

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína



MUDr. Milan Tomka

Působení kovů v dutině ústní

Metal alloys in the oral cavity

Disertační práce

Školitel:

prof. MUDr. Jarmila Procházková, CSc.

Praha, 2013

Prohlášení

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

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

V Praze, 26. 8. 2013

MUDr. Tomka Milan

Identifikační záznam:

Tomka, Milan. Působení kovů v dutině ústní. [Metal alloys in the oral cavity]. Praha, 2013. 89 s., Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav klinické a experimentální stomatologie. Školitel prof. MUDr. Jarmila Procházková, CSc.

Poděkování

Tímto bych rád poděkoval přednostce Ústavu klinické a experimentální stomatologie 1. LF UK a VFN v Praze, prof. MUDr. Janě Duškové, DrSc., MBA, za umožnění a pomoc při vypracování disertační práce.

Rád bych také poděkoval své školitelce prof. MUDr. Jarmile Procházkové, CSc. za vedení, rady a připomínky při prezentaci dílčích výsledků na odborných sympóziích, odborných publikacích a při vypracování disertační práce.

Za kontrolu textu a legislativní připomínky zvláště děkuji Ing. Vlastě Fialové, CSc.

V neposlední řadě děkuji za podporu všem spolupracovníkům a kolegům, s kterými jsem spolupracoval při řešení rozsáhlého tématu, jakým je intolerance zubních materiálů.

Obsah:

1	<u>SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ.....</u>	<u>6</u>
1.1	BIOMATERIÁLY A BIOKOMPATIBILITA.....	7
1.2	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BIOMATERIÁLŮ	8
1.3	DENTÁLNÍ MATERIÁLY	17
1.3.1	NEŽÁDOUCÍ REAKCE NA DENTÁLNÍ MATERIÁLY	17
1.3.2	IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE A DENTÁLNÍ MATERIÁLY	21
1.3.3	EXPOZIČNÍ CESTY.....	23
1.3.4	AKTUÁLNÍ PROBLEMATIKA BIOKOMPATIBILITY DENTÁLNÍCH MATERIÁLŮ	24
1.4	LICHENOIDNÍ REAKCE	31
1.5	VYŠETŘOVACÍ METODY	32
1.5.1	EPIKUTÁNNÍ TESTY	33
1.5.2	LYMFOCYTÁRNÍ TRANSFORMAČNÍ TEST	38
1.5.3	PRICK TESTY A STANOVENÍ KONCENTRACE IMUNOGLOBULINU E.....	38
1.5.4	MĚŘENÍ GALVANICKÝCH PROUDŮ A NAPĚTÍ	39
1.5.5	ANALÝZA SLOŽENÍ KOVOVÝCH MATERIÁLŮ V DUTINĚ ÚSTNÍ	40
2	<u>CÍLE PRÁCE</u>	<u>43</u>
3	<u>VYŠETŘOVANÝ SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA.....</u>	<u>44</u>
3.1	PACIENTI.....	44
3.2	VYŠETŘOVACÍ METODY.....	45
3.2.1	MĚŘENÍ GALVANICKÝCH PROUDŮ A NAPĚTÍ	45
3.2.2	EPIKUTÁNNÍ TESTY	47
3.2.3	IMUNOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ TESTEM LTT-MELISA®	48
3.2.4	HISTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ	52
3.3	STATISTICKÁ ANALÝZA DAT	52
4	<u>VÝSLEDKY</u>	<u>53</u>
5	<u>DISKUSE.....</u>	<u>67</u>
6	<u>ZÁVĚRY</u>	<u>70</u>

6.1	DOPORUČENÍ PRO PRAXI.....	71
7	<u>POUŽITÁ LITERATURA</u>	73
8	<u>SOUHRN</u>	82
9	<u>SUMMARY</u>	84
10	<u>SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA.....</u>	86
10.1	PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i> , KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE.....	86
10.2	PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i> BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE	87
10.3	PREZENTACE NA KONGRESECH A SYMPOZIÍCH	87
11	<u>SEZNAM ZKRATEK.....</u>	89

1 SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ

Během posledních dvou desetiletí nastal mohutný rozvoj materiálů, používaných v medicínských oborech, který zasáhl i zubní lékařství. Tyto materiály jsou klasifikované jako zdravotnické prostředky a v souladu s platnou legislativou musí před uvedením na trh projít schvalovacím procesem. Ačkoliv koncepce etické léčby se datuje již od časů Hippokrata, je paradoxní, že koncepce testování bezpečnosti a účinnosti nových materiálů před jejich použitím patří mezi relativně nová opatření.

Dodatek o zdravotnických prostředcích (medical devices), vydaný ve Spojených státech amerických v roce 1976, byl pravděpodobně první regulací, která zdůrazňovala potřebu jejich standardizace a testování (Mjør 1992). Zdravotnické materiály byly podle míry rizika, spojené s jejich použitím, rozděleny do I., II. a III. třídy. U materiálů I. třídy se předpokládalo nízké riziko nežádoucích reakcí. Naopak u vysoce rizikových materiálů III. třídy bylo vyžadováno detailní testování, včetně stanovení bezpečnostního rizika.

V Evropské unii bylo obdobné legislativní opatření, týkající se **zdravotnických prostředků**, přijato v roce 1993 (Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices). Do české legislativy byly technické požadavky na zdravotnické prostředky a způsob jejich schvalování před uvedením na trh implementovány zákonem č. 123/2000 Sb. a nařízením vlády č. 336/2004 Sb., ve znění pozdějších předpisů. Podobně jako registrační proces u léčivých přípravků, probíhá u zdravotnických prostředků před uvedením na trh tzv. **posouzení shody se základními požadavky**, které jsou přesně definovány v citované směrnici. Splněním základních požadavků se dokládá bezpečnost a účinnost zdravotnického prostředku při použití k určenému účelu. Posouzení shody může probíhat různými postupy, jejichž náročnost odpovídá potenciální míře rizika, spojené s použitím určitého zdravotnického prostředku. Předpokládanou míru rizika určuje jeho klasifikační třída: třída III představuje nejvyšší míru rizika, následuje sestupně třída IIb, IIa a I. Posouzení shody výše rizikových zdravotnických prostředků třídy IIa, IIb a III je prováděno nezávislou třetí stranou - notifikovanou osobou, třídy I samotným výrobcem. Odpovědnost za

provedení posouzení shody má vždy výrobce zdravotnického prostředku, který po ukončení procesu vydá pro daný zdravotnický prostředek **prohlášení o shodě**.

Dohled nad testováním a schvalováním zdravotnických prostředků a léčiv v souladu s platnými legislativními požadavky provádějí dnes jak národní, tak i nadnárodní organizace, například Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v ČR, Evropská léková agentura (European Medicines Agency - EMEA) a Evropská komise (European Commission - EC) v zemích EU, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration - FDA) a Americká stomatologická společnost (American Dental Association - ADA) v USA. Tyto organizace současně dohlížejí na ohlašování, evidenci a šetření nežádoucích účinků léčivých přípravků i nežádoucích příhod zdravotnických prostředků (Anusavice a Ralph 2003).

Testování materiálů probíhá podle mezinárodně uznávaných specifikací a standardů, vytvářených například Mezinárodní organizací pro normalizaci (International Organization for Standardization - ISO), Americkou národní standardizační institucí (American National Standards Institute - ANSI), Americkou společností pro testování a materiály (American Society for Testing and Materials - ASTM) apod.

1.1 Biomateriály a biokompatibilita

Materiály syntetického či přírodního původu (polymery, kovy, slitiny, keramika nebo jiné života neschopné látky, včetně devitalizované tkáně), které jsou používány v kontaktu s živou tkání, se označují jako biomateriály. Pokud jsou používány ve styku s lidskou živou tkání při poskytování zdravotnických služeb, jsou posuzovány a hodnoceny jako zdravotnické prostředky.

Jedním ze základních požadavků, které musí biomateriály splňovat, je jejich biokompatibilita. Z počátku byly biologické účinky odhadovány empiricky na základě předchozích klinických zkušeností a podle výsledků *in vivo* zkoušek na zvířatech. Postupně se biologické testování přesunulo k pokusům *in vitro* (ve stomatologii např. na zubech extrahovaných z ortodontických důvodů) a dále k testování účinku zkoumaného materiálu na buněčné linie, které převažuje v současnosti (Anusavice a Ralph 2003). Komplexní rozvoj poznatků o biokompatibilitě materiálů se tak vyvíjí v novou vědeckou disciplínu. Přehled testovacích metod pro biologické hodnocení

zdravotnických prostředků lze nalézt v mezinárodně akceptovaných technických normách řady ČSN EN ISO 10993.

Biomateriály by neměly žádným způsobem poškozovat živý organismus, tj. mít mutagenní nebo teratogenní vlastnosti, negativně ovlivňovat imunitní reakce, měnit srážlivost krve nebo zasahovat do funkcí a vlastností plazmatických proteinů a enzymů.

Biokompatibilita je determinována fyzikálními a chemickými vlastnostmi materiálů, které interagují s biologickým systémem a vyvolávají žádoucí odpověď organismu (Donaruma 1988). **Nulová odezva** na použitý biomateriál je logicky tou nejčastěji požadovanou reakcí organismu, neboť právě uvolňované látky a korozní produkty bývají obvykle příčinou nežádoucích účinků. Degradace materiálu může být způsobena chemickou nebo elektrochemickou korozí. Částice materiálů se mohou uvolňovat též vlivem mechanické a cyklicky opakované zátěže (např. abrazí).

Podle současných poznatků je každé rozhraní aktivní a absolutně **inertní materiál** neexistuje. Za klíčové faktory, které určují biokompatibilitu materiálů, jsou považovány jejich **povrchové vlastnosti** a **odolnost vůči degradaci v místě aplikace**. Moderní biomateriály mohou být i **bioaktivní**, kdy jejich povrchové vlastnosti žádoucím způsobem ovlivňují reakci okolních buněk. Příkladem jsou **osteokonduktivní** a **osteoinduktivní** vlastnosti některých biomateriálů v kontaktu s kostní tkání (Damien a kol. 2003; Mangano a kol. 2008). Osteokonduktivní materiály fungují jako matrix pro růst preosteoblastů, zatímco osteoinduktivní materiály podporují novotvorbu kosti z pluripotentních buněk vazivové tkáně. Povrch biomateriálů může být specificky ošetřen (tzv. biofunkcionalizován), například pokrytím titanového povrchu signálními proteiny.

1.2 Nežádoucí účinky biomateriálů

Vedlejší účinky mohou být jak **negativního**, tak i **pozitivního** charakteru. Obvykle však je termín vedlejší účinek používán jako synonymum pro **nežádoucí účinek**. Míra rizika nežádoucích účinků určuje bezpečnost biomateriálů a nikdy není nulová. Nežádoucí reakce jsou běžně rozdělovány na **toxické**, **zánětlivé**, **alergické** a **mutagenní** (Anusavice a Ralph 2003). Toto klasické rozdělení vychází z histologicko-patologické analýzy tkání. Ve skutečnosti však hranice mezi jednotlivými

nežádoucími reakcemi nejsou ostré a s prohlubujícími se znalostmi a diagnostickými dovednostmi v oboru se stírají.

Zánětlivá reakce je nejčastější odpovědí organismu na cizorodou látku, ve které hlavní úlohu hraje imunitní systém. Zánětlivá reakce je typická jak pro toxické, tak pro alergické reakce. Histologicky je zánět charakterizován buněčnou infiltrací a následným otokem tkáně. Jako první se objevují neutrofilové a postupně dochází k infiltraci monocytů a lymfocytů (**Obrázek 1**).

Toxické reakce jsou nejznámější nežádoucí reakce, již v minulosti intenzivně zkoumané. V současnosti je test toxicity prováděn jako jeden z prvních screeningových testů. Toxická reakce je způsobována látkami, které v definovaném množství působí toxicky. Toxické projevy lze dělit z časového hlediska na projevy akutní (expoziční interval 24 hodin), subakutní (do 3 měsíců) a chronické (déle než 3 měsíce), či podle stupně toxicity (**Tabulka 1**) (Prokeš 2005). Příkladem mohou být první stomatologické materiály s obsahem olova nebo v současnosti raritně používané slitiny na bázi mědi a hliníku (tzv. hliníkové bronzy) (Bumgardner a kol. 1989). Riziko přímého toxického účinku u schválených biomateriálů lze považovat za nulové.

Tabulka 1: Rozdělení látek dle stupně toxicity (Prokeš 2005):

LD50	Kategorie	Příklad
>15 g/kg	Prakticky netoxické	BaSO ₄
5–15 g/kg	Málo toxické	aceton
0,5–5 g/kg	Mírně toxické	ZnSO ₄
0,05–0,5 g/kg	Silně toxické	NaF, metanol
0,005–0,05 g/kg	Extrémně toxické	BaCO ₃ , tetraethylolovo
<0,005 g/kg	Supertoxické	nikotin, tetrachlordibenzodioxin



Obrázek 1: Příklad zánětlivé reakce na gingivě, která byla v kontaktu s dentální slitinou fixní protetické náhrady. Příčina zánětu je neznámá. S největší pravděpodobností se jedná o projev alergické nebo nespecifické zánětlivé reakce na použitou dentální slitinu. Z diferenciálně diagnostického hlediska by se mohlo jednat i o zánět způsobený bakteriemi zubního plaku (foto autor).

Alergická reakce je nežádoucí reakce, známá jak široké laické, tak i odborné veřejnosti. V klinické praxi je její diagnostika často obtížná a ne zcela jednoznačná a jednoduše definovatelná. Alergická reakce nastává v případech, kdy imunitní systém detekuje cizorodý materiál. Histologicky ji lze jen stěží odlišit od zánětlivé reakce nealergického původu či od slabé toxické reakce. Klíčový rozdíl je v klinickém projevu, kdy alergická reakce vzniká u senzibilizovaných jedinců. Intenzita projevů u alergické reakce je zpočátku úměrná dávce alergenu, avšak opakovanou expozicí dochází k senzibilizaci organismu a tím k neúměrnému růstu intenzity příznaků. Naproti tomu intenzita projevů toxické reakce je přímo závislá na množství příčinné látky.

Alergická reakce je definována jako klinický projev přecitlivělosti, navozený imunitními mechanizmy. Za přecitlivělost je považován vznik objektivně reprodukovatelných symptomů v důsledku expozice definovanému stimulu v dávce, která je v populaci běžně tolerována. Projevy alergie jsou zdrojem mnoha zdravotních obtíží, které významně **ovlivňují kvalitu života**, zejména v případech, kdy donutí postiženého jedince ke změně povolání (Kadyk a kol. 2003; Skoet a kol. 2003). Prevalence alergií v populaci závisí na věku, pohlaví a expozici k potenciálním alergenům (Christophersen a kol. 1989; McDonagh a kol. 1992). Alergie na léky a

zdravotnické materiály **omezuje poskytování zdravotní péče** a v některých případech ji i zcela znemožňuje. Alergická reakce poškozuje přilehlé tkáně, což může být příčinou např. odhojení implantovaného materiálu. Při dlouhodobé expozici alergenu dochází k nadměrné stimulaci imunitního systému a ke zhoršení klinického průběhu některých systémových onemocnění (např. autoimunitních onemocnění). V důsledku poškození buněk a obnažení původně nedostupných vnitřních antigenů může sekundárně docházet rovněž k autoimunitním projevům.

Alergeny jsou většinou látky bílkovinné povahy, které mají vlastní antigenní strukturu. Jako **hapteny** jsou označovány nízkomolekulární látky s vlastními epitopy, které postrádají imunogenní vlastnosti (např. kovy, penicilin, halotan), což se změní po jejich navázání na vysokomolekulární nosič tj. zpravidla makromolekula bílkoviny (**Obrázek 2**).

Imunopatologické reakce se rozdělují podle převládajícího efektorového mechanismu na **humorální** a **buněčné**. Tradiční dělení podle Coombse a Gella (1963) rozeznává 4 základní podtypy imunopatologických reakcí (Coombs a Gell 1963):

Humorální imunopatologické reakce:

I. typ – přecitlivělost časného typu je realizovaná IgE protilátkami. Při kontaktu s alergenem dochází k aktivaci a degranulaci žírných buněk. Projevy mohou být lokální (alergická rýma, atopická dermatitis) nebo systémové (anafylaktický šok).

II. typ – cytotoxická reakce je zprostředkovaná protilátkami třídy IgG a IgM, které aktivují komplement a na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu. Projevuje se u transfuzní reakce (inkompatibilita krevních skupin) a u hemolytické nemoci novorozenců (inkompatibilita Rh faktoru). U autoimunitních onemocnění (Graves- Basedova choroba, myasthenia gravis) dochází k interakci protilátek s receptorem, který mohou stimulovat, blokovat nebo jinak poškozovat.

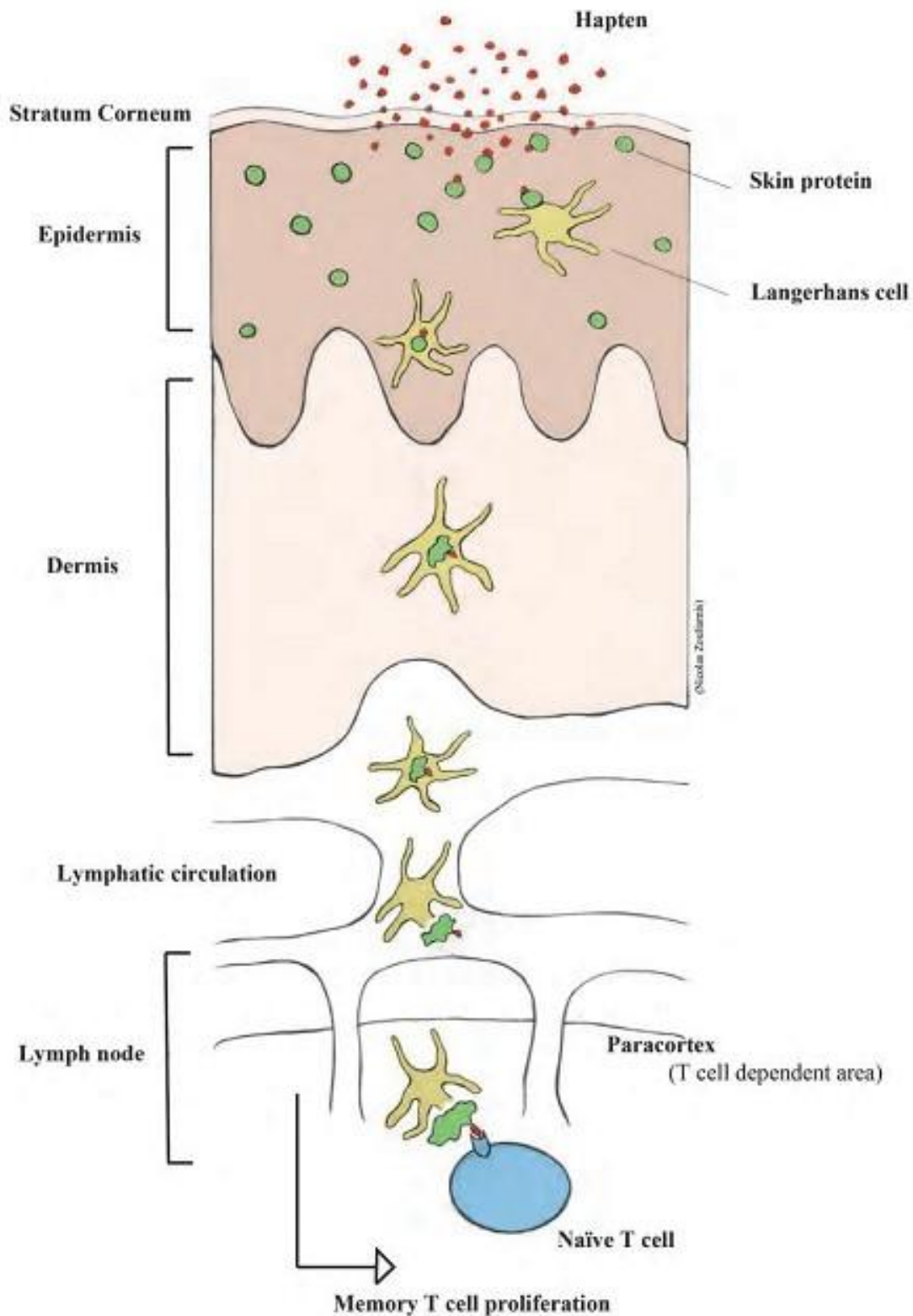
III. typ – reakce imunokomplexů vytvořených interakcí protilátek IgG s antigenem, které se ukládají ve tkáních. Reakce se projeví až po vzniku dostatečného množství imunokomplexů, obvykle po 10 až 14 denní expozici antigenu. Tkáně jsou poškozené aktivovaným komplementem (farmářská plíce, systémový lupus erythematoses), případně je jejich funkce omezená usazenými imunokomplexy (poststreptokoková glomerulonefritida).

Buněčné imunopatologické reakce:

IV. typ – oddálený typ přecitlivělosti. Oproti předchozím reakcím je zprostředkována pouze buněčnou imunitou (T_H1 -lymfocyty, monocyty a makrofágy). Reakce je lokální a objevuje se za 12 až 72 hodin po styku s alergenem. Zpoždění je dané migrací buněk. Při dlouhotrvající stimulaci se makrofágy spojují v mnohojaderná syncytia (obrovské buňky). Může docházet až ke vzniku granulomu (např. sarkoidóza, granulomatózní vaskulitidy, demyelinizační autoimunitní onemocnění).

Pokud dojde k aktivaci i cytotoxických T lymfocytů ($CD8^+$) a následné lýze pozmeněných buněk, jedná se o buněčnou cytotoxickou reakci. Uplatňuje se např. u virových exantémů, akutního odhojení transplantátů a u kontaktních dermatitid v reakci na nikl, chrom, kosmetické výrobky apod. (**Obrázek 2 – Obrázek 4**).

Reakce na cizí těleso jako na neantigenní cizorodý materiál je svým principem odlišná od předchozích reakcí. Týká se materiálů, které jsou v přímém kontaktu s tkáněmi, jako jsou např. oční čočky, kloubní náhrady, šicí materiál atd. Lepší biokompatibilitu vykazují hydrofilní materiály s negativním nábojem. V první fázi reakce dochází k adsorpci proteinů na povrch materiálu, které jsou následně rozpoznávané imunitním systémem. Makrofágy produkující IL-1 a TNF vyvolávají reakci na lokální i systémové úrovni. Tento typ reakce je typický pro silikózu, azbestózu a beryliózu.



Obrázek 2: Mechanismus vzniku oddáleného typu přecitlivělosti.

(Převzato z Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice, Ilser Turkyilmaz, 2011).



Obrázek 3: Generalizovaný ekzém u 41leté pacientky po zavedení Amplatzova okluderu z nitalolové slitiny. U pacientky byl zjištěn oddálený typ přecitlivělosti na nikl (foto autor).



Obrázek 4: Pacientka z obrázku 3 (foto autor).

