proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

Stanovení hladiny cytokinů v kloubní tekutině jako alternativní možnost vyšetření vnitřních poruch temporomandibulárního kloubu

(Původní práce – retrospektivní studie)

Determination of Cytokine Levels in Joint Fluid as an Alternative Option for Examination of Internal Temporomandibular Joint Disorders

(Original Article – Retrospective Study)

Tvrdý P.[1], Heinz P.[1], Hrdina L.[2], Galandáková A.[3], Pazdera J.[1]

[1]Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF UP a FN, Olomouc
[2]Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc
[3]Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Olomouc

SOUHRN

Cytokiny jsou extracelulární peptidy, které zprostředkují silné stimulační nebo inhibiční biologické účinky na většinu buněk. Původně byly považovány za látky podporující procesy imunitní odpovědi. Nyní je zřejmé, že jsou zapojeny do většiny fyziologických procesů. Fungují také jako mediátory infekčních, zánětlivých a imunitních onemocnění včetně zprostředkování souvisejících degenerativních změn tkání. Zvýšená hladina interleukinů IL-6, IL-1beta a IL-8 je přímo spojena s patogenezí zánětlivých i degenerativních změn kloubů.

Na souboru 10 pacientů autoři prezentují pilotní studii využití stanovení hladin vybraných interleukinů IL-6 a IL-8 v diagnostice onemocnění temporomandibulárního kloubu. Tímto vyšetřením lze doplnit zavedený algoritmus klinických i zobrazovacích diagnostických metod a zároveň posoudit úspěšnost léčby.

Klíčová slova: temporomandibulární kloub – vyšetřovací metody – artrocentéza – interleukin 6 – interleukin 8

SUMMARY

Cytokines are extracellular peptides that mediate the strong stimulatory or inhibitory effects on most biological cells. Originally they were considered as candidates for supporting processes of the immune response. It is now clear that they are involved in most physiological processes. They also act as mediators of infectious, inflammatory and immune diseases, including procurement related degenerative changes in tissues. Elevated level of interleukins IL-6, IL-1beta and IL-8 is directly linked to the pathogenesis of inflammatory and degenerative joint changes.

The authors presents a 10 patients pilot study of the use of determining the levels of selected interleukins IL-6 and IL-8 in the diagnosis of temporomandibular joint disorders. This examination can be supplemented with an algorithm established by clinical and imaging diagnostic methods and also to assess the efficacy of treatment.

Key words: temporomandibular joint – diagnostic methods – arthrocentesis – interleukin 6 – interleukin 8

proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

ÚVOD

Během posledních dvou desetiletí došlo k velkému posunu v chápání základních biologických reakcí zodpovědných za chronickou bolest a zánětlivé a degenerativní změny čelistního kloubu. Na základě současných znalostí o působení cytokinů je nyní možné navrhnout a zkoumat nové terapeutické strategie.

Cytokiny jsou extracelulární peptidy, které zprostředkovávají silné stimulační nebo inhibiční biologické účinky u většiny buněk. Původně byly považovány za látky podporující procesy imunitní odpovědi. Nyní je zřejmé, že jsou zapojeny do většiny fyziologických procesů. Fungují jako mediátory infekčních, zánětlivých a imunitních onemocnění včetně zprostředkování souvisejících s degenerativními změnami tkání. Cytokiny bývají rozdělovány do několika menších skupin: interleukiny (IL), tumor nekrotizující faktory (TNF), chemokiny, kolonie stimulující faktory, interferony a růstové faktory. Laboratorní průkaz zvýšené hladiny cytokinů pomáhá odhalit počínající degenerativní postižení kloubu i při negativním výsledku radiologického vyšetření. Dnes jsou již opuštěny metody biologických testů, které byly nedostatečně specifické, pracné, nákladné a obtížně reprodukovatelné. Ve spektru laboratorních vyšetřovacích metod, používaných pro stanovení koncentrace cytokinů, dominují různé typy imunoanalýz. Mezi nejčastěji užívané techniky patří enzymová imunoanalýza s enzymem vázaným na imunosorbent (ELISA) a kompetitivní (RIA) a nekompetitivní (IRMA) radioimunoanalýzy. Využívány jsou i metody polymerázové řetězové reakce a immunoblotting. Molekulárně biologické metody umožňují stanovit expresi genů pro cytokiny nebo nalézt případné genotypové rozdíly. Nejčastěji se stanovuje koncentrace interleukinů (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-11), TNF-alfa a matrix metaloproteináz-3 [5]. Tato sledování však zatím nepřekročila rámec výzkumných prací a nejsou použitelná v rutinní praxi.

