

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Orální lichen planus - klinické a laboratorní parametry

Vladimíra Radochová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Stomatologie

Hradec Králové

2014

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Stomatologie na Katedře Stomatologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Vladimíra Radochová, Stomatologická klinika LFUK a FNHK

Školitel: doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc., Stomatologická klinika LFUK a FNHK

Oponenti: doc. MUDr. Helena Houbová, CSc., Stomatologická klinika LFUK a FN Plzeň

MUDr. Zoltán Kerekes, CSc., Patologie Litomyšl, s.r.o.

Prostor pro doplnění místa konání a termínu obhajoby (4-6 cm k následujícímu textu) – doplní student po stanovení místa a termínu konání – před tiskem finálního počtu výtisků pro rozeslání.

Tato práce vznikla za podpory grantů PRVOUK P37 a MZO 00179906.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Antonín Šimůnek, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Stomatologie

Obsah

1. Souhrn v českém jazyce
2. Summary in English
3. Úvod do problematiky – orální lichen planus
4. Cíle práce
 - 4.1. Analýza charakteristik pacientů s OLP léčených na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové
 - 4.2. Role variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP
 - 4.3. Role matrix metaloproteinázy 9 v patogenezi OLP
 - 4.4. Zjištění prevalence lidského papilomaviru u pacientů s OLP
5. Pacienti a metodika
6. Výsledky
7. Diskuse
8. Závěr
9. Použitá literatura
10. Přehled publikační činnosti autorky
11. Monografie a kapitoly v monografiích
 - 11.1. Původní články
 - 11.2. Statě ve sbornících
 - 11.3. Přehledové články
 - 11.4. Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor DP

1. Souhrn v českém jazyce

V předkládané disertační práci se nejprve zabývám klinickým obrazem pacientů s orálním lichen planus (OLP) s ohledem na klinické projevy a léčbu pacientů. Je porovnáván výskyt jednotlivých forem OLP, věková distribuce a rozložení pacientů s ohledem na pohlaví a je zdůrazněna také terapie jednotlivých forem OLP. V dalších částech disertace jsou uvedena data týkající se systematického výzkumu etiopatogenetických vlivů na rozvoj OLP. Výsledky šetření jsou rozčleněny do podkapitol týkajících se metabolismu léků systémem cytochromu P450 2D6 a užívání léků pacienty s OLP. Dále je pozornost věnována úloze matrix metaloproteinázy 9 při rozvoji OLP. Poslední část je pak věnována zjištění prevalence HPV u lézí OLP v naší kohortě pacientů.

Demografie a jednotlivé formy OLP se zásadně neliší od dříve publikovaných dat ze zahraničí. Klinické formy OLP a potřeba jejich terapie jsou také v souladu s obecně platnými zjištěními z dřívějších dob. V tomto souboru pacientů jsme nepotvrdili rozdílnost výskytu jednotlivých typů metabolismu léčiv cytochromem P450 2D6 a nezaznamenali jsme odlišné užívání léčiv oproti kontrolám. Nepodařilo se potvrdit přímý vliv metabolismu P450 2D6 na rozvoj OLP. Prokázali jsme aktivitu matrix metaloproteinázy 9 v OLP lézích. MMP 9 se účastní v rozvoji OLP, ale pravděpodobně jde o nescifický zánětlivý mechanismus. Zaznamenali jsme vysoké procento positivity HPV v lézích OLP i v kontrolní skupině populace bez slizničního onemocnění. Výskyt HPV positivity v našem souboru jak u pacientů, tak u kontrol s OLP byl vyšší než udávaná literární data.

2. Summary in English

Presented work deals in the first phase with clinical evaluation of patients with OLP regarding clinical presentation, gender, age and various clinical presentation of the disease. The necessity of the treatment and therapeutic approach is stressed as well. The following parts deal with systematic research of possible etiopathogenetic mechanisms of OLP. Research part is divided into chapters dealing with cytochrome P450 2D6 metabolism and drug use in patients with OLP. Further the importance of matrix metalloproteinase 9 in the development of OLP is discussed. The last part is focused on presence of HPV in OLP lesions.

Demographic data of our cohort of patients are consistent with previously published data from around the world. Occurrence of clinical forms, necessity of treatment are also in concordance with previously published data. Our data show the same metabolic rates of cytochrome P450 2D6 in patients with OLP compared to healthy Czech population. Drug use is similar to matched age and sex controls. We therefore were unable to confirm the role of different metabolic pathways in OLP. MMP 9 is highly expressed in OLP lesions. This probably represents general inflammatory process which takes part in OLP development. We observe high positivity of HPV in OLP lesions. We also observe high positivity of HPV in individuals without oral mucosal disorders in our population. Our data show higher positivity of HPV than previously published studies.

3. Úvod do problematiky – orální lichen planus

Onemocnění sliznice dutiny ústní představují pestrý soubor chorob, které jsou různého původu a velmi různé závažnosti. Problematika této výseče medicíny je interdisciplinární a velice rozsáhlá. To je také pravděpodobně jeden z důvodů, proč i v současnosti, na počátku 21. století, neexistuje žádná jednotná klasifikace těchto onemocnění. V publikacích předních světových, ale i domácích odborníků se objevují různé, uměle vytvořené kapitoly, které choroby sdružují nejčastěji dle etiopatogeneze choroby, jako například bakteriální, virové či autoimunitní onemocnění. Jiné klasifikace dělí onemocnění dle místa výskytu onemocnění, tedy cheilitidy, glossitidy, onemocnění slinných žláz a jiné. Podle projevu onemocnění existují pak erozivní stomatitidy, bělavé léze, erytematózní změny sliznic a četné další. Mnoho dalších dělení podle jiných parametrů může být rovněž použito. Velmi často problematika nemocí sliznice dutiny ústní souvisí s širokou variabilitou chorob gastrointestinálních, hematologických, kožních nebo infekčních. Bez spolupráce ostatních klinických a často i teoretických biomedicínských oborů není dost dobře možné tyto choroby správně diagnostikovat a řádně léčit. Na nezbytnost spolupráce poukázal v monografii „Oral medicine: diagnosis and treatment“ Dr. Burket již v roce 1946, když napsal: „Oral Medicine discusses the many important relationships between oral and systemic disease and it suggests opportunities for a more universal and intimate cooperation between medical and dental practitioners in giving the best possible health service to our common patients“. Bez úzké mezioborové spolupráce, především s poučenými patology, by nebylo možné se těmito chorobami podrobněji zabývat.

V předkládané práci se zabývám jednou z nejčastějších chorob sliznice dutiny ústní, jíž je orální lichen planus.

OLP se vyskytuje celosvětově, častěji u žen než u mužů, nejčastěji během 5. a 6. decennia, vzácný je jen v dětství. Toto chronické zánětlivé onemocnění identické s mukokutánní či jen slizniční formou LP, se objevuje častěji na sliznici dutiny ústní i na jiných sliznicích než na kůži (1). Může se také objevovat na sliznici genitálu a perianálně, v orofaryngu a v oblasti křtice. Méně často postihuje spojivku a sliznici jícnu. Slizniční léze jsou charakteristické dlouhodobou perzistencí trvající i více než 20 let. Ke spontánní regresi dochází méně než ve 20 % postižení (2). Na druhou stranu je pro OLP typická změna klinického obrazu v relativně krátkém čase. Nejčastěji se setkáváme s bělavými retikulárními lézemi, ale mohou být přítomny i „atrofické“ změny a tkáňové defekty typu erozí a ulcerací. Diagnóza OLP by měla být vždy stanovena na podkladě klinického obrazu a histopatologického vyšetření, aby nedošlo k záměně OLP za jinou chorobu (3). V diferenciální diagnóze musíme rozlišit také afekce klinicky velice podobné OLP, tzv. lichenoidní léze. Ty mohou být kontaktní, lékově či materiálůvě podmíněné, avšak mohou být i projevem reakce štěpu proti hostiteli (GVHD - Graft versus host disease) (4).

OLP a OLL představují časté dilema jak pro patology, tak pro kliniky. Podobný klinický obraz a nevyhraněný histologický nálezn často komplikují přesné zařazení onemocnění. V minulosti existovalo jen velmi málo studií, které popisovaly korelaci mezi histologickou a klinickou situací. Původní diagnostická klasifikace z roku 1978 tak postupně byla nahrazena v roce 2003 novou WHO klasifikací, která nově vymezila OLP a orální lichenoidní léze jako samostatné klinicko-patologické jednotky (5). Stále, s ohledem na nejasnou etiopatogenezi onemocnění, je často nemožné vyhnout se překryvu obou jednotek. Správná diagnóza je velice důležitá pro terapii. Specifická terapie OLP (i vzhledem k nejasné etiologii) neexistuje. Pokud je nutná léčba, využíváme jako preparáty první volby kortikosteroidy. Velice kontroverzní otázkou zůstává možnost maligní transformace OLP.

4. Cíle projektu

Cílem projektu bylo zmapovat klinický obraz a léčbu pacientů s OLP léčených na naší klinice a popsat některé možné etiopatogenetické mechanismy.

4.1. Analýza charakteristik souboru pacientů s OLP léčených na Stomatologické klinice LFUK a FN v Hradci Králové

Existuje celá řada zahraničních studií, které se zabývají z různých pohledů charakteristikami pacientů trpících OLP. Nejčastěji se jedná o studie popisující stav v konkrétní zemi, případně oblasti. V České republice dosud žádná demografická studie neexistuje. Tento fakt nás vedl k zamyšlení, jak vypadá domácí situace v České republice, respektive v oblasti Východních Čech. Cílem našeho projektu bylo zjistit, jaké je rozvrstvení pacientů s OLP ve vztahu k pohlaví a věku, zjistit klinickou manifestaci OLP, a to zastoupení jednotlivých forem OLP, distribuci lézí a přítomnost extraorální manifestací choroby. Cílem šetření bylo též zaznamenat subjektivní vnímání tohoto onemocnění, porovnat výskyt koincidujících systémových chorob a užívaných léků, prevalenci kouření tabákových produktů. Neméně důležitým cílem bylo zhodnotit frekvenci použití jednotlivých druhů terapie a její účinnost. Posledním cílem bylo porovnat klinické vlastnosti OLP v závislosti na formě OLP (bělavé = white forms versus červené = red forms).

4.2. Role variability cytochromu P 450 2D6 u pacientů s OLP

Úloha léků, potažmo jejich metabolismu v patogenezi OLP, je relativně málo zkoumanou kapitolou. Cílem naší práce bylo vyhodnotit některé aspekty užívání léků pacienty s OLP a kontrolní skupinou, a poté zmapovat metabolickou aktivitu CYP 2D6 u pacientů s OLP v porovnání se zdravou českou populací. CYP 2D6 byl vybrán proto, že jím je metabolizována řada běžně užívaných léčiv.

4.3. Úloha matrix metaloproteinázy 9 v patogenezi OLP

Úloha MMP v patogenezi OLP byla rovněž popsána v dřívějších kapitolách. S ohledem na možný význam MMP-9 v patogenezi OLP bylo naším cílem zmapovat přítomnost a tedy i aktivitu MMP-9 u pacientů s OLP a v kontrolní skupině histopatologických vzorků, jimiž byly orální fibromy či pseudofibromy, u nichž je účast zánětlivých pochodů vyloučena.

4.4. Zjištění prevalence lidského papilomaviru u pacientů s OLP

Kauzální spojení HPV a dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní již bylo opakovaně potvrzeno, avšak existují značné rozdíly v jejich geografické distribuci u různých populací (6, 7). Naším cílem bylo zmapovat přítomnost DNA lidského papilomaviru u pacientů s OLP, a to v porovnání s populací bez slizničního onemocnění.

5. Metodika

Sledovanou skupinu tvoří 171 pacientů, kteří byly vyšetřeni na Stomatologické klinice LFUK a FN v Hradci Králové v letech 2003-2013. U všech pacientů zařazených do studie byla klinická diagnóza OLP potvrzena histologicky. Všichni zařazení splňovali kritéria pro OLP podle WHO z r. 1978, upravené podle van der Meije v r. 2003. Na podkladě těchto kritérií jsme vyloučili pacienty s lichenoidními lézemi, nejčastěji typu OLL a pacienty s tzv. lichenoidními dysplaziemi. Klinické údaje, jimiž byly pohlaví, věk, klinická prezentace OLP, distribuce lézí, přítomnost symptomů, extraorální projevy lichen planus, stav ústní hygieny a parodontu, výskyt systémových chorob, užívané léky a informace o kouření, byly získány z lékařské dokumentace. Stejně byly získány informace o způsobu a efektivitě případné terapie. Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin podle typu lézí. První skupinu tvořili pacienti s retikulárními a plakovými lézemi (tzv. bílé formy), druhou skupinu tvořili jedinci s lézemi erozivními až ulcerativními a erytematózními (tzv. červené formy). Cílem bylo porovnat vybrané klinické parametry mezi těmito dvěma skupinami pacientů s OLP.

