

A tovaterjedő (spreading) vazodilatáció és vazokonstriktió vizsgálata humán fogínyen, a nitrogén-monoxid és az adrenalin jelentősége

Doktori értekezés

Dr. Gánti Bernadett

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vág János Ph. D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Lempel Edina Ph. D., egyetemi adjunktus
Dr. Zsembery Ákos Ph. D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Barabás József, Ph. D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gerber Gábor, Ph. D., egyetemi docens

Dr. Rakonczay Zoltán, CSc., DSc professor emeritus

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	5
1 Bevezetés.....	7
1.1. Az íny vérellátásának anatómiája.....	7
1.1.1. Makroszkópikus vérellátás.....	7
1.1.2. Az íny mikrocirkulációja.....	9
1.2. Erek beidegzése.....	13
1.3. A mikrocirkuláció szabályozása.....	14
1.3.1 A vérerek autoregulációja.....	14
1.3.2 Miogén szabályozás.....	16
1.3.3 Metabolikus szabályozás.....	18
1.3.4 Idegi szabályozás.....	19
1.3.5 Humorális szabályozás.....	19
1.3.5.1 Katekolaminok.....	20
1.3.5.2 Nitrogén-monoxid.....	22
1.3.6 Tovaterjedő (spreading) vazoaktív jelenségek.....	23
1.3.6.1 Áramlás mediált vazodilatáció és vazokonstriktio.....	23
1.3.6.2 Konduktív vazodilatáció és vazokonstriktio.....	24
1.3.7 A towaterjedő vazodilatáció jelentősége az ínyben.....	24
1.3.8 Tovaterjedő vazokonstriktio jelentősége az ínyben.....	25
1.3.9 Ínygyulladás, fogágybetegség vaszkuláris hatásai.....	27
1.3.10 A gingiva vérkeringést befolyásoló egyéb tényezők.....	28
1.3.10.1 Cukorbetegség.....	28
1.3.10.2 Dohányzás.....	29
1.3.10.3 Nem.....	30
1.3.10.4 Kor.....	30
1.4 Ínybiotípus és vastagság.....	32
1.4.1 Az íny vastagság jelentősége különböző fogászati megbetegedések esetén és kezelésükben.....	32
1.4.2 A biotípus szubjektív klasszifikációja.....	33
1.4.3 A gingiva vastagságát mérő módszerek.....	33
1.4.3.1 Invazív mérési módszer(ek).....	34
1.4.3.2 Non-invazív mérési módszer.....	34
2 Célkitűzések.....	36
3 Módszerek.....	37

3.1	Vizsgálati tárgy az <i>in vitro</i> vizsgálatokhoz	37
3.2	Vizsgálati alanyok az <i>in vivo</i> vizsgálatokhoz.....	38
3.3	Mérési módszerek	40
3.3.1	Íny hőmérséklet mérése.....	40
3.3.2	Vérnyomás mérés	40
3.3.3	Fotódokumentáció.....	40
3.3.4	Ínyvastagság mérése.....	41
3.3.5	Mikrocirkuláció mérése.....	41
3.4	Elvégzett vizsgálatok.....	43
3.4.1	PIROP ultrahangos biométer pontosságának vizsgálata	43
3.4.1.1	<i>In vitro</i> mérések	44
3.4.1.2	<i>In vivo</i> mérések	45
3.4.2	Mikrocirkulációs vizsgálatok	45
3.4.2.1	A tovaterjedő vazodilatáció jelensége az ínyben, nitrogén-monoxid hatására	47
3.4.2.1.1	1mg/ml NO donor oldat (NitroPohl csoport).....	47
3.4.2.1.2	8 mg/ml NO donor oldat (Nitromint csoport).....	48
3.4.2.2	Az epinefrin hatására tovaterjedő vazokonstriktio vizsgálata az ínyben	49
3.4.2.2.1	Az epinefrin hatása a feszes ínyen	49
3.4.2.2.1	Az epinefrin hatása az ínybarázdában	51
3.4.3	Az ínyvastagság és a dLSPU értékek összefüggése	53
3.4.4.	Statisztika	53
4	Eredmények.....	55
4.1	PIROP ultrahangos biométer megbízhatóságának vizsgálata ínyvastagság mérés esetén	55
4.1.1	<i>In vitro</i> vizsgálat.....	55
4.1.2	<i>In vivo</i> vizsgálatok	57
4.2	A tovaterjedő vazodilatáció jelensége ínyben nitrogén-monoxid hatására	61
4.2.1	NitroPohl csoport (1 mg/ml NO donor oldat)	61
4.2.2	Nitromint csoport (8 mg/ml NO donor oldat).....	65
4.2.2.1	Az 11 fog melletti meziális régiókban történt változás	68
4.3	A tovaterjedő vazokonstriktio jelensége ínyben epinefrin hatására	68
4.3.1	Az epinefrin hatása a feszes ínyen alkalmazva	68
4.3.2	Az epinefrin hatása ínybarázdában alkalmazva	71
4.4	Korreláció az íny vérkeringés és íny vastagsága között.....	74
5	Megbeszélés	78

5.1	PIROP megbízhatóság.....	78
5.2	Upstream érreakciók	80
5.2.1	Vazodilatátor anyagok hatása a feszes ínyen	80
5.2.2	Vazokonstriktor anyagok hatása a feszes ínyen és az ínybarázdában	84
5.3	Összefüggés vizsgálata a mikrocirkulációs erek válasza és az íny vastagsága között	87
6	Következtetések	89
7	Összefoglalás.....	90
8	Summary	91
9	Irodalomjegyzék.....	92
10	Saját publikációk jegyzéke	113
10.1	Disszertációhoz kapcsolódó	113
10.2	Független publikációk	113
11	Köszönetnyilvánítás	115

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- a. – artéria (arteria)
- aa. – artériák (arteriae)
- BK - Ca^{2+} aktivált K^{+} csatornák
- bsl – kiindulási érték (base line)
- Ca^{2+} - kalcium ion
- CBCT – Cone Beam Computed Tomography
- CCD - töltés-csatolt eszköz (Charge-coupled Device)
- cGMP – ciklikus guanozin monofoszfát
- CGRP - kalcitonin génhez kapcsolt peptid (Calcitonin Gene-Related Peptide)
- Cl^{-} - kloridion
- Cl_{Ca} - Ca^{2+} függő Cl^{-} csatorna
- CV - variációs koefficiens (coefficient of variation)
- dLSPU – laser speckle perfúziós érték változása (delta Laser Speckle Perfusion Unit)
- DM – cukorbetegség (Diabetes Mellitus)
- eNOS – endoteliális nitrogén-monoxid szintáz
- FMD – áramlás mediált vazodilatáció (Flow Mediated Dilatation)
- GI – gingivális index
- GJ – gap junction
- GS – gingivális szulkusz
- GT – ínyvastagság (Gingival Thickness)
- GTP – guanozin – 5 – trifoszfát
- iNOS – indukálható nitrogén-monoxid szintáz
- IP_3 – inozitol trifoszfát
- ISO – International Organization for Standardization
- K^{+} – káliumion
- KG – keratinizált gingiva
- KGSz – keratinizált gingiva szélesség
- LDF – lézer doppler áramlás mérés (Laser Doppler Flowmetry)
- LDL – alacsony molekulásúlyú lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
- LSCI – Laser Speckle Contrast Imager
- LSPU – lézer speckle perfúziós egység (Laser Speckle Perfusion Unit)

MAP – artériás középnyomás (Mean Arterial Pressure)

MEJ – mioendoteliális junkció

N – esetszám

nNOS – neurális nitrogén-monoxid szintáz

NO – nitrogén-monoxid

NPY – neuropeptid Y

PLC – foszfolipáz-C

PU – perfúziós egység (Perfusion Unit)

ROI – vizsgálatra kijelölt régió (Region Of Interests)

SD – tapasztalati szórás, Standard Deviáció

SE – standard hiba (Standard Error)

sGC - szolubilis guanil-cikláz

SP – P-anyag (Substance P)

TOI – vizsgálatra kijelölt idő (Time Of Interests)

TP – transzgingivális szondázás (Transgingival Probing)

TRAN módszer – gingiva transzparenciájának értékelése alapján ínybiotípus besorolási módszer

VDCC – feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák (Voltage-Dependent Ca^{2+} Channel)

VIP – Vazoaktív Intesztinális Peptid

1 BEVEZETÉS

A szájnyálkahártya a szájüreget és annak képleteit borító többrétegű el nem szarusodó laphám. Ennek része az íny, vagyis a gingiva, mely a fogak körül a rágófunkcióhoz speciálisan alkalmazkodott és áttérjed az alveoláris mukózába [1]. Megkülönböztetünk szabad ínszél (marginális gingiva), feszes ínyt (keratinizált gingiva) és a mukogingivális határt (mukogingivális junkció) (1. ábra) [2]. A szabad ínszél választja el a fogat a gingivális szulkusztól és alkotja az interdentális papillákat [3].



1. ábra Az íny anatómiai struktúrái.

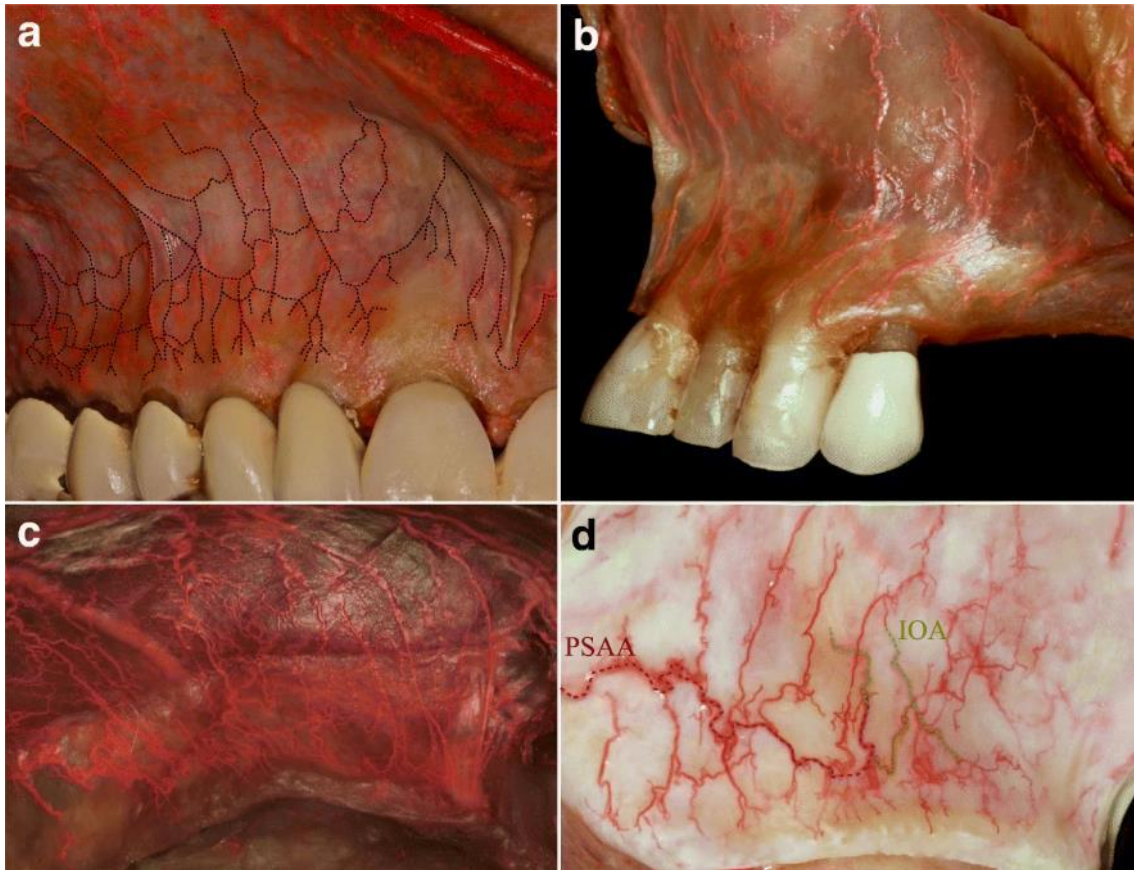
1.1. Az íny vérellátásának anatómiája

1.1.1. Makroszkópikus vérellátás

A vérerek biztosítják a fő kapcsolatot a szív és a szövetek közt. Az alsó állcsont és a fogágy vérellátását az artéria (a.) alveolaris inferior, a. mentalis, a. lingualis és a. buccalis biztosítja, míg a felső állcsontot és a fogágyat az arteriae (aa.) alveolares superiores, a. infraorbitalis, a. palatinus major, a. incisiva látja el. Ezek az erek biztosítják az alveolus perioszteumának és a gingivának a vérellátását is.

Vizsgálataink miatt a felső állcsont front régió labiális felszínének a vérellátását dolgozatomban kiemelten szeretném ismertetni. Az a. carotis externa mediális ágai közé

tartozik az a. maxillaris, mely a tuber maxillae magasságában leadja az a. infraorbitalis ágát, mely kisebb erekre oszlik. Ezek közül az említett terület vérellátásában aa. alveolares superiores medii és anteriores fonatának van kiemelt szerepe [4]. Az a. carotis externa harmadik ága az a. facialis, melynek ágai közé tartozik az a. labialis superior, amely nem csak a musculus orbicularis oris látja el, hanem az alveoláris mukózához is ad ágakat [5]. Az a. labii superior elsősorban a mukózát, míg az infraorbitalis artéria a perioszteumot látja el (2. ábra) [6].



2. ábra A maxilla vesztibuláris mukóza érhálózatának áttekintése megtartott fogazat, részleges fogazat és fogatlan állcsont esetén (latex milk feltöltés). **a:** mukóza vertikális ágainak bifurkációja az elmozduló és a feszes nyálkahártya határán hurkokat képező anasztomózisokkal; minden egyes hurkot, 4-5 vertikális ág lát el a gingivális limbusból. **b:** A front régió vérellátása a vertikális ágak disztális és meziális irányú lefutásával a papilláknál. **c:** A fogatlan maxilla front régiójának vesztibuláris vérellátása. A csontok és a kötőszövet felszívódása miatt a mukozális és perioszteális vertikális ágak rendszertelen és megvastagodott mintázatot mutatnak. **d:** A fogatlan maxilla poszterior régiójának

vesztibuláris vérellátása. Horizontálisan kanyargós mintázatot alkot az a. alveolaris superior posterior (PSAA), amely megfigyelhető anasztomózist képez a mélyebben vertikálisan futó a. infraorbitalisszal (IOA).[6]

Az íny vérellátása különösen fontos a gyulladásos és sebészi beavatkozásokat követő regenerációs folyamatokban, az oszteogenetikus és fibrogenetikus aktivitás során. Az erek a különböző hatásokra érösszehúzóással (vazokonstriktió) vagy értágulással (vazodilatáció) reagálnak. A patológias folyamatok alatt gyulladásos faktorok hatására az erek vazodilatálnak és megnő a permeabilitásuk [7-10]. A vérellátás bármilyen okból való csökkenése (pl.: idős kor, arterioszklerózis) az erek reakcióképességének csökkenését vonja maga után [11-13]. A gingivában megfigyelhetők vaszkuláris változások és reakciócsökkenések a kor előrehaladtával, mely a gyulladásos folyamatok gyorsabb progrediálásához és sebgyógyulás esetén pedig elhúzódó regenerációhoz vezet [10].

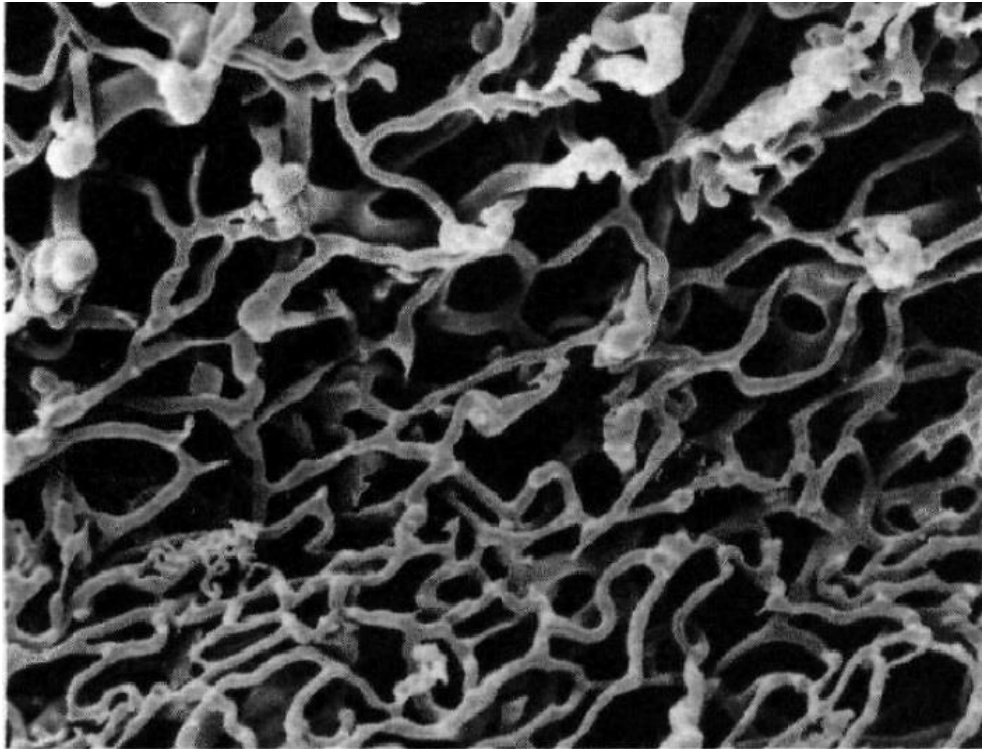
1.1.2. Az íny mikrocirkulációja

A mikrocirkuláció elsődleges feladata az oxigén és a tápanyagok, vagyis nutriensek eljuttatása az adott szövethez. Másodlagos feladata, hogy kiegyenlítse a nagy ingadozásokat a hidrosztatikus nyomásban a kapillárisok szintjén. A mikrocirkuláció erei közé általában a 150 µm átmérőnél kisebb erek tartoznak [14]. Az íny mikrocirkulációs ereinek a csoportosítása a vérkeringésnek megfelelő sorrendben: arteriolák, terminális arteriolák, prekapilláris arteriolák, arteriális kapillárisok, kapillárisok, vénás kapillárisok, posztkapilláris venulák, gyűjtő venulák és muszkuláris venulák [15, 16].

A gingiva mikrocirkulációs vizsgálataiban kiemelkedő tevékenysége volt Nobuto és Nuki kutatócsoportjainak, melyek jelentősen segítették az íny érhálózatának megismerését, hozzájárultak a gyulladás, sebzés és gyógyulás megértéséhez. A kutatások során preparátumokon pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatokkal megállapították, hogy az erek a gingivába az alveoláris mukózán keresztül áthatolnak a csontfelszín mentén az alveolus felé. Mielőtt elérnék az alveolus szélét, két irányba oszlanak; az egyik ág a bukkális epitélium és szulkusz felé, a másik ág lefutása pedig folytatódik a csontfelszín mentén. Ezek az ágak plexust képeznek a lamina propriumban és a csontthártyában. Az

epitéliumban a lamina propria alatt lévő erek kommunikálnak a periodontális plexussal az alveoláris csontból a Volkmann csatornákon keresztül kilépő perioszteális plexusokon át [17, 18].

