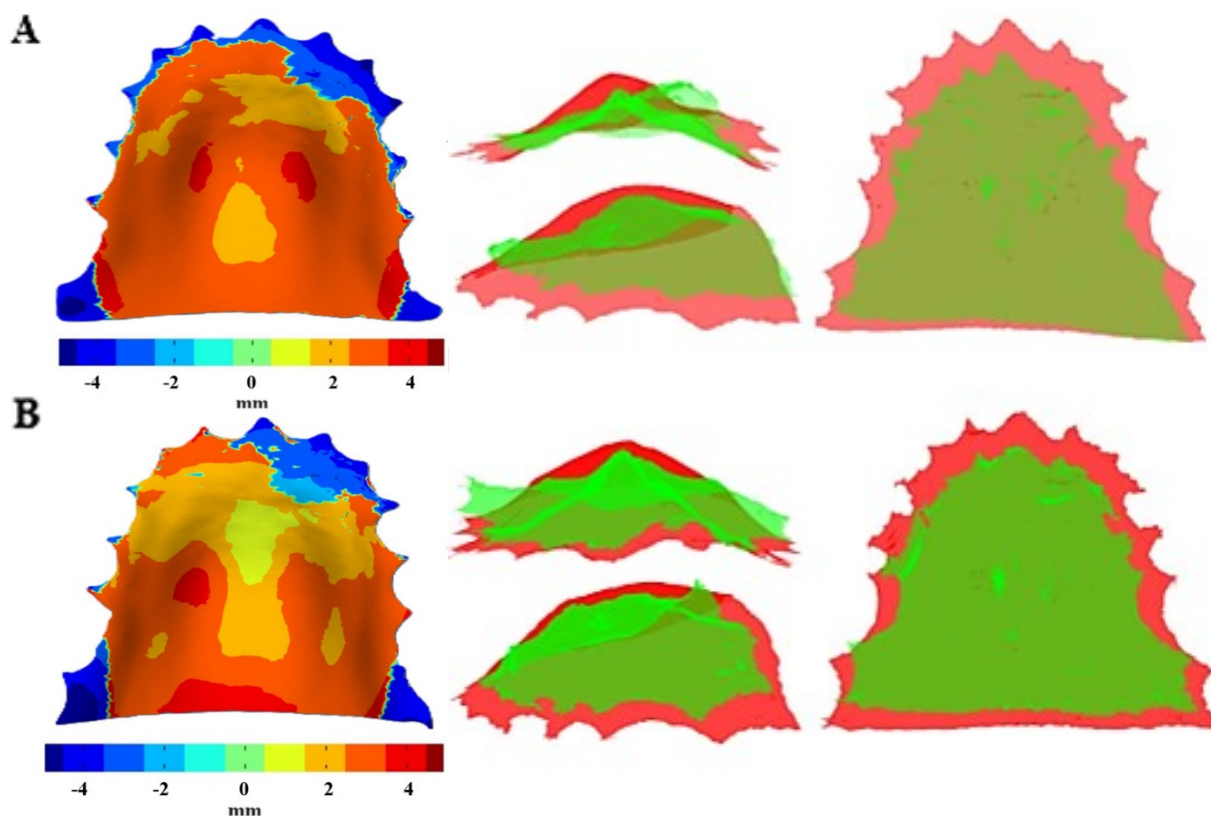
U transverzálně sledovaných jedinců s UCLP ve věkových kategoriích 12 a 15 let dochází k obdobným modelovaným růstovým změnám jako tomu bylo ve srovnání longitudinálně sledovaných jedinců. Hlavní růstové oblasti označené studenými odstíny modré barvy dosahují rozdílných hodnot mezi oběma skupinami od 1 až do 1,5 mm. Umístění těchto růstových změn je znázorněno v posteriorním úseku patra, odkud plynule přechází v celé jeho délce až do úseku mediálního. V anteriorním úseku patra taktéž dochází k modelovaným růstovým změnám, tedy růst patra probíhá směrem ven z dutiny ústní, ovšem číselné rozmezí rozdílu mezi skupinami se pohybuje od 0,5 až do 1 mm. Pravá nezasažená strana vyznačuje modelovaný nárůst anteriorního úseku patra do výšky i délky. Na levé straně je v místě rozštěpu patrný růst patra směřující dovnitř dutiny ústní o 1 mm. Frontální oblast u stálých středních řezáků vykazuje nárůst struktur směrem do dutiny ústní

o 0,5 mm. Okrajové části situované v místech alveolárních výběžků vykazují modelované růstové změny od 1 do 1,5 mm, tedy růst patra probíhá směrem dovnitř do dutiny ústní, a to zejména v posteriorním laterálním úseku patra v oblasti stálých molárů.

Celkově lze výsledky shrnout tak, že u longitudinálně i transverzálně sledovaných jedinců s UCLP dochází k největším růstovým změnám patra zejména do výšky v celé délce, tedy jak v posteriorním, tak anteriorním úseku. K nejmenším růstovým změnám dochází směrem anterioposteriorním, tedy do délky, kdy v anteriorním úseku s věkem dochází ke snížení délky patra a v dorzálním úseku dochází k mírnému nárůstu patra do délky. Společný růstový trend zdravých a UCLP jedinců je zachován u šířkového rozměru v posteriorním úseku, kdy s věkem dochází k relativnímu zúžení patra v posteriorní části v oblasti stálých premolárů a molárů.

RŮSTOVÉ ROZDÍLY MEZI SKUPINOU JEDINCŮ S UCLP A ZDRAVOU KONTROLNÍ SKUPINOU (FORMA)

Na obrázku č. 23 je výstup superprojekčních analýz v podobě barevných map na pravé straně a superprojekcí na levé straně. Tyto analýzy znázorňují modelované růstové rozdíly mezi 23 zdravými jedinci ve věku 12 a 15 let a stejně starými jedinci s UCLP po neonatální cheiloplastice, kdy ve věku 12 let je porovnáváno 20 jedinců a ve věku 15 let 8 jedinců.



Obrázek 23: Barevné mapy nalevo a superprojekce napravo ilustrující změny v růstu (změny ve formě) patra u jednotlivých skupin adolescentních jedinců ve věku 12 a 15 let. A) porovnání skupiny UCLP a zdravých jedinců ve věku 12 let, transverzální data, B) porovnání skupiny UCLP a zdravých jedinců ve věku 15 let, transverzální data.

Měřítka pro sledování změn je na barevné škále nastaveno u obou věkových kategorií 12 a 15 let u zdravých a UCLP jedinců od -5 do 5 mm. Superprojekce u skupin D) a E) znázorňuje červená barva UCLP jedince a zelená zdravé jedince.

Při celkovém porovnání všech barevných map a superprojekcí lze konstatovat, že u jedinců s UCLP dochází v průběhu 3 let k přiblížení se fyziologickému stavu zdravých jedinců, ačkoli růstové trendy u pater se liší.

Na základě barevné mapy a superprojekce lze výsledky interpretovat tak, že jedinci s UCLP ve věku 12 let disponují výrazně nižšími rovněji položenými patry v celé anterioposteriorní délce. Oblasti označené teplými odstíny červené barvy označují výškové rozdíly ve formách pater mezi oběma skupinami od 2 do 4 mm. Největších výšek přibližujících se fyziologickému stavu, dosahují patra jedinců s UCLP v mediálním a anteriorním úseku, kdy se od výšek kontrol odlišují pouze o 2 mm. Okrajové části

situované v místech alveolárních výběžků u druhých stálých molárů, označené studenými odstíny modré barvy, vykazují modelované růstové rozdíly směřující ven z dutiny ústní v rozmezí od -3 do -4 mm. Levá strana v místě rozštěpové štěrbině ve frontální úseku u UCLP jedinců je posazená nesouměrně výš, směrem ven z dutiny ústní, v porovnání s pravou stranou. V porovnání se zdravou kontrolou je levá strana ve frontálním úseku společně s laterálními posteriorními úseky posazena výš o 3 až 4 mm.

Jedinci s UCLP v 15 letech disponují stejně jako jedinci s UCLP ve 12 letech nižšími rovnější položenými patry v celé anterioposteriorní délce. Ovšem u jedinců s UCLP v 15 letech dochází k významnému snížení rozdílu výšek v anteriorním a mediálním úseku patra v porovnání se stejně starými zdravými jedinci. Oblasti označené teplými odstíny červené barvy jsou až na laterální okraje v místě alveolárních výběžků přítomny na celé patrové ploše, kde dosahují rozdílných hodnot mezi oběma skupinami od 1 do 4 mm. Oblasti označené studenými odstíny modré barvy se nacházejí na laterálních okrajích patra v oblasti druhých stálých molárů a ve frontálním úseku na levé straně v místě rozštěpové štěrbině. Tyto modelované oblasti růstu dosahují rozdílných hodnot mezi oběma skupinami od 2 do 5 mm. Anteriorní a mediální oblast patra vykazuje nejmenší rozdíly a to od 1 do 2 mm. Naopak na dorzálním úseku patra dochází u zdravých jedinců k jeho prodloužení a prohloubení, což u jedinců s UCLP nenastane do takové míry, a tudíž je rozdíl ve výškách obou skupin větší až o 4 mm. Levá strana v místě rozštěpové štěrbině ve frontální úseku u UCLP jedinců je posazená nesouměrně výš, směrem ven z dutiny ústní, v porovnání s pravou stranou, kdy na levé straně ve frontálním úseku se jedná o rozdíly od 2 do 4 mm. Pravá nezasažená strana vykazuje oproti kontrole v anteriorním úseku patra modelovaný růst směrem dovnitř dutiny ústní o 3 mm. Laterální části situované v místech alveolárních výběžků v premolárové a molárové oblasti vykazují rozdíly mezi oběma skupinami v rozsahu od 3 do 5 mm.

Při porovnání zdravých jedinců s jedinci s UCLP ve věku 12 a 15 let, dochází mezi skupinami k významnému zvýšení rozdílů v dorzální oblasti, především z důvodu nárůstu patra do délky a výšky směrem dorzálním u zdravých jedinců ve věku 15 let. U UCLP jedinců v průběhu 3 let dochází k nárůstu patra do délky a výšky v dorzálním úseku pouze v rámci 1 mm. Z hlediska výškových rozměrů dochází u zdravých jedinců v průběhu 3 let ke snížení výšky patra v anteriorním úseku, zatímco u UCLP jedinců dochází ke zvýšení výšky patra v anteriorním úseku, a tak dochází z hlediska formy k přiblížení se UCLP jedinců ke stavu fyziologickému. Naopak v dorzálním úseku u zdravých jedinců dochází

k výraznému zvýšení výšky o více než 2 mm, zatímco u UCLP jedinců dojde k nárůstu do výšky v dorzální části patra okolo 1 mm, čímž dochází ke zvětšení již tak přítomných rozdílů mezi oběma skupinami. Šířkové rozměry v posteriorním úseku disponují podobným růstovým trendem, kde dochází ke snížení šířky v průběhu 3 let. Šířkové rozměry v anteriorním úseku vykazují větší rozdíly oproti posteriornímu úseku.

4.1.4. ZMĚNY TVARU PATRA U ADOLESCENTNÍCH JEDINCŮ S UCLP

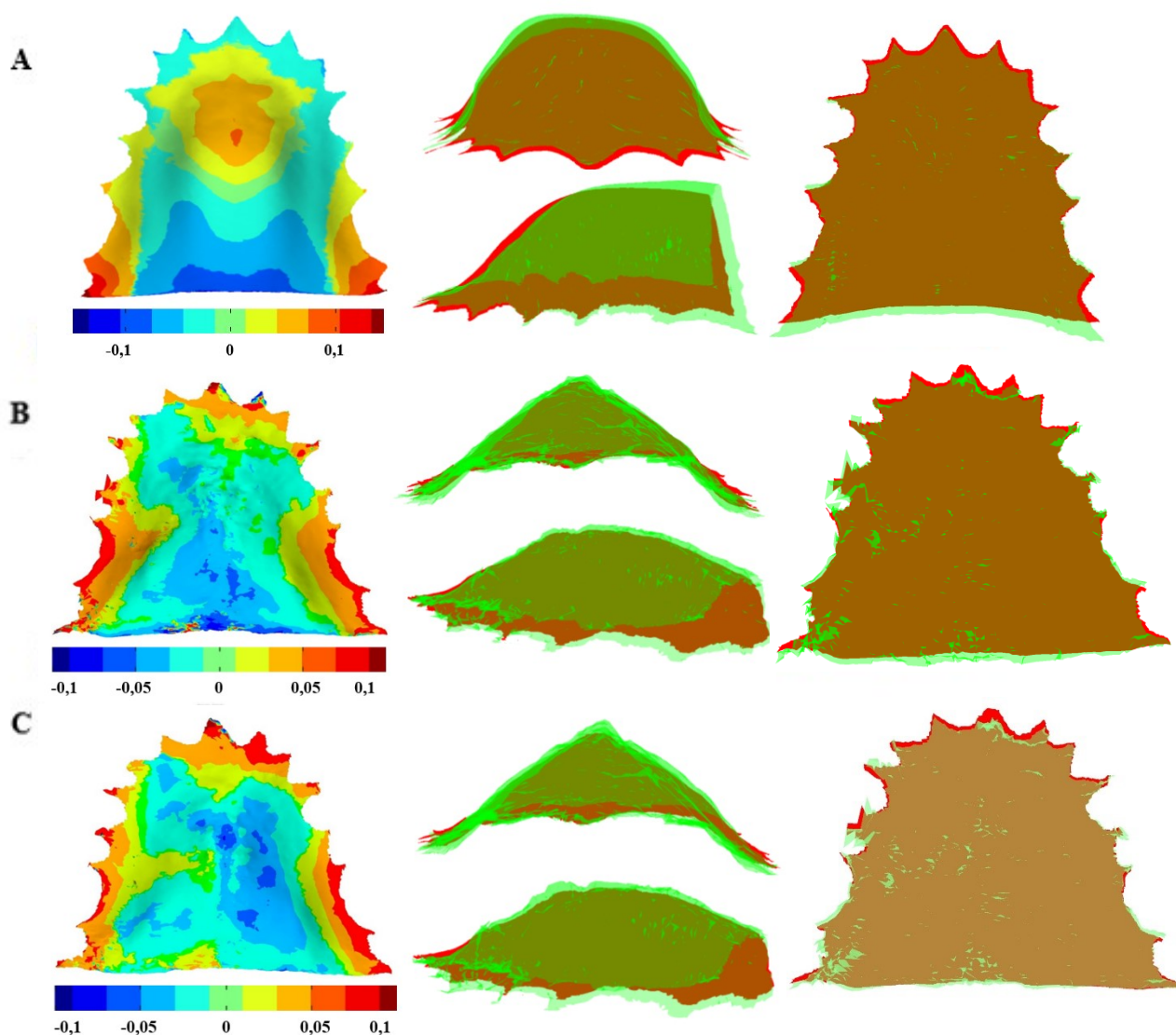
Tvarové rozdíly byly analyzovány stejně jako růstové rozdíly za pomoci superprojekční analýzy, jejímž výstupem je konstrukce barvených map a superprojekcí. Bylo provedeno longitudinální porovnání jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 a 15 let. Dále pak transverzální porovnání jedinců UCLP ve věku 12 a 15 let s nerovnoměrným počtem jedinců. Nakonec byly obě skupiny srovnány se zdravím kontrolním vzorkem stejně starých jedinců.

Barevná stupnice odpovídající pozitivním a negativním změnám je totožná se stupnicí, která byla nastavená pro změny ve formě pater. Odstíny červené barvy představují pozitivní tvarové změny, jejichž tvar směřuje dovnitř do dutiny ústní. Naopak odstíny modré barvy představují negativní tvarové změny ve smyslu morfologického vyklenutí pater směrem ven z dutiny ústní. Zelená barva reprezentuje místa, u nichž nedošlo růstovým změnám.

Barevná stupnice pro analýzu tvarových změn byla nastavena pro longitudinální a transverzální sledování jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 a 15 let od -0,1 do 0,1 s využitím deseti barevných odstínů, kdy jeden odstín představuje tvarovou změnu o velikosti 0,025. pro transverzální srovnání tvarových změn u jedinců s jednostranným rozštěpem se stejně starou kontrolní skupinou byla použita škála od -0,2 do 0,2 mm, také s využitím deseti barevných odstínů, kdy jeden odstín manifestuje růstovou změnu o velikosti 0,05. Poněvadž se jedná o hodnocení tvarových změn oprostěných o velikost, promítnuté hodnoty jsou interpretovány jako relativní a bezrozměrné.

SROVNÁNÍ TVAROVÝCH ZMĚN U ZDRAVÝCH A UCLP JEDINCŮ

Na obrázku č. 24 je výstup superprojekčních analýz v podobě barevných map na pravé straně a superprojekcí na levé straně. Tyto analýzy znázorňují modelované tvarové změny u 23 zdravých jedinců věku 12 a 15 let, longitudinální tvarové změny u 8 jedinců ve věku 12 a 15 let a transverzální modelované tvarové změny u 20 jedinců ve věku 12 let oproti 8 jedincům ve věku 15 let.



Obrázek 24: Barevné mapy nalevo a superprojekce napravo ilustrující tvarové rozdíly na patrech mezi mladší a starší věkovou kategorií (změny ve tvaru) u jednotlivých skupin adolescentních jedinců ve věku 12 a 15 let. A) skupina zdravých jedinců, transverzální data, B) skupina UCLP jedinců, longitudinální data, C) skupina UCLP jedinců, transverzální data.

Měřítka pro sledování změn je na barevné škále nastaveno u zdravých jedinců od -0,15 do 0,15, u longitudinálně i transverzálně sledovaných UCLP jedinců od -0,1 do 0,1. Superprojekce u skupin A), B), C), znázorňuje červená barva skupinu 12letých jedinců a světle zelená barva znázorňuje skupinu 15letých jedinců.

Stejně jako při celkovém porovnání všech barevných map a superprojekcí u formy lze i u tvaru konstatovat, že u jedinců s UCLP dochází v průběhu 3 let k přiblížení se fyziologickému stavu zdravých jedinců, ačkoli změny ve tvaru u pater jednotlivých skupin se mohou mírně lišit.

U zdravých jedinců dochází ve věku 12 a 15 let k vyklenutí patrové klenby do výšky v dorzální části, kde zároveň dochází i jeho prodloužení. V dorzální oblasti dochází u straších jedinců k tvarovým změnám směřujícím ven z dutiny ústní v rozmezí od 0,025 do 0,1, tedy dochází k zvýšení výšky, vyklenutí patrových oblouků a celkovému prodloužení patra v dorzální oblasti. Naopak starší jedinci disponují níže položenými patry v anteriorní oblasti za stálými středními řezáky v rozmezí od 0,025 do 0,05. Laterální okrajové části v oblasti stálých molárů vykazují dle barevné mapy u starších jedinců kaudální posun v rozmezí 0,05 až 0,1, což lze interpretovat tak, že s věkem také dochází i k zúžení vlivem vyvýšení patra na laterálních okrajových výběžcích v oblasti stálých molárů.

Při longitudinálním sledování UCLP jedinců dochází k prohlubování patra v celé jeho délce, k posteriornímu zúžení v oblasti stálých molárů a k elevaci patrové klenby směrem kraniálním. V dorzální oblasti u pater starších jedinců dochází k tvarovým změnám směřující ven z dutiny ústní v rozmezí od 0,05 do 0,075, což značí prohlubování posteriorního úseku patra. V oblasti molárů a premolárů na laterálních okrajích patrového oblouku dochází naopak k tvarovým změnám směřujícím dovnitř do dutiny ústní v rozmezí od 0,05 do 0,075. Tento údaj naznačuje změnu polohy okrajových částí patra směrem kaudálním, ke které dochází v korelaci s celkovým anterioposteriorním prohlubováním. V mediální části patra dochází k prohlubování patra u starších jedinců v menší míře, než tomu je v posteriorním úseku, a to v rozmezí 0,025 až 0,05. Anteriorní úsek patra vykazuje nulové hodnoty bez tvarové změny, a to v oblasti za stálými středními řezáky. V místě rozštěpové šterbiny dochází s věkem ke kaudálnímu posunu v hodnotě 0,025, zatímco na pravé nezasažené straně dochází k prohlubování anteriorního úseku patra v hodnotě 0,025. Tyto nálezy lze interpretovat tak, že rozštěpem postižená struktura se s věkem

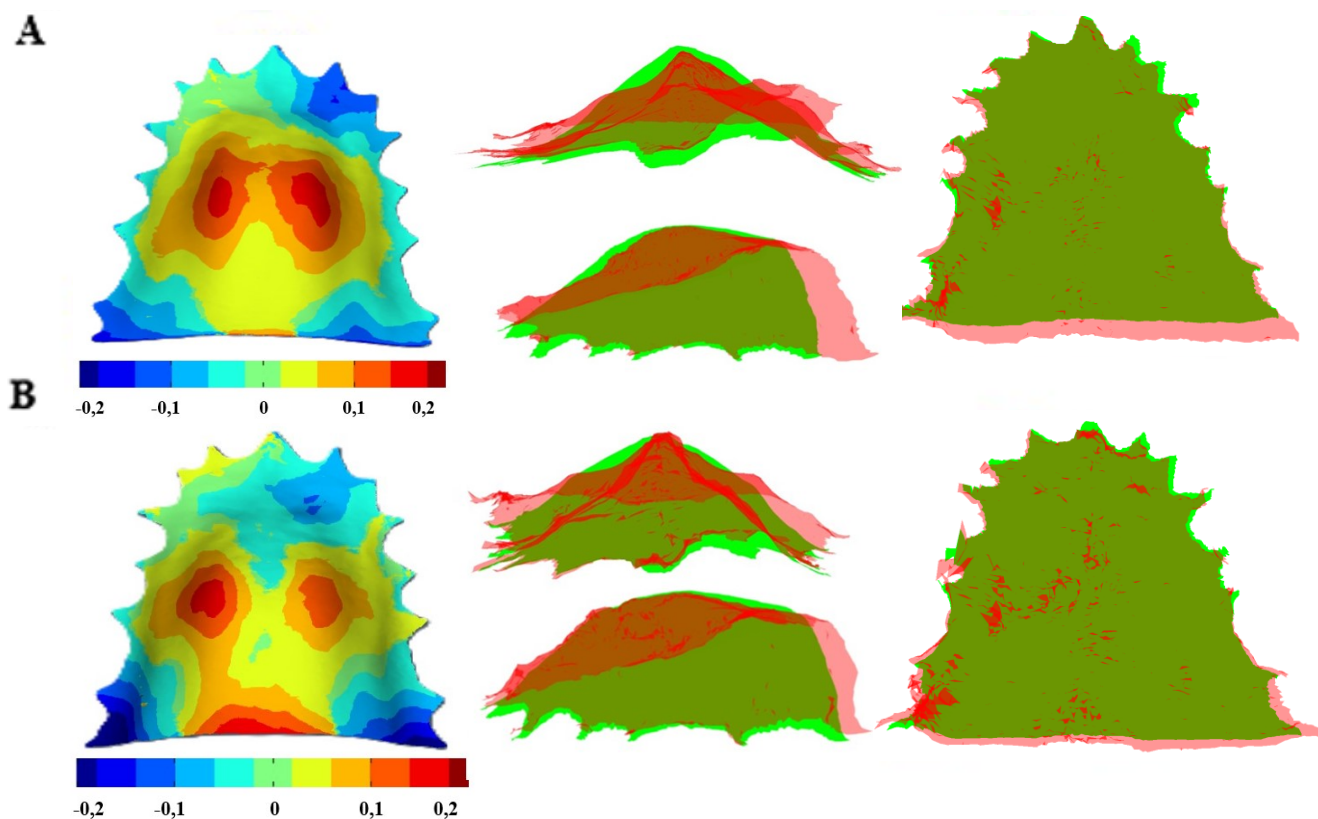
přibližuje z hlediska horizontálního výškového umístění v prostoru na úroveň nezasažené strany.

Transverzální modelované tvarové změny u jedinců s UCLP ve věku 12 a 15 let se manifestují podobně jako longitudinální. V dorzální, a především v mediální části patra dochází k tvarovým změnám směřující ven z dutiny ústní v rozmezí od 0,05 do 0,075, což značí prohlubování mediálního i posteriorního úseku patra a mírný nárůst struktur do délky. Laterální posteriorní úseky jsou u starších jedinců kaudálně položené, kdy tedy dochází k tvarovým změnám směřující dovnitř do dutiny ústní v rozmezí od 0,05 do 0,075. Tyto změny naznačují posteriorní zúžení, což celkově přispívá k elevaci patrové klenby. Tmavší odstíny modré barvy dominují na levé straně s hodnotami od 0,05 do 0,075, zatímco na pravé straně se objevují světlejší odstíny modré barvy s hodnotami 0,025. Na pravé polovině se v mediálním úseku objevuje i žlutá barva, což značí mírný výškový propad směrem kaudálním v místě prvního stálého moláru u starších jedinců. Levá strana ve frontálním úseku v místě rozštěpu je u starších jedinců položená níž, kdy tvarové změny dosahují hodnot v rozmezí 0,025 až 0,075. To znamená, že rozštěpem postižená struktura se s věkem kaudálně přibližuje svou výškou symetricky na úroveň zdravé strany. Pravá nezasažená strana oproti levé vykazuje tvarové změny směřující ven z dutiny ústní od -0,025 až po -0,05.