Pro stanovení variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP jsme vytvořili celkem 3 skupiny sledovaných osob pro porovnání genotypu CYP2D6. Dvě experimentální skupiny tvořili pacienti stomatologické kliniky, třetí skupina byla vytvořena historickou kontrolní skupinou. Studie byla povolena Etickou komisí v Hradci Králové. Všichni její účastníci podepsali informovaný souhlas se svou účastí ve studii. První skupinu tvořilo 46 pacientů s diagnózou OLP (34 žen, 12 mužů, medián věku 65 let). Jednalo se o pacienty, kteří postupně navštívili naše pracoviště pro tuto diagnózu. Žádná jiná selekce nebyla provedena. Všichni byli běloši české národnosti, kteří podstoupili klinické vyšetření dutiny ústní na Stomatologické klinice LFUK a FN v Hradci Králové, kde bylo realizováno i jejich další sledování. Diagnóza OLP byla stanovena na základě klinických kritérií choroby a histopatologické vyšetření bylo provedeno k potvrzení diagnózy. Všichni pacienti splnili modifikovaná diagnostická kritéria. Pacienti s podezřením na kontaktní léze byli vyloučeni ze studie. Detailní farmakologická anamnéza byla odebrána od všech pacientů. Každému pacientovi byl odebrán vzorek krve k analýze DNA. Kontrolní skupina pacientů vytvořenou pro porovnání případného účinku užívaných farmak sestávala z pacientů téže kliniky bez známek onemocnění ústní sliznice, ošetřovaných pro jiné diagnózy. Opět se jednalo o konsektivní pacienty kliniky, kteří byli vyšetřeni v době trvání studie. Tato kontrolní skupina byla vytvořena s ohledem na rozložení dle věku a pohlaví. Záznamy pacientů byly vyhodnoceny s důrazem na farmakologickou anamnézu. Užívané léky v obou skupinách pacientů s OLP byly kategorizovány do skupin dle ATC kódu, podle metabolické cesty v organismu (játra versus ostatní) a s ohledem na mono- či polyterapii. Stejná procedura byla provedena ve skupině pacientů s OLP. Kontrolní „genotypová“ skupina pro porovnání výskytu variant genotypu CYP2D6 v české populaci byla tvořena z historickým souborem 223 zdravých dobrovolníků (89 žen, 134 mužů, medián věku 24 let), kteří byli vyšetřeni v rámci populační studie v roce 2006 (8). Všemi studijními subjekty v této studii byli zdraví dobrovolníci, kteří neužívali žádnou konkomitantní medikaci. Na základě genotypu byly predikovány jednotlivé fenotypy rychlosti metabolismu léčiv do skupin. Byli jimi ultrarychlí metabolizéři (CYP2D6*1 duplikace), rychlí metabolizéři (CYP2D6*1/CYP2D6*1), intermediární metabolizéři (jedna variantní alela CYP2D6*3/*4/*5/*6) a pomalí metabolizéři (obě alely CYP2D6*3/*4/*5/*6).

Pro stanovení MMP-9 bylo vyšetřeno celkem 71 vzorků od pacientů s OLP vyšetřených na Fingerlandově ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové. Všichni tito pacienti podstoupili excizi orálních slizničních lézí na našem pracovišti v letech 2002-2009. Vzorky byly rutinně uloženy v 10% formaldehydu, zpracovány do parafinových bloků a barveny hematoxylinem-eosinem. U všech vzorků byla ověřena diagnóza OLP. Celkem 10 vzorků slizničních fibromů bylo vyšetřeno pro srovnání. Nepřímá imunohistochemie byla použita jako vyšetřovací metoda.

Dále bylo provedeno stanovení lidského papilomaviru u pacientů s OLP. Protokol studie byl schválen Etickou komisí v Hradci Králové, písemný informovaný souhlas byl získán od všech pacientů i kontrolních subjektů, kteří vstoupili do studie. Pacienti s OLP byly zařazeny dle následujících kritérií: Klinicky diagnostikovaný OLP a histologicky potvrzený OLP. Klasifikace OLP byla provedena na základě modifikovaných kritérií dle WHO z r. 2003 (8). Celkem bylo vyšetřeno 48 pacientů s OLP (33 žen a 15 mužů, průměrný věk 56 let). Kontrolní skupina byla zvolena na základě shody pohlaví a věku, jednalo se o pacienty našeho pracoviště, kteří byli ošetřeni pro jiné onemocnění a kteří neměli žádné známky postižení sliznice dutiny ústní. Celkem byl odběr proveden u 24 pacientů (19 žen a 5 mužů, průměrný věk 56 let). Vzorky tkání byly odebrány v místní anestezii (4% artikain) za standardních opatření a dle vnitřních standardů Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové. Nativní vzorky o velikosti zhruba 3x3 mm byly odeslány na detekci genomu HPV do laboratoře Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN v Hradci Králové. HPV DNA byla detekována pomocí PCR.

Popisná statistika byla provedena pomocí Microsoft Excel 2003 (Microsoft, USA) a MedCalc 9.5.2.0 (MedCalc Software, Belgium). Chí-kvadrát a Studentův t-test byly použity pro srovnání. $P < 0.05$ bylo považováno za statisticky významnou hladinu.

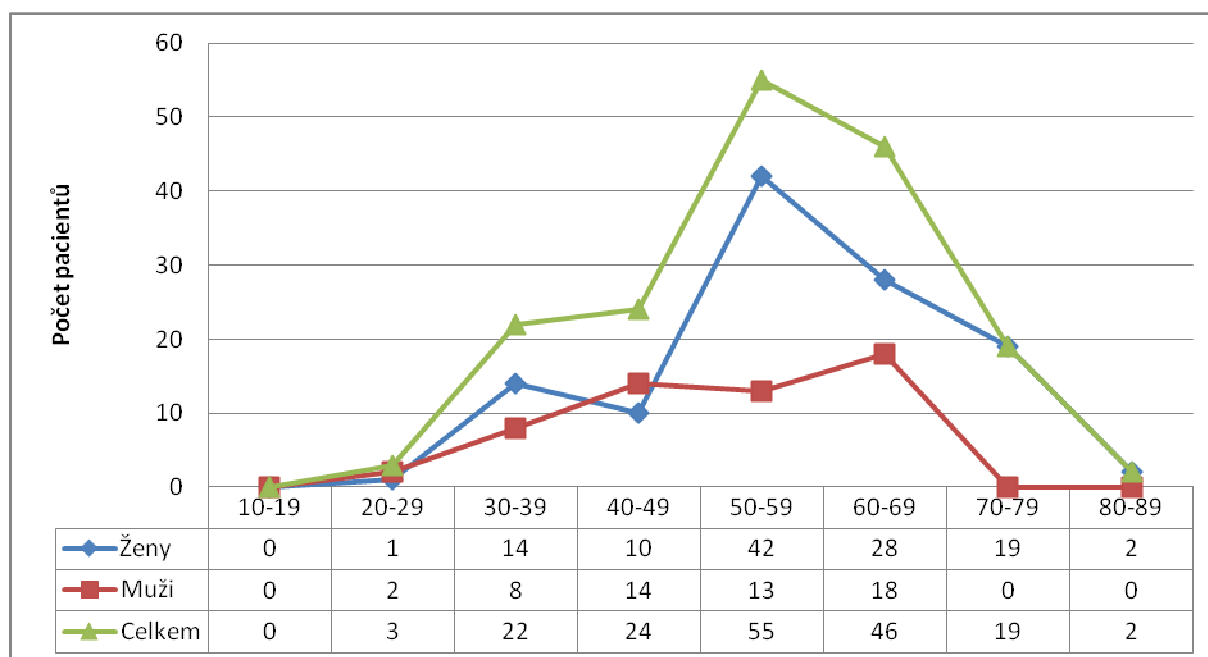
6. Výsledky

V jednotlivých podkapitolách jsou uvedeny výsledky k výše uvedeným cílům práce.

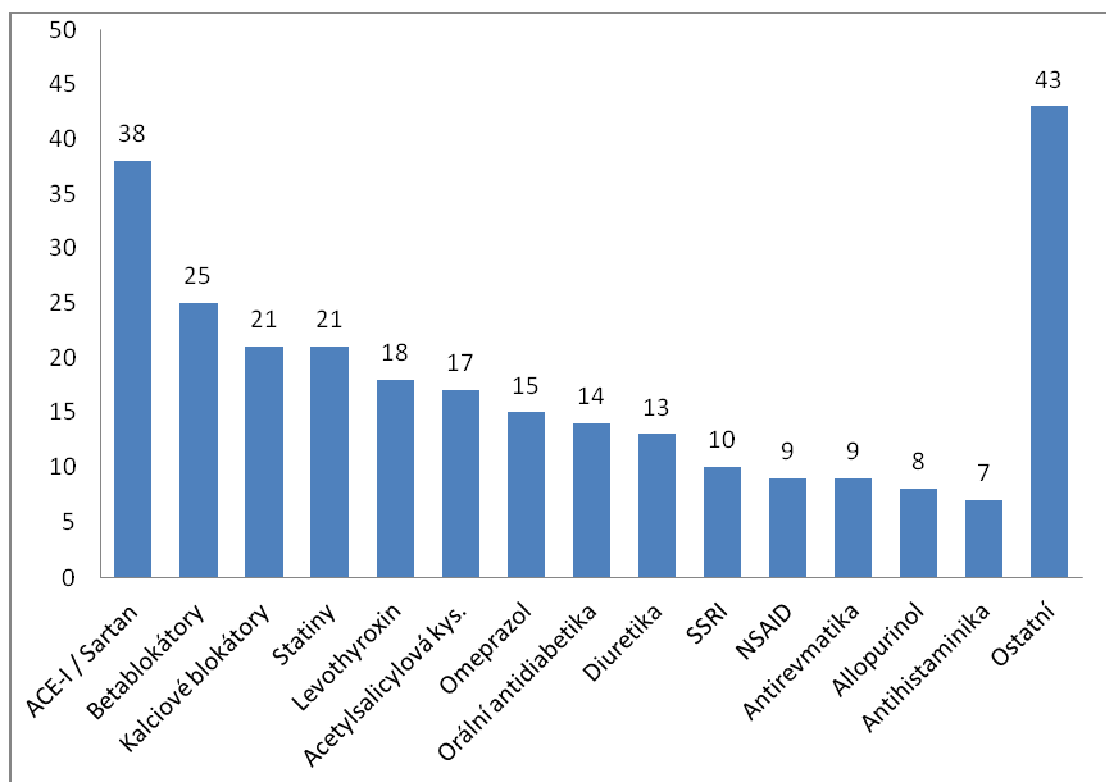
6.1. Analýza sledovaného souboru pacientů s OLP

Celkem bylo vyšetřeno 171 pacientů s diagnózou OLP, z nichž 116 bylo žen (67,8 %) a 55 bylo mužů (32,2 %). Poměr zastoupení žen vůči mužům byl 2,11:1. Všichni vyšetření byli běloši. Věk pacientů v době vyšetření činil $55,2 \pm 12,4$ roků. U žen se OLP vyskytoval v průměru později než u mužů, a to ve věku $57,0 \pm 12,2$ roků, zatímco u mužů průměrný věk činil $51,2 \pm 11,8$ roků, s celkovým rozsahem 85,0 - 20,9 let. Nejvyšší prevalence OLP u žen byla zjištěna ve věkové skupině 50-59 let (36,2 %), u mužů ve věkové skupině 60-69 (32,7 %) (graf 6.1). Pozitivní anamnéza ve smyslu průkazu celkové choroby a užívání různých léků byla zjištěna u 117 pacientů (68,4 %). Mezi nejčastějšími systémovými chorobami byla arteriální hypertenze (48,5 % všech pacientů), poruchy štítné žlázy (14,6 %), diabetes mellitus (14,6 %), hypercholesterolemie (12,3 %), kardiovaskulární onemocnění (11,1 %), hypotyreóza (10,5 %), úzkost a deprese (9,4 %), revmatické nemoci (5,2 %) a hypeurikémie (4,7 %). V grafu č. 6.2 jsou uvedeny nejčastěji užívané léky. U 36 pacientů (21,1 %) byla zjištěna pozitivní alergická anamnéza. Většina pacientů patřila mezi nekuřáky (83,0 %). Anamnestická data jsou shrnuta v grafu 6.3. Přítomnost subjektivních příznaků ve smyslu nadměrné citlivosti až bolestivosti ústní sliznice byla zaznamenána u 109 pacientů (63,7 %). Výraznou bolest udávalo pouze 21,6 % pacientů, mírná až středně silná bolestivost se objevila v 42,1 % postižení. V případě tzv. "bílých" forem (retikulární a plakovitá forma) měli pouze 3 pacienti (3,8 %) silné bolesti, u formy "červené" (erozivní a erytematózní léze) však uvádělo výrazné subjektivní obtíže 34 pacientů (37 %). Subjektivní příznaky jsou přehledně uvedeny v grafu 6.4. Výskyt obou typů OLP v jednotlivých věkových kategoriích je uvedeno v tabulce 6.1. Nejčastěji se vyskytujícím typem OLP byla forma retikulární, která byla pozorována celkem u 93,5 % pacientů. Druhou nejčastěji se vyskytující formou OLP byla forma erozivní zastoupená ve 46,8 %. Prevalence erytematózních lézí byla 38,6 %, v podobném procentu se vyskytovala také plakovitá forma - 32,7 %. Deskvamativní gingivitida byla přítomna u 12,9 % jedinců s OLP, přičemž u všech pacientů se toto postižení vyskytovalo v kombinaci s jinou formou OLP. Více než v polovině případů (62,6 %) měli pacienti více různých klinických projevů OLP současně. Přehledně je toto znázorněno v grafu 6.5. U většiny pacientů (73,7 %) se slizniční léze objevily v ústech na více místech. Nejčastěji postiženým místem byla bukální sliznice, na níž se slizniční změny vyskytovaly v 89,5 %, dále byl častěji postižen jazyk v 54,4 %. Méně často se projevy OLP vyskytovaly na gingivě a alveolární sliznici, a to ve 25,7 %, a na rtech v 18,7 %. Jen ojediněle byly zaznamenány projevy OLP na patře (4,7 %) a na spodině dutiny ústní (3,5 %). Distribuce slizničních lézí je znázorněna v grafu 6.6. V tomto souboru nebyla zjištěna žádná maligní transformace OLP. Extraorální projevy LP byly ve sledovaném souboru zaznamenány u 35 pacientů (20,5 %). Nejčastěji byly zjištěny kožní obtíže, a to u 28 pacientů (16,4 %). Další 7 pacientů (4,0 %) mělo postižení sliznic genitálu, v jednom případě se objevilo postižení nehtů. U tohoto pacienta byly přítomny také kožní obtíže. Nejčastěji předepisovanou formou léčivých přípravků byly lokálně podávané kortikosteroidy. Ty používalo celkem 116 pacientů (67,8 %) z celkového počtu 171. Pouze v 6 případech (3,5 %) byly podány kortikosteroidy celkově-systémově. Celkem 55 pacientů bylo bez léčby, protože neměli subjektivní obtíže nebo tyto byly jen velmi malé. Pro lokální léčbu jsme použili gel či adhezivní pastu s dexamethazonem. V 61 případech byla podána depotní forma kortikosteroidu, nejčastěji v kombinaci s kortikosteroidním gelem či pastou. Souhrnně tato data ukazují grafy 6.7 a 6.8.