A gingiva junkcionális hámja és a szulkusz epitéliuma alatt kialakult kapilláris hálózat a dentogingivális plexus. Az íny külső hámja saját arteriola- és venularendszerrel rendelkezik, amely a hám alatt kapillárisokra oszlik. Egészséges ínyben ezek egyenes lefutásúak és hálózatokat alkotnak (3. ábra) [2, 17].

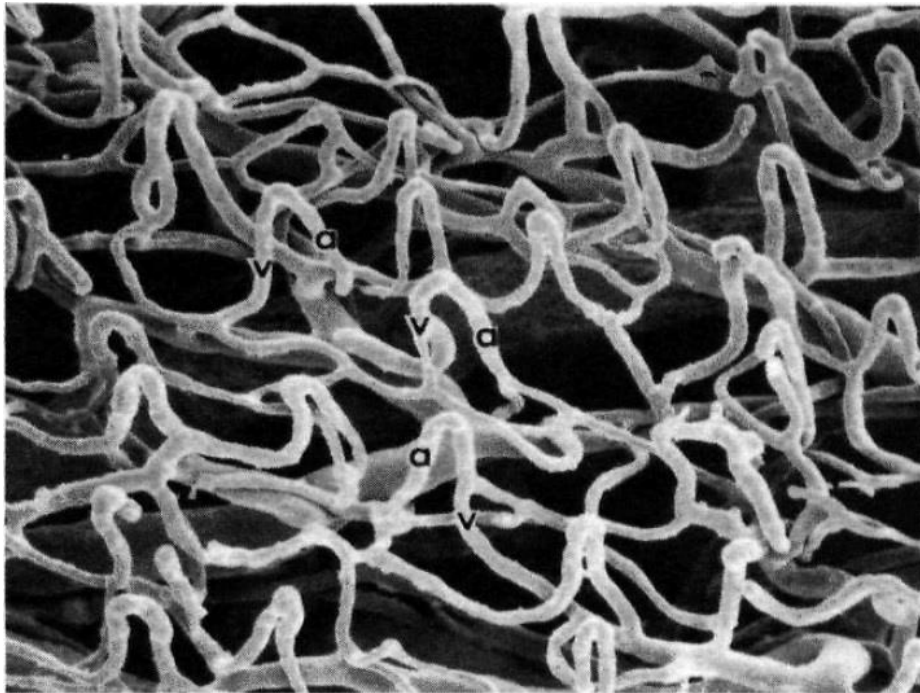


3. ábra A szubepiteliális kapillárisok az alveoláris mukózában. Az epitélium alatt található kapilláris hálózat hurokmentes lefutása az alveoláris mukózában. [17]

A szabad ínszél bukkális felszínének szuperficiális része és a krevikuláris érhálózat elsősorban kapillárisokból áll [15]. A szabad ínszél epitéliuma alatt pedig a kapilláris hálózat követi annak konkavítását, amely a junkcionális epitéliumban végződik. Ez az érhálózat elkülönül a parodoncium hálózatától és egy horizontális kapillárisal fut tovább horizontális irányban [17]. A szabad ínszélben futó erek árkádokat képeznek lefutásuk során [18]. A gingiva középső részén a prekapilláris arteriolák és a posztkapilláris venulák dominálnak, míg az apikális részén kisebb arteriolák és venulák

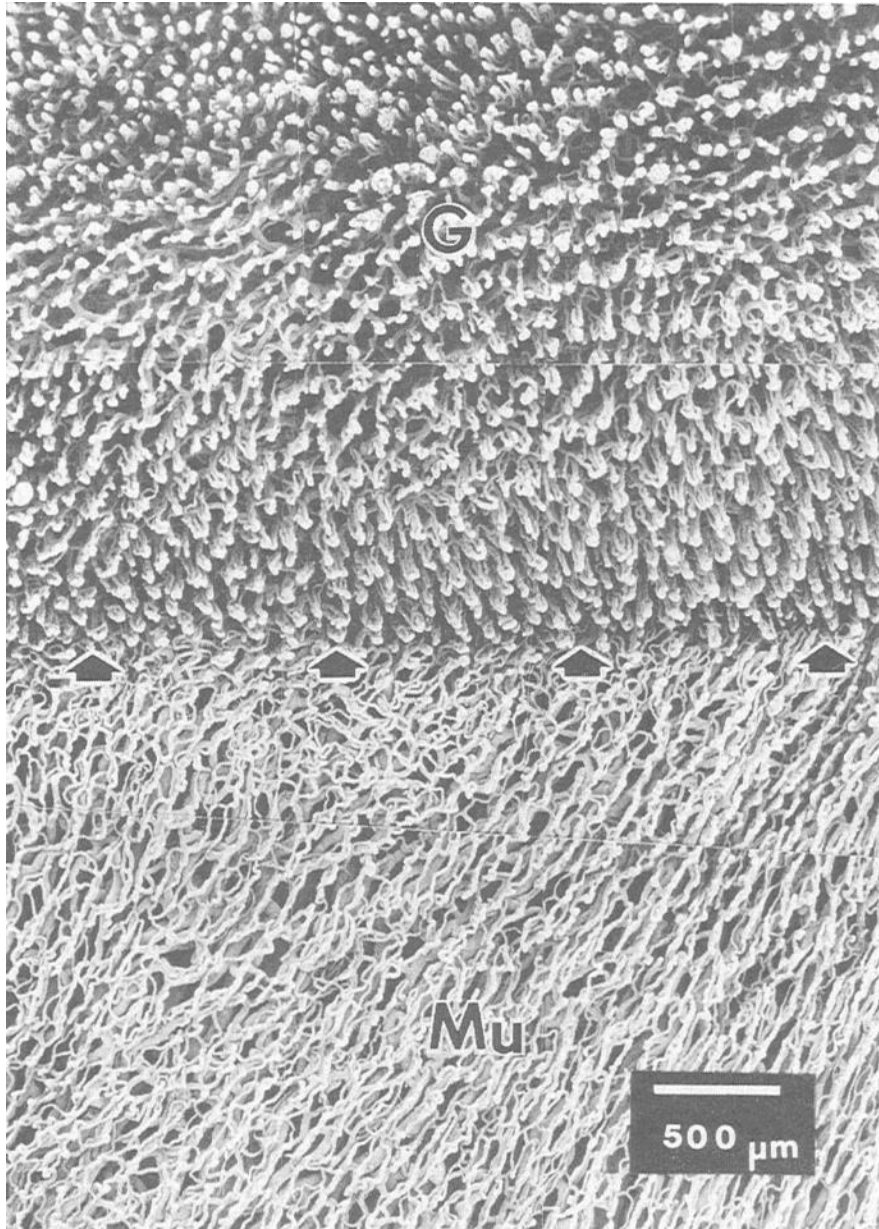
vannak jelen. Az erek átmérőjüket tekintve 50-100 μm -es arteriolákból 3,5-8 μm -es kapillárisokra oszlanak majd ismét 50-100 μm átmérőjű venulákba gyűlnek össze. A szabad ínyszélben lévő erek elrendeződésében és struktúrájában nem mutattak ki különbséget a maxilla és mandibula között [15].

A feszes íny a vérellátást a csontthártya felől a perioszteális erekből kapja. A kötőszöveti papillákban pedig hajtűszerű hurkok, érkacsok alakulnak ki az aszcendáló ágából, majd átfordulnak a deszcendáló ágba (4. ábra) [15, 17].



4. ábra A papilla kapillárisok szerkezete a kötőszövet eltávolítását követően. Minden egyes kapillaris hajtűszerű hurkokat képez, amely az aszcendáló ágából (a) képződik és egy deszcendáló ágba (v) fordul vissza. [17]

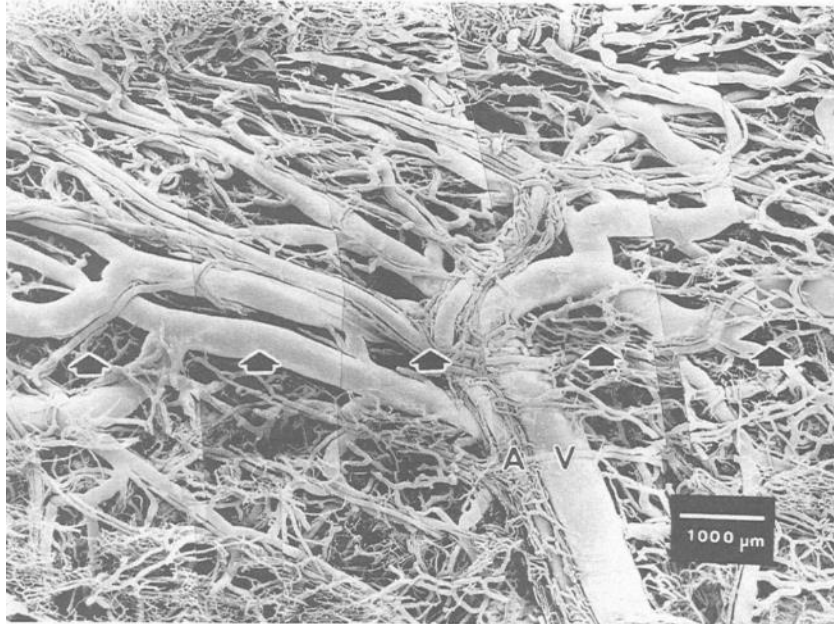
A mukogingivális junkció területén az érhálózat ellapul [17]. Alakjukat tekintve a szubepiteliális erek a feszes ínyen hurkokat képeznek merőlegesen a felszínre, míg a mukogingivális junkciónál éles határral átmennek egy lapos kapillaris hálózatba, a vesztibulum lamina propria plexusába (5. ábra).



5. ábra A keratinizált gingiva (G) és az alveoláris mukóza (Mu) érhálózatának szubepiteliális struktúrája a nyilakkal jelölt mukogingivális határral elválasztva [18].

A keratinizált íny felé az arteriolákból kialakuló kapillárisok a lamina propriában a papillák alapját is alkotják, ahol szintén hurkokat formálnak, melynek teteje a papilla, majd visszafordulnak a plexus venuláiba. Az alveoláris mukóza szubmukózális rétegében futó főbb artériák és vénák kommunikálnak a gingivával. Ezeknek az ereknek az átmérője

csökken és leágaznak, kommunikáló ágakat adnak mind az epiteliális oldalra, mind a csontfelszínre amikor elérték a gingivális régiót a mukogingivális határon túl (6. ábra).



6. ábra A fő törzs az artéria (A) és a véna (V) az alveoláris mukózában, amint a mukogingivális junkción (nyilak) túljutva legyezőszerűen szétoszlanak kapillárisokra [18].

Ezek az lamina propriában lévő ágak a csontfelszínhez tapadnak, majd érhálózatot hoznak létre a perioszteumon. A feszes íny lamina propria rétege közvetlen hozzátapad az alatta lévő perioszteumhoz és a kötőszövet szorosan egyesül a fogmeder bizonyos részeivel. Ezért nevezik „mukoperioszteumnak”. Habár a lamina propria és a szubmukóza számos elasztikus rostot tartalmaz és csupán lazán kötődik a perioszteumhoz [18].

1.2. Erek beidegzése

A mikrocirkuláció részét képezik a rezisztencia erek, melyek felelősek a különböző szervek, szövetek megfelelő perfúziójáért. Jellemzőjük, hogy simaizom sejteket tartalmaznak, melyek szimpatikus beidegzéssel rendelkeznek. Az arteriolák

véráramlásszabályzó tulajdonsága a szimpatikus ingerre adott vazokonstriktív, vagy annak hiányában vazodilatatív magyarázható.

A gingivális erek elsősorban posztganglionális szimpatikus beidegzéssel rendelkeznek, míg a posztganglionális paraszimpatikus rostok beidegzik a gingivát a szenzoros és motoros beidegzéssel együtt [19-21]. A vazokonstriktív folyamatok elsősorban adrenerg α receptorokon keresztül alakulnak ki. Azonban a gingiva autonóm beidegzéssel rendelkezik, így az azt ellátó paraszimpatikus rostokon keresztül vazodilatatív mechanizmusok jöhetnek létre [22, 23]. A paraszimpatikus rostok az otikus ganglionnal, a ganglion cervicalis superiorral és a trigeminális ganglionnal vannak összeköttetésben [22]. A szimpatikus ganglionok az agy számos területével összeköttetésben vannak [24]. A szimpatikus beidegzés vazokonstriktív módon csökkenti, a paraszimpatikus beidegzés pedig vazodilatatív módon növeli az íny vérellátását [19, 25].

A perivaszkuláris idegeket nagyságuk alapján három csoportra lehet bontani: 1. vékony idegrostok (0,1-0,2 μm); 2. közepes vastagságú idegkötegek (0,4-1,2 μm); 3. vastag idegkötegek (1,5-4,0 μm). A szenzoros, szimpatikus és paraszimpatikus eredetű axonok összekeveredhetnek és közepes méretű és vastag kötegekbe rendeződve körülvehetik az ereket. Az idegi komponensek így szerepet játszhatnak a véráramlás szabályozásában és a plazma extravazációs folyamatokban [26].

1.3. A mikrocirkuláció szabályozása

1.3.1 A vérerek autoregulációja

Az autoreguláció a szövetek és szervek helyi szabályozási mechanizmusa, ami a szisztémás vérnyomás változására adott érreakció [27]. A perfúziós nyomás emelkedésére vazokonstriktív jön létre és így a véráramlás konstans marad. Ezt a mechanizmust felülírhatják központi idegi szabályozások, illetve módosítják a szerv megváltozott igényei, azaz a metabolikus aktivitása. Az érreakciók jelentős része a 160 μm -nél kisebb arteriolákban alakul ki [27]. Az autoreguláció alapvető mechanizmusa az ún. miogén mechanizmus, amikor az erek simaizma feszülésre összehúzódással válaszol (ld. köv. 1.3.2 fejezet). Jó autoreguláció figyelhető meg a vesében, koronáriákban,

bélben, agyban, vázizomban. Ugyanakkor a tüdő erei folyamatosan tágulnak a vérnyomás emelkedéssel párhuzamosan.

Kevés ismerettel rendelkezünk azonban a gingiva autoregulációjáról. A keratinizált gingiva erei kb 150 μm alatti tartományban esnek [15, 17], tehát ha valahol, akkor itt várható egy erőteljes miogén válasz.

Megfigyelték, hogy a gingiva vaszkuláris konduktivitása (átlagos elmosódási ráta/artériás középnyomás) csökken a kor előrehaladtával, ami a szisztémás vérnyomás növekedésével magyarázható [12].

Sasano és kutatócsoportja [28] azt találták, hogy intravénás α -receptor agonista (noradrenalin) hatására a szisztémás vérnyomás jelentősen emelkedett. Ezzel párhuzamosan az ínyen véráramlás csökkenés jött létre, míg a pulpában véráramlás fokozódás. A szisztémás vérnyomás változás jól korrelált a pulpa véráramlás változásával, viszont az ínyével nem [28], ami arra utal, hogy a gingiva autoregulációja kifejezett.

Lobo és kutatócsoportja gyakorlatok hatását vizsgálták az íny és pulpa keringésre. A pulpális vérkeringés növekedett a gyakorlatok hatására, míg a gingivális hatás kevésbé volt mérhető. A pulzus és a perctérfogat növekedésével az esetek 67%-ban nőtt a keringése a felső középső metszők gingivájának, de összességében nem volt szignifikáns a véráramlás változása [29]. Hasonlóan nem találtak direkt korrelációt a fizikai aktivitás és a gingiva véráramlás változása között [30]. A gingiva vérellátásának viselkedése annak ektomezenchimális eredetével is magyarázható lehet [29], így a bőrhöz hasonlóan [31] megnövekedett fizikai aktivitás esetén vazodilatáció jöhet létre.

Nagy és kutatócsoportja [32] kimutatták, hogy statikus kézszorítás gyakorlat (handgrip teszt) hatására emelkedett a szisztémás vérnyomás, majd ezt követően mind a papilla, mind a keratinizált gingiva területén fokozódott az érellenállás, ami így azonos értéken tartotta a véráramlást. Ugyanakkor az alveolaris mukóza területén emelkedett a véráramlás de nem volt érellenállás fokozódás. Ezeknek az kísérleti tanulmányoknak az eredményei a feszes íny autoregulációs képességére utalnak. Vizsgálatainkban ezért a véráramlás értékeket elemeztük az érellenállás helyett. Ezzel együtt, hogy a szisztémás hatások ne okozzanak valamilyen interakciót a vérnyomást igyekeztünk állandó szinten tartani és folyamatosan kontrollálni.

1.3.2 Miogén szabályozás

A miogén szabályozás egy aktív folyamat és független a perivaszkuláris idegektől és az endotéliumtól. Az erek a transzmurális nyomás emelkedésére vazokonstriktóval és a nyomás csökkenésére vazodilatációval válaszolnak. Ez a reakció független a metabolitoktól, az idegi szabályozástól és a hormonális befolyástól [33]. Elsődleges célja a miogén válasznak az áramlás és/vagy a nyomás szabályozása [34, 35] és a bazális értónus megtartása [33]. Järhult és Mallendar kutatócsoportja macskák hátsó végtag vázizom hálózatának a transzkapilláris folyadék mozgását vizsgálták, ahol a kapilláris nyomást a hálózat folyadék mozgása alapján számították. Arra jutottak, hogy a kapilláris nyomás autoregulációja az arteriolák tónusának miogén szabályozásával érhető el elsősorban [36]. Habár a homeosztázis fenntartásában a Starling erőknél (szöveti hidrosztatikus nyomás, plazma és szöveti kolloid ozmotikus nyomás) is fontos szerepe van [37, 38]. Legalább ötféle különböző miogén viselkedést figyeltek meg az erekben. A klasszikus miogén válasz során az ér lumenben a növekvő nyomás hatására egy kezdeti passzív duzzadást 20-40%-os érösszehúzódás követ, amely hatására végül egy értágulat jön létre. A miogén válasznak van egy önszabályozó tulajdonsága, de hatással lehetnek rá biokémiai szabályozó faktorok is [33].