Cílem práce bylo sledovat změnu hladiny prozánětlivých cytokinů (IL-6 a IL-8) v punktátu odebraného z kloubu pacientů před artrocentézou a po artrocentéze, kteří trpí chronickou temporomandibulární diskopatií.

MATERIÁL A METODIKA

V naší studii probíhající od října 2009 jsme se zaměřili na analýzu synoviální tekutiny u pacientů s chronickou temporomandibulární diskopatií. Soubor tvořilo 10 žen, jejichž věk se pohyboval mezi 19 a 59 lety (průměr 32,4 let). Všechny nemocné přicházely do kloubní poradny naší kliniky s bolestmi v čelistním kloubu a omezeným otevíráním úst; rozsah abdukce uvádíme v tabulce 1. Ke tlumení bolesti užívaly nesteroidní antiflogistika (NSAF).

Diagnózu jsme stanovili na základě klinického vyšetření včetně fotoregistrace [13] a zobrazení kloubních struktur pomocí magnetické rezonance (MR). Zobrazovací vyšetření bylo provedeno na Radiologické klinice FN Olomouc na přístroji Magnetom Symphony 1,5 T Maestro Class (Siemens). High-Field magnet je vybaven softwarem VA21B, syngo2002B a nejsilnějšími gradienty. Pro vyšetření byla standardně použita cívka Head + Double Loop Array Left + Right.

Vyšetřovací protokol byl rozdělen do dvou fází. V první fázi byly použity sekvence pro hodnocení morfologických změn kloubu a ve druhé fázi pak sekvence pro hodnocení kinematiky temporomandibulárních kloubů a vztahu kondylů ke kloubní jamce a disku. První fáze byla prováděna při zavřených a následně otevřených ústech.

V rámci racionálního terapeutického algoritmu jsme léčbu zahájili minimálně invazivním léčebným výkonem – artrocentézou postiženého kloubu. Ve spolupráci s biochemickou laboratoří jsme stanovili hladinu IL-6 a IL-8 před artrocentézou. Vyšetření hladiny cytokinů jsme následně opakovali s odstupem 2 týdnů po artrocentéze.

V injekční anestezii na n. auriculotemporalis jsme aplikovali injekční jehlou 2 ml sterilního fyziologického roztoku do horního kloubního prostoru postiženého kloubu (obr. 1). Poté jsme prováděli tzv. pumping (opakovanou aspiraci a opětovné vpravení roztoku zpět do kloubního prostoru, sloužící k promíchání kloubní tekutiny).

proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

Obr. 1 Aplikace fyziologického roztoku do postiženého kloubu

Obr. 2 Příprava punktátu k transportu v laboratorní zkumavce

Obr. 3 Transport punktátu

Následně jsme punktát aspirovali a zachytili do laboratorní zkumavky (obr. 2) a v závěru procedury provedli laváž horního kloubního prostoru sterilním fyziologickým roztokem. Pacientkám zařazeným do studie jsme intraartikulárně neaplikovali žádný léčebný prostředek.

K odběru byly použity speciální zkumavky, které nebyly kontaminovány endotoxinem nebo pyrogeny.

Studie byla schválena etickou komisí LF UP a FN Olomouc. Všechny pacientky podepsaly před zařazením do studie informovaný souhlas.