U longitudinálně i transverzálně sledovaných jedinců s UCLP dochází k obdobným tvarovým změnám jako je tomu u zdravých jedinců, kdy nejvýraznější změny se odehrávají u výškových rozměrů, jenž s věkem narůstají po celé délce patra, tedy jak v posteriorním, tak anteriorním úseku. Z hlediska tvaru dochází k rozdílné délkové distribuci tvaru, tedy k celkovému posunu patra směrem dorzálním, pouze u longitudinálně sledované skupiny. Druhý společný trend tvarových změn u zdravých a UCLP jedinců je zachován u šířkového rozměru v posteriorním úseku, kdy s věkem dochází k relativnímu zúžení a posunu směrem kaudálním posteriorních laterálních částí oblasti stálých molárů.

POROVNÁNÍ TVAROVÝCH ROZDÍLŮ MEZI SKUPINOU JEDINCŮ S UCLP A ZDRAVOU KONTROLNÍ SKUPINOU

Na obrázku č. 25 je výstup superprojekčních analýz v podobě barevných map na pravé straně a superprojekcí na levé straně. Tyto analýzy znázorňují tvarové rozdíly mezi 23 zdravými jedinci ve věku 12 a 15 let a stejně starými jedinci s UCLP po neonatální cheiloplastice, kdy ve věku 12 let je porovnáváno 20 jedinců a ve věku 15 let 8 jedinců.



Obrázek 25: Barevné mapy nalevo a superprojekce napravo ilustrující tvarové (změny ve tvaru) patra u jednotlivých skupin adolescentních jedinců ve věku 12 a 15 let. A) porovnání skupiny UCLP a zdravých jedinců ve věku 12 let, transverzální data, B) porovnání skupiny UCLP a zdravých jedinců ve věku 15 let, transverzální data.

Měřítka pro sledování změn je na barevné škále nastaveno u zdravých a UCLP jedinců od -0,2 do 0,2. Superprojekce u skupin D) a E) znázorňuje červená barva UCLP jedince a zelená zdravé jedince.

Jedinci s UCLP ve věku 12 let disponují nižšími rovněji položenými patry oproti zdravým kontrolám, kdy k největším modelovaným tvarovým rozdílům dochází v mediální části patra a mírně i v posteriorní části patra. V mediálním úseku jsou zvýrazněny červenou barvou a jejími světlejšími odstíny kaudálně položené oblasti u jedinců s UCLP oproti kontrole v rozmezí od 0,1 do 0,2. Tato tvarová rozdílnost přechází v menší intenzitě z mediálního úseku částečně i do dorzální části patra v hodnotě 0,05. Laterální posteriorní části v oblasti alveolárních výběžků naopak vykazují tvarové změny u jedinců s UCLP, směřující ven z dutiny ústní tedy směrem kраниálním, a to zejména na svých terminálních koncích v rozmezí 0,1 a 0,2. Na pravé straně ve frontální úseku je zeleně vyznačená oblast, ve které nedochází k žádným tvarovým rozdílům. Levá rozštěpem zasažená strana u UCLP jedinců vykazuje tvarovou rozdílnost od kontrol svou polohou směřující ven z dutiny ústní v rozmezí 0,1 až 0,15, což celkově přispívá k celkovému obrazu plochého nízce položeného patra.

U transversálně sledovaných skupin ve věku 15 let, u jedinců s UCLP a u zdravých jedinců, dochází k obdobným tvarovým rozdílům jako u výše zmíněných 12letých jedinců. Jedinci s UCLP ve věku 15 let disponují nižšími rovněji položenými patry oproti zdravým kontrolám, kdy k největším modelovaným tvarovým rozdílům směřující dovnitř dutiny ústní dochází v mediální části patra a dorzální části patra. V mediálním úseku jsou zvýrazněny červenou barvou a jejími světlejšími odstíny kaudálně položené oblasti u jedinců s UCLP oproti kontrole v rozmezí od 0,1 do 0,2. Stejnou míru kaudálního položení od 0,1 do 0,2 vykazuje dorzální oblast patra. Laterální posteriorní části v oblasti alveolárních výběžků naopak vykazují tvarové změny u jedinců s UCLP, směřující ven z dutiny ústní tedy směrem kраниálním, a to v rozmezí 0,1 a 0,2. Tato tvarová variabilita naznačuje jistou elevaci laterálních okrajů u alveolárních výběžků. Na pravé straně ve frontální úseku je zeleně vyznačená oblast, ve které nedochází k žádným tvarovým rozdílům. Levá rozštěpem zasažená strana u UCLP jedinců vykazuje v porovnání s kontrolou polohovou elevaci dané oblasti směřující ven z dutiny ústní jako tomu bylo u jedinců s UCLP ve 12 letech, ale s výrazně menší intenzitou, a to v rozmezí hodnot 0,05 až 0,1. To naznačuje, že s věkem dochází ke snižování levostranné frontální oblasti, a tudíž dochází vlivem léčby k přiblížení se výsledků k fyziologickému stavu. Naopak na dorzálním konci patra dochází u UCLP jedinců s věkem k výrazným modelovaným tvarovým rozdílům oproti kontrolám ve výšce, respektive nedochází ke zvýšení a rozšíření dorzálního úseku vlivem pubertálního růstového zrychlení jako je tomu u zdravých jedinců.

Při porovnání tvaru pater zdravých jedinců s jedinci s UCLP ve věku 12 a 15 let, lze pozorovat výrazné tvarové rozdíly, jak z frontálního, bočního i spodního pohledu. Z frontální pohledu lze konstatovat, že u obou věkových kategorií disponují zdraví jedinci symetricky klenutými patry do oblouku neboli půlkruhové výseče, zatímco jedinci s UCLP disponují patry ve tvaru trojúhelníku. Dále je u jedinců s UCLP oblast postižená rozštěpovou vadou položena výše oproti zdravé straně. Stejný tvarový trend lze pozorovat i na laterálních okrajových částech v posteriorním úseku, které jsou oproti kontrole posazeny výše, směrem kraniálním. Při bočním pohledu lze pozorovat v průběhu 3 let u zdravých jedinců snížení výšky patra v anteriorním úseku, zatímco u UCLP jedinců dochází ke zvýšení výšky patra v anteriorním úseku. Ze spodního pohledu lze interpretovat, že v průběhu 3 let dochází u jedinců s UCLP k tvarovému prohloubení patra a tím i jeho pomyslnému délkovému zkrácení.

4.1.5. SHAPIRO-WILKŮV TEST NORMALITY

Výsledky Shapirova-Wilkova testu poskytly potvrzení o předpokládané normalitě rozdělení zkoumaných dat, jak pro skupinu PCA formy, tak tvaru. P-hodnoty nebyly nižší než 0,05 pro všechny testované komponenty, jejichž počet byl stanoven na základě analýzy dělicí čáry, takzvané „broken stick“ na suťovém grafu (scree plotu) na obrázku 13 a 17. Tyto výsledky naznačují, že nulovou hypotézu o normálním rozdělení dat nelze zamítnout. Detailní hodnoty statistiky W a příslušné p-hodnoty jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 6: Výsledné hodnoty statistiky W a p-hodnoty dle Shapiro-Wilkova testu normality pro jednotlivé PCA u formy a tvaru.

SKUPINY	PCA	STATISTIKA W	P-HODNOTA	
PCA – FORMA	PC1	0.97	0.06	NS
	PC2	0.96	0.99	NS
	PC3	0.99	0.85	NS
PCA – TVAR	PC1	0.95	0.19	NS
	PC2	0.97	0.21	NS
	PC3	0.98	0.66	NS
	PC4	0.99	0.97	NS
	PC5	0.98	0.64	NS

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

4.1.6. VLIV STÁŘÍ A ROZŠTĚPOVÉ VADY NA FORMU A TVAR PATER (ANOVA)

Pro zkoumání vlivu proměnných faktorů jako je věk, přítomnost rozštěpové vady nebo vzájemné interakce věku a přítomnosti rozštěpové vady na výsledky jednotlivých hlavních komponent získaných v analýze geometrické morfometrie, konkrétněji v kapitolách zaměřených na variabilitu formy (4.1.1) a variabilitu tvaru pater (4.1.2) u zdravých i UCLP jedinců, byla použita statistická analýza zvaná dvoucestná ANOVA. Tato metoda umožňuje posoudit primární efekty jednotlivých faktorů a také jejich kombinovaný dopad na studované proměnné. Pro účely dvoucestné ANOVY byli jedinci z hlediska věku rozděleni do dvou věkových kategorií, zahrnující 12leté a 15leté jedince a dále z hlediska zdravotního stavu na kontrolní skupinu zdravých jedinců a jedinců postižených celkovým jednostranným rozštěpem.

Počet hlavních komponent, jež byly podrobeny dvoucestné ANOVĚ, byl stanoven na základě dělicí čáry na suťovém grafu, takzvané analýzy „broken stick“. Komponenty nacházející se nad touto čarou se procentuálně nejvíce podílejí na celkové variabilitě, tedy odráží skutečnou variabilitu (Haruštiaková et al. 2012). U variability formy pater byly

zvoleny první tři komponenty a u variability tvaru pater bylo zvoleno prvních pět hlavních komponent.

Jako vstupní data pro provedení dvoucestné ANOVY byla použita takzvaná PC skóre, které lze považovat za klíčový výstup analýzy hlavních komponent. Tato data vykazovala normální rozdělení. PC skóre je možné definovat jako hodnoty jednotlivých hlavních komponent u každého jedince, jenž představují souřadnice jedinců v nově definovaném prostoru na osách vymezených hlavními komponentami. Toto specifické umístění v prostoru hlavních komponent odráží způsob, jakým jednotlivé vzorky vykazují charakteristiky ve směrech, kde dochází k maximální variabilitě v datech, a umožňuje tak hlouběji porozumět vzorcům a rozdílům mezi daty (Zelditch et al. 2004; Pierce et al. 2005).

Z výsledků dvoufaktorové ANOVY v tabulkách č. 6 pro formu a č. 7 pro tvar lze pozorovat, který z faktorů jako je věk či zdravotní stav nebo jejich vzájemná interakce má signifikantní vliv u jednotlivých hlavních komponent na formu a tvar při pozorované p-hodnotě s hladinou významnosti 0,05.

Tabulka 7: Vliv proměnných faktorů na formu patra.

PC SKÓRE – FORMA	PROMĚNNÝ FAKTOR	P-HODNOTA	
PC1	Věk	0,02	*
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,96	NS
PC2	Věk	<0,001	***
	Přítomnost rozštěpové vady	0,04	*
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,006	**
PC3	Věk	0,54	NS
	Přítomnost rozštěpové vady	0,19	NS
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,59	NS

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

V případě analýzy první hlavní komponenty byl prokázán statisticky významný vliv proměnných faktorů jako je věk i přítomnost rozštěpové vady na formu patra. Pro upřesnění, první hlavní komponenta odráží změny ve velikosti i tvaru patra, kdy v záporných hodnotách dochází k celkovému zmenšení patra zejména v předozadní délce a výšce, což vede k celkovému narovnání patrové klenby a tento stav odpovídá spíše jedincům s rozštěpovou vadou. Naopak kladné hodnoty jsou spojeny s prodloužením patra v předozadní délce a celkovému prohloubení, kdy tyto vlastnosti vykazují zdraví jedinci. Výsledky dvoucestné ANOVY prokázaly, že zdravotní stav statisticky více ovlivňuje formu patra ($p < 0,001$) než věk jedinců ($p < 0,02$), avšak věk má na tuto komponentu stále statisticky významný vliv. Interakce obou proměnných faktorů však nevykazovala dle výsledků statisticky významné ovlivnění první hlavní komponenty na formu patra.

V případě analýzy druhé hlavní komponenty byl prokázán statisticky významný vliv obou variabilních faktorů i jejich vzájemné interakce. Druhá hlavní komponenta reprezentuje spíše vliv stáří jedinců na formu patra, kdy kladné hodnoty vykazují snížení výšky v premolárové a dorzální oblasti, naopak záporné hodnoty vykazují prohloubení pater do výšky a prodloužení pater v dorzálním úseku. U zdravých jedinců dochází k signifikantnímu posunu z kladných hodnot do záporných hodnot, zatímco u UCLP jedinců tento posun není výrazný. Výsledky dvoucestné ANOVY prokázaly, že věk signifikantně více ovlivňuje formu patra ($p < 0,001$) než přítomnost rozštěpové vady ($p = 0,04$), avšak přítomnost rozštěpové vady má na tuto komponentu stále statisticky významný vliv. Interakce obou proměnných faktorů vykazovala dle výsledků statisticky významné ovlivnění druhé hlavní komponenty ($p = 0,006$) na formu patra. To naznačuje, že efekt jednoho proměnného faktoru může mít závislost na hodnotě druhého proměnného faktoru na druhou hlavní komponentu.

U analýzy třetí hlavní komponenty nebyl prokázán vliv ani jednoho variabilního faktoru, ani jejich vzájemná interakce. Tedy ani věk ($p = 0,54$) ani zdravotní stav ($p = 0,19$) nemají významný vliv na tuto hlavní komponentu. Ani kombinovaný efekt obou proměnných faktorů nevykazoval statisticky signifikantní vliv na třetí hlavní komponentu. Nepřítomnost hladiny signifikance u všech proměnných faktorů naznačuje podobné růstové trajektorie u skupin zdravých a UCLP jedinců u třetí hlavní komponenty.

Tabulka 8: Vliv proměnných faktorů na tvar patra.

PC SKÓRE – TVAR	PROMĚNNÝ FAKTOR	P-HODNOTA	
PC1	Věk	0,36	NS
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,62	NS
PC2	Věk	<0,001	***
	Přítomnost rozštěpové vady	0,26	NS
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,03	*
PC3	Věk	0,55	NS
	Přítomnost rozštěpové vady	0,29	NS
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,57	NS
PC4	Věk	0,15	NS
	Přítomnost rozštěpové vady	0,70	NS
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,02	*
PC5	Věk	0,40	NS
	Přítomnost rozštěpové vady	0,36	NS
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,32	NS

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Z hlediska analýzy první hlavní komponenty byl prokázán statisticky významný vliv přítomnosti rozštěpové vady na tvar patra. První hlavní komponenta vysvětluje tvarové změny především ve výšce a tvaru patrové klenby, kdy patra v záporných hodnotách vykazují nižší výškové rozměry v celé své délce, tedy dochází k jejich celkovému narovnání. Naopak u pozitivních hodnot dochází k výraznému vyklenutí patrových oblouků a celkovému zvýšení výšky patra zejména v mediální oblasti. Z výsledky dvoucestné

ANOVA lze konstatovat, že přítomnost rozštěpové vady statisticky významně ovlivňuje tvar patra ($p < 0,001$) než věk jedinců ($p = 0,02$), avšak věk má na tuto komponentu stále statisticky významný u první hlavní komponenty. Interakce obou proměnných faktorů však nevykazovala dle výsledků statisticky významné ovlivnění.

Naopak druhá hlavní komponenta vykazovala statisticky významné ovlivnění stářím jedinců na tvar patra. Druhá hlavní komponenta vysvětluje tvarové změny v posteriorní výšce patra, kdy patra nacházející se v záporných hodnotách vykazují nižší výškové rozměry v dorzálním úseku a patra nacházející se v kladných hodnotách vykazují zvýšení výškových rozměrů v dorzálním úseku patra. U zdravých jedinců dochází v průběhu 3 let k přechodu ze záporných hodnot do hodnot kladných. Stejně výsledky interpretuje i dvoucestná ANOVA, dle které má věk statisticky významný vliv ($p < 0,001$) na tvar patra u druhé hlavní komponenty. Přítomnost rozštěpové vady statisticky neprokázala vliv na tuto hlavní komponentu ($p = 0,26$). Interakce obou proměnných faktorů vykazovala dle výsledků statisticky významné ovlivnění druhé hlavní komponenty ($p = 0,03$) na tvar patra. To naznačuje, že efekt jednoho proměnného faktoru může mít závislost na hodnotě druhého proměnného faktoru u druhé hlavní komponenty.

V analýze třetí, čtvrté a páté hlavní komponenty nebyl prokázán statisticky významný vliv věku ani přítomnosti rozštěpové vady na tvar patra. Konkrétně u třetí a páté komponenty p-hodnoty pro věk a přítomnost rozštěpové vady nenaznačují statistickou hladinu významnosti. Stejně výsledky vykazovala i interakce obou proměnných faktorů, která rovněž neprokázala vliv na tvar patra. Oproti tomu čtvrtá hlavní komponenta prokázala vliv na tvar patra při vzájemné interakci obou proměnných faktorů ($p = 0,02$), což naznačuje, že kombinovaný efekt těchto dvou faktorů může hrát roli ve změnách zachycených touto komponentou, přestože samotné efekty těchto faktorů jsou nevýznamné.

4.2. KLASICKÁ MORFOMETRIE

Na základě ručně nanesených referenčních bodů na modely pater v programu Morphome3cs byly analyzovány lineární rozměry zkoumaných skupin jedinců. Specifikace referenčních bodů je uvedena v tabulce 2, jejich umístění dále na obrázku 11 a definice vyhodnocovaných rozměrů mezi referenčními body jsou popsány v tabulce 3 v kapitole Klasická morfometrie č. 3.3.2.

4.2.1. SHAPIRO-WILKŮV TEST NORMALITY

Výsledky Shapirova-Wilkova testu poskytly potvrzení o předpokládané normalitě rozdělení zkoumaných dat, kdy p-hodnoty nebyly nižší než 0,05 pro všechny testované proměnné, tedy u všech lineárních rozměrů, u obou souborů jedinců, v obou věkových kategoriích. Tyto výsledky naznačují, že nulovou hypotézu o normálním rozdělení dat nelze zamítnout. Detailní hodnoty statistiky W a příslušné p-hodnoty jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 9: Výsledné hodnoty statistiky W a p-hodnoty dle Shapiro-Wilkova testu normality pro analyzované lineární rozměry u jednotlivých skupin.

SKUPINY	LINEÁRNÍ ROZMĚRY	STATISTIKA W	P-HODNOTA	
UCPL 12 LET – LONGITUDINÁLNÍ DATA (8 JEDINCŮ)	Délka patra	0,88	0,18	NS
	Mezimolárová šířka 1	0,95	0,67	NS
	Mezimolárová šířka 2	0,86	0,12	NS
	Mezimolárová šířka 3	0,89	0,23	NS
	Šířka patra	0,93	0,52	NS
	Výška patra	0,88	0,18	NS
	UCLP 12 LET – TRANSVERZÁLNÍ DATA (20 JEDINCŮ)	Délka patra	0,98	0,89
Mezimolárová šířka 1		0,96	0,51	NS
Mezimolárová šířka 2		0,97	0,82	NS
Mezimolárová šířka 3		0,98	0,81	NS
Šířka patra		0,98	0,90	NS
Výška patra		0,92	0,09	NS
UCLP 15 LET (8 JEDINCŮ)		Délka patra	0,86	0,09
	Mezimolárová šířka 1	0,90	0,28	NS
	Mezimolárová šířka 2	0,84	0,06	NS
	Mezimolárová šířka 3	0,86	0,13	NS
	Šířka patra	0,83	0,06	NS
	Výška patra	0,93	0,56	NS
	Mezišpičáková šířka 1	0,90	0,26	NS

ZDRAVÍ 12 LET (23 JEDINCŮ)	Mezišpičáková šířka 2	0,89	0,22	NS
	Délka patra	0,96	0,41	NS
	Mezimolárová šířka 1	0,97	0,59	NS
	Mezimolárová šířka 2	0,94	0,21	NS
	Mezimolárová šířka 3	0,96	0,54	NS
	Šířka patra	0,92	0,06	NS
	Výška patra	0,98	0,92	NS
ZDRAVÍ 15 LET (23 JEDINCŮ)	Délka patra	0,97	0,60	NS
	Mezimolárová šířka 1	0,94	0,22	NS
	Mezimolárová šířka 2	0,95	0,33	NS
	Mezimolárová šířka 3	0,95	0,29	NS
	Šířka patra	0,83	0,09	NS
	Výška patra	0,94	0,19	NS
	Mezišpičáková šířka 1	0,96	0,45	NS
	Mezišpičáková šířka 2	0,95	0,27	NS

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

4.2.2. VLIV STÁŘÍ A ROZŠTĚPOVÉ VADY NA LINEÁRNÍ ROZMĚRY PATER (ANOVA)

K analýze vlivu proměnných faktorů jako je věk, přítomnost rozštěpové vady nebo vzájemné interakce věku a přítomnosti rozštěpové vady na výsledky jednotlivých lineárních rozměrů získaných pomocí metod klasické morfometrie, k náhledu v tabulce č. 3 a v kapitole zaměřené na analýzy pro klasickou morfometrii 3.3.2, byla použita statistická

analýza zvaná dvoucestná ANOVA. Tato metoda umožňuje posoudit hlavní efekty jednotlivých faktorů a také jejich kombinovaný vliv na zkoumané proměnné. Jedinci byli pro účely dvoucestné ANOVY rozděleni z hlediska faktoru věku do dvou věkových kategorií, zahrnující 12leté a 15leté jedince a dále byli rozděleni z hlediska faktoru zdravotního stavu na kontrolní skupinu zdravých jedinců a jedinců postižených celkovým jednostranným rozštěpem.

Pro účely dvoucestné ANOVY byly vybrány takové lineární rozměry, které byly přítomny jak u skupiny UCLP jedinců, tak u skupiny kontrolních zdravých jedinců v obou věkových kategoriích, tedy ve věku 12 a 15 let. Z analýzy proto byly vyřazeny dva šířkové rozměry v anteriorním úseku, konkrétně se jednalo o mezišpičákovou šířku 1 a 2. Důvodem vyřazení byla nepřítomnost daných lineárních rozměrů u skupin 12letých jedinců. Ve věkové kategorii 12 let u převážné většiny UCLP jedinců nedošlo ještě k prořezání stálých špičáků. Absence těchto klíčových anatomicky významných oblastí znemožnila nanesení reprodukovatelných homologních bodů, nezbytných pro získání lineárních rozměrů, na jejichž základě by bylo možné dané šířkové rozměry v anteriorním úseku pomocí klasické morfometrie určit. Tím pádem by z důvodu chybějících dat nebylo možné adekvátně zhodnotit faktory stáří a zdravotního stavu na danou proměnnou.

Vstupními daty pro provedení dvoucestné ANOVY byly lineární rozměry získané prostřednictvím metod klasické morfometrie, které lze detailněji nalézt v tabulce č. 3. Použité lineární rozměry definovaly prvních 11 referenčních bodů, jejichž definice a umístění jsou uvedeny v tabulce č. 2 a ilustrovány jsou na obrázku 11. Umístění referenčních bodů pro klasickou morfometrii bylo definováno dle zvolených lineárních rozměrů, které byly převzaty z několika studií (Al-Gunaid et al. 2008; Golshah et al. 2022; Callenfels et al. 2023). Veškerá data vykazovala normální rozdělení.

Z výsledků dvoucestné ANOVY v tabulce č. 9 lze pozorovat, který z faktorů jako je věk či zdravotní stav nebo jejich vzájemná interakce má signifikantní vliv u jednotlivých lineárních rozměrů při pozorované p-hodnotě s hladinou významnosti 0,05.

Tabulka 10: Vliv proměnných faktorů na lineární rozměry.

LINEÁRNÍ ROZMĚRY	PROMĚNNÝ FAKTOR	P-HODNOTA	SIGNIFIKANCE
DÉLKA PATRA	Věk	0,27	NS
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,96	NS
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 1	Věk	0,01	*
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,53	NS
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 2	Věk	0,02	*
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,22	NS
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 3	Věk	0,01	*
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,92	NS
ŠÍŘKA PATRA	Věk	0,02	*
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,59	NS
VÝŠKA PATRA	Věk	<0,001	***
	Přítomnost rozštěpové vady	<0,001	***
	Kombinovaný vliv věku a rozštěpové vady	0,59	NS

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

ANOVA analýza prokázala statisticky významný vliv proměnných faktorů jako je věk i přítomnost rozštěpové vady pro všechny zkoumané lineární rozměry. Ovšem

u proměnného faktoru vzájemné interakce obou proměnných faktorů nebyl prokázán statisticky významný vliv ani u jednoho z lineárního rozměru.