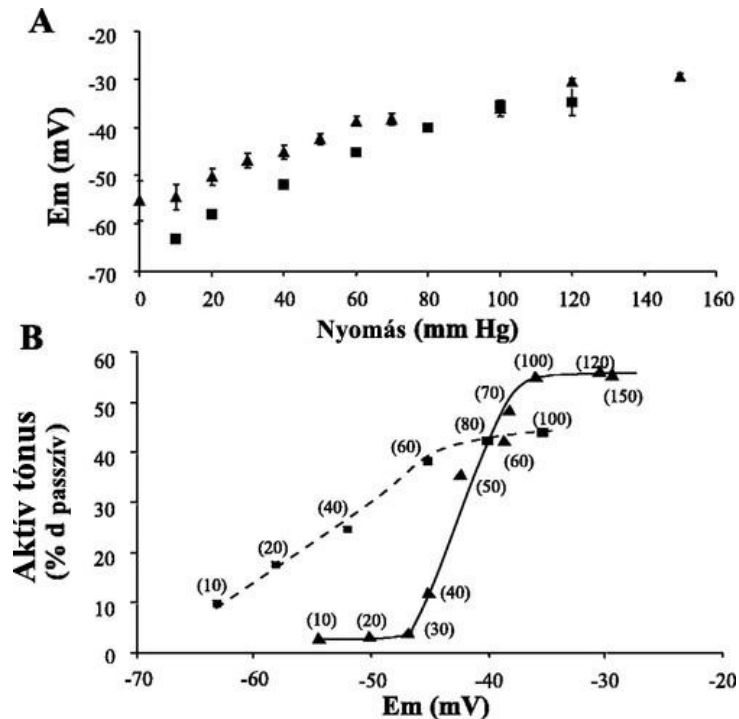
A miogén vazokonstriktó lépései [39]:

1. Megnövekedett intralumináris nyomás
2. Feszültség indukálta simaizom sejt depolarizáció
3. Globális Ca^{2+} koncentráció növekedés
4. Miozin könnyű lánc foszforiláció

A miogén autoregulációnak két vonatkozása kiemelendő:

Az első a válasz időbeli lefolyása. Akut növekedésnél majdnem 1 percbe telik mielőtt az érátmérő visszatér a kiindulási szintre és néhány percbe, mielőtt az átmérő stabilizálódik az új kisebb átmérőn. A második, a válasz nagyságának a különbsége a különböző szervek arteriolái között. Különösen megemlítendő a jelentős különbség a membrán potenciál és a miogén tónus mértéke közt a különböző szervek erei esetén. [39]. Az egyik kísérletben vázizom arteriolájának és agyi ereknek a membránpotenciálját és miogén tónusának mértékét

vizsgálták. Vizsgálataik során azonos mechanikai inger hatására a különböző szervekből származó hasonló funkciójú erek eltérő intenzitással válaszoltak (7. ábra) [40].



7. ábra **Különböző eredetű erek válasza egyforma külső mechanikai inger hatására.** A: Agyi erek (▲) és vázizom arteriolák (■) összehasonlítása, amelyek emelkedő membránpotenciált (E_m) mutatnak a nyomás függvényében és a legnagyobb változás 80 Hgmm alatt figyelhető meg. B: ezen nyomás felett az agyi erek kisebb vaszkuláris konstriktós változása figyelhető meg a vázizom arteriolákhoz viszonyítva. Megjegyzendő, hogy mindkét ér esetén az aktív tónus változás ábrázolása relatívan a passzív átmérőhöz viszonyítva történt. A zárójelben szereplő számok az intraluminális nyomást jelzi [40].

A miogén szabályozásban az endotel szerepe nem egyértelmű az irodalomban, de valószínűleg valamilyen modulátor szerepe lehet meghatározott körülmények pl.: fokozott véráramlás esetén nyíróerő, vérnyomás emelkedés, különböző hőmérsékleti hatások, agonisták, tónusos kölcsönhatások között. Egy negatív feedback mechanizmus szerepelhet miogén kontrollal a túlzott feed-forward vazokonstriktió limitálásában [33]. Az endotelin szerepével és a simaizomsejtben lévő periodikus Ca^{2+} hullámmal is összefüggést mutattak ki, ami a miogén tónussal kapcsolatban állhat [41].

1.3.3 Metabolikus szabályozás

A *metabolikus autoregulációt* két típusra lehet osztani: a reaktív hiperémiára és az aktív hiperémiára [39].

A reaktív hiperémia a véráramlás válasza a véráramlás elzáródására, míg az aktív hiperémia véráramlás válasz a megnövekedett szöveti metabolikus aktivitásra. A reaktív hiperémia jellemzője, hogy a vazodilatáció nem egyedül metabolikus faktoroknak tulajdonított. A reaktív hiperémia másik tulajdonsága, hogy a miogén kontroll mechanizmus akkor játszik domináns szerepet amennyiben az elzáródás legalább 30 másodpercig tart [39]. Az erek elzáródása esetén a felfelé irányuló (upstream) dilatált artériák és arteriolák, készek az áramlás adósság visszafizetésére [33].

Aktív hiperémia jelensége megfigyelhető bármely szöveti válaszban megnövekedett metabolikus aktivitás esetén [39]. Létrejöttéhez legalább 4 feltételnek kell együttesen jelen lennie a vazodilatációhoz, hogy metabolikus vazodilatációs válaszként lehessen elismerni [39]:

1. Parenchimális szövet által előállított vazoaktív faktorok jelenléte, amely eljut a rezisztencia erekig.
2. A faktorok lokális felszabadulásának gyors vazodilatációt kell kiváltania.
3. A faktorok közbenső koncentrációjának arányosnak kell lennie az áramlás növekedésének mértékével
4. A faktor felszabadulásának gátlása vagy az érrel való interakciójának hatására csökkennie kell a véráramlásnak.

A metabolikus mechanizmusok szabályozása – mint például az autoreguláció, a reaktív hiperémia vagy funkcionális hiperémia - során számos metabolikus faktor vesz részt, melyek közül kiemelendő az O_2 , K^+ , H^+ , laktát, adenozin, az anorganikus foszfát (P_i), továbbá szerepet játszik az ozmolaritás, prosztanoidok, eikozanoidok és a reaktív oxigén gyökök [33].

1.3.4 Idegi szabályozás

A szájnyálkahártya szenzoros beidegzését a nervus trigeminus ágai adják. Az autonóm beidegzést pedig két csoport: a szimpatikus és a paraszimpatikus idegrostok látják el.

A *szenzoros* idegek a gingivában a vérerek mentén helyezkednek el és szabadon végződnek a szövetekben [42]. Transzmitterként neuropeptidok vannak jelen, melyek a gingiva esetében a következők lehetnek: calcitonin génhez kapcsolt peptid (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP), P-anyag (substance-P, SP), vazointesztinális peptid (VIP), neuropeptid Y (NPY) [43]. Szenzoros idegvégződés sérülését követően a fog és a körülötte lévő szövetekben is az idegrostok fejlődését mutatták ki, ezzel növelve a perifériás axonális recepciós mezőt [42, 44].

A *szimpatikus* idegrostok a posztganglionális ganglion cervicale superiorból erednek [42]. A szimpatikus idegrendszer kotranszmittere klasszikusan a noradrenalin és az adrenalin, de az orális szövetekben megtalálható ezen kívül itt is a CGRP, a SP és a NPY [42, 43]. Noradrenerg rostokat a lamina propriában és az erek falaiban is azonosítottak [45].

Egyes vizsgálatok szerint az íny vérkeringése rendelkezik szimpatikus beidegzés mellett *paraszimpatikus* beidegzéssel is. Kolinerg és VIP jelátviteli útvonalak merültek fel a szájüregi szövetek esetén, habár ezek jelenléte vitatott és különböző paraszimpatikus hatások különböző ingereket válthatnak ki a gingiván és a pulpában [29, 42, 46, 47].

Feszés íny esetén az erek körül tirozin-hidroxiláz és peptid hisztidin izoleucin jelenlétét, mint transzmittereket is megfigyelték [48].

Mind a beidegzés, mind a neurotranszmitterek nemcsak fajonként mutathatnak különbséget, hanem akár szövetenként is, amely összefüggést mutathat az adott szöveti funkcióval [16, 49-51].

1.3.5 Humorális szabályozás

A neurális szabályozás fiziológiásan összefügg a humorális szabályozással. A vaszkuláris simaizomsejtek pedig a humorális reguláció célsejtjei. Ide tartoznak a sejtek

felszínén lévő receptorok, azok antagonistái, agonistái és a kötődést követő jelátviteli útvonalban szereplő molekulák.

Vizsgálatainkban nitrogén-monoxid donort és epinefrint alkalmaztunk, így dolgozatomban ezek molekuláris mechanizmusaira szeretnék kitérni.

1.3.5.1 Katekolaminok

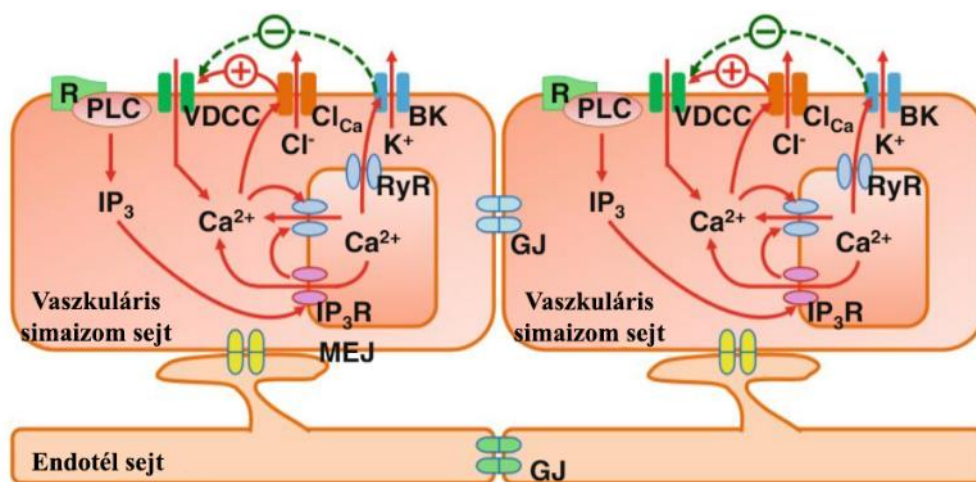
A katekolaminok α_1 -, α_2 - és β receptorokhoz kötődnek (1. táblázat). Mivel ezek a receptorok a sejtmembránokon helyezkednek el, ezért az endotél sérülésekkel párhuzamosan ezeknek a jelátviteli útvonal kapacitása csökken.

1. táblázat Adrenalin és noradrenalin hatásai a különböző effektorsejteken. * A gyomor-bél rendszer területén a szimpatikus idegek által közvetített vazokonstrikióért főként ATP a felelős. ** A vas deferens kontrakcióit főként a szimpatikus idegekből felszabadult ATP váltja ki. *** A glükogenezis kiváltása fajoként különböző [52].

Effektorsejt	Hatás	Receptortípus
Érfal simaizmok (általánosan)*	Összehúzódás (vazokonstriktió)	α_1
Érfal simaizmok (vázizom)	Ellazulás (vazodilatáció)	β_2
Szív, sinus-, és AV-csomó	Pozitív chrono- és dromotrop hatás (szívfrekvencia-gyorsulás)	β_1
Szív munkaizomzat	Pozitív inotróp hatás (kontraktilitás fokozás)	β_1
Bőr, pilomotor izmok	Összehúzódás (piloerektió)	α_1
Bronchusizomzat	Bronchodilatáció	β_2 , ($\beta_3?$)
Zsigeri szfinkterizmok (uretra, gyomor-bél rendszer)	Összehúzódás	α_1
Hólyag detruzor izomzat	Ellazulás	β_2 , ($\beta_3?$)
M. dilatator pupillae	Összehúzódás (midriázis)	α_1
Vas deferens**	Összehúzódás	α_1
Zsírşövet (fehér és barna)	Lipolízis	β_2 , ($\beta_3?$)

Máj (hepatociták)	Glikogenolízis	α_1, β_2^{***}
Pankreász (β -sejtek)	Inzulinszekréció-gátlás	α_2

Az adrenalin legfontosabb hatásmechanizmusa az α -adrenoreceptorokon keresztül a simaizom ingerlés (8. ábra). Miután a ligand az α -adrenoceptorhoz kötött az endotél sejtfelszínen, G-fehérje közvetítésével aktiválódik a foszfolipáz-C (PLC), amellyel inozitol-triszfoszfát jön létre (IP_3). Ez hatással van az intracelluláris kalciumion (Ca^{2+}) koncentráció növekedésére. Ennek következtében létrejön a kontrakció a simaizmon és megnyílnak a Ca^{2+} szenzitív kloridion (Cl^-) csatornák, amelynek hatására létrejön a depolarizáció. A depolarizáció hatására megnyílnak a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák (voltage-dependent Ca^{2+} channels, VDCC) a vaszkuláris simaizom sejteken és Ca^{2+} beáramlás történik a sejt belseje felé. Ez tovább erősíti az amúgy is emelkedett Ca^{2+} koncentrációt (RyR és IP_3R csatornák) intracellulárisan, ami tovább erősíti a kontrakció létrejöttét. A foszfolipáz-C az IP_3 mellett egy másik molekuláris útvonalat is beindít, ahol közvetve proteinkináz-C jön létre (PKC). Ez a mechanizmus is a vazokonstrukció támogatására szolgál. Ennek az egész folyamatnak van egy limitáló tényezője is. Ugyanis a megnövekedett belső Ca^{2+} koncentráció során megnyílnak a Ca^{2+} függő káliumion (K^+) csatornák (BK) is, amelyek az intracelluláris térben megnövekedett K^+ -ot a sejt belsejéből kiengedik, ezzel meggátolják a depolarizációs mechanizmusát a simaizom sejteknek [53].



8. ábra A simaizom összehúzódást létrejöttének útvonala G-fehérje kapcsolt adrenerg receptor (R) hatására. Foszfolipáz-C (PLC), feszültségfüggő Ca^{2+} csatorna (voltage-

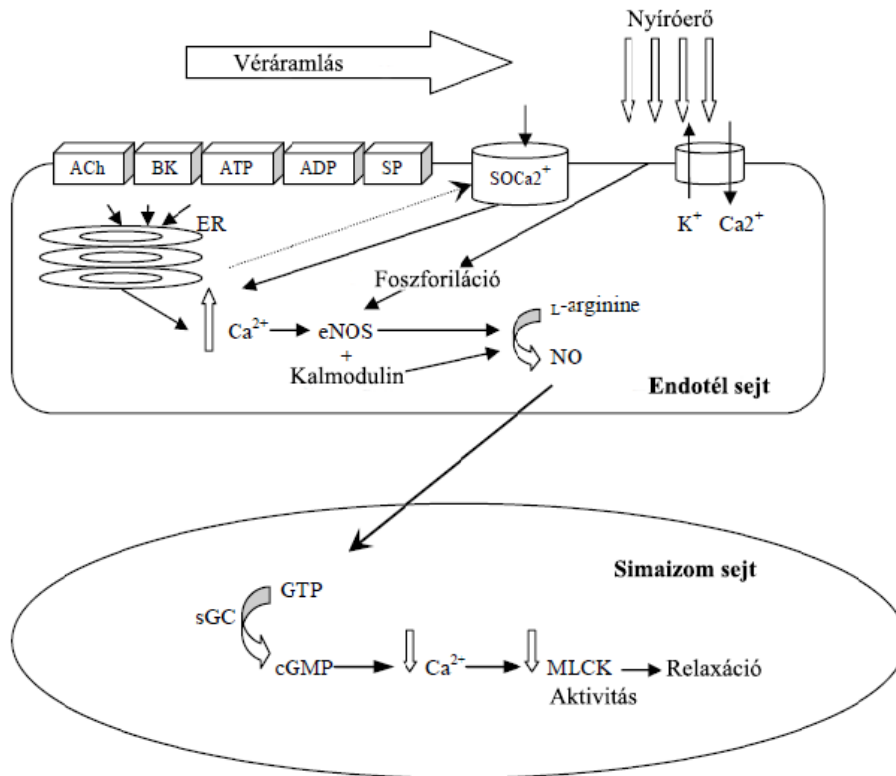
dependent Ca²⁺ channels, VDCC), Ca²⁺ függő Cl⁻ csatorna (Cl_{Ca}), inozitol-triszfoszfát (IP₃), Ca²⁺ indukált Ca²⁺ felszabadulás csatornája (RyR és IP₃R csatornák), gap junction (GJ), Ca²⁺ aktivált K⁺ csatornák (BK), mioendoteliális junkció (MEJ) [53].

1.3.5.2 Nitrogén-monoxid

A nitroglicerint, már közel száz éve használták terápiás célokra [54], de csak az 1970-es évek végén fedezték fel a belső nitrogén-monoxid termelést. Ferid Murad munkacsoportja kimutatta [55], hogy NO szabadul fel a nitroglicerinből, ami a cGMP szintjét növeli a szövetekben. Furchgott és munkatársai [56] egy endotél eredetű relaxációs faktor jelenlétét figyelték meg, amely acetilkolin hatására szabadult fel. Erről a faktorról 1988-ban Louis J. Ignarro és munkatársai bebizonyították [57], hogy azonos a nitrogén-monoxiddal. Később a három Nobel díjas kutató vizsgálatai (Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro és Ferid Murad, 1998) tárták fel a nitrogén-monoxid jelentőségét.

NO előállítása a szervezetben 3 izoformájú nitrogén-monoxid szintáz (NOS) segítségével lehetséges: indukálható NOS (iNOS), konstitutív neurális NOS (nNOS) és konstitutív endoteliális NOS (eNOS). A konstitutív formák fiziológias körülmények között is jelen vannak, míg az iNOS gyulladási körülmények között van jelen a szervezetben. Mindegyik típus megtalálható a parodontális szövetben [58].

A NO egy endotéliumfüggő vazodilatátora a simaizomsejteknek, melyet először Furchgott és Zawadzki azonosítottak [59]. A vér áramlása nyírófeszültséget hoz létre az endotél sejt felszínén és a nyíróerők hatására Ca²⁺ beáramlás következik be a sejt belseje felé. A megemelkedett intracelluláris Ca hatására aktiválódik az eNOS [60] (9. ábra). Az eNOS hatására pedig NO képződik. A létrejött NO molekula a sima izom sejtben és a szolubilis guanil-cikláz (sGC) enzimhez kötődik, amely ennek hatására a guanozil-trifoszfátot (GTP) ciklikus guanozil-monfoszfáttá (cGMP) alakítja át, ami a simaizom relaxációját okozza. Az érfal endotéljének sérülése vagy eltávolítása után a NO donor anyagok közvetlenül is képesek kiváltani a simaizom relaxációt [61].



9. ábra **Endoteliális NO előállítása és hatása a simaizom sejtre.** Acetilkolin (ACh), bradikinin (BK), adenzin trifoszfát (ATP), adenzin-difoszfát (ADP), P-anyag (SP), kalcium ion raktár (SOCa²⁺), endoplazmatikus retikulum (ER), szolubilis guanil-cikláz (sGC), ciklikus guanozil-3,5 -monofoszfát (cGMP), miozin könnyű lánc kináz (MLCK) [62].

1.3.6 Tovaterjedő (spreading) vazoaktív jelenségek

1.3.6.1 Áramlás mediált vazodilatáció és vazokonstrikció

Az áramlás mediált vazodilatáció (flow mediated vasodilatation, FMD) során az erekben lévő áramlás és nyíróerő fiziológiás ingerként éri az érfalat. Már 1933-ban megfigyelték, hogy vazodilatátor hatású anyag infúziója során retrográd irányba is létrejött a vazodilatáció, ahol nem volt kitéve vazodilatátor anyagnak az ér [39]. Az FMD során NO szabadul fel az endotéliumból. A megnövekedett nyíróerők hatására megnyílnak a kalciumcsatornák, amelyek így növelik az intracelluláris Ca²⁺ szintet, ezzel

aktiválva az eNOS-t [63]. Érelszorítást követően az áramlás irányával szemben és az áramlás irányának megfelelően létrejövő vazodilatációt elemezte több kutatócsoport, és azt találták, hogy az elszorítás pontjától upstream irányban létrejövő vazodilatáció NO jelenlétéhez kötött, míg deszcendáló irányba csupán részlegesen játszott szerepet a NO [64, 65]. Az áramlás mediált vazodilatáció iránya elsősorban aszcendáló [66].

A véráramlás csökkenés és ezen keresztül a nyíróerő csökkenése fordított irányú folyamatot, ún. low-flow mediálta vazokonstriktiót hozhat létre [67-69].