Zpracování odebraného vzorku

Punktát jsme transportovali ve vychlazeném polystyrenovém boxu (obr. 3) na pracoviště spoluautorů, kde ho následně zpracovali. Ihned po transportu byl centrifugován (10 min, 2500 rpm, 4 °C), aby došlo k odstranění buněk a jiných částic. Poté byl vzorek přepipetován do čistých zkumavek a zamražen (-80 °C).

proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

Stanovení hladiny cytokinů

Koncentraci interleukinu 6 (IL-6) a interleukinu 8 (IL-8) v punktátech jsme stanovili pomocí specifických imunologických kitů (Quantikine®, R&D Systems, USA). Detekční limity deklarované výrobci jsou pro IL-6 0,7 pg/ml a IL-8 1,5–7,5 pg/ml. Hladiny pod uvedenými hodnotami jsme považovali za nulové. Testy jsme provedli podle protokolů dodaných výrobcem. Punktát jsme vhodně naředili pufrem (1:1), aplikovali na 96jamkové desky pokryté specifickou monoklonální protilátkou a inkubovali. Po dvouhodinové inkubaci při pokojové teplotě jsme punktát odstranili a jamky opláchli promývacím pufrem (4krát). Následně jsme do jamek aplikovali roztok enzymaticky značené sekundární protilátky a inkubovali dvě hodiny při pokojové teplotě. Poté jsme roztok odstranili, jamky opláchli promývacím pufrem (4krát) a přidali roztok substrátu. Po inkubaci (30 minut při pokojové teplotě, bez přístupu světla) jsme reakci ukončili zastavovacím roztokem a změřili absorbanci vzniklého produktu při 450 nm (Sunrise, Tecan, Švýcarsko).

VÝSLEDKY

Vzhledem k technické obtížnosti odběru vzorku a finanční náročnosti biochemické analýzy a s ohledem na nezbytnost základní orientace v problematice v našich podmínkách dosud neznámé, jsme vyšetření provedli u pilotní skupiny deseti vybraných pacientek s diskopatií. Pacientky se lišily věkem (19–59 let), délkou onemocnění před artrocentézou a předchozí léčbou v anamnéze (tab. 1).

Tab. 1 Charakteristika studovaných pacientek

Pořadové číslo	Věk	Délka onemocnění před artrocentézou (měsíce)	Předchozí léčba	Rozsah abdukce (mm)	
				před artrocentézou	po artrocentéze
1.	20	5	NSAF, repoziční dlaha	28	45
2.	24	2	NSAF, repoziční dlaha	30	40
3.	52	24	NSAF, repoziční dlaha, fyzioterapie	20	30
4.	22	4	NSAF	30	38
5.	21	14	NSAF, repoziční dlaha	25	30
6.	44	7	NSAF	28	40
7.	59	3	NSAF	30	37
8.	19	2	NSAF, repoziční dlaha	30	39
9.	39	4	NSAF, repoziční dlaha	29	36
10.	25	2	NSAF	30	41

Před vlastním zahájením léčby artrocentézou byly pacientky vyšetřeny pomocí MR k diagnostice dislokace disku. U pacientek 1, 2, 9 a 10 jsme diagnostikovali dislokaci disku s repozicí a v terapii využili repoziční okluzní dlahu. U pacientek 3 a 5 byla rovněž diagnostikována dislokace disku s repozicí, ale předchozí léčbu prodělaly na jiném pracovišti s využitím NSAF, repoziční dlahy, fyzioterapie a diadynamických proudů. U pacientek 4, 6, 7 a 8 byla diagnostikována dislokace disku bez repozice.

Z tabulky 1 je zřejmé, že nemocné s delší dobou potíží měly rozsah otevírání úst při vstupním vyšetření menší.