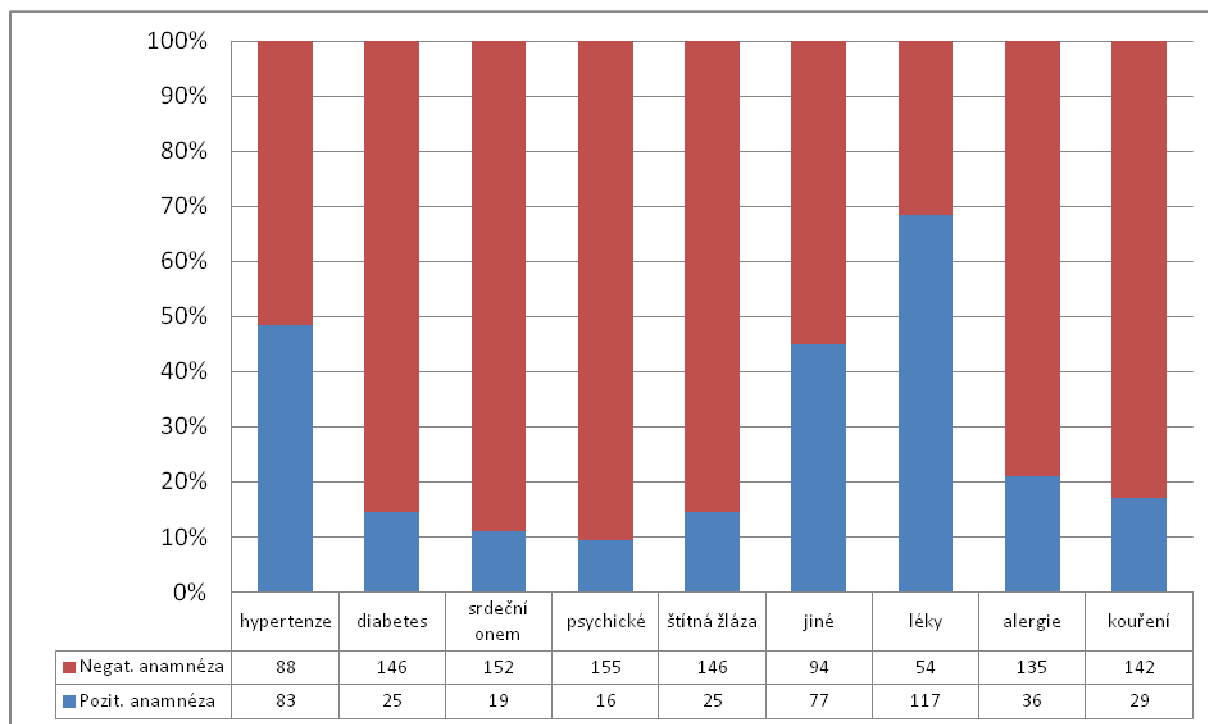
Graf 6.1 Výskyt OLP v jednotlivých věkových kategoriích



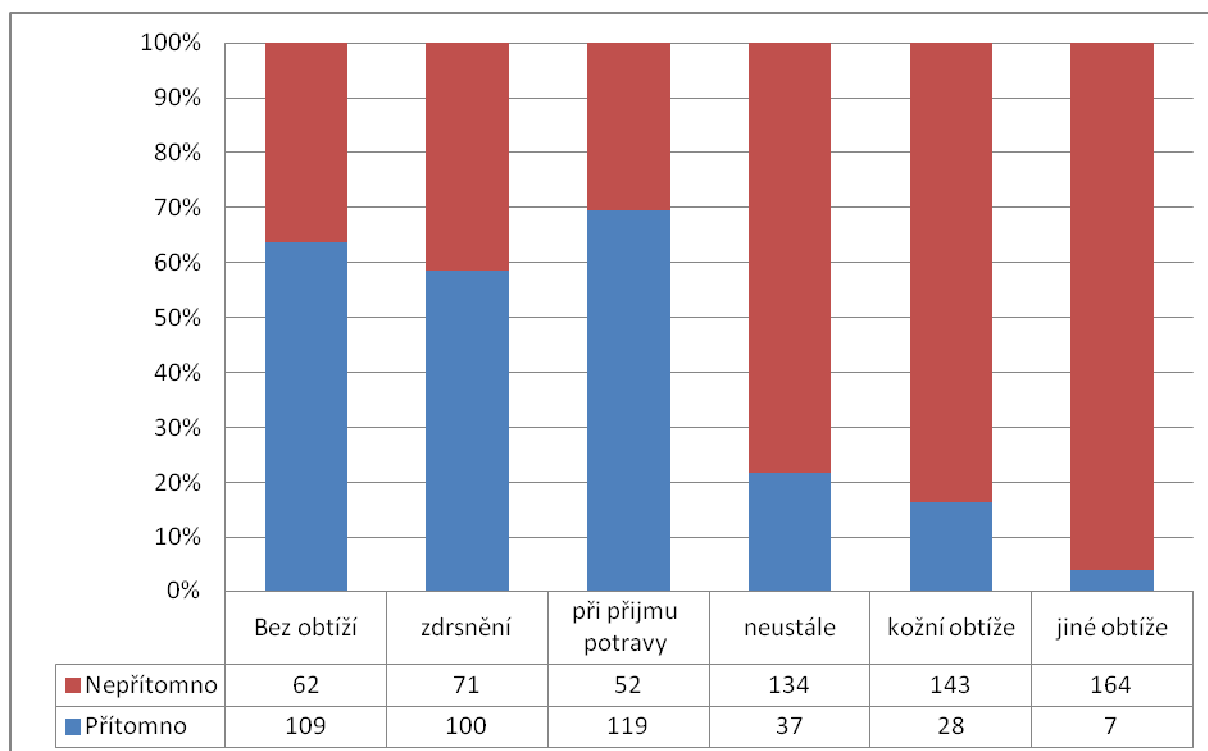
Graf 6.2 Přehled nejčastěji užívaných léků pacienty s OLP



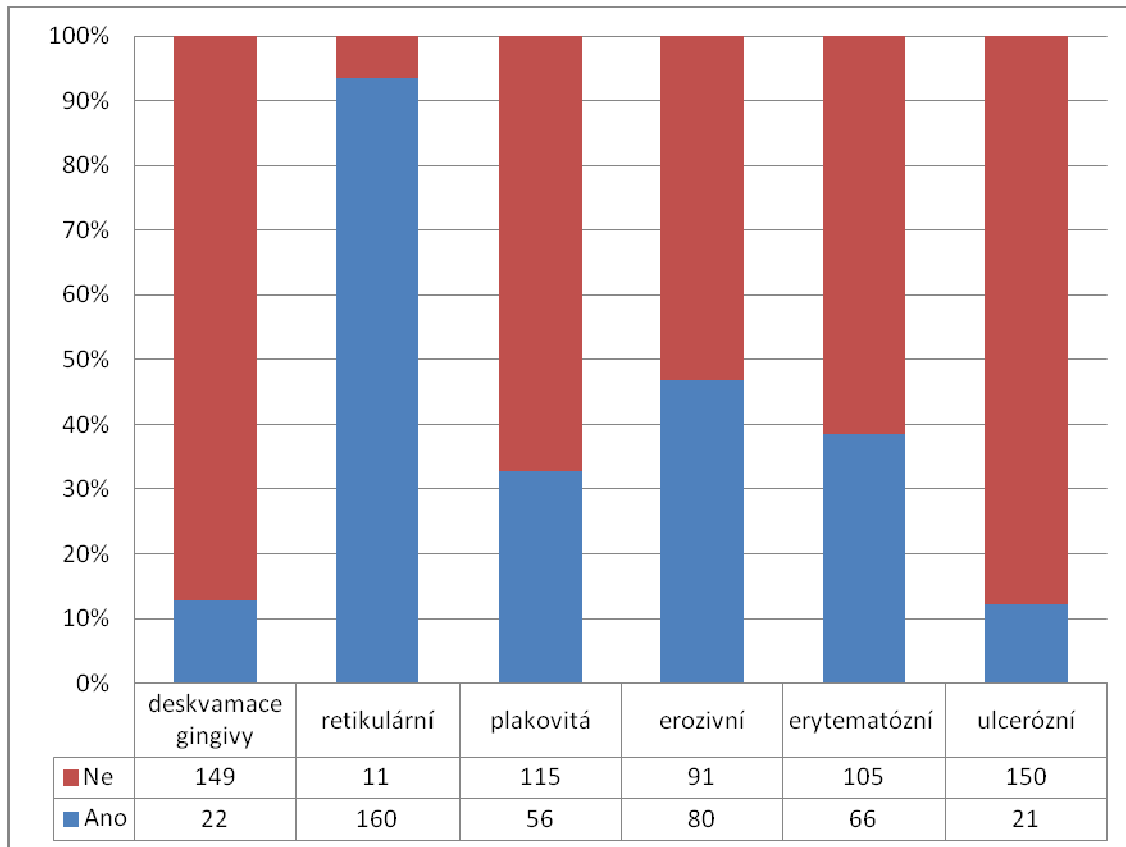
Graf 6.3 Vybrané anamnestické údaje pacientů s OLP



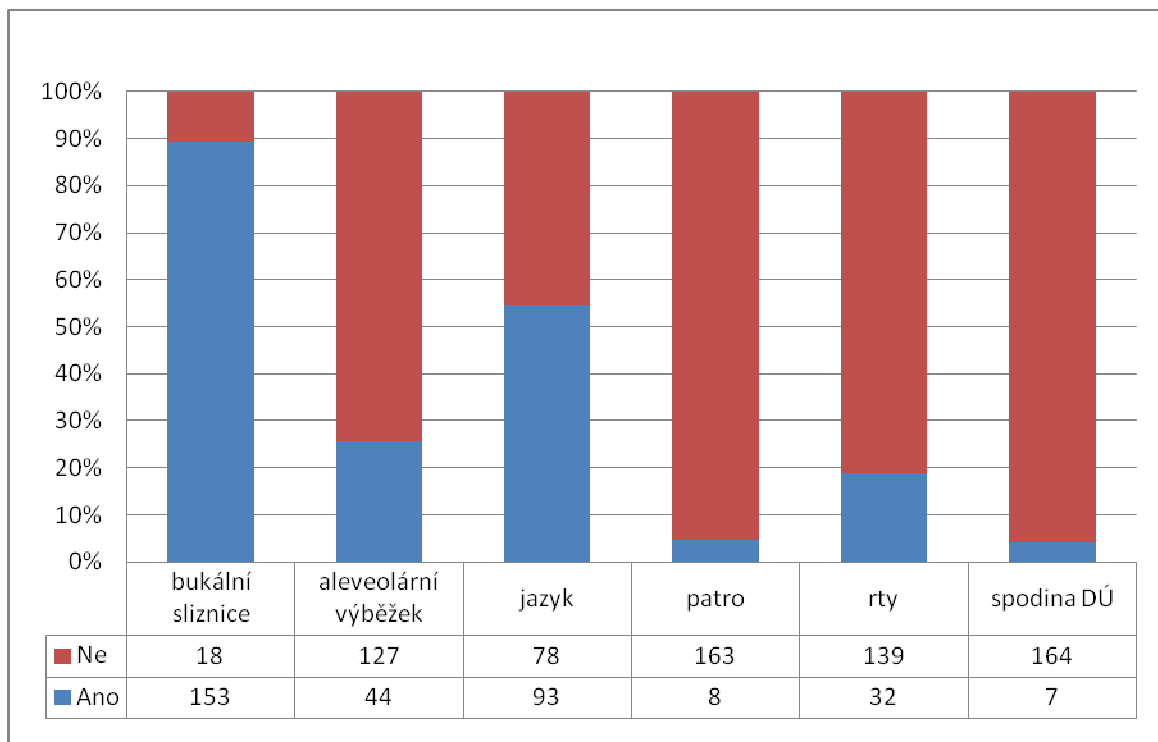
Graf 6.4 Subjektivní příznaky pacientů s OLP