1.3.6.2 *Konduktív vazodilatáció és vazokonstriktió*

A konduktív (vagy propagált) vazodilatáció szintén az endotéliumhoz kapcsolható mechanizmus. Ennek során koordinálódik a véráram eloszlása az érhálózatban [39]. A kezdete kicsi és közepes konduktanciájú Ca^{2+} aktivált K^+ csatornához köthető, amely hatására a hiperpolarizáció tovább terjed gap junction-ökön keresztül sejtről sejtre az endotélium mentén az azt körülvevő simaizom sejtekbe. Ennek kiváltása klasszikusan acetilkolinral történik. A konduktív vazodilatációban elsősorban az elektrofiziológiai folyamatoknak van jelentős szerepük, de más mechanizmusokat is feltételeznek [39, 66]. Feltételezhetően a konduktív vazodilatáció kialakulásának a kezdeti helye a kapillárisoknál van és gyorsan terjed az áramlással ellentétes irányban. Nem csak konduktív vazodilatáció, hanem vazokonstriktió is létrejöhet. Norepinefrin alkalmazása az érfalon depolarizációt hozott létre a simaizom sejten az endotél sejt membránpotenciáljának megváltozása nélkül lokálisan és upstream irányban is [39].

1.3.7 A tovaterjedő vazodilatáció jelentősége az ínben

A megfelelő vérellátás alapvető a sebgyógyuláshoz. Lebenyműtétet követően a lebeny típusától függően sérül annak vérellátása, [70]. A mukózális lebenyek vaszkularizációja a kiindulási állapotot a 11-14 nap között nyerik vissza az angiogenezis során [71-73]. Az angiogenezis kiteljesedéséig, a lebeny túlélését a maradék erek vazodilatációja és arteriogenezise segíti [74]. Az arteriogenezist aktiválja a kollaterálisok érhálózatában fellépő nyíróerő. Ez a fő ellátó erek elzáródását követően helyeződik át a kollaterálisok területére [75]. Korábbi vizsgálataink során [76] az ínben hosszan tartó

hiperémia alakult ki, rövid idejű elszorítását követően. Ez a hiperémia nem csak az elszorítás közvetlen környezetében, hanem az azt körülvevő távolabbi részeken is megfigyelhető volt. Ez alapján egy úgynevezett spreading vazodilatációs mechanizmus jelent meg az ínyn. A spreading vazodilatáció során upstream irányban megnyílnak az erek, hogy biztosítsák a megfelelő mikrocirkulációs vérrellátást a megnövekedett lokális igénynek megfelelően [77]. A jelenség nitrogén-monoxid (NO) közvetített [78, 79]. Számos szövetben megfigyelték ezt a jelenséget, mint pl.: nyirokrendszerben [80], bélrendszerben [81], vázizomrendszerben [82-84], agyban [85, 86], vesékben [87, 88], bélfodrokban [89].

Számos állatkísérletben bizonyították az endoteliális vagy neuronális NO felszabadulását, mely alapvető szerepet játszik az ínny vérellátásának mind a fenntartásában, mind pedig a szabályozásában [90-93], a reaktív hiperémiában [94, 95], és a parodontitisz patofiziológiájában egyaránt [96-98]. Indukálható nitrogén-monoxid szintáz pozitivitást találtak humán fog ínnyben [96, 98, 99], de még nem bizonyított, hogy a NO hozzájárul a humán gingiva vérellátásának szabályozásához. Mostanáig csupán egy ponton mérő laser Doppler áramlásmérés volt elérhető humán gingiva vérkeringés vizsgálatához, amely nem képes regisztrálni a távoli hatásokat és regionális különbségeket. A térbeli felbontást növelte a laser Doppler imager készülék alkalmazása a gingiván [100], amely segítségével vették észre, hogy a metsző fog fájdalmas ingerlése a túl oldali fog gingivájánál is véráramlás fokozódást okozott. Ugyanakkor kapszaicin alkalmazása a gingivára csak helyi vazodilatációt okozott és nem váltott ki változást az ellenoldalon. Tehát a lokalizált inger hathat két szomszédos foghoz tartozó gingivára, de nem terjed túl a középvonalon. A vizsgálatainkban a néhány évtizede bevezetett Laser Speckle Contrast Imager-t (LSCI) [101] használtuk. A mérőműszer a lézer Doppler Imager-nél is jobb térbeli és időbeli egyidejű felbontással rendelkezik. Ezért kihasználva a műszer előnyeit és a középvonalat, mint határfelületet tudtuk megtervezni azt a kísérleti felállást, ami alkalmas lokális ingerek távoli hatásának megfigyelésére humán gingiván. [9, 102, 103].

1.3.8 Tovaterjedő vazokonstrikció jelentősége az ínnyben

Az epinefrin gyakran használt gyógyszer a napi fogászati ellátás során. Az alkalmazási területe főleg az erős vazokonstrikciós hatásán alapszik, amely kedvező

sebészeti beavatkozások során a vérmentes műtéti terület kialakításában. Amennyiben a helyi érzéstelenítő tartalmazza ezt [104, 105], akkor késlelteti a lokális anesztetikum felszívódását a vérbe [106]. Ezért megnyújtja az érzéstelenítő oldat hatását [107, 108]. Az epinefrin egyben a leghatásosabb hatóanyag a marginális terület szárazon tartására gingiva a retrakciós folyamatok során is [109, 110]. Habár az epinefrinnek számos előnye van, kimutatták, hogy a növekvő epinefrin koncentráció nem növeli az érzéstelenítésnek sem a gyorsaságát, sem a hatékonyságát [107, 111], de szisztémás hatása is van [112-114]. Klinikai megfigyelések alapján okozhat másodlagos gyógyulást bölcsességfog eltávolítást követően [104]. Szintén megfigyelték helyi érzéstelenítést követően, hogy csökkentette a lokális idegi véráramlást néhány ritka neurológiai probléma patogenezisében [115, 116]. Növelheti a beavatkozás utáni fájdalmat [117, 118]. Szöveti sérülést figyeltek meg az epinefrin alkalmazását követően szulkusztágító fonallal alkalmazva magas dózis esetén (80mg/ml) nyulak [119], és kutyák esetén [120, 121]. Habár az epinefrin citotoxikus hatása (5mg/ml) nem jelent meg a humán gingivális fibroblasztoknál [122].

Lebény műtétek alatt a metszés megszakítja az íny vérellátását, amely 1-2 hét alatt regenerálódik [71, 73]. Mielőtt a revaszkularizáció megkezdődik [72, 123], a megmaradó erek hatékony megnyílása, - beleértve a kollaterálisokat is - nélkülözhetetlenek a lebény túléléséhez [74]. Az epinefrin indukálta vértelenség késleltetheti a kollaterálisok megnyílását, amely szövődényes gyógyuláshoz vezethet. Állatkísérletekben, a bőrben a véráramlás változatlan maradt lidokain tartalmú injekciót követően, viszont 25%-kal csökkent a kiindulási véráramlás 3,7 µg szubkután epinefrin injekció után [124].

Sheikh és munkatársai [124], LSCI készülékkel mérték állatkísérletben a bőrlebény mikrocirkulációját. Megfigyelték, hogy az epinefrin által kifejtett hipoperfúzió gyorsan tudott terjedni az injekció helyétől 12 mm-re. Az esetlegesen kialakuló lassú áramlású iszkémia terjedése a távolabbi területekre lehet a mechanizmusa szöveti sérülés esetén is, különösen vékony biotípusnál. A tovaterjedő vazokonstriktiót Humprey és mtsai már korábban leírták [68, 69], amely meghatározó tényezője lehet iszkémiás területek kialakulásának az ínyben is. Az epinefrin iszkémiás hatását korábban LDF készülékkel vizsgálták [110, 125-127]. Mivel az LDF módszer csak egy pontban mért adatok gyűjtésére alkalmas; ezért a térbeli különbségek a mikrocirkulációs régióban nem vizsgálhatóak. Ezzel szemben az LSCI készülék már kimutatja a térbeli eltéréseket a

lebeny vérkeringésben anélkül, hogy lemondanánk az időbeli felbontásról [9, 128-131] továbbá Molnár és mtsai. leírták kiváló ismételhetőségét és reprodukálhatóságát is [102]. Az ismételhetőség, arra utal, amikor ugyanolyan körülmények között azonnal megismételjük a mérést és mérjük a varianciát az ismételt mérések között. A reprodukálhatóság pedig, amikor ugyanolyan körülmények között, de jelentős idő eltéréssel (esetünkben 1 hét) megismételjük a mérést és mérjük a varianciát az ismételt mérések között. Vagy, amikor picit megváltozott körülmények között (pl, fej elforgatása), azonnal megismételjük a mérést és mérjük a varianciát az ismételt mérések között.

1.3.9 Ínygyulladás, fogágybetegség vaszkuláris hatásai

A fogágybetegség a népbetegségek közé tartozik [132]. A gyulladáshoz vezető út a fog gingivális szulkuszánál plakk akkumulációval jön létre, amely először gingivitiszhez, majd annak progressziójával destruktív fogágybetegséghez, parodontitiszhez vezet. Az ínygyulladás kialakulásában kiemelkedő szerepe van a plakokban található baktériumoknak [133].

A gyulladás során a dentális biofilmből bioaktív anyagok szabadulnak fel [134], A gyulladás során felszabaduló bioaktív anyagok hatással vannak az adott terület vérellátására. Megnö az erek permeabilitása, ezzel nő az intersticiális folyadék mennyisége. A gyulladással lezajlásában szerepet játszó fehérvérsejtek képesek a szövetközi területre jutni. A krónikus gyulladás hatással van az erek lefutására, morfológiájára is, ami segíti az adott terület vérellátásának növekedését [133, 134]. A parodontális gyulladás morfológiai változásokat válthat ki, így befolyásolva a gingiva véráramlásának szabályozását [135]. A gyulladással lezajlása után az érhalózat már nem veszi fel újra eredeti lefutását [136].

Ínygyulladásban megnövekedett a véráramlás [137]. Amennyiben fokozott vérellátásra és emiatt az érhalózat növekedésére van szükség, úgy az erek hossza és átmérője növekszik, így alakjuk átalakul. Az ínygyulladás esetén a prekapilláris arteriolák és a posztkapilláris venulák lefutása megváltozik, csavarodnak, spirál alakot vesznek fel és érkacsok alakulnak ki [15, 133]. Az ereknek nem csak a hossza, hanem a száma is változik [133].

A gyulladás során a szabad ínyszél környékén lévő kapilláris egységek morfológiája megváltozik: elongálódnak, deformálódnak és a vénás oldal is dilatálódik [138]. Habár a legtöbb vénás elvezetés a gingivális szulkusból a mélyebb gingivális lágy szövetekhez és az alveoláris mukózához vezet, néhány venula - amely a gyűjtő venulákhoz kapcsolódik -, a periodontális ligamentumokhoz tart. Ez útvonalat biztosíthat a bakteriális ágensek eléréséhez, amely a tasak mélyén a fog eredetű epitél proliferációra serkenti [133]. Egy közepes lefolyású gyulladás viszont még nem vonja maga után az érhalózat megváltozását [15, 17].

A gyulladás hatására megváltozott vérkeringési funkciókra számos vizsgálat történt. A gyulladás folyamatába részt vesznek a szenzoros idegek és neuropeptidok (CGRP és SP) is [139, 140]. A szimpatikus idegek pedig meggátolják az idegi eredetű vazodilatációt és a plazma extravazációt [141].

1.3.10 A gingiva vérkeringést befolyásoló egyéb tényezők

Számos olyan tényező van, ami a klinikai vizsgálatnál befolyásolhatja az íny vérkeringését. Ezeket a tényezőket vagy kontrollálni kell, vagy kizárni a vizsgálatokból, hogy összehasonlítható, standard eredményeket kapjunk.

1.3.10.1 *Cukorbetegség*

A szájüregben is megjelennek a cukorbetegség (diabétes mellitusz, DM) következtében kialakuló mikrocirkulációs károsodások. Az ínygyulladás és parodontitisz progressziója, a nyálszekréció csökkenése és a gombás megbetegedések növekedése mind a csökkent vérellátáshoz, a csökkent glikémiás szabályozáshoz, a megnövekedett vércukorszinthez és a nyálban található cukormennyiséghez köthető a szájüregben. Ezek a folyamatok amik a gombás megbetegedésekhez tápanyagot biztosítanak [142]. A diabétesz továbbá hatással van az atero- és arterioszklerózis kialakulásának felgyorsulására. A diabéteszes pácienseknek csökkent a NO hasznosulása, amely növeli az oxidatív stresszt [143] és az alacsony molekulású lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) miatt hiperglikémiához vezet [144]. Csökken a celluláris immunválasz, csökken a polimorfonukleáris sejtek kemotaxisa, fagocitózisa és a falósejt funkciója, valamint a monocita/makrofág rendszer működése is elégtelenné válik diabéteszes

páciensek esetén. Ezzel szemben nő a mikroorganizmusok mukozális és endoteliális adhéziója [145].

Az erek bazális laminájának a megvastagodása a mikrocirkulációban részt vevő erek körül a parodontális megbetegedések progresszióját okozza [146, 147].

1.3.10.2 Dohányzás

A dohányzás a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek a hagyományos rizikófaktoraik közé tartozik, amely károsodott endotél funkciót okoz különböző mechanizmusokkal, mint pl. növekednek az endoteliális eredetű kontrakciós faktorok és/vagy csökkennek az endoteliális eredetű relaxációs faktorok. Ez hozzájárul a vaszkuláris simaizomsejtek diszfunkciójához, amelynek következményeként strukturális változások jönnek létre [148].

A periférás keringést érintő elsődleges hatása a dohányzásnak a NO termelés csökkentése, amelyet az eNOS aktivitásának a gátlásán keresztül fejt ki [148, 149]. Emellett növekszik az adhéziós molekulák expressziója és ezek miatt kialakul az endoteliális diszfunkció. További káros hatásai, amelyek hozzájárulnak az aterogénikus érfal kialakulásához a vérlemezkék megnövekedett adhéziója, és a protrombotikus folyamatok előidézése, mely szisztémás gyulladási faktorokat aktivál. Az ateroszklerotikus folyamatokhoz hozzájárul a megemelkedett szérumszinttel és fehérvérsejt számmal, valamint az endoteliális adhéziós molekulák hatására növekvő leukocita kitapadással, amely a plakkok kialakulásában játszik szerepet. Az erek falán nő a lipidek lerakódása és a plakk-akkumuláció progressziója. A dohányzás további káros hatásai közé tartozik, hogy aktiválja a vérlemezkéket, stimulálja a koagulációs kaskádokat és csökkenti a fibrinolízist [149].

Celermajer és kutatócsoportja [150] kimutatta, hogy dohányzás hatására csökken az áramlás mediált vazodilatáció képessége a szisztémás artériákban. A mikrocirkulációs válaszreakciók, elsősorban az elhúzó áramlás mediált vazodilatáció csökkenése első jele lehet a csökkent endoteliális funkciónak, amely dohányzás esetén megjelenik.

Molnár és kutatócsoportja in vivo alkalmazott hőtesztet dohányos pácienseken [135]. A hőtesztet követően a dohányosok gingiva fluxus pulzus amplitúdója szignifikánsan csökkent [102, 135].

1.3.10.3 *Nem*

A nemhez kapcsolódó vaszkuláris eltérések a hormonokhoz (pl.: ösztrogén) köthetők. A hormonok a G-fehérjékhez kapcsolódhatnak, ezzel növelve az endoteliális eredetű relaxációs faktorokat, különösen a NO képződést, amely hatására premenopauzális nők esetén például csökken a vaszkuláris eredetű koronária megbetegedéseknek és az ateroszklerózisnak az előfordulása. Ösztrogén hatására csökken a vaszkuláris tónus, csökken az erek ellenállása és ezzel nő egy adott terület vérellátása [148]. A fokozott NO felszabadulás hatására csökken az erek miogén válasza is [151]. Posztmenopauzális nőknél megfigyelték az eNOS elégtelen működését is.

Fazekas és munkatársai megfigyelték, hogy posztokkluzív reaktív hiperémia ínyen való vizsgálatát követően a hatás erőteljesebb és elhúzódóbb volt férfiak esetén, mint nőknél [76]. Molnár és kutatócsoportja feszesíny szélesítő műtétet követően pedig a sebgyógyulást vizsgálták és azt találták, hogy férfiaknál a műtétet követően először egy iszkémiás, majd egy hiperémiás fázis alakult ki, míg nőknél a 7-12 napig tartó iszkémiás szakaszt nem követte hiperémia [9]. Megfigyelték azt is, hogy bölcsesség fog eltávolítás után a férfiaknak jobb volt a sebgyógyulásuk, mint a nőknek [152-155], hasonlóan szájpad sebzést követően is [156].

1.3.10.4 *Kor*

Az életkor is hozzájárul kardiovaszkuláris események kockázatának növekedéséhez és az erek diszfunkciója mind a makro-, mind pedig a mikrocirkuláció szintjén megmutatkozik. Az erek funkciójának csökkenésével hanyatlik az erek remodelling kapacitása, nő az endoteliális diszfunkció és az érfalmerevség. Az erek változása mind struktúrájában mind pedig funkciójában megmutatkozik [148, 157].

A kisereknek a falvastagsága növekszik, továbbá növekszik az ér átmérő és megnövekszik a fal keresztmetszete. Ezek a mikrovaszkuláris károsodások vezethetnek az életkor növekedésével az emelkedő szisztolés, diasztolés, valamint artériás középnyomás értékekhez. A megnövekedett nyomás hatással van a vaszkuláris simaizomsejtek és a kollagén rostok proliferációjára, amelyek az érfal megvastagodásához, valamint az ér lumen és a rugalmasság csökkenéséhez vezetnek. A megnövekedett pulzus és nyomás hosszantartó fennállása során a kiserek falának

ellenállása csökken és sérülékenyebbé válnak. Ezek a folyamatok hatással vannak a mikrocirkulációra. Ha változik az artériás középnyomás, akkor annak szabályozásában elsősorban a kiserek – azok közül is kiemelkedően az arteriólák – játszanak szerepet. Amennyiben ezeknek az ereknek csökken a rezisztencia kapacitásuk (pl.: érfal rugalmasság) és megváltozik a metabolitok iránti érzékenységük, akkor elvesztik szabályozó képességüket és ezzel kialakulhatnak a vaszkuláris megbetegedések [157].

Matheny és kutatócsoportja [11] a gingivális mikrocirkulációs vizsgálatokat végeztek fiatal (18-25 év), középkorú (35-45 év) és idős (65-75 év) önkénteseken. Videomikroszkóppal megfigyelve azt találták, hogy a gingivális erek száma nőtt és az áramlás csökkent a korrall. A gingiva vizsgálattal párhuzamosan figyelték a perifériás oxigén szaturációt is, amely a kor előrehaladtával romlott. Az önkéntesek szisztémás vérnyomása viszont nem nőtt az életkorral. Mindezek mellett a marginális gingiva - laser Dopplerrel történő - vizsgálata során a véráramlás mértéke konstans maradt és nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok között annak ellenére, hogy a mikroszkóppal megfigyelt erek száma a szuperficiális gingiva szövetben nőtt. Ezekből következik, hogy kor előrehaladtával az aktív erek száma arányaiban csökken [11].