Výsledky dvoucestné ANOVY prokázaly, že délkové rozměry jsou statisticky významně ovlivněny pouze přítomností rozštěpové vady, kdy jedinci s UCLP vykazují signifikantně snížené anterioposteriorní délkové rozměry oproti zdravé kontrolní skupině. Rozštěpová vada statisticky více ovlivňuje šířkové rozměry patra ($p < 0,001$) než věk jedinců ($p < 0,05$), avšak věk má na posteriorní šířkové rozměry stále statisticky významný vliv. U lineárního rozměru výšky patra byla prokázána stejná hladina signifikance pro proměnné faktory u věku i zdravotního stavu ($p < 0,001$). Kombinovaný vliv obou proměnných faktorů nevykazoval ani u jednoho lineárního rozměru statisticky významný rozdíl mezi skupinami zdravých a UCLP jedinců, což může naznačovat jistou podobnost růstových trajektorií mezi oběma pozorovanými skupinami.

4.2.3. HODNOCENÍ ROZDÍLŮ LINEÁRNÍCH ROZMĚRŮ U LONGITUDINÁLNĚ SLEDOVANÝCH JEDINCŮ S UCLP VE VĚKU 12 A 15 LET

Dle výsledků párového t-testu prezentovaných v tabulce č. 10 je patrné, že u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem rtu a patra dochází v průběhu 3 let ke statisticky významným růstovým změnám ve 3 lineárních rozměrech. Konkrétně se jedná o růstové změny v délce patra, v šířce mesiobukálních hrbolků stálých prvních stoliček a výšce patra. V případě délky patra dochází s věkem ke snížení rozměrů, tedy ke zkrácení délky patra. V případě šířky mesiobukálních hrbolků stálých prvních molárů a výšce patra dochází v průběhu 3 let k nárůstu rozměrů. Zbylé lineární rozměry nevykazovaly statisticky významné rozdíly. Longitudinálně bylo sledováno 8 jedinců.

Tabulka 11: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u longitudinálně sledovaných jedinců s UCLP ve věku 12 a 15 let.

VĚK	12 LET	15 LET	12–15 LET		
LINEÁRNÍ ROZMĚRY	průměr (mm) ± SD		průměrný rozdíl (mm)	p-hodnota	
DĚLKA PATRA	21,31 ± 3,16	19,87 ± 4,07	-1.44	0.02	*
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 1	47,25 ± 5,02	49,77 ± 4,94	2.52	0.02	*
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 2	34,79 ± 2,41	35,73 ± 4,97	0.94	0.44	NS
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 3	45,28 ± 3,93	45,70 ± 4,59	0.41	0.59	NS
ŠÍŘKA PATRA	36,66 ± 3,41	37,60 ± 4,84	0.94	0.37	NS
VÝŠKA PATRA	10,94 ± 3,03	12,25 ± 3,08	1.32	0.006	**

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

4.2.4. POROVNÁNÍ LINEÁRNÍCH ROZMĚRŮ MEZI JEDINCI S UCLP A ZDRAVÝMI JEDINCI VE VĚKU 12 A 15 LET

V tabulce č. 11 jsou prezentovány výsledky nepárového t-testu jednotlivých lineárních rozměrů, kde byly porovnávány jedinci s celkovým jednostranným rozštěpem ve 12 letech se stejně starou kontrolní skupinou. Jedinci s jednostranným celkovým rozštěpem disponují signifikantně sníženými hodnotami ve všech lineárních rozměrech oproti zdravým jedincům. Jedinci s UCLP v obecné rovině disponují rovnějšími, kratšími patry se sníženými šířkovými rozměry.

Tabulka 12: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u jedinců s UCLP a kontrolní skupinou ve věku 12 let.

ROZMĚRY	ZDRAVÍ 12 LET	UCLP 12 LET	ZDRAVÍ – UCLP 12 LET	p-hodnota	
	průměr (mm) ± SD		průměrný rozdíl (mm)		
DÉLKA PATRA	26,44 ± 2,31	20,57 ± 3,92	5,87	<0.001	***
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 1	53,56 ± 4,77	46,96 ± 2,02	6,59	<0.001	***
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 2	37,73 ± 2,30	33,15 ± 2,80	4,58	<0.001	***
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 3	49,01 ± 1,98	43,99 ± 3,71	5,03	<0.001	***
ŠÍŘKA PATRA	40,97 ± 2,06	35,58 ± 3,77	5,39	<0.001	***
VÝŠKA PATRA	14,14 ± 1,34	9,76 ± 2,70	4,38	<0.001	***

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Tabulka 13: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u jedinců s UCLP a kontrolní skupinou ve věku 15 let.

ROZMĚRY	ZDRAVÍ 15 LET UCLP 15 LET		ZDRAVÍ – UCLP 15 LET	p-hodnota	
	průměr (mm) ± SD		průměrný rozdíl (mm)		
DÉLKA PATRA	25,67 ± 1,18	19,87 ± 4,07	5,81	0,004	**
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 1	55,29 ± 2,08	49,77 ± 4,94	5,52	0,02	*
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 2	38,64 ± 1,59	35,73 ± 4,97	2,91	0,14	NS
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 3	50,58 ± 1,61	45,69 ± 3,71	4,59	0,02	*
ŠÍŘKA PATRA	42,48 ± 2,20	37,60 ± 4,85	4,88	0,02	*
VÝŠKA PATRA	15,64 ± 1,99	12,25 ± 3,08	3,38	0,02	*
MEZIŠPIČÁKOVÁ ŠÍŘKA 1	36,59 ± 1,74	30,67 ± 4,48	5,90	0,007	**
MEZIŠPIČÁKOVÁ ŠÍŘKA	26,93 ± 1,47	22,39 ± 1,47	4,54	0,003	**

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Dle výsledků nepárového t-testu jednotlivých lineárních rozměrů v tabulkách č. 11 a 12 je patrné, že u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem rtu a patra dochází v průběhu 3 let (od 12 do 15 let) ke statisticky významným růstovým změnám a tím dochází ke snížení hladin signifikance mezi jedinci s UCLP a zdravou kontrolní skupinou ve 15 letech. K signifikantním rozdílům mezi jedinci s UCLP a zdravými jedinci ve věku 15 let dochází v délce patra, v šířce mesiobukálních hrbolků stálých prvních stoliček, v šířce centrálních fisur stálých prvních stoliček, šířce patra, výšce patra a mezišpičákové šířce v obou rozměrech. V případě délky patra dochází u UCLP jedinců s věkem ke snížení rozměrů, tedy ke zkrácení délky patra. Při porovnání se zdravými jedinci ve 15 letech nedošlo k významnému signifikantnímu prohloubení rozdílu hodnot délky u pater. Šířkové rozměry posteriorní části patra u prvních stálých molárů vykazovaly v průběhu 3 let u jedinců s UCLP ve 15 letech všechny významný nárůst a hladina signifikance se snížila

od jedinců s UCLP ve věku 12 let z hodnot $p \leq 0,001$ k jedincům ve věku 15 let na hodnoty $p \leq 0,05$. Výška patra se v průběhu 3 let u jedinců s UCLP zvýšila, a tudíž následný rozdíl v porovnání se stejně starou zdravou skupinou činil 3,38 mm a p hodnota se opět snížila z $p \leq 0,001$ na $p \leq 0,05$. U jedinců ve věku 15 let u obou sledovaných skupin byli oproti jedincům ve věku 12 let, přidány další dva šířkové rozměry, a to v anteriorní části patra mezi stálými špičáky. Primárním důvodem přidaných šířkových rozměrů v anteriorní části ve věku 15 let byla přítomnost špičáků v dutině ústní, které ve věku 12 let nebyly ještě prořezány. V případě anteriorních šířkových rozměrů u jedinců s UCLP ve věku 15 let, oba šířkové rozměry vykazovaly hladinu signifikace $p \leq 0,01$. Lineární rozměr, který jako jediný nevykazoval statisticky významné rozdíly byla šířka palatinálních okrajů prvních stálých molárů.

4.2.5. POROVNÁNÍ LINEÁRNÍCH ROZMĚRŮ JEDINCŮ S UCLP PO NEONATÁLNÍ CHEILOPLASTICE A PO KLASICKÉ CHEILOPLASTICE SE ZDRAVÝMI JEDINCI VE VĚKU 12 LET

K finálnímu posouzení růstových trendů u jedinců s jednostranným rozštěpem po neonatální cheiloplastice v adolescentním období ve věku 12 a 15 let bylo zapotřebí provést srovnání zdravých jedinců a se souborem stejně starých jedinců ve věku 12 a 15 let, kteří byli operováni klasickou cheiloplastikou. Z literární rešerše nebyla nalezena studie, která prováděla požadovanou metodiku zkoumání pomocí klasické morfometrie na jedincích s jednostranným celkovým rozštěpem po klasické cheiloplastice ve věku 15 let a proto jsou v této práci porovnáváni jedinci po klasické cheiloplastice pouze ve věku 12 let. Lineární rozměry souboru jedinců operovaných dle klasického operačního protokolu, u kterého je cheiloplastika typicky prováděna ve 3. až 6. měsíci života dítěte, byly převzaty ze studie Callenfels et al. (2023).

Studie Callenfels et al. (2023) longitudinálně sledovala růst a vývoj pater u 30 jedinců s nesyndromickými celkovými jednostrannými rozštěpy ve věku 9 a 12 let po absolvovaném sekundárním kostním štěpování a s aktivně probíhající ortodontickou léčbou. Konkrétně se jednalo o sádrové odlitky 30 jedinců, které byly skenovány pomocí trojrozměrného skeneru 3Shape R700. Sledovaný soubor jedinců byl léčen v souladu s nizozemskými národními směrnici pro léčbu a dokumentaci pacientů s orofaciálními rozštěpy, takzvanými „*Clinical Practice Guidelines*“ (CPGs), dle kterých je cheiloplastika

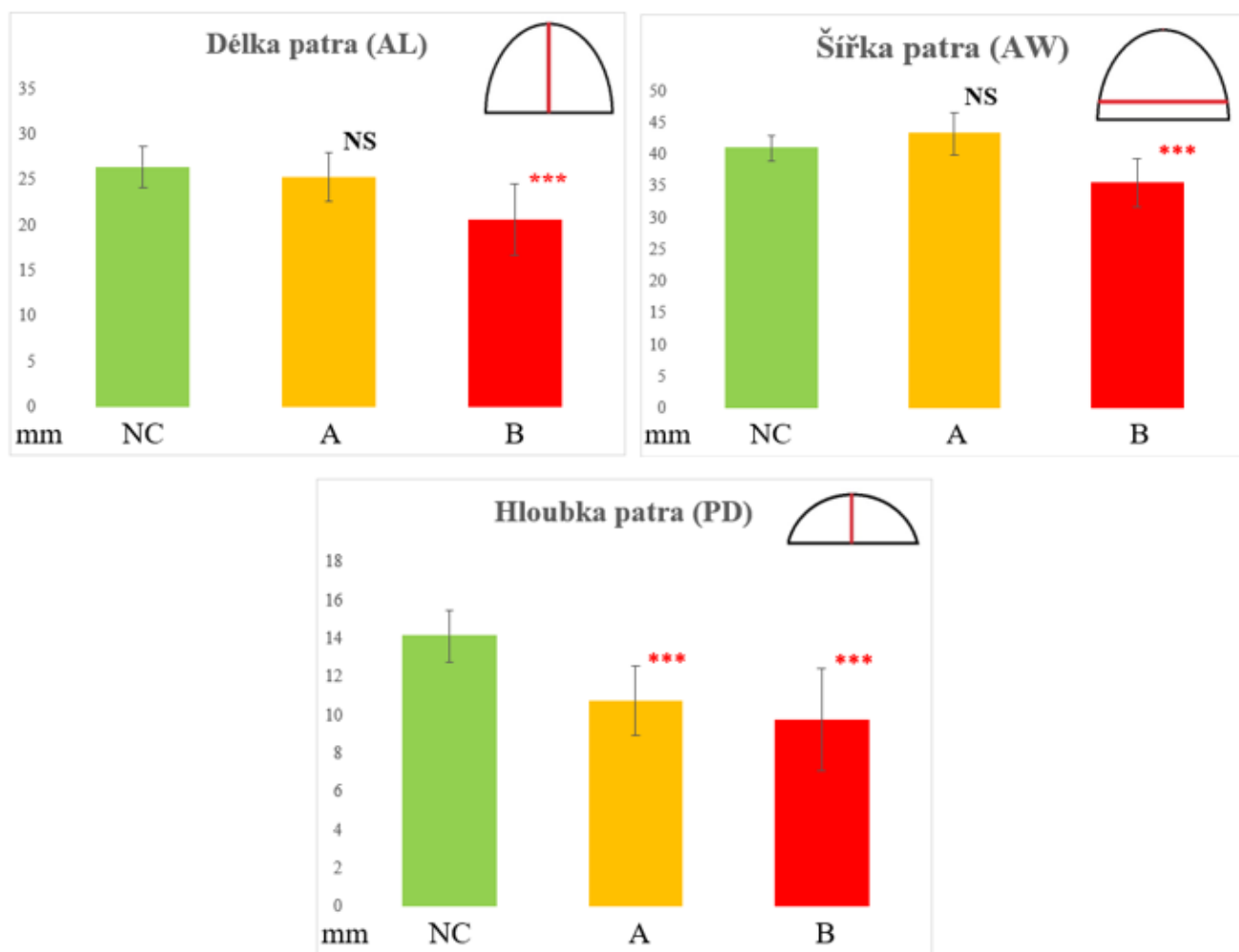
prováděna do 6. měsíce života dítěte, jednostupňová i dvoustupňová palatoplastika je prováděna do 1 roku života dítěte. Kostní štěpování je dle této směrnice doporučováno v období, kdy je kořen stálého špičáku vyvinut alespoň do $2/3$ nebo $1/2$ své délky (Molen et al. 2021).

Pro naše účely byly převzaty naměřené lineární rozměry se směrodatnými odchylkami pouze 12letých jedinců a byl proveden nepárový t-test s vlastní kontrolní skupinou zdravých jedinců ve věku 12 let. Je nezbytné zdůraznit, že tato studie pracovala s oběma pohlavími, kdy bylo sledováno 22 jedinců mužského pohlaví a 8 jedinců ženského pohlaví. Dále nebyla nerozlišována lateralita celkových jednostranných rozštěpů, tedy bylo zkoumáno 21 jedinců s levostranným a 9 jedinců s pravostranným celkovým rozštěpem (Callenfels et al. 2023). Porovnávané rozměry mezi skupinou jedinců po klasickém operačním protokolu s vlastní skupinou jedinců po neonatálním operačním protokolu je znázorněno v tabulce č. 14.

Tabulka 14: Průměrné rozdíly lineárních rozměrů na patrech u jedinců s UCLP po neonatální (NEO UCLP) i klasické cheiloplastice (KL UCLP) a kontrolní skupinou ve věku 12 let.

	ZDRAVÍ 12 LET	NEO UCLP 12 LET	ZDRAVÍ / NEO UCLP	KL UCLP 12 LET	ZDRAVÍ / KL UCLP		
ROZMĚRY	průměr (mm) ± SD		p-hodnota	průměr (mm) ± SD		p-hodnota	
DÉLKA PATRA	26,44 ± 2,31	20,57 ± 3,92	<0.001 ***	25,29 ± 2,73	0,06	NS	
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 1	53,56 ± 4,77	46,96 ± 2,02	<0.001 ***	51,15 ± 3,32	0,02	*	
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 2	37,73 ± 2,30	33,15 ± 2,80	<0.001 ***	36,45 ± 3,17	0,05	*	
MEZIMOLÁROVÁ ŠÍŘKA 3	49,01 ± 1,98	43,99 ± 3,71	<0.001 ***	46,33 ± 3,14	<0.001	***	
ŠÍŘKA PATRA	40,97 ± 2,06	35,58 ± 3,77	<0.001 ***	43,27 ± 3,33	0,98	NS	
VÝŠKA PATRA	14,14 ± 1,34	9,76 ± 2,70	<0.001 ***	10,75 ± 1,83	<0.001	***	

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$



Obrázek 26: Schématické znázornění délky, posteriorní šířky a výšky dentoalveolárních oblouků u 12letých jedinců s UCLP. Sloupce rozdělují jedince na zdravé (NC), dále jedince s UCLP po klasické cheiloplastice (A) a jedince s UCLP po neonatální cheiloplastice (B). Statisticky významné výsledky jsou označeny * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ a *** $p < 0,001$ při porovnání se skupinou NC.

Z tabulky č. 14 a z grafů vynesných na obrázku 26 je zřejmé, že jedinci po neonatálním operačním protokolu disponují signifikantně sníženými délkovými, šířkovými i výškovými rozměry ve 12 letech oproti stejně starým zdravým jedincům, a to při pozorované p -hodnotě $< 0,001$. Naopak jedinci ve 12 letech po klasickém operačním protokolu nevykazují signifikantní rozdíly v délce a posteriorní šířce, avšak v hloubce rovněž vykazují signifikantně snížené rozměry ve výšce, a to při pozorované p -hodnotě $< 0,001$.

Při detailnějším zkoumání mezimolárových šířek lze konstatovat, že u obou pozorovaných skupin jedinců s UCLP dochází k signifikantně sníženým šířkovým rozdílům,

kdy v případě mezimolárové šířky 3, jenž je měřena od středů centrálních okluzních fisur prvních stálých horních stoliček, dochází k největším šířkovým rozdílům u obou skupin, a to při pozorované p-hodnotě $<0,001$. Mezimolárová šířka 2, která je měřena od středů palatinálních okrajů v cervikální oblasti u prvních stálých horních stoliček, může být ovlivněna nefyziologickým postavením prvního stálého moláru, kdy zub eruptuje mimo zubní oblouk. Tato situace ovšem ovlivňuje všechny tři mezimolárové šířkové rozměry. Ovšem u mezimolárové šířky 2 nedochází k výraznému ovlivnění měřených bodů možnou inklinací či rotací dentice jako u mezimolárové šířky 1 a 3, tudíž by se tento rozměr dal považovat za potenciálně nejspolehlivější ukazatel skutečných šířkových rozměrů v posteriorní oblasti. I v tomto případě, vykazuje klasický operační protokol méně signifikantní rozdíly v posteriorní šířce při porovnání s kontrolou než neonatální operační protokol.

5. DISKUZE

Stěžejním cílem této diplomové práce bylo zhodnocení růstu a vývoje pater chlapců s jednostranným rozštěpem ve věku 12 a 15 let, jež podstoupili neonatální operační protokol. Následně danou variabilitu a morfologické změny na patrech postižených jedinců porovnat se stejně starými zdravými jedinci a hodnotit rozdíly mezi oběma skupinami pomocí metod klasické a geometrické morfometrie.

Neonatální sutura rtu je modifikovaná chirurgická metoda, typicky prováděna do 28 dnů od narození (Valentová-Strenáčiková, Malina 2016; Hammoudeh et al. 2017; Kožejová Jaklová et al. 2021; Stanton et al. 2024). V této práci byly vlastní sledované skupiny jedinců s rozštěpovou vadou podrobeni této chirurgické intervenci, a to v průměru 4,5 den po narození. Tato časná chirurgická korekce s sebou přináší řadu výhod, například vynikající estetické výsledky téměř bez viditelné jizvy v důsledku urychlené fetální regenerace, pozitivní ovlivnění psychosociálního přijetí dítěte rodinou a v neposlední řadě usnadnění příjmu mateřského mléka, což pozitivně formuje a upevňuje ranný vztah mezi matkou a dítětem (Krejčí et al. 2015; Hammoudeh et al. 2017; Grollemund et al. 2020; Wiechers et al. 2021). Dalšími pozitivy, které s sebou tato metoda přináší je zlepšený vývoj řeči a sluchu, nízká míra pooperačních komplikací a absenci zvýšené perioperační mortality nebo neonatální morbiditý za předpokladu, že je provedena důkladná anamnéza a jsou vyloučeny specifické zdravotní komplikace (Borský et al. 2012; Jurovčík et al. 2020; Caravaca et al.

2021; Roohani et al. 2023). V národním měřítku tato procedura přináší zkrácenou dobu operace, nižší expozici anestezie, zkvalitňuje příjem mateřského mléka, což přispívá k váhovým přírůstkům novorozence a tím rychlejší rekonvalescenci (Kondra et al. 2021; Walsh 2022).

Předmětem dodnes přetrvávajících diskuzí a nejednotných názorů mezi odborníky je vliv neonatální sutury rtu v kombinaci s jednostupňovou palatoplastikou na následný růst a vývoj patra během celého života jedince. Tento vliv zahrnuje období od raného dětství přes školní věk až po pubertální období. Známou výhodou neonatální cheiloplastiky je, že disponuje modelačním efektem na alveolární segmenty. Tento efekt je způsoben díky přítomnosti zjizvené tkáně, která v průběhu prvního roku života jedince působí jako svěrač na alveolární segmenty, díky němuž dochází k vzájemnému přiblížení segmentů a tím i ke zmenšení rozštěpové šířky (Borský et al. 2012; Valentová-Strenáčiková, Malina 2016; Hoffmannová et al. 2016; 2018; Bruggink et al. 2020). Někteří odborníci se ovšem domnívají, že neonatální chirurgický zásah do měkké tkáně se zdánlivě daným pozitivním modelačním efektem, může mít v kombinaci s palatoplastikou, která je v České republice typicky prováděná okolo prvního roku života dítěte (Borský et al. 2012; Téblick et al. 2019; Shetty et al. 2022), negativní vliv na růst a vývoj patra v předškolním, školním i adolescentním věku (Eichhorn et al. 2011; Shi, Losee 2015; Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019; Galassi et al. 2021). Nedostatečný růst patra může komplikovat ortodontickou léčbu, která je fyzicky, psychicky i finančně náročný a zdlouhavý proces pro celou rodinu (Kotova et al. 2019; Galassi et al. 2021; Alam et al. 2023; Ghonmode et al. 2023). Dále je důležité zmínit, že ortodontickou léčbou lze korigovat tvar patra a jeho transverzální rozměry, ovšem vliv ortodontické léčby na anterioposteriorní a výškové rozměry je značně omezený (Diah et al. 2007; Damstra et al. 2009; Paoloni et al. 2020). Proto v některých případech může být jedinec indikován k ortognátní chirurgické korekci, což je invazivní operativní výkon na skeletální úrovni, který slouží k nápravě mezičelistních vztahů (Naran et al. 2018; Parsaei et al. 2020; Kareem et al. 2021; Dudding et al. 2023).

Z těchto důvodů je nezbytné sledovat a odlišovat jednotlivé růstové odchylky od jednotlivých operačních výkonů, respektive sledovat zvolený typ, metodiku, načasování operativního zásahu a kombinovaný vliv cheiloplastiky i palatoplastiky na růst a vývoj pater u jedinců s celkovými rozštěpy (Hoffmannová et al. 2016). Zejména důležité je sledovat růst a vývoj těchto jedinců v pozdějších fázích léčebného plánu ve školním a adolescentním

věku, kdy je třeba brát v úvahu i postupy v ortodontické léčbě nebo sledovat vliv kostního štěpování.

Tato práce kombinuje metody klasické a geometrické morfometrie na longitudinálních i transverzálních datech. Metody geometrické morfometrie umožňují detailnější a komplexnější hodnocení morfologických růstových i tvarových změn u pater adolescentních jedinců mužského pohlaví. Zároveň metody geometrické morfometrie umožňují sledovat i směr a intenzitu růstu v různých oblastech na patře (Zelditch et al. 2004).