Mutagenní účinky způsobují materiály, které pozměňují genetickou informaci buňky. Mutace vznikají přímou interakcí samotné látky s deoxyribonukleovou kyselinou (DNA) nebo nepřímo ovlivněním procesů, které zajišťují její integritu a opravy. Některé materiály, používané ve stomatologii (například nikl, beryllium, měď, formaldehyd), jsou podezírány z možného mutagenního účinku.

Průkaz mutagenních účinků však nutně neznamena také **karcinogenní efekt**. Klinický průkaz karcinogenity je velice náročný. Byl prokázán např. pro formaldehyd, který však pro své baktericidní, virucidní, sporocidní a fungicidní účinky je dodnes součástí některých sealerů pro plnění kořenových kanálků. V České republice není tento dentální materiál pro definitivní ošetření více než 10 let vyráběn a používán.

Z hlediska místa se vedlejší účinky dělí na **lokální** a **systémové**. **Lokální** účinky jsou vzhledem k aplikovanému materiálu ohraničené na přilehlé tkáň. V zubním lékařství se jedná o zubní pulpu, parodont, gingivu či ústní sliznice, které jsou v blízkosti např. amalgámovým výplním, fixních protetických prací, apod. Účinek závisí na distribuci látky do přilehlých tkání. Je charakterizován hlavně jejím množstvím, koncentrací a délkou expozice.

Systémové účinky se projevují na místech vzdálených od umístění aplikované látky. Částice a substance uvolněné do přilehlých tkání a trávicího traktu (např. dutiny ústní) jsou absorbovány a distribuovány do organismu. Samotný transport látek může nastat prostou difuzí podle koncentračního gradientu, ale také pomocí lymfatického a krevního řečiště. Výsledný biologický účinek uvolněných látek je dán celkovou expozicí v místě působení, délkou expozice, koncentrací, akumulací, exkrecí a případně také biotransformací látky.

Kovy a kovové slitiny jsou významnou součástí celé řady materiálů, používaných v medicínských oborech. Kovové prvky jsou také přirozenou součástí živých organismů a mnohé z nich (např. zinek, měď) se ve stopových množstvích podílejí na biologických procesech jako jejich nezbytná součást. Některé těžké kovy, např. rtuť (Hg), kadmium (Cd) a olovo (Pb), působí toxicky již ve velmi malém množství. Z alergologického hlediska mají jednotlivé kovy různý význam. Za nejrizikovější je považován nikl (Ni). Výsledky monitoringu organizace Systém evropského dozoru nad kontaktními alergiemi (European Surveillance System on Contact Allergies - ESSCA) ukazují, že kontaktní dermatitida je projevem nesnášenlivosti niklu v 20 %, kobaltu (Co) v 7 % a chromu (Cr) ve 4 % (Uter a kol.

2012). Výskyt alergických reakcí je až dvakrát častější u žen oproti mužům v případě niklu a kobaltu, zatímco u mužů převažují reakce na chrom. Rozdílná incidence je pravděpodobně dána různou mírou expozice. U žen převažuje nošení šperků a používání kosmetických přípravků, u mužů jde pravděpodobně o důsledek pracovní expozice ve stavebnictví a v kovoprůmyslu. Předpokládá se, že v průběhu života dochází ke snižování prevalence kontaktní dermatitidy na kovové antigeny. Výjimkou je prevalence na chrom, která se v průběhu života nemění (Wohrl a kol. 2003).

Evropská unie se snaží chránit své občany a vydala několik směrnic, které omezují expozici populace známým alergenům (Forte a kol. 2008). Směrnice 94/27/ES specifikuje maximální procentuální zastoupení **niklu** ve slitinách, určených k výrobě předmětů, které jsou v dlouhodobém styku s pokožkou nebo se vkládají do propíchnutých částí lidského těla, a specifikuje bezpečné limity koroze. Směrnice 2003/53/ES limituje množství ve vodě rozpustného šestimocného **chromu** v cementu a jeho směsích. Tato legislativní omezení se však netýkají zdravotnických prostředků a mohou tak nastat paradoxní situace, kdy zdravotnický materiál svým složením nemusí splňovat bezpečnostní limity pro kosmetické prostředky, ozdobné šperky a jiné výrobky.

1.3 Dentální materiály

Ve stomatologii je používána široká škála dentálních materiálů různorodého chemického složení a odlišných fyzikálně-mechanických vlastností. Jsou to například dentální polymerní materiály, zubní cementy, dentální keramika, dentální slitiny a jiné kovové materiály, dentální vosky, otiskovací a rebazovací hmoty, materiály pro řízenou tkáňovou regeneraci, kostní náhrady přírodního i syntetického původu, hemostatické a adstringentní prostředky, lešticí a profylaktické pasty, prostředky pro zvýšení adheze snímacích zubních náhrad apod.

Požadavky na chemické složení a fyzikální i mechanické vlastnosti jsou uvedeny ve specifických technických normách ČSN EN ISO, včetně příslušných zkušebních postupů. Kromě požadavků těchto „materiálových“ norem musí dentální materiály splňovat i potřebná kritéria na biokompatibilitu. Společně s normami řady ČSN EN ISO 10993 se hodnocením biologické snášenlivosti zdravotnických prostředků používaných ve stomatologii zabývá technická norma ČSN EN ISO 7405, která obsahuje speciální zkoušky zohledňující požadavky stomatologie.

Určený účel použití a doba, po kterou jsou tyto materiály součástí dutiny ústní, jsou důležitými parametry, které spolurozhodují o výběru zkoušek, zvažovaných při zjišťování jejich zdravotních rizik (alergické reakce, lokální a systémová toxicita, mutagenní účinky atd.). Kontakt s organizmem někdy nepřekračuje několik minut (např. otiskovací materiály), jindy je dlouhodobý (např. výplňové materiály, implantáty).

Hodnocení zdravotních rizik dentálních materiálů nebylo vždy samozřejmostí. Dnes nové zubní materiály procházejí náročným testováním a procesem schvalování (posuzováním shody) s cílem možná zdravotní rizika minimalizovat.

1.3.1 Nežádoucí reakce na dentální materiály

Dentální materiály patří mezi nejčastěji používané stomatologické zdravotnické prostředky, které jsou inkorporovány do lidského těla. K dispozici je široká škála materiálů rozličných chemických a fyzikálních vlastností, které se liší svým použitím a dobou setrvání v ústní dutině. Doba kontaktu s lidským organizmem může být krátká i dlouhá, od několika minut až po desítky let. Samozřejmostí současného zubního lékařství je používání moderních estetických materiálů i ochranných pracovních

pomůcek. Ty představují nové spektrum dosud málo poznaných materiálů, které mimo jiné mohou být také zdrojem potenciálních nežádoucích účinků (Ekstrand a kol. 1998; Kanerva a kol. 1999). Mnohé zubní materiály jsou připravovány z dráždivých či toxických chemických látek. Rovněž ochranné pomůcky mohou být vyrobené z různých materiálů a poskytují tak odlišnou míru mechanicko-chemické ochrany a paradoxně i samy mohou být příčinou nežádoucích reakcí (např. nesnášenlivost latexu) (Valks a kol. 2004).

Dentální materiály jsou klasifikovány jako zdravotnické prostředky a podléhají testování a schvalování před uvedením na trh. Tato testování odhalí pouze běžné nežádoucí účinky, avšak nemonitorují ojedinělé reakce citlivých osob. Werner Geurtsen (2003), editor časopisu *The Journal of Dental Research*, uvádí, že i po uvedení na trh je nutné nadále sledovat, zda používané materiály jsou skutečně bezpečné a nezpůsobují lokální nežádoucí příznaky či systémová onemocnění. Vědecky podložená data zvyšují nejen bezpečnost ošetření, ale jsou také důležitá pro vývoj nových biokompatibilních materiálů. Existence takového systému je ve světě spíše výjimečná. Členské státy Evropské unie jsou sice povinné provozovat systém, který zaznamenává podezření na nežádoucí účinky zdravotnických prostředků, avšak tento systém je těžkopádný, časově náročný, bez rychlé zpětné vazby, a proto uživatele dostatečně nemotivuje k aktivní spolupráci. Nejdále v této problematice postoupily státy Norsko (od roku 1992) a Švédsko (od roku 1998) a od roku 2000 i Velká Británie, které používají proaktivní systém monitorování nežádoucích reakcí dentálních materiálů (van Noort a kol. 2004).

Obecně se předpokládá, že zdravotní rizika používaných dentálních materiálů jsou vzácná a ojedinělá. Nízká incidence nežádoucích účinků je dána vysokou korozivzdorností a nízkou toxicitou používaných materiálů. Kallus a Mjør (1991) udávají incidenci nežádoucích reakcí na dentální materiály ve frekvenci jeden případ na 700 ošetření (Kallus a Mjør 1991). V průběhu dotazníkového šetření, trvajícího 10 dní, ošetřilo 137 zubních lékařů 13 325 pacientů v 15 820 návštěvách a zaznamenalo 24 nežádoucích účinků. V jednom případě se jednalo o anafylaktickou reakci. Většina nežádoucích reakcí souvisela pouze se dvěma zubními materiály – amalgámovou slitinou a eugenolem.

Hensten-Pettersen (1992) rozdělil nežádoucí reakce podle stomatologických oborů a zjistil široký rozptyl incidence v rozmezí 1:100 až 1:2600 (Hensten-Pettersen 1992). Variabilita incidencí mezi obory je způsobena používáním různých typů

materiálů a případně také jejich rozdílnou aplikací. Nejvyšší incidence nežádoucích účinků 1:100 udává pro obor ortodontie. Až v 85 % případů se jednalo o projevy kontaktní dermatitidy, vyvolané extraorálními tahy, které se v současnosti už téměř nepoužívají. V oboru parodontologie autor udává incidenci 1:300, kdy ani jedna reakce nebyla způsobena kovovými slitinami. V oboru protetické stomatologie zjistil incidenci 1:400 a nežádoucí reakce byly vázány zejména na kovové slitiny s obsahem niklu. Nejnižší incidenci nežádoucích účinků 1:2600 zjistil v oboru pedostomatologie. Obor konzervačního zubního lékařství není uveden. Výpovědní hodnota těchto studií je limitována nejen jejich dotazníkovým uspořádáním, ale také relativně nízkou schopností zubního lékaře rozpoznat a zachytit možné nežádoucí účinky (Kallus a Mjør 1991; Hensten-Pettersen 1992).

Nežádoucí účinky dentálních materiálů mohou být způsobené mechanicko-fyzikální iritací (např. otlaky pod zubní náhradou), chemicko-toxickou reakcí v důsledku zvýšené expozice (reakce na monomery, koroze materiálů, galvanický člunek), alergickou nebo imunotoxickou reakcí a reakcemi na psychickém podkladě. Bergman (1990) a Hensten-Pettersen (1991) udávají, že se nejčastěji jedná o projevy lokální iritace nebo o alergické reakce (Bergman 1990; Hensten-Pettersen a Jacobsen 1991).

Nesnášenlivost stomatologických materiálů se projevuje obvykle **lokálně**. Projevy jsou **nespecifického** charakteru a jsou doprovázeny nevýrazným chudým či **chybějícím objektivním nálezem**. Garhammer a kol. (2001) uvádějí, že pacienti se suspektní intolerancí dentálních materiálů udávali v 75 % pálení v dutině ústní, v 56 % kovové pachuti, ve 44 % elektrické výboje, v 37 % poruchy chuti, v 31 % krvácení dásní, v 29 % bolesti hlavy, v 24 % puchýře, únavu a v 20 % jiné typy parestézií (Garhammer a kol. 2001). Při klinickém vyšetření ve **42 % případech nebyly přítomny žádné objektivní příznaky**, v 23 % gingivitis, v 16 % anomálie jazyka, v 12 % dyskolorace, v 10 % zarudnutí sliznic a v 6 % lichenoidní reakce. Předpokládá se, že dentální materiály by neměly způsobovat **systémové** reakce a generalizované projevy se považují za ojedinělé (Yontchev 1986; Hensten-Pettersen 1992; Isaksson a kol. 2007). V odborné literatuře jsou popisovány generalizované ekzémy, anafylaktický šok, chronická únava. Aktivace imunitního systému u citlivých jedinců může zhoršovat průběh systémových onemocnění, jako jsou např. autoimunitní onemocnění (Hensten-Pettersen 1992).

Toxické reakce na dentální materiály se považují za nepravděpodobné vzhledem k empirickým zkušenostem a přísnému testování moderních stomatologických materiálů. Riziko toxické reakce je nejvyšší u přilehlých tkání, kde je nejvyšší koncentrace uvolněných korozních produktů. Uplatnit se může spíše dlouhodobý efekt malých, jinak netoxických dávek. Z imunotoxického hlediska byl prokázán například vliv iontů paládia a rtuti na hladinu glutationu lidských monocytů nebo vliv hydroxyethylmetakrylátu na sekreci TNF-alfa lidských monocytů (Anusavice a Ralph 2003).

Dentální materiály mohou způsobovat i onemocnění z povolání. Zdravotnický personál při přípravě zubních materiálů poměrně často pracuje s dráždivými chemikáliemi či toxickými látkami. V průběhu zpracování zubních materiálů dochází ke zvýšené expozici těmto reaktivním substancím a prachu, obsahujícímu mikročástice. Riziku nemoci z povolání je vystaven celý zdravotnický tým, od zubního lékaře přes zubní asistentky až po zubní techniky (Hamann a kol. 2003; Alanko a kol. 2004; Mikov a kol. 2011). Nedostatečná hygiena práce v zubní laboratoři nebo v ordinaci je spojována s celou řadou závažných lokálních a systémových onemocnění, např. onemocnění respiračního traktu a vznik pneumokoniózy, dermatitidy, poškození centrální nervové soustavy atd. Některé formy pneumokonióz jsou predisponujícím faktorem pro vznik nádorových onemocnění (Sans-Sola a Barcelo 1966; Morgenroth a Kronenberger 1983; Bilski a Polczynska 2005; Cimrin a kol. 2009; Schmalz a Bindslev 2009).

1.3.2 Imunopatologická reakce a dentální materiály

Jednou z častých příčin intolerance biomateriálů je imunitní reakce organismu na podkladě opakovaného setkání organismu s antigenem, při které dochází k senzibilizaci. Alergické reakce na stomatologické materiály jsou tradičně spojovány s **přecitlivělostí oddáleného typu**. Tato imunopatologická reakce IV. typu je typická téměř pro všechny dentální materiály od kovových slitin přes cementy až po polymerní materiály. Projevy jsou obvykle lokálního charakteru a omezují se na dutinu ústní, rty a někdy také na obličej (**Obrázek 5, Obrázek 6**) (Isaksson a kol. 2007; Kolokitha a Chatzistavrou 2009). Systémové projevy, jako je např. vyrážka na kůži těla, vznikají spíše výjimečně (Song a kol. 2011). **Přecitlivělost časného typu** (imunopatologická reakce I. typu) je popisována pouze u některých materiálu používaných ve stomatologii (např. formaldehyd a latex) a u nežádoucích reakcí na léčiva (Hamann a kol. 2002; Tas a kol. 2002). Sicilia a kol. (2008) uvádí, že časný typ přecitlivělosti se může vyskytovat častěji také u jiných dentálních materiálu, avšak pro absenci testování zůstává nezjištěna (Sicilia a kol. 2008). **Anafylaktická reakce** na zubní materiály se považuje za vzácnou a byla popsána např. u materiálu obsahujících formaldehyd (Haikel a kol. 2000; Braun a kol. 2003). Formaldehyd se uvolňuje z některých kořenových výplňových materiálu. Při aplikaci do kořenového kanálku je pro imunitní systém relativně nedostupný a množství uvolněné do přilehlých tkání nedokáže vyvolat imunitní odpověď. Avšak v případě opakovaného přetlačení materiálu do periapikálních tkání může způsobit senzibilizaci a následnou imunopatologickou reakci.

Výskyt **ostatních typů** imunopatologických reakcí (II. a III. typ) se v souvislosti se zubními materiály považuje za nepravděpodobný. Strauss a kol. (1985) popisují ojedinělý případ imunopatologické reakce III. typu (reakce imunokomplexů) a možnou souvislost se zubním ošetřením (Strauss a Eggleston 1985). V předkládané kazuistice popisují možný vztah mezi vznikem IgA nefropatie a protetickým ošetřením pomocí kobalt-chromové dentální slitiny.



Obrázek 5: Periorální dermatitída u 24leté pacientky, reakce na amalgámovou výplň. U pacientky byla zjištěna přecitlivělost na rtuť (foto archiv UKES).



Obrázek 6: Periorální dermatitída u 40leté pacientky, reakce na fixní ortodontický aparát. Byla potvrzena alergická reakce na nikl (foto autor).

1.3.3 Expoziční cesty

Biokompatibilita použitého materiálu závisí ve velké míře na rychlosti jeho degradace, povrchových vlastnostech a také na místě použití a délce expozice. Degradace je výsledkem chemické koroze a působení mechanických sil. Koroze kovových materiálů může být potencována elektrochemickou korozí. Mechanická zátěž a její cyklické opakování způsobují abrazi a uvolňování částic. Povrchové vlastnosti materiálů závisí nejen na použité slitině a její povrchové úpravě, ale také na homogenitě složení. Například u ušlechtilých slitin s obsahem 70 % zlata se uvádí, že povrchová vrstva obsahuje zlata až 90 % (Anusavice a Ralph 2003). Hrubá povrchová úprava materiálu zvětšuje jeho aktivní plochu, což může zlepšovat buněčnou adhezi, ale také přispívat ke korozi materiálu a k adhezi bakterií a lipopolysacharidů.

Expozice může být zprostředkována přímým kontaktem prostřednictvím kůže a sliznic nebo transportem uvolněných částic alimentárně a dýchacími cestami. Inhalační expozice se uplatňuje například u kovových par rtuti a u mikročástic menších než 10 μm , které se dostávají až do plicních alveolů (Medina a kol. 2004). Alimentární cesta expozice souvisí s příjmem potravin a nápojů, které jsou rozpustné v tukách (lipofilní) anebo ve vodných roztocích (hydrofilní). U zvířat, zařazených do vyšších příček potravního řetězce, obvykle dochází v důsledku požívání kontaminované potravy ke kumulaci látek, mimo jiné i kovů. Ke zvýšené expozici kovů může docházet rovněž konzumací rostlin, které v sobě kovy kumulují (Bencko a kol. 1995). Zdrojem kovů v potravě mohou být také částice slitin, použitých při zhotovování zubních výplní a protetických rekonstrukcí chrupu.

Parenterální expozice kovům je nejčastěji spojována s aplikací nitrožilně podávaných léčiv. Kovové sloučeniny bývají součástí některých antirevmatik, cytostatik či vakcín. Některé léčivé přípravky mohou být stabilizovány thiomersalem, což je organická sloučenina obsahující rtuť. K parenterálnímu typu expozice může dojít i úrazem nebo násilným činem (Procházková a kol. 1999; Kayias a kol. 2003). Dalším zdrojem parenterální expozice kovům mohou být kovové implantáty.

1.3.4 Aktuální problematika biokompatibility dentálních materiálů

Podle typu použitého materiálu a v souladu s úrovní současných znalostí se vyvíjí problematika biologické snášenlivosti zdravotnických prostředků, užívaných v medicínských oborech. V zubním lékařství je obvykle diskutována bezpečnost latexu, niklu, beryllia, zubního amalgámu a rovněž bezpečnost dentálních polymerních materiálů (Anusavice a Ralph 2003). Stále častěji se však vyskytují i nežádoucí reakce na titan. Alergické reakce na dentální materiály jsou dobře zdokumentované ve všech oborech stomatologie a při různých způsobech ošetření (Hashitani a kol. 2008). Velká část nežádoucích reakcí však zůstává pravděpodobně neodhalena pro mírnost a nenápadnost projevů, případně je zaměňována s jinými klinickými projevy (Lamster a kol. 1987; Pacor a kol. 2003).

Latex

Přírodní latex se vyrábí z mléčně zbarvené mízy, která se získává ze stromů rodu kaučukovníků. Za účelem konzervace je přidáván amoniak, který ale způsobuje hydrolyzu proteinů. Následně je latex zpracováván vulkanizací a vytvrzován v pryž. V tomto procesu je latex za tepla hněten se sloučeninami síry. V průběhu výroby pryže vzniká celá řada alergenů, a proto je proces výroby ukončen opakovaným máčením v horké vodě, což významně sníží její alergenní potenciál.

Expozice latexu má mnoho zdrojů, např. nafukovací balónky pro děti, kondomy, plavecké brýle, elastické pomůcky pro strečink atd. Používání ochranných pomůcek se ve stomatologické praxi rozšířilo v 80. letech minulého století, zejména z důvodu prevence onemocnění AIDS. Nesnášenlivost latexu může vycházet jak ze skutečné alergické reakce na latex, tak z reakce na přídatné látky (např. antioxidanty). V zubním lékařství přibýlo s nástupem moderních adhezivních technik a nových technologií používání latexových blan, tzv. kofferdamu.

Nikl

Z důvodu vysokého alergenního potenciálu je používání niklu a jeho sloučenin považováno za kontroverzní. Přesto je nikl součástí celé řady dentálních materiálů, používaných v různých stomatologických oborech. Prevalence alergických reakcí na nikl je udávána v rozmezí 10 až 20 % (Machovcova a kol. 2005; Uter a kol. 2012). Alergické reakce jsou výrazně častější u žen než u mužů (**Obrázek 7**).

Délka expozice se výrazně liší dle typu materiálu a použití. Při endodontickém ošetření je krátkodobá a zpravidla nepřesahuje řádově minuty. Naopak při protetickém ošetření je expozice dlouhodobá a protetické náhrady mohou sloužit i desítky let. Nezanedbatelná je také velikost povrchu použitého materiálu a jeho případný přímý kontakt s tkáněmi. Materiály používané v protetické stomatologii mají často velký povrch, který je v přímém kontaktu se sliznicemi. Některé slitiny mohou obsahovat až 70 % niklu. V současnosti používané zdravotnické prostředky tak mohou více než tisícinásobně překračovat limit, stanovený pro ozdobné předměty. Evropská směrnice 94/27/ES povoluje nikl v koncentraci nepřekračující 0,05 hmot. %, nebo že rychlost jeho uvolňování nesmí být vyšší než 0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ za týden v předmětech, které jsou vsunovány do propíchnutých uší a jiných propíchnutých částí lidského těla (Komise ES 1994; Forte a kol. 2008). Bour a kol. (1994) považují za bezpečnou hranici 30 ppm niklu v roztoku, neboť tato koncentrace niklu ještě nezpůsobuje cytotoxickou reakci (Bour a kol. 1994).