Ohsumi és kutatócsoportja [12] az előző vizsgálathoz hasonlóan, életkor szerint 3 csoportra osztva együttesen vizsgálták a gingivális és a szisztémás vaszkuláris tulajdonságokat. Azt találták, hogy az íny vaszkuláris vezetőképessége (átlagos elmosódási ráta/artériás középnyomás) az életkorral negatívan korrelált. A pulzus hullám és a véráramlási indexek pedig a kor növekedésével pozitívan korreláltak. A diasztolés vérnyomás és az artériás középnyomás szignifikánsan magasabb volt középkorú és idős páciensek esetén a fiatalokhoz viszonyítva. A szisztémás vérnyomás és a pulzus nyomás szignifikánsan magasabb volt idősek esetén a középkorúakhoz viszonyítva. A pulzus gyorsulási indexe és esési rátája magasabb volt az idősek esetén, mint a fiataloknál míg az átlagos pulzus kitörési ideje szignifikánsan alacsonyabb volt. Habár a gingiva véráramlása a korrall csökkent, a gingivális elmosódási rátában nem volt szignifikáns különbség a korcsoportok közt. [12].

Állatkísérletekben azt is kimutatták, hogy korrall csökken a vaszkuláris endotélfüggő vazodilatáció, amelyet olyan tényezők csökkenése okoz, mint a vazodilatációért felelős receptorok az endotélben [158] vagy a NO termelés csökkenése [13, 159]. A patkányokon vizsgált, eredetileg hurokszerű erek a kor előrehaladtával ellapultak, rendszertelenné

váltak és a vérellátás félbeszakadt [13]. Az íny vérkeringési funkciójának hanyatlása enyhíthető annak fizikai stimulálásával és mechanikai tisztításával. Wada-Takahashi és kutatócsoportja [13] ezt a jelenséget vizsgálta hím patkányokon. Kutatásaik során azt találták, hogy a mechanikailag stimulált íny csoportban tiszta érhalózatok és hurokszerű struktúrák alakultak ki a revaszkularizáció során. A gingivális masszázs mind funkcionálisan, mind pedig morfológiájában aktiválta a gingiva mikrocirkulációját. Feltehetőleg az íny masszázs – a nyíróerőhöz hasonlóan – aktiválja az eNOS-t, ami NO növekedéséhez vezet, amely a vaszkuláris relaxáció ingere [13].

1.4 Ínybiotípus és vastagság

1.4.1 Az íny vastagság jelentősége különböző fogászati megbetegedések esetén és kezelésükben

Az íny megfelelő biotípusba besorolása kulcs eleme a helyes diagnózisnak, a prognózis megállapításának és a gyógyulási folyamat vizsgálatának számos parodontális és kisebb szájszészeti kezelések esetén [160-166]. Korrelációt találtak az íny vastagsága és az íny recesszió között [167]. Továbbá a vékony biotípus rizikófaktornak bizonyult a regeneratív parodontális terápia sikertelenségében [162]. Ezzel szemben a vastagabb gingiva esetén kisebb az ínyrecesszió kialakulásának esélye [168-170].

Korábban egyetlen vizsgálat sem foglalkozott, azzal, hogy feltárja a biotípus/vastagság és a klinikai megfigyelések (sebgyógyulás, ínyrecesszió stb.) közötti összefüggés élettani hátterét. A közelmúltban megjelent egy vizsgálat [171], amely beszámol arról, hogy az íny vastagsága szerint eltérő az íny vaszkuláris morfológiája. Munkacsoportunk feltételezte, hogy a vékonyabb ínyben könnyebben alakulnak ki iszkémiás attackok különböző beavatkozásokra, mint pl. az intenzív fogmosás mechanikai ingerére és ezért könnyebben alakulnak ki mikronekrózisok, ami pl. az ínyrecesszióhoz vezethet. Ennek hátterében a mikrocirkuláció eltérő finomhangolása állhat. Ezért vizsgálatunkban elhatároztuk, hogy a véráramlás vizsgálata mellett meghatározzuk az íny vastagságot is, feltárva a lehetséges összefüggéseket.

1.4.2 A biotípus szubjektív klasszifikációja

A besorolás történhet eszköz nélkül vagy eszközzel. Eszköz nélkül az íny és a fogak karakterisztikus jellege alapján lehet a gingivát csoportosítani vékony és vastag biotípusokra.

Vastag ínybiotípus esetén a feszes íny szélessége nagyobb, sima a gingiva kontúrja és sokkal ellenállóbb a gyulladásnak vagy traumás folyamatoknak [172]. A fogak morfológiájára a széles, szögletes metszők jellemzőek [168, 173]. Vékony ínybiotípussal rendelkező egyének feszesíny szélessége keskenyebb és hullámos lefutású a gingiva kontúrja [172]. Olsson és Lindhe kutatócsoportja azt találta, hogy a középső metszők hosszúak, keskenyek és háromszög alakúak vékony ínybiotípussal rendelkező parodontium esetén [168, 170, 173].

Az ínybiotípus – vékony vagy vastag – meghatározható parodontális szonda segítségével is a gingiva transzparenciájának értékelése alapján, melynek neve „TRAN módszer” [174]. A szonda ínybarázdába helyezése gyors és olcsó módszer, ellenben nagyon szubjektív és a kapott információ csupán a szabad ínyszélre vonatkozik. Továbbá a TRAN módszer – mint egy vizuális megfigyelés – nem eléggé megbízható a biztonságos ínybiotípus besoroláshoz [168, 175]. Nem találtak összefüggést a TRAN módszer és a vizuális megfigyelés között [176]. A fő hátránya ennek a módszernek a határ önkényesség megválasztása a vékony és vastag íny kategóriája között (gingival thickness, GT).

1.4.3 A gingiva vastagságát mérő módszerek

Olyan klasszifikációs rendszer, ami több mint két csoportból áll, javítja a kockázat értékelést, mint például implantáció esetén az esztétikai igényt [177]. A különböző alkategóriák készítése helyett azonban, jobban megfelel a biológiai rendszereknél egy olyan módszer alkalmazása, amely a folyamatos értékelését biztosítja a GT-nek. Továbbá, egy ilyen skálázható módszer statisztikailag sokkal hatékonyabb.

A biotípust a vastagsággal is el szokták különíteni. Két típus esetén vastag és vékony biotípus elkülönítésére leggyakrabban használt határérték az 1,0 mm [163, 176], de más tanulmányokban a gingivát akkor definiálják vékonynak, amennyiben az kevesebb, mint 1,5 mm és vastagnak amennyiben az több, mint 2,0 mm [161, 178].

Az ínyvastagság meghatározási módszerek közül a technika alapján megkülönböztetünk szöveti sérüléssel járó invazív és a szövet sértetlensége nélkül végrehajtható non-invazív mérési módszereket.

1.4.3.1 Invazív mérési módszer(ek)

Az invazív ínyvastagság meghatározások történhetnek direkt és indirekt módon. A vastagság direkt kvantitatív mérésére alkalmas a transzgingivális szondázás (transzgingival probig, TP) módszere az íny minden területén, így a feszes ínyn is, nem csak a szabad ínyszélen. Ennek során egy parodontális szondával vagy spreaderrel az ínyfelszínt merőlegesen átszúrva gumi stopper segítségével rögzítik annak vastagságát [179]. Ez egy invazív módszer és a vesztibulum alámenősségétől függően nehezített lehet a tű szúrás iránya, valamint a mért értéket befolyásolhatja a szövet torzítása és esetlegesen a szilikon stopper rugalmassága is problémát okozhat [168, 180]. Indirekt ínyvastagság mérés a légyszöveti beállítással működő CBCT [181, 182], viszont a sugár expozíció következtében korlátozottan alkalmas nagy léptékű epidemiológiai vizsgálatokra vagy az ínyvastagság változásainak monitorozására kezelést követően.

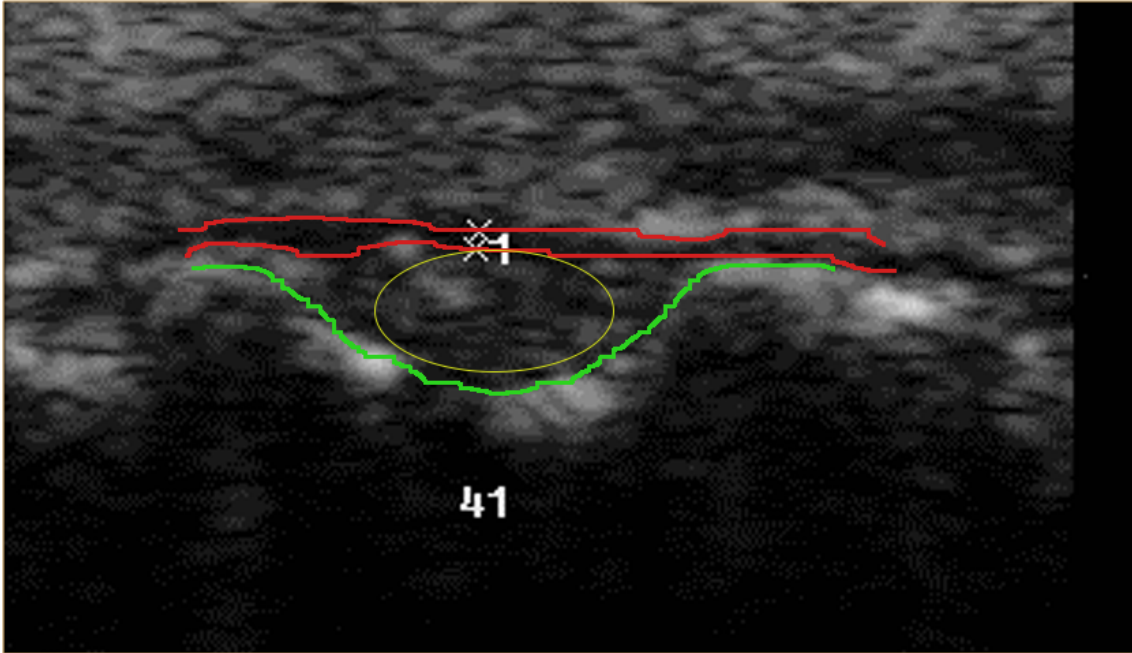
1.4.3.2 Non-invazív mérési módszer

A non-invazív mérési módszerek közül az ultrahangos detektálás a legjobb módszer a pontossága és az objektivitása miatt. Az ultrahangos mérési módszerek között 3 lehetőséget különböztetünk meg: A-mód, B-mód és az M-mód.

Az A-mód vagy amplitúdó módban működő készülékek esetén különböző magasságú tüskék jelennek meg a mérés során. Itt megkülönböztetünk egy x és egy y tengelyt, amelyek a mélységet és az amplitúdót mutatják (11. ábra A kép). Az ultrahangos készülékek reprodukálható eredményeket adnak non-invazív módon [182-184]. Habár a legtöbb közülük a kereskedelemben nem elérhető vagy nem GT mérésre tervezték. Az A-módban működő PIROP ultrahangos biométert kifejezetten ínyvastagságmérésre fejlesztették ki rutin mérésekhez.

A B-mód, vagyis „brightness” (világos) módban működő készülékek kétdimenziós képet adnak. Itt a kép világossága az amplitúdón és a visszaverődés intenzitásán múlik. Ebből kifolyólag itt az y tengely helyett z tengely jelenik meg, amely ezt reprezentálja. A x

tengely itt is a mélységet mutatja. B-módban működő készülékkel (Sonoscape A6V, Providian Medical Equipment) is történtek vizsgálatok a kutatócsoportunkban (10. ábra) [130]. Ennek a készüléknek a nagyméretű transzducere csak extraorális alkalmazást tett lehetővé, ami megnehezítette a mérési pont reprodukálhatóságát. Ennek a készüléknek az alkalmazási területe a hasi szervek, inak, izmok, ízületek és vérerek vizsgálata.



10. ábra B-módban működő ultrahangos ínyvastagság mérés képe extraalveolárisan elhelyezkedő jobb alsó első metsző (41, sárga ellipszis) magasságában. A két x közötti távolság az alveoláris csontot (zöld vonal) és a fogat borító, valamint az ajak belső felszíne közötti feszes íny vastagságát mutattja (két piros vonal).

Az M-mód, vagyis „mozgás” mód (más néven Time Motion Mode, TM-mód) egy egydimenziós képet ad egy mozgó testrészeiről, így elsősorban szív ultrahangként alkalmazzák. Megjeleníti az amplitúdót, a mozgási arányt és távolságot is mér.

2 CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink során a következő kérdésekre kerestük a választ egészséges humán ínyen:

- Mekkora a PIROP ultrahangos készülékkel végzett ínyvastagság mérések akkurátussága?
- Mekkora a nitrogén-monoxid donor által kiváltott vazodilatáció időbeli és térbeli lefolyása?
- Milyen mértékű az epinefrin által kiváltott vazokonstrikció térbeli és időbeli hatása?
- Van-e összefüggés a mikrocirkuláció és az íny vastagsága között?

3 MÓDSZEREK

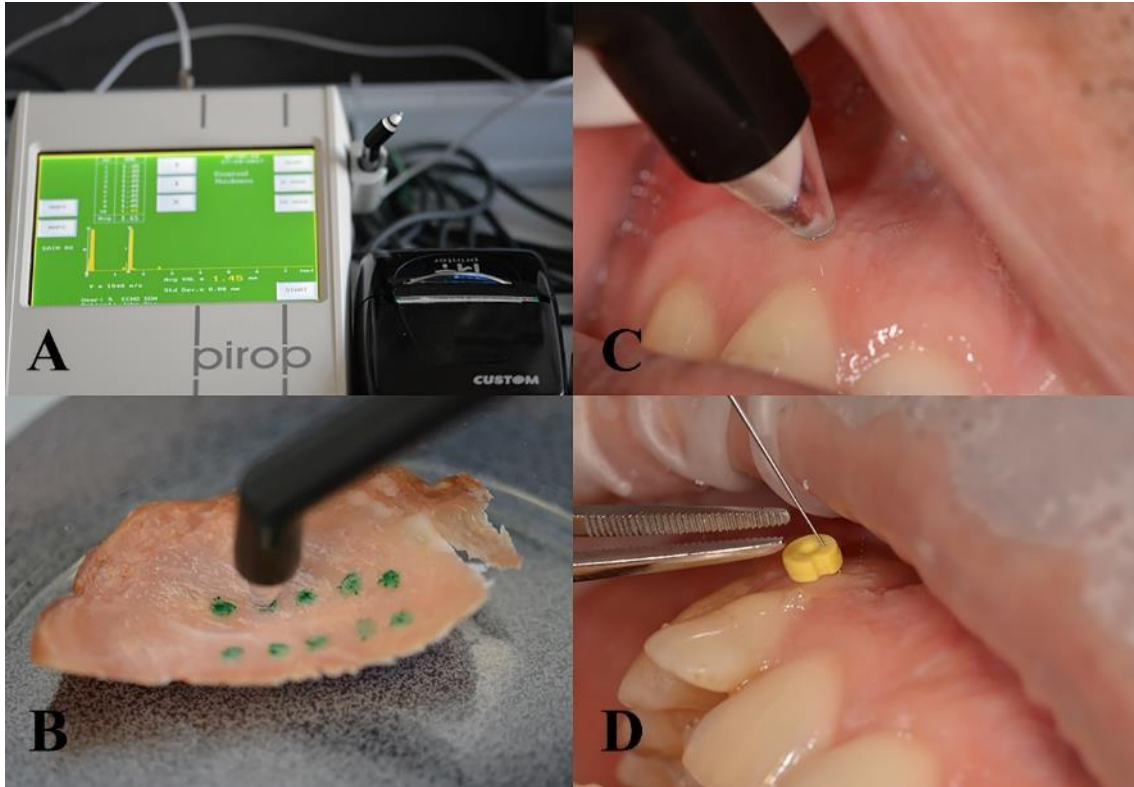
A főbb vizsgálati módszerek közé tartoztak a mikrocirkulációs válaszok megfigyelése, valamint az íny vastagságának (gingival thickness, GT) vizsgálata. Ezek kiegészültek további mérésekkel, melyek a kísérleti körülmények standardizálására irányultak -, mint az íny hőmérsékletének követése, vérnyomás értékek, valamint gingivális index (GI) és szondázási ínyvérzés teszt (bleeding on probing, BOP) rögzítése. Vizsgálataink a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően történtek. Az etikai engedélyt (20104/2017/EÜIG) az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat biztosította. Vizsgálataink a ClinicalTrials.gov oldalon regisztrálásra kerültek (NCT03605095 és NCT04131283).

A kérdések megválaszolásához 6 vizsgálat sorozatot terveztünk:

- I PIROP ultrahangos készülék akkurátusságának (valódiság és precízió) meghatározása *in vitro***
- II PIROP ultrahangos készülék akkurátusságának (valódiság és precízió) meghatározása *in vivo***
- III A nitrogén-monoxid donor NitroPOHL lokális feszes ínyen történő alkalmazásának hatása a mikrocirkulációra**
- IV A nitrogén-monoxid donor Nitromint lokális feszes ínyen történő alkalmazásának hatása a mikrocirkulációra.**
- V Az adrenalin lokális feszes ínyen történő alkalmazásának hatása a mikrocirkulációra.**
- VI Az adrenalin lokális gingivális szulkuszba történő alkalmazásának hatása a mikrocirkulációra.**

3.1 Vizsgálati tárgy az *in vitro* vizsgálatokhoz

Az *in vitro* csoportnak 3 szelet sertés sonka felelt meg kb. 10 cm-es átmérővel (11. ábra B kép).



11. ábra **Indirekt és direkt ínyvastagság mérések.** A módban működő PIROP ultrahangos biométer (A). In vitro ultrahangos vastagság mérés sonkán (B). Indirekt ultrahangos (C) és direkt szondázásos (D) ínyvastagság mérés.

3.2 Vizsgálati alanyok az *in vivo* vizsgálatokhoz

Mindegyik vizsgálat az intervenciós klinikai vizsgálatok közé tartozott, melyekhez az önkéntesek beosztása randomizált kontrollált csoportokban történt. Minden vizsgálat beválasztási kritériumai szerint, kizárólag egészséges nők és férfiak vehettek részt, akiknek az egészséges parodonciumuk is egészséges volt. Az önkéntesek átlag életkora, az életkor szórása (standard deviation, SD) valamint annak a minimuma és maximuma van az egyes vizsgálat sorozatokban eltérő volt, ezeket az adatokat az 2. táblázat tartalmazza (2. táblázat).

A PIROP *in vivo* csoportban 25 önkéntes vett részt a kutatásban, melyből 16 nő volt. Az átlag életkor $30,56 \pm 8,79$ (21-53) év volt. A vazodilatációs vizsgálatban résztvevő 20 önkéntesből 15 nő volt. Az átlag életkor $27,3 \pm 5,28$ (21-42) év volt. A NitroPohl

csoportban 10 önkéntesből 7 nő volt és az átlag életkor $27,7 \pm 4,9$ (21-38) év volt. A Nitromint csoportban 10 önkénteséből 8 nő volt, az átlag életkor pedig $26,9 \pm 5,88$ (21-42) év volt. A vazokonstriktív csoportban 21 önkéntes (11 nő és 10 férfi) került beválogatásra, ahol az átlag életkor $28,33 \pm 6,17$ (22-43) év volt. Az keratinizált gingiva csoportban (KG) 11 önkéntesből 6 nő volt és az átlagéletkor $26,9 \pm 4,61$ (23-39) év volt. Ezzel szemben a gingivális szulkusz csoportban (GS) 10 páciens szerepelt (5 nő és 5 férfi), akiknek az átlagéletkora $29,9 \pm 7,46$ (22-43) év volt.