5.1. HODNOCENÍ POVRCHU PATER METODAMI GEOMETRICKÉ I KLASICKÉ MORFOMETRIE

V minulosti byl růst a vývoj anatomických struktur zkoumán za pomoci tradičních dvourozměrných technik (Sadowsky et al. 1973; Zhu, Senewiratne, Pigott 1994). Metody klasické morfometrie slouží jako podpůrná interpretace k výsledkům z geometrické morfometrie a zároveň lze výsledky klasické morfometrie komparovat s výsledky z jiných studií. Metody klasické morfometrie ovšem s sebou mohou nést četné nevýhody jako je omezené zachycení morfologie celé struktury, což vede k potenciální chybě měření, a tudíž se zvyšuje riziko nepřesného měření (Sforza et al. 2012; Manyama et al. 2014; Vinokurova et al. 2024). Proto v současné době stále více odborníků využívá vedle klasických morfometrických metod i geometrickou morfometrii. Metody geometrické morfometrie umožňují komplexní hodnocení anatomických struktur jako celku a zkoumání variability jednotlivých struktur (Toro-Ibacache et al. 2014; Rutland et al. 2021; Vinokurova et al. 2024). Existuje řada studií, které se zabývají hodnocením povrchu pater a jejich variabilitou pomocí trojrozměrných metod u jedinců s orofaciálními rozštěpy. Předmětem jejich zkoumání jsou nejčastěji různé typy orofaciálních vad s různou závažností a vliv primárních chirurgických výkonů nebo vliv jednotlivých operačních metod na růst a vývoj pater i obličejů (Bugajis et al. 2010; Toro-Ibacache et al. 2014; Manyama et al. 2014; Rusková et al. 2014; Hoffmannová et al. 2016; 2018; Jaklová et al. 2020; Kožejová Jaklová et al. 2021; Petrová et al. 2023). Vzhledem k vlastnímu pozorovanému souboru jedinců v adolescentním věku je ovšem stěžejní sledovat vliv pozdějších fází léčebného protokolu jako je například ortodontická léčba nebo sekundární kostní štěpování.

5.1.1. VARIABILITA FORMY A TVARU PATRA U ADOLESCENTNÍCH JEDINCŮ

Publikace, které by popisovaly variabilitu formy a tvaru patra u adolescentních jedinců s celkovým jednostranným rozštěpem po neonatální cheiloplastice doposud nebyly publikovány nebo navzdory naší intenzivní snaze nebyly nalezeny. To představuje z hlavních přínosů této diplomové práce, která popisuje longitudinální růst a vývoj jedinců se zmíněnou orofaciální vadou ve věku 12 a 15 let. Srovnávací skupinu tvořili transverzálně sledovaní stejně staří zdraví jedinci. Celkově bylo sledováno 23 zdravých jedinců ve věku 12 a 15 let a 20 jedinců s UCLP ve věku 12 let, přičemž longitudinální sledování ve věku 15 let proběhlo u pouhých 8 jedinců.

Hlavní omezení při sledování variability v této práci je nízký počet longitudinálně sledovaných jedinců s UCLP ve věku 15 let a použití transverzálních dat u zdravých jedinců. Tyto faktory mohou zkreslovat interpretaci výsledné variability u jednotlivých skupin (Heo, Leon 2010; Huque et al. 2018; Kogevinas, Chatzi 2021). Nejčastější problematikou longitudinálních studií bývá ztráta dat v důsledku ztráty kontaktů v průběhu času nebo z důvodu nezískání potřebných údajů v určitém čase (Diggle et al. 2002; Twisk 2013; Huque et al. 2018). Jedním z důvodů nadpoloviční ztráty dat v této diplomové práci byla právě ztráta kontaktů daných rodin. Druhým možným důvodem mohla být ztráta zájmu, důslednosti či ochoty rodinných příslušníků v pokračování a dodržování léčby a jejího sledování. Je důležité zmínit, že léčba rozštěpové vady je pro jedince i jeho rodinu fyzicky, časově, finančně i psychicky velmi náročná (Albino, Koltz, Giroto 2010; Kamínek et al. 2014; Kumar et al. 2019; Grollemund et al. 2020; Sakkalou et al. 2020; Apon et al. 2023), a tudíž je zcela logické, že v pozdějších fázích léčby, kdy je vzhled adolescenta téměř shodný s normou, není již ze strany rodičů přítomna jistá urgence či potřeba docházky pro sledování růstu a vývoje těchto dětí (Johansson, Ringsberg 2004; Mossey, Little 2009).

Skupiny jedinců s UCLP vykazují větší míru variability ve věku 12 i 15 let ve srovnání se stejně starými zdravými jedinci. V průběhu tří let života v adolescentním období nedochází vlivem pozdějších fází léčebného plánu k poklesu variability. Pozdější fáze léčby zahrnují především vliv sekundárního kostního štěpování a ortodontické léčby (Kaura et al. 2018; Onah et al. 2020; Alqadi et al. 2023; Dudding et al. 2023; Brudnicki et al. 2023). Na druhou stranu nízký počet sledovaných jedinců s UCLP v 15 letech může mít

vliv na falešnou interpretaci výsledků (Twisk 2013; Huque et al. 2018; Kogevinas, Chatzi 2021). Při podrobnějším zkoumání lze konstatovat, že u zdravých jedinců dochází s věkem od 12 do 15 ke zvýšení variability, kdy obě věkové kategorie se nadpolovičně překrývají. Zvýšení variability formy pater u zdravých chlapců v adolescentním období se shoduje s výsledky studie Kožejová Jaklová et al. (2023), která navíc udává, že ve věku 12 a 15 let docházelo k největším modelovaným růstovým změnám. Na zvyšování variability s narůstajícím věkem může mít vliv rozdílný časový nástup erupce stálé dentice a růstového spurtu, kdy oba tyto faktory mohou být u každého jedince individuální (Šmahel 2001; Almonaitiene et al. 2010; Prasad et al. 2013; Bittencourt et al. 2018; Tan et al. 2019; Tabakcilar et al. 2021; Sharaf et al. 2022). Dalším faktorem, který může zkreslovat danou variabilitu je použití transversálních dat u zdravých jedinců (Heo, Leon 2010; Kogevinas, Chatzi 2021). U jedinců s rozštěpovou vadou taktéž dochází ke zvýšení variability, kdy se obě věkové kategorie plně překrývají. Tudíž u UCLP jedinců nedochází s věkem k výrazným růstovým změnám jako je tomu u zdravé populace, které se týkají zejména výšky patra v jeho dorzální oblasti. Variabilita zdravých jedinců a jedinců s UCLP se v jednotlivých věkových kategoriích částečně vzájemně překrývají, kdy jedinci s UCLP obou věkových kategorií inklinují k variabilitě formy zdravých 12letých jedinců. Celkově lze analýzu první a druhé hlavní komponenty u formy pater interpretovat tak, že jedinci s UCLP v obou věkových kategoriích převážně disponují kratšími, užšími patry s nížce položenými patrovými klenbami, než je tomu u zdravé stejně staré kontrolní skupiny. Snížení rozměrů v délce, šířce i výšce patra u jedinců s rozštěpovou vadou oproti normě je důsledek primárních chirurgických zásahů, které mají omezující vliv na růst patra (Semb 1991; Freitas et al. 2012; Rusková et al. 2014; Naqvi et al. 2015; Villoria et al. 2023). Dále růst a vývoj u dětí s orofaciální rozštěpovou vadou bývá značně opožděn, a to i v souvislosti s chirurgickými intervencemi jako je palatoplastika nebo kostní štěpování, které na určitý časový interval pozastavují růst patra (Dissaux et al. 2015; Schilling et al. 2019; Brudnicki et al. 2021; Brudnicki et al. 2023). Mnohé studie proto zdůrazňují a apelují na včasné stanovení ortodontického léčebného plánu, který by měl započít před začátkem pubertálního spurtu a tím pozitivně ovlivňovat určité rozměry patra (Diah et al. 2007; Zhang et al. 2013; Rogužińska et al. 2020; Gülşen 2020).

Variabilita tvaru pater se u zdravých jedinců a jedinců s UCLP v jednotlivých věkových kategoriích mírně překrývají v obou věkových kategoriích. Skupiny jedinců s UCLP opět vykazují největší míru variability v obou věkových kategoriích. U zdravých

jedinců dochází v korelaci s věkem k výraznému zvýšení míry tvarové variability, zatímco u UCLP jedinců je míra tvarové variability téměř totožná v obou věkových kategoriích. Na druhou stranu u jedinců s UCLP dochází s věkem k mírnému přiblížení se tvarovou variabilitou ke zdravým jedincům.

5.1.2. EVALUACE MORFOLOGICKÝCH ZMĚN PATRA

I přes četné výhody jimiž neonatální cheiloplastika disponuje, je jakožto novější metoda cheiloplastiky, oproti klasické cheiloplastice mnohými odborníky kritizována z hlediska jejího negativního vlivu na růst a vývoj horní čelisti a patra u jedinců s celkovými rozštěpy ve školním a adolescentním věku (Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019; Prado et al. 2022). Neonatální cheiloplastika disponuje takzvaným tvarovacím efektem na alveolární segmenty, k němuž dochází díky přítomné zjizvené tkáni. Zjizvená tkáň v průběhu prvního roku života jedince působí jako svěrač na alveolární segmenty, díky němuž dochází k přiblížení segmentů směrem k sobě a tím i ke zmenšení rozštěpové šířky (Borský et al. 2012; Valentová-Strenáčiková, Malina 2016; Hoffmannova et al. 2016; 2018; Bruggink et al. 2020). Ve studiích Kožejová Jaklová et al. (2021) a Hoffmannova et al. (2016; 2018) bylo ovšem prokázáno, že zmenšení rozštěpové štěrbin mezi jednotlivými segmenty není způsobeno pouze tvarovacím efektem, ale i růstem alveolárních segmentů v anteriorní oblasti. Dále bylo zjištěno, že u jedinců s celkovými rozštěpy po neonatální cheiloplastice a před podstoupením rekonstrukce měkkého a tvrdého patra neboli před takzvanou palatoplastikou, dochází v průběhu prvního roku života k příznivému růstu patra směrem anterioposterioním i vertikálním. Výsledné rozměry délkových a šířkových rozměrů pater jedinců po neonatální cheiloplastice okolo prvního roku života jsou srovnatelné s kontrolní zdravou skupinou či skupinou jedinců operovaných klasickou cheiloplastikou (Hoffmannova et al. 2018; Kožejová Jaklová et al. 2021).

Z našich výsledků geometrické i klasické morfometrie vyplývá, že jedinci s jednostranným celkovým rozštěpem (UCLP) po neonatálním operačním protokolu disponují signifikantně níže položenými, kratšími a užšími patry v anteriorním i posteriorním úseku ve sledovaném věku 12 a 15 let oproti stejně starým zdravým jedincům. Tyto výsledky korelují s nálezy ze studie Kotova et al. (2019), kdy stejné anterioposteriorní zkrácení a zúžení v posteriorním úseku patra u dětí po neonatální operačním protokolu bylo zaznamenáno již u 8letých jedinců mužského pohlaví. Možným vysvětlením těchto nálezů

může být zpomalený růst vlivem chirurgických zákroků, kdy může u daných jedinců dojít k přiblížení se fyziologickému stavu v pozdějším věku (Schilling et al. 2019; Brudnicki et al. 2021; Brudnicki et al. 2023), dále vliv samotné neonatální cheiloplastiky v kombinaci s palatoplastikou (Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019; Galassi et al. 2021) nebo nedostatečná intervence ortodontické léčby (Diah et al. 2007; Rogužińska et al. 2020).

Při porovnání délkových rozměrů UCLP jedinců se zdravými jedinci ve věku 12 a 15 let z hlediska geometrické morfometrie lze konstatovat, že u obou skupin dochází k nárůstu pater do délky směrem dorzálním, a naopak ve frontálním úseku u nich dochází k mírnému zkrácení. Nesignifikantní zkrácení ve frontálním úseku ovšem může být u zdravých jedinců chyba vnesená transverzálním sledováním dat (Heo, Leon 2010; Kogevinas, Chatzi 2021). Ve věku 12 let je mezi skupinami významný délkový rozdíl ve frontálním úseku, který dle geometrické i klasické morfometrie činí více než 5 mm. Tyto nálezy korespondují s výsledky a teoriemi několika studií, ve kterých řada autorů uvádí, že cheiloplastika bez ohledu na načasování způsobuje rotaci maxilárních segmentů ke středové linii a posteriorní posun incizní oblasti (Huang et al. 2002; Li et al. 2006; Eichhorn et al. 2011; Sakoda et al. 2017). Tento retruzivní posun může být ovšem při neonatální sutuře rtu signifikantně výraznější díky poddajné nedostatečně mineralizované novorozenecké kosti a to může mít v kombinaci s palatoplastikou typicky prováděnou okolo prvního roku života dítěte, negativní vliv na délku patra, respektive na jeho nedostatečný anterioposteriorní růst (Huang et al. 2002; Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019). ve věku 15 let zůstává rozdíl mezi skupinami ve frontálním úseku téměř beze změny, ale navíc dojde k významnému délkovému rozdílu v dorzálním úseku v rozsahu 4 mm. K výraznému prohloubení v dorzální oblasti patra a k nárůstu patra do délky v směrem dorzálním dochází u zdravých jedinců díky pubertálnímu růstovému zrychlení, které je nejaktivnější u chlapců právě ve sledovaném období ve věku 12 a 15 let (Yang et al. 2013; Chhatwani et al. 2019; Kožejová Jaklová et al. 2023). Výrazný nárůst pater do délky směrem dorzálním, který je typický pro růstové zrychlení ve sledovaném věkovém rozmezí nebyl u UCLP jedinců po neonatálním operačním protokolu v této práci zaznamenán. Právě primární chirurgická rekonstrukce měkkého a tvrdého patra zvaná palatoplastika spíše nepříznivě ovlivňuje anterioposteriorní růst patra směrem dorzálním (Honda et al. 1995; Kramer et al. 1996; Huang et al. 2002; Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019). I přes výše zmíněné vlivy samostatně působících primárních operačních zásahů na růst patra délky, je ale nezbytné brát v úvahu i rozsah vady,

zvolenou operační techniku, načasování primárních chirurgických intervencí a jejich kombinovaný vliv (Sakoda et al. 2017).

Dle výsledků barevných map a superprojekcí bylo zaznamenáno signifikantní snížení výškových rozměrů patra po celé jeho délce u jedinců s rozštěpovou vadou v porovnání se zdravými jedinci. Jedinci s UCLP, bez ohledu na načasování cheiloplastiky, disponují níže položenými rovnějšími patry (Okazaki et al. 1991; Honda et al. 1995; Kilpeläinen, Laine-Alava, Lammi 1996; Smahel et al. 2004; 2009; Generali et al. 2017; Callenfels et al. 2023). Někteří odborníci se domnívají, že hlavním důvodem, který je zodpovědný za tento negativní růstový trend je zjizvení po primárních chirurgických revizích, zejména zjizvení způsobené uzavřením patra okolo jednoho roku života ve formě palatoplastiky (Motohashi et al. 1994; Capelozza Filho et al. 1996; Sommerlad 2003; Garrahy et al. 2005; Gopinath et al. 2017). Druhým možným důvodem nedostatečného růstu patra do výšky může být tlak okolních tkání na maxilární segmenty. Maxilární segmenty podléhají tomuto tlaku a dochází tak k jejich narovnávání, poněvadž mezi nimi chybí v rozštěpové štěrbině kostní podpora (Smahel et al. 2009). Vzhledem ke sledovanému věkovému rozpětí je třeba zdůraznit i vliv kostního štěpování, které může mít rovněž vliv na sníženou výšku patra (Yu et al. 2022; Callenfels et al. 2023). Během 3letého longitudinálního sledování byl zaznamenán u UCLP jedinců nárůst výšky patra v celé jeho délce. K největšímu nárůstu patra do výšky docházelo u jedinců s UCLP v anteriorním úseku, zatímco u zdravých jedinců naopak docházelo k mírnému snížení výšky. Tyto růstové trendy vedly k tomu, že se forma pater rozštěpových jedinců přiblížila fyziologickému stavu. Na druhou stranu ve věku 15 let došlo u zdravých jedinců k výraznému prohloubení patra v dorzálním úseku, zatímco u jedinců s UCLP bylo toto prohloubení v téže pozorované oblasti výrazně menší. Tento rozdíl vedl k prohloubení výškových rozdílů v dorzální oblasti mezi oběma skupinami. Snížené šířkové rozměry v anteriorním úseku společně s níže položenými patrovými segmenty omezují prostor pro jazyky a jeho optimální polohu v dutině ústní (Generali et al. 2017). To může v důsledku negativně ovlivňovat růst maxily, způsobovat dýchání ústy, způsobovat ortodontické anomálie jako je otevřený skus a vést k poruchám řeči a artikulace (Okazaki et al. 1991; Šmahel et al. 2003). Navíc úzká, zploštělá maxila společně s posteriorním posunem maxily, která se vyznačuje kratší délkou anteriorní kraniální báze může vést k rozvoji malookluze III třídy, což je jedna z hlavních indikací pro provedení ortognátní chirurgie (Celikoglu et al. 2015; Gopinath et al. 2017). Pro zmírnění těchto negativních vedlejších účinků, zvýšení výšky patra a zvětšení celkového

objemu je doporučována časná ortodontická léčba započatá již v období smíšené dentice před kostním štěpováním v podobě ortopedické expanze zaměřené na anteriorní úsek (Generali et al. 2017; Callenfels, Bos, Jonkman 2023; Gillgrass 2023).

Měření šířkových rozměrů dle klasické morfometrie podpořené geometrickou morfometrií prokázalo signifikantní snížení šířkových rozměrů u jedinců s UCLP po neonatálním operačním protokolu oproti zdravé kontrole v obou věkových kategoriích. Toto šířkové zúžení se projevilo ve všech stanovených šířkových rozměrech, tedy jak v anteriorním úseku na úrovni stálých špičáků, tak v posteriorním úseku na úrovni prvních stálých molárů. Rozdíl naměřených hodnot mezi oběma skupinami činil z hlediska šířky v posteriorním úseku v průměru o 5,4 mm ve věku 12 let. Ve věku 15 let docházelo k dorovnání šířkových hodnot jednotlivých rozměrů a tím snížení rozdílů mezi oběma skupinami o až 1 mm, i přesto jedinci s UCLP ve věku 15 let disponovali signifikantně sníženými šířkovými rozměry v posteriorním úseku oproti zdravé kontrole. Tento negativní růstový a vývojový trend, byl již zaznamenán u jedinců po neonatální cheiloplastice v kombinaci s provedenou palatoplastikou v několika studiích, kde bylo popsáno významné snížení šířkových rozměrů v posteriorním úseku na úrovni druhých dočasných molárů v předškolním věku, popřípadě na úrovni prvních stálých molárů ve školním věku (Shi, Losee 2015; Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019; Prado et al. 2022). Anteriorní šířkový rozměr nebyl ve věku 12 let měřen z důvodu absence stálých špičáků, u kterých dochází k jejich erupci v rozmezí od 10 do 12 let (Ciešlínska et al. 2022). Ovšem ve věku 15 let byl u jedinců s UCLP anteriorní šířkový rozměr snížen v průměru o 5,2 mm oproti kontrole. Podobné výsledky vykazovaly studie, které zkoumaly jedince ve školním i adolescentním věku s celkovými jednostrannými rozštěpy po klasickém operačním protokolu a srovnávaly tyto jedince se zdravou stejně starou skupinou dětí (Honda et al. 1995; Garrahy et al. 2005; Generali et al. 2017; Kotova et al. 2019). Po cheiloplastice bez ohledu na její načasování dochází k značnému snížení šířky rozštěpové štěrbin, tudíž dochází k celkovému přiblížení obou alveolárních segmentů směrem k sobě. To má za následek snížení šířkových rozměrů v anteriorní oblasti, snížení růstové rychlosti v anteriorním úseku a celkové prohloubení patrových segmentů do výšky (Huang et al. 2002; Eichhorn et al. 2011; Ferdous et al. 2014). Tento pooperační důsledek z hlediska budoucího chirurgického léčebného plánu usnadní sekundární kostní štěpování (Eichhorn et al. 2011). Na druhou stranu, zúžení šířky rozštěpové štěrbin, díky aproximaci levého a pravého maxilárního segmentu směrem k sobě krátce po narození díky neonatální cheiloplastice může způsobit zejména

v kombinaci s palatoplastikou, která je obecně spojována se sníženými šířkovými rozměry v posteriorním úseku bez ohledu na typ operačního protokolu (Honda et al. 1995; Kramer et al. 1996; Huang et al. 2002; Sakoda et al. 2017), o to výraznější redukci posteriorních šířkových rozměrů. Tento efekt může v důsledku zapříčinit negativní prognózu maxilárního růstu a okluzálních vztahů, čímž dojde i ke ztížení ortodontické léčby popřípadě k jejím komplikacím (Kotova et al. 2019; Galassi et al. 2021).

Ve věku 15 let ovšem docházelo k signifikantnímu zvýšení šířkových rozměrů v posteriorním úseku u jedinců s UCLP, a tedy lze konstatovat, že se v pozorované oblasti patra rozštěpoví jedinci přibližují fyziologickému stavu. Postupné dorovnění a zvyšování šířkových rozměrů u rozštěpových jedinců lze přikládat účinnosti ortodontické léčby. Dle jednotlivých 3D skenů byla ortodontická terapie přítomna u 10 jedinců již ve věku 12 let, u 4 jedinců započala ve věkovém rozmezí od 12 do 15 let, u 1 jedince nebyla ortodontická terapie zaznamenána žádná. U zbylých 5 nebyla ortodontická terapie zaznamenána ve věku 12 let a ve věku 15 let nedošlo k longitudinálnímu sledování, tudíž nelze z našich nálezů určit, zdali nějaká ortodontická léčba v pozdějším věku u těchto jedinců proběhla. Tyto údaje naznačují, že ortodontická terapie nebyla při léčbě těchto jedinců důsledným léčebným prvkem, ačkoli se jedná o jeden z hlavních léčebných pilířů při léčbě orofaciálních rozštěpových vad, jehož zahájení a aktivní účast může být při vývoji těchto jedinců klíčová (Zhang et al. 2013; Hameed et al. 2019; Rogužińska, Pelc, Mikulewicz 2020; Gillgrass 2023). Je ovšem stěžejní poznamenat, že v této práci nemá k dispozici podrobné údaje o průběhu ortodontické léčby. Závěry vycházejí pouze z analýzy patrových skenů ve sledovaném adolescentním období a také ze znalosti, že jedinci docházeli na různá jimi zvolená ortodontická pracoviště, kdy tedy ortodontická léčba neprobíhala u daných jedinců synchronně.

Jak bylo výše zmíněno, ortodontickou léčbou lze spolehlivě ovlivňovat transversální šířkové rozměry patra, ovšem její vliv na anterioposteriorní a výškové rozměry je značně omezený (Diah et al. 2007; Damstra et al. 2009; Paoloni et al. 2020). Počátek řádné ortodontické terapie je doporučován již po narození v podobě ortopedicko-ortodontické terapie, a to i v případě neonatální sutury rtu (Eichhorn et al. 2011; Shetye 2016; Sharma 2020; Galassi et al. 2021). Ortopedicko-ortodontická terapie zahrnuje použití buďto aktivních maxilárních aparátů, které kontrolovanou silou pohybují s alveolárními segmenty, nebo pasivních maxilárních aparátů, které fungují jako opora proti tlaku vytvořenému chirurgickým uzavřením rtu v podobě cheiloplastiky (Eichhorn et al. 2011; Galassi et al.

2021). Je důležité zdůraznit, že v případě ortopedicko-ortodontické léčby nebyl prokázán její vliv na stimulaci růst maxilárních segmentů, a proto u růstu horní čelisti zůstává klíčovým faktorem především odborné zkušenosti operátora, zvolená technika a načasování primárních operativních výkonů (Russell et al. 2011; Shi, Losee 2015; Ozawa et al. 2021; Galassi et al. 2021). I přes tyto skutečnosti je ovšem ranná ortopedicko-ortodontická léčba doporučována, zejména pasivní maxilární aparáty (Eichhorn et al. 2011; Jorge et al. 2016; Galassi et al. 2021). Výhody, které s sebou tato léčba přináší je například postavení segmentů do správné pozice vůči sobě, časové oddálení operativního výkonu palatoplastiky, umožnění růstu segmentů bez útlaku okolních tkání, což následně usnadňuje kostní štěpování, dále upravuje postavení jazyka, usnadňuje kojení a polykání, má pozitivní vliv na psychologický komfort rodičů (Shetye 2016; Sharma 2020; Padovano et al. 2021). Navíc použití ortopedických pasivních maxilárních destiček umožňuje růst patra do délky a zabraňuje nadměrnému přibližování maxilárních segmentů směrem k sobě po opravě rtu (Jorge et al. 2016), což může při neonatální cheiloplastice být jeden z klíčových léčebných postupů zmírňující její negativní dopady na délkové a šířkové rozměry. Další věkové období, kdy je doporučována aktivní účast ortodontické terapie je v období smíšené dentice okolo 7–9 let před kostním štěpováním (Shetye 2016; Hameed et al. 2019; Sharma 2020; Callenfels et al. 2023). Hlavním úkolem ortodontické léčby v tomto období je úprava šířkových rozměrů v podobě maxilární expanze a příprava patra pro příjem kostního autologního štěpu, kdy kostní štěpování je v průměru prováděno od 9-11 let. Právě v tomto období může aktivita ortodontické léčby mít pozitivní efekt na výsledné šířkové rozměry v posteriorním úseku (Gautam et al. 2011; Façanha et al. 2014; Ayub et al. 2016; Shetye 2016; Callenfels et al. 2023).