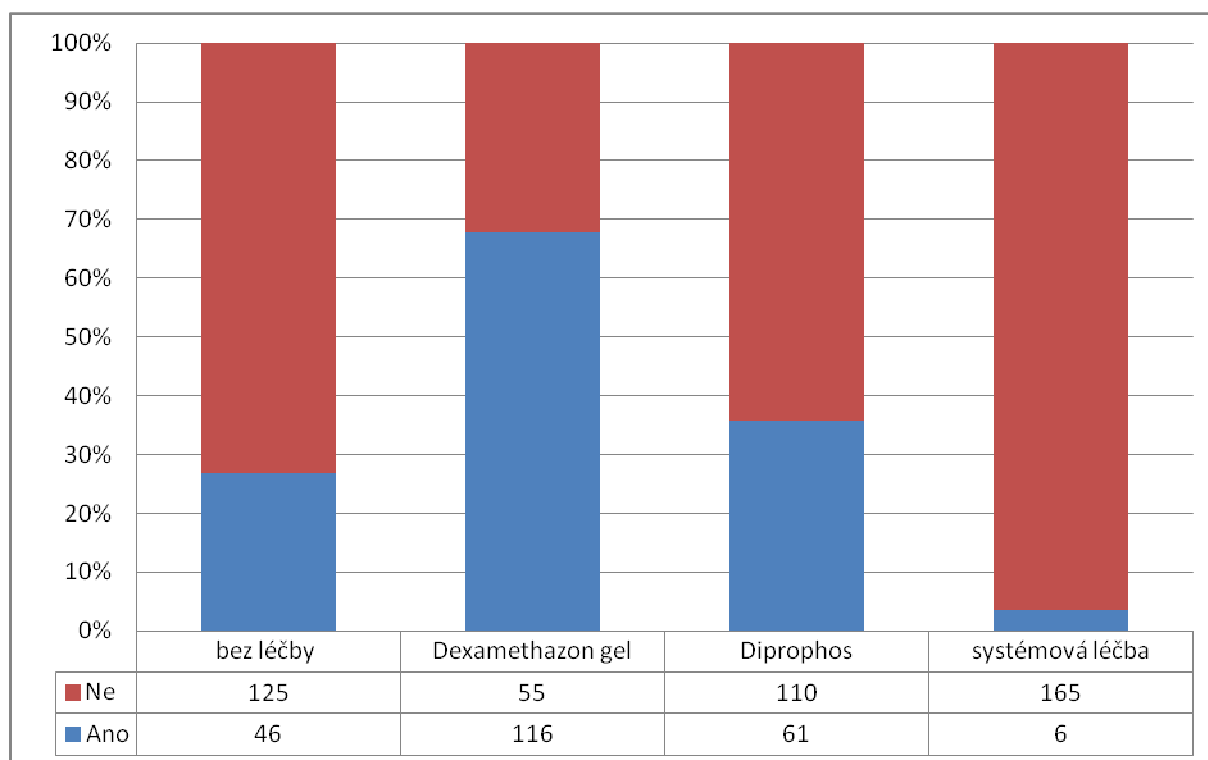
Graf 6.5 Klinické projevy OLP



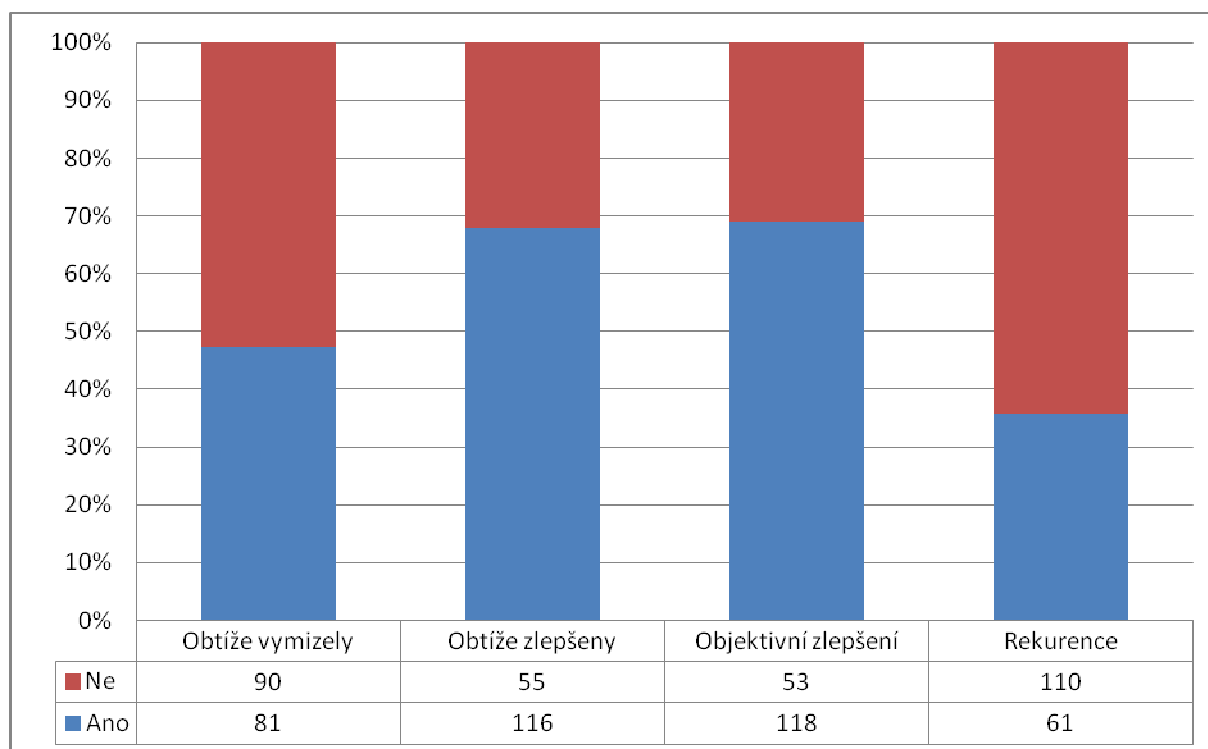
Graf 6.6 Distribuce orálních slizničních lézí při OLP



Graf 6.7 Způsob terapie pacientů s OLP



Graf 6.8 Výsledky terapie OLP



Tabulka 6.1. Porovnání vybraných klinických parametrů v podskupinách pacientů s bílými versus červenými plochami při OLP

	Červené formy	%	Bílé formy	%	p hodnota
Počet pacientů	92	53,8	79	46,2	
Anamnéza					
Hypertenze	46	50,0	37	46,8	0,6798
Diabetes mellitus	16	17,4	9	11,4	0,2683
Jiné kardiovaskul. choroby	11	12,0	8	10,1	0,7042
Psychiatrické choroby.	10	10,9	6	7,6	0,4635
Hypotyreóza	17	18,5	8	10,1	0,1233
Alergie v anamnéze	19	20,7	17	21,5	0,8898
Kuřáci	15	16,3	14	17,7	0,8055
Distribuce orálních lézí					
Bukální sliznice	82	89,1	71	89,9	0,8746
Ret	23	25,0	9	11,4	0,0229
Jazyk	62	67,4	31	39,2	0,0002
Patro	7	7,6	1	1,3	0,0502
Alveolární výběžek	30	32,6	14	17,7	0,0264
Spodina ústní	6	6,5	1	1,3	0,0837
Subjektivní symptomy					
Závažná bolest	34	37,0	3	3,8	<0,0001
Mírná bolest	59	64,1	50	63,3	0,9094
Recidiva potíží	51	55,4	10	12,7	<0,0001
Potřeba léčby					
Jakákoliv terapie	90	97,8	33	41,8	<0,0001
Topická	88	95,7	28	35,4	<0,0001
Intralezionální	56	60,9	5	6,3	<0,0001
Systémová	6	6,5	0	0,0	0,0208

6.2. Analýza vlivu variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP

Čtyři pacienti byli diagnostikováni s ulcerativní a 42 pacientů s retikulární formou OLP. Celkově bylo užívané množství léků vyšší ve skupině pacientů s OLP v porovnání s kontrolní skupinou. Průměrný počet užívaných léků činil 4,5 různých léků na jednoho pacienta ve skupině s OLP a 3,1 ve skupině kontrolní. Přibližně 93 % pacientů (43/46) udávalo užívání více než jednoho léku denně, zatímco pouze 68 % kontrolních subjektů (41/60) užívalo nějaké léky pravidelně. Toto rozložení pacientů s OLP a kontrolní skupiny z hlediska užívání léků je uvedeno v tabulce 6.2. Skupina pacientů s OLP jeví vyšší sklon k polymedikaci více léky (tento rozdíl nebyl signifikantní). Nenašli jsme ani rozdíl v medikaci mezi muži a ženami u pacientů s OLP a kontrolní skupinou. Celkem jsme identifikovali 147 různých léčivých látek užívaných alespoň jedním pacientem či kontrolním subjektem. Nejčastěji užívané léky dle kódu ATC jsou uvedeny v tabulce 6.3. Zhruba 2/3 pacientů užívaly kardiologickou medikaci. Nejčastěji u obou pohlaví

dominovalo užívání hypolipidemik, antidiabetik, diuretik, beta-blokátorů, ACE inhibitorů a antitrombotik. Nesteroidní antirevmatika a anxiolytika častěji užívaly ženy v porovnání s muži. Na druhou stranu, venoprotektiva byla častěji užívána muži. Pouze 12 z celkových 147 látek bylo identifikováno jako léky metabolizující se přes CYP2D6; jejich přehled je uveden v tabulce 6.4. Jedinou látkou, která byla častěji užívána pacienty s OLP oproti kontrolní skupině, byl tramadol. V tabulce 6.5 je znázorněn počet pacientů a kontrolních subjektů z hlediska užívání substrátů CYP2D6, v obou skupinách není pozorován významný rozdíl. Poměr šancí na výskyt OLP u pacientů užívajících substráty CYP2D6 je 0,68 (95% CI 0,31-1,5).

Frekvence variantních alel CYP2D6 u pacientů s OLP byly 0,0 % pro CYP2D6*6; 4,0 % pro CYP2D6*5; 22,0 % pro CYP2D6*4; 2,0 % pro CYP2D6*3 a 2,0 % pro genovou duplikaci. Korespondující frekvence pro kontrolní skupinu byly 0,2 %, 3,1 %, 22,9 %, 1,1 % a 3,1 %. Genotypová distribuce a predikované fenotypy jsou uvedeny tabulce 6.6.

Tabulka 6.2 Rozložení pacientů podle pohlaví a počtu denně užívaných léků

OLP	Počet	Počet denně užívaných léků			
		0	1	2-4	>4
Muži	12	1	1	5	5
Ženy	34	2	3	11	18
Celkem	46	3*	4	16	23
Kontroly					
Muži	17	5	1	5	6
Ženy	43	14	5	13	11
Celkem	60	19	6	18	17

*p<0,05 oproti kontrolní skupině

Tabulka 6.3 Počet pacientů s OLP a kontrolních subjektů užívajících jednotlivé druhy medikace klasifikované dle ATC

ATC	název	Pacienti s OLP			Kontrolní skupina		
		Muži	Ženy	Celkem	Muži	Ženy	Celkem
C10	hypolipidemika	6	12	18*	3	6	9
A10	antidiabetika	4	12	16*	0	8	8
C03	diuretika	4	12	16	3	19	22
C07	beta-blokátory	6	9	15	10	12	22
C09	ACE inhibitory	5	9	14	8	14	22
M01	NSAID	1	12*	13*	3	0	3
B01	antitrombotika	5	7	12	5	11	16
N05	anxiolytika	1	9	10	0	5	5
C02	venoprotektiva	4	2	6	0	2	2

*p<0,05 oproti kontrolní skupině

Tabulka 6.4 Počet pacientů a kontrol užívajících substráty metabolizované CYP2D6

Lék	ATC	Pacienti s OLP			Kontrolní skupina		
		Muži	Ženy	Celkem	Muži	Ženy	Celkem
Betaxolol	S01	2	5	7	3	4	7
Karvedilol	C07	0	1	1	2	0	2
Citalopram	N06	0	1	1	0	2	2
Flupentixol	N05	0	1	1	0	0	0
Fromoterol	R03	0	0	0	0	1	1
Loratidin	R06	0	0	0	0	1	1
Metoklopramid	A03	1	1	2	0	0	0
Metoprolol	C07	3	3	6	5	3	8
Paroxetin	N06	0	1	1	0	0	0
Tamoxifen	L02	0	0	0	0	1	1
Tolterodin	G04	0	1	1	0	0	0
Tramadol	N02	1	2	3*	0	0	0
Celkem		7	16	23	10	12	22