2. táblázat A mérésekben résztvevők életkor és nem szerinti adatai a különböző csoportokban.

Csoport	Átlag életkor (év)	SD (±)	Életkor minimum (év)	Életkor maximum (év)	Nő	Férfi	Összesen (n)
PIROP	30,6	8,79	21	53	16	9	25
NitroPohl	27,7	4,9	21	38	7	3	10
Nitromint	26,9	5,88	21	42	8	2	10
Vazodilatációs (NitroPohl + Nitromint)	27,3	5,28	21	42	15	5	20
Keratinizált gingiva (KG)	26,9	4,61	23	29	6	5	11
Gingivális szulkusz (GS)	29,9	7,46	22	43	5	5	10
Vazokonstriktív (KG + GS)	28,3	6,17	22	43	11	10	21

Kizáró tényezők közé tartoztak a rossz szájhigiéne, ínygyulladás, felső front régióban szuvasodás, elégtelen széli záródású tömés vagy restaurátum, dohányzás, terhesség, szoptatás, gyógyszerek szedése (kivéve antikonceptívok).

3.3 Mérési módszerek

3.3.1 Íny hőmérséklet mérése

Az ínyhőmérséklet méréseket infravörös termométerrel mértük (Riester's ri-thermo® N, Rudolf Riester GmbH, Németország), amelyhez a hozzátartozó egyszer használatos fültölcsért alkalmaztuk védőeszköznek.

A vérkeringés vizsgálatok esetén minden esetben történt ínyhőmérséklet mérés az alábbi módon:

Az 11 fog magasságának megfelelően a feszes ínyen a páciens akklimatizációja, a szájterpesz és szilikon sablon behelyezését követően a mérés elindítása előtt közvetlenül, hogy a nyitva tartott száj és eltartott ajkak hőmérséklete lehető legközelebb essen a mérés kezdetéhez, valamint a mérés leállítását követően időben közvetlen utána, ismételt íny hőmérsékletet mértünk. Mind a kiindulási, mind pedig a záró ínyhőmérséklet mérést háromszor ismételtük meg, hogy csökkentsük a hiba lehetőségét, majd átlagot számoltunk a kapott a 3 értékből. A szobahőmérsékletet a mérések során 24-26°C között tartottuk.

3.3.2 Vérnyomás mérés

A mikrocirkulációs vizsgálatok során 15 perc nyugalmi pozícióban töltött időt követően kezdeti vérnyomásértékeket vettünk fel az önkénteseknél, majd a vérnyomás mérést megismételtük az LSCI mérést követően. A vérnyomásméréshez Omron M2 Intellisense (Omron Healthcare Inc., Kyoto, Japan) készüléket használtunk könyökhajlat felett a felkaron.

3.3.3 Fotódokumentáció

Mérések előtt minden esetben egy klinikai fotót készítettünk, hogy a kísérlet körülményeit dokumentáljuk. Ehhez egy Nikon D5300 vázzal és SIGMA 105mm f/2,8 EX DG OS HSM Macro objektívvel felszerelt digitális fényképezőgépet használtunk.

3.3.4 Ínyvastagság mérése

Az ínyvastagság mérés során a PIROP ultrahangos biométert (Echo-Son, Puławy, Poland) alkalmaztuk (11. ábra A kép).

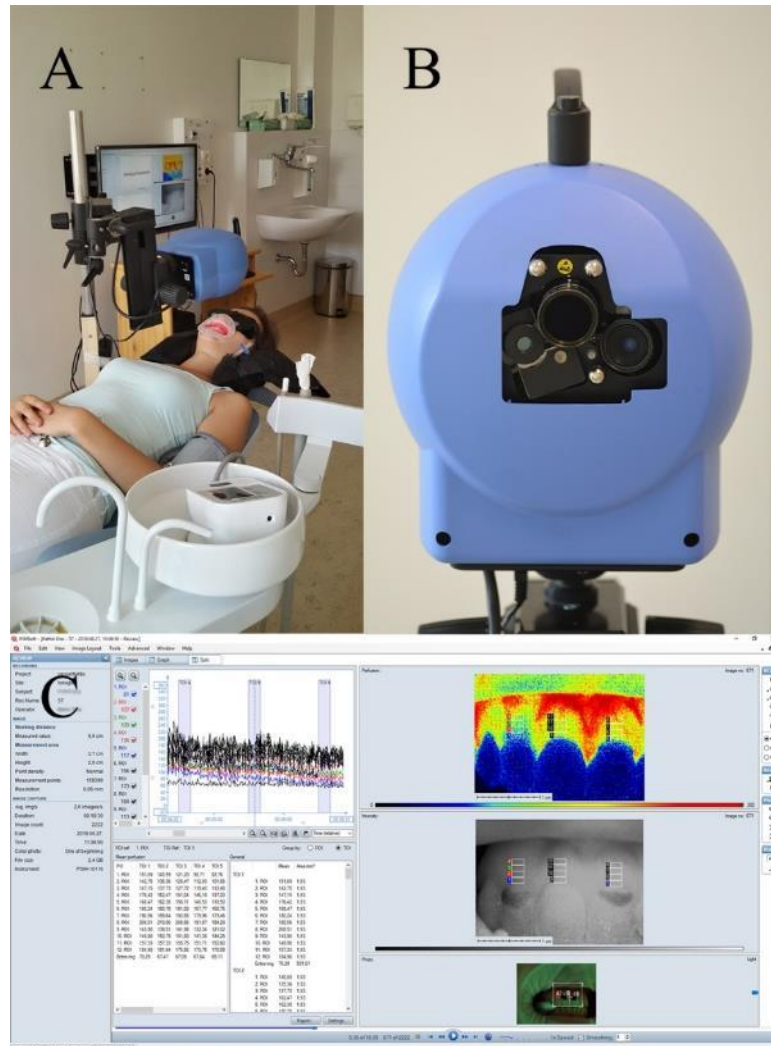
Az eszköz, 1,7 mm átmérőjű ultrahangos fejjel (OP-20-Soft Tissue) rendelkezik, amelyet kifejezetten szájnyalakártya mérésekre fejlesztettek ki, mivel szára és feje 45°-ot zár be, így könnyen a nyálkahártyára helyezhető 90°-ban. A transzducert nyomás nélkül, saját 1,5 g súlyával kell a lágyszövetre helyezni. A készüléket 20 MHz frekvenciájú és 1540 m/s sebességű ultrahangos értékekkel használtuk, melyek humán lágyszövet mérésére ajánlottak [185-187]. A készülék az íny vastagságot, 0,01 mm pontossággal méri és automatikusan 10 mérést végez el egy másodperc alatt. Vizsgálataink során 10 mérés/másodperc érték került beállításra a készüléken. Amennyiben a tíz értékből számolt standard deviáció nagyobb értéket mutat, mint 0,05 mm, akkor a készülék a mérés megismétlését javasoló üzenetet jelenít meg. Ez adódhat a mérés során történő elmozdulásból, vagy a vivőközeg elégtelenségéből. Vivőközeg vizsgálataink során lehet bármilyen gél (ultrahangos zselé, klórhexidines gél vagy benzokainos zselé) illetve a nyál is megfelelő közeget biztosít. Hibás mérés fordulhat elő a vivőközeg hiányában, vagy annak a ginigívával történő elégtelen érintkezése miatt. A készülék mérési tartománya 0,25-6 mm között van.

3.3.5 Mikrocirkuláció mérése

A vérkeringés vizsgálatok során az önkénteseknek a mérés előtt 1 órával tilos volt enni, fogat mosni és inni, kivéve szobahőmérsékletű vizet. Az LSCI vizsgálatok további feltétele, hogy a mérés megkezdése előtt a páciens 15 percig a fogászati székben suppinált pozícióban pihenjen, míg a szisztémás vérkeringés nyugalmi értékekre áll be [188, 189]. Az önkéntesek fejét vákuum párnában rögzítettük (Spandex®, Hager & Werken, Germany). Az ajkakat szájterpesz segítségével tartottuk el (OptraGate, Ivoclar Vivadent AG, Lichtenstein), az állcsont pozícióját pedig szilikon (Zetaplus+Indurent gel, Zhermack S.p.A., Olaszország) harapás segítségével biztosítottuk (12. ábra A kép). Az önkéntesek a lézerefény miatt minden esetben védőszemüveget viseltek a mérések alatt.

Az véráramlást a PeriCam PSI HR LSCI készülékkel (Perimed AB, Stockholm, Sweden) regisztráltuk. A készülék 785 nm lézerfényt bocsájt a szövetekbe, amely elősorban a vörösvértésekről verődik vissza. A készülék a visszavert fény speckle mintázatának dinamikus változásából kalkulálja ki egy adott terület véráramlását. Ez adja a speckle mintázatot. Ha a vizsgált terület statikus, akkor a mintázat állandó, ha pedig dinamikus, akkor a mintázat változik. Ezt a készülék egy színes képen jeleníti meg kék, zöld, sárga és piros színekkel a statikustól a dinamikus irányba. A készülék ehhez a színes perfúziós képhez önkényes mértékenységet rendel. A LSCI készülék önkényes mértékegysége a Laser Speckle Perfusion Unit (LSPU), melyet egy kontraszt analízissel kapott értékhez rendel hozzá egy folyamatos skála alapján 0-3000 érték között (12. ábra C kép). Az LSCI penetrációs képessége a szövetben kevesebb, mint 1 mm [190]. A képet egy 1388 x 1038-pixel CCD (Charge-coupled Device, töltés-csatolt eszköz) kamera rögzíti 10 cm-es fix fókusz távolságból. A felbontást normál értékre állítottuk, ami 0,06 mm-es pixel méretet jelent. Két LSCI kép készült másodpercenként és egy színes fotót rögzítettünk a készülék harmadik színes ún. dokumentációs kamerájával (12. ábra B kép).

A mért adatokat a Pimsoft program (Perimed AB, Stockholm, Svédország) segítségével dolgoztuk fel. A program segítségével a mérések során vizsgálati régiókat jelöltünk ki (Region of Interests, ROI) a színes perfúziós és fekete-fehér intenzitás képeken. A kijelölt területeknek megfelelő LSPU értékek alapján határoztuk meg a mikrocirkulációs értékek változását (delta Laser Speckle Perfusion Unit, dLSPU). A grafikus megjelenítés mellett, az időskálán időtartományokat (Time of Interests, TOI) jelöltünk ki, amellyel meghatároztuk a vizsgálni kívánt időszakot a teljes rögzített időtartamon belül (12. ábra C kép).



12. ábra LSCI készülék és Pimsoft program alkalmazása. Az önkéntes és az LSCI pozíciója a mérés alatt (A). LSCI kamerák elhelyezkedése (B). Pimsoft program mérést követően a kiértékelés folyamatában. Az idővonalon a kijelölt TOI-k, a három különböző kamera felvételen pedig a ROI-k kijelölése. (C)

3.4 Elvégzett vizsgálatok

3.4.1 PIROP ultrahangos biométer pontosságának vizsgálata

Vizsgálataink során a PIROP ultrahangos készülék megbízhatóságát (valódiságát; nemzetközi nyelvhasználatban, trueness) és ismételhetőségét (precizitás vagy precision) teszteltük.

A pontosság fogalmát az International Organization for Standardization (ISO) 5725 pontja a megbízhatóság és az ismételhetőség együttes fogalmában definiálta [191]. A megbízhatóság vagy valódiság azt mutatja meg, hogy a mért érték mennyire tér el a valódi, referencia értéktől. Az ismételhetőség (reprodukálhatóság, precizitás) megmutatja, hogy az ismételt mérések között mekkora az eltérés.

A PIROP valódiságának meghatározásához referencia mérésnek a direkt átszűrő technikát választottuk [168, 180, 192]. Mivel a direkt átszűrő technika nem ad megbízható eredményt – ami az eredmények fejezetben is visszaköszön -, ezért sajnos nem nevezhetjük gold standardnak. Ennek ellenére ez a módszer a legelterjedtebb, leggyorsabb és legolcsóbb vastagság meghatározási módszer, ám ennek számos hátránya van.

Direkt átszűrő vizsgálatainkhoz ISO 15 méretű spreadert használtunk, amelyen a távolságokat gumistoppal fixáltuk, majd a spreader vége és a gumistop közötti távolságot digitális tolómérővel mértük le. Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatok esetén a direkt szondázás mellett a PIROP-pal is mérést végeztünk ugyanabban a pontban. Az ismételhetőség (precizitás) meghatározására minden mérést ötször elvégeztünk. Minden vizsgálatnak a mérése ugyanazon személy feladata volt.

3.4.1.1 *In vitro* mérések

Az *in vitro* vastagság méréseket 3 szelet sertés sonkán végeztük, mivel ennek sűrűsége és állaga hasonlít legjobban a humán lágyszövetekéhez. Az UH a csont felületéről verődik vissza *in vivo* körülmények között. Ezért a sonkát egy sík üveglapra helyeztük ezzel utánozva a kemény csontszövetet. Ugyanakkor az álcsontok jelentősen egyenetlen, hullámos felszínűek, ami feltehetően hozzájárul a precizitás romlásához. Az *in vitro* vizsgálathoz használt síkfelülettel ezt szeretnénk volna kiküszöbölni.

Minden sonka szeleten 10 mérési pontot jelöltünk ki random területeket választva, de ügyelve, hogy minél szélesebb vastagságú tartományt öleljen fel. Minden mérési ponton 5 alkalommal végeztük el a méréseket (11. ábra B kép). A PIROP készülék minden mérés esetén 10 értéket detektál, aminek az átlagát 1 mérésnek tekintettük. Egy-egy ilyen mérést 5 alkalommal végeztünk el egy adott ponton a vastagság vizsgálatok során. Tehát gyakorlatilag 5x10, vagyis 50 mérés átlagát jelentette egy érték. A szeletek

felszíne elég nedvességet tartalmazott, így nem volt szükség ultrahangos zselé alkalmazására. Ezt követően a direkt mérés következett. Ennél a módszernél, a sonka szövetet ISO 15 spreaderrel átszúrtuk. A gumi stoppot minden esetben távolabbról indulva, a sonka felszínéhez finoman hozzá igazítottuk. A spreader eltávolítása után digitális tolómérővel (kaliper) határoztuk meg a gumistop és a spreader csúcsa közötti távolságot.

3.4.1.2 *In vivo* mérések

A gingiva gyulladásának kizárása céljából, az önkénteseknél a mérés előtt parodontális szondával (Williams szonda) rögzítettük a gingivális indexet, melynek negativitása feltétele volt a részvételnek. A biotípus meghatározását a marginális gingiva transzparenciájának megfigyelésével (TRAN módszer) határoztuk meg egy szonda segítségével [174]. Amennyiben a szonda látható volt a marginális gingiván keresztül a szulkuszba helyezve, akkor vékony, amennyiben pedig nem volt látható, akkor vastag ínybiotípusba soroltuk be.

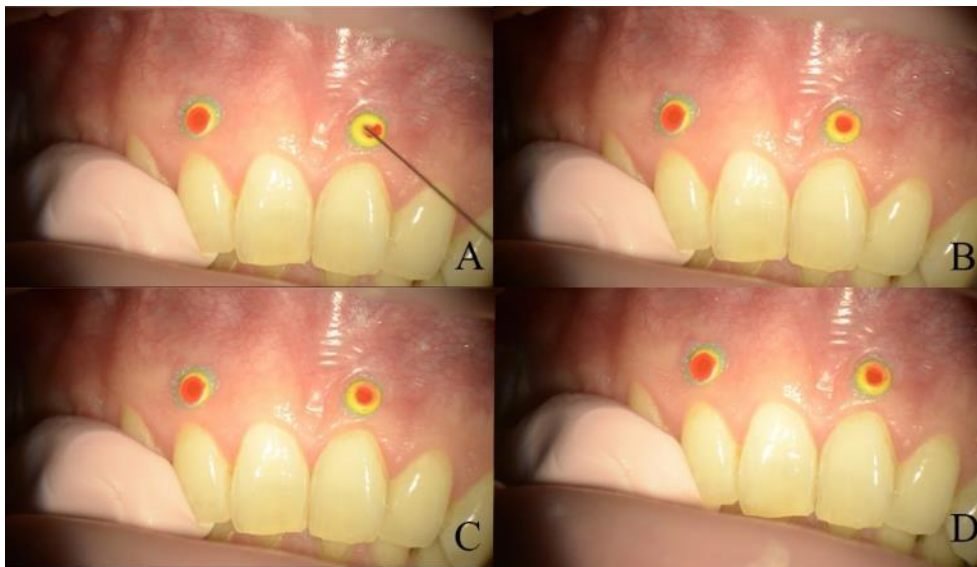
Az objektív ínyvastagság vizsgálat mérési pontja a jobb felső kettes (12) fog midbukkális vonalában, 2 mm-re a marginális gingivától helyezkedett el. Először 20%-os benzokain tartalmú zselével bekentük az ínyt, amely vivőközegként szolgált az ultrahangos méréshez, valamint közben érzéstelenítette a nyálkahártyát, a transzgingivális szondázáshoz. Először indirekt módszerrel, PIROP készülékkel mértünk 5 alkalommal (PIROP GT), a készüléket merőlegesen tartva a mérési pontra. Ezt követően invazív, direkt mérés következett ISO 15 spreader segítségével (spreader GT), szintén 5 alkalommal az *in vitro* vizsgálathoz hasonlóan (11. ábra C és D kép).

Az objektív ínyvastagság mérés alapján is meghatároztuk a biotípust. Az 1 mm alattiakat a vékony, az 1mm felettieket a vastag ínytípusba soroltuk.

3.4.2 Mikrocirkulációs vizsgálatok

Az érreakciók terjedését egészséges ínyn vazodilatátor és vazokonstriktor oldatok segítségével kívántuk vizsgálni LSCI készülékkel. Az 12 (teszt oldal) és 21 (kontroll oldal) fogaknak megfelelő feszes ínyn (14. és 15. ábra) vizsgáltuk a véráramlás

változását három csoport esetén és az ínybarázdában (16. ábra) egy csoport esetén, melyeket az adott vizsgálatoknál szeretnék részletezni. Ezeknél a fogaknál a marginális gingivától 2 mm-re fogszabályzós gumiligatúrát rögzítettünk az ínyre folyékony kofferdam segítségével (OpalDam Green, Ultradent Products Inc., USA), mellyel egy kádat (well) hoztunk létre a teszt oldalon a NO donor oldatnak, a kontroll oldalon pedig a fiziológias sóoldatnak. Ínybarázda csoport esetén a folyékony kofferdam segítségével a fog felszínén alakítottuk ki a wellt, melynek apikális határát a marginális gingiva alkotta. Annak ellenőrzésére, hogy megbizonyosodjunk az oldatok számára kialakított kád vagy másnéven well résmentes zárásáról, először egy önkéntes résztvevőn, a well létrehozása után színes (rózsaszínű) káriesz indikátort (Caries Marker, VOCO GmbH, Germany) csepegtettünk a wellbe, szimulálva az oldatunkat. A folyadék viselkedését a wellben mikroszkóppal (Aspheron, Schmidt and Bender Hungária Optika Kft, Hungary) megfigyeltük és 10 percen át követtük (13. ábra).