V případě pozdního zahájení ortodontické léčby ve fázi kompletizace stálé dentice okolo 12. roku života jedince může docházet k omezenému růstu horní čelisti, což je spojeno se zvýšeným rizikem malookluze a tím se mohou zvyšovat náklady na léčbu v důsledku potřeby složitějších ortodontických i chirurgických korekcí (Gillgrass 2023). Z těchto důvodů je zapotřebí sledovat i možný vývoj mezičelistních vztahů u jedinců po neonatální cheiloplastice ve školním a adolescentním věku a zhodnotit dopad neonatální cheiloplastiky na ortodontickou léčbu a její možné závažné komplikace. Ve studii Rousi et al. (2020) prokázal index u 5letých jedinců příznivé tendence růstu horní čelisti v přímé souvislosti se správnými mezičelistními vztahy po neonatální sutuře rtu a jednostupňové palatoplastice bez ortopedicko-ortodontické terapie a před podstoupením kostního štěpu. Index u 5letých

jedinců pětibodový hodnotící systém, upravený pro dočasný chrup na základě Goslon Yardstick indexu, jenž umožňuje posuzovat vztahy zubních oblouků a předpovídat dlouhodobé výsledky u jednotlivých pacientů s celkovými rozštěpy po chirurgických korekcích (Rousi et al. 2020). Výsledky této studie uvádějí, že v 57 % případů bude vyžadována jednoduchá ortodontická léčba, ve 24 % případů bude indikována více komplexní terapie a v 19 % případů bude vyžadována ortodontická léčba společně s chirurgickou korekcí. Naopak ve studii Galassi et al. (2021) okluzální index u sledovaných jedinců ve věkovém rozmezí od 6 do 12 let prokázal negativní vliv neonatální cheiloplastiky na okluzální vztahy a to i v případě časového odložení palatoplastiky od 1 do 3 let věku. Srovnávání byli mezi sebou jedinci po neonatální i klasické cheiloplastice s provedenou pozdní palatoplastikou od 13 do 35 měsíce života po ortopedicko-ortodontické léčbě a dále jedinci po klasické cheiloplastice s provedenou palatoplastikou od 12 do 18 měsíce života bez ortopedicko-ortodontické léčby. Ze všech skupin vykazovali dle okluzálního indexu nejpříznivější výsledky jedinci po klasické cheiloplastice s odloženou palatoplastikou. Tento výsledek podporuje dlouhodobá pozorování, kdy odložení primárních chirurgických korekcí může mít pozitivní vliv na růst a vývoj patra (Xu et al. 2012; Bakri et al. 2014). Avšak stále je důležité zdůraznit, že mnohé studie jsou ve svých závěrech ohledně načasování palatoplastiky a jejího dopadu na okluzní vztahy nejednotné, a tudíž nelze tato pozorování brát jako konečně správné (Salgado et al. 2019).

Pro ucelenou evaluaci morfologických změn na patrech jedinců po neonatálním operačním protokolu jsou v této práci daní jedinci srovnávání pomocí metod klasické morfometrie se stejně starými jedinci s UCLP, kteří podstoupili klasický operační protokol. Při porovnání délkových, šířkových a výškových rozměrů měřených dle klasické morfometrie ze studie Callenfels et al. (2023), jedinci ve 12 letech po provedené klasické cheiloplastice nevykazují signifikantní rozdíl u délkových nebo posteriorních šířkových rozměrů oproti naší vlastní stejně staré pozorované skupině zdravých jedinců. Délkový rozdíl anteriorního úseku mezi sledovanými skupinami zdravých jedinců a jedinců po klasické cheiloplastice činil okolo 1 mm. Šířkové rozměry nacházející se u prvního stálého moláru byly u jedinců po klasické cheiloplastice signifikantně sníženy od zdravé kontroly s rozdílem od 1 do 3 mm, hladina signifikance ovšem vykazovala menší míru, než tomu bylo u jedinců po neonatální cheiloplastice. Rozměr šířky patra tvořící vzdálenost mesiálních papil prvních stálých molárů byl u jedinců po klasické cheiloplastice v porovnání se zdravou kontrolou nesignifikantní. Z hlediska výškových rozměrů vykazují jedinci

po neonatálním i po klasickém operačním protokolu téměř stejné signifikantní snížení oproti stejně starým zdravým jedincům. Tyto výsledky podporují závěry několika studií, kdy hlavními faktory ovlivňující výškové rozměry u jedinců s celkovými rozštěpy jsou pravděpodobně vrozená hypoplazie, zjizvená tkáň po primárních chirurgických revizích, zejména po palatoplastice, tlak okolních tkání na maxilární segmenty a kostní štěpování (Okazaki et al. 1991; Honda et al. 1995; Sommerlad 2003; Smahel et al. 2004; Garrahy et al. 2005; Smahel et al. 2009; Gopinath et al. 2017; Generali et al. 2017; Yu et al. 2022). Z našeho pozorování lze souhlasit, že načasování cheiloplastiky nemá na výsledné výškové rozměry ve 12 letech téměř žádný vliv.

Srovnávání jedinci ze studie Callenfels et al. (2023) byli holandského původu, smíšeného etnika, bez přidaných malformací či syndromů, v počtu 22 chlapců a 8 dívek s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 let. Tito jedinci podstoupili klasickou cheiloplastiku ve 3-6 měsících, jednostupňovou palatoplastiku okolo 1 roku života, ortodontickou léčbu v podobě fixního ortodontického aparátu ve fázi smíšené dentice zahrnující maxilární expanzi před kostním štěpováním, dále kostní štěpování ve věku 9-11 let a finálně tito jedinci opět prošli ortodontickou korekcí pomocí fixních ortodontických aparátů po dobu jednoho roku. Dokumentovaná ortodontická léčba probíhala v souladu s doporučováním postupů a z výsledných rozměrů se jednalo o jednotnou, důslednou a efektivní léčbu, která probíhala pod dohledem zkušeného ortodontisty (Gautam et al. 2011; Façanha et al. 2014; Shetye 2016; Hameed et al. 2019; Sharma 2020; Callenfels et al. 2023). Naopak dokumentace ortodontické léčby u vlastního vzorku jedinců s UCLP po neonatální cheiloplastice nebyla zcela synchronní. Nekonzistence v léčbě může být zapříčiněna českou legislativou, která pacientům umožňuje výběr odborného pracoviště či lékaře. Tím pádem se následná potřebná léčba může lišit v odborných přístupech a metodách. Z analýzy skenů pater byla ve většině případů zahájena ortodontická léčba pozdě, kdy ve třech případech docházelo k maxilární expanzi po 12 roce života po již provedeném kostním štěpování, v ostatních případech nebyla expanze zaznamenána vůbec. Výsledky klasické morfometrie naznačují, že neonatální cheiloplastika v kombinaci s jednostupňovou palatoplastikou provedenou okolo prvního roku života dítěte nemá příznivý vliv na délku a posteriorní šířku patra (Eichhorn et al. 2011; Shi, Losee 2015; Sakoda et al. 2017; Kotova et al. 2019; Prado et al. 2022; Brudnicki et al. 2021; Brudnicki et al. 2023). Vzhledem k výsledkům této práce, kdy anterioposteriorní a šířkové rozměry vykazovaly signifikantní snížení oproti zdravým jedincům, a to i v porovnání s klasickou cheiloplastikou, by se k neonatální cheiloplastice

mělo přistupovat jako k relativně nové a stále zkoumané metodě, u které by se měly zohledňovat její účinky na alveolární segmenty a těmito účinkům přizpůsobovat následnou chirurgickou i ortodontickou léčbu. Kromě apelace na ortodontickou léčbu by měly být zváženy i zkoumány techniky a načasování palatoplastiky. Například některé studie podporují tvrzení, že jednostupňová palatoplastika společně s provedenou cheiloplastikou bez ohledu na načasování má restriktivní vliv na délkové i šířkové rozměry na rozdíl od palatoplastiky dvoustupňové (Yamanishi et al. 2011; Gundlach et al. 2013; Falzoni et al. 2022).

Přestože jedinci s UCLP po neonatální cheiloplastice vykazují pozitivní růstový trend, zejména ve výškových a šířkových rozměrech, stále signifikantně zaostávají za zdravými jedinci, což urguje potřebu pokračujícího sledování a zkoumání možných intervenčních strategií umožňující optimalizaci růstu a vývoje patra. V konečném důsledku jsou palatální rozměry ovlivňovány nejen chirurgickou korekcí rtu a rekonstrukcí patra, nýbrž i genetickou predispozicí růstu, hojení, závažností rozštěpové vady, vrozenou hypoplazií palatální tkáně, chirurgickými dovednostmi operátora a zvolenou operační technikou, popřípadě kombinací zvolených operačních technik (Honda et al. 1995; Shao et al. 2014; Stancheva et al. 2015; Jorge et al. 2016). Z těchto důvodů by mělo být provedeno více longitudinálních studií u jedinců po neonatální cheiloplastice ve školním, adolescentním věku, a i po ukončeném vývoji. Tyto studie by měly podrobně dokumentovat ortodontickou léčbu, sledovat kombinovaný vliv operačních technik palatoplastiky s neonatální cheiloplastikou ve školním i adolescentním období a porovnat výsledky nejen se zdravou kontrolní skupinou, ale i s vlastní stejně starou skupinou jedinců po klasické cheiloplastice.

6. ZÁVĚR

Záměrem a hlavním cílem předložené diplomové práce bylo vyhodnocení vlivu neonatální cheiloplastiky na růst a vývoj horní čelisti a patra u jedinců s jednostranným celkovým rozštěpem ve věku 12 a 15 let, přičemž byly využity klasické i morfometrické metody. Dalšími cíli této práce bylo identifikovat a zhodnotit rozdíly v růstu a vývoji patra postižených jedinců s kontrolní skupinou zdravých jedinců ve stejném věkovém rozmezí, vytvořit pilotní studii na longitudinální růst patra u postižených jedinců ve věku 12 a 15 let a sledovat variabilitu a morfologické změny na patrech postižených i zdravých jedinců pomocí metod geometrické i klasické morfometrie. Na základě provedených analýz v souladu s výsledky lze nejdůležitější závěry práce shrnout do následujících bodů:

- 1) Skupiny jedinců s UCLP vykazují větší míru variability ve věku 12 i 15 let ve srovnání se stejně starými zdravými jedinci. V průběhu tří let života v adolescentním období nedochází vlivem pozdějších fází léčebného plánu k poklesu variability u postižených jedinců.
- 2) Jedinci s UCLP po neonatálním operačním protokolu dle klasické i geometrické morfometrie disponují signifikantně sníženými anterioposteriorními, výškovými i posteriorními šířkovými rozměry oproti stejně starým zdravým jedincům ve věku 12 i 15 let.
- 3) Jedinci s UCLP po neonatálním operačním protokolu dle klasické i geometrické morfometrie disponují signifikantně sníženými anteriorními šířkovými rozměry oproti stejně starým zdravým jedincům ve věku 15 let.
- 4) V průběhu 3 let dochází u jedinců s UCLP po neonatálním operačním protokolu k signifikantnímu přiblížení se fyziologickému stavu zdravých jedinců, a to zejména v posteriorní šířce a výšce patra.
- 5) V průběhu 3 let nedochází u jedinců s UCLP po neonatálním operačním protokolu k signifikantnímu celkovému nárůstu patra do délky
- 6) Longitudinální sledování prokázalo signifikantní sagitální zkrácení patra v anteriorním úseku u jedinců s UCLP po neonatální cheiloplastice.
- 7) Dle výsledků longitudinálního sledování nedocházelo u jedinců s rozštěpovou vadou po neonatální cheiloplastice z hlediska šířkových rozměrů v posteriorním úseku na úrovni prvních stálých molárů k signifikantním růstovým a vývojovým změnám kromě jednoho rozměru (mezimolárová šířka 1).

- 8) Longitudinální sledování prokázalo signifikantní nárůst patra do výšky v celé jeho délce u jedinců s rozštěpovou vadou po neonatální cheiloplastice.
- 9) Porovnání zdravých jedinců a jedinců po klasické cheiloplastice ve věku 12 let prokázalo negativní vliv neonatální cheiloplastiky v kombinaci s jednostupňovou palatoplastikou na anterioposteriorní růst a snížené šířkové rozměry v posteriorním úseku.
- 10) Porovnání zdravých jedinců a jedinců po klasické cheiloplastice ve věku 12 let neprokázalo negativní vliv neonatální cheiloplastiky na výšku patra.

Na základě těchto poznatků lze zhodnotit stanovené hypotézy:

1) Anterioposteriorní růst patra bude statisticky významně nižší u postižených jedinců, než je tomu u stejně starých zdravých jedinců.

Hypotéza nebyla vyvrácena. Na základě klasické i geometrické morfometrie bylo prokázáno signifikantní snížení anterioposteriorní délky u jedinců s UCLP po neonatálním operačním protokolu oproti zdravým jedincům ve věku 12 a 15 let a dále i oproti jedincům po klasické cheiloplastice ve věku 12 let.

2) Anteriorní a posteriorní šířka patra bude statisticky významně snižena v porovnání se stejně starými zdravými jedinci.

Hypotéza nebyla vyvrácena. Na základě klasické i geometrické morfometrie bylo prokázáno signifikantní snížení šířkových rozměrů v posteriorním úseku u jedinců s UCLP po neonatálním operačním protokolu oproti zdravým jedincům ve věku 12 a 15 let a dále bylo prokázáno signifikantní snížení šířkových rozměrů v anteriorním úseku u jedinců s UCLP po neonatálním operačním protokolu oproti zdravým jedincům ve věku 15 let.

3) U zdravých jedinců bude variabilita morfometrických změn na patrech nižší a u nemocných se bude variabilita postupně snižovat vlivem léčby.

Hypotéza byla vyvrácena. U zdravých jedinců byla variabilita formy i tvaru patra nižší oproti jedincům s rozštěpem, ovšem u jedinců s rozštěpovou vadou se variabilita vlivem léčby nesnižovala.

SEZNAM LITERATURY

ADAMS, D., ROHLF, F. a SLICE, D., 2004. Geometric morphometrics: ten years of progress following the “revolution”. *Italian Journal of Zoology*. Vol. 71, s. 5–16.

AGARWAL, A., RANA, V. a SHAFI, S., 2010. a feeding appliance for a newborn baby with cleft lip and palate. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. Vol. 1, č. 1, s. 91–93.

ACHARYA, P., SAHANA, B. A., DESAI, A., JALISATGI R. a KUMAR, N., 2021. Pre-operative and post-operative audiological assessment in cleft lip and palate patients-a prospective study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. Vol. 11, č. 2, s. 321–329.

AKIN, Y. ULGEN, O., GENCOSMANOGLU, R. a DOGAN. S., 1991. Early cheiloplasty: its effects on alveolar cleft. *European Journal of Plastic Surgery*. Vol. 14, č. 4, s. 164–167.

ALAM, M. K., KANWAL, B., ABUTAYYEM, H., ALSWAIRKI, H., ALFAWZAN, A., SHQAIDEF, A., ALMAKRAMI, L., ALAQIDI, S., ALASKAR, A., ALMUTAIRI, I., ALOTAIBI, A., SHRIVASTAVA, D. a SRIVASTAVA, K., 2023. Complications Arising Due to Orthodontic Treatment. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Applied Sciences*. Vol. 13, č. 6, s. 4035.

ALBINO, F. P., KOLTZ, P. F. a GIROTTO, J. A., 2010. Predicting out-of-pocket costs in the surgical management of orofacial clefts. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol. 126, č. 4, s. 188–189.

ALFEERAWI, S., ROOHANI, I., TROTTER, C., SHAKOORI, P., CHOI, D., FAHRADYAN, A., MAGEE, W., URATA, M. a HAMMOUDEH, J., 2023. Nasoalveolar Molding versus Neonatal Cleft Lip Repair: a Comparison of Revision Rates in Patients with Wide Clefts. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. Vol. 11, s. 58–59.

AL-GUNAID, T., ASAHITO, T., YAMAKI, M., HANADA, K., TAKAGI, R., ONO, K. a SAITO, I., 2008. Relapse Tendency in Maxillary Arch Width in Unilateral Cleft Lip and Palate Patients With Different Maxillary Arch Forms. *The Cleft palate-craniofacial journal*. Vol. 45, s. 278–283.

ALMONAITIENE, R., BALCIUNIENE, I. a TUTKUVIENE, J., 2010. Factors influencing permanent teeth eruption. Part one—general factors. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. Vol. 12, s. 67–72.

ALQADI, S., QAZALI, A., ALTAMIMI R., ALTAMIMI, R., ABDOUH, I., OTHMAN, A. a ABDULHAMEED, F., 2023. Perception and Attitude of Parents of Children With Orofacial Clefts Regarding the Use of Presurgical Orthopedics and Feeding Obturators. *Cureus*. Vol. 15, č. 9, s. 46325–46331.

AMORNVIT, P., ROKAYA, D. a SANOHKAN, S., 2021. Comparison of Accuracy of Current Ten Intraoral Scanners. *BioMed Research International*. Vol. 1, s. 2673040.

ANDĚL, J., 2005. *Základy matematické statistiky*. Praha: Matfyzpress. ISBN 80-86732-40-1.

APON, I. VAN LEEUWEN, N., POLINDER, S., VERSNEL S.L., WOLVIUS, E.B. a KOUDSTAAL, M.J., 2023. Healthcare use and direct medical costs in a cleft lip and palate population: an analysis of observed and protocolized care and costs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol. 53, č. 4, s. 286–292.

ATHERTON, J. D., 1967. Morphology of facial bones in skulls with unoperated unilateral cleft palate. *The Cleft Palate Journal*. Vol. 4, s. 18–30.

AYUB, P. V., JANSON, G., GRIBEL, B. F., LARA, T.S. a GARIB, D., 2016. Analysis of the maxillary dental arch after rapid maxillary expansion in patients with unilateral complete cleft lip and palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Vol. 149, č. 5, s. 705–715.

BABAI, A. a IRVING, M., 2023. Orofacial Clefts: Genetics of Cleft Lip and Palate. *Genes*. Vol. 14, č. 8, s. 1603.

BAKRI, S., RIZELL, S., LILJA, J. a MARK, H., 2014. Vertical maxillary growth after two different surgical protocols in unilateral cleft lip and palate patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 51, č. 6, s. 645–650.

BEATY, T. H., MARAZITA, M L. a LESLIE, E. J., 2016. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities. *F1000Research*. Vol. 5, s. 2800.

BERG, E., LIE, R. T., SIVERTSEN, A. a HAALAND, O. A., 2015. Parental age and the risk of isolated cleft lip: a registry-based study. *Annals of Epidemiology*. Vol. 25, č. 12, s. 942–947.

BESSELL, A., SELL, D, WHITING, P., ROULSTONE, S., ALBERY, L., PERSSON, M., VERHOEVEN, A., BURKEN, M. a NESS, A. R., 2013. Speech and language therapy interventions for children with cleft palate: a systematic review. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 50, č. 1, s. 1–17.

BHANANKER, S. M., RAMAMORTHY, C., GEIDUSCHEK, J., POSNER, K. L., DOMINO, K. B., HABERNKERN, C., CAMPOS, J. S. a MORRAY, J. P., 2007. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesthesia and Analgesia*. Vol. 105, č. 2, s. 344–350.

BINNS, C., LEE, M. a LOW, W. Y., 2016. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. Vol. 28, č. 1, s. 7–14.

BISHARA, S. E., JAKOBSEN, J. R., TREDER, J. a NOWAK, A., 1997. Arch width changes from 6 weeks to 45 years of age. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*. Vol. 111, č. 4, s. 401–409.

BITTENCOURT, M. V., CERICATO, G., FRANCO, A., GIRAO, R. S., LIMA, A. a PARANHOS, L. R., 2018. Accuracy of dental development for estimating the pubertal growth spurt in comparison to skeletal development: a systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiology*. Vol. 47, č. 4, s. 20170362.

BOOKSTEIN, F. L., 1991. *Morphometric Tools for Landmark Data: Geometry and Biology*. Cambridge: Cambridge University Press.

BORSKÝ, J., TVRDEK, M., KOZÁK, J., CERNÝ, M. a ZACH, J., 2007. Our first experience with primary lip repair in newborns with cleft lip and palate. *Acta Chirurgiae Plasticae*. Vol. 49, č. 4, s. 83–87.

BORSKÝ, J., HUBÁČEK, M., KOZÁK, J., KAŠPAROVÁ, M., FIŠER, J. a DOSTÁLOVÁ, T., 2012. Rozštěpy rtu a patra, plánování počáteční fáze léčby a interdisciplinární péče u pacientů v novorozeneckém a batolecím věku. *Česká stomatologie/Praktické zubní lékařství*. Vol. 112, č. 1, s. 14–20.

BORSKÝ, J., VELEMINSKA, J., JUROVČÍK, M., KOZÁK, J., HECHTOVA, J., TVRDEK, M., KABELKA, Z., FAJSTAVR, J., JANOTA, J., ZACH, J., PETERKOVA, R. a PETERKA, M., 2012. Successful early neonatal repair of cleft lip within first 8 days of life. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 76, č. 11, s. 1616–1626.

BORSKÝ, J., 2014. *Nová modifikovaná metoda neonatální operace rozštěpu rtu*. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta. Masarykova univerzita. Přijato: 2021-02-02.

BÖSENBERG, A. T. a KIMBLE, F. W., 1995. Infraorbital nerve block in neonates for cleft lip repair: anatomical study and clinical application. *British Journal of Anaesthesia*. Vol. 74, č. 5, s. 506–508.

BOSENBERG, Adrian, 2014. Anaesthesia for Cleft Lip and Palate Surgery. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 13, č. 5, s. 9–14.

BOULET, S. L., GROSSE, S. D., HONEIN, M. A. a CORREA-VILLASEÑOR, A., 2009. Children with orofacial clefts: health-care use and costs among a privately insured population. *Public Health Reports*. Vol. 124, č. 3, s. 447–453.

BOYCE, J. O., REILLY, S., SKEAT, J. a CAHIR, P., 2019. ABM Clinical Protocol #17: Guidelines for Breastfeeding Infants with Cleft Lip, Cleft Palate, or Cleft Lip and Palate-Revised 2019. *Breastfeeding Medicine: The Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. Vol. 14, č. 7, s. 437–444.

BRUDNICKI, A., PETROVÁ, T., DUBOVSKÁ, I., KUIJPERS-JAGTMAN, A., REN, Y. a FUDALEJ, P. S., 2023. Alveolar Bone Grafting in Unilateral Cleft Lip and Palate: Impact of Timing on Palatal Shape. *Journal of Clinical Medicine*. Vol. 12, č. 24, s. 7519.

BRUDNICKI, A., SAWICKA, E. a FUDALEJ, P. S., 2021. Maxillofacial morphology in post-pubertal patients with unilateral cleft lip and palate following early vs. late secondary alveolar bone grafting. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Vol. 49, č. 9, s. 809–814.

BRUGGINK, R., BAAN, F., KRAMER, G. J. C., CLAESSENS, C., KUIJPERS-JAGTMAN, A., BRONKHORST, E., MAAL, T. a ONGKOSUWITO, E., 2020. The effect

of lip closure on palatal growth in patients with unilateral clefts. *PeerJ*. Vol. 8, č. 9631, s. 1–15.

BUGAIGHIS, I., O'HIGGINS, P., TIDDEMAN, B., MATTICK, C., BEN ALI, O. a BEN ALI, R., 2010. Three-dimensional geometric morphometrics applied to the study of children with cleft lip and/or palate from the North East of England. *European Journal of Orthodontics*. Vol. 32, č. 5, s. 514–521.

BURDI, A. R. a SILVEY, R. G., 1969. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *The Cleft Palate Journal*. Vol. 6, č. 1, s. 1–7.

BURG, M. L., CHAI, Y., YAO, C. A., MAGEE, W. a FIGUEIREDO, J. C., 2016. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Frontiers in Physiology*. Vol. 7, č. 67, s. 1–7.

BURIANOVA, I., KULIHOVA, K., VITKOVA, V. a JANOTA, J., 2017. Breastfeeding After Early Repair of Cleft Lip in Newborns With Cleft Lip or Cleft Lip and Palate in a Baby-Friendly Designated Hospital. *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*. Vol. 33, č. 3, s. 504–508.

BURIANOVA, I., CERNY, M., BORSKY, J., ZILINSKA, K., DORNAKOVA, J., AISLING, M. a JANOTA, J., 2021. Duration of Surgery, Ventilation, and Length of Hospital Stay Do Not Affect Breastfeeding in Newborns After Early Cleft Lip Repair. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 58, č. 2, s. 146–152.