V ortodoncii je nikl součástí skupiny materiálů, které se liší svým složením, délkou expozice a také místem aplikace. Podle Jacobsena a Hensten-Pettersena (1992) je největší část nežádoucích reakcí způsobena extraorálními prostředky, které jsou v přímém kontaktu s kůží (Hensten-Pettersen 1992). Léčbu intraorálními prostředky lze považovat za bezpečnou a bez významného rizika senzibilizace pacienta (Bass a kol. 1993; Rahilly a Price 2003). Jiní autoři dokonce předpokládají, že orální expozice resp. alimentární příjem niklu může navodit imunologickou toleranci (Van Hoogstraten a kol. 1991; Kerosuo a kol. 1996; Morris 1998). V ortodoncii se používají zejména nerezové slitiny obsahující 8 % niklu a nitinolové dráty s obsahem kolem 50 % niklu a 50 % titanu. Tyto nerezové slitiny jsou z hlediska alergických reakcí považovány za relativně bezpečné, neboť nikl by měl být pevně vázán v krystalické mřížce (Jia a kol. 1999; Petoumeno a kol. 2008).

Nikl je také jako mnohé jiné kovy považován za lidský mutagen. Klinicky prokázaný karcinogenní efekt nebyl v souvislosti s niklem publikován.



Obrázek 7: Ekzém u 33leté pacientky, reakce na nikl ve fixní protetické náhradě v ústech. Akutní zhoršení zdravotního stavu těsně po jejím nešetrném odstranění (vlastní foto pacientky, použité s jejím souhlasem).

Beryllium

Beryllium bylo přidáváno v malém množství 1 až 2 % do nikl-chromových slitin za účelem zlepšení odlévání. Použití beryllia v biomateriálech je však kontroverzní z důvodu jeho negativních biologických vlastností: je považováno za karcinogen a vyvolává vznik beryliózy (IARC 1993). Tlak odborné veřejnosti nakonec přinutil významné výrobce eliminovat použití beryllia v kovových materiálech pro použití ve stomatologii. Mezinárodně respektovaná technická norma ČSN EN ISO 22674, týkající se kovových materiálů pro fixní a snímatelné zubní náhrady, limituje obsah beryllia na nejvýše 0,02 hmotnostních procent.

Rtuť a dentální amalgám

Amalgám je nejdéle používaným materiálem pro zhotovení trvalých zubních výplní. Jedná se o slitinu s obsahem rtuti (Hg), stříbra (Ag), cínu (Sn), mědi (Cu) a případně zinku (Zn). Po celou dobu jeho více než 150 let dlouhé historie je zdrojem mnoha diskusí, vyvolávaných zejména obsahem rtuti ve slitině. Diskuse o bezpečnosti jeho používání bývají označovány jako tzv. amalgámové války. První amalgámová válka vznikla hned v počátcích používání zubního amalgámu jako

důsledek nekvalitně zhotovených výplní a soudobých vědomostí o toxicitě rtuti. V roce 1845 Americká společnost zubních chirurgů prohlásila používání zubního amalgámu za „*non-lege artis*“, ale o 5 let později tento názor přehodnotila. Druhá amalgámová válka vznikla počátkem 20. století na podkladě publikací profesora chemie Dr. Alfreda Stocka, který byl sám obětí intoxikace rtutí ve vlastní laboratoři. Kritika se týkala zejména bezpečnosti přípravy amalgámových výplní, neboť slitina byla zahřívána až do fáze makroskopického uvolňování rtuti. V roce 1930 byl uveden do praxe nový typ stříbro-cínaté slitiny pro dentální amalgám s přípravou za studena a tato diskuse tím pozbyla smysl (Eley 1997).

Moderní amalgámová výplň se připravuje smícháním kovového prášku se rtutí v hmotnostním poměru přibližně 1:1. Obě složky jsou přesně odměřeny a odděleně (tj. bez přímého kontaktu) uzavřeny v plastových kontejnerech zvaných „kapsle“. Dozované kapsle se v souladu s pokyny výrobce míchají stanovenou rychlostí po přesně určenou dobu v míchacích zařízeních. Tento způsob přípravy zajistí přesné a rovnoměrné smísení složek a tím standardní kvalitu amalgámu. Ruční vážení a míchání obou složek není v současnosti doporučováno z důvodu rizika kontaminace pracovního prostředí rtutí. Americká stomatologická společnost (ADA) upozorňuje na dodržování hygieny práce a **přes 40 let nedoporučuje používání volné kovové rtuti** a to ani pomocí automatických dávkovačů (ADA 2003). Eley (1997) uvádí, že přibližně až 10 % zubních praxí v minulosti překračovalo limitní množství 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ rtuti v ovzduší (Eley 1997). Paradoxně, v **České republice je nedozovaný amalgám považován za tzv. „standard“** a je výhradně jedinou formou amalgámové výplně hrazenou ze zdravotního pojištění (Vyhláška MZ ČR 2012).

Ztuhlá amalgámová výplň podléhá jako každý jiný kovový materiál korozi a abrazi. Rtuť se ze ztuhlé výplně uvolňuje ve formě kovových par a mikročástic. Uvolňování se výrazně zvyšuje při mechanickém zatížení, zejména při žvýkání žvýkaček (Sallsten a kol. 1996) . Uvolněné páry rtuti jsou z velké části vdechovány do plic a následně transportovány krevním řečištěm. Mikročástice amalgámu i malá část par rtuti jsou polknuty. Ze zažívacího traktu je většina rtuti vyloučena a pouze malá část (<5–10 %) se vstřebává do organismu. V závislosti na počtu a velikosti amalgámových výplní, návyků probanda a typu studie je možno předpokládat, že z amalgámových výplní dochází za den k absorpci přibližně 3–17 μg elementární rtuti. Příjem rtuti ze zubního amalgámu tak představuje asi 25–56 % z celkového denního příjmu (Eley 1997; Tuček a kol. 2007). Nepříznivou skutečností je relativně

dlouhý poločas vylučování anorganické rtuti, tj. 40 až 60 dní. V průběhu života dochází k akumulaci rtuti v některých tkáních. Někteří autoři udávají poločas vyloučení rtuti z mozkové tkáně až několik let (Mutter 2011). Relativně vysoký příjem rtuti ze životního prostředí dosud neumožnil určit bezpečnou hladinu rtuti, a proto Světová zdravotnická organizace prozatím stanovila pouze tolerovatelnou hladinu rtuti (WHO 2007).

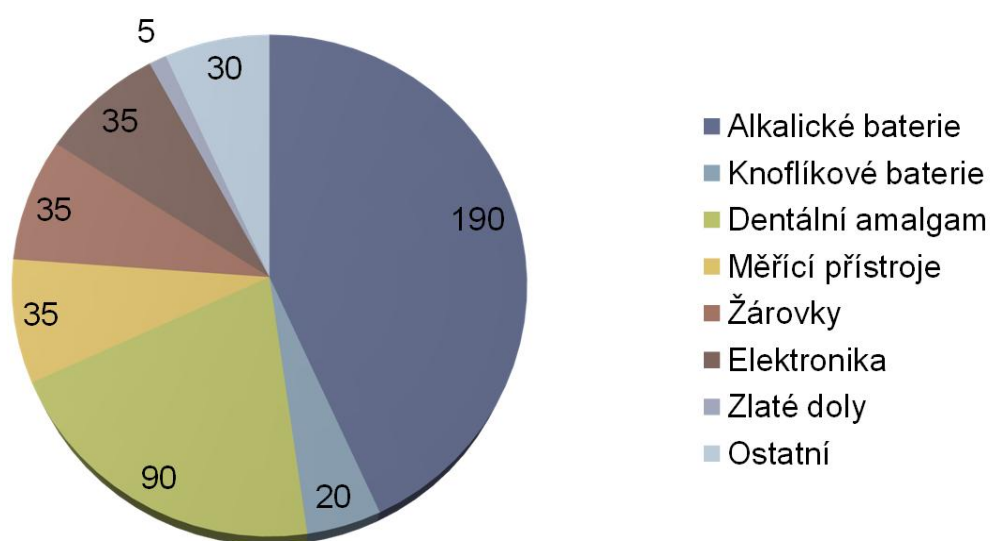
Parám kovové rtuti ze zubního amalgámu je nejvíce exponován zdravotnický personál. Množství rtuti v krvi a moči stomatologů je dvakrát vyšší než u jejich pacientů, ale obvykle nepřekračuje stanovené bezpečnostní limity (Eley 1997). Engle a kol. (1992) změřili množství rtuti uvolněné při různých procesech zpracování amalgámové výplně (**Tabulka 2**) (Engle a kol. 1992). Rtuť se uvolňuje nejen v průběhu zhotovování nových, ale také zejména při odstraňování starých amalgámových výplní. Za nejefektivnější prevenci se považuje dostatečné chlazení vodou a výkonné odsávání.

Tabulka 2: Množství uvolněné rtuti z různých typů amalgámové výplně o hmotnosti 600mg (obsah rtuti 443 – 500 mg) (Engle a kol. 1992).

Procedura	Množství uvolněné rtuti
Míchání amalgámové výplně	1 µg
Aplikace amalgámové výplně	7 – 9 µg
Leštění výplně bez chlazení a bez odsávání vzduchu	44 µg
Leštění výplně s chlazením a s odsáváním vzduchu	2 – 4 µg
Odstranění amalgámové výplně	16 – 21 µg

Alergická reakce na rtuť je v odborné literatuře popisována jako vzácná. V epikutánních testech je reakce na rtuť zjištěna cca u 10 % pacientů a patří spolu s niklem a zlatem mezi nejčastěji prokázané alergenů (Khamaysi a kol. 2006). Amalgámová výplň je uváděna jako jedna z častých příčin lichenoidní reakce na sliznicích dutiny ústní (Ditrichova a kol. 2007).

Udává se, že ročně je zpracováno asi 270 tun rtuti do zubních výplní, z toho 90 tun v Evropské Unii (**Obrázek 8**).



Obrázek 8: Spotřeba rtuti v EU v roce 2005 (tun/rok) (Mudgal a kol. 2012).

Naléhavá potřeba ochrany zdraví a životního prostředí odsouvá pomalu dentální amalgám do pozadí. Podle závěrů jednání orgánů Evropské komise pro životní prostředí v roce 2012 byly vypracovány tři varianty pro zamezení negativních dopadů dentálního amalgámu na životní prostředí a lidský organizmus (Mudgal a kol. 2012). Po obsáhlé odborné debatě mezinárodního týmu specialistů z dotčených oborů bylo rozhodnuto preferovat kombinaci varianty, přinášející zpřísnění a lepší vymahatelnost evropské unijní legislativy v oblasti odpadů s ohledem na dentální amalgám a varianty, která stanoví zákaz používání rtuti v zubním lékařství. Opatření by mělo být přijato v roce 2013, s účinností od roku 2018.

Švédsko a Dánsko již zakázaly či velmi významně omezily používání dentálního amalgámu. Omezené používání amalgámu se dle doporučení

zdravotnických autorit prosazuje i v dalších státech EU, jako je Německo, Francie, Itálie, Nizozemsko a Katalánsko ve Španělsku.

Dentální polymerní materiály

V moderním zubním lékařství se používá řada polymerních materiálů. Nejčastěji se jedná o estetické výplně v barvě zubu, fasety, pryskyřičné můstky, pryskyřičná těla snímatelných náhrad atd. Současné fotokompozitní výplně splňují estetické požadavky a zároveň jejich odolnost je srovnatelná s dentálním amalgámem.

Hlavní riziko představuje vysoký alergenní potenciál volných monomerů, například metylmetakrylátu, který téměř volně prochází i latexovými rukavicemi. Monomery základních syntetických pryskyřic mají značný toxický potenciál, který je plně srovnatelný s toxicitou kovů *in vitro* (Quinlan a kol. 2002).

V současnosti bývá rovněž diskutován možný estrogenní potenciál sloučenin bisfenolu, které jsou obsaženy v základních pryskyřicích. Celkové množství sloučenin bisfenolu v zubních výplních a pečetidlech je v současnosti považováno za zcela zanedbatelné, a navíc je jejich účinnost ve srovnání s estrogenem přibližně 1000 x menší (Fleisch a kol. 2010; Rathee a kol. 2012).

Titan

Díky vysoké korozní odolnosti a deklarované vynikající biokompatibilitě je titan v medicíně považován za materiál první volby pro kostní náhrady. V zubním lékařství je čistý titan nebo jeho slitiny (např. slitina s vanadem a hliníkem Ti-6Al-4V) používán v chirurgii a v protetice. Slitinám propůjčuje tvarovou paměť a vysokou elasticitu, což je využíváno v ortodontii a endodontii.

Vzhledem k výborné, mnohaletým používáním ověřené biokompatibilitě je titan mnohými autory považován za naprosto inertní materiál, který nezpůsobuje žádné nežádoucí reakce (Hensten-Pettersen 1992; Askary 2003). Oproti ostatním zubním materiálům se tak současná odborná diskuse soustřeďuje spíše na otázku, zda existuje a jak se projevuje případná intolerance titanu (Sicilia a kol. 2008; Bělohávková a kol. 2011).

1.4 Lichenoidní reakce

Lichenoidní reakce v dutině ústní (OLR) patří spolu s orálním lichen planus (OLP) mezi nejčastější slizniční onemocnění. Klinický průběh obou těchto onemocnění je velmi podobný. V klinickém obraze mohou být přítomny bílé slizniční léze (retikulární, papulární, plakovité), červené slizniční léze (atrofizující, erozivní, bulózní) a deskvamativní gingivitida (Slezák a Černý 2000; Vokurka a kol. 2011). Pro bělavé změny je typická bělavě síťovitá a anulární kresba, která vystupuje nad okolí, nedá se setřít a je palpačně nebolestivá. U červených forem je sliznice zarudlá, vůči okolí lehce propadlá, se zarudlým okrajem. Eroze jsou na podnět bolestivé, lehce krvácejí a lze často nalézt predisponující faktor (působení léků nebo dentálních materiálů).

Orální lichen planus je onemocnění neznámé etiologie, vyskytující se přibližně u 1–2 % populace, nejčastěji ve věku nad 40 let, s mírnou převahou u žen (Vokurka a kol. 2011). Orální lichenoidní reakce mohou být projevem nesnášenlivosti zubních materiálů, potravin nebo léků. Mohou se také objevit při chronických formách reakce štěpu vůči hostiteli. Na jejich projevech se může podílet i dlouhodobý psychický stres a vypětí (Soto Araya a kol. 2004). OLR mohou způsobovat léčiva ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (např. Enalapril), betablokátory (např. Propanolol), antidiabetika, antimalarika atd. (Vokurka a kol. 2011). Současný výskyt diabetes mellitus, arteriální hypertenze a OLP se označuje jako Grispanův syndrom.

K diferenciální diagnostice OLP a OLR se používají kritéria WHO, nebo častěji jejich modifikace podle van der Meija a van der Waala (2003) (van der Meij a van der Waal 2003). Diagnostika je založena na kombinaci klinického a histologického obrazu. V klinickém obraze OLP jsou přítomny oboustranně symetrické léze a retikulární kresba. Ostatní formy slizničních lézí (erozivní či bulózní forma apod.) jsou přítomny společně s retikulární kresbou. V histologickém obraze lze v povrchové pojivové tkáni nalézt celulární (převážně lymfocytární) infiltraci, vakuolární degeneraci bazálních buněk a absenci epiteliální dysplazie. Jako OLR jsou označovány projevy, které nesplňují všechna klinická a histopatologická kritéria OLP. Dělí se do kategorií podle toho, zda projevy jsou klinicky a histologicky typické anebo kompatibilní s projevy OLP.

Přilehlý zubní materiál patří mezi jednu z nejčastějších příčin vzniku OLR. Obvykle se jedná o reakci na zubní amalgám, méně často na slitiny s obsahem niklu,

zlata, chromu a paládia. OLR na nekovové materiály jsou vzácné, byly popsány pouze u starších typů pryskyřičných materiálů (Lind 1988; Blomgren a kol. 1996). Thornhill a kol. (2003) zjistili silnou asociaci mezi slizničními lézemi, amalgámovými výplněmi a pozitivními epikutánními testy (Thornhill a kol. 2003). Issa a kol. (2005) považují za rozhodující topografický vztah mezi slizniční reakcí a amalgámovou výplní a výsledky epikutánních testů nepovažují za diagnosticky relevantní (Issa a kol. 2005). Uvedené studie se shodují v tom, že negativní epikutánní testy nemají výpovědní hodnotu u slizničních lézí, které topograficky odpovídají umístění amalgámových výplní (Skoglund 1994; Ostman a kol. 1996; Issa a kol. 2005). Pozitivní výsledky epikutánních testů však zvyšují pravděpodobnost úspěšné léčby.

Pokud se nepodaří zjistit zevní příčinu obtíží, omezuje se léčba na tlumení symptomů onemocnění pomocí imunosupresivní a imunomodulační terapie (např. kortikoidy, Takrolimus, Cyklosporin A, Metronizadol atd.) (Slezák a Černý 2000; Vokurka a kol. 2011).

1.5 VYŠETŘOVACÍ METODY

Při podezření na nesnášenlivost dentálních materiálů je doporučeno provést příslušná alergologická vyšetření. Zjištěné pozitivní reakce nemusí mít nutně klinickou relevanci, a proto je vhodné nejprve vyloučit, zda se nejedná o jiná onemocnění. V některých případech lze klinickou relevanci ověřit expozičním a eliminačním testem. U alergických reakcí na stomatologické materiály se odborná literatura obvykle omezuje jen na přecitlivělost oddáleného typu a její průkaz epikutánními testy (Garhammer a kol. 2001; Lygre 2002).

Imunitní mechanismy stále ještě nejsou plně objasněny, a tak lze často nalézt diskrepanci mezi výsledky testů a klinickou snášenlivostí materiálu. Část pacientů s pozitivní alergickou anamnézou v epikutánních testech nereaguje a naopak část pacientů s negativní alergickou anamnézou při testování reaguje pozitivně (Rasanen a kol. 1996; Gawkrödger a kol. 2000). Asymptomatictí pacienti se zavedenými ortopedickými implantáty reagují v epikutánních testech na kovové ionty implantovaných slitin častěji, než asymptomatictí pacienti bez implantátů (Hallab a kol. 2001; Granchi a kol. 2006). V zubním lékařství je situace obdobná a objektivně zjištěná pozitivní reakce nemusí korelovat s klinickým nálezem a naopak. U pacientů je zjišťována signifikantně vyšší prevalence pozitivních reakcí na materiál, kterým byli

ošetření, a to nejen v symptomatických ale také v asymptomatických případech (Schaffran a kol. 1999; Ahlgren a kol. 2002). Po odstranění suspektního alergenu u symptomatických pacientů nastává zlepšení častěji v případech, kdy je zjištěna pozitivní reakce (Skoglund 1994; Dunsche a kol. 2003). Tyto klinické výsledky jsou podobné laboratorním studiím, kde pouze část senzibilizovaných zvířat má pozitivní reakci v epikutánních testech (Dunsche a kol. 2003). Lze se tedy domnívat, že v diagnostice nesnášenlivosti materiálů je vhodné využívat více různých vyšetření.

1.5.1 Epikutánní testy

Epikutánní testy prováděné dermatologem jsou v současnosti považovány za zlatý standard v diagnostice kontaktní dermatitidy (Schmalz a Bindsvlev 2009). Jedná se o vyšetření, při kterém dermatolog aplikuje na povrch kůže náplasti se suspektními alergeny (**Obrázek 9**). U senzibilizované osoby se při dodržení standardního postupu podaří vyvolat ekzémovou reakci. Jedná se o vizualizaci efektorové fáze pozdního typu přecitlivělosti *in vivo*. Úspěšnost vyšetření podmiňuje řada faktorů, jako jsou správná volba alergenů, jejich vhodná koncentrace, správná technika provedení testů, místo aplikace, dostatečná doba odečítání, zkušenost odečítající osoby s hodnocením reakcí a interpretací výsledků, hodnocení klinické relevance apod. (Rustemeyer a kol. 2006).

Náplasti s alergeny se ponechávají v kontaktu s kůží (dle mezinárodního konsenzu) po dobu 2 dnů, tj. 48 hodin (D2). Dvoudenní okluze poskytne alergenu dostatečný čas k penetraci a vyvolání ekzémové odpovědi v místě aplikace testu u senzibilizovaného jedince (Machovcová 2012). Látky pevné povahy (kůže, dřevo, prach, pryž, tkaniny, apod.) se obvykle ponechávají v kontaktu s kůží déle (zpravidla 72 hodin).

Vyhodnocení testu tzv. odečet je nutné provádět minimálně ve dvou dnech. První hodnocení se provádí 48 hodin od aplikace (D2) resp. v den sejmutí náplastí. Mezinárodně se dnes dává přednost druhému odečtu po 96 hodinách (D3) od aplikace. U některých materiálů (např. u zlata) může být doporučován tzv. pozdní odečet po 7 dnech od aplikace testů (D7).

Výhodou epikutánních testů je cenová dostupnost a relativně vysoká specifita. Senzitivita a specifita epikutánních testů se odhaduje na 70–90 % a klinická relevance pozitivní reakce na 50 % (Diepgen a Coenraads 2000; Dickel a kol. 2004). Existuje řada modifikací, které by měly zvýšit senzitivitu testu. Nevýhodou

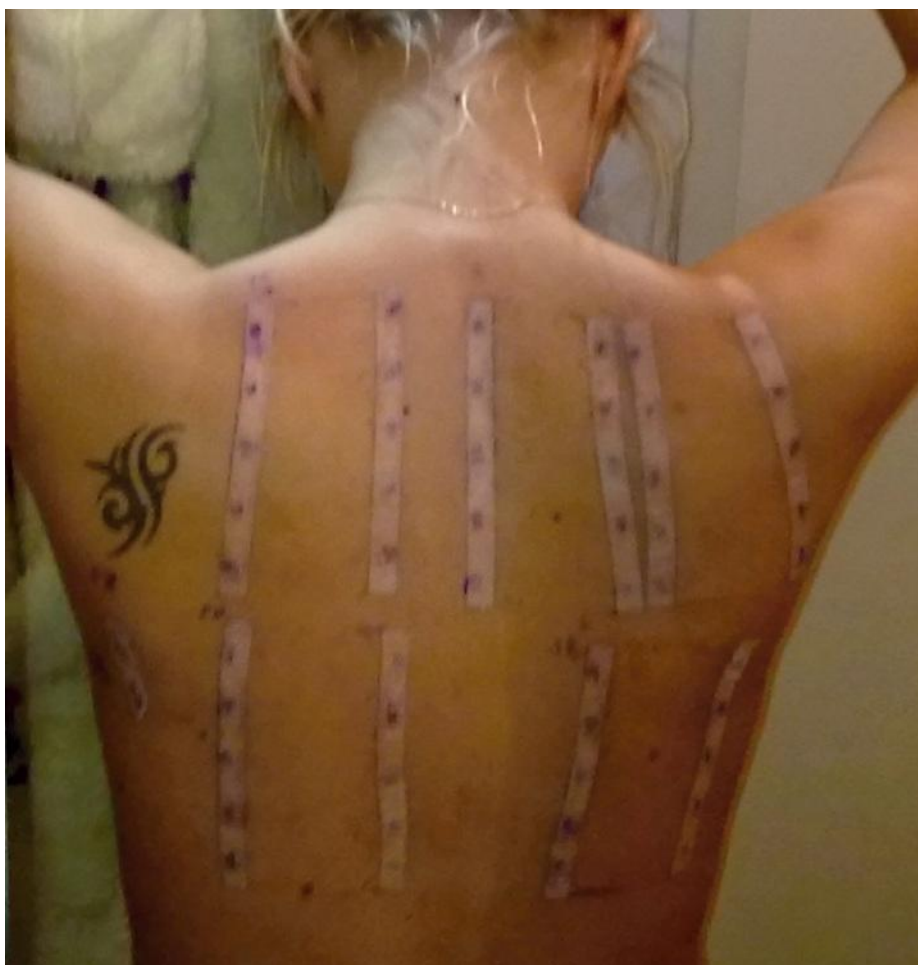
epikutánních testů je subjektivní interpretace výsledků, různorodost klasifikačních systémů, částečná nejednotnost testovaných alergenů a indikační omezení (Bruze a kol. 1995; Gawkrödger a kol. 2000). Vyšetření se neprovádí při akutně probíhajícím ekzému, v graviditě, při imunosupresivní léčbě a v létě z důvodu nadměrného pocení. Nedoporučuje se také provádět u dětí a pro možné riziko senzibilizace pacienta samotným testem u pacientů bez indikace.