*p<0,05 oproti kontrolní skupině

Tabulka 6.5 Počet pacientů a kontrol, kteří užívali substráty metabolizované přes CYP2D6 a ostatní systémy

OLP	non 2D6	2D6	Celkem
Muži	6	5	11
Ženy	19	13	32
Celkem	25	18	43
Kontroly			
Muži	2	10	12
Ženy	18	11	29
Celkem	20	21	41

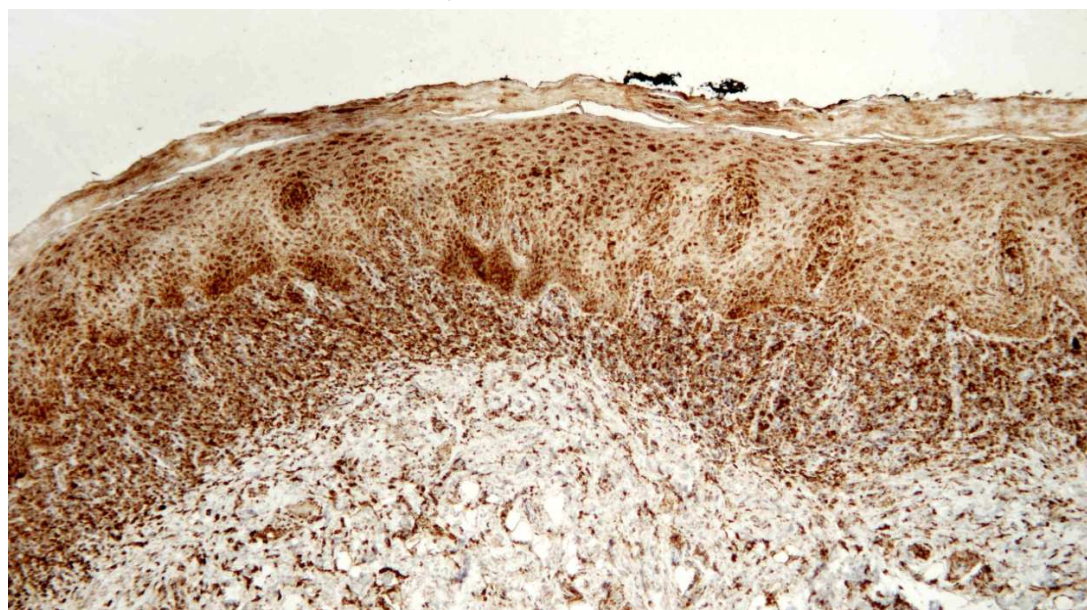
Tabulka 6.6 Frekvence CYP2D6 genotypů a fenotypů u pacientů s OLP a zdravých kontrol

	OLP (%)	Kontroly (%)
Ultrarychlí metabolizéři		
CYP2D6*1x2/CYP2D6*1	2	4
Rychlí metabolizéři		
CYP2D6*1/CYP2D6*1	52	52
Intermediární metabolizéři		
CYP2D6*1/CYP2D6*3	2	1,8
CYP2D6*1/CYP2D6*4	30	31,4
CYP2D6*1/CYP2D6*5	7	4,5
Pomalí metabolizéři		
CYP2D6*4/CYP2D6*3	0	0,4
CYP2D6*4/CYP2D6*4	5	5,3
CYP2D6*4/CYP2D6*5	2	0,4
CYP2D6*4/CYP2D6*6	0	0,4

6.3. Průkaz matrix metaloproteinázy 9 při OLP

Ve všech případech OLP byla exprese MMP-9 viditelná především v zánětlivých lymfocytárních infiltrátech v lamina propria a také v lymfocytech v přilehlém epitelu. Navíc byla její pozitivita pozorována též v keratinocytech, zejména ve stratum basale a stratum spinosum, s občasnou pozitivitou MMP-9 i v horních vrstvách epitelu/epidermis. Fibroblasty a endotelové buňky malých cév v lamina propria jevíly tuto pozitivitu také (obrázek 6.1). U všech fibromů byla pozitivita MMP-9 pozorovaná pouze v endotelu malých cév, pouze s částečnou pozitivitou v přilehlém epitelu.

Obrázek 6.1 Pozitivita MMP-9 u OLP, zvětš. 100x



6.4. Prevalence HPV při OLP

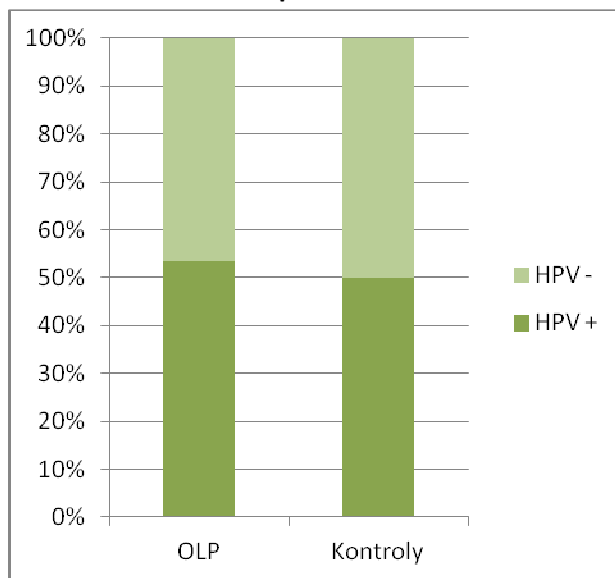
Celkem u 45 pacientů byla potvrzena diagnóza OLP a proveden odběr tkáně k vyšetření HPV DNA. Žen bylo 33 (73,3 %), mužů 12 (26,7 %), s poměrem žen vůči mužům 2,75:1. Průměrný věk pacientů byl 56 let ($\pm 14,96$), s rozpětím 33-77 let (graf 6.9).

V kontrolní skupině bylo celkem 24 subjektů, z nichž 19 byly ženy (79,2 %) a 5 mužů (20,8 %), s poměrem žen vůči mužům 3,8:1. Průměrný věk v kontrolní skupině činil 56,1 let ($\pm 11,41$), s rozpětím 29-81 let. Obě skupiny se nelišily věkem ($p=0,96$) ani pohlavím (0,59). Metodicky nebylo možné dotypovat subtypy HPV, zřejmě v důsledku malého množství virové DNA. V další analýze jsme proto byli nuceni omezit se pouze na konstatování positivity či negativity virové DNA.

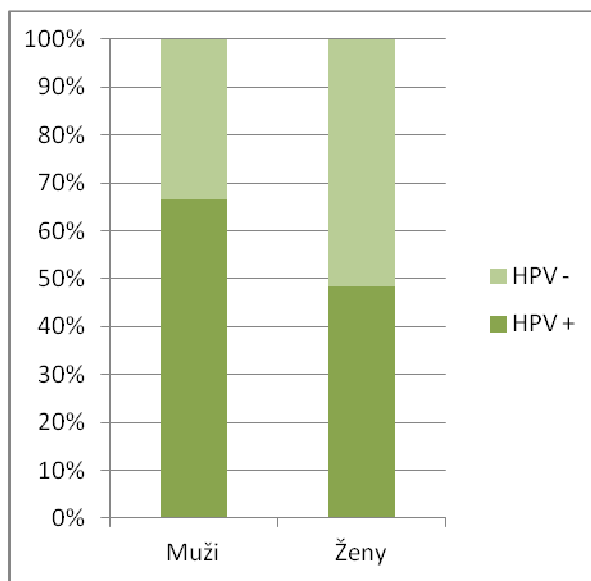
Celkem 24/45 pacientů s OLP bylo HPV pozitivních (53,3 %) a 21/45 HPV negativních (46,7 %). V kontrolní skupině bylo 12/24 jedinců pozitivních (50,0 %) a 12/24 negativních (50,0 %) (graf 6.10). Ve výskytu HPV nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů s OLP a kontrolní skupinou ($p=0,79$). Mezi HPV pozitivními pacienty bylo 8/24 mužů a 16/24 žen, mezi HPV negativními jedinci bylo 4/21 mužů a 17/21 žen (graf 6.11). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ve výskytu HPV mezi oběma pohlavími ($p=0,28$).

Pacienti byli následně rozděleni do podskupin podle klinického typu OLP, a sice do podskupiny bílých retikulárních lézí (16/45 pacientů) a červených erozivních či erytematózních lézí (29/45 pacientů). Celkem 16/29 pacientů ve skupině s červenými lézemi bylo HPV pozitivních (55,2 %) a 8/16 (pacientů s bílými lézemi bylo HPV pozitivních 50,0 %) (graf 6.12). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ve výskytu HPV positivity ($p=0,74$) v obou podskupinách pacientů s OLP. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 6.7.

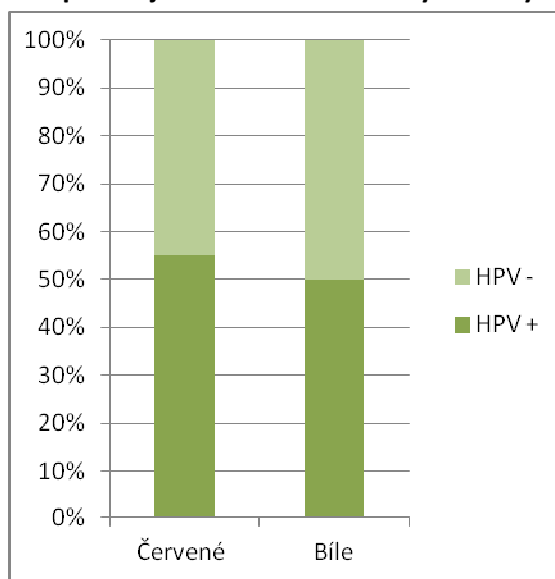
Graf 6.10 HPV pozitivita při OLP a v kontrolní skupině



Graf 6.11 HPV pozitivita u mužů a žen s OLP



Graf 6.12 HPV pozitivita v podskupinách jedinců s OLP s červenými a bílými lézemi



Tabulka 6.7 Prevalence HPV pozitivity v jednotlivých podskupinách dle pohlaví a typu slizničních změn u jedinců s OLP a v kontrolní skupině

	Červené	Bílé	p hodnota
HPV +	16	8	
HPV -	13	8	0,740
	Muži	Ženy	
HPV +	8	16	
HPV -	4	17	0,279
	OLP	Kontroly	
HPV +	24	12	
HPV -	21	12	0,791

6. Diskuse

Náš soubor je, pokud víme, jedinou retrospektivní analýzou klinických i jiných parametrů při OLP provedenou v České republice v poslední době. Celkově lze konstatovat, že data z Královéhradeckého kraje se významně neliší od dat pocházejících z jiných regionů světa, ačkoli určité odlišnosti a specifika lze vysledovat. Ženy jsou zastoupeny v našem souboru v 67,8 %, což odpovídá zastoupení obou pohlaví poměru 2,1:1. Tento poměr se nejvíce blíží dříve publikovaným údajům Shena (9). Podobně i průměrný věk vzniku OLP (55,2 roku) se v zásadě neliší od dříve publikovaných dat. V britské studii 690 pacientů s OLP činil průměrný věk pacientů 52 let (10). Všechny typy OLP se o něco dříve manifestovali u mužů než u žen. Na druhé straně byl v našem souboru patrný zvýšený výskyt OLP u žen ve věku od 30-39 let. Důvod pro to není na první pohled zjevný, určitou roli snad může hrát stres a vyšší sklon žen k výskytu autoimunitních onemocnění. Bez zajímavosti nezůstává též relativně vysoká koincidence OLP a arteriální hypertenzí (68,4 %) v našem souboru. Jde o znatelně vyšší koincidence než tomu bylo například v italské studii 808 pacientů, v níž výskyt hypertenze činil 20 %, nebo ve španělské práci hodnotící data získaná v souboru 550 pacientů, v němž byla arteriální hypertenze přítomná ve 23 % případů (11, 12). V porovnání s obecnou českou populací je však tento výskyt arteriální hypertenze jen o málo vyšší, neboť její prevalence v České republice činí asi 40 % a dále stoupá ve věku nad 60 let (60-70 %) (13). Podobně prevalence diabetu je v české populaci kolem 10 % (14), přičemž pacienti s OLP v našem souboru převyšují tento údaj jen málo (14,6 %). Revmatická onemocnění, úzkost a deprese jsou v našem souboru zastoupeny méně častěji v porovnání s výše zmíněnými studiemi, což snad můžeme hodnotit jako poměrně překvapivé.

Extraorální manifestace OLP byly přítomny ve 20,5 % případů. Jde o srovnatelný počet v porovnání s dřívějšími publikacemi. Podobné zastoupení extraorálních projevů je možné najít ve studii Eisena (15). Také intraorální projevy OLP se neliší od předchozích pozorování, korelují i s literárními údaji pocházejícími ze zcela jiných regionů, jako je Irán (16). Většina pacientů má bilaterální postižení. Erozivní a erytematózní léze jsou přítomny ve více než polovině případů (53,8 %). Toto procento je však zřetelně vyšší v porovnání s jinými komunitami či etniky. V rumunské studii byl pozorován výskyt červených lézí u 35,8 % pacientů (17), brazilská data ukazují existenci 41,8 % červených lézí (18). Na druhé straně v Turecku byl pozorován výskyt červených lézí srovnatelný s našimi nálezy (60 %) (19).