13. ábra A kialakított wellék résmentes zárásának káriesz indikátorral történő tesztelése. A rózsaszínű káriesz indikátor csepegtetése tűvel (A), a cseppek helyzete 1 perc múlva (B), 3 perc múlva (C) és 10 perc elteltével (D).

A vizsgálatok során minden oldatot 36,5°C hőmérsékletűre eppendorf csőben, blokk termosztátban előmelegítettünk (Dry Block Thermostat DBI-100, Boeckel GmbH,

Hamburg, Germany). A vérkeringés méréséhez LSCI készülékkel 1 perc kiindulási értéket vettünk fel, majd a wellbe a vizsgálni kívánt oldatokat cseppentettünk és a véráramlás változását követtük 14 percig. A mért terület az 13-as fog meziális szélétől egészen a 22-es fog disztális széléig, valamint a fogak incizális élétől a mukogingivális határszélességében apikálisan terjedt ki, kb. 3x4 cm-es területen.

A Pimsoft program segítségével 5-5 mérési pontot (ROI) jelöltünk ki 1 mm átmérőjű nagyságban a fogaknál. A régiók elhelyezése a cseppentés helyének megfelelően a wellben („w”), és közvetlen mellette 2 mm távolságra négy irányban: koronálisan („c”), meziálisan („m”), disztálisan („d”) és apikálisan („a”) történt.

A TOI periodusok hossza 10 másodperc volt. Kijelöltünk egyet a kiindulási, vagyis baseline periódusban, majd közvetlen a cseppentés után 14 percen át percenként, így további tizennégyet.

Az íny vérkeringés vizsgálatot követően, az 12 és 21 fogak esetén PIROP készülékkel megmértük az íny vastagságot is. A keratinizált gingiva csoportban (KG) az 5-5 ROI-nak megfelelően 10 mérési ponton, a gingivális szulkusz (GS) csoportban pedig a marginális gingivától 2 és 4 mm távolságban rögzítettük az értékeket.

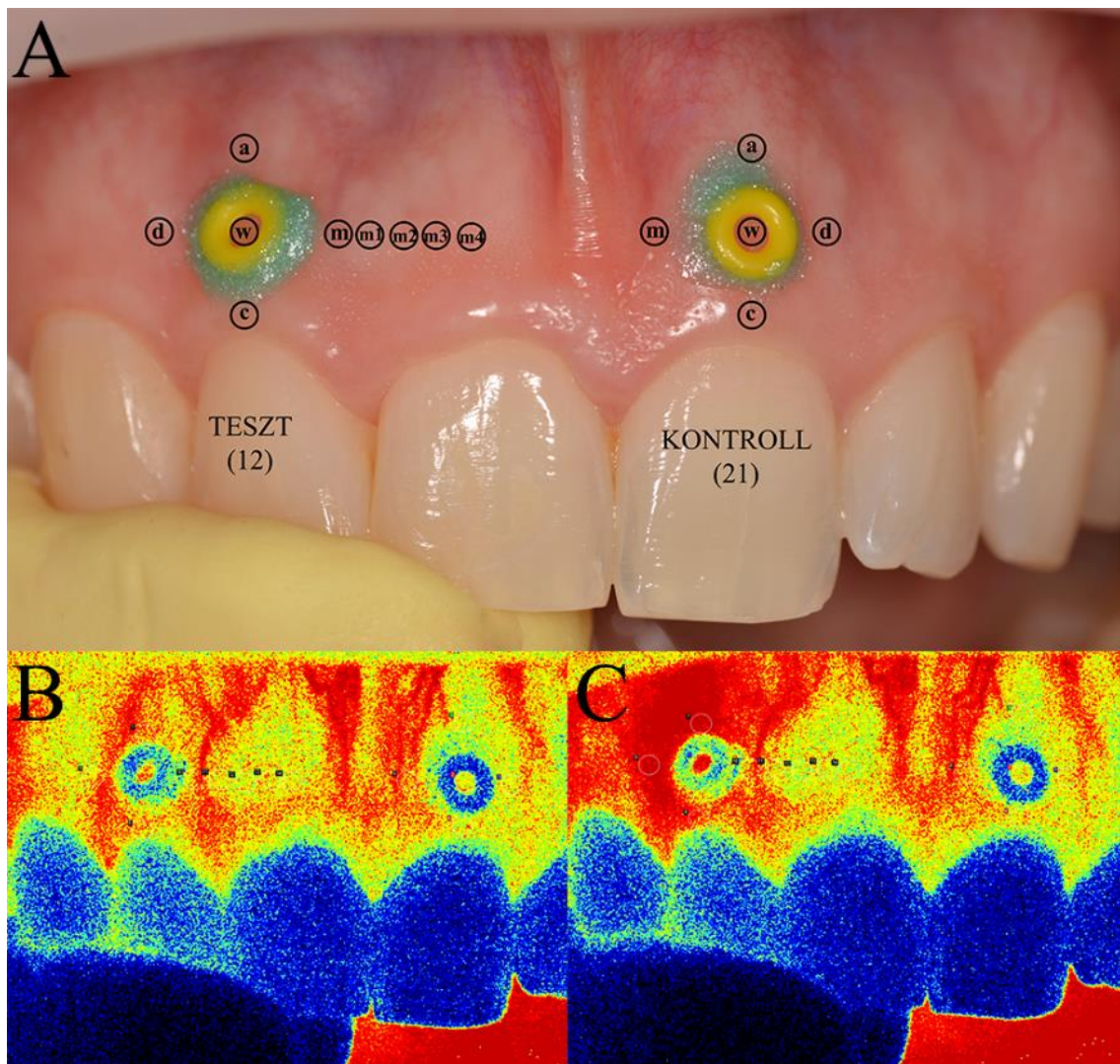
3.4.2.1 A tovaterjedő vazodilatáció jelensége az ínnyben, nitrogén-monoxid hatására

3.4.2.1.1 1mg/ml NO donor oldat (NitroPohl csoport)

Ebben a csoportban a teszt oldalra (12 fog) 3 µl testhőmérsékletű 1 mg/ml koncentrációjú NitroPOHL® oldatot (Pohl-Boskamp GmbH, Germany) cseppentettünk az ínnyen létrehozott wellbe Hamilton fecskendővel (Model 75 RN SYR, Hamilton, Switzerland). A cseppentés során összesen 0,003 mg hatóanyag jutott lokálisan az ínnyre. A kontroll oldalra (21 fog) pedig hasonló módon 3 µl szintén testhőmérsékletű fiziológiás sóoldatot cseppentettünk.

3.4.2.1.2 8 mg/ml NO donor oldat (Nitromint csoport)

Ebben a csoportban a teszt oldalra (12 fog) 3 μ l testhőmérsékletű 8 mg/ml koncentrációjú Nitromint® oldatot (Egis Pharmaceuticals PLC, Hungary) cseppentettünk az ínyen létrehozott wellbe Hamilton fecskendővel (Model 75 RN SYR, Hamilton, Switzerland). A cseppentés során összesen 0,024 mg hatóanyag jutott lokálisan az ínyre. A kontroll oldalra pedig hasonló módon 3 μ l szintén testhőmérsékletű fiziológiás sóoldatot cseppentettünk. Az 12 fognál a teszt oldal esetén további 4 extra meziális régiót került kijelölésre, ennek megfelelően a welltől 2 mm-re helyeztük el az „m” régiót, 4 mm-re az „m1”, 6 mm-re az „m2”, 8 mm-re az „m3” és 10 mm-re az „m4” régiót (14. ábra).



14. ábra A vazodilatációs vizsgálatok klinikai és LSCI képei. A feszes ínyen és a mérés során kijelölt régiók: well (w), apikális (a), koronális (c), disztális (d), meziális (m),

welltől 4 mm távolságra (m1), welltől 6 mm távolságra (m2), welltől 8 mm távolsága (m3), welltől 10 mm távolságra (m4) (A). LSCI kép az íny a nyugalmi véráramlás mérés során (B) és 3 µl 8 mg/ml koncentrációjú NO donor Nitromint oldat wellbe cseppentését követően 2 perccel (C). A piros (melegebb színű) területek a fokozott véráramlást jelölik, míg a hidegebb színek a megfigyelt terület statikus részeit mutatják. (0-300 perfúziós skála).

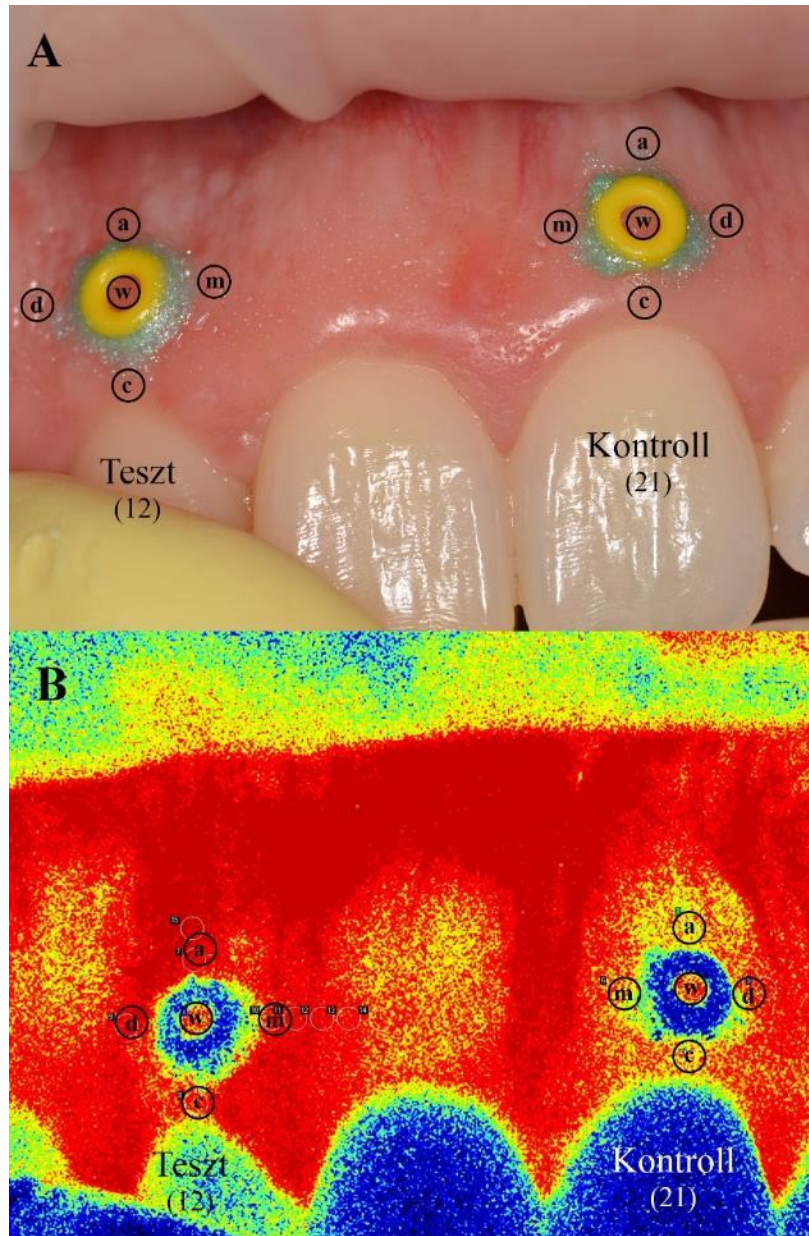
3.4.2.2 Az epinefrin hatására tovaterjedő vazokonstrikció vizsgálata az ínyben

Hasonlóan, a vazodilatációs vizsgálatokhoz először a feszes ínyen alkalmaztuk a vazokonstriktor epinefrint. A feszes ínyen hatást nem figyeltünk meg, ezért a következő sorozatban a gingivális szulkuszba juttattuk az anyagot. Az 12 fog marginális gingivája és feszes ínye volt a teszt oldal. Ahová 3 µl, 36,5°C-os, 1 mg/ml epinefrin tartalmú oldatot (Tonogen 1 mg/ml, RICHTER GEDEON Nyrt., Hungary) cseppentettünk, ami 0,003 mg hatóanyag ínyre juttatását jelentette lokálisan. Bal oldali kontrollként a 21 fog gingivájához 3 µl, 36,5°C-os fiziológiás sóoldatot cseppentettünk, mind a feszes íny, mind a szulkusz csoportban.

3.4.2.2.1 Az epinefrin hatása a feszes ínyen

A feszes íny csoportban két wellt hoztunk létre a teszt oldalon az 12 fog midbukkális vonalában a keratinizált gingiván, a kontroll oldalon pedig a 21 fog midbukkális vonalában szintén a feszes ínyen (15. ábra). A kiindulási mikrocirkulációs értékek rögzítését követően 3-3 µl oldatot cseppentettünk a wellekbe, a teszt oldalra epinefrint, a kontroll oldalra fiziológiás sóoldatot. cseppentettünk. Ezután az előző vizsgálatosorozatnak megfelelően követtünk a mikrocirkulációs változásokat.

A kialakított wellek eltávolítása után ultrahangos ínyvastagság mérés következett, ahol a mérési pontok a wellek helyének feleltek meg.

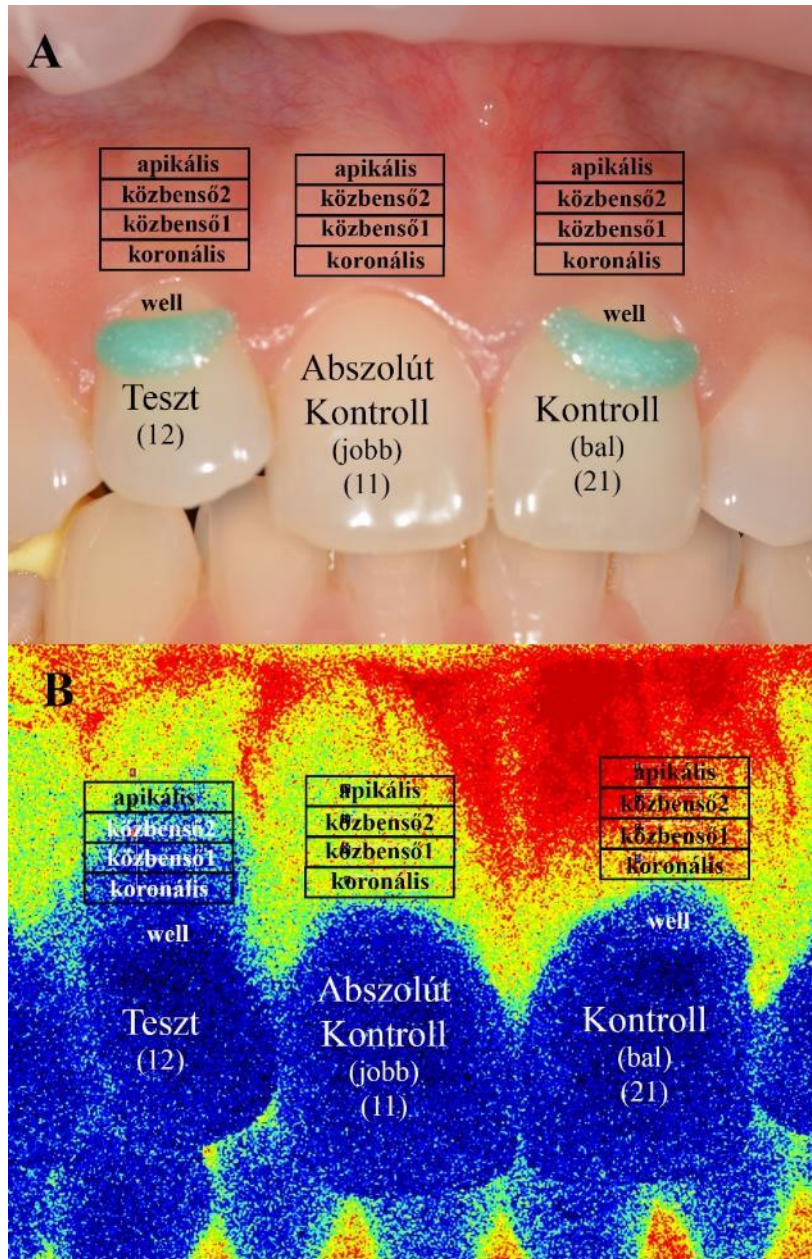


15. ábra A vazokonstriktós feszes íny (KG) csoport klinikai és LSCI képei. A wellék kialakítása és a ROI-k (well: „w”, meziális: „m”, disztális: „d”, koronális „c”) elhelyezése a klinikai fotón (A). A nyugalmi gingiva véráramlás speckle képe a KG csoportban (0-300 perfúziós skála) (B).

3.4.2.2.1 Az epinefrin hatása az ínybarázdában

A szulkusz csoportban a welleket a fogak labiális felszínén folyékony kofferdam segítségével alakítottuk ki, amelynek egyik oldalát a szulkusz (marginális gingiva) képezte, másik oldalát pedig koronálisan a szulkusz ívének legapikálisabb, legmélyebb pontjától 2 mm-re a fényrekötő rezin anyagból kialakított félkörív adta (16. ábra). Két wellt hoztunk létre, a teszt oldalon az 12 és a kontroll oldalon pedig a 21 fognál. A szulkusz csoportban kiegészítésként jobb oldali kontrollként használtuk a jobb felső első metszőt (11 fog), ahol semmilyen oldattal nem ingereltük a területet, csak mérést végeztünk. A kiindulási mikrocirkulációs értékek rögzítését követően a teszt oldalra (12 fog) 3 µl epinefrin oldatot, a kontroll oldalra (21 fog) 3 µl fiziológiás sóoldatot cseppentettünk a wellekbe, majd 14 percig követtük a véráramlás változását a ROI-knak megfelelően LSCI-vel. 4-4 ROI-t alakítottunk ki a teszt oldalon az 12 fognál, a kontroll oldalon a 21 fognál és az inger nélküli 11 fognál. Minden fog esetén a ROI-k elhelyezkedése a marginális gingivától apikális irányba 1 mm-ként a következők voltak: koronális, közbenső¹, közbenső² és apikális régió.

A kialakított wellek eltávolítása után ultrahangos ínyvastagság mérés következett, ahol ebben a csoportban a mérési pontok a közbenső¹ és apikális régiók helyének feleltek meg.



16. ábra A vazokonstriktív ínybarázda (GS) csoport klinikai és LSCI képei. A wellek kialakítása és a ROI-k (koronális, közbenső1, közbenső2, apikális) elhelyezése a klinikai fotón (A). A nyugalmi gingiva véráramlás speckle képe a GS csoportban (0-300 perfúziós skála) (B).

3.4.3 Az ínyvastagság és a dLSPU értékek összefüggése

Vérkeringés vizsgálataink során tehát nem csak a mikrocirkulációs értékek változását rögzítettük (dLSPU), hanem az alanyok ínyvastagságát is PIROP készülékkel a korábban megjelölt pontokon a csoportoknak megfelelően.

3.4.4. Statisztika

Az ultrahangos vizsgálatokban az outlier-eket nem hagytuk ki az elemzésből. Az outlier olyan kiugró érték, amely az átlagtól több, mint 2 szórás távolságra van, illetve extreme-nek hívjuk amelyik 3 szórás távolságra van.