Cytokiny

Předpokládali jsme, že vzorky po artrocentéze budou obsahovat nižší hladiny cytokinů než vzorky odebrané před artrocentézou. Pokles hladiny IL-6 po artrocentéze jsme naměřili pouze u pacientek 3 a 5, zatímco u nemocných 1, 2, 4, 6 a 9 se hodnota IL-6 naopak mírně zvýšila. V případě pacientek 8 a 10 byla hladina IL-6 pod limitem detekce a u nemocné 7 na hranici detekovatelného limitu. Hladinu IL-8 jsme nenaměřili u žádného z testovaných vzorků.

proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

Nejvyšší hladiny před artrocentézou, ale rovněž pozitivní léčebný efekt z hlediska poklesu IL-6 po artrocentéze jsme pozorovali u vzorků č. 3 a 5, tedy u pacientek s nejdelší anamnézou onemocnění (24 a 14 měsíců). Věk nemocných byl různý, ale zdá se, že výška hladiny IL-6 zřejmě na věku nezávisí. Nejstarší pacientce (7) bylo 59 let a hodnoty IL-6 byly na hranici detekce stejně jako u pacientek 8 a 10, kterým bylo pouze 19 a 25 let. Naproti tomu pacientka s druhou nejvyšší hladinou IL-6 (5) byla 21letá (tab. 2).

Tab. 2 Hladina IL-6 a IL-8 v punktátu před artrocentézou a po artrocentéze

Pořadové číslo	Pohlaví	Věk (roky)	Délka onemocnění před artrocentézou (měsíce)	IL-6 (pg/ml)	
				před artrocentézou	po artrocentéze
1.	ž	20	5	13,84	43,14
2.	ž	24	2	6,24	11,44
3.	ž	52	24	419,14	361,24
4.	ž	22	4	12,44	19,54
5.	ž	21	14	171,04	48,44
6.	ž	44	7	35,74	56,24
7.	ž	59	3	0,32	1,93
8.	ž	19	2	0	0
9.	ž	39	4	5,15	45,07
10.	ž	25	2	0	0

DISKUSE

Zvýšené hladiny IL-6, IL-1beta a IL-8 jsou přímo spojeny s patogenezí zánětlivých i degenerativních změn temporomandibulárního kloubu [1]. Hodnoty hladin cytokinů sledované jednotlivými autory se liší. Je to způsobeno různou metodikou odběru vzorků a používáním různých laboratorních metod. V principu jsou však výsledky srovnatelné. V literatuře jsou popsány i studie klinicky zdravých temporomandibulárních kloubů, ve kterých byl zaznamenán velmi nízký nebo i žádný výskyt cytokinů IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-11, TNF-alfa [1].

Degenerativní a zánětlivé změny jsou ovlivněny rovnováhou prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů. Do skupiny prozánětlivých patří například IL-1, IL-6, IL-8 a TNF-alfa, mezi protizánětlivé cytokiny patří například IL-4, tkáňový inhibitor metaloproteináz TIMP 1, TIMP 2, růstový faktor tumoru TGF beta [8]. Vysoké hladiny IL-6 v synoviální tekutině temporomandibulárního kloubu jsou u nemocných s vnitřní poruchou temporomandibulárního kloubu spojeny s rozsáhlou akutní synovitidou.

V průběhu zánětu monocyty a makrofágy rychle uvolňují IL-1, stejně jako IL-6. Fibroblasty a chondrocyty mají podobnou schopnost, zároveň ale působením IL-6 uvolňují i tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMP). IL-6 byl taktéž detekován v buňkách synovie. Tyto buňky produkují IL-6 nejen v synoviální tkáni, ale také v synoviální tekutině.

Obvykle bývá srovnávána hladina jednotlivých cytokinů před a po miniinvazivní terapii vnitřních poruch temporomandibulárního kloubu a osteoartritidy. Nejvíce literárních zdrojů uvádí srovnávací studie zabývající se hodnocením výsledků artrocentézy. V tomto případě je hladina cytokinů hodnocena s odstupem 7 až 14 dnů, v případě farmakologické léčby osteoartritidy je stanovení koncentrace cytokinů prováděno po 14 dnech a po 14 týdnech. Výsledky jsou uváděny v procentech nebo v pikogramech na mililitr (pg/ml).