Podle očekávání byl výskyt červených lézí spojen s výrazně vyšším procentem subjektivních obtíží pacientů. Stejně tak lze jednoznačně konstatovat, že červené léze vyžadují terapii daleko častěji než léze bílé, a to včetně systémové terapie, neboť celkem 98 % pacientů s červenými lézemi vyžadovalo terapii oproti 44 % jedinců s bílými lézemi ($p < 0,0001$). Stejně tak všech 6 pacientů, kteří dostávali systémovou kortikoidní terapii, mělo červené léze ($p = 0,02$). Totéž platí pro intralezionální aplikaci steroidů, kdy 61 % pacientů s červenými lézemi podstoupilo tuto terapii oproti pouhým 6 % jedinců s lézemi bílými ($p < 0,0001$). Relevantní porovnání těchto údajů s daty ze zahraničí není k dispozici.

Distribuce lichenových lézí v dutině ústní v našem souboru je velmi zajímavá. Červené léze jsme nacházeli častěji v místech méně obvyklých pro jejich výskyt oproti bílým lézím, zejména na alveolárním výběžku ($p = 0,03$) a na patře ($p = 0,03$). Recidivy byly také mnohem častější v případě červených lézí (55 % oproti 13 % bílých lézí, $p < 0,0001$). Agresivnější klinické chování a větší potřeba léčby červených lézí byly zjevné.

Po dobu sledování jsme neregistrovali žádný případ maligní transformace OLP. Skutečností však je, že průměrná doba našeho sledování byla relativně krátká, neboť činila 17-139 měsíců (medián 77 měsíců). Periodická observace jedinců s prokázaným OLP se jeví jako nutná zejména s ohledem na

možnost kancerogeneze popisované u 0,5-2 % pacientů (20). Je třeba upozornit na fakt, že právě nízké riziko malignizace musí být pacientům správně tlumočeno a frekvence kontrol musí být tomuto faktu přizpůsobena.

Ve snaze objasnit možné patogenetické mechanismy uplatňující se při OLP jsme si vytyčili celkem tři základní cíle (21). Analýza vlivu metabolismu léků na vznik OLP byla poměrně komplikovaná. Navržením dvou kontrolních skupin nám však umožnilo testovat nezávisle na sobě dva možné, nezávislé faktory vzniku OLP, tj. užívání léků a metabolismus CYP2D6 genotypu. Protože kontrolní skupina subjektů bez OLP sestávala z pacientů, kteří mohli mít jiné konkomitanti onemocnění než onemocnění ústní sliznice (nejednalo se o zdravé pacienty) a tudíž by se tato skupina mohla s malou, ale ne zcela zanedbatelnou pravděpodobností genotypově lišit od zdravé české populace, zvolili jsme za kontrolní genotypovou skupinu právě zdravé vyšetřené dobrovolníky. Ačkoli etiopatogeneze OLP zůstává nejasná, interakce prostředí, léků a jiných environmentálních faktorů byla opakovaně popsána. Pacienti s OLP ve sledovaném souboru užívali signifikantně vyšší počet léků než skupina kontrolní (4,5 léku/osobu s průměrným věkem 61 let), což by v české populaci odpovídalo pacientům vyšší věkové kategorie bez OLP (>75 let). Z této perspektivy se zdá být možné, že léková polypragmatie může být jedním z etiologických momentů vyvolávajících OLP. Stejně tak můžeme spekulovat, zda při takto extenzivním užívání léků mohou hrát určitou roli lékové interakce. Je ale nutné zdůraznit, že obecný význam těchto jevů se jeví jen jako okrajový. Celkem 93 % pacientů ve skupině s OLP užívalo pravidelně alespoň jeden lék, což je signifikantně více, než bylo popsáno v předchozích studiích (2, 22, 23), v nichž se jednalo asi o 50 % pacientů. To může být vysvětleno obecně vyšším užíváním léků v české populaci (68 % subjektů v kontrolní skupině užívalo pravidelně alespoň 1 lék) či jejich jiným socioekonomickým postavením i jinou geografickou polohou pacientů v předchozích studiích, které byly provedeny již před více než 10 lety.

V dříve provedených pracích byla naznačena možná spojitost užívání léčiv metabolizovaných enzymatickým systémem cytochromu P450 s rozvojem OLP (22, 24). Naše studie se zaměřila na význam substrátů cytochromu CYP2D6. Důvodů vedoucích k volbě tohoto enzymu bylo několik. Jde o velmi významný systém metabolizující řadu běžně užívaných léčiv. Cytochromy jsou predominantně exprimovány v játrech, ale jejich distribuce ve sliznici dutiny ústní byla také popsána včetně CYP2D6 (25). To může vést k různé lokální metabolické aktivitě a jiné expozici sliznice dutiny ústní substrátům těchto cytochromů. V neposlední řadě je důležité zmínit, že rozložení jednotlivých genotypů CYP2D6 v české populaci je již známé (8) a tudíž jsou naše výsledky srovnatelné. Ve skupině pacientů s OLP ani u kontrolních subjektů jsme nepozorovali výrazně vyšší spotřebu léků metabolizovaných CYP2D6. Toto však nemusí být v rozporu s dříve publikovanými daty Kragelunda, který našel vyšší užívání léčiv s rizikem pomalého metabolismu systémem CYP 2C9, 2C19 a 2D6, neboť řada léků, především nesteroidní antirevmatik a antidiabetik užívaných našimi pacienty spadá právě do skupiny léčiv metabolizovaných pomocí CYP2C9 (22). Distribuce genotypových a korespondujících fenotypových variant u pacientů s OLP je prakticky totožná jako u vzorku zdravé populace v České republice a také v ostatních regionech Evropy (8). Zabývali jsme se též nejfrekventnějšími alelami, které se vyskytují v naší populaci. Existují sice i jiné varianty CYP2D6 (*8, *9 a *10), ale jejich zastoupení v české populaci v homozygotní formě je odhadováno jen asi na 0,01 % (nepublikovaná data), což je s ohledem na velikost studované skupiny zanedbatelně malé množství. Není také žádný rozdíl mezi distribucí jednotlivých typů metabolizérů mezi muži a ženami, neboť jde o geny nezávislé na pohlaví. Na druhou stranu je ale nutné poukázat nejen na fakt, že ženy častěji trpí OLP, ale také na skutečnost, že ženy užívají více léků než muži.

Imunopatologické mechanismy potenciálně se uplatňující při OLP jsou intenzivně studovanou kapitolou. Řada studií se v poslední době zabývala MMP jako možnými patogenetickými činiteli v genezi tkáňového poškození spojeného s OLP. Poškození bazální membrány pravděpodobně vede k apoptóze keratinocytů, která je typická pro OLP a která je prokazatelně spojena s aktivitou MMP. Předchozí studie

popsaly možné spojení MMP-2 a OLP (26). Další data podporují spojitost zvýšené exprese MMP u dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní, kdy OLP má nižší expresi MMP než karcinom, ale vyšší, než je ve zdravé tkáni (27). Tyto výsledky ukazují na dvě skutečnosti. MMP se mohou nejen účastnit patogeneze onemocnění, ale také mohou ovlivňovat chování choroby v jejím dalším průběhu a hrát určitou roli při vzniku dlaždicobuněčného karcinomu na podkladě OLP. Zhou ve své práci pozoroval také zvýšenou aktivitu MMP-9 v zánětlivých infiltrátech OLP, způsobenou pravděpodobně zvýšenou aktivitou enzymu v T lymfocytech uvnitř zánětlivého subepiteliálního infiltrátu (28). To opět vede k poškození bazální membrány a zvýrazněné apoptóze keratinocytů. Ve studii Gunduze bylo ukázáno, že u chronické dermatitidy je také přítomna zvýšená exprese MMP-9, ale není zde přítomno rozrušení bazální membrány (29). Tento fakt může snížit přímý význam zvýšené aktivity MMP-9 jakožto činitele v patogenezi OLP. Naše studie ukazuje na přítomnost MMP-9 uvnitř lymfocytárních infiltrátů, ale také v ostatních částech sliznice ve srovnání s nezánětlivými slizničními lézemi reprezentovanými fibromy, které mohou demonstrovat fyziologické rozvrstvení aktivity MMP-9. Zůstává však i nadále nejasné, zdali se tento enzym přímo účastní jako patogenetický činitel. V nedávno publikované práci Chena, v níž byl studován maligní potenciál OLP, MMP byly výrazně zvýšeny u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem dutiny ústní a atrofickou formou OLP, naopak u neatrofických forem OLP a normální sliznice byla jejich exprese nižší (30). Obecně však není přijatá teorie, že OLP skutečně maligní potenciál nese. Tyto výsledky by mohly vnést více pochopení do dějů odehrávajících se u jednotlivých forem OLP a do otázky rizika jejich maligní transformace. Na druhé straně ve studii Mazarella byly pozorovány vyšší hladiny MMP-9 u pacientů s retikulární formou OLP než u pacientů s erozivní formou (31). Erozivní forma je však právě ta, o které se nejčastěji diskutuje ve spojitosti s maligní transformací OLP. Tyto výsledky musíme tedy interpretovat velmi obezřetně. Mezi jednotlivými studiemi existují značné metodologické rozdíly ve stanovení exprese MMP. Jak kvantitativní expresní studie tak imunohistochemické studie potvrzují zvýšenou aktivitu MMP při OLP, ale nedovedou určit, zda MMP-9 je skutečným patogenetickým činitelem nebo jen vedlejším produktem jiných dějů (32).

V neposlední řadě jsou v diskusi o OLP podstatné i různé vnější vlivy. Zejména při sledování prevalence HPV při OLP byla zjištěna zajímavá data. HPV infekce je běžnou sexuálně přenosnou infekcí s jasným vztahem k premaligním a maligním lézím děložního čípku (33). Jeho význam u lézí dutiny ústní je daleko méně jasný. Orální a orofaryngeální dlaždicobuněčné karcinomy jeví velmi odlišnou HPV DNA pozitivitu, která je udávána v rozpětí 15-80 % (34, 35). V italské studii Giovanelliho bylo popsáno 7,8x vyšší riziko HPV positivity v orálních premaligních lézích než v normální sliznici dutiny ústní (36). Stejná výzkumná skupina později stanovila výskyt HPV DNA positivity ve slizničních lézích na 17,6 % (37). Je zcela zjevné, že existují značné geografické rozdíly v prevalenci HPV u orálních lézí v různých oblastech světa. Například v thajské studii Arirachakarana bylo pouze 2,7 % orálních lézí pozitivních pro HPV (38). Naše data ukazují nezvykle vysokou pozitivitu vzorků pro HPV DNA činící 53,3 % při OLP. Toto procento je jednoznačně vyšší než výsledky pozorování v jiných studiích. V naší skupině pacientů se nepodařilo prokázat rozdíl ve výskytu HPV mezi pohlavími nebo jednotlivými typy lichenových lézí. Obdobné závěry byly učiněny i v předchozích studiích (37). Pouze malá práce Jontella poukázala na možnou vyšší prevalenci HPV DNA u erozivní formy OLP (39). K našemu překvapení byl výskyt HPV DNA zcela srovnatelný u pacientů s OLP a u vzorků normální sliznice dutiny ústní (v obou případech činil cca 50 %). V nedávno publikované studii na obdobné téma byla pozitivita HPV nalezena od 0 % do 7,3 % vzorků zdravé sliznice dutiny ústní. Např. v brazilské studii Esquenaziho dokonce nebyla zaznamenána ani jediná pozitivita HPV (40). Nutno však podotknout, že všichni probandi této studie byli ve věku od 20 do 31 let a že jednalo se o vysokoškolské studenty s pravděpodobně lepším či vyšším socioekonomickým postavením. To naznačuje, že právě socioekonomický stav může hrát určitou úlohu ve výskytu HPV DNA ve sliznicích dané populace. V rámci rozsáhlé studie provedené v USA Sandersem bylo vyšetřeno celkem

4846 probandů na přítomnost HPV DNA ve výplachu z dutiny ústní. Celkem bylo nalezeno 7,3 % pozitivních vzorků (41). Recentní studie Steinaua et al, pocházející také z USA, se zaměřila na současnou přítomnost HPV positivity ve sliznici děložního krčku a ve sliznici dutiny ústní. Celkem 42,7 % žen bylo HPV pozitivních v děložním krčku, ale pouze 3,8 % bylo HPV pozitivních ve sliznici dutiny ústní. Pouze 3 % žen jevílo současnou HPV pozitivitu ve sliznici děložního krčku a sliznici dutiny ústní (42). Proč naše populace vykazuje takto vysokou pozitivitu HPV, není v současné chvíli jasné. Na druhou stranu publikovaná data z České republiky o výskytu HPV DNA v karcinomech dutiny ústní a orofaryngu naše pozorování spíše podporují. Ve studii Tachezyho bylo pozorováno celkem 51,5 % pozitivních karcinomů (35). Tato studie ale postrádá porovnání se zdravou populací. Jiná větší studie, která by sledovala výskyt HPV u zdravých jedinců v České republice, není dosud k dispozici. Z výše uvedeného vyplývá, že naší studii nejsme schopni říci, že přítomnost HPV by mohla mít vliv na rozvoj OLP, neboť výskyt HPV u jedinců s OLP se shoduje s kontrolní skupinou. Velká analýza dosud publikovaných dat vypočítala 5,12x vyšší riziko positivity HPV u pacientů s OLP a 3,98x vyšší riziko HPV positivity u orálních karcinomů (43). Spojení mezi HPV a premaligními a maligními onemocněními sliznice dutiny ústní se nyní současnosti opírá o daleko menší množství relevantních dat než je tomu u lézí děložního čípku. Jednoznačný vztah mezi nimi zatím nebyl potvrzen.