CALLENFELS, D., BOS, A. a JONKMAN, R., 2023. Maxillary Arch Dimensions in Children with Unilateral Cleft Lip and Palate Receiving Alveolar Bone Grafting. *The Cleft palate-craniofacial journal*. Vol. 60, č. 4, s. 478–484.

CAMPBELL, A., COSTELLO, B. J. a RUIZ, R. L., 2010. Cleft lip and palate surgery: an update of clinical outcomes for primary repair. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Vol. 22, č. 1, s. 43–58.

CAPELOZZA FILHO, L., NORMANDO, A. D. a DA SILVA FILHO, O. G., 1996. Isolated influences of lip and palate surgery on facial growth: comparison of operated and unoperated male adults with UCLP. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 33, č. 1, s. 51–56.

CARLSON, J. C., NIDEY, N. L., BUTALI, A., BUXO, C. J., CHRISTENSEN, K., DELEYIANNIS, F., HECHT, J., FIELD, L. L., MORENO-URIBE, L., ORIOLI, L. M., POLETTA, F., PADILLA, C., VIEIRA, A., WEINBERG, S., WEHBY, G. L., FEINGOLD, E., MURRAY, J. C., MARAZITA, M. L. a LESLIE, E. J., 2018. Genome-wide interaction studies identify sex-specific risk alleles for nonsyndromic orofacial clefts. *Genetic Epidemiology*. Vol. 42, č. 7, s. 664–672.

CASH, A. C., 2012. Orthodontic treatment in the management of cleft lip and palate. *Frontiers of Oral Biology*. ISBN 978-3-8055-9609-3

CASSELL, C. H., DANIELS, J. a MEYER, R. E., 2009. Timeliness of primary cleft lip/palate surgery. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 46, č. 6, s. 588–597.

- CELIKOGU, M., BUYUK, S. K., EKIZER, A. a SEKERCI, A. E., 2015. Evaluation of mandibular transverse widths in patients affected by unilateral and bilateral cleft lip and palate using cone beam computed tomography. *The Angle Orthodontist*. Vol. 85, č. 4, s. 611–615.
- CEOLIN MENEGHETTI, P., LI, J., BORELLA, P. S., MENDONCA, G. a BURNETT, L., 2023. Influence of scanbody design and intraoral scanner on the trueness of complete arch implant digital impressions: An in vitro study. *Plos one*. Vol. 18, č. 7, s. 1–23.
- CIEŚLIŃSKA, K., ZABOROWICZ, K., BUCHWALD, Z. a BIEDZIAK, B., 2022. Eruption Pattern of Permanent Canines and Premolars in Polish Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Vol. 19, č. 14, s. 1–14.
- CLAES, P., LIBERTON, D., DANIELS, K., ROSANA, K., QUILLEN, E., PEARSON, L., MCEVOY, B., BAUCHET, B., ZAIDI, A., YAO, W., TANG, H., BARSH, G., ABSHER, D., PUTS, D., ROCHA, J., BELEZA, S., PEREIRA, R., BAYNAM, G., SUETENS, P. a SHRIVER, M., 2014. Modeling 3D facial shape from DNA. *PLoS genetics*. Vol. 10, č. 3, s. 1–14.
- CRENSHAW, J. T., 2019. Healthy Birth Practice #6: Keep Mother and Newborn Together-It's Best for Mother, Newborn, and Breastfeeding. *The Journal of Perinatal Education*. Vol. 28, č. 2, s. 108–115.
- CUGNO, S. a SOMMERLAD, B., 2022. *Cleft Palate and Velopharyngeal Dysfunction*. Elsevier. ISBN 978-0-323-65381-7.
- CUZALINA, A. a JUNG, C., 2016. Rhinoplasty for the Cleft Lip and Palate Patient. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Vol. 28, č. 2, s. 189–202.
- ČIHÁK, R., 2001. *Anatomie 1 - Třetí upravené a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 978-80-247-3817-8.
- DADÁKOVÁ, M., CAGÁŇOVÁ, V., DUPEJ, J., HOFFMANOVA, E., BORSKÝ, J. a VELEMÍNSKÁ, J., 2016. Three-dimensional evaluation of facial morphology in pre-school cleft patients following neonatal cheiloplasty. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. Vol. 44, č. 9, s. 1109–1116.
- DAMSTRA, J., MISTRY, D., CRUZ, C. a REN, Y., 2009. Antero-posterior and transverse changes in the positions of palatal rugae after rapid maxillary expansion. *European Journal of Orthodontics*. Vol. 31, č. 3, s. 327–332.
- DANNER, S. C., 1992. Breastfeeding the infant with a cleft defect. *NaACOG's clinical issues in perinatal and women's health nursing*. Vol. 3, č. 4, s. 634–639.
- DAO, A. M. a GOUDY, S. L., 2016. Cleft Palate Repair, Gingivoperiosteoplasty, and Alveolar Bone Grafting. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. Vol. 24, č. 4, s. 467–476.
- DESAI, S. N., 1990. Cleft lip repair in newborn babies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. Vol. 72, č. 2, s. 101–103.

DIAH, E., LO, L. J., HUANG, C., SUDJATMIKO, G., SUSANTO, I. a CHEN, Y. R., 2007. Maxillary growth of adult patients with unoperated cleft: answers to the debates. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*. Vol. 60, č. 4, s. 407–413.

DIGGLE, P., HEAGERTY, P., LIANG, K. Y. a ZEGER, S., 2002. *The Analysis of Longitudinal Data*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-850674-0

DISSAUX, C., BODIN, F., GROLLEMUND, B., PICARD, A., VAZQUAZ, M., MORAND, B., JAMES, I., KAUFFMANN, I. a BRUANT-RODIER, C., 2015. Evaluation of 5 – Year-Old Children With Complete Cleft Lip and Palate: Multicenter Study. Part 1: Lip and Nose Aesthetic Results. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Vol. 43, č. 6, s. 1032–1039.

DLOUHÁ, O., JANÍKOVÁ, M., ŠÁMAL, M., DRTÍLKOVÁ, E. a VACKOVÁ, L., 2017. *Poruchy vývoje řeči*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 978-80-7492-314-2.

DRÁBKOVÁ, M., 2013. *Uplatnění 3D metody FESA při hodnocení růstu horní čelisti u pacientů s vadami v orofaciální oblasti*. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta. Přijato: 2017-05-15.

DUDDING, T., MARTIN, S. a POPAT, S., 2023. An introduction to the UK care pathway for children born with a cleft of the lip and/or palate. *British Dental Journal*. Vol. 234, č. 12, s. 943–946.

DUPEJ, J., KRAJÍČEK, V., VELEMÍNSKÁ, J. a PELIKAN, J., 2014. Statistical Mesh Shape Analysis with Nonlandmark Nonrigid Registration. *Eurographics Symposium on Geometry Processing*. Vol. 33, č. 5, s. 161–170.

DUŠKOVÁ, M., ČERNÝ, L., FIŠER, J., CSÉMY, L., FUHRMANN, L., GOJIŠOVÁ, E., KOŤOVÁ, M., JIRKALOVÁ, R., KOZÁK, J., OTRUBA, L., SEDLÁČKOVÁ, K., STRNADEL, T., ŠKODOVÁ, E., URBAN, F. a ZÁBRODSKÝ V., 2007. *Pokroky v sekundární léčbě nemocných s rozštěpem*. Nakladatelství Hradec Králové: Olga Čermáková. ISBN 978-80-86703-25-1.

DVOŘÁK, Z., VESELÝ, J., KONVIČKOVÁ, E., VÝŠKA, T., MRÁZEK, T., KUČEROVÁ, L. a HALÁČKOVÁ E., 2009. Standardy multidisciplinární péče o dítě s rozštěpem. *Česko-slovenská pediatrie*. Vol. 64, č. 5, s. 236–241.

DVOŘÁK, Z., 2009. *Funkční vývoj střední obličejové etáže u pacientů s rozštěpem patra*. Dizertační práce. Brno: Masarykova univerzita.

EICHHORN, W., BLESSMANN, M., VORWIG, O., GEHRKE, G., SCHMELZLE, L. a HEILAND, M., 2011. Influence of lip closure on alveolar cleft width in patients with cleft lip and palate. *Head & Face Medicine*. Vol. 7, č. 1, s. 1–3.

ENLOW, D. H., KURODA, T. a LEWIS, A. B., 1971. The morphological and morphogenetic basis for craniofacial form and pattern. *The Angle Orthodontist*. Vol. 41, č. 3, s. 161–188.

FAÇANHA, A. J. O., LARA, T. S., GARIB, D. G., DA SILVA FILHO, O., 2014. Transverse effect of Haas and Hyrax appliances on the upper dental arch in patients with

unilateral complete cleft lip and palate: a comparative study. *Dental Press Journal of Orthodontics*. Vol. 19, č. 2, s. 39–45.

FALZONI, M. M. M., AMBROSIO, E. C., JORGE, P. K., SFORZA, C., DE MENEZES, M., DE CARVALHO CARRARA, C., VALARELLI, F., SOARES, S., MACHADO, M. A. A OLIVERIA, T. M., 2022. 3D morphometric evaluation of the dental arches in children with cleft lip and palate submitted to different surgical techniques. *Clinical Oral Investigations*. Vol. 26, č. 2, s. 1975–1983.

FALZONI, M. M. M., JORGE, P. K., LASKOS, K., CARRARA, C. F. C., MACHADO, M. A., VALARELLI, F. A OLIVERIA, T. M., 2016. Three-dimensional dental arch evaluation of children with unilateral complete cleft lip and palate. *Dental, Oral and Craniofacial Research*. Vol. 2, č. 1, s. 16–22.

FELL, M., BRADLEY, D., CHADHA, A., BUTTERWORTH, S., DAVIES, A., RUSSEL, C., RICHARD, B., WREN, Y., LEWIS, S. a CHONG, D., 2023. Sidedness in unilateral orofacial clefts: a systematic scoping review. *Cleft palate Craniofacial Journal*. Vol. 60, č. 5, s. 609–620.

FERDOUS, K., HAQ, M. D., RAHMAN, S., KARIM, S., ALAM, M. D., KABIR, K. H., HOSSAIN, M. D., ALI, A., MONIRUZZAMAN, M. D., MAHMUD, K., ALAM, M., MAHATO, G. a AKTER, T., 2014. Does Early Repair of Cleft Lip Helps to Reduce the Cleft Alveolar and Palatal Gap in Unilateral Complete Cleft Lip - Palate Patients? *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*. Vol. 13, č. 2, s. 39–44.

FIALA, M., KOŠKOVÁ, O., VOKURKOVÁ, J. a BARTOŠKOVÁ, J., 2017. Rozštěpy rtu a patra – principy primární i následné péče. *Pediatric pro praxi*. Vol. 18, č. 5, s. 297–299.

FISHER, D. M., 2005. Unilateral cleft lip repair: an anatomical subunit approximation technique. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol. 116, č. 1, s. 61–71.

FONTANALS CARAVACA, M., MERRITT, G., SIERRA, P. a ECHANIZ, G., 2021. Anesthetic Considerations and Complications of Cleft Palate Repairs. What's New? *Current Anesthesiology Reports*. Vol. 11, č. 1, s. 1–8.

FRANCISCO, I., ANTONARAKIS, G., CAMELO, F., PAULA, A. B., MARTO, C. M., CARRILHO, E., FERNANDES, M. A VALE, F., 2022. Current Treatment of Cleft Patients in Europe from a Provider Perspective: a Cross-Sectional Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Vol. 19, č. 17, s. 10638.

FREITAS, J. A. S., GARIB, D. G., OLIVEIRA, M., LAURIS, R. C., ALMEIDA, A. L., NEVES, L. T., TRINDADE-SUEDAM, I. K., YAEDÚ, R. Y., SOARES, S. a PINTO, J. H., 2012. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies-USP (HRAC-USP)--part 2: pediatric dentistry and orthodontics. *Journal of applied oral science: revista FOB*. Vol. 20, č. 2, s. 268–281.

FRISINA, A., PIACENTILE, K., FROSOLINI, A., SAETTI, R., BACILIERO, U. a LOVATO, A., 2023. Hearing Status and Ventilation Tube at Time of Palatoplasty in Cleft Lip and Palate Patients: a Retrospective Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. Vol. 59, č. 3, s. 513.

GAILEY, D. G., 2016. Feeding Infants with Cleft and the Postoperative Cleft Management. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Vol. 28, č. 2, s. 153–159.

GALASSI, T., SOUZA-BROSCO, T., LOPES, L., ALMEIDA, A., DALBEN, G., PAIVA, J., RINO NETO, J. a OKADA OZAWA, T., 2021. Does Infant Orthopedics and Neonate Lip Surgery Influence the Occlusal Relationship in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate (UCLP)? *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 58, č. 10, s. 1265–1273.

GALINIER, P., SALAZARD, B., DEBERAIL, A., VITKOVITCH, F., CAO VAN, C., CHUSSERAI, G., ACAR, P., SAMI, K., GUITARD, J. a SMAIL, N., 2008. Neonatal repair of cleft lip: a decision-making protocol. *Journal of Pediatric Surgery*. Vol. 43, č. 4, s. 662–667.

GALLAGHER, E. R., SIEBOLD, B., COLLETT, B. R., COX, T. C., AZIS, V. a CUNNINGHAM, M., 2018. Associations between laterality of orofacial clefts and medical and academic outcomes. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. Vol. 176, č. 2, s. 267–276.

GARLAND, M. A., REYNOLDS, K. a ZHOU, C. J., 2020. Environmental mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Research*. Vol. 112, č. 19, s. 1660–1698.

GARRAHY, A. MILLETT, D. T. a AYOUB, A. F., 2005. Early assessment of dental arch development in repaired unilateral cleft lip and unilateral cleft lip and palate versus controls. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 42, č. 4, s. 385–391.

GAUTAM, P., ZHAO, L. a PATEL, P., 2011. Biomechanical response of the maxillofacial skeleton to transpalatal orthopedic force in a unilateral palatal cleft. *The Angle Orthodontist*. Vol. 81, č. 3, s. 503–509.

GENERALI, C., PRIMOZIC, J., RICHMOND, S., BIZZARRO, M., FLORES-MIR, C., OVSENIK, M. a PERILO, M., 2017. Three-dimensional evaluation of the maxillary arch and palate in unilateral cleft lip and palate subjects using digital dental casts. *European Journal of Orthodontics*. Vol. 39, č. 6, s. 641–645.

GHONMODE, S., SHRIVASTAVA, S., KADASKAR, A. R. a BAPAT, S., 2023. Socioeconomic burden of orthodontic treatment: a systematic review. *Medicine and Pharmacy Reports*. Vol. 96, č. 2, s. 154–163.

GILLGRASS, T., 2023. The orthodontic management of patients with cleft lip and palate: from birth to the late mixed dentition. *British Dental Journal*. Vol. 234, č. 12, s. 873–880.

GOLSHAH, A., HAJIAZIZI, R., AZIZI, B. a NIKKERDAR, N., 2022. Assessment of the Asymmetry of the Lower Jaw, Face, and Palate in Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate. *Contemporary Clinical Dentistry*. Vol. 13, č. 1, s. 40–46.

GOODACRE, T. E. E., HENTGES, F., MOSS, T. L. H., SHORT, V. a MURRAY, L., 2004. Does repairing a cleft lip neonatally have any effect on the longer-term attractiveness of the repair? *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 41, č. 6, s. 603–608.

GOPINATH, V. K., SAMSUDIN, A. R., MOHD NOOR, S. N. a MOHAMED SHARAB, H. Y., 2017. Facial profile and maxillary arch dimensions in unilateral cleft lip and palate children in the mixed dentition stage. *European Journal of Dentistry*. Vol. 11, č. 1, s. 76–82.

GOSLA REDDY, S., SHAH, R., ANSARI, S., REDDY, R. a FANAN, R., 2019. Efficacy of morpho-functional repair in management of different morphological variants of unilateral complete cleft lip. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. Vol. 47, č. 10, s. 1569–1576.

GRABOWSKI, J., GOLDIN, A., ARTHUR, L. G., BERES, A. L., GUNER, Y. S., HU, Y. Y., KAWAGUCHI, A., KELLEY-QUON, L., MCATEER, J. P., MINIATI, D., RENAUD, E., RICCA, R., SLIDELL, M. B., SMITH, C. A., SOLA, J. E., SØMME, S., DOWNARD, C., GOSAIN, A., VALUSEK, P., ST PETER, S., JAGANNATHAN, N. a DASGUPTA, R., 2021. The effects of early anesthesia on neurodevelopment: a systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*. Vol. 56, č. 5, s. 851–861.

GROLLEMUND, B., DISSAUX, C., GAVELLE, P., CARLA, P. M., MULLAERT, J., ALFAIATE, T. a GUEDENEY, A., 2020. The impact of having a baby with cleft lip and palate on parents and on parent-baby relationship: the first French prospective multicentre study. *BMC Pediatrics*. Vol. 20, č. 1, s. 230.

GÜLŞEN, A., 2020. *Current Treatment of Cleft Lip and Palate*. BoD – Books on Demand. ISBN 978-1-83880-013-0.

GUNDLACH, K. K. H., BARDACH, J., FILIPPOW, D., STAHL-DE CASTRILLON, F. A LANZ, J. H., 2013. Two-stage palatoplasty, is it still a valuable treatment protocol for patients with a cleft of lip, alveolus, and palate? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. Vol. 41, č. 1, s. 62–70.

HABEL, A., SELL, D. a MARS, M., 1996. Management of cleft lip and palate. *Archives of Disease in Childhood*. Vol. 74, č. 4, s. 360–366.

HAMEED, O., AMIN, N., HARIA, P., PATEL, B. a HAY, N., 2019. Orthodontic burden of care for patients with a cleft lip and/or palate. *Journal of Orthodontics*. Vol. 46, č. 1, s. 63–67.

HAMMOUDEH, J., IMAHIYEROBO, T., LIANG, F., FAHRADYAN, A., URBINELLI, L., LAU, J., MATAR, M., MAGEE, W. a URATA, M., 2017. Early Cleft Lip Repair Revisited: a Safe and Effective Approach Utilizing a Multidisciplinary Protocol. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. Vol. 5, č. 6, s. 1340.

HARMES, K. M., BLACKWOOD, R. A., BURROWS, A. L., COOKE, J. M., HARRISON, R. V. a PASSAMANI, P. P., 2013. Otitis media: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. Vol. 88, č. 7, s. 435–440.

HARRIS, P. A., OLIVER, N. K., SLATER, P., MURDOCH, L. a MOSS, A. L. H., 2010. Safety of neonatal cleft lip repair. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. Vol. 44, č. 4–5, s. 231–236.

HARUŠTIAKOVÁ, D., JARKOVSKÝ, J., LITTNEROVÁ, S. a DUŠEK, L., 2012. *Vícerozměrné statistické metody v biologii*. 1. Brno: Akademické nakladatelství CERM.

HEO, M. a LEON, A. C., 2010. Sample Sizes Required to Detect Two-Way and Three-Way Interactions Involving Slope Differences in Mixed-Effects Linear Models. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. Vol. 20, č. 4, s. 787–802.

HOFFMANNOVA, E., MOSLEROVÁ, V., DUPEJ, J., BORSKÝ, J., BEJDOVÁ, Š. a VELEMÍNSKÁ, J., 2018. Three-dimensional development of the upper dental arch in unilateral cleft lip and palate patients after early neonatal cheiloplasty. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 109, s. 1–6.

HOFFMANNOVA, E., BEJDOVÁ, Š., BORSKÝ, J., DUPEJ, J., CAGÁŇOVÁ, V. a VELEMÍNSKÁ, J., 2016. Palatal growth in complete unilateral cleft lip and palate patients following neonatal cheiloplasty: Classic and geometric morphometric assessment. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 90, s. 71–76.

HONDA, Y., SUZUKI, K., OHISHI, M. a TASHIRO, H., 1995. Longitudinal Study on the Changes of Maxillary Arch Dimensions in Japanese Children with Cleft Lip and/or Palate: Infancy to 4 Years of Age. *The Cleft palate-craniofacial journal*. Vol. 32, č. 2, s. 149–155.

HUANG, C. S., WANG, W. I., LIOU, E., CHEN, Y. R. a NOORDHOFF, M., 2002. Effects of cheiloplasty on maxillary dental arch development in infants with unilateral complete cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 39, č. 5, s. 513–516.

HUQUE, M. H., CARLIN J. B., SIMPSON, J. A. a LEE, K. J., 2018. a comparison of multiple imputation methods for missing data in longitudinal studies. *BMC Medical Research Methodology*. Vol. 18, č. 1, s. 168.

HUTTON, T., BUXTON, B. a HAMMOND, P., 2001. Dense Surface Point Distribution Models of the Human Face. *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*. World Scientific Publishing Company. ISBN 978-981-02-4683-7.

CHAIT, L., KADWA, A., POTGIETER, A. a CHRISTOFIDES, E., 2009. The ultimate straight line repair for unilateral cleft lips. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. Vol. 62, č. 1, s. 50–55.

CHHATWANI, S., ROSE-ZIERAU, V., HADDAD, B., ALMUZIAN, M., KIRSCHNECK, C. a DANESH, G., 2019. Three-dimensional quantitative assessment of palatal bone height for insertion of orthodontic implants - a retrospective CBCT study. *Head & Face Medicine*. Vol. 15, č. 1, s. 9.

CHUNG, K., SOROURI, K., WANG, L., SURYAVANSHI, T. a FISHER, D., 2019. The Impact of Social Stigma for Children with Cleft Lip and/or Palate in Low-resource Areas: a Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. Vol. 7, č. 10, s. 2428.

IMAI, J., TOH-E, A. a MATSUI, Y., 1996. Genetic analysis of the *Saccharomyces cerevisiae* RHO3 gene, encoding a rho-type small GTPase, provides evidence for a role in bud formation. *Genetics*. Vol. 142, č. 2, s. 359–369.

INCHINGOLO, A. M., FATONE, M. C., MALCANGI, G., AVANTARIO, P., PIRAS, F., PATANO, A., DI PEDE, C., NETTI, A., CIOCIA, A. M., DE RUVO, E., VIAPIANO, F., PALMIERI, G., CAMPANELLI, M., MANCINI, A., SETTANNI, V., CARPENTIERE, V., MARINELLI, G., LATINI, G., RAPONE, B., TARTAGLIA, G., BORDEA, I. R.,

SCARANO, A., LORUSSO, F., DI VENERE, D., INCHINGOLO, F., INCHINGOLO, A. a DIPALMA, G., 2022. Modifiable Risk Factors of Non-Syndromic Orofacial Clefts: a Systematic Review. *Children (Basel, Switzerland)*. Vol. 9, č. 12, s. 1846.

JAHANBIN, A., PAHLAVANNEZHAD, M., SAVADI, M. a HASANZAHED, N., 2014. The effect of speech therapy on acoustic speech characteristics of cleft lip and palate patients: a preliminary study. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. Vol. 34, č. 2, s. 84–87.

JAISWAL, A., GALHOTRA, V., ANGEL, S. a GANDHAM, R., 2024. Pre-surgical Nasal Molding of a Two-Day-Old Neonate With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate Using Passive Nasoalveolar Molding Technique: a Case Report. *Cureus*. Vol. 16, č. 1, s. 51822.

JAKLOVÁ, L., BORSKÝ, J., JUROVČÍK, M., HOFFMANOVA, E., ČERNÝ, M., DUPEJ, J. a VELEMÍNSKÁ, J., 2020. Three-dimensional development of the palate in bilateral orofacial cleft newborns 1 year after early neonatal cheiloplasty: Classic and geometric morphometric evaluation. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Vol. 48, č. 4, s. 383–390.

JAMES, O., ERINOSO, O., OGUNLEWE, A., ADEYEMO, W., LADEINDE, A. a OGUNLEWE, M., 2020. Parental Age and the Risk of Cleft Lip and Palate in a Nigerian Population - a Case-Control Study. *Annals of Maxillofacial Surgery*. Vol. 10, č. 2, s. 429–433.

JANEČKOVÁ, E., FENG, J., LI, J., RODRIGUEZ, G. a CHAI, Y., 2019. Dynamic activation of Wnt, Fgf, and Hh signaling during soft palate development. *PloS One*. Vol. 14, č. 10, s. 0223879.

JAR, A., ALOTAIBI, A., ALQAHTANI, H., ALSHAQAQEQ, G., ALANDANOOSI, H., ALSULAMI, S., ALOSAIMI, L., ALYAHYA, A., ALSULAMI, M., ALMOHAMMADI, A. a ALJAGHTHAMI, S., 2023. Breastfeeding in children with cleft lip and palate and its effect on surgical outcomes. *International Journal Of Community Medicine and Public Health*. Vol. 10, č. 1, s. 292-299.