Ze stomatologického hlediska by mohlo být vhodné obdobné testování na sliznicích dutiny ústní („epimukózní test“). Avšak slina jednak zvyšuje korozi materiálů a na druhou stranu zároveň ředí a odplavuje potenciální alergeny, čímž omezuje kontakt se sliznicemi. Množství slin a tekutin je proměnlivé v průběhu dne a mění se také při nemoci. Problémem může být i uchycení testovaného alergenu na sliznici.

Hodnocení epikutánních testů tak vychází z předpokladu, že reakce kůže a sliznic jsou podobné. Podle klinických studií je patrné, že kontaktní reakce se vyskytují častěji na kůži než na sliznicích (Bruze a kol. 1995). Imunokompetentní buňky (např. Langerhansovy buňky) se mezi ústní sliznicí a kůží liší nejen kvantitativně, ale také kvalitativně (Allam a kol. 2003). Kůže na rozdíl od sliznice vytváří bariéru, která poskytuje přirozenou ochranu před cizorodými látkami, potenciálními alergeny, a omezuje jejich průnik do organismu. Ve sporných případech může být pro zvýšení senzitivity doporučeno použití laurylsulfátu sodného (SLS), který narušuje ochrannou funkci kůže (Loffler a kol. 2005). Tato sloučenina je běžně používaná v zubních pastách a některé studie poukazují na její negativní účinek na sliznice (Shim a kol. 2012). Výsledky kožních testů mohou být ovlivněny celkovým stavem organismu a počtem testovaných alergenů. McLelland a Shuster (1990) popsal aditivní efekt alergenů, kdy se zvyšujícím se množstvím testovaných substancí klesal práh citlivosti vůči jednotlivému alergenu. Tento jev popsal také Gawkrödger (2000), který statisticky porovnával výsledky testování pomocí evropské standardní sady a rozšířené evropské standardní sady. Mechanismus byl částečně objasněn v testech *in vitro* a později popsán na buněčné úrovni (Nopp a kol. 2006).

Pro rutinní testování se používá „Evropská standardní sada“, která obsahuje 28 alergenů (**Tabulka 3**) (Uter a kol. 2012). Z této standardní sady se v zubních materiálech nachází chrom, kobalt, nikl, epoxidové pryskyřice a formaldehyd. Se stomatologií má souvislost ještě peruánský balzám (zubní pasty) a benzocain (anestetika). Tyto alergeny však představují pouze malou část substancí,

obsažených v dentálních materiálech a některé často používané materiály zcela chybí (Ditrichova a kol. 2007). Pro stomatologické účely bylo proto testování doplněno specializovanými sadami jako je např. Stomatologický screening, Zubní materiál u pacienta apod. (Dental Screening DS-1000, Dental Materials Patients DMP-1000, fa. Chemotechnique Diagnostics AB, Malmo, Sweden), který obsahuje větší počet potenciálních stomatologických alergenů (**Tabulka 4**).



Obrázek 9: Aplikované epikutánní testy (vlastní foto pacientky, použité s jejím souhlasem).

Tabulka 3: Evropská základní sada (European Baseline Series S-1000, fa. Chemotechnique Diagnostics). Převzato z www.epitesty.cz.

Chemotechnique Patch Test Kit

Jméno pacienta:	Zdravotní pojišťovna:
Rodné číslo:	Klinická dg.
Bydliště:	
Povolání:	Datum testování:
Zaměstnavatel:	Odečtené:

AUTORIZOVANÁ SADA HAPTENŮ PRO EPIKUTÁNNÍ TESTOVÁNÍ - EVROPSKÁ ZÁKLADNÍ SADA

Pořadí v sadě	Katalog. označení	Substance	koncentrace	reakce po				KV	Pozn.
				24 h	48 h	72 h	96 h		
1	P 014 A	Dvojjchroman draselný	0,5%						
2	P 006	Parafenyldiamin (PPD)	1,0%						
3	Mx 01	Směs thiuramů	1,0%						
4	N 001	Síran neomycinu	20,0%						
5	C 017 A	Chlorid kobaltnatý . 6 H ₂ O	1,0%						
6	B 004	Benzokain	5,0%						
7	N 002 A	Síran nikelnatý . 6 H ₂ O	5,0%						
8	C 015	Kliočinol	5,0%						
9	C 020	Kalafunová pryskyřice	20,0%						
10	Mx 03 C	Směs parabenů	16,0%						
11	I 004	Isopropylfenylparafenyldiamin (IPPD)	0,1%						
12	W 001	Alkoholy tuku z ovčí vlny	30,0%						
13	Mx 05 A	Merkapto směs	2,0%						
14	E 002	Epoxidová pryskyřice	1,0%						
15	B 001	Peruánský balzám (emulgátor: 5% Sorbitan sesquioleate)	25,0%						
16	B 024	Butylfenolformaldehydová pryskyřice	1,0%						
17	M 003 A	Merkaptobenzothiazol (MBT)	2,0%						
18	F 002 A	Formaldehyd (vodný roztok)	1,0%						
19	Mx 07	Parfémová směs I.	8,0%						
20	Mx 18	Sesquiterpenlaktónová směs	0,1%						
21	C 007 A	Quaternium 15	1,0%						
22	M 008	Primin	0,01%						
23	C 009 A	Kathon CG	0,01%						
24	B 033 B	Budesonid	0,01%						
25	T 031 B	Tixokortol pivalát	0,10%						
26	D 049 E	Dibromodikyanobutan	0,50%						
27	Mx-25	Parfémová směs II.	14,0%						
28	L 003	Lyral	0,10%						

Legenda:

- ? nejasná reakce
- negativní
- + slabá pozitivní reakce (erytém, infiltrace, sporadické papulky)
- ++ velmi silná pozitivní reakce (intenzivní erytém, infiltrace, vesikuly)
- +++ velmi silná pozitivní reakce (intenzivní erytém, infiltrace, splyvající vesikuly, mokvání)
- IR** iritační reakce různého typu (např. jemné zvrásnění - hedvábný papír, erytém a folikulární papuly, petechie, pustuly, buly, nekróza s malou infiltrací)
- KV** klinická významnost: n - nyní d - dříve ? - nejasná
- ESS** excited skin syndrome -syndrom podrážděných zad. Mnohočetné pozitivní v testech, které nejsou relevantní vzhledem k anamnéze.

Tabulka 4: Stomatologický screening (Dental Screening DS-1000, fa. Chemotechnique Diagnostics). Převzato z www.epitesty.cz

DS - 1000		Stomatologický screening
DS - 1	M 013	Methyl ester kyseliny 2-methyl-2-propenové
DS - 2	T 018	Triethylenglykol dimetakrylát
DS - 3	U 004	Uretan dimetakrylát
DS - 4	E 007	Ethylenglykol dimetakrylát
DS - 5	H 013	BIS-GMA
DS - 6	D 016	4-(Dimethylamino)toluen
DS - 7	H 014 C	Benzophenon 3 (INCI)
DS - 8	B 017	Butanediol dimethakrylát
DS - 9	M 007	BIS-MA
DS - 10	P 014 A	Dvojchroman draselný
DS - 11	M 005	Rtuť
DS - 12	C 017 A	Chlorid kobaltnatý hexahdrát
DS - 13	H 010	2-Hydroxyethyl ester kyseliny 2-methyl-2-propenové
DS - 14	G 005 B	Thiosíran sodno-zlatitý
DS - 15	N 002 A	Síran nikelnatý hexahdrát
DS - 16	E 016	Eugenol
DS - 17	C 020	Kalafunová pryskyřice
DS - 18	E 015	N-Ethyl-4-methylbenzen sulfonamid
DS - 19	F 002 A	Formaldehyd
DS - 20	T 011	Diethanol paratoluidin
DS - 21	C 022	Síran měďnatý bezvodý
DS - 22	M 025	Methylhydrochinon
DS - 23	P 001	Chlorid paladnatý
DS - 24	A 022	Chlorid hlinitý hexahdrát
DS - 25	C 026	D,L-Camforochinon
DS - 26	D 045	Dimethylaminoethyl ester kyseliny 2-methyl-2-propenové
DS - 27	H 004	Hexamethylen ester kyseliny diakrylové
DS - 28	H 016	Drometrizol
DS - 29	T 027	Tetrahydrofurfuryl ester kyseliny 2-methyl-2-propenové
DS - 30	T 008	Cín

1.5.2 Lymfocytární transformační test

Lymfocytární transformační test (LTT) je laboratorní metoda, která hodnotí reaktivitu lymfocytů vůči specifickým antigenům *in vitro*. Nemůže proto u vyšetřované osoby vyvolat alergickou reakci na testovaný materiál. V rámci vyšetření je proveden odběr krve, ze které se izolují lymfocyty. Ty jsou následně kultivovány v přítomnosti specifického alergenu. Hodnotí se míra proliferace lymfocytů po stimulaci alergenem, která je porovnávána s proliferací lymfocytů bez stimulace. Podíl těchto dvou hodnot se označuje jako stimulační index. Pomocí této metody je možné hodnotit lymfocytární reakci na široké množství alergenů, jako jsou např. kovy, léky a bakteriální antigeny. Některý autoři považují lymfocytární transformační test za spolehlivější metodu než epikutánní testy (Perez a kol. 1995; Pichler a Tilch 2004). Modifikovaná metoda LLT-Be je používána k vyhodnocování aktivity lymfocytů pracovníků exponovaných berylliu (Be) (Stange a kol. 2004) a je považována za test s vysokou senzitivitou a specificitou. V minulosti byly vedeny diskuse o specificitě LTT testu, modifikovaného pro diagnostiku nesnášenlivosti kovů (Cederbrant a kol. 1997; Rasanen a kol. 1999). Ve Švédsku byla vyvinuta a patentována modifikace původního lymfocytárního transformačního testu MELISA[®] (LTT-MELISA, Lymphocyte Transformation Test - Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay)(Stejskal a kol. 1994). Jednou z hlavních modifikací bylo odstranění frakce monocytů. Diagnostika reakcí na kovové antigeny pomocí tohoto testu byla dříve považována za kontroverzní, dokud nebyl vyřešen problém s údajně nízkou specificitou testu (Cederbrant a kol. 2000; Valentine-Thon a Schiwara 2003).

1.5.3 Prick testy a stanovení koncentrace imunoglobulinu E

Prick testy a stanovení koncentrace imunoglobulinu E (IgE) jsou používané v diagnostice alergických reakcí časného typu. Jejich využití při diagnostice intolerance dentálních materiálů je omezené. Prick testy představují relativně levnou klinickou metodu pro stanovení časného typu alergické reakce. Na hřbet ruky se aplikuje kapka standardizovaného alergenu a přes kapku je následně proveden vpich do kůže.

Stanovení IgE je laboratorní metoda z odebrané krve a pro pacienta nepředstavuje na rozdíl od Prick testů nebo epikutánních testů žádné riziko senzibilizace. Celková koncentrace IgE úzce koreluje s přítomností alergického

onemocnění. Specificita testu je téměř 90 %, ale senzitivita pouze 30–40 %. Vyšší senzitivity (až 80 %) lze dosáhnout stanovením koncentrace specifických IgE (Paulík 2005). Metoda je nejvhodnější pro stanovení inhalačních alergenů.

V zubním lékařství lze tyto metody využít zejména při průkazu alergické reakce na eugenol, chlorhexidin, latex a formaldehyd. Ostatní zubní materiály jsou standardně testovány pouze na IV. typ alergické reakce. Sicilia a kol. (2008) udává, že I. typ alergické reakce by mohl být zjištěn i u dalších materiálů, například u titanu (Sicilia a kol. 2008).

1.5.4 Měření galvanických proudů a napětí

Všechny kovové slitiny v dutině ústní jsou vystaveny vodnému prostředí, ve kterém dochází k jejich elektrochemické korozi. Použití různých kovových slitin v ústech vede ke vzniku galvanického článku, jehož hodnota je určena rozdílem elektrodových potenciálů (Arvidson a Johansson 1985). Vodivé spojení elektrod resp. kovových slitin je zabezpečeno buď jejich přímým kontaktem ve vodném prostředí dutiny ústní anebo nepřímo pomocí sliny. Pasivační vrstva, vznikající při korozi na povrchu materiálů, je při funkčním zatížení chrupu mechanicky odstraňována. Vzniklý galvanický článek se pak stává příčinou zvýšené elektrochemické koroze a s ní souvisejícího zvýšeného uvolňování kovových iontů do dutiny ústní. To se u citlivých pacientů projevuje ústním dyskomfortem, který může být jak krátkodobý a intenzivní (např. pocit elektrické rány), tak i dlouhodobý (např. kovová pachuť, parestézie, pocity nadměrné salivace) (Meyer a kol. 1993; Walker a kol. 2003; Procházková a kol. 2006). V diagnostice galvanicky podmíněných obtíží se používá ampérmetr a voltmetr Odontologik 2000 (Embitron), vyvinutý speciálně pro stomatologické účely. Za patologické hodnoty jsou považovány hodnoty přesahující 5 μA a 200 mV.

1.5.5 Analýza složení kovových materiálů v dutině ústní

Znalost složení materiálů, použitých v dutině ústní, je jedním ze základních požadavků, nezbytných pro správnou diagnostiku a navržení léčby. Poměrně častou komplikací je přesná identifikace použitých dentálních materiálů. Zápis použitých zdravotnických prostředků - materiálů a přístrojů ve zdravotnické dokumentaci je často neúplný, nebo zjištěné údaje nejsou v souladu s anamnézou a výsledky alergologických vyšetření (**Obrázek 10**).

V indikovaných případech může být vhodné provést prvkovou analýzu. Kromě zdravotního hlediska je nutné zohlednit také časovou a finanční náročnost stomatologického ošetření. Preferujeme proto metody, které umožňující rychlou a spolehlivou analýzu bez nutnosti odstranění stomatologického výrobku z dutiny ústní. Uvedená kritéria splňuje elektronová mikroanalýza, pro kterou je zapotřebí minimálního množství materiálu protože je prováděna přímo z určeného místa (bodu) materiálu, a někdy je také popisována jako tzv. bodová analýza.

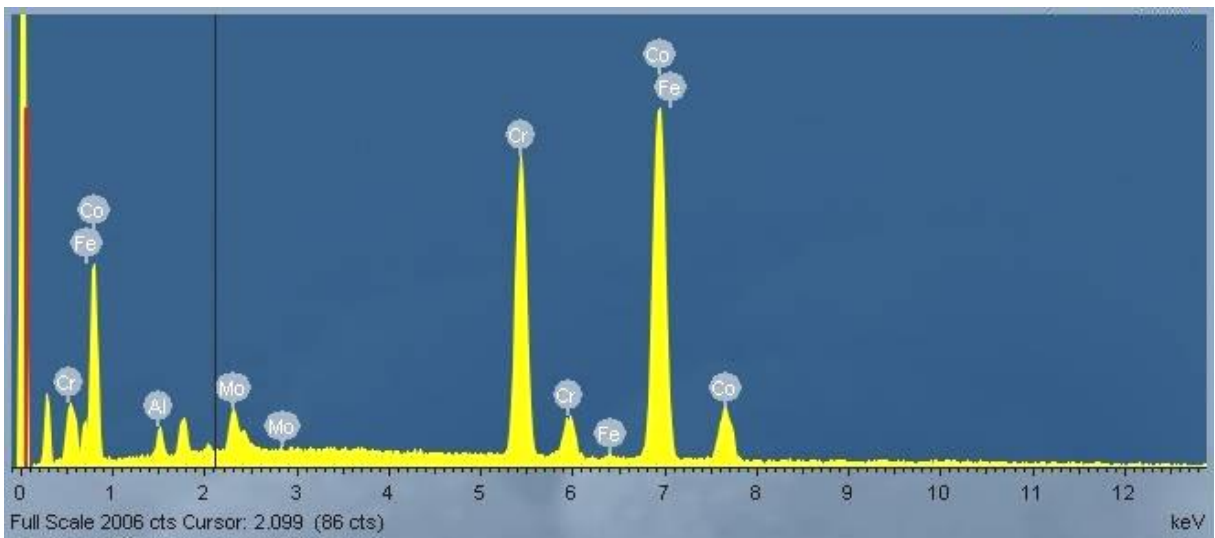
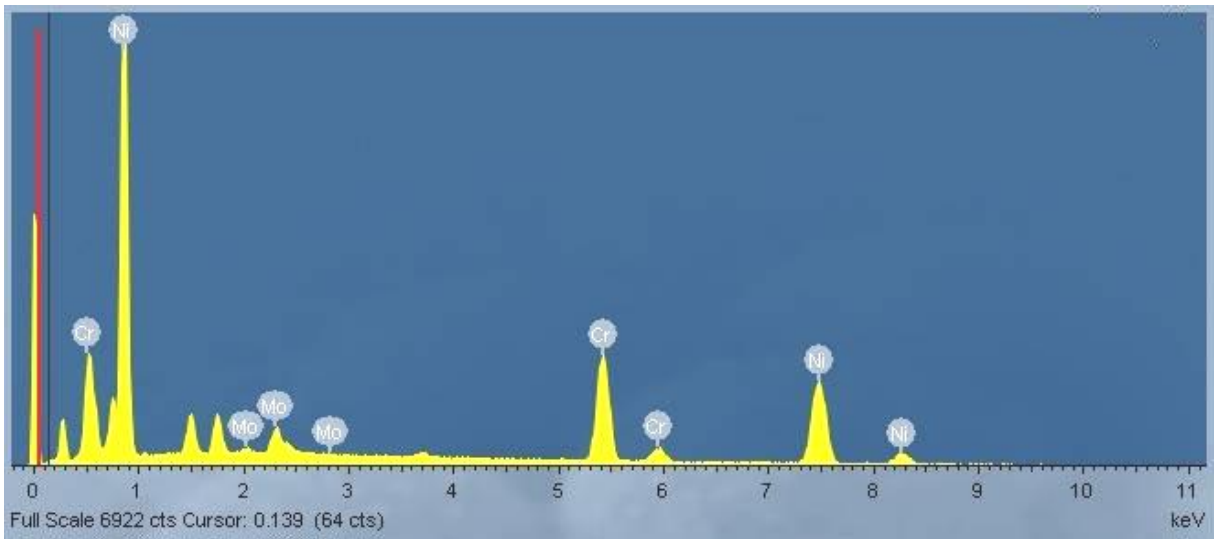
Vzorek pro analýzu je získán brouskem nebo vrtákem známého chemického složení, kterým se přešetří povrchová vrstva materiálu přímo v dutině ústní (**Obrázek 11**). Analýza zachycených mikročástic umožňuje zjistit nejen kvalitativní složení daného materiálu, ale také kvantitativní zastoupení jednotlivých prvků (**Obrázek 12**). Mez detekce ve výše popsaném postupu udávána v řádu procent (Hayashi a Nakamura 1994; Muris a Feilzer 2006).



Obrázek 10: Žena 60 let, léčena pro stomatodynii, která se rozvinula po stomatologickém ošetření. Podle zdravotnické dokumentace jsou protetické náhrady v ústech různého stáří, zhotovené ze slitiny Remanium (bez dalšího upřesnění) (foto autor).



Obrázek 11: Ukázka odběru mikročástic pro elektronovou mikroanalýzu (foto autor).



Obrázek 12: Složení fixních protetických náhrad u pacientky z obrázku 10. Pomocí elektronové mikroanalýzy bylo zjištěno použití různých typů slitin.

2 Cíle práce

Cílem předkládané disertační práce je upřesnit diagnostické a léčebné možnosti u pacientů se symptomem bílé plochy ve vztahu k intoleranci dentálních materiálů:

- Analyzovat vztah mezi typem použitého zubního materiálu a slizničními lézemi
- Analyzovat topografický vztah mezi zubním materiálem a slizničními lézemi
- Stanovit význam galvanického článku v dutině ústní
- Kožními testy *in vivo* a testem LTT-MELISA® *in vitro* stanovit výskyt alergické reakce ve vyšetřované skupině pacientů
- Vyhodnotit úspěšnost léčby dosaženou odstraněním nežádoucích zubních materiálů

3 Vyšetřovaný soubor pacientů a metodika

3.1 Pacienti

V letech 2009 až 2012 bylo vyšetřeno 484 pacientů (79 % žen, 21 % mužů, věk 21–85 let), kteří byli odesláni do Ústavu klinické a experimentální stomatologie 1. LF UK a VFN pro suspektní intoleranci dentálních materiálů. Do studie byla vybrána skupina pacientů s klinickým nálezem bílé plochy v dutině ústní, kteří byli sledováni na našem oddělení po dobu alespoň jednoho roku. Symptom bílé plochy byl přítomen u 80 ze 484 pacientů. U pacientů bylo provedeno anamnestické vyšetření cílené na alergickou anamnézu, klinické vyšetření dutiny ústní, měření galvanických proudů a napětí, epikutánní testy a test LTT-MELISA®. Pacienti byli primárně dispenzarizováni na Parodontologickém oddělení Stomatologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (1. LF UK a VFN v Praze), kde v rámci běžného vyšetření byl již proveden odběr tkáně pro histologické vyšetření, byly vyloučeny případné lékové interakce a kvasinková infekce.

Odstranění suspektních alergenů bylo provedeno na základě klinického obrazu, vyplývajícího z uvedených vyšetření. Změny zdravotního stavu byly sledovány objektivně podle pořízené fotodokumentace a podle subjektivního hodnocení pacientů. Ze studie bylo vyřazeno 5 pacientů, kteří se nedostavili ke kontrolnímu vyšetření nebo odmítli bioptické vyšetření. Vyšetřovaná skupina 75 pacientů se skládala z 63 žen (84 %) a 12 mužů (16 %). Průměrný věk byl 57,7 roku. Nejmladšímu pacientovi bylo 27 let a nejstaršímu 82 let. Nejpočetnější byla věková kategorie 40 a více let s 63 pacienty (84 %).