Většina autorů prezentuje ve výsledcích statisticky signifikantní rozdíl v koncentraci sledovaných cytokinů před artrocentézou a po artrocentéze ve smyslu snížení jejich hladin [8, 4, 5].

Artrocentéza je považována za úspěšnou, pokud je zaznamenán pokles hladin IL-6, IL-8, IL-11 a TNF-alfa, které jsou však detekovatelné i nadále [8, 4, 5].

Z výsledků naší pilotní studie je patrný výskyt interleukinu-6 ve všech odebraných vzorcích synoviální tekutiny. Tato skutečnost svědčí o jistém stupni zánětlivých změn. Zejména u třetí a páté pacientky signalizovaly vysoké hodnoty IL-6 rozsáhlou synovitidu potvrzenou u obou nemocných artroskopicky. V obou případech byl v kontrolním

proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

vzorku, odebraném týden po artrocentéze, zjištěn pokles hladiny IL-6. Tyto výsledky korelují i s klinickým nálezem, kdy došlo ke zmírnění bolesti a zlepšení rozsahu abdukce dolní čelisti. U třetí a páté pacientky však docházelo k recidivám stavu, proto jsme provedli artroskopickou lýzu a laváž a potvrdili tak i klinický obraz odpovídající zvýšené hodnotě IL-6. U nemocných, kde jsme zaznamenali zvýšení hodnot, i když nepatrné, může výsledek svědčit o neúspěchu artrocentézy nebo spíše o vnitrokloubní reakci na poškození kloubních struktur jehlou při artrocentéze. Klinický stav se však u těchto pacientek zlepšil jak ve smyslu snížení bolestivosti, tak i zlepšení otevírání úst.

Interleukin-6 je pleiotropní cytokin, který reguluje imunitní reakce, záněty, krvetvorbu a ontogenezi. Různé literární zdroje popisují vztah zvýšené hladiny IL-6 a artroskopicky potvrzené rozličné stadium synovitidy nebo chronických kloubních změn, například chondromalacie. In vitro zvyšuje aktivitu osteoklastů a přispívá k resorpci kosti. Ve studiích japonských autorů byla zjištěna významně vyšší hodnota IL-6 v synoviální tekutině pacientů s osteoartritidou než u pacientů s vnitřní poruchou temporomandibulárního kloubu [10, 11]. Zdá se proto, že vzestup hladiny IL-6 může být spojen s rozvojem osteoartritidy čelistního kloubu.

Bylo publikováno, že hladina IL-6 je ovlivnitelná nesteroidními antiflogistiky, avšak názory na tuto terapii se liší. Rozpor vzniká tím, že hladiny IL-6 v synoviální tkáni a synoviální tekutině jsou různé a nemusí spolu přímo souviset. IL-6 je považován za jeden z hlavních cytokinů, které přispívají k zánětlivým změnám u pacientů s revmatoidní artritidou. Proto se dnes testují tzv. anti-IL-6 monoklonální protilátky, které přerušují spojení proteinu IL-6 a jeho receptoru a mají velkou budoucnost v léčbě tohoto onemocnění.

Z našich výsledků usuzujeme, že výše hladiny IL-6 před artrocentézou je úměrná délce onemocnění. Čím delší anamnéza, tím byly hladiny IL-6 vyšší. Proto by bylo vhodné s léčbou dislokací disku, zejména dislokací bez repozice, neotálet vzhledem k možnému zánětlivému a časem i degenerativnímu postižení nitrokloubních struktur. Abychom byli schopni jednoznačného a validního hodnocení, bude naše studie pokračovat a soubor pacientů bude rozšířen tak, aby bylo možno výsledky jednoznačně statisticky vyhodnotit.