JEFFERY, S. L. a BOORMAN, J. G., 2000. Left or right hand dominance in children with cleft lip and palate. *British Journal of Plastic Surgery*. Vol. 53, č. 6, s. 477–478.

JOHANSSON, B. a RINGSBERG, K. C., 2004. Parents' experiences of having a child with cleft lip and palate. *Journal of Advanced Nursing*. Vol. 47, č. 2, s. 165–173.

JORGE, P. K., GNOINSKI, W., VAZ LASKOS, K., FELÍCIO CARVALHO CARRARA, C., GAMBA GARIB, D., OKADA OZAWA, T., ANDRADE MOREIRA MACHADO, M., PINELLI VALARELLI, F. a OLIVEIRA, T., 2016. Comparison of two treatment protocols in children with unilateral complete cleft lip and palate: Tridimensional evaluation of the maxillary dental arch. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. Vol. 44, č. 9, s. 1117–1122.

JUNG, C., SEO, H., CHOI, Y. a BAE, Y., 2024. Incidence of Velopharyngeal insufficiency After Primary Cleft Palate Repair: a 27 – Year Assessment of One Surgeon's Experience. *Archives of Plastic Surgery*. Vol. 51, č. 3, s. 284–289.

- JUROVČÍK, M., BORSKÝ, J., VELEMÍNSKÁ, J., DYTRICH, P., ČERNÝ, M., JAKLOVÁ, L., KOTAŠKA, K., HANOUSKOVÁ, L. a SKŘIVAN, J., 2020. First symptoms of secretory otitis media in newborns operated for cleft defect in a ten year group. *Otorinolaryngologie a foniatrie*. Vol. 69, č.2, s. 55–61.
- KAMÍNEK, M., ŠTEFKOVÁ, M., RACEK, J., ŠPIDLEN, M., KOŤOVÁ, M., MAREK, I. a KLÍMOVÁ, I., 2014. *Ortodoncie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-490-3.
- KAPETANSKY, D., WARREN, R. a HAWTOF, D., 1992. Cleft lip repair using intramuscular hydroxyzine sedation and local anesthesia. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 29, č. 5, s. 481–484.
- KAPP-SIMON, K. A., 2004. Psychological issues in cleft lip and palate. *Clinics in Plastic Surgery*. Vol. 31, č. 2, s. 347–352.
- KAREEM, F. A., RAUF, A. M., RASHEED, T. A. a HUSSAIN, F. A., 2021. Correlation of Three Dimensions of Palate with Maxillary Arch Form and Perimeter as Predictive Measures for Orthodontic and Orthognathic Surgery. *Children*. Vol. 8, č. 6, s. 514.
- KAURA, A., SRINIVASA, D. a KASTEN, S., 2018. Optimal Timing of Alveolar Cleft Bone Grafting for Maxillary Clefts in the Cleft Palate Population. *Journal of Craniofacial Surgery*. Vol. 29, s. 1.
- KAWAKAMI, S., YOKOZEKI, M., HORIUCHI, S. a MORIYAMA, K., 2004. Oral rehabilitation of an orthodontic patient with cleft lip and palate and hypodontia using secondary bone grafting, osseo-integrated implants, and prosthetic treatment. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 41, č. 3, s. 279–284.
- KEREKRÉTIOVÁ, A., 2009. *Základy logopédie*. 1. Bratislava: Univerzita Komenského. ISBN 978-80-223-2574-5.
- KILPELÄINEN, P. V., LAINE-ALAVA, M. T. a LAMMI, S., 1996. Palatal morphology and type of clefting. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 33, č. 6, s. 477–482.
- KITAYA, S., SUZUKI, J., IKEDA, R., SATO, A., ADACHI, M., SHIRAKURA, M., KOBAYASHI, Y., SHIRAKURA, S., SUZUKI, Y., IMAI, Y. a KATORI, Y., 2023. Impact of palatoplasty techniques on tympanic membrane findings and hearing prognosis in children with cleft palate. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 174, č. 10, s. 111747.
- KLENKOVÁ, J., 2006. *Logopedie: narušení komunikační schopnosti, logopedická prevence, logopedická intervence v ČR, příklady z praxe*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 978-80-247-1110-2.
- KLEPÁČEK, I. a MAZÁNEK, J., 2001. *Klinická anatomie ve stomatologii*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 80-7169-770-2.
- KOGEVINAS, M. a CHATZI, L., 2021. *Oxford Textbook of Global Public Health*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-881680-5.

KONDRA, K., STANTON, E., JIMENEZ, C., NGO, K., WLODARCZYK, J., JACOB, L., MUNABI, N., CHEN, K., URATA, M. a HAMMOUDEH, J., 2021. Rethinking the Rule of 10s: Early Cleft Lip Repair Improves Weight Gain. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 60, č. 3, s. 306-312.

KOTAŠKA, K., HANOUSKOVÁ, L., PRŮŠA, R., BORSKÝ, J., DYTRYCH, P. a JUROVČÍK, M., 2021. Hyaluronic acid concentration in the middle ear fluid as an indicator of severity of the secretory otitis in newborns with cleft palate. *Acta Biochimica Polonica*. Vol. 68, č. 4, s. 795–797.

KOTOVA, M., URBANOVA, W., SUKOP, A., PETERKOVA, R., PETERKA, M. a PETROVA, T., 2019. Dentoalveolar Arch Dimensions in UCLP Boys After Neonatal Cheiloplasty or After Lip Surgery at the Age of 3 or 6 Months. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 56, č. 8, s. 1020–1025.

KOŽEJOVÁ JAKLOVÁ, L., HOFFMANOVA, E., DUPEJ, J., BORKSÝ, J., JUROVČÍK, M., ČERNÝ, M. a VELEMÍNSKÁ, M., 2021. Palatal growth changes in newborns with unilateral and bilateral cleft lip and palate from birth until 12 months after early neonatal cheiloplasty using morphometric assessment. *Clinical Oral Investigations*. Vol. 25, č. 6, s. 3809–3821.

KOŽEJOVÁ JAKLOVÁ, L., VELEMÍNSKÁ, J., DUPEJ, J., MORAVEC, T., 2023. Palatal surface development from 6 years of age to early adulthood: data modelling using 3D geometric morphometrics. *Clinical Oral Investigations*. Vol. 27, č.1, s. 1–12.

KRAJÍČEK, V., DUPEJ, J., VELEMÍNSKÁ, J. a PELIKAN, J., 2012. Morphometric Analysis of Mesh Asymmetry. *J WSCG*. Vol. 20, č. 1, s. 85-92.

KRAMER, G. J., HOEKSMAN, J. B. a PRAHL-ANDERSEN, B., 1994. Palatal changes after lip surgery in different types of cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 31, č. 5, s. 376–384.

KRAMER, G. J., HOEKSMAN, J. B. a PRAHL-ANDERSEN, B., 1996. Early palatal changes after initial palatal surgery in children with cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 33, č. 2, s. 104–111.

KREJČÍ, E., KODET, O., SZABO, P., BORKSÝ, J., SMETANA, K., GRIM, M. a DVOŘÁNKOVÁ, B., 2015. In vitro differences of neonatal and later postnatal keratinocytes and dermal fibroblasts. *Physiological Research*. Vol. 64, č. 4, s. 561–569.

KRUSE, T., MANGOLD, E. a BRAUMANN, B., 2021. Impact of Maternal Smoking on Nonsyndromic Clefts: Sex-Specific Associations With Side and Laterality. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 58, č. 2, s. 181–188.

KUEHN, D. P. a HENNE, L. J., 2003. Speech evaluation and treatment for patients with cleft palate. *American Journal of Speech-Language Pathology*. Vol. 12, č. 1, s. 103–109.

- KUMAR, A., SHAH, S., KHADKA, S., KOIRALA, B., BIRAJEE, G. a SHAH, L., 2023. Bilateral Cleft Lip and Unilateral Cleft Palate with Unilateral Renal Agenesis: a Case Report. . Vol. 7, č. 1, s. 56–60.
- KUMAR, K., KUMAR, S., MEHROTRA, D., GUPTA, S., KHANDPUR, S. a MISHRA, R., 2019. a Psychologic Assessment of the Parents of Patients With Cleft Lip and Palate. *Journal of Craniofacial Surgery*. Vol. 31, č. 2, s. 58–61.
- KUMMER, A. W., 2011. Speech therapy for errors secondary to cleft palate and velopharyngeal dysfunction. *Seminars in Speech and Language*. Vol. 32, č. 2, s. 191–198.
- KUMMER, A. W., 2014. Speech evaluation for patients with cleft palate. *Clinics in Plastic Surgery*. Vol. 41, č. 2, s. 241–251.
- LAOWANSIRI, U., BEHRENTS, R. G., ARAUJO, E., OLIVER, D. R. a BUSCHANG, P. H., 2013. Maxillary growth and maturation during infancy and early childhood. *The Angle Orthodontist*. Vol. 83, č. 4, s. 563–571.
- LATHAM, R. A. a DEATON, T. G., 1976. The structural basis of the philtrum and the contour of the vermilion border: a study of the musculature of the upper lip. *Journal of Anatomy*. Vol. 121, č. 1, s. 151–160.
- LATIEF, B. S., LEKKAS, K. C., SCHOLS, G. J. H., FUDALEJ, P. S., KUIJPERS, M. A., 2012. Width and elevation of the palatal shelves in unoperated unilateral and bilateral cleft lip and palate patients in the permanent dentition. *Journal of Anatomy*. Vol. 220, č. 3, s. 263–270.
- LAZARINI MARQUES, I., 2012. Growth of Children with Cleft-Lip Palate from Birth to 10 Years of Age. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. New York, NY: Springer. ISBN 978-1-4419-1795-9.
- LEOW, A. M. a LO, L. J., 2008. Palatoplasty: evolution and controversies. *Chang Gung Medical Journal*. Vol. 31, č. 4, s. 335–345.
- LESLIE, E. J. a MARAZITA, M. L., 2013. Genetics of cleft lip and cleft palate. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*. Vol. 163, č. 4, s. 246–258.
- LETRA, A., MENEZES, R., GRANJEIRO, J. M. a VIEIRA, A. R., 2007. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *Journal of Dental Research*. Vol. 86, č. 10, s. 986–991.
- LI, J., RODRIGUEZ, G., HAN, X., JANEČKOVÁ, E., KAHNG, S., SONG, B. a CHAI, Y., 2019. Regulatory Mechanisms of Soft Palate Development and Malformations. *Journal of Dental Research*. Vol. 98, č. 9, s. 959–967.
- LI, Y., SHI, B., SONG, Q. G., ZUA, H. a ZHENG, Q., 2006. Effects of lip repair on maxillary growth and facial soft tissue development in patients with a complete unilateral cleft of lip, alveolus and palate. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. Vol. 34, č. 6, s. 355–361.

- LIN, S., 2023. *Understanding principal component analysis*. Springer. ISBN 978-3-030-58464-6.
- LINDBERG, N., KYNØ, N., BILLAUD FERAGEN, K., PRIPP, A. A TØNSETH, K., 2023. Early Follow-up of Parents by a Specialized Cleft Nurse After the Birth of an Infant with Cleft lip and/or Palate. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 60, č. 5, s. 1–14.
- LINDEBORG, M. M., SHAKYA, P., RAI, S. M. a SHAYE, D. A., 2020. Optimizing speech outcomes for cleft palate. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. Vol. 28, č. 4, s. 206–211.
- LOSEE, J. E. a SMITH, D., 2009. CHAPTER 12 - Cleft Palate Repair. *Head and Neck Reconstruction*. Edinburgh: W.B. Saunders. ISBN 978-0-7020-2926-4.
- MADAHAR, A., MURRAY, A., ORR, R. a SANDLER, P. J., 2013. The long and winding road--the journey of a cleft lip and palate patient part 1. *Dental Update*. Vol. 40, č. 10, s. 791–798.
- MAKKULAU, M., AMPA, A., YAHYA, I., OME, L. a SAIDI, L., 2024. Variance The Estimation Eigen Value of Principal Component Analysis and Nonlinear Principal Component Analysis. *ITM Web of Conferences*. Vol. 58, č. 3, 2–9.
- MANYAMA, M., LARSON, J. R., LIBERTON, D. K., ROLIAN, C., SMITH, F. J., KIMWAGA, E., GILYOMA, J., LUKOWIAK, K. D., SPRITZ, R. A. a HALLGRIMSSON, B., 2014. Facial morphometrics of children with non-syndromic orofacial clefts in Tanzania. *BMC Oral Health*. Vol. 14, č. 1, s. 93.
- MARGINEAN, C., SASAREAN, V., MARGINEAN, C. O., MELIT, L. E. a MARGINEAN, M. O., 2018. Prenatal diagnosis of cleft lip and cleft lip palate - a case series. *Medical Ultrasonography*. Vol. 20, č. 4, s. 531–535.
- MARKOVIC, M., 1986. The role of the orthodontist in the treatment of adolescents with orofacial clefts. *International Dental Journal*. Vol. 36, č. 3, s. 131–139.
- MARS, M. a HOUSTON, W. J., 1990. a preliminary study of facial growth and morphology in unoperated male unilateral cleft lip and palate subjects over 13 years of age. *The Cleft Palate Journal*. Vol. 27, č. 1, s. 7–10.
- MARTELLI, D. R. B., CRUZ, K. W., BARROS, L. M., SILVEIRA, M. F., SWERTS, M. S. a MARTELLI, H., 2010. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Vol. 76, č. 1, s. 107–112.
- MARTINELLI, M., PALMIERI, A., CARINCI, F. a SCAPOLI, L., 2020. Non-syndromic Cleft Palate: An Overview on Human Genetic and Environmental Risk Factors. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Vol. 8, č. 592271, s. 1-21.
- MATERN, O., SAULEAU, E. A., TSCHILL, P., PERRIN-SCHMITT, F. a GROLLEMUND, B., 2012. Left-sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 49, č. 3, s. 1-5.

MAZAHERI, M., HARDING, R. L., COOPER, J. A., MEIER, J. A. a JONES, T. S., 1971. Changes in arch form and dimensions of cleft patients. *American Journal of Orthodontics*. Vol. 60, č. 1, s. 19–32.

MCGUIRE, E., 2017. Cleft lip and palates and breastfeeding. *Breastfeeding Review: Professional Publication of the Nursing Mothers' Association of Australia*. Vol. 25, č. 1, s. 17–23.

MELLION, Z., BEHRENTS, R. a JOHNSTON, L., 2013. The pattern of facial skeletal growth and its relationship to various common indexes of maturation. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. Vol. 143, č.6, s. 845–854.

MELOUN, M. a MILITKÝ, J., 2004. *Statistické zpracování experimentálních dat*. Česká republika : Akademie věd. ISBN 978-80-85297-56-0

MĚŠŤÁK, J., 2005. *Úvod do plastické chirurgie*. Praha: Karolinum. ISBN 80-246-1150-3.

MCHEIK, J. N., SFALLI, P., BONDONNY, J. M. a LEVARD, G., 2006. Early repair for infants with cleft lip and nose. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 70, č. 10, s. 1785–1790.

MCHEIK, J. N. a LEVARD, G., 2010. Growth in infants in the first two years of life after neonatal repair for unilateral cleft lip and palate. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 74, č. 5, s. 465–468.

MOHLER, L. R., 1987. Unilateral cleft lip repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol. 80, č. 4, s. 511–517.

MOLEN, A., BREUGEL, J., JANSSEN, N., ADMIRAAL, R., ADRICHEM, L., BIERENBROODSPOT, F., BITTERMANN, D., BOOGAARD, M. J., BROOS, P., DIJKSTRA-PUTKAMER, J., GEMERT-SCHRIKS, M., KORTLEVER, A., MOUËSVINK, C., SWANENBURG DE VEYE, H., TOL-VERBEEK, N., VERMEIJ-KEERS, C., WILDE, H. A KUIJPERS-JAGTMAN, A., 2021. Clinical Practice Guidelines on the Treatment of Patients with Cleft Lip, Alveolus, and Palate: An Executive Summary. *Journal of Clinical Medicine*. Vol. 10, č. 22, s. 1–15.

MOORE, K. L., PERSAUD, T. V. N. a TORCHIA, M. G., 2013. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: Saunders. ISBN 978-1-4377-2002-0.

MOSSEY, P. A., LITTLE, J., MUNGER, R. G., DIXON, M. J. a SHAW, W. C., 2009. Cleft lip and palate. *Lancet (London, England)*. Vol. 374, č. 9703, s. 1773–1785.

MOSSEY, P. a LITTLE, J., 2009. Addressing the challenges of cleft lip and palate research in India. *Indian Journal of Plastic Surgery: Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*. Vol. 42, s. 9–18.

MOTOHASHI, N., KURODA, T., CAPELOZZA FILHO, L. a FREITAS, J. A., 1994. P-A cephalometric analysis of nonoperated adult cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 31, č. 3, s. 193–200.

- MURRAY, L., HENTGES, F., HILL, J., KARPF, J., MISTRY, B., KREUTZ, M., WOODALL, P., MOSS, T. a GOODACRE, T., 2008. The effect of cleft lip and palate, and the timing of lip repair on mother-infant interactions and infant development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. Vol. 49, č. 2, s. 115–123.
- MYRONENKO, A. a SONG, X., 2010. Point Set Registration: Coherent Point Drift. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. Vol. 32, č. 12, s. 2262–2275.
- NAGAOKA, R., OKUHARA, S., SATO, Y., AMAGASA, T. a ISEKI, S., 2012. Effects of embryonic hypoxia on lip formation. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. Vol. 94, č. 4, s. 215–222.
- NAKAJIMA, A., SHULER, F. C., GULKA, A. a HANAI, J. I., 2018. TGF- β Signaling and the Epithelial-Mesenchymal Transition during Palatal Fusion. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 19, č. 11, s. 1–20.
- NAM, S. M., 2018. Surgical treatment of velopharyngeal insufficiency. *Archives of Craniofacial Surgery*. Vol. 19, č. 3, s. 163–167.
- NAQVI, Z. A., SHIVALINGA, B. M., RAVI, S. a MUNAWWAR, S. S., 2015. Effect of cleft lip palate repair on craniofacial growth. *Journal of Orthodontic Science*. Vol. 4, č. 3, s. 59–64.
- NARAN, S., STEINBACHER, D. M. a TAYLOR, J. A., 2018. Current Concepts in Orthognathic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol. 141, č. 6, s. 925–936.
- NASREDDINE, G., EL HAJJ, J. a GHASSIBE-SABBAGH, M., 2021. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*. Vol. 787, s. 108373.
- NOHARA, A., OWAKI, N., MATSUBAYASHI, J., KATSUBE, M., IMAI, H., YONEYAMA, A., YAMADA, S., KANAHASHI, T., TAKAKUWA, T., 2022. Morphometric analysis of secondary palate development in human embryos. *Journal of Anatomy*. Vol. 241, č. 6, s. 1287–1302.
- OKAZAKI, K., KATO, M. a ONIZUKA, T., 1991. Palate morphology in children with cleft palate with palatalized articulation. *Annals of Plastic Surgery*. Vol. 26, č. 2, s. 156–163.
- OLUFUNMILAYO, O. F., NIYI, M. O., TAIWO, A. A. a OLAREWAJU, O. A., 2016. Prevalent risk factors for nonsyndromic cleft lip and palate in a South-Western Nigerian population. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Vol. 3, č. 1, s. 23–31.
- ONAH, I. I., OKEKE, A. C. a FOLARANMI, N., 2020. Orthodontic needs of patients with cleft lip and palate in Enugu, five years post repair. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*. Vol. 18, č. 1, s. 35–41.
- OSUMI-YAMASHITA, N., NINOMIYA, Y., DOI, H. a ETO, K., 1994. The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. *Developmental Biology*. Vol. 164, č. 2, s. 409–419.

OZAWA, T. O., DUTKA, J. C. R., GARIB, D., LAURIS, R. C. M. C., ALMEIDA, A. M., BROSCO, T. V. S., LAURIS, J. R. P., DOLCE, C. a PEGORARO-KROOK, M. I., 2021. Influence of surgical technique and timing of primary repair on interarch relationship in UCLP: a randomized clinical trial. *Orthodontics & Craniofacial Research*. Vol. 24, č. 2, s. 288–295.

PADOVANO, W., SKOLNICK, G., NAIDOO, S., SNYDER-WARWICK, A. a PATEL, K., 2021. Long-Term Effects of Nasoalveolar Molding in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 59, č. 6, s. 1–12.

PANDIT, S., NELLENBACH, K. a BROWN, A., 2023. Characteristics of Fetal Wound Healing and Inspiration for Pro-healing Materials. *Biomedical Materials & Devices*. Vol. 11, č. 1, s. 1–14.

PAOLONI, V., GASTALDI, G., FRANCHI, L., DE RAZZA, F. C. a COZZA, P., 2020. Evaluation of the morphometric covariation between palatal and craniofacial skeletal morphology in class III malocclusion growing subjects. *BMC Oral Health*. Vol. 20, č. 1, s. 152–172.

PAPAY, F. A., MORALES, L., MOTOKI, D. S. a YAMASHIRO, D. K., 1994. Presurgical orthopedic premaxillary alignment in cleft lip and palate reconstruction. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 31, č. 6, s. 494–498.

PARAMESWARAN, A., JAYAKUMAR, N. K., RAMANATHAN, M. a SAILER, H. F., 2017. Mid-Face Degloving: An Alternate Approach to Extended Osteotomies of the Midface. *The Journal of Craniofacial Surgery*. Vol. 28, č. 1, s. 245–247.

PARSAEI, Y., URIBE, F., a STEINBACHER, D., 2020. Orthodontics for Unilateral and Bilateral Cleft Deformities. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. Vol. 32, č. 2. s. 181–193.

PARTYCKA-PIETRZYK, K., NIEDZIELSKI, A., KASPRZYK, A., JABŁOŃSKA, J., MIELNIK-NIEDZIELSKA, G. a CHMIELIK, L. P., 2023. Audiometric Outcomes of Ventilation Drainage Treatment for Otitis Media with Effusion in Children: Implications for Speech Development and Hearing Loss. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. Vol. 29, s. 1–10.

PAWAR, S. S. a WANG, T. D., 2014. Secondary cleft rhinoplasty. *JAMA facial plastic surgery*. Vol. 16, č. 1, s. 58–63.

PETERKA, M., HRUDKA, J., TVRDEK, M., VELEMÍNSKÁ, J., BORSKÝ, J., PANCZAK, A., LIKOVSKÝ, Z. a PETERKOVÁ, R., 2012. Extension of orofacial cleft size and gestational bleeding in early pregnancy. *Acta Chirurgiae Plasticae*. Vol. 54, č. 2, s. 39–44.

PETRÁČKOVÁ, I., ZACH, J., BORSKÝ, J., CERNÝ, M., HECKLOVÁ, R., TVRDEK, M. a JANOTA, J., 2015. Early and late operation of cleft lip and intelligence quotient and psychosocial development in 3–7years. *Early human development*. Vol. 91, č. 2 s. 149–152.

PETROVÁ, T., BRUDNICKI, A., KOTOVA, M., URBANOVA, W., DUBOVSKA, I., POLACKOVA, P., VOBORNA, I. a FUDALEJ, P., 2023. The Slavcleft: a Three-Center Study of the Outcome of Treatment of Cleft Lip and Palate Considering Palatal Shape. *Journal of clinical medicine*. Vol. 12, č. 16, s. 1–10.

PIERCE, K. M., HOPE, J. L., JOHNSON, K. J., WRIGHT, B. J. a SYNOVEC, R. E., 2005. Classification of gasoline data obtained by gas chromatography using a piecewise alignment algorithm combined with feature selection and principal component analysis. *Journal of Chromatography A*. Vol. 1096, č. 1, s. 101–110.

PILLAY, A., PATHMANATHAN, D., DABO-NIANG, S., ABU, A. a OMAR, H., 2023. Functional data geometric morphometrics with machine learning for craniodental shape classification in shrews. *Scientific reports*. Vol. 14, č. 1, s. 1–12.

PITKÄNEN, V. V., ALALUUSUA, S. A., GENEID, A., VUOLA, P. M. B., LEIKOLA, J. a SAARIKKO, A. M., 2022. How Early Can We Predict the Need for VPI Surgery? *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. Vol. 10, č. 11, s. 1–8.

POOL, S. M. W., LEK, L. M., JONG, K., VERMEIJ-KEERS, C. a MOUËS-VINK, C. M., 2021. Embryologically Based Classification Specifies Gender Differences in the Prevalence of Orofacial Cleft Subphenotypes. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 58, č. 1, s. 54–60.