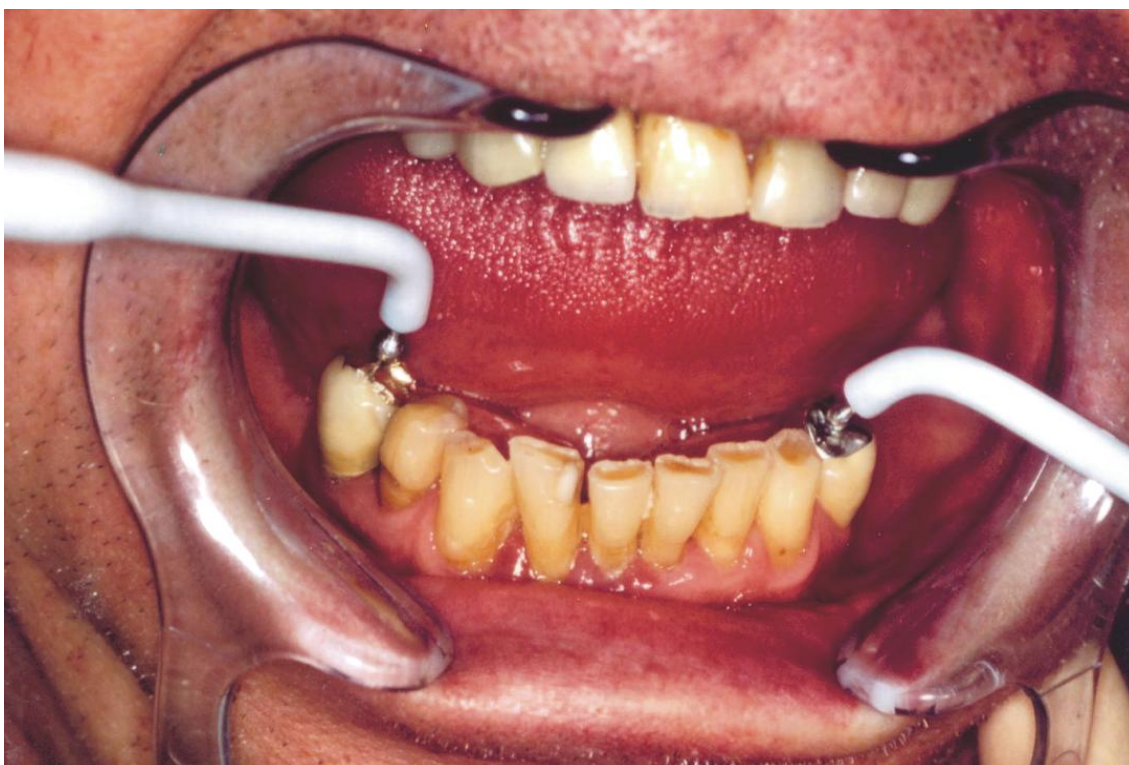
3.2 Vyšetřovací metody

3.2.1 Měření galvanických proudů a napětí

Proudy a napětí vyskytující se mezi dentálními slitinami a dásní, jazykem, rty nebo tvářovou sliznicí a mezi slitinami navzájem jsme měřili přístrojem Odontologic 2000 (Embitron, ČR). Příklad je speciální ampérmetr a voltmetr upravený pro možnost reprodukovatelného měření napětí a proudů v dutině ústní (Obrázek 13). Umožňuje zjistit maximální hodnotu stejnosměrných napětí a proudů, naměřených v dutině ústní. Sondy používané k měření jsou z potravinářské oceli 17 241 (Obrázek 14). Příklad měří s 5% přesností ± 1 digit. Rozsah měření stejnosměrného napětí je $0 \div 1000\text{mV}$ s rozlišením po 1mV , použitý vstupní odpor $1\text{M}\Omega$. Rozsah měření stejnosměrných proudů $1 \div 50\mu\text{A}$ s rozlišením po $1\ \mu\text{A}$, použitý odpor $2,2\ \text{K}\Omega$. Za hranici pro zvýšené hodnoty jsme pokládali galvanický proud $5\mu\text{A}$ a galvanické napětí $150\ \text{mV}$.



Obrázek 13: Příklad přístroje Odontologic 2000 firmy Embitron (foto archiv UKES).



Obrázek 14: Sondy na měření galvanických jevů v dutině ústní (foto archiv UKES).

3.2.2 Epikutánní testy

Pro průkaz přecitlivělosti na kontaktní alergenů byly provedeny epikutánní testy, které realizoval zkušený dermatolog (Dermatovenerologické oddělení, Fakultní nemocnice v Motole). K testům byla použita Evropská standardní sada (**European baseline series**, Chemotechnique Diagnostics, Sweden), která byla rozšířena s ohledem na anamnézu a použité zubní materiály o další alergenů (**Metal series**, Chemotechnique Diagnostics, Sweden; **Dental Materials**, Trolab, Hermal, Reinbek, Germany). Náplasti s alergenů byly aplikovány na pokožku zad po dobu dvou dnů. Odečet byl prováděn druhý, třetí a čtvrtý den resp. po 48, 72 a 96 hodinách od aplikace. Aplikaci a následné hodnocení prováděl stejný dermatolog. Pacienti byli poučeni o možné pozdní reakci a o její domácí kontrole. Reakce byly hodnoceny následovně:

Negativní reakce	Žádná viditelná reakce	–
Nejasná reakce	Pouze slabý erytém	?+
Slabě pozitivní reakce	Erytém, infiltrace, ojedinělé papulky	+
Silná pozitivní reakce	Erytém, infiltrace, četné papulky a ojedinělé vesikuly	++
Velmi silná pozitivní reakce	Intenzivní erytém a infiltrace, papuly, splývající vesikuly, popř. mokvání	+++
Iritační reakce	Iritační reakce různého typu, reakce slábne během odečítacích dnů	IR

3.2.3 Imunologické vyšetření testem LTT-MELISA®

Pro účely studie byla metoda LTT-MELISA® použita v modifikaci.

U vyšetřených osob byl proveden odběr 30 ml venózní krve do 6 odběrových zkumavek s heparinem systému Vacuette (Greiner) a 8 ml venózní krve na sérum do zkumavky s gelem systému Vacuette (Greiner). Venózní krev byla bezprostředně po odběru defibrinována a naředěna 1 : 1 upraveným kultivačním médiem (10mM RPMI 1640 s pufrem HEPES - Gibco BRL - a se 4 mg/ml Gentamycinu - Krka, Jugoslavia). Mononukleární buňky byly separovány centrifugací 30 minut při 600 RPM na Ficoll-Paque gradientu (Pharmacia Uppsala) a promyty v médiu RPMI 1640 (Gibco BRL). Monocyty byly odstraněny adhezí v kultivačních lahvičkách (Costar, USA) s 1 ml autologního séra při inkubaci v termostatu 30 minut při 37°C a v 5% atmosféře CO₂. Po inkubaci byly buňky přeneseny do 50 ml zkumavek typu Falcon (Costar, USA) a naředěny 5 ml RPMI 1640 s glutaminem. Buněčná suspenze byla spočítána a naředěna tkáňovým médiem RPMI 1640 s glutaminem a 10 % obsahem autologního séra na pracovní koncentraci 1 x 10⁶ buněk/ml. Buňky byly kultivovány ve 48 jamkových tkáňových deskách (Costar, USA) s připravenými antigeny.

Zásobní roztoky kovů (Stock roztoky - SR) byly připraveny naředěním filtrovanou tkáňovou vodou - TK (ÚMG Praha) na stanovenou koncentraci a ty pak byly před každým vyšetřením dále naředěny na pracovní roztok (**Tabulka 5**). Antigeny kovů se aplikují v množství 100 µl roztoku ve dvou koncentracích pracovního roztoku (Stejskal a kol. 1994).

Pro negativní kontrolu byly využity jamky se 100 µl TK bez antigenu kovů a pro pozitivní kontrolu pak jamky s polyklonálním stimulátorem: mitogenem z *Phytolacca americana* (PWM, Sigma; koncentrace 1:50).

Každá deska měla svůj protokol s přesným označením jamek a rozmístěním antigenů v určené koncentraci (**Obrázek 15**). K antigenům byl do každé jamky přidán 1 ml naředěné buněčné suspenze. Inkubace proběhla 5 dní v termostatu v šikmé poloze při 37°C, při 100% vlhkosti a v atmosféře obsahující 5% CO₂.

Tabulka 5: Ředění kovů pro test LTT-MELISA® (TK – tkáňová voda):

KOVY	STOCK ROZTOK	PRACOVNÍ ROZTOK
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	1 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
CH_3COOAg	1 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
$\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$	5 mg/1ml	5 μl SR + 19,5 ml TK
$\text{CdCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1,25 mg/2ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
$\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	2 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
$\text{CrCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	1 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$	1 mg/1ml	10 μl SR + 9,9 ml TK
Fe_2O_3	1 mg/1ml	5 ml SR
HgCl_2	1 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
Octan fenylrtuťnatý	1 mg/10ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
CH_3HgCl	1 mg/2ml	10 μl SR + 9,9 ml TK
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{HgCl}$	1 mg/1ml	5 μl SR + 9,95 ml TK
Thiomersal	1 mg/10ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
MoO_3	1 mg/1 ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
$\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	1 mg/1ml	1 ml SR + 4 ml TK
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	5 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
PdCl_2	1,25 mg/1ml	50 μl SR + 4,5 ml TK
$\text{NH}_4\text{PtCl}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1 mg/2ml	1 ml SR + 4 ml TK
$\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1 mg/1ml	5 ml SR
TiO_2	5 mg/10 ml	5 ml SR
$\text{ZnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$	1 mg/1 ml	5 ml SR

Po 5 dnech byla buněčná suspence přenesena na novou desku (Nunc, Dánsko). Do každého vzorku bylo přidáno 30 μl ^3H -thymidinu (ÚVVVR, Řež) naředěného v médiu RPMI 1640 (Vincos, BLR) tak, aby 5 ml média obsahovalo 4 MBq ^3H -thymidinu. Po 4 hodinách inkubace v termostatu při 37°C, při 100% vlhkosti a v atmosféře obsahující 5% CO_2 byly vzorky sklizeny automatickým buněčným harvestorem (Inotech, Švýcarsko) na filtrační papír Filtermat A (Wallac, Finsko), zataveny s tuhým scintilačním roztokem Meltilex A (Wallac, Finsko) a odečteny v přístroji Microbeta (LKB/Wallac, Finsko). Tato část vyšetření proběhla na izotopovém pracovišti MBÚ AV ČR.

Proliferační reakce po stimulaci lymfocytů kovy byla porovnána s nestimulovanou reakcí a hodnocena stimulačním indexem (SI), který byl pro kontrolu porovnáván se SI pozitivní kontroly.

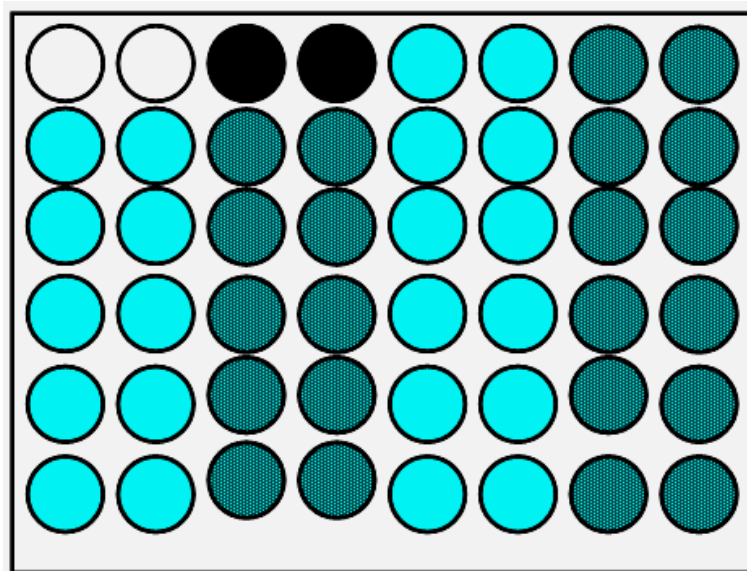
$$\text{SI} = \frac{\text{stimulovaná kultura}}{\text{průměr nestimulovaných hodnot}} \text{ (cpm)}$$

SI < 2,0 byl hodnocen jako negativní reakce

SI = 2,0–5,0 byl hodnocen jako pozitivní reakce

SI > 5,0 byl hodnocen jako silně pozitivní reakce

cpm - výsledné hodnoty měření inkorporace ^3H -thymidinu ve vzorcích za minutu.



Obrázek 15: Rozmístění jednotlivých vzorků na desce u metody LTT-MELISA®.

- Negativní kontrola - 100 μ l tkáňové vody/jamku (ÚMG Praha)
- Pozitivní kontrola - PWM (Sigma) - 50 μ l roztoku/jamku (20 μ g/ml)
- ● Vzorky s kovovými antigeny (koncentrace 1:1 a 1:2):
 - CH₃COOAg (Sigma)
 - Al₂(SO₄)₃ (Sigma)
 - Na₃Au(S₂O₃)₂ (Chemotechnique Diagnostics AB, Švédsko)
 - CdCl₂ x 2H₂O (Sigma)
 - CoCl₂ x 6H₂O (Sigma)
 - CrCl₃ x 6H₂O (Sigma)
 - CuSO₄ x 5H₂O (Sigma)
 - Fe₂O₃ (Sigma)
 - HgCl₂ (Sigma)
 - Octan fenylrtuťnatý (Sigma)
 - CH₃HgCl (Johnson Matthey, NSR)
 - CH₃CH₂HgCl (Johnson Matthey, NSR)
 - Thiomersal (Loba Chemie, Rakousko)
 - MoO₃ (Sigma)
 - NiCl₂ x 6H₂O (Sigma)
 - Pb(NO₃)₂ (Sigma)
 - PdCl₂ (Sigma)
 - NH₄PtCl₄ x 2H₂O (Sigma)
 - SnCl₂ x 2H₂O (Sigma)
 - TiO₂ (Sigma)
 - ZnSO₄ x 5H₂O (Sigma)

3.2.4 Histologické vyšetření

Histologické vyšetření bylo provedeno z tkáně získané probatorní excizí v lokální anestézii Supracain 4% (Zentiva). Místo odběru bylo zpravidla z klinicky nejpostiženějších míst v dutině ústní. Odebraná tkáň byla uložena do roztoku 10% formolu a odeslána k histologickému vyšetření. Nádobka s materiálem byla označena průvodním listem – jménem pacienta, rokem narození, odesílajícím zařízením a klinickou diagnózou.

Vzorky byly fixované v 10% formolu, dehydratované, zalité do parafinu, nakrájené na 5 mikrometrů silné řezy a obarvené hematoxylin-eosinem. Diagnostika OLR a OLP byla provedena v souladu s kritérii WHO.

V indikovaných případech byla provedena přímá imunoflorescence. Neprodleně po biopsii byla tkáň zmrazena ponořením na 5 minut do petroléteru (-20°C) a následně transportována k analýze v uzavřené termosce se suchým ledem, vzorky byly uchovány za teploty -20°C a následně zpracovány v kryostatu (-25°C) a označeny králičími polyklonálními protilátkami anti-human C3, anti-human Fibrinogen, anti-human IgM, anti-human IgG, anti-human IgA (DAKO Denmark). Biopsie a histologické zpracování bylo prováděno ve spolupráci s následujícími odděleními 1. LF UK a VFN v Praze: s parodontologií Ústavu klinické a experimentální stomatologie, s Ústavem patologie a s Dermatovenerologickou klinikou.

3.3 Statistická analýza dat

Statistické hodnocení výsledků bylo provedeno pomocí Fisherova přímého exaktního testu. Pro test nezávislosti kvalitativních znaků byl použit chí-kvadrát test dobré shody v kontingenční tabulce. Statistické testy byly prováděné na hladině významnosti $p=0,05$. Technicky byly testy zpracovány pomocí statistických funkcí a analytického doplňku programu Microsoft Office Excel 2007/2010.

4 Výsledky

Na základě klinického obrazu byla stanovena pracovní diagnóza orální lichenoidní reakce ve 46 případech (61 %), orální lichen planus v 10 případech (13 %), deskvamativní gingivitida (na podkladě OLP nebo slizničního pemfigoidu) v 11 případech (15 %), morsicatio buccarum v 5 případech (7 %) a leukoplakie ve 3 případech (4 %). Diagnóza OLR byla současně v koincidenci s Melkersson-Rosenthalovým syndromem v jednom případě a s dlaždicobuněčným karcinomem v druhém případě (**Tabulka 6**).

Symptom bíle plochy se vyskytoval nejčastěji na sliznicích tváře (89 %) a v sestupném pořadí také na sliznici jazyka (63 %), gingivy (25 %) a patra (8 %) (**Tabulka 7**). Postižení sliznic bylo ve většině případů jednostranné, případně difúzní a stranově asymetrické (56 %). Téměř v polovině případů (20 %) stranově symetrického postižení sliznic (44 %) nebylo možné vyloučit vliv oboustranně přítomného zubního materiálu (**Tabulka 8, Obrázek 16**).

Přímý kontakt mezi zubním materiálem a slizniční lézí byl zjištěn u 52 (69 %) pacientů. U 33 pacientů se slizniční změny vyskytovaly pouze v místě přímého kontaktu se zubním materiálem a u 19 pacientů afekce přesahovaly přímý kontakt se zubním materiálem (**Tabulka 9, Obrázek 16**). Nejčastějším zubním materiálem v přímém kontaktu byl zubní amalgám, následovaný slitinami obecných kovů a drahokovů (**Tabulka 10**).

Histologický nález ve většině případů byl kompatibilní s OLR (63 %). V sestupném pořadí následoval OLP (24 %), leukoplakie (11 %), benigní slizniční pemfigoid (4 %). Nález orofaciální granulomatózy a dlaždicobuněčného karcinomu byl současně v koincidenci s nálezem OLR (**Tabulka 11**).

Zvýšené hodnoty galvanických proudů a napětí byly naměřeny u 34 ze 75 pacientů (45 %). Hodnoty proudu a napětí se pohybovaly v rozmezí 5 – 50 mikroampér a 150 – 400 milivoltů. V jednom případě byly zjištěny hodnoty proudů mimo měřitelný rozsah (> 50 mikroampér) a byla tak zapsána nejvyšší měřitelná hodnota. Průměrná hodnota proudů a napětí byla 12,6 mikroampéru a 186 milivoltů.

Tabulka 6: Předběžná pracovní diagnóza (n=75):

	OLR			OLP	Deskvamativní gingivitida**	Morsicatio buccarum	Leukoplakie
	Počet	1xSCC*	1xMRS*				
Počet	44	1xSCC*	1xMRS*	10	11	5	3
%	58,7 %	1,3 %	1,3 %	13,3 %	14,7 %	6,7 %	4,0 %

* Současný nález s OLR

(MRS – Melkersson-Rosenthalův syndrom; SCC – dlaždicobuněčný karcinom)

** Deskvamativní gingivitida na podkladě OLP, OLR nebo slizničního pemfigoidu

Tabulka 7: Lokalizace slizničních lézí v dutině ústní (n=75):

	Tvář	Jazyk	Gingiva	Patro
Počet	67	47	19	6
%	89,3 %	62,7 %	25,3 %	8,0 %

Tabulka 8: Stranová souměrnost postižení sliznic (n=75):

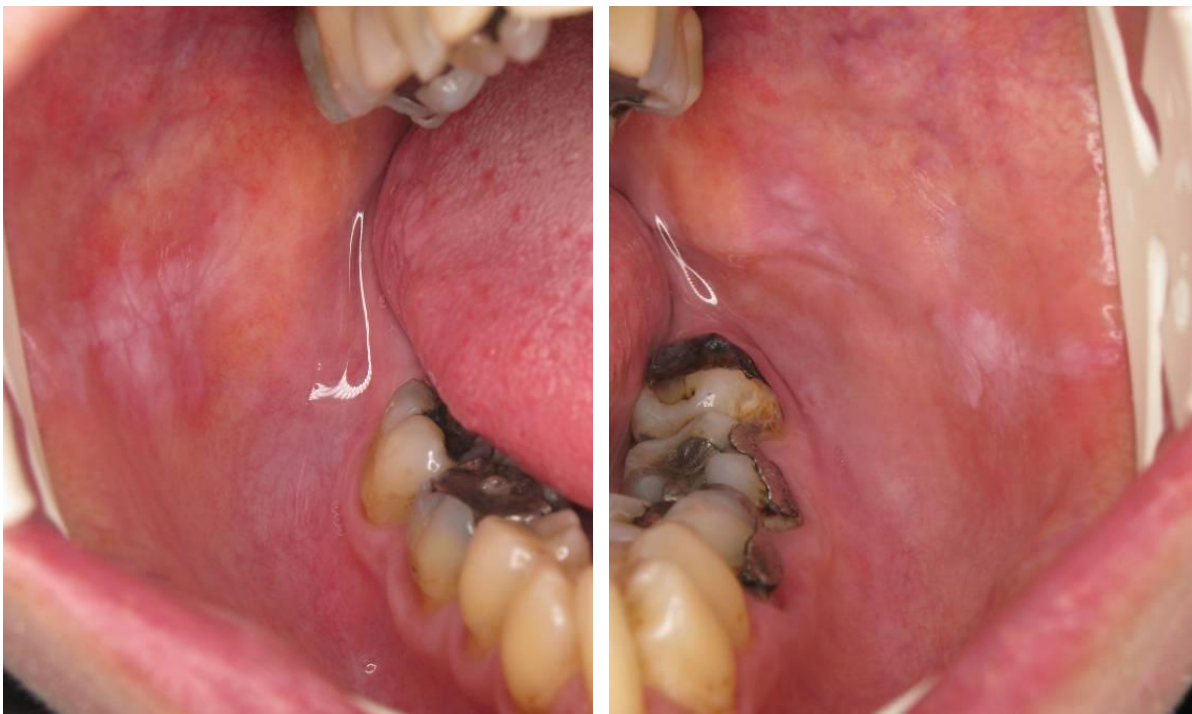
	Oboustranně symetrické		Jednostranné
		Zubní materiál*	
Počet	18	15	42
%	24,0 %	20,0 %	56,0 %

* Oboustranně symetrický také jeden typ zubního materiálu

Tabulka 9: Přímý kontakt mezi slizniční lézí a zubním materiálem (n=75):

	ANO		NE
	Úplný	Částečný*	
Počet	33	19	23
%	44,0 %	25,3 %	30,7 %

* Slizniční léze se nacházeli také i mimo přímý kontakt se zubním materiálem



Obrázek 16: Stranově symetrické léze, částečný přímý kontakt se zubním materiálem u 44leté pacientky. Lichenoidní kresba na levé straně (pravé fotce) je v přímém kontaktu se zubním materiálem (amalgámovou výplní); na pravé straně je v nepřímém kontaktu.