ZÁVĚR

Laboratorní vyšetření synoviální tekutiny může znamenat posun v diagnostice a léčbě artropatií temporomandibulárního kloubu. Detekovatelných cytokinů je několik desítek a jejich vztah ke vzniku a progresi zánětlivých a degenerativních intraartikulárních změn podléhá dalšímu výzkumu. Jejich studium pomáhá chápat molekulární úroveň patologických stavů a zároveň skýtá možnost odhalení případné autoimunitní etiologie temporomandibulárních poruch, indikovat včasné zahájení terapie a dispenzarizovat nemocné s časným stadiem degenerativních změn. Současně umožňuje i hodnocení úspěšnosti jednotlivých terapeutických modalit.

LITERATURA

1. **Alstergren, P.:** Cytokines in temporomandibular joint arthritis. Oral Dis., roč. 6, 2000, č. 6, s. 331–334.
2. **Arinci, A., Ademoglu, E., Aslan, A., Mutlu-Turkoglu, U., Karabulut, A. B., Karan, A.:** Molecular correlates of temporomandibular joint disease. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod., roč. 99, 2005, č. 6, s. 666–670.
3. **Bertram, S., Rudisch, A., Innerhofer, K., Pümpel, E., Grubwieser, G., Emshoff, R.:** Diagnosing TMJ internal derangement and osteoarthritis with magnetic resonance imaging. J. Am. Dent. Assoc., roč. 132, 2001, č. 6, s. 753–761.
4. **Emshoff, R., Puffer, P., Strobl, H., Gassner, R.:** Effect of temporomandibular joint arthrocentesis on synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha: implications for treatment outcome. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., roč. 29, 2000, č. 3, s. 176–182.
5. **Gulen, H., Ataoglu, H., Haliloglu, S., Isik, K.:** Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthro-

proLékaře.cz | 27.7.2025

ČESKÁ STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 4
s. 82–88

centesis. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod., roč. 107, 2009, č. 5, s. e1–e4.

6. **Haskin, C. L., Milam, S. B., Cameron, I. L.:** Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. Crit. Rev. Oral Biol. Med., roč. 6, 1995, č. 3, s. 248–277.
7. **Kaneyama, K., Segami, N., Sato, J., Nishimura, M., Yoshimura, H.:** Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular point disorders. Br. J. Oral. Maxillofac. Surg., roč. 42, 2004, č. 3, s. 246–250.
8. **Nishimura, M., Segami, N., Kaneyama, K., Sato, J., Fujimura, K.:** Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. J. Oral Maxillofac. Surg., roč. 62, 2004, č. 3, s. 284–287.
9. **Sandler, N. A., Buckley, M. J., Cillo, J. E., Braun, T. W.:** Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. J. Oral Maxillofac. Surg., roč. 56, 1998, č. 5, s. 534–543.
10. **Sato, J., Segami, N., Nishimura, M., Demura, M.:** Expression of interleukin 6 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. Br. J. Oral Maxillofac. Surg., roč. 41, 2003, č. 2, s. 95–101.
11 **Takahashi, T., Kondoh, T., Fukuda, M., Yamazaki, Y., Toyosaki, T., Suzuki, R.:** Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod., roč. 85, 1998, č. 2, s. 135–141.
12. **Tiilikainen, P., Pirttiniemi, P., Kainulainen, T., Pernu, H., Raustia, A.:** MMP-3 and -8 expression is found in the condylar surface of temporomandibular joints with internal derangement. J. Oral Pathol. Med., roč. 34, 2005, č. 1, s. 39–45.
13. **Tvrdý, P., Pazdera, J.:** Objektivní vyhodnocení léčby funkčních poruch temporomandibulárního kloubu pomocí fotoregistrace. Čes. Stomat., 2008, č. 6, s. 142–148.

Poděkování:
Práce byla podpořena finančními prostředky z grantu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy (MŠMT 6198959216) a z grantu Ministerstva zdravotnictví (IGA MZ ČR – NJ-9941-4).

MUDr. Petr Tvrdý, Ph.D.
Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF UP a FN
I. P. Pavlova 6
775 00 Olomouc
e-mail: tvr@email.cz