PRADO, D. Z. A., AMBROSIO, M. C. P., JORGE, P. K., SFORZA, C., DE MENEZES, M., SOARES, S., CARRARA, C. F. C., VARALELLI, F. P., MACHADO, M. A. A. M., OLIVERIA, T. M., 2022. Evaluation of cheiloplasty and palatoplasty on palate surface area in children with oral clefts: longitudinal study. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. Vol. 60, č. 4, s. 437–442.

PRAHL, C., KUIJPERS-JAGTMAN, A. M., VAN 'T HOF, M. A. a PRAHL-ANDERSEN, B., 2005. Infant orthopedics in UCLP: effect on feeding, weight, and length: a randomized clinical trial (Dutchcleft). *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 42, č. 2, s. 171–177.

PRASAD, M., KANNAMPALLIL, S. T., TALAPANENI, A. K., GEORGE, S. A. a SHETTY, S. K., 2013. Evaluation of arch width variations among different skeletal patterns in South Indian population. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. Vol. 4, č. 1, s. 94–102.

PRASAD, V., CHHODON, L., ARUMUGAN, A. a ZAIDI, S., 2022. Prosthetic rehabilitation of patients with cleft lip and palate. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Vol. 9, č. 2, s. 189–196.

PRECIOUS, D. a DELAIRE, J., 1987. Balanced facial growth: a schematic interpretation. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. Vol. 63, č. 6, s. 637–644.

PROCHÁZKA, B., 2015. *Biostatistika pro lékaře: principy základních metod a jejich interpretace s využitím statistického systému R*. Praha: Karolinum Press. ISBN 978-80-246-2782-3.

RAGHURAM, A. C., JACOB, L., WLODARCZYK, J. R., MUNABI, N. C. O., TOMARO, M., NAGENGAST, E., CHONG, D. K., YA, C. A. a MAGEE, W. P., 2021. The Evolution

of Unilateral Cleft Lip Repair. *The Journal of Craniofacial Surgery*. Vol. 32, č. 6, s. 2068–2073.

REES, T. D., 1991. Unoperated bilateral cleft lip and palate in a young adult: a thirty three year follow-up. *British Journal of Plastic Surgery*. Vol. 44, č. 5, s. 378–383.

REITER, R., BROSCH, S., WEFEL, H., SCHLOMER, G. a HAASE, S., 2011. The submucous cleft palate: diagnosis and therapy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 75, č. 1, s. 85–88.

REZAEI, P., POORJAVAD, M. a ABDALI, H., 2020. Speech outcomes after palatal closure in 3–7-year-old children. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Vol. 88, č. 4, s. 594–601.

ROGUZIŃSKA, S., PELC, A. a MIKULEWICZ, M., 2020. Orthodontic-care burden for patients with unilateral and bilateral cleft lip and palate. *Dental and Medical Problems*. Vol. 57, č. 4, s. 411–416.

ROOHANI, I., TROTTER, C., SHAKOORI, P., MOSHAL, T., LASKY, S., MANASYAN, A., WOLFE, E., MAGEE, W. a HAMMOUDEH, J., 2023. Lessons Learned from a Single Institution's Eight Years of Experience with Early Cleft Lip Repair. *Medicina*. Vol. 59, č. 10, s. 1741–1757.

ROTH, D. M., BAYONA, F., BADDAM, P. a GRAF, D., 2021. Craniofacial Development: Neural Crest in Molecular Embryology. *Head and Neck Pathology*. Vol. 15, č. 1, s. 1–15.

ROUSI, M., BRYSOVA, A., VOKURKOVA, J., KOSKOVA, O. a IZAOVICOVA, H. L., 2020. Assessment of dental arch relationships in 5year-old children with unilateral cleft lip and palate after neonatal cleft lip repair. *Research square*.

RUSKOVÁ, H., BEJDOVÁ, Š., PETERKA, M., KRAJÍČEK, V. a VELEMÍNSKÁ, J., 2014. 3-D shape analysis of palatal surface in patients with unilateral complete cleft lip and palate. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Vol. 42, č. 5, s. 140–147.

RUSSELL, K., LONG, R., HATHAWAY, R., DASKALOGIANNAKIS, J. a MERCADO, A., 2011. The Americleft Study: An Inter-Center Study of Treatment Outcomes for Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate Part 5. General Discussion and Conclusions. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 48, č. 3, s. 265–270.

RUTLAND, J. W., BELLAIRE, C. P., YAO, A., ARRIGHI-ALLISAN, A., NAPOLI, J. G., DELMAN, B. M. a TAUB, P. J., 2021. The Expanding Role of Geometric Morphometrics in Craniofacial Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. Vol. 32, č. 3, s. 1104–1109.

SADLER, T. W., 2011. *Langmanova lékařská embryologie*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 978-80-247-2640-3.

SADOWSKY, C., ADUSS, H. a PRUZANSKY, S., 1973. The soft tissue profile in unilateral clefts. *The Angle Orthodontist*. Vol. 43, č. 3, s. 233–246.

SAKKALOU, E., O'REILLY, M., SAKKI, H., SPRINGALL, C., HAAN, M., SALT, A. a DALE, N., 2020. Mother–infant interactions with infants with congenital visual

impairment and associations with longitudinal outcomes in cognition and language. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. Vol. 62, č. 6, s. 1290–1301.

SAKODA, K. L., JORGE, P. K., CARRARA, C. F., MACHADO, M. A., VALARELLI, F., PINZAN, A. a OLIVERIA, T. M., 2017. 3D analysis of effects of primary surgeries in cleft lip/palate children during the first two years of life. *Brazilian Oral Research*. Vol. 31, s. 1–6.

SALGADO, K. R., WENDT, A. R., FERNANDEZ FAGUNDEZ, N. C., MAIA, M. C., NORMANDO, D. a LEÃO, P. B., 2019. Early or delayed palatoplasty in complete unilateral cleft lip and palate patients? a systematic review of the effects on maxillary growth. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Vol. 47, č. 11, s. 1690–1698.

SEGURA-HERNÁNDEZ, M., VALADEZ-JIMÉNEZ, V. M., YSUNZA, P. A., SÁNCHEZ-VALERIO, A. P., ARCH-TIRADO, E., LINO-GONZÁLEZ, A. L. a HERNÁNDEZ-LÓPEZ, X., 2019. Acoustic analysis of voice in children with cleft lip and palate following vocal rehabilitation. Preliminary report. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 126, s. 109618.

SELL, D., PEREIRA, V., WREN, Y., RUSSELL, J., DAMICO, J., MÜLLER, N. a BALL, M., 2021. Chapter 21 - Speech Disorders Related to Cleft Palate and Velopharyngeal Dysfunction. *The Handbook of Language and Speech Disorders*. ISBN 978-1-119-60698-7

SEMB, G., 1991. a study of facial growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP Team. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 28, č. 1, s. 1–21.

SFORZA, C., DELLAVIA, C., DE MENEZES, M., ROSATI, R. a FERRARIO, V., 2012. Three-Dimensional Facial Morphometry: From Anthropometry to Digital Morphology. *Journal Abbreviation – Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease*. ISBN 978-1-4419-1787-4.

SHAFFER, A. D., FORD, M. D., CHOI, S. S. a JABBOUR, N., 2017. The Impact of Tympanostomy Tubes on Speech and Language Development in Children with Cleft Palate. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Vol. 157, č. 3, s. 504–514.

SHAO, Q., CHEN, Z., YANG, Y. a CHEN, Z., 2014. Effects of lip repair on maxillofacial morphology in patients with unilateral cleft lip with or without cleft palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 51, č. 6, s. 658–664.

SHARAF, R. F., RADWAN, E., SALEM, G. A. a ABOU EL-YAZEED, M., 2022. Dental arch form and arch dimensions among a group of Egyptian children and adolescents. *Bulletin of the National Research Centre*. Vol. 46, č. 1, s. 1–8.

SHARMA, G., 2020. Orthodontic Management of Cleft Lip and Palate Patients. In: *Current Treatment of Cleft Lip and Palate*. IntechOpen. ISBN 978-1-83880-014-7.

SHETTY, V., PATTETA, N. K., YAACLAV, A., BAHL, D. a SAILER, H. F., 2022. Does the Timing of 1 – Stage Palatoplasty With Radical Muscle Dissection Effect Long-Term Midface Growth? a Single-Center Retrospective Analysis. *The Cleft Palate-Craniofacial*

Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. Vol. 59, č. 2, s. 239–245.

SHETYE, P., 2016. Orthodontic management of patients with cleft lip and palate. *APOS Trends in Orthodontics*. Vol. 6, č. 6, s. 281–290.

SHETYE, P. a EVANS, C., 2006. Midfacial morphology in adult unoperated complete unilateral cleft lip and palate patients. *The Angle orthodontist*. Vol. 76, č. 5, s. 810–816.

SHETYE, P. R., 2004. Facial growth of adults with unoperated clefts. *Clinics in Plastic Surgery*. Vol. 31, č. 2, s. 361–371.

SHI, B. a LOSEE, J. E., 2015. The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *International Journal of Oral Science*. Vol. 7, č. 1, s. 14–17.

SCHILDER, A. G. M., MAROM, T., BHUTTA, M. F., CASSELBRANT, M. L., COATES, H., GISSELSSON-SOLÉN, H., HALL, A. J., MARCHISIO, P., RUOHOLA, A., VENEKAMP, R. P. a MENDEL, E. M., 2017. Panel 7: Otitis Media: Treatment and Complications. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Vol. 156, č. 4, s. 88–105.

SCHILLING, G. R., CARDOSO, M. C. A. F. a MAAHS, M. A. P., 2019. Effect of palatoplasty on speech, dental occlusion issues and upper dental arch in children and adolescents with cleft palate: an integrative literature review. *Revista CEFAC*. Vol. 21, č. 4, s. 1–12.

SCHMALZL, J., ROTH, I., BORBELY, J., HERMANN, P. a VECSEI, B., 2023. The impact of software updates on accuracy of intraoral scanners. *BMC Oral Health*. Vol. 23, č. 1, s. 219–227

SCHUTTE, B. C. a MURRAY, J. C., 1999. The many faces and factors of orofacial clefts. *Human Molecular Genetics*. Vol. 8, č. 10, s. 1853–1859.

SIE, K. C. Y. a CHEN, E. Y., 2007. Management of velopharyngeal insufficiency: development of a protocol and modifications of sphincter pharyngoplasty. *Facial plastic surgery: FPS*. Vol. 23, č. 2, s. 128–139.

SILVA, A.M., LAVÔR, J., FREITAS, V. S. a VIEIRA, A. R., 2024. Risk of orofacial clefts in relation to maternal body mass index, diabetes and hypertension. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. Vol. 17, č. 1, s. 41–48.

SKOOG, T., 1965. The pharyngeal flap operation in cleft palate. A clinical study of eighty-two cases. *British Journal of Plastic Surgery*. Vol. 18, s. 265–282.

SLADE, P., EMERSON, D. J. a FREEDLANDER, E., 1999. a longitudinal comparison of the psychological impact on mothers of neonatal and 3 month repair of cleft lip. *British Journal of Plastic Surgery*. Vol. 52, č. 1, s. 1–5.

SMAHEL, Z., BETINCOVÁ, L., MÜLLEROVÁ, Z. a SKVARILOVÁ, B., 1993. Facial growth and development in unilateral complete cleft lip and palate from palate surgery up to adulthood. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*. Vol. 13, č. 1, s. 57–71.

- SMAHEL, Z., TREFNÝ, P., FORMÁNEK, P., MÜLLEROVÁ, Z. a PETERKA, M., 2004. Three-dimensional morphology of the palate in subjects with unilateral complete cleft lip and palate at the stage of permanent dentition. *Cleft Palate Craniofac Journal*. Vol. 41, č. 4, s. 416–423.
- SMAHEL, Z. a BREJCHA, M., 1983. Differences in craniofacial morphology between complete and incomplete unilateral cleft lip and palate in adults. *The Cleft Palate Journal*. Vol. 20, č. 2, s. 113–127.
- SMAHEL, Z. a MÜLLEROVÁ, Z., 1995. Craniofacial growth and development in unilateral cleft lip and palate: clinical implications (a review). *Acta Chirurgiae Plasticae*. Vol. 37, č. 1, s. 29–32.
- SMAHEL, Z., VELEMÍNSKÁ, J., TREFNÝ, P. a MÜLLEROVÁ, Z., 2009. Three-dimensional morphology of the palate in patients with bilateral complete cleft lip and palate at the stage of permanent dentition. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 46, č. 4, s. 399–408.
- SOMMERLAD, B. C., 2003. a technique for cleft palate repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol. 112, č. 6, s. 1542–1548.
- SOVÁK, M., 1978. *Logopedie*. 1. Praha: Státní pedagogické nakladatelství.
- STANCHEVA, N., DANNHAUER, K. H., HEMPRICH, A., KREY, K. F., 2015. Three-dimensional analysis of maxillary development in patients with unilateral cleft lip and palate during the first six years of life. *Journal of Orofacial Orthopedics: Official Journal Deutsche Gesellschaft Fur Kieferorthopadie*. Vol. 76, č. 5, s. 391–404.
- STANTON, E., ROOHANI, I., SHAKOORI, P., FAHRADYAN, A., URATA, M., MAGEE, W. a HAMMOUDEH, J., 2024. Comparing Outcomes of Traditional Lip Repair Versus Early Cleft Lip Repair on a National Scale. *Annals of plastic surgery*. Vol. 92, č. 5, s. 194–197.
- STARK, B.P., 1968. Cleft palate. *New York: Hoeber*. ISBN 978-0393010166.
- ŠKODOVÁ, E. a JEDLIČKA, I., 2003. *Klinická logopedie*. 1. Praha: Portál. ISBN 80-7178-546-6.
- ŠMAHEL, Z., 2001. *Principy teorie a metody auxologie*. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 80-246-0295-4.
- ŠMAHEL, Z., TREFNÝ, P., FORMÁNEK, P., MÜLLEROVÁ, Z. a PETERKA, M., 2003. Three-Dimensional Morphology of the Palate in Subjects with Isolated Cleft Palate at the Stage of Permanent Dentition. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. Vol. 41, č. 4, s. 416–423.
- TABAKCILAR, D., BUNDAK, R. a GENCAJ, K., 2021. Dental Age in Precocious and Delayed Puberty Periods. *European Journal of Dentistry*. Vol. 15, č. 3, s. 539–545.

- TAN, E. L. Y. a YOW, M., , 2019. Dental Development and Anomalies in Cleft Lip and Palate *Current Treatment of Cleft Lip and Palate*. IntechOpen. ISBN 978-1-83880-014-7. D
- TÉBLICK, S., RUYMAEKERS, M., VAN DE CASTEELE, E. A NADJMI, N., 2019. Effect of Cleft Palate Closure Technique on Speech and Middle Ear Outcome: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Vol. 77, č. 2, s. 405-415.
- TENGROTH, B., HEDERSTIERNA, C., NEOVIUS, E. a FLYNN, T., 2017. Hearing thresholds and ventilation tube treatment in children with unilateral cleft lip and palate. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 97, č. 1, s. 102–108.
- TENNISON, C. W., 1952. The repair of the unilateral cleft lip by the stencil method. *Plastic and Reconstructive Surgery (1946)*. Vol. 9, č. 2, s. 115–120.
- TORO-IBACACHE, V., CORTÉS ARAYA, J., DÍAZ MUÑOZ, A. a MANRÍQUEZ SOTO, G., 2014. Morphologic variability of nonsyndromic operated patients affected by cleft lip and palate: a geometric morphometric study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Vol. 146, č. 3, s. 346–354.
- TWISK, J. W. R., 2013. Missing data in longitudinal studies. *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: a Practical Guide*. 2. Cambridge: Cambridge University Press. ISBN 978-1-139-34283-4.
- VACEK, Z., 2006. *Embryologie: učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 978-80-247-1267-3.
- VALENTOVÁ-STRENÁČIKOVÁ, S. a MALINA, R., 2016. Effects of early and late cheiloplasty on anterior part of maxillary dental arch development in infants with unilateral complete cleft lip and palate. *PeerJ*. Vol. 4, s. e1620.
- VAN BOVEN, M. J., PENDEVILLE, P. E., VEYCKEMANS, F., JANVIER, C., VANDEWALLE, F., BAYET, B. a VANWIJCK, R., 1993. Neonatal cleft lip repair: the anesthesiologist's point of view. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 30, č. 6, s. 574–578.
- VARGESSON, N., 2015. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews*. Vol. 105, č. 2, s. 140–156.
- VELEMÍNSKÁ, J., BIGONI, L., KRAJÍČEK, V., BORSKÝ, J., ŠMAHELOVÁ, D., MOSLEROVÁ, V. a PETERKA, M., 2012. Surface facial modelling and allometry in relation to sexual dimorphism. *Homo: internationale Zeitschrift für die vergleichende Forschung am Menschen*. Vol. 63, č. 1, s. 81–93.
- VILLORIA, E. M., SOUKI, B. Q., ANTUNES, F. L., ASSIS, M. A., ANDRADE JUNIOR, I., OLIVERIA, D. D. a SOARES, R. V., 2023. Craniofacial morphology of patients with unilateral cleft lip and palate at two stages of skeletal maturation. *Brazilian Oral Research*. Vol. 37, č. 1, s. 1–9.
- VINOKUROVA, M.A., TIUNOV, M. a GOLENISHCHEV, F.N., 2024. The use of geometric morphometry and traditional methods to analyze intraspecific variability of the

first lower molar (m1) of *Alexandromys fortis* (Arvicolinae) in island and continental populations of Primorye, Russia. *Proceedings of the Zoological Institute RAS*. Vol. 328, č. 1, s. 20–39.

VOKURKOVÁ, J., ELSNEROVA, L., KOŠKOVÁ, O. a TRESNEROVÁ, I., 2011. *Vývoj neonatální péče a zhodnocení zkušeností prvních pěti let operací rozštěpu rtu v neonatálním období*. Česko-slovenská pediatrie. Praha: ČLS JEP. ISSN 0069-2328.

VON CRAMON-TAUBADEL, N., FRAZIER, B. C. a LAHR, M. M., 2007. The problem of assessing landmark error in geometric morphometrics: theory, methods, and modifications. *American Journal of Physical Anthropology*. Vol. 134, č. 1, s. 24–35.

VULETIĆ, M., KNEŽEVIČ, P., JOKIČ, D., ŽABAROVIČ, D. a MACAN, D., 2014. Alveolar Bone Grafting in Cleft Patients from Bone Defect to Dental Implants. *Acta Stomatologica Croatica*. Vol. 48, č. 4, s. 250–257.

VYAS, T., GUPTA, P., KUMAR, S., GUPTA, R., GUPTA, T. a SINGH, H. P., 2020. Cleft of lip and palate: a review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. Vol. 9, č. 5, s. 2621–1627.

WALIA, A., 2011. Secondary alveolar bone grafting in cleft of the lip and palate patients. *Contemporary clinical dentistry*. Vol. 2, č. 2, s. 146–154.

WALSH, K., 2022. 130 Surgical Repair of Cleft Lip: Comparison of Neonatal and Standard Time Repair. *British Journal of Surgery*. Vol. 109, č. 4, s. 393–401.

WATTED, N. a MUHAMAD, A. H., 2021. Cleft Lip and Palate: Protocol for Orthodontics Treatment. *Global Journal of Research in Dental Sciences*. Vol. 1, č. 1, s. 21–32.

WEATHERLEY-WHITE, R. C., KUEHN, D. P., MIRRETT, P., GILMAN, J. I. a WEATHERLEY-WHITE, C. C., 1987. Early repair and breast-feeding for infants with cleft lip. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol. 79, č. 6, s. 879–887.

WEINBERG, S. M., NAIDOO, S. D., BARDI, K. M., BRANDON, C. A., NEISWANGER, K., RESICK, J. M., MARTIN, R. A. a MARAZITA, M. L., 2009. Face shape of unaffected parents with cleft affected offspring: combining three-dimensional surface imaging and geometric morphometrics. *Orthodontics & Craniofacial Research*. Vol. 12, č. 4, s. 271–281.

WERKER, C. L., VAN DEN AARDWEG, M. T. A., COENRAAD, S., MINK VAN DER MOLEN, A. B. a BREUGEM, C. C., 2018. Internationally adopted children with cleft lip and/or cleft palate: Middle ear findings and hearing during childhood. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 111, s. 47–53.

WIECHERS, C., THJEN, T., KOOS, B., REINERT, S. a POETS, C. F., 2021. Treatment of infants with craniofacial malformations. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. Vol. 106, č. 1, s. 104–109.

WILHELMSSEN, H. R. a MUSGRAVE, R. H., 1966. Complications of cleft lip surgery. *The Cleft palate journal*. Vol. 3, č. 3, s. 223–231.

- WLODARCZYK, J., WOLFSWINKEL, E., LIU, A., FAHRADYAN, A., GOEL, P., JII, W., URATA, M. a HAMMOUDEH, J., 2022. Early Cleft Lip Repair: Demonstrating Efficacy in the First 100 Patients. *Plastic and reconstructive surgery*. Vol. 150, č. 5. s. 1073–1080.
- WORLEY, M. L., PATEL, K. G. a KILPATRICK, L. A., 2018. Cleft Lip and Palate. *Clinics in Perinatology*. Vol. 45, č. 4, s. 661–678.
- WYSZYNSKI, D. F., 2002. *Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment*. Oxford University Press, USA. ISBN 978-0-19-513906-8.
- XU, X., ZHENG, Q., LU, D., HUANG, N., LI, J., LI, S., WANG, Y. a SHI, B., 2012. Timing of palate repair affecting growth in complete unilateral cleft lip and palate. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Vol. 40, č. 8, s. 358–362.
- YAMANISHI, T., NISHIO, J., SAKO, M., KOHARA, H., HIRANO, Y., YAMANISHI, Y., ADACHI, T., MIYA, S. a MUKAI, T., 2011. Early two-stage double opposing Z-plasty or one-stage push-back palatoplasty? Comparisons in maxillary development and speech outcome at 4 years of age. *Annals of Plastic Surgery*. Vol. 66, č. 2, s. 148–153.
- YANG, S. T., KIM, H. K., LIM, Y. S., CHANG, M. S., LEE, S. P a PARK, Y. S., 2013. a three dimensional observation of palatal vault growth in children using mixed effect analysis: a 9 year longitudinal study. *European Journal of Orthodontics*. Vol. 35, č. 6, s. 832–840.
- YE, B., RUAN, C., HU, J., YANG, Y., THOMAS, J. a ZHANG, G., 2012. a comparative study on the measurements of palatal shelf area and gradient for adult patients with unoperated cleft palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal: Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. Vol. 49, č. 5, s. 561–565.
- YONEMITSU, M. A., LIN, T. Y. a YU, K., 2020. Hyaluronic acid is required for palatal shelf movement and its interaction with the tongue during palatal shelf elevation. *Developmental Biology*. Vol. 457, č. 1, s. 57–68.
- YORITA, G. J. a MELNICK, M., 1988. Cleft lip and handedness: a study of laterality. *American Journal of Medical Genetics*. Vol. 31, č. 2, s. 273–280.
- YSUNZA, A., PAMPLONA, M. C., MOLINA, F., DRUCKER, M., FELEMOVICIUS, J., RAMIREZ, E. a PATIÑO, C., 2004. Surgery for speech in cleft palate patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol. 68, č. 12, s. 1499–1505.
- YU, X., HUANG, Y. a LI, W., 2022. Correlation between alveolar cleft morphology and the outcome of secondary alveolar bone grafting for unilateral cleft lip and palate. *BMC Oral Health*. Vol. 22, č. 1, s. 251.
- ZELDITCH, M.L., SWIDERSKI, D., SHEETS, H. D. a FINK, W. L., 2004. *Geometric Morphometrics of Biologists: a Primer*. Academic Press. ISBN 978-0-12-778460-1.
- ZHANG, H., DENG, F., WANG, H., HUANG, Q. a ZHANG, Y., 2013. Early orthodontic intervention followed by fixed appliance therapy in a patient with a severe Class III malocclusion and cleft lip and palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Vol. 144, č. 5, s. 726–736.

ZHANG, Y., LI, M., CUI, E., ZHANG, H., ZHU, X., ZHOU, J., YAN, M. a SUN, J., 2021. Dexmedetomidine attenuates sevoflurane-induced neurocognitive impairment through α 2-adrenoceptors. *Molecular Medicine Reports*. Vol. 23, č. 1, s. 38–46.

ZHU, N. W., SENEWIRATNE, S. a PIGOTT, R. W., 1994. Lip posture and mouth width in children with unilateral cleft lip. *British Journal of Plastic Surgery*. Vol. 47, č. 5, s. 301–305.