Tabulka 10: Zubní materiály v přímém kontaktu se slizniční lézí (n=52):

Materiál	Zubní amalgám	Obecný kov	Drahokov
Počet	35	12	8
%	67 %	23 %	15 %

Tabulka 11: Histopatologický nález (n=66):

	OLR			OLP	Leukoplakie	Pemfigoid**
Počet	45	1x SCC*	1x OFG*	17	8	3
%	60,0 %	1,3 %	1,3 %	22,7 %	10,7 %	4,0 %

* Současný nález s OLR

(OFG – orofaciální granulomatóza; * SCC – dlaždicobuněčný karcinom)

** Benigní slizniční pemfigoid

Vyšetření epikutánními testy absolvovalo 57 pacientů (76 %) ze 75. Zbýlých 18 (24 %) osob se nedostavilo k vyšetření, nejčastějším důvodem byla časová náročnost zákroku. Ve vyšetřené skupině (n=57) byla zjištěna pozitivní reakce u 31 (54 %), iritační reakce u 2 (4 %) a negativní reakce u 24 (42 %) pacientů.

Vyšetřením testem LTT-MELISA® byla zjištěna reakce na antigeny kovů u 70 (93 %) pacientů, zatímco lymfocyty u 5 (7 %) pacientů na kovy zvýšenou proliferací nereagovaly.

Průměrná doba sledování skupiny pacientů (n=75) se symptomem bílé plochy byla 34 měsíců. Nejkratší délka sledování byla 12 měsíců a nejdelší 48 měsíců. Z dalšího hodnocení bylo vyřazeno 9 pacientů: 7 pacientů užívajících systémové glukokortikoidy, 1 pacient s lékovými interakcemi a 1 případ dlaždicobuněčného karcinomu zachyceného při vstupním vyšetření (53letá pacientka – případ popsán na dalších stránkách). Odstranění nežádoucích zubních materiálů bylo provedeno ve 47 % úplně a v 26 % alespoň částečně. Úplně neošetřených zůstalo 27 % pacientů. V hodnocené skupině pacientů (n=66) bylo po dobu studie pozorováno (**Tabulka 12**):

- **zlepšení stavu** u 45 pacientů – u 42 případů po odstranění nežádoucích zubních materiálů (27x úplné odstranění a 15x částečné odstranění) (**Obrázek 17 – Obrázek 21**) a 3 případy spontánního zlepšení bez jakéhokoliv ošetření. Poměr ošetřených a neošetřených pacientů byl 93 : 7
- **žádná změna**, obtíže stejné intenzity a charakteru u 19 pacientů – 6 případů po odstranění nežádoucích zubních materiálů (4x úplné odstranění a 2x částečné odstranění) a ve 13 případech bez odstranění nežádoucích zubních materiálů. Poměr ošetřených a neošetřených byl 32 : 68
- **zhoršení zdravotního stavu** bylo pozorováno u 2 pacientů – 2 případy neošetřených pacientů, u kterých došlo ke vzniku dlaždicobuněčného karcinomu. Ve skupině ošetřených pacientů s odstraněním nežádoucích zubních materiálů nebyl pozorován ani jeden případ zhoršení (**Obrázek 22 – Obrázek 24**). Poměr ošetřených a neošetřených byl 0 : 100

Ve skupině ošetřených pacientů (úplně a částečně) bylo pozorováno zlepšení v 87,5 % (42 ze 48). Z toho ve 14 (33 %) případech došlo k úplnému vymizení slizničních lézí. Ve skupině neošetřených pacientů bylo pozorováno zlepšení v 16,7 % (3 z 18). Z toho úplné vyhojení bylo pozorováno ve 2 případech. Četnost zlepšení zdravotního stavu byla ve skupině ošetřených pacientů statisticky velmi významně vyšší než ve skupině pacientů neošetřených ($p < 0,001$) (**Tabulka 12**).

Zlepšení zdravotního stavu ve skupině ošetřených pacientů bylo analyzováno s ohledem na přímý kontakt se zubním materiálem, na symetričnost postižení sliznic a na přítomnost galvanického článku (**Tabulka 13**). Souvislost zlepšení zdravotního stavu a sledovaných ukazatelů nebyla pro symetričnost postižení a přítomnost galvanického článku statisticky významná, přímý kontakt se zubním materiálem se blížil hranici statistické významnosti ($p = 0,0536$).

Přítomnost galvanického článku v sledovaném souboru (34 ze 75 pacientů) a v ošetřené skupině (23 ze 48 pacientů) byla signifikantně častější oproti údajům v běžné populaci podle Snydera (1987) (68 ze 16 929) (Snyder 1987). Zjištěný rozdíl byl statisticky významný (**Tabulka 13**).

Tabulka 12: Změna zdravotního stavu a odstranění nežádoucích zubních materiálů:

Ošetření	Zlepšení	Stejně nebo Horší	Celkem
Úplně	27 (13 ⁺)	4	31 (47 %)
Částečně	15 (1 ⁺)	2	17 (26 %)
Neošetřen	3 (2 ⁺)	15	18 (27 %)
Glukokortikoidy*	7	-	-
Léky**	1	-	-
SCC***	-	1	-

* Klinicky úplně zhojeno

* Pacienti léčeni systémovými glukokortikoidy

** Případy lékových interakcí

*** Záchyt maligních změn při vstupním vyšetření

Fisherův přímý exaktní test $p < 0,001$

Tabulka 13: Skupina ošetřených pacientů podle kontaktu se zubním materiálem, podle postižení sliznic a podle hodnot galvanických proudů:

Přímý kontakt	Zlepšení	Stejně nebo Horší	Celkem
Úplný	22	3	25 (52 %)
Částečný*	10	0	10 (21 %)
Bez kontaktu	10	3	13 (27 %)
			48 (100 %)

* Slizniční léze se nacházejí také i mimo přímý kontakt se zubním materiálem

Fisherův přímý exaktní test $p = 0,0536$

Postižení sliznic	Zlepšení	Stejně nebo Horší	Celkem
Oboustranně symetrické	17 (7*)	3	20 (42 %)
Jednostranné	25	3	28 (58 %)
			48 (100 %)

* Oboustranně symetrický byl také zubní materiál

Fisherův přímý exaktní test $p = 0,3042$

Galvanický článek	Zlepšení	Stejně nebo Horší	Celkem
Zvýšené hodnoty	22	1	23 (48 %)
Fyziologické hodnoty	20	5	25 (52 %)
			48 (100 %)

Fisherův přímý exaktní test $p = 0,099$

Galvanický článek	Zvýšené hodnoty	Fyziologické hodnoty	Celkem
Sledovaný soubor	34 (45 %)	41	75
Ošetřená skupina	23 (48 %)	25	48
Běžná populace*	68 (0,4 %)	16 860	16929

* Podle Snyder (1987)

χ^2 test $p < 0,001$



Obrázek 17: Stranově asymetrické – jednostranné postižení sliznic a úplný přímý kontakt se zubním materiálem u 63leté ženy s OLR. Pacientka je celkově zdravá, neužívá žádné léky, nekuřačka, bez kožních projevů. Epikutánní testy a test LTT-MELISA® negativní. Byl zjištěn galvanický článek o intenzitě 20 μ A a 300mV. Stav před (a, c, e) a po ošetření (b, d, f).



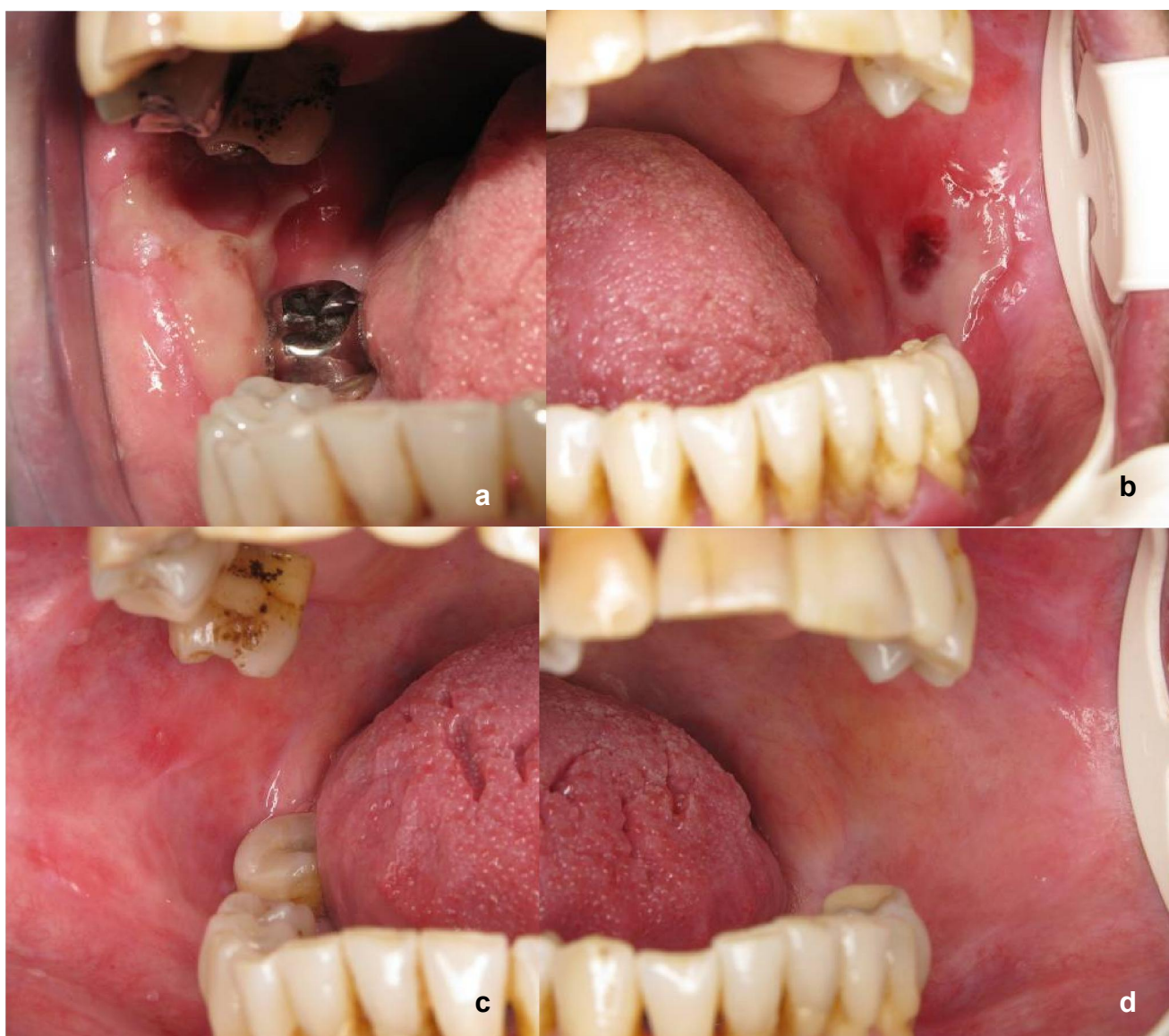
Obrázek 18: Stranově asymetrické – difúzní postižení sliznic a neúplný přímý kontakt se zubním materiálem u 68leté ženy. Pacientka je celkově zdravá, neužívá žádné léky, nekuřačka, bez kožních projevů. Léčba lokálními kortikoidy je bez efektu.

V eepikutánních testech reakce na zlato ++, nikl +, euxyl +, hydroquinon +, Zn iritační reakce.

LTT-MELISA® test zvýšená reakce na rtuť (187) a nikl (3,3). Histologický nález a přímá imunoflorescence připouští jak diagnózu lichen planus tak i slizničního pemfigoidu. Zubní hygiena je značně ztížena vzhledem k odlučování slizničního epitelu při mechanické námaze viz Obrázek 19.



Obrázek 19: Pacientka z Obrázku 18. Při lehkém mechanickém dráždění vznikají puchýře, které se záhy plní krvavým exsudátem.



Obrázek 20: Pacientka z Obrázku 18. Stav tvářových sliznic před (a, b) a po (c, d) odstranění nežádoucích zubních materiálů.



Obrázek 21: Pacientka z Obrázku 18. Okluzní pohled na horní a dolní čelist. Stav před (a, b), v průběhu (c, d) a po ošetření (e, f). V průběhu odstranění nežádoucích zubních materiálů se difúzní postižení postupně lokalizuje ke zbylým materiálům a po jejich odstranění úplně vymizí. Pacientka neužívá lokální či systémové glukokortikoidy, či jiná imunosupresiva.

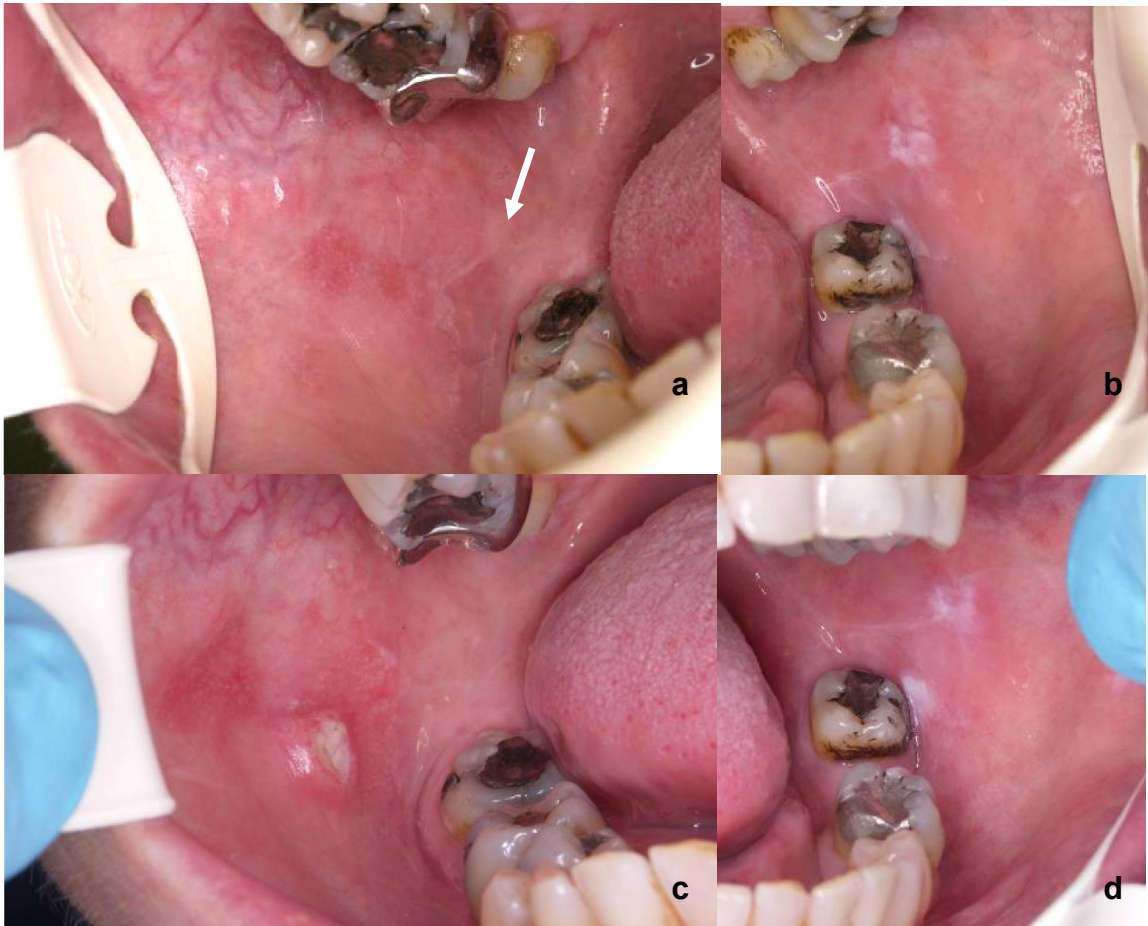
V průběhu trvání studie byly zachyceny celkem tři případy dlaždicobuněčného karcinomu (4%), dvakrát na podkladě OLR a jedenkrát na podkladě leukoplakie:

- 1) 73letá pacientka: Malignizace se vyvinula na podkladě dříve diagnostikované leukoplakie jazyka s lehkými dysplastickými změnami. Trvání původního onemocnění bylo 5 let. Pacientka měla v dutině ústní jak amalgamové výplně, tak fixní protetické náhrady z drahokovové slitiny Aurixu L opatřené standardním metakrylátovým plastem. Epikutánními testy byla diagnostikována reakce oddálené přecitlivělosti na **hydrochinon** +. V testu LTT-MELISA® byla zjištěna zvýšená reakce na **paládium** (6.5), **rtuť** (3) a **zlato** (2.4). Rok po vyšetření byl při pravidelné dispenzarizaci na oddělení sliznic zachycen středně diferencovaný invazivní dlaždicobuněčný karcinom. Odstranění nežádoucích dentálních materiálů nebylo provedeno (**Obrázek 22**)



Obrázek 22: Stranově asymetrické difúzní slizniční postižení, neúplný přímý kontakt se zubním materiálem u 73leté pacientky. Epikutánními testy byla zjištěna reakce oddálené přecitlivělosti na hydrochinon +. V testu LTT-MELISA® byla zjištěna zvýšená reakce na paládium (6.5), rtuť (3) a zlato (2.4).

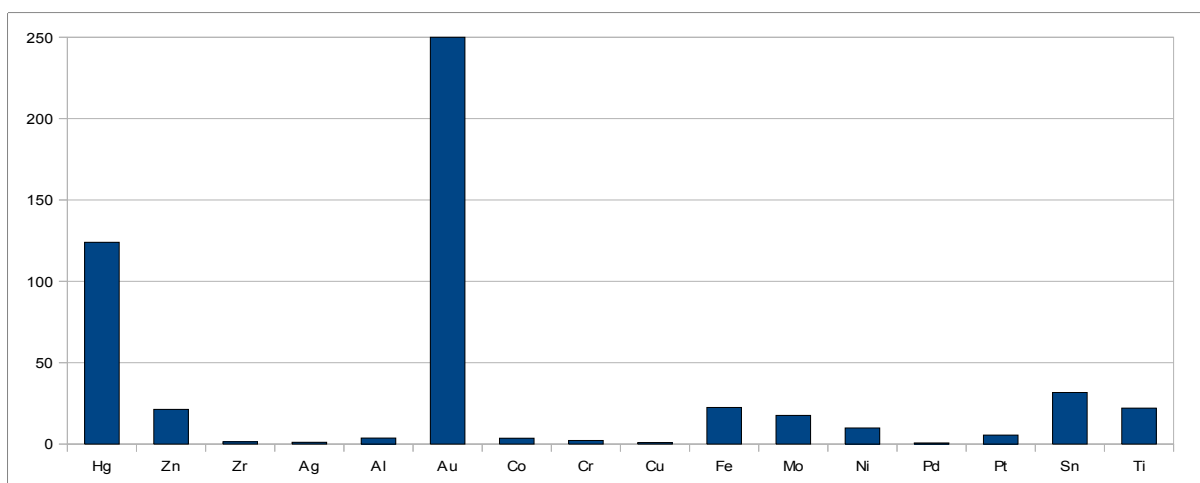
- 2) 55letá pacientka: Malignizace se realizovala na podkladě OLR. Trvání původního onemocnění bylo 4 roky. Slizniční změny se vyskytovaly pouze v místech přímého kontaktu s amalgámovými výplněmi (**Obrázek 23**). Epikutanními testy zjištěna reakce na thiosíran sodno **zlatitý** +++ a kovovou **rtuť** ++. Pomocí testu LTT-MELISA® byly zjištěny nejvyšší hodnoty stimulačního indexu u **zlata** (250) a u chloridu **rtuťnatého** (123.7) (**Tabulka 14**). Pacientce bylo doporučeno odstranit amalgamové výplně. Při kontrolním vyšetření po jednom roce bylo zjištěno, že ošetření nebylo provedeno a pacientka byla pro susp. malignitu v dutině ústní odeslána na specializované pracoviště. Histologicky byl potvrzen invazivní dobře diferencovaný částečně rohovějící dlaždicobuněčný karcinom. V současnosti je pacientka v onkologické remisi onemocnění a další spolupráci se doposud nepodařilo navázat
- 3) 53letá pacientka: Malignizace podobně jako u předchozí pacientky proběhla na podkladě dříve diagnostikované OLR. Původní onemocnění trvalo přibližně 15 let a pacientka se velice nepravidelně dostavovala k dispenzarizaci. Při prvním vyšetření na našem oddělení bylo zjištěno, že slizniční změny se nacházejí v místech přímého kontaktu s amalgámovou výplní (**Obrázek 24**). Pacientka byla zároveň odeslána na specializované pracoviště pro podezření na malignitu v dutině ústní. Histologicky byl zjištěn invazivní středně diferencovaný výrazně rohovějící dlaždicobuněčný karcinom. V současnosti je pacientka v onkologické remisi onemocnění a v původním vyšetřování snášenlivosti zubních materiálů se pokračuje



Obrázek 23: (a, b) Stranově symetrické léze a úplný přímý kontakt se zubním materiálem u 55leté pacientky. Slizniční změny jsou v přímém kontaktu se zubním materiálem (amalgámovou výplní). Bílou šipkou je vyznačená jizva po provedené biopsii.

(c, d) Kontrolní vyšetření po jednom roce u pacientky z Obrázku 23. Pacientka je dosud bez doporučeného ošetření. Na pravé straně (levé fotce) suspektní malignita. Histologicky byl zjištěn invazivní dobře diferencovaný částečně rohovějící dlaždicobuněčný karcinom.

Tabulka 14: Hodnoty stimulačního indexu LTT-MELISA® u pacientky z Obrázku 23. Nejvyšší hodnoty stimulačního indexu byly zjištěny u zlata (250) a rtuti (124).





Obrázek 24: Stranově symetrické léze a úplný přímý kontakt se zubním materiálem u 53leté pacientky. Slizniční změny jsou v přímém kontaktu se zubním materiálem (amalgámovou výplní). Pacientka se dostavila ke vstupnímu vyšetření pro výrazné zhoršení stavu. Histologicky byl zjištěn invazivní středně diferencovaný výrazně rohovějící dlaždicobuněčný karcinom.

5 Diskuse

Po mnoho let se předpokládalo, že zubní materiály nemají téměř žádné nežádoucí účinky kromě zcela výjimečných případů alergické reakce (Frykholm a kol. 1969; Ido a kol. 2002). Avšak až nástup moderních stomatologických materiálů dokázal plnohodnotně nahradit kovové zubní materiály a umožnit tak širší studium této problematiky. Předpokládaná nízká incidence nežádoucích účinků, přibližně jeden případ na 700 – 2500 ošetření, neumožňuje ošetřujícímu lékaři získat praktické zkušenosti a ve výsledku může vést k podceňování či naopak k přeceňování rizik (Hensten-Pettersen 1992) (Mjør 1992). Některé historicky používané zubní materiály neprošly náročným procesem testování a schvalování s ohledem na hodnocení možných zdravotních rizik (Anusavice a Ralph 2003). Další sledování zubních materiálů používaných v klinické praxi je omezené nebo téměř žádné a neumožňuje tak vyhodnocení možných ojedinělých reakcí citlivých osob (Geurtsen 2003).

Za nejdůležitější faktor pro biokompatibilitu materiálů se považuje jejich odolnost vůči degradaci. Uvolněné látky a korozní produkty jsou obvyklou příčinou zánětlivé odpovědi organismu na chemicko-iritačním, toxickém či alergickém podkladě. Nejlépe popsanou formou nesnášenlivosti zubních materiálů jsou lokální změny na sliznicích dutiny ústní v jejich těsné blízkosti (Anusavice a Ralph 2003).