7. Závěr

Po zhodnocení získaných dat je možné konstatovat, že naši pacienti s OLP se v zásadních parametrech neliší od jiných publikovaných souborů. Je zřejmé, že retrospektivní analýzy mají jisté limitace a jsou zatíženy určitými nepřesnostmi. Největším problémem může být fakt, že všichni pacienti s OLP nejsou referováni do fakultní nemocnice a zůstávají v péči registrujících zubních lékařů, popřípadě praktických lékařů, ale i dermatologů, alergologů a jiných ambulantních specialistů. Toto může do jisté míry, kterou nedokážeme stanovit, zkreslit výskyt jednotlivých forem OLP. Je dosti pravděpodobné, že pacienti s symptomatickými, klinicky němými formami OLP nejsou do centra odesíláni, zatímco podezřelé léze se do našeho centra velice pravděpodobně dříve či později dostanou. Dlouhodobé sledování pacientů s OLP pokládáme vzhledem k určitému riziku transformace OLP v dlaždicobuněčný karcinom ústní sliznice za nutné. Ne zcela jasná zůstává frekvence kontrol. Naše studie neprokázala statisticky významný rozdíl v polymorfismu CYP2D6 u pacientů s OLP oproti zdravé české populaci. Potenciální etiopatogenetické spojení CYP2D6 a OLP se nepodařilo potvrdit. Matrix metaloproteináza 9 je výrazně exprimována v OLP lézích a její zapojení do patogeneze OLP je pravděpodobné, zřejmě ale nejde o mechanismus specifický pro OLP. V našem souboru jsme nepotvrdili ve spojitosti s OLP vyšší prevalenci HPV než u kontrolní skupiny. Zjistili jsme však vysokou prevalenci HPV v dutině ústní u probandů bez projevů slizničního onemocnění.

8. Literatura

1. CARROZZO, M, GANDOLFO, S. The management of oral lichen planus. *Oral diseases*. 1999, roč. 5, č. 3, s. 196–205. ISSN 1354-523X.
2. THORN, J J, HOLMSTRUP, P, RINDUM J, PINDBORG, J J. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *Journal of oral pathology*. 1988, roč. 17, č. 5, s. 213–218. ISSN 0300-9777.
3. LOZADA-NUR, F, MIRANDA, C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1997, roč. 16, č. 4, s. 295–300. ISSN 1085-5629.
4. AL-HASHIMI, I, SCHIFTER, M, LOCKHART, P B, WRAY, D, BRENNAN, M, MIGLIORATI, C A, AXÉLL, T, BRUCE, A J, CARPENTER, W, EISENBERG, E, EPSTEIN, J B, HOLMSTRUP, P, JONTELL, M, LOZADA-NUR, F, NAIR, R, SILVERMAN, B, THONGPRASOM, K, THORNHILL, M, WARNAKULASURIYA S, VAN DER WAAL, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* . 2007, roč. 103 Suppl, s. S25.e1–12. ISSN 1528-395X.
5. VAN DER MEIJ, E H, VAN DER WAAL, I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2003, roč. 32, č. 9, s. 507–512. ISSN 0904-2512.
6. SZARKA, K, TAR, I, FEHÉR, E, GÁLL, T, KIS, A, TÓTH, E D, BODA, R, MÁRTON I, GERGELY, L. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral microbiology and immunology* . 2009, roč. 24, č. 4, s. 314–318. ISSN 1399-302X.
7. LODI, G, SCULLY, C, CARROZZO, M, GRIFFITHS, M, SUGERMAN, P B, THONGPRASOM, K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* . 2005, roč. 100, č. 1, s. 40–51. ISSN 1528-395X.
8. BUZKOVÁ, H, PECHANDOVÁ, K, SLANAR O, PERLÍK, F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochemistry and Function* . 2008, roč. 26, č. 1, s. 76–81. ISSN 1099-0844.
9. SHEN, Z Y, LIU, W, ZHU, L K, FENG, J Q, TANG G Y, ZHOU, Z T. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2012, roč. 17, č. 6, s. e943–947. ISSN 1698-6946.
10. INGAFU, M, LEAO, J C, PORTER S R, SCULLY, C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral diseases* . 2006, roč. 12, č. 5, s. 463–468. ISSN 1354-523X.
11. BERMEJO-FENOLL, A, SÁNCHEZ-SILES, M, LÓPEZ-JORNET, P, CAMACHO-ALONSO F, SALAZAR-SÁNCHEZ, N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* . 2010, roč. 39, č. 6, s. 491–496. ISSN 1600-0714.

12. CARBONE, M, ARDUINO, P G, CARROZZO, M, GANDOLFO, S, ARGIOLAS, MR, BERTOLUSSO, G, CONROTTO, D, PENTENERO M, BROCCOLETTI, R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral diseases* . 2009, roč. 15, č. 3, s. 235–243. ISSN 1601-0825.
13. CÍFKOVÁ, R, SKODOVÁ, Z, BRUTHANS, J, HOLUB, J, ADÁMKOVÁ, V, JOZÍFOVÁ, M, GALOVCOVÁ, M, WOHLFAHRT, P, KRAJČOVIECHOVÁ, A, PETRŽÍLKOVÁ, Z, LÁNSKÁ, V. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *Journal of hypertension* . 2010, roč. 28, č. 11, s. 2196–2203. ISSN 1473-5598.
14. DONIČOVÁ, V, BROŽ, J, SORIN, I. Health care provision for people with diabetes and postgraduate training of diabetes specialists in eastern European countries. *Journal of diabetes science and technology*. 2011, roč. 5, č. 5, s. 1124–1136. ISSN 1932-2968.
15. EISEN, D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1999, roč. 88, č. 4, s. 431–436. ISSN 1079-2104.
16. PAKFETRAT, A, JAVADZADEH-BOLOURI, A, BASIR-SHABESTARI S, FALAKI, F. Oral Lichen Planus: a retrospective study of 420 Iranian patients. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2009, roč. 14, č. 7, s. E315–318. ISSN 1698-6946.
17. TOVARU, S, PARLATESCU, I, GHEORGHE, C, TOVARU, M, COSTACHE, M, SARDELLA, A. Oral lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013, roč. 18, č. 2, s. e201–206. ISSN 1698-6946.
18. OLIVEIRA ALVES, M G, ALMEIDA, J D, BALDUCCI, I, GUIMARÃES CABRAL, L I. Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC research notes* . 2010, roč. 3, s. 157. ISSN 1756-0500.
19. GÜMRÜ, B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013, roč. 18, č. 3, s. e427–432. ISSN 1698-6946.
20. VAN DER MEIJ, e H, SCHEPMAN, K P, VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* . 2003, roč. 96, č. 2, s. 164–171. ISSN 1079-2104.
21. PAULUSOVÁ, V, RÖSCH, C, DRÍZHAL, I, PERLÍK, F, MASÍN, V, SUKUMAR, S, SLEZÁK, R, SLANAR, O. Cytochrome P450 2D6 polymorphism and drug utilization in patients with oral lichen planus. *Acta odontologica Scandinavica* . 2010, roč. 68, č. 4, s. 193–198. ISSN 1502-3850.
22. KRAGELUND, C, THOMSEN, C E, BARDOW, A, PEDERSEN, A M, NAUNTOFTE, B, REIBEL, J, TORPET, L A. Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. *Oral diseases*. 2003, roč. 9, č. 4, s. 177–187. ISSN 1354-523X.
23. ROBERTSON, W D, WRAY, D. Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1992, roč. 74, č. 2, s. 183–185. ISSN 0030-4220.
24. TORPET, L A, KRAGELUND, C, REIBEL, J, NAUNTOFTE, B. ORAL ADVERSE DRUG REACTIONS TO CARDIOVASCULAR DRUGS. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 2004, roč. 15, č. 1, s. 28–46. ISSN 1544-1113.

25. VONDRACEK, M, XI, Z, LARSSON, P, BAKER, V, MACE, K, PFEIFER, A, TJÄLVE, H, DONATO, M T, GOMEZ-LECHON, M J, GRAFSTRÖM, R C. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. *Carcinogenesis*. 2001, roč. 22, č. 3, s. 481–488. ISSN 0143-3334.
26. GIANNELLI, G, BRASSARD, J, FOTI, C, STETLER-STEVENSON, W G, FALK-MARZILLIER, J, ZAMBONIN-ZALLONE, A, SCHIRALDI, O, QUARANTA, V. Altered expression of basement membrane proteins and their integrin receptors in lichen planus: possible pathogenetic role of gelatinases A and B. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1996, roč. 74, č. 6, s. 1091–1104. ISSN 0023-6837.
27. SUTINEN, M, KAINULAINEN, T, HURSKAINEN, T, VESTERLUND, E, ALEXANDER, J P, OVERALL, C M, SORSA, T, SALO, T. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *British Journal of Cancer*. 1998, roč. 77, č. 12, s. 2239–2245. ISSN 0007-0920.
28. ZHOU, X J, SUGERMAN, P B, SAVAGE, N W, WALSH, L J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2001, roč. 28, č. 2, s. 72–82. ISSN 0303-6987.
29. GUNDUZ, K, DEMIRELI, P, INANIR I, NESE, N. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, and MMP-9) and fibronectin in lichen planus. *Journal of Cutaneous Pathology* . 2006, roč. 33, č. 8, s. 545–550. ISSN 0303-6987.
30. CHEN, Y, ZHANG, W, GENG, N, TIAN, K JACK WINDSOR, L. MMPs, TIMP-2, and TGF-beta1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head & Neck* . 2008, roč. 30, č. 9, s. 1237–1245. ISSN 1097-0347. Dostupné z: doi:10.1002/hed.20869
31. MAZZARELLA, N, FEMIANO, F, GOMBOS, F, DE ROSA, A, GIULIANO, M. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* . 2006, roč. 20, č. 8, s. 953–957. ISSN 0926-9959.
32. PAULUSOVÁ, V, LACO, J, DRÍZHAL, I, SLEZÁK, R. Expression of matrix metalloproteinase 9 in patients with oral lichen planus. *Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové*. 2012, roč. 55, č. 1, s. 23–26. ISSN 1211-4286.
33. CIESIELSKA, U, NOWIŃSKA, K, PODHORSKA-OKOŁÓW M, DZIEGIEL, P. The role of human papillomavirus in the malignant transformation of cervix epithelial cells and the importance of vaccination against this virus. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2012, roč. 21, č. 2, s. 235–244. ISSN 1899-5276.
34. LACO, J, VOSMIKOVA, H, NOVAKOVA, V, CELAKOVSKY, P, DOLEZALOVA, H, TUCEK, L, NEKVINDOVA, J, VOSMIK, M, CERMAKOVA, E, RYSKA, A. The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* . 2011, roč. 458, č. 2, s. 179–187. ISSN 1432-2307.
35. TACHEZY, R, KLOZAR, J, SALÁKOVÁ, M, SMITH, E, TUREK, L, BETKA, J, KODET R, HAMSÍKOVÁ, E. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral diseases* . 2005, roč. 11, č. 3, s. 181–185. ISSN 1354-523X.
36. GIOVANNELLI, L, CAMPISI, G, LAMA, A, GIAMBALVO, O, OSBORN, J, MARGIOTTA, V, AMMATUNA, P. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *The Journal of infectious diseases* . 2002, roč. 185, č. 6, s. 833–836. ISSN 0022-1899.

37. CAMPISI, G, GIOVANNELLI, L, ARICÒ, P, LAMA, A, DI LIBERTO, C, AMMATUNA, P, D'ANGELO, M. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* . 2004, roč. 98, č. 6, s. 705–711. ISSN 1079-2104.
38. ARIRACHAKARAN, P, CHANSAENGROJ, J, LURCHACHAIWONG, W, KANJANABUD, P, THONGPRASOM, K, POOVORAWAN, Y. Oral lichen planus in thai patients has a low prevalence of human papillomavirus. *ISRN dentistry* . 2013, roč. 2013, s. 362750. ISSN 2090-4371.
39. JONTELL, M, WATTS, S, WALLSTRÖM, M, LEVIN, L, SLOBERG, K. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1990, roč. 19, č. 6, s. 273–277. ISSN 0904-2512.
40. ESQUENAZI, D, BUSSOLOTI FILHO, I, CARVALHOM, M, de BARROS, F S. The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2010, roč. 76, č. 1, s. 78–84. ISSN 1808-8686.
41. SANDERS, A E, SLADE, G D, PATTON, L L. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral diseases* . 2012, roč. 18, č. 5, s. 430–441. ISSN 1601-0825.
42. STEINAU, M, HARIRI, S, GILLISON, M L, BROUTIAN, T R, DUNNE, E F, TONG, Z Y, MARKOWITZ, L E, UNGER, E R. Cervical and Oral HPV Prevalence among Females in the United States. *The Journal of infectious diseases* . 2013. ISSN 1537-6613.
43. SYRJÄNEN, S, LODI, G, VON BÜLTZINGSLÖWEN, I, ALIKO, A, ARDUINO, P, CAMPISI, G, CHALLACOMBE, S, FICARRA, G, FLAITZ, C, ZHOU, H M, MAEDA, H, MILLER, C, JONTELLM M. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral diseases* . 2011, roč. 17 Suppl 1, s. 58–72. ISSN 1601-0825.