Tato studie si kladla za cíl vyhodnotit souvislost mezi vznikem bílé plochy na sliznicích v dutině ústní (lichenoidní léze, leukoplakie atp.) a možným drážděním zubními materiály.

Ve vyšetřované skupině pacientů výrazně převažovalo zastoupení žen (84 %) oproti mužům (16 %). Tento poměr je ve shodě s obdobnými studiemi autorů Issa a kol. (2005), Laeijendecker a kol. (2004) a Ostman a kol. (1996). Osm osob bylo vyřazeno pro nemožnost objektivně stanovit efekt odstranění zubních materiálů a jeden pacient byl vyřazen z důvodu nalezené lékové interakce.

Lokalizace postižení byla podobná s pozorováními jiných autorů, kdy nejčastěji byli postižené sliznice v oblasti tváře (cca 90 %), jazyka (cca 60 %) a gingivy (18-31 %) (Dunsche a kol. 2003; Issa a kol. 2005). Ve shodě s jinými publikacemi byli slizniční léze nejčastěji v souvislosti se zubním amalgamem (67 %). V sestupném pořadí pak následovaly slitiny obecných (23 %) a ušlechtilých (15 %) kovů (Ostman a kol. 1996; Laeijendecker a kol. 2004; Issa a kol. 2005).

Navržené ošetření bylo provedeno pouze v polovině případů (47 % úplných ošetření). Mezi nejčastější důvody úplné či částečné nespolupráce byla udávaná nedůvěra v navržené ošetření, finanční náročnost terapie a nedostatečné technické zázemí odesílajícího lékaře. V případech, kdy ošetřující lékař odmítl provést navrženou terapii, bylo pacientům navrženo ošetření na našem pracovišti. Míra spolupráce byla výrazně menší oproti zahraničním studiím (90–100 %) a to navzdory pravidelným kontrolám a motivacím pacientů (Ostman a kol. 1996; Dunsche a kol. 2003; Issa a kol. 2005).

Ve skupině ošetřených pacientů (úplně a částečně) bylo pozorováno zlepšení v 87,5 % a nebyl pozorován ani jeden případ zhoršení. Z toho úplné vymizení slizničních lézí bylo klinicky pozorováno v 1/3 případů (**Tabulka 12**). Pozorovaná míra a kvalita zlepšení je v souladu s předešlými publikacemi, kdy zlepšení bylo pozorováno v 89–98 % případů a úplné vyhojení u 1/3 až 2/3 pacientů (Ostman a kol. 1996; Dunsche a kol. 2003; Laeijendecker a kol. 2004; Issa a kol. 2005). Klinicky významná je nejen kvantitativní redukce počtu lézí, ale také kvalitativní změna postižení sliznic v méně závažné formy (např. erozivní v retikulární).

Ostman a kol. (1996) pozorovali zlepšení stavu významně častěji ve skupině pacientů s přímým kontaktem zubního materiálu. Naše pozorování bylo na hranici statistické významnosti. Tento částečný rozdíl může být způsoben jiným zařazením pacientů s několika slizničními lézemi a různou mírou kontaktu se zubním materiálem (**Obrázek 16**). V dalších studiích bude proto vhodné provést také hodnocení z pohledu jednotlivé slizniční léze a nejen z pohledu pacienta (Dunsche a kol. 2003).

Přítomnost zvýšených hodnot galvanického článku byla v celém sledovaném souboru 45 %, v ošetřené skupině pacientů 48 %. Výsledky z obdobných studií nejsou k dispozici pro absenci měření galvanického článku. Zjištěný výskyt byl významně častější při porovnání s výskytem v běžné populaci 0,4 % (Snyder 1987). V současnosti je vztah mezi zvýšenými hodnotami galvanického článku a slizničními změnami některými autory odsouván do pozadí a větší význam je připisován přecitlivělosti oddáleného typu (Ismail a kol. 2007; Vokurka a kol. 2011). Podle našeho názoru však z pohledu etiopatogeneze nelze význam galvanického článku podceňovat. Zvýšené hodnoty proudů a napětí jsou objektivním znakem probíhající elektrochemické koroze. Zvýšené uvolňování kovových elementů do okolí resp. přilehlých tkání může přispívat jak k lokální iritaci, tak i k zvýšenému riziku senzibilizace u predisponovaných jedinců (Walker a kol. 2003).

Za závažnou klinickou komplikací lze považovat výskyt malignit, které byly pozorovány pouze v neošetřené skupině pacientů. V podobných publikacích není tato komplikace běžně uváděna. Jeden raritní případ udává Ostman a kol. (1996). Porovnání s těmito publikacemi není ale relevantní vzhledem k absenci neošetřené skupiny pacientů (Ostman a kol. 1996; Dunsche a kol. 2003; Issa a kol. 2005). Maligní transformace OLP je v současnosti považována za kontroverzní a studie udávají roční incidenci v intervalu 0,04 – 1,94 % (Vokurka a kol. 2011). Za rizikové se považují zejména erozivní, atrofizující a plakovité formy onemocnění. Van der Meij a kol. (2007) rozdělili OLP na základě klinických a histopatologických kritérií na OLP a OLR. Maligní transformaci pozoroval pouze ve skupině OLR a její incidence byla 0,71 % ročně. To představuje 142x větší riziko než v běžné populaci (van der Meij a kol. 2007). Tyto výsledky jsou pak srovnatelné s námi prezentovanou studií. Ve sledovaném období 4 let byly zachyceny celkem tři případy (4 % – 3 ze 75) malignizace, které tak představují 1 % malignizace ročně. V námi pozorovaných případech nelze zcela vyloučit souvislost mezi chronickou iritací netolerovaným zubním materiálem, vznikem OLR a její následnou malignizací.

6 Závěry

- V souboru vyšetřených pacientů s rohovějícími změnami na sliznicích dutiny ústní převládali pacienti s diagnózou OLR
- Zjistili jsme, že kovové dentální materiály se mohou významně podílet na rozvoji OLR na základě těchto výsledků:
 - Odstranění nežádoucích dentálních materiálů z dutiny ústní vedlo ke zlepšení u téměř 90 % pacientů a u žádného ošetřeného pacienta nedošlo ke zhoršení zdravotního stavu
 - U pacientů byla prokázána souvislost s působením kovů jednak epikutánními testy, ve kterých na kovy v dutině ústní reagovala více než polovina vyšetřených, a hlavně testem LTT-Melisa®, ve kterém reagovalo na kovy více než 90 % pacientů
 - Téměř 70 % pacientů mělo přímý kontakt OLR s kovy, na které reagovali v testech
 - Nejčastěji se vyskytujícím dentálním materiálem, na který pacienti reagovali a který byl v kontaktu s lézemi, byl dentální amalgam, ale v menší míře též slitiny obecných kovů a drahokovové slitiny
 - Výskyt galvanického článku v dutině ústní byl zaznamenán statisticky významně častěji ve vyšetřované skupině pacientů v porovnání s jeho výskytem v běžné populaci. Nelze tedy vyloučit vliv galvanického článku na etiopatogenezi slizničních onemocnění
- Navržená terapie, odstranění nežádoucích zubních materiálů, nebyla dostupná až pro polovinu pacientů. Nedostupnost ošetření byla způsobena:
 - nedůvěrou v navržené ošetření
 - finanční náročností
 - nedostatečnými technickými možnostmi a dovednostmi odesílajícího lékaře

- Lichenoidní změny na sliznicích dutiny ústní v kontaktu s kovy, na které organismus pacienta reaguje, se jeví jako silná prekanceróza. Ve skupině 75 pacientů s rohovějícími lézemi na sliznicích dutiny ústní byly zachyceny tři pacientky, u kterých se vyvinul karcinom v dutině ústní v místech kontaktu s kovovým dentálním materiálem. Další studium této problematiky se jeví proto víc než významné.

6.1 Doporučení pro praxi

Předložená disertační práce poukazuje na lokální projevy v dutině ústní v asociaci s možnou nesnášenlivostí zubních materiálů. Obtíže jsou přítomné zejména v ženské populaci a mezi netolerované zubní materiály patří téměř výhradně kovové slitiny, nejčastěji dentální amalgam. Odstranění nežádoucích materiálů vedlo k zlepšení zdravotního stavu u téměř 90 procent pacientů. Zhoršení bylo pozorováno pouze v neošetřené skupině pacientů a souviselo s malignizací původního onemocnění.

Pacienti s příznaky bílé plochy na sliznicích dutiny ústní by proto měli absolvovat klinické vyšetření dutiny ústní obohacené o měření galvanických jevů a detekci složení materiálů v dutině ústní (pokud není známo, které slitiny byly použity, lze využít hmotovou spektrometrii, kdy na nový brousek známého složení, např. arkansaský kámen, se nanese vzorek slitiny přebroušením v ústech a následně se vyhodnotí jeho složení) a dále vyšetření reakce organismu na kovy (epikutánní testy a test LTT-Melisa®). Při zjištění reakce na kovy je vhodné odstranit tyto kovy z úst zvláště, pokud jsou v kontaktu se změnami na sliznicích, pacienty kontinuálně sledovat a zvát na pravidelné recally.

Pokud je vyšetření negativní, doporučujeme pravidelnou dispenzarizaci pacientů nejméně v ročních intervalech a vyšetření v případě potřeby opakovat. Z preventivních důvodů lze doporučit odstranění kovových slitin z míst, která jsou v přímém kontaktu s lézemi, kde mohou přispívat k dlouhodobé iritaci kvalitativně změněných tkání a jejich případné maligní transformaci.

Významná je odborná erudice praktických zubních lékařů. Na základě našich zkušeností nelze podceňovat význam kasuistických sdělení, která pro praktické zubní lékaře představují jakýsi „hmatatelný důkaz“. Souvislost mezi zlepšením orální

lichenoidní reakce a nekovovou sanací lze v současnosti považovat za součást medicíny založené na důkazech (Evidence-Based Medicine).

Odstranění příčinných zubních materiálů je symptomatické a neřeší primární příčinu vzniku onemocnění. Primární prevencí je předcházení poškození chrupu a to zejména zubním kazem, který postihuje téměř celou část populace. Pro ošetření volíme zubní materiály, které jsou mimo jiné také co nejvíce biokompatibilní a korozivzdorné. V případě vzniku projevů nesnášenlivosti na zubní materiál je nutný včasný terapeutický zásah, poučení pacienta o povaze onemocnění a možnostech léčby. Nedílnou součástí preventivních opatření je dispenzarizace pacientů s onemocněním nereagujícím na dosavadní terapii.

7 Použitá literatura

ADA (2003). "Dental mercury hygiene recommendations." J Am Dent Assoc **134**(11): 1498-1499.

Ahlgren C., Ahnide I., Bjorkner B., Bruze M., a kol. (2002). "Contact allergy to gold is correlated to dental gold." Acta Derm Venereol **82**(1): 41-44.

Alanko K., Susitaival P., Jolanki R. a Kanerva L. (2004). "Occupational skin diseases among dental nurses." Contact Dermatitis **50**(2): 77-82.

Allam J. P., Novak N., Fuchs C., Asen S., a kol. (2003). "Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεpsilonR1 expression." J Allergy Clin Immunol **112**(1): 141-148.

Anusavice K. J. a Ralph W. P. (2003). Phillips' science of dental materials, Saunders.

Arvidson K. a Johansson E. G. (1985). "Galvanic currents between dental alloys in vitro." Scand J Dent Res **93**(5): 467-473.

Askary A. E. S. E. (2003). Reconstructive Aesthetic Implant Surgery, Wiley-Blackwell.

Bass J. K., Fine H. a Cisneros G. J. (1993). "Nickel hypersensitivity in the orthodontic patient." American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics **103**(3): 280-285.

Bělohlávková S., Bělohlávek J. a Podzimek Š. (2011). "Alergická kontaktní dermatitida jako reakce na nitinol po katetrizačním uzávěru perzistujícího foramen ovale Amplatzerovým okludérem - kazuistika." Alergie **13**(2): 136-141.

Bencko V., Cikrt M. a Lener J. (1995). Toxické kovy v životním a pracovním prostředí člověka, Grada publishing.

Bergman M. (1990). "Side-effects of amalgam and its alternatives: local, systemic and environmental." Int Dent J **40**(1): 4-10.

Bilski B. a Polczynska M. (2005). "[Specific occupational hazards and their health effects among dental technicians]." Med Pr **56**(1): 49-54.

Blomgren J., Axell T., Sandahl O. a Jontell M. (1996). "Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations." J Oral Pathol Med **25**(6): 311-313.

Bour H., Nicolas J. F., Garrigue J. L., Demidem A., a kol. (1994). "Establishment of nickel-specific T cell lines from patients with allergic contact dermatitis: comparison of different protocols." Clin Immunol Immunopathol **73**(1): 142-145.

Braun J. J., Zana H., Purohit A., Valfrey J., a kol. (2003). "Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria." Allergy **58**(11): 1210-1215.

Bruze M., Isaksson M., Edman B., Bjorkner B., a kol. (1995). "A study on expert reading of patch test reactions: inter-individual accordance." Contact Dermatitis **32**(6): 331-337.

Bumgardner J. D., Lucas L. C. a Tilden A. B. (1989). "Toxicity of copper-based dental alloys in cell culture." J Biomed Mater Res **23**(10): 1103-1114.

Cederbrant K., Gunnarsson L. G. a Marcusson J. A. (2000). "Mercury intolerance and lymphocyte transformation test with nickel sulfate, palladium chloride, mercuric chloride, and gold sodium thiosulfate." Environ Res **84**(2): 140-144.

Cederbrant K., Hultman P., Marcusson J. A. a Tibbling L. (1997). "In vitro lymphocyte proliferation as compared to patch test using gold, palladium and nickel." Int Arch Allergy Immunol **112**(3): 212-217.

Cimrin A., Komus N., Karaman C. a Tertemiz K. C. (2009). "Pneumoconiosis and work-related health complaints in Turkish dental laboratory workers." Tuberk Toraks **57**(3): 282-288.

Coombs R. a Gell P. (1963). "The classification of allergic reaction underlying disease." Clinical Aspects of Immunology: 317.

Damien E., Hing K., Saeed S. a Revell P. A. (2003). "A preliminary study on the enhancement of the osteointegration of a novel synthetic hydroxyapatite scaffold in vivo." J Biomed Mater Res A **66**(2): 241-246.

Dickel H., Bruckner T. M., Erdmann S. M., Fluhr J. W., a kol. (2004). "The "strip" patch test: results of a multicentre study towards a standardization." Arch Dermatol Res **296**(5): 212-219.

Diepgen T. L. a Coenraads P. J. (2000). "Sensitivity, specificity and positive predictive value of patch testing: the more you test, the more you get? ESCD Working Party on Epidemiology." Contact Dermatitis **42**(6): 315-317.

Ditrichova D., Kapralova S., Tichy M., Ticha V., a kol. (2007). "Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials." Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub **151**(2): 333-339.

Donaruma L. G. (1988). "Definitions in biomaterials, D. F. Williams, Ed., Elsevier, Amsterdam, 1987, 72 pp." Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters **26**(9): 414-414.

Dunsche A., Frank M. P., Luttges J., Acil Y., a kol. (2003). "Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam." Br J Dermatol **148**(4): 741-748.

Dunsche A., Kastel I., Terheyden H., Springer I. N., a kol. (2003). "Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal." Br J Dermatol **148**(1): 70-76.

Ekstrand J., Bjorkman L., Liu Y., Skoldqvist B., a kol. (1998). "[New dental materials a health risk for dental staff. Acrylates can cause contact allergy and other problems]." Lakartidningen **95**(25): 2946-2949.

Eley B. M. (1997). "The future of dental amalgam: a review of the literature. Part 1: Dental amalgam structure and corrosion." Br Dent J **182**(7): 247-249.

Eley B. M. (1997). "The future of dental amalgam: a review of the literature. Part 2: Mercury exposure in dental practice." Br Dent J **182**(8): 293-297.

Eley B. M. (1997). "The future of dental amalgam: a review of the literature. Part 3: Mercury exposure from amalgam restorations in dental patients." Br Dent J **182**(9): 333-338.

Engle J. H., Ferracane J. L., Wichmann J. a Okabe T. (1992). "Quantitation of total mercury vapor released during dental procedures." Dent Mater **8**(3): 176-180.

Fleisch A. F., Sheffield P. E., Chinn C., Edelstein B. L., a kol. (2010). "Bisphenol A and related compounds in dental materials." Pediatrics **126**(4): 760-768.

Forte G., Petrucci F. a Bocca B. (2008). "Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention." Inflamm Allergy Drug Targets **7**(3): 145-162.

Frykholm K. O., Frithiof L., Fernstrom A. I., Moberger G., a kol. (1969). "Allergy to copper derived from dental alloys as a possible cause of oral lesions of lichen planus." Acta Derm Venereol **49**(3): 268-281.

Garhammer P., Schmalz G., Hiller K. A., Reitingner T., a kol. (2001). "Patients with local adverse effects from dental alloys: frequency, complaints, symptoms, allergy." Clin Oral Investig **5**(4): 240-249.

Gawkrodger D. J., Lewis F. M. a Shah M. (2000). "Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors." J Am Acad Dermatol **43**(1 Pt 1): 31-36.

Geurtsen W. (2003). "Toxicology of dental materials and 'clinical experience'." J Dent Res **82**(7): 500.

Granchi D., Cenni E., Trisolino G., Giunti A., a kol. (2006). "Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement." J Biomed Mater Res B Appl Biomater **77**(2): 257-264.

Haikel Y., Braun J. J., Zana H., Boukari A., a kol. (2000). "Anaphylactic shock during endodontic treatment due to allergy to formaldehyde in a root canal sealant." J Endod **26**(9): 529-531.

Hallab N., Merritt K. a Jacobs J. J. (2001). "Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants." J Bone Joint Surg Am **83-A**(3): 428-436.

Hamann C., Rodgers P. A., Alenius H., Halsey J. F., a kol. (2002). "Cross-reactivity between gutta-percha and natural rubber latex: assumptions vs. reality." J Am Dent Assoc **133**(10): 1357-1367.

Hamann C. P., Rodgers P. A. a Sullivan K. (2003). "Allergic contact dermatitis in dental professionals: effective diagnosis and treatment." J Am Dent Assoc **134**(2): 185-194.

Hashitani S., Maeda T., Okui S., Takaoka K., a kol. (2008). "Allergy to metal caused by materials used for intermaxillary fixation: case report." Br J Oral Maxillofac Surg **46**(4): 315-316.

Hayashi Y. a Nakamura S. (1994). "Clinical application of energy dispersive x-ray microanalysis for nondestructively confirming dental metal allergens." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **77**(6): 623-626.

Hensten-Pettersen A. (1992). "Casting alloys: side-effects." Adv Dent Res **6**: 38-43.

Hensten-Pettersen A. a Jacobsen N. (1991). "Toxic effects of dental materials." Int Dent J **41**(5): 265-273.

Christophersen J., Menne T., Tanghoj P., Andersen K. E., a kol. (1989). "Clinical patch test data evaluated by multivariate analysis. Danish Contact Dermatitis Group." Contact Dermatitis **21**(5): 291-299.

IARC (1993). Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon. **58**.

Ido T., Kumakiri M., Kiyohara T., Sawai T., a kol. (2002). "Oral lichen planus due to zinc in dental restorations." Contact Dermatitis **47**(1): 51;discussion 51.

Isaksson M., Zimerson E. a Svedman C. (2007). "Occupational airborne allergic contact dermatitis from methacrylates in a dental nurse." Contact Dermatitis **57**(6): 371-375.

Ismail S. B., Kumar S. K. a Zain R. B. (2007). "Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation." J Oral Sci **49**(2): 89-106.

Issa Y., Duxbury A. J., Macfarlane T. V. a Brunton P. A. (2005). "Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials." Br Dent J **198**(6): 361-366; disussion 549; quiz 372.

Jia W., Beatty M. W., Reinhardt R. A., Petro T. M., a kol. (1999). "Nickel release from orthodontic arch wires and cellular immune response to various nickel concentrations." J Biomed Mater Res **48**(4): 488-495.

Kadyk D. L., McCarter K., Achen F. a Belsito D. V. (2003). "Quality of life in patients with allergic contact dermatitis." J Am Acad Dermatol **49**(6): 1037-1048.

Kallus T. a Mjør I. A. (1991). "Incidence of adverse effects of dental materials." Scand J Dent Res **99**(3): 236-240.

Kanerva L., Lahtinen A., Toikkanen J., Forss H., a kol. (1999). "Increase in occupational skin diseases of dental personnel." Contact Dermatitis **40**(2): 104-108.

Kayias E. H., Drosos G. I., Hapsas D. a Anagnostopoulou G. A. (2003). "Elemental mercury-induced subcutaneous granuloma. A case report and review of the literature." Acta Orthop Belg **69**(3): 280-284.

Kerosuo H., Kullaa A., Kerosuo E., Kanerva L., a kol. (1996). "Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears." Am J Orthod Dentofacial Orthop **109**(2): 148-154.

Khamaysi Z., Bergman R. a Weltfriend S. (2006). "Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations." Contact Dermatitis **55**(4): 216-218.

Kolokitha O. E. a Chatzistavrou E. (2009). "A severe reaction to ni-containing orthodontic appliances." Angle Orthod **79**(1): 186-192.

Komise ES (1994). "Směrnice Evropského parlamentu a Rady 94/27/ES." <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31994L0027:CS:NOT>.

Laeijendecker R., Dekker S. K., Burger P. M., Mulder P. G., a kol. (2004). "Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations." Arch Dermatol **140**(12): 1434-1438.

Lamster I. B., Kalfus D. I., Steigerwald P. J. a Chasens A. I. (1987). "Rapid loss of alveolar bone associated with nonprecious alloy crowns in two patients with nickel hypersensitivity." J Periodontol **58**(7): 486-492.

Lind P. O. (1988). "Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report." Acta Odontol Scand **46**(1): 63-65.

Loffler H., Becker D., Brasch J. a Geier J. (2005). "Simultaneous sodium lauryl sulphate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG)." Br J Dermatol **152**(4): 709-719.

Lygre H. (2002). "Prosthetic biomaterials and adverse reactions: a critical review of the clinical and research literature." Acta Odontol Scand **60**(1): 1-9.

Machovcová A. (2012). "Disertační práce - Prevalence kontaktní přecitlivělosti u dětí v České republice." <http://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/86014/?lang=cs>

Machovcova A., Dastychova E., Kostalova D., Vojtechovska A., a kol. (2005). "Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12,058 patients with suspected contact dermatitis*." Contact Dermatitis **53**(3): 162-166.

Mangano C., Piattelli A., Perrotti V. a Iezzi G. (2008). "Dense hydroxyapatite inserted into postextraction sockets: a histologic and histomorphometric 20-year case report." J Periodontol **79**(5): 929-933.

McDonagh A. J., Wright A. L., Cork M. J. a Gawkrödger D. J. (1992). "Nickel sensitivity: the influence of ear piercing and atopy." Br J Dermatol **126**(1): 16-18.

Medina S., Plasencia A., Ballester F., Mucke H. G., a kol. (2004). "Apehis: public health impact of PM10 in 19 European cities." J Epidemiol Community Health **58**(10): 831-836.

Meyer R. D., Meyer J. a Taloumis L. J. (1993). "Intraoral galvanic corrosion: literature review and case report." J Prosthet Dent **69**(2): 141-143.

Mikov I., Turkalj I. a Jovanovic M. (2011). "Occupational contact allergic dermatitis in dentistry." Vojnosanit Pregl **68**(6): 523-525.

Mjør I. A. (1992). "Problems and benefits associated with restorative materials: side-effects and long-term cost." Adv Dent Res **6**: 7-16.

Morgenroth K. a Kronenberger H. (1983). "[Lung changes due to dental materials]." Quintessenz Zahntech **9**(2): 203-209.

Morris D. L. (1998). "Intradermal testing and sublingual desensitization for nickel." Cutis **61**(3): 129-132.

Mudgal S., Long L., Mitsois A., Pahal S., a kol. (2012). Study on the potential for reducing mercury pollution from dental amalgam and batteries.

Muris J. a Feilzer A. J. (2006). "Micro analysis of metals in dental restorations as part of a diagnostic approach in metal allergies." Neuro Endocrinol Lett **27 Suppl 1**: 49-52.

Mutter J. (2011). "Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission." J Occup Med Toxicol **6**(1): 2.

Nopp A., Johansson S. G., Lundberg M. a Oman H. (2006). "Simultaneous exposure of several allergens has an additive effect on multisensitized basophils." Allergy **61**(11): 1366-1368.

Ostman P. O., Anneroth G. a Skoglund A. (1996). "Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **81**(4): 459-465.

Pacor M. L., Di Lorenzo G., Martinelli N., Lombardo G., a kol. (2003). "Results of double-blind placebo-controlled challenge with nickel salts in patients affected by recurrent aphthous stomatitis." Int Arch Allergy Immunol **131**(4): 296-300.

Paulík M. (2005). Vyšetřovací metody v imunologii, Grada Publishing.

Perez T., Dayer E. a Girard J. P. (1995). "Hypersensitivity reactions to drugs: correlation between clinical probability score and laboratory diagnostic procedures." J Investig Allergol Clin Immunol **5**(5): 276-282.

Petoumeno E., Kislyuk M., Hoederath H., Keilig L., a kol. (2008). "Corrosion susceptibility and nickel release of nickel titanium wires during clinical application." J Orofac Orthop **69**(6): 411-423.

Pichler W. J. a Tilch J. (2004). "The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity." Allergy **59**(8): 809-820.

Procházková J., Bártová J. a Kučerová H. (1999). "Biologicky aktivní látky v dentálních materiálech a jejich účinky na lidský organismus." Závěrečná zpráva řešení grantu IGA MZ ČR č. 3472 - 3.

Procházková J., Podzimek Š., Tomka M. a J. B. (2006). "Léčba recidivujících aft odstraněním elektro-aktivních amalgámových výplní z ústní dutiny." Česká stomatologie **106**(4): 103-110.

Prokeš J. (2005). Základy toxikologie, Galén.

Quinlan C. A., Zisterer D. M., Tipton K. F. a O'Sullivan M. I. (2002). "In vitro cytotoxicity of a composite resin and compomer." Int Endod J **35**(1): 47-55.

Rahilly G. a Price N. (2003). "Nickel allergy and orthodontics." J Orthod **30**(2): 171-174.

Rasanen L., Kaipainen-Seppanen O., Myllykangas-Luosujarvi R., Kasnanen T., a kol. (1999). "Hypersensitivity to gold in gold sodium thiomalate-induced dermatosis." Br J Dermatol **141**(4): 683-688.

Rasanen L., Kalimo K., Laine J., Vainio O., a kol. (1996). "Contact allergy to gold in dental patients." Br J Dermatol **134**(4): 673-677.

Rathee M., Malik P. a Singh J. (2012). "Bisphenol A in dental sealants and its estrogen like effect." Indian J Endocrinol Metab **16**(3): 339-342.

Rustemeyer T., Hoogstraten I. W., Blomberg B. M. a Scheper R. (2006). Mechanisms in Allergic Contact Dermatitis. Contact Dermatitis. P. Frosch, T. Menné and J.-P. Lepoittevin, Springer Berlin Heidelberg: 11-43.

Sallsten G., Thoren J., Barregard L., Schutz A., a kol. (1996). "Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings." J Dent Res **75**(1): 594-598.

Sans-Sola L. a Barcelo P. (1966). "[1st results obtained with a new injectable preparation of betamethasone in rheumatology]." Rev Esp Reum Enferm Osteoartic **11**(8): 328-334.

Shim Y. J., Choi J. H., Ahn H. J. a Kwon J. S. (2012). "Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial." Oral Dis **18**(7): 655-660.

Schaffran R. M., Storrs F. J. a Schalock P. (1999). "Prevalence of gold sensitivity in asymptomatic individuals with gold dental restorations." Am J Contact Dermat **10**(4): 201-206.

Schmalz G. a Bindslev A. (2009). Biocompatibility of Dental Materials, Springer Berlin Heidelberg.

Sicilia A., Cuesta S., Coma G., Arregui I., a kol. (2008). "Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients." Clin Oral Implants Res **19**(8): 823-835.

Skoet R., Zachariae R. a Agner T. (2003). "Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature." Br J Dermatol **149**(3): 452-456.

Skoglund A. (1994). "Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character." Scand J Dent Res **102**(4): 216-222.

Slezák R. a Černý D. (2000). "Lichenoidní změny ústní sliznice jako reakce na amalgámovou výplň." LKS **10**(1): 14-16.

Snyder D. E. (1987). "Incidence of painful oral electrogalvanism." Gen Dent **35**(3): 198-199.

Song H., Yin W. a Ma Q. (2011). "Allergic palmoplantar pustulosis caused by cobalt in cast dental crowns: a case report." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **111**(6): e8-10.

Soto Araya M., Rojas Alcayaga G. a Esguep A. (2004). "Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis." Med Oral **9**(1): 1-7.

Stange A. W., Furman F. J. a Hilmas D. E. (2004). "The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance." Am J Ind Med **46**(5): 453-462.

Stejskal V. D., Cederbrant K., Lindvall A. a Forsbeck M. (1994). "MELISA-an in vitro tool for the study of metal allergy." Toxicol In Vitro **8**(5): 991-1000.

Strauss F. G. a Eggleston D. W. (1985). "IgA nephropathy associated with dental nickel alloy sensitization." Am J Nephrol **5**(5): 395-397.

Tas E., Pletscher M. a Bircher A. J. (2002). "IgE-mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound." J Investig Allergol Clin Immunol **12**(2): 130-133.

Thornhill M. H., Pemberton M. N., Simmons R. K. a Theaker E. D. (2003). "Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **95**(3): 291-299.

Tuček M., Bencko V. a Krýsl S. (2007). "Zdravotní rizika rturi ze zubních amalgámů." Chem. Listy **101**: 1038-1044.

Uter W., Aberer W., Armario-Hita J. C., Fernandez-Vozmediano J. M., a kol. (2012). "Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008." Contact Dermatitis **67**(1): 9-19.

Valentine-Thon E. a Schiwara H. W. (2003). "Validity of MELISA for metal sensitivity testing." Neuro Endocrinol Lett **24**(1-2): 57-64.

Valks R., Conde-Salazar L. a Cuevas M. (2004). "Allergic contact urticaria from natural rubber latex in healthcare and non-healthcare workers." Contact Dermatitis **50**(4): 222-224.

van der Meij E. H., Mast H. a van der Waal I. (2007). "The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients." Oral Oncol **43**(8): 742-748.

van der Meij E. H. a van der Waal I. (2003). "Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications." J Oral Pathol Med **32**(9): 507-512.

Van Hoogstraten I. M., Andersen K. E., Von Blomberg B. M., Boden D., a kol. (1991). "Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age." Clin Exp Immunol **85**(3): 441-445.

van Noort R., Gjerdet N. R., Schedle A., Bjorkman L., a kol. (2004). "An overview of the current status of national reporting systems for adverse reactions to dental materials." J Dent **32**(5): 351-358.

Vokurka J., Fassmann A. a Izakovičová Hollá L. (2011). "Lichen planus oralis." LKS **21**(7-8): 152-158.

Vyhláška MZ ČR (2012). "Výše úhrad hrazených služeb - příloha č. 13 k vyhlášce č. 475/2012 Sb." http://www.dent.cz/img_data/file/2013/Uhradova_vyhlaska_2013_cast%20stomatologie.pdf.

Walker R. S., Wade A. G., Iazzetti G. a Sarkar N. K. (2003). "Galvanic interaction between gold and amalgam: effect of zinc, time and surface treatments." J Am Dent Assoc **134**(11): 1463-1467.

WHO (2007). Exposure to mercury: A major public health concern, WHO Document Production Services.

Wohrl S., Hemmer W., Focke M., Gotz M., a kol. (2003). "Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns." Pediatr Dermatol **20**(2): 119-123.

Yontchev E. A. (1986). "Studies of individuals with orofacial discomfort complaints. An investigation of a group of patients who related their sufferings to effects of dental materials and constructions." Swed Dent J Suppl **38**: 1-45.

8 Souhrn

Po mnoho let se předpokládalo, že zubní materiály nemají téměř žádné nežádoucí účinky kromě zcela výjimečných případů alergické reakce. Nežádoucí reakce na dentální materiály jsou považovány za vzácné a ojedinělé. Nízká incidence je dána jejich vysokou korozivzdorností a nízkou toxicitou. Avšak až nástup moderních stomatologických materiálů dokázal plnohodnotně nahradit původní kovové zubní materiály a umožnil tak širší studium této problematiky. Velmi nízká incidence nežádoucích účinků, neumožňuje ošetřujícímu lékaři získat praktické zkušenosti a ve výsledku může vést k podceňování či naopak k přeceňování rizik. Předpokládá se, že dentální materiály nezpůsobují systémové reakce a generalizované projevy se považují za ojedinělé. Nesnášenlivost stomatologických materiálů se projevuje obvykle lokálně. Reakce na přilehlý zubní materiál je považována za jednu z nejčastějších příčin vzniku orální lichenoidní reakce. Obvykle se jedná o reakci na zubní amalgám, méně často na slitiny s obsahem niklu, zlata, chromu a paládia.

Cíl práce

Tato studie si klade za cíl vyhodnotit souvislost mezi vznikem bílé plochy na sliznicích v dutině ústní (lichenoidní léze, leukoplakie atp.) a možným drážděním zubními materiály. Vyhodnotit dlouhodobou úspěšnost léčby dosaženou odstraněním nežádoucích zubních materiálů.

Pacienti a metody

V období 2009 až 2012 bylo vyšetřeno 484 pacientů (79 % žen, 21 % mužů, věk 21–85 let), kteří byli odesláni do Ústavu klinické a experimentální stomatologie 1. LF UK a VFN pro suspektní intoleranci dentálních materiálů. Do studie byla vybrána skupina pacientů s klinickým nálezem bílé plochy v dutině ústní, která byla sledována na našem oddělení po dobu alespoň jednoho roku. Vyšetřovaná skupina 75 pacientů se skládala ze 63 žen (84 %) a 12 mužů (16 %). Průměrný věk byl 57,7 roku. U pacientů bylo provedeno anamnestické vyšetření, klinické vyšetření dutiny ústní, měření galvanických proudů a napětí, epikutánní testy a test LTT-MELISA®. Odstranění odstraněním nežádoucích zubních materiálů bylo provedeno na základě

klinického obrazu a uvedených vyšetření. Změny zdravotního stavu byly sledovány objektivně podle pořízené fotodokumentace a subjektivně podle hodnocení pacientů.

Výsledky

Symptom bílé plochy se v sestupném pořadí vyskytoval na sliznicích tváře (89 %), jazyka (63 %), gingivy (25 %) a patra (8 %). Postižení sliznic bylo ve většině případů jednostranné nebo stranově asymetrické (56 %). Přímý kontakt mezi zubními materiály a slizničními lézemi byl zjištěn u 52 (69 %) pacientů. U 33 pacientů se slizniční změny vyskytovaly pouze v místě přímého kontaktu se zubním materiálem a u 19 pacientů přesahovaly kontakt se zubním materiálem. Průměrná doba sledování byla 34 měsíců. Z dalšího hodnocení bylo vyřazeno 9 pacientů.

V sledované skupině pacientů (n=66) bylo provedeno odstranění zubních materiálů ve 47 % úplně a v 26 % alespoň částečně. Neošetřených zůstalo 27 % pacientů. Důvodem nespolupráce byla finanční náročnost ošetření a nedůvěra v terapii. Ve skupině ošetřených pacientů bylo pozorováno zlepšení v 87,5 % a ani jeden případ zhoršení. Ve skupině neošetřených pacientů bylo pozorováno zlepšení v 16,7 % a 2 případy zhoršení, kdy došlo ke vzniku dlaždicobuněčného karcinomu.

Závěr

Odstranění nežádoucích dentálních materiálů z dutiny ústní vedlo ke zlepšení u téměř 90 % pacientů ($p < 0,001$). Výskyt galvanického článku v dutině ústní byl ve vyšetřované skupině signifikantně častější oproti běžné populaci ($p < 0,001$). U pozorovaných malignit nešlo vyloučit souvislost mezi chronickou iritací netolerovaným zubním materiálem, a proto by měli být předmětem dalších studií.

Klíčová slova

orální lichenoidní reakce, symptom bílé plochy, nesnášenlivost zubních materiálů, intolerance dentálních materiálů, galvanický článek, epikutánní testy, test LTT-MELISA®

9 Summary

For many years it was assumed that dental materials have almost no side effects except for very rare cases of allergic reactions. Adverse effects of dental materials are considered to be rare and exceptional. Low incidence of these reactions results from their high corrosion resistance and low toxicity.

However, modern dental materials allowed a replacement of former metal dental materials, and thus allow a more detailed investigation of potential harmful effects. Due to the low incidence of adverse effects dental practitioners are not adequately experienced in this area, which results in underestimation or overestimation of potential risks. It is believed that dental materials do not cause systemic reactions and generalized manifestations are considered to be unique. Clinical manifestations of intolerance to dental materials are usually local. Reaction to dental material in direct contact with oral mucosa is considered to be the most common etiological factor of oral lichenoid reactions. It is usually caused by dental amalgam, less often by alloys containing nickel, gold, chromium, and palladium.

Aim

The aim of the study is to assess the relationship between white lesions of the oral mucosa (lichenoid lesions, leukoplakia, etc.) and potential irritation by dental materials. The long-term effect of dental materials replacement was evaluated.

Patients and Methods

In the period of 2009–2012, 484 patients were examined (out of which 79% were women and 21% were men, aged 21–85 years), who were referred to the Institute of Clinical and Experimental Dentistry, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital for a suspected intolerance to dental materials. The study sample was recruited from the patients with clinical manifestations of white oral mucosal lesions. The observation period was at least 1 year. The selected sample of 75 patients consisted of 63 women (84%) and 12 men (16%) with a mean age of 57.7 years. Medical history of the patients was recorded and they underwent a clinical examination of the oral cavity, measuring of galvanic cell, patch tests and test LTT-MELISA®. Based on the results of the above investigations, the replacement of dental materials was recommended. Subsequent changes of the health status of the study

subjects were recorded objectively using photographic documentation and subjectively by patient interviews.

Results

White oral mucosal lesions were observed, in descending order of frequency, on the cheeks (89%), tongue (63%), gingiva (25%) and palate (8%). Mucosal lesions were in most cases unilateral or asymmetrical and diffuse (56%). Direct contact between the dental materials and mucosal lesions was observed in 52 patients (69%). In 33 patients the mucosal lesions were strictly restricted to the direct contact with the dental material and in 19 patients the lesions extended beyond this area. The mean follow-up period was 34 months. Nine patients were excluded from the follow-up.

The group of 66 patients underwent replacement of dental materials, which were changed totally or partially in 47% or 26% of patients respectively. The remaining 27% patients were not treated due to the inaccessibility of financially demanding treatment or no-confidence in proposed therapy. In the treated group, clinical improvement of oral symptoms was observed in 87.5% and no worsening was observed. In the untreated group, clinical improvement was observed in 16.7% and in two patients worsened clinical symptoms, namely development of the squamous cell carcinoma at the affected oral area were observed.

Conclusion

The replacement of the dental materials led to clinical improvements in almost 90% of the patients ($p < 0.001$). The occurrence of galvanic cells in the oral cavity of the study subjects was significantly higher compared to the general population ($p < 0.001$). The relationship between observed malignancies and irritation by some dental materials could not be excluded and needs to be confirmed by future clinical trials.

Key words

Oral lichenoid reaction, white lesions of the oral mucosa, dental material's intolerance, galvanic cell, patch tests, LTT-MELISA® test

10 Seznam publikací doktoranda

10.1 Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

- **The influence of galvanic couples on the contents of metal particles in saliva.** Procházková J, Kučerová H, Mihaljevič M, Hana K, **Tomka M**, Mikšovský M. DENTALA MATERIAL OCH OHÄLSA DEL II, Stiftelsen Metallbiologiskt Centrum, Uppsala 2006, 389–410
- **Metal alloys in the oral cavity as a cause of oral discomfort in sensitive patients.** Procházková J, Podzimek Š, **Tomka M**, Kučerová H, Mihaljevič M, Hána K, Mikšovský M, Šterzl I, Vinšová J. Neuroendocrinology Letters 2006, roč. 27, č.12 - Suppl. 1: 53-58 **[IF= 0.924]**
- **Léčba recidivujících aft odstraněním elektroaktivních amalgámových výplní z dutiny ústní.** Procházková J, Podzimek Š, **Tomka M**, Bártová J. Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství 2006, roč. 106, č. 4: 103–110
- **Informace o 2. světovém kongresu o alergiích profesních a životního prostředí.** **Tomka M**. LKS 2007, roč. 17, č. 10: 35
- **Influence of metals on cytokines production in connection with successful implantation therapy in dentistry.** Podzimek Š, **Tomka M**, Németh T, Himmlová L, Matucha P, Procházková J. Neuroendocrinology Letters 2010, roč. 31, č.5: 657–662 **[IF= 1.047]**
- **Orofacial granulomatosis associated with hypersensitivity to dental amalgam.** **Tomka M**, Machovcová A, Pelclová D, Petanová J, Arenbergerová M, Procházková J. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011, roč. 112, č.9: 335–41 **[IF= 1.997]**
- **Nežádoucí účinky dentálních materiálů v dutině ústní.** **Tomka M**, Podzimek Š, Lyuya-Mi Y, Machovcová A, Procházková J. Folia Parodontologica Bohemica 2011, s. 21 –22
- **Vliv kovových iontů na hladiny sIgA, IgA1 a IgA2 ve slině a na tvorbu cytokinů lymfocyty u pacientů podstupujících implantaci ve stomatologii.** Podzimek Š, **Tomka M**, Procházková J. Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství 2011, roč. 111–59, č.6 (Praktické zubní lékařství): 115–116

- **Pohled na hliníkové bronzy z hlediska nežádoucích účinků.** Procházková J, Lyuya-Mi Y, **Tomka M**. LKS 2012, roč. 22, č.5:120–121

10.2 Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

- **Profesionální bělení: s použitím systémů YOTUEL® SPECIAL a YOTUEL® 10 minutes.** Lenčová E, **Tomka M**, Houšová D. StomaTeam 2009, roč. 9, č.3: 32–34
- **Bělení zubů.** **Tomka M**, Hanišová K, Procházková J. LKS 2012, roč. 22, č.11:230–240

10.3 Prezentace na kongresech a sympoziích

- **Přednáška: Orální galvanismus;** Sympóziium primárnej prevencie ústneho zdravia I. 2006; Košice – Slovensko
- **Poster: Galvanic phenomena in patients with eliminated dental titanium implants;** CERAMICS, CELLS AND TISSUES – 10th Annual Seminar& Meeting 2006; Faenza-Itálie
- **Poster: Diagnostics of metal intolerance – correlation between patch tests and MELISA® test;** Second World Congress on Work-Related and Environmental Allergy WOREAL/6th International Symposium on Irritant Contact dermatitis (ISICD) 2007; Weimar-Německo
- **Přednáška: Orální galvanismus u pacientů s ústním dyskomfortem;** 9. STUDENTSKÁ VĚDECKÁ KONFERENCE 1.LF UK 2008; Praha
- **Poster: Kovy jako rizikový faktor při stomatologickém ošetření – kasuistická sdělení;** Pražské dentální dny 2008; Česká stomatologická komora, Praha, 2008, s. 64-64, abstrakt ve sborníku.
- **Přednáška: Bělení zubů;** Pragodent plus 2008; Praha
- **Přednáška: Orální galvanismus.** XII. Sazamovy dny 2008; Hradec Králové
- **Přednáška: Bělení zubů;** Podzimní sněm a odborná konference ADH ČR 2008; Praha

- Série přednášek: **Bělení od A až do Z**; YOTUEL TOUR 2009; Praha, Hradec Králové, Brno, České Budějovice
- Přednáška: **Bělení – přehled metod, indikace a kontraindikace**; InDent 2009; Ostrava
- Přednáška: **Poruchy tolerance dentálního amalgámu**; Pražské dentální dny 2009; Praha
- Přednáška: **Alergická reakce na kořenový výplňový materiál z epoxidové pryskyřice**; XIII. Sazamovy dny 2009; Hradec Králové
- Poster : **Immunological parameters in patients with dental implants**; IADR 2010; Barcelona – Španělsko
- Přednáška: **Využití elektronové mikroanalýzy v zubním lékařství – kasuistické sdělení**; Sympóziu primárnej prevencie ústneho zdravia II. 2010; Košice-Slovensko
- Přednáška: **Bělení – přehled metod a typy dyskolorací**; Pražské dentální dny 2010; Praha
- Přednáška: **Ošetření pacienta s intolerancí kovů v dutině ústní**; ÚSMĚV 011; Olomouc
- Přednáška: **Pacient s intolerancí kovů v dutině ústní – Kasuistická sdělení** Den výzkumných prací 2011; Praha
- Přednáška: **Nesnášenlivosti dentálních materiálů v dutině ústní – kasuistická sdělení**; Parodontologické dny v Brně 2011; Brno
- Přednáška: **Mikroanalýzy kovů dentálních slitin**; Pražské dentální dny 2012; Praha
- Přednáška: **Bělení zubů – součást komplexní terapie, etické a právní aspekty**; Večerní univerzita zubního lékaře 2013; Plzeň

11 Seznam zkratek

Cpm – počet za minutu (counts per minute)

IgA – Imunoglobulin A

IgE – Imunoglobulin E

LTT-MELISA[®] – lymfocytární transformační test MELISA

(Lymphocyte Transformation Test - Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay)

MRS – Melkersson-Rosenthalův syndrom

OFG – orofaciální granulomatóza

OLP – oral lichen planus

OLR – orální lichenoidní reakce

SCC – dlaždicobuněčný karcinom

SI – Stimulační index

TK – tkáňová voda