10. Přehled publikační činnosti autorky

10.1. Původní články

1. DHIMA, M, **PAULUSOVA, V.**, CARR, A.B., RIECK, K.L., LOHSE, C., SALINAS, T.J. Practice-based clinical evaluation of ceramic single crowns after at least five years. *J Prosthet Dent*, 2014, vol. 111, no. 2, s. 124-130. (ISSN 0022-3913) **(IF 1,724)**
2. DHIMA, M., **PAULUSOVA, V.**, LOHSE, C., SALINAS, T.J., CARR, A.B. Practice-based evidence from 29-year outcome analysis of management of the edentulous jaw using osseointegrated dental implants. *J Prosthodont*, 2014, vol. 23, no. 3, s. 173-181. (ISSN 1532-849X) **(IF 0,681)**
3. SLEZÁK, R., **PAULUSOVÁ, V.** Use of the NovaBone augmentation material in the treatment of chronic periodontitis. Preliminary communication. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2013, vol. 56, no. 4, s. 157-161. (ISSN 1211-4286)
4. **PAULUSOVÁ, V.**, LACO, J., DŘÍZHAL, I., SLEZÁK, R. Expression of matrix metalloproteinase 9 in patients with oral lichen planus. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2012, vol. 55, no. 1, s. 23-26. (ISSN 1211-4286)
5. SUKUMAR, S., DŘÍZHAL, I., **PAULUSOVÁ, V.**, BUKAČ, J. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with beta-tricalcium phosphate: clinical observations two years post-surgery *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2011, vol. 54, no. 1, s. 13-20. (ISSN 1211-4286)
6. SLEZÁK, R., JANOVSÁ, Z., ŠUSTOVÁ, Z., **PAULUSOVÁ, V.**, PAŘÍZKOVÁ, E. Mandibulární bukální bifurkační cysta - vlastní pozorování. *LKS*, 2011, vol. 21, no. 7-8, s. 146-151. (ISSN 1212-5725)
7. **PAULUSOVÁ, V.**, RÖSCH, C., DŘÍZHAL, I., PERLÍK, F., MAŠÍN, V., SUKUMAR, S., SLEZÁK, R., SLANAŘ, O. Cytochrome P450 2D6 polymorphism and drug utilization in patients with oral lichen planus *Acta Odontol Scand*, 2010, vol. 68, no. 4, s. 193-198. (ISSN 1502-3850) **(IF 1,358)**
8. SUKUMAR, S., DŘÍZHAL, I., BUKAC, J., **PAULUSOVÁ, V.**, PILATHADKA, S. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with beta tricalcium phosphate-a 12-month retrospective clinical evaluation *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2010, vol. 53, no. 4, s. 229-234. (ISSN 1211-4286)

10.2. Statě ve sbornících

1. SLEZÁK, R., **PAULUSOVÁ, V.**, ŠEMBERA M., LACO J. Stručný přehled parodontu vznikající bez asociace s plakem. *LKS*, 2013, Suppl. 1, s. K11 (ISSN 1212-5725)
2. SLEZÁK, R., **PAULUSOVA, V.** First experience with the new type of a bioactive glass in the regenerative therapy of posterior teeth in chronic periodontitis. *International Dental Journal*, 2013, Suppl. 1, s. 157. **(IF 1,040)**
3. **PAULUSOVÁ, V.**, LACO, J., DŘÍZHAL, I., SLEZÁK, R. Expres matrix metaloproteinázy 9 u orálního lichen plaus. *LKS*, 2012, Suppl. 1, s. K38 (ISSN 1212-5725)

4. SLEZÁK, R., **PAULUSOVÁ, V.**, NOVÁKOVÁ, V. Nemoci ústní sliznice a jejich postavení v současné stomatologii. *LKS*, 2012, Suppl. 1, s. K11 (ISSN 1212-5725)
5. **PAULUSOVÁ, V.**, LACO, J, TUČEK, L. Méně obvyklá postižení tvrdého patra. *LKS*, 2012, Suppl. 1, s. K12. (ISSN 1212-5725)
6. DVOŘÁKOVÁ, P., **PAULUSOVÁ, V.** Ústní hygiena u pacientů s protetickou náhradou na implantátech. *LKS*, 2010, Suppl. 1., s. K14. (ISSN: 1212-5725).
7. DŘÍZHAL, I., HOFMAN, Z., ENGELS, H.U., **PAULUSOVÁ V.**, SUKUMAR S. Agresivní parodontitida a ortodontická léčba. *LKS* 2010, Suppl. 1, s. K34. (ISSN: 1212-5725).
8. **PAULUSOVÁ, V.**, DŘÍZHAL, I., KAPLA, J. Herpes zoster trojklaného nervu u nemocné s Melkerssonovým-Rosenthalovým syndromem. *Pražské dentální dny – sborník abstrakt, 2009 s. 103.* (ISSN 1212-5725)
9. DŘÍZHAL, I., DHAIFULLAH, A., HAMÁKOVÁ, K., HEJCMANOVÁ, D., **PAULUSOVÁ, V.**, SUKUMAR S. Lyellův syndrom (Toxická epidermální nekrolýza) *LKS*, 2009, Suppl. 1, s. S26. (ISSN 1212-5725)
10. **PAULUSOVÁ, V.**, DŘÍZHAL, I., SLANAŘ, O., PERLÍK, F. Polymorfismus cytochromu P450 2D6 u jedinců s diagnózou orální lichen planus. *LKS*, 2009, Suppl. 1, s. S33. (ISSN 1212-5725)
11. SLANAŘ, O., **PAULUSOVÁ, V.**, RÖSCH, C., et al. Drug utilization and cytochrome P450 2D6 gene polymorphisms in patients with oral lichen planus. *Fundamental & Clinical Pharmacology (Suppl 2)*, 2008, vol. 22, s. 103 (ISSN 0767-3981) (IF 2,109)
12. RÖSCH, C., SLANAŘ, O., **PAULUSOVÁ, V.**, KOVALOVÁ, E., DŘÍZHAL, I., PERLÍK, F. Drug Use in Patients with Oral Lichen Planus. *Prague Medical Report*, 2008, vol. 109, s. 104–105. (ISSN 1214-6994)
13. DŘÍZHAL, I., NOŽIČKA, S., SUKUMAR, S., **PAULUSOVÁ, V.** Melkersson-Rosenthal syndrome – A report of 14 cases, *Oral Diseases*, 2008, vol. 13 (Suppl. 1), s. 11. (ISSN 1354-523X) (IF 2,087)
14. DŘÍZHAL, I., **PAULUSOVÁ, V.** Slina a dutina ústní in *Významné aspekty v diagnostice a terapii chorob ve stáří – problematika geriatric a gerontologie 3. Tisíciletí*, 2007, s. 54-5 (ISBN 978-80-254-0695-3)

10.3. Přehledové články

1. **PAULUSOVÁ, V.**, RADOCHA, J., SLEZÁK, R. Projevy anémií v dutině ústní *Praktický Lékař*, 2013, vol. 93, no. 1, s. 4-9. (ISSN 0032-6739)
2. SLEZÁK, R., LINDROVÁ, I., BUCHTA, V., **PAULUSOVÁ, V.**, ŠUSTOVÁ, Z., KOPECKÝ, O., RYŠKOVÁ, L. Přehled novějších možností ve farmakoterapii nemocí ústní sliznice, slinných žláz a parodontu. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství*, 2013, vol. 113, no. 3, s. 64-73. (ISSN 1213-0613)
3. **PAULUSOVÁ, V.**, BERGLOVÁ, I., SLEZÁK, R. Příušnice - parotitis epidemica: Přehledové sdělení. *LKS*, 2012, vol. 22, n. 9, s. 184-188. ISSN: 1210-3381.
4. SLEZÁK, R., RYŠKOVÁ, L., **PAULUSOVÁ, V.**, ŠUSTOVÁ, Z., BERGLOVÁ, I., BUCHTA, V. Nové možnosti ve farmakoterapii chorob parodontu a ústní sliznice. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství*, 2012, vol. 112, no. 1, s. 15-22. (ISSN 1213-0613)

5. DŘÍZHAL, I., KOVALOVÁ, E., **PAULUSOVÁ, V.**, SUKUMAR, S. Lze předcházet zánětlivým onemocněním parodontu a zubnímu kazu? *Stomatolog*, 2010, vol. 20, s. 3-9. (ISSN 1335-0005)
6. DŘÍZHAL, I., **PAULUSOVÁ, V.** Orální lichen planus – současné poznatky. *Česká stomatologie praktické zubní lékařství*, 2008, vol. 108, no. , s. 35-38. (ISSN 1213-0613)

10.4. Přednášky na odborných setkáních, které přednesla autorka DP

1. **RADOCHOVÁ, V.** Projevy anémií v dutině ústní. VIII. Den výzkumných prací, Praha 6.6.2014.
2. **RADOCHOVÁ, V.**, SLEZÁK, R. Je stomatologické ošetření před radioterapií nutné? Nádory hlavy a krku, Hradec Králové 28.-29.3.2014.
3. **RADOCHOVÁ, V.** Subgingivální ošetření, práce s kyretami. 3. konference pro dentální hygienistky, Hradec Králové 22.1.2014
4. **PAULUSOVÁ, V.**, SLEZÁK, R. Projevy anémií v dutině ústní. Krajský seminář, Košice 11.-12.10.2013.
5. **RADOCHOVÁ, V.**, SLEZÁK, R. Projevy anémií v dutině ústní. Úsměv 2013, Olomouc 22.3.2013.
6. **PAULUSOVÁ, V.**, LACO, J., TUČEK, L. Méně obvyklá postižení patra. Pražské Dentální Dny, Praha 3.-5.10.2012.
7. **PAULUSOVÁ, V.** Otoky v parotideomasseeterické oblasti. Parodontologické dny v Plzni, Plzeň 11.-12.5.2012.
8. **PAULUSOVÁ, V.**, ZÁHOŘÍK, M., SLEZÁK, R. Terapie pokročilé parodontitidy. Parodontologické dny v Plzni, Plzeň 11.-12.5.2012.
9. **PAULUSOVÁ, V.**, SLEZÁK, R., RYBKA, A. Submandibulární sialoadenitida – vlastní pozorování. IV. Festival pedostomatologických kazuistik, Praha 21.4.2012.
10. **PAULUSOVÁ, V.**, ZÁHOŘÍK, M. Terapie pokročilé parodontitidy. XV. Szaműv den, Hradec Králové 5.11.2011.
11. **PAULUSOVÁ, V.**, LACO, J., DŘÍZHAL, I., SLEZÁK, R. Expres matrix metalloproteinázy 9 u orálního lichen planus. Parodontologické dny v Brně, Brno 30.9.-1.10.2011.
12. **PAULUSOVÁ, V.**, LACO, J., DŘÍZHAL, I., SLEZÁK, R. Expres matrix metalloproteinázy 9 u orálního lichen planus. Dny výzkumných prací, Praha 3.6.2011.
13. **PAULUSOVÁ, V.**, SLEZÁK, R. Příspěvek k diferenční diagnostice stomatodynii. Parodontologické dny ve Frymburku, Frymburk 20.-21.5.2011.
14. **PAULUSOVÁ, V.**, SLEZÁK, R., RADOCHA, J., BELADA, D., NOVÁ, M. Poruchy krvetvorby a dutina ústní. Parodontologické dny v Mikulově, Mikulov 1.-2.10.2010.
15. **PAULUSOVÁ, V.**, TUČEK, L., LACO, J., SLEZÁK, R. Méně obvyklá forma aktinické cheilitidy. Parodontologické dny v Liberci, Liberec 23.-24.4.2010.

16. **PAULUSOVÁ, V.**, SLANAŘ, O., DŘÍZHAL I., PERLÍK, F. Cytochrom P450 2D6 u pacientů s orálním lichen planus. XVI. Konference mladých lékařů, Brno 24.6.2009.
17. **PAULUSOVÁ, V.** Bolavé ústní koutky. Krkonošské parodontologické dny, Špindlerův Mlýn 29.-30.5.2009.
18. **PAULUSOVÁ, V.** Bolavé ústní koutky. XII. Sazamovy dny, Hradec Králové 22.-23.11.2008.
19. **PAULUSOVÁ, V.**, DŘÍZHAL, I. Současný pohled na orální lichen planus. Parodontologické dny v Rožnově pod Radhoštěm, Rožnov pod Radhoštěm 26.-27.9.2008.
20. **PAULUSOVÁ, V.**, DŘÍZHAL, I., KAPLA, J. Herpes zoster trojklaného nervu u nemocné s Melkeronovým – Rosenthalovým syndromem. Pražské Dentální Dny, Praha 15.-17.10.2008.
21. **PAULUSOVÁ, V.**, DŘÍZHAL, I. Slina a dutina ústní. 13. Celostátní gerontologický kongres, Hradec Králové 22.-24.11.2007.