Az ismételhetőség értékeléséhez a következő paramétereket számítottuk linear mixed model segítségével [193]:

- a mérések ismétlésének standard deviációja (standard deviation, SD) egy módszeren belül és ugyanazon alanyok között,
- a variációs koefficiens (coefficient of variation, CV) egy módszeren belül
- Pearson-féle korrelációs koefficiens (Pearson's correlation coefficient, r) egy módszeren belül és a módszerek között.

A CV értékek $\leq 10\%$, $10-25\%$ és $\geq 25\%$ esetén jónak, közepesnek és gyengének értékeltük [194].

Az „r” érték besorolása a következőképpen történt: nagyon gyenge (0,00–0,19), gyenge (0,20–0,39), közepes (0,40–0,59), erős (0,60–0,79) és nagyon erős (0,80–1,00) [195].

A két módszer közötti egyezést a Bland-Altman féle limit of agreement (LoA) módszerrel értékeltük ki. [196]. Meghatároztuk és kiszámítottuk a felső (LoA+) és alsó (LoA-) határokat, amik megmutatják, hogy két tetszőleges mérés között, amit két féle módszerrel végzünk el, mekkora a maximális eltérés 95%-os valószínűséggel. Ha ugyanazzal a módszerrel történik két ismételt mérés, akkor a közöttük levő maximálisan várható eltérést is kiszámolhatjuk a Bland-Altman analízissel és ekkor ismételhetőségi koefficiensnek hívjuk. A PIROP megbízhatósági vizsgálatoknál mindkét értéket a

módszerek közötti vagy a módszeren belüli SD érték 2,77-tel való szorzásával kaptuk meg.

A háromféle (TRAN, PIROP, spreader) módszerrel meghatározott biotípus megoszlást a vizsgált populációban chi-négyzet próbával hasonlítottuk össze.

A vérnyomás értékek kiértékelése során az artériás középnyomást vettük figyelembe (Mean Arterial Pressure, MAP) és értékeltük ki.

A teszt oldalon mért változásokat összevetettük a kontroll oldalon mért változásokkal. Minden tesztrégióknak a hasonló jelzéssel ellátott és az adott foghoz képest ugyanolyan relatív pozícióban levő kontroll régió volt a párja. Ettől kivételt képeztek a vazodilatációs vizsgálatokban felvett 11 fog melletti meziális régiók („m2” - „m4”), mivel az LSCI-vel leképezett terület nagysága limitált volt. Ezért ezekben a régiókban a változást a kiindulási értékekhez tudtuk viszonyítani. A feszes ínnyen végzett vazokonstriktív vizsgálatok esetén a négy ROI-t a teszt oldalon nem csak a 21 kontrollhoz, hanem az 11 kontroll fogakhoz is viszonyítottuk.

Az összefüggést az ínyvastagság és az íny vérkeringés változásának mértéke közt Pearson-féle korrelációval elemeztük.

A statisztikai adatok a szövegben és az ábrákon átlag értékben és az átlag standard hibája (SE) formában vannak feltüntetve. A statisztikai analízisek linear mixed modellel készültek. Akkor tekintettünk szignifikánsnak egy különbséget, ha p érték kisebb volt, mint 0,05. Kísérletsorozaton belüli többszörös páros összehasonlítás esetén Bonferroni korrekciót alkalmaztunk

Az összefüggést az ínyvastagság és az íny vérkeringés változásának mértéke közt Pearson-féle korrelációval elemeztük.

Az elemzéshez IBM SPSS Statistics, Version 25 (Armonk, NY: IBM Corp., USA) szoftvert használtunk.

4 EREDMÉNYEK

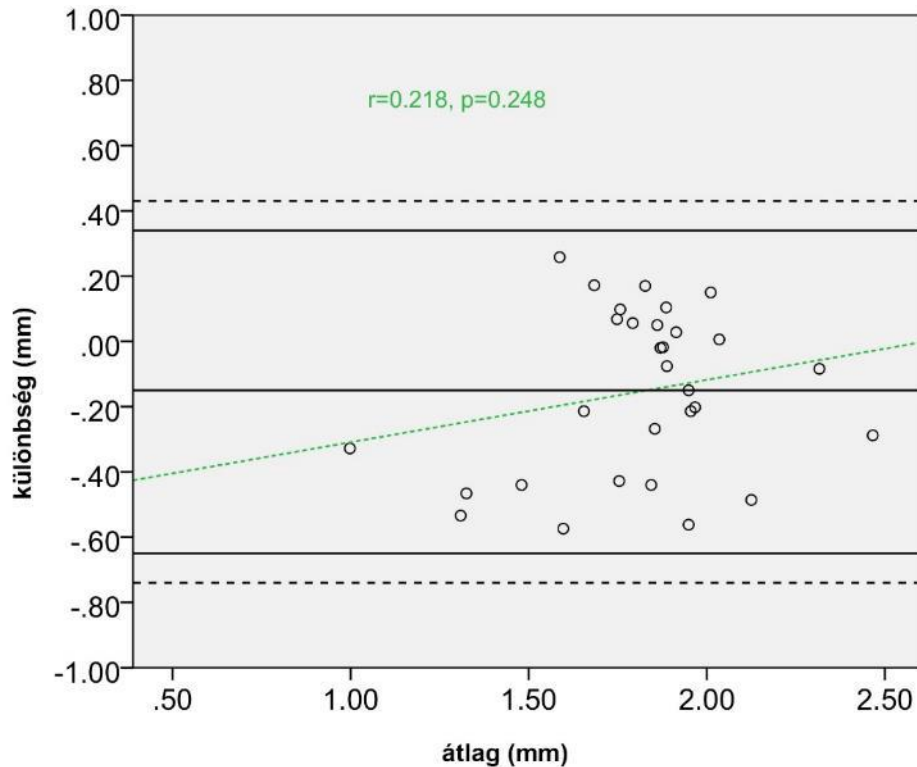
4.1 PIROP ultrahangos biométer megbízhatóságának vizsgálata ínyvastagság mérés esetén

Az önkéntesek GI értéke (Löe-Silness) 0-3 közötti skálán minden egyes esetben 0 volt. Az értékelési skála szerint 0 esetén nincs gyulladás, 1 értéknél enyhe, 2 értéknél közepes és 3 értéknél pedig súlyos gyulladás van jelen [197]. Az ínyvérzés teszt (bleeding on probing, BOP) szintén egységesen negatív volt. Az 12 fognak megfelelő feszes íny szélessége (keratinizált gingiva szélesség, KGSz) a vizsgált esetekben átlagosan 6,16 ($\pm 1,456$ SD) mm volt. A legkisebb KGSz 3,5 mm, míg a legnagyobb 9 mm-nek felelt meg.

4.1.1 *In vitro* vizsgálat

A PIROP-pal mért ($1,73 \pm 0,06$ mm) átlag vastagság szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a direkt módszerrel mért esetben ($1,89 \pm 0,05$ mm, $p < 0,01$). A két módszer közötti korreláció erős volt ($r = 0,61$), ha csupán módszerenként egy mérést végeztünk. Amennyiben módszerenként az 5 mérés átlagát vettük, ez az érték jelentősen emelkedett ($r = 0,69$).

A 17. ábra a Bland-Altman-féle az egyezés felső és alsó határai (limit of agreement, LoA+, LoA-) analízis eredményét mutatta, ami a PIROP és a spreader közötti különbséget ($-0,15$ mm), azaz a két módszer közötti átlagos statisztikai állandó torzítást jelentette. A pont halmaz nem szélesedett az x-tengelyen jobbra haladva, tehát a vastagsággal együtt nem növekedett a pontok szóródása. Statisztikai fogalommal a pontthalmaz mintázata nem utalt heteroszkedaszticitásra. Az átlag érték (zöld szaggatott vonal) nem korrelált a vastagsággal ($r = 0,218$, $p = 0,248$), így nem volt arányos torzítás. Az egyezés LoA+ $0,34$ mm, míg a LoA- $-0,65$ mm volt, ha a méréseket átlagoltuk. Egy mérés esetén a LoA+ $0,43$ mm, míg a LoA- $-0,74$ mm volt. Ezek a határok mutatják, hogy 95%-os valószínűséggel számolva két véletlenszerűen elvégzett mérés között mekkora tartományban mozoghatott volna az eltérés.



17. ábra **Bland-Altman-féle limit of agreement (LoA) analízis eredménye in vitro vizsgálatokban.** A két mérési módszer közötti különbséget láthatjuk az átlag vastagság függvényében. A középső vízszintes fekete vonal mutatja a két módszer közötti átlagos eltérést, az-az a szisztematikus bias-t. Az átlag vonal feletti és alatti folyamatos vonalak a $LoA+$ és a $LoA-$ határértékét mutatja. A folyamatos vonal az ismételt mérések (5 db) átlagolása esetén mutatja a LoA -kat, míg a szaggatott vonal, ha esetenként csak egy mérést végeztünk volna. A zöld szaggatott vonal szisztematikus torzítást jelenít meg a két módszer között, amely nem volt szignifikáns.

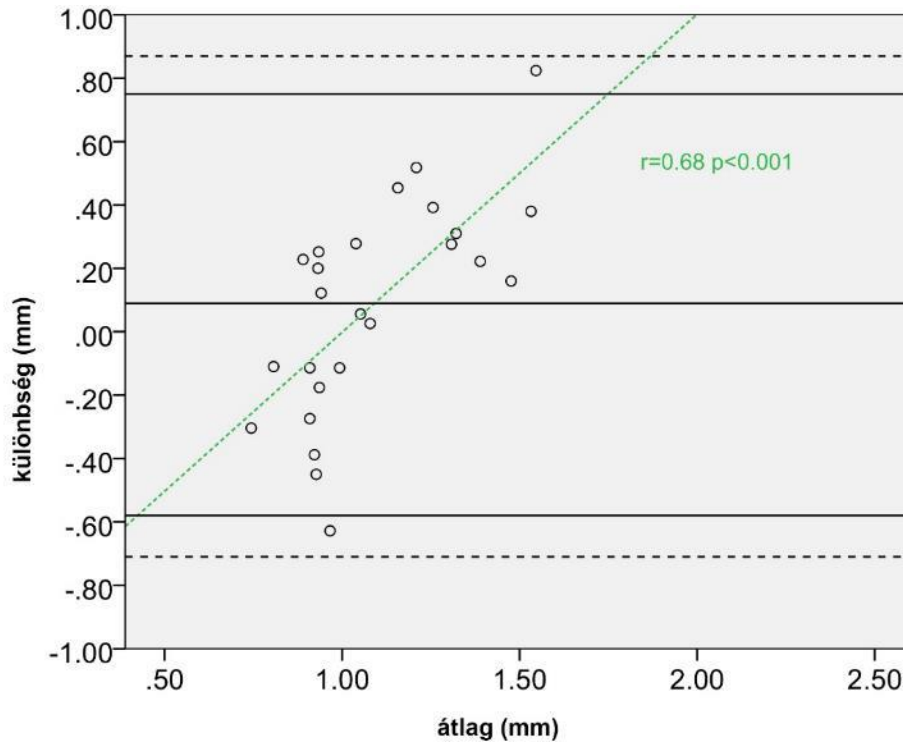
Az alanyok mérési pontjai közötti variabilitás (between-subject variance) PIROP vastagság esetén ($SD= 0,33 [0,26-0,43]$ mm) és spreader vastagság esetén ($SD= 0,28 [0,22-0,37]$ mm) statisztikailag nem különbözött. A megismételhetőség (within-subject variance) PIROP esetén $0,12 [0,11-0,14]$ mm nem különbözött szignifikánsan a spreader módszerrel mérttől $0,12 [0,11-0,14]$ mm ($p=0,82$). A CV érték mindkét esetben jónak (lásd 3.4.5. fejezet CV értékek statisztikai besorolása) mondható volt és nem különbözött szignifikánsan a két módszer között (PIROP, 7,2% vs. spreader, 6,5%, $p=0,82$). Az

ismételt mérések közötti korreláció nagyon erős volt mind a PIROP ($r=0,88$), mind a spreader ($r=0,84$) esetén.

4.1.2 *In vivo* vizsgálatok

Nem volt szisztematikus eltérés az ultrahanggal és a spreaderrel történt mérések között (átlag PIROP GT $1,13\pm 0,07$ vs. átlag spreader GT $1,04\pm 0,03$ mm, $p=0,218$) (20. ábra). A két módszer közötti korreláció gyenge volt ($r=0,26$) módszerenként egy mérést figyelembe véve. Viszont az 5 mérés átlagolása esetén jelentősen javult ($r=0,39$). A klinikai gyakorlatban amennyiben 1 alkalommal mérik le egy adott pontot, abban az esetben pontatlanabb mérési eredményt kaphat a mérést elvégző személy. Szerettük volna imitálni, hogy mi történik akkor, ha ezt a klinikai gyakorlatban így teszik. Sajnos a klinikumban előfordulhat, ha a felhasználó nincs tisztában a készülék hibáival akkor nem megfelelő mérési eredményt kap.

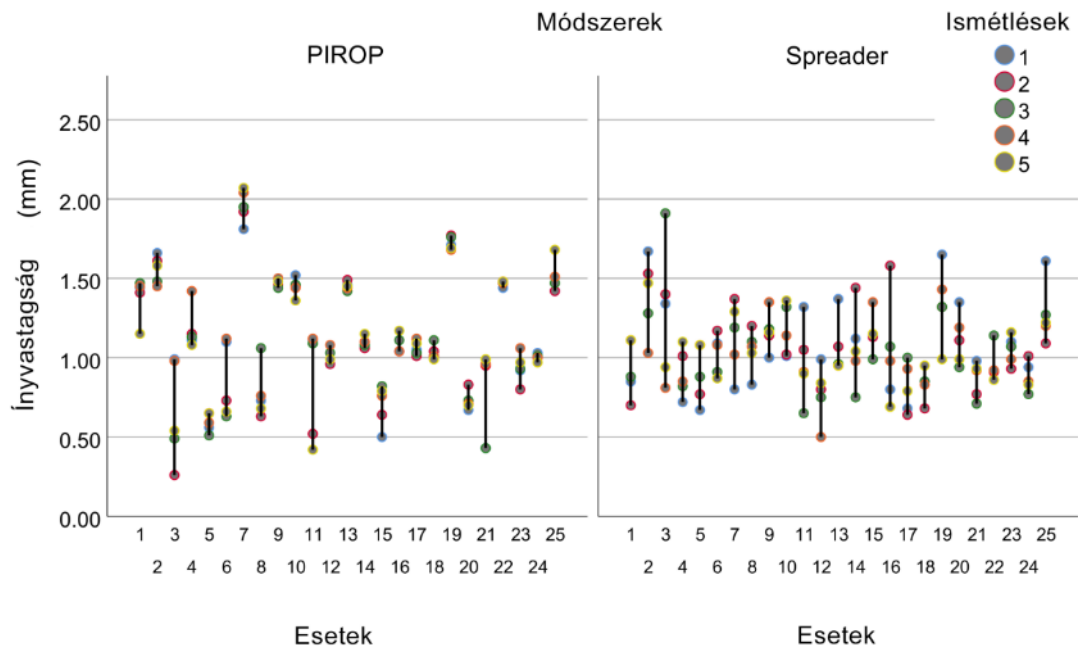
A Bland-Altman-féle LoA analízis nem mutatott heteroszkedaszticitást, mivel nem nőtt a szórás a vastagság növekedésével (18. ábra). Az átlagos eltérés viszont szignifikánsan növekedett a vastagsággal (arányos torzítás), amire a regressziós vonal emelkedése utalt ($r=0,68$, $p<0,001$). Ez azt jelenti, hogy a nagyobb ínyvastagság esetén a PIROP nagyobb értéket mutatott, mint a spreader módszer. Kisebb ínyvastagság esetén, kb. 1 mm vastagság alatt, a spreader alul határozta meg a vastagságot a PIROP módszerhez képest. Az egyezés LoA+ 0,75 mm, míg a LoA- -0,58 mm volt, ha a méréseket átlagoltuk. Egy mérés esetén a LoA+ 0,88 mm, míg a LoA- -0,71 mm volt.



18. ábra A **Bland-Altman-féle limit of agreement (LoA) analízis eredménye in vivo vizsgálatokban**. A két mérési módszer közötti különbséget láthatjuk az átlag vastagság függvényében. A középső vízszintes fekete vonal mutatja a két módszer közötti átlagos eltérést, a szisztematikus torzítást. Az átlag vonal feletti és alatti folyamatos vonalak a $LoA+$ és a $LoA-$ határértékét mutatja. A folyamatos vonal az ismételt mérések (5 db) átlagolása esetén mutatja a LoA -kat, míg a szaggatott vonal azt, ha esetenként csak egy mérést végeztünk volna. A zöld szaggatott vonal a szisztematikus torzítást jelenti meg a két módszer között, amely szignifikánsan emelkedett az átlagos vastagsággal.

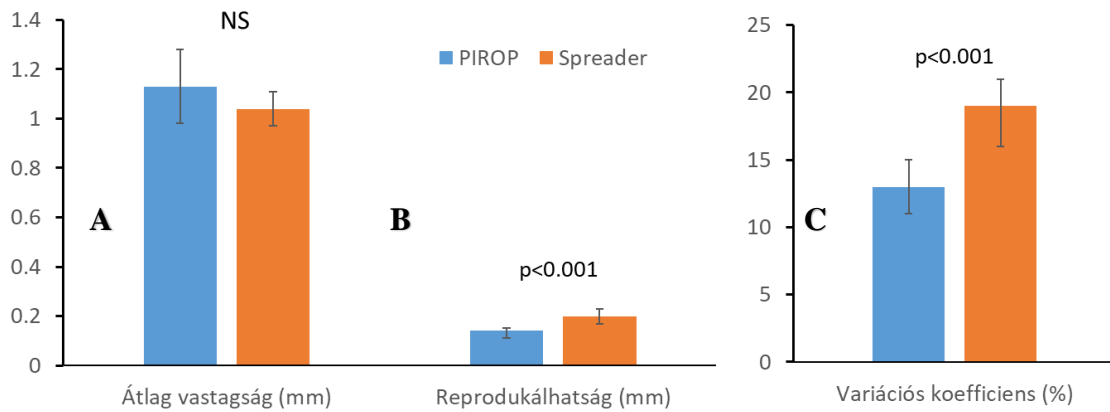
Az alanyok közötti variabilitás (between-subject variance) nagyobb volt PIROP GT esetén ($SD=0,36$ [0,27-0,48] mm), mint a spreader GT méréseknél ($SD=0,14$ [0,10–0,21] mm, $p<0,001$) (19. ábra). A between-subject variance nem a precizításra (ismételhetőségre) utal. Arra a within-subject variance ad felvilágosítást. Azt mutatja, hogy egy alanyon belül, ugyanott, ugyanúgy mérve mekkora szórás. A between-subject variance az alanyok biológiai eltérését egymástól mutatják. Egy új módszer precizitásának méréshez a legjobb, ha ez egy tág határ. Esetünkben ugyanazon a

populáción végeztük minkét módszerrel a mérést. Ezért a szignifikánsan nagyobb variabilitás az alanyok között, a módszer szélesebb mérési tartományára utalhat.



19. ábra Az esetek 5 alkalommal történő ínyvastagság mérésének eloszlása indirekt (PIROP) és direkt (spreader) módszerrel.

Az ultrahanggal történő ínyvastagság mérés ismételhetősége (within-subject variance) jobbnak bizonyult a mérések során, mint a direkt módszerrel történő vastagság mérés (SD=0,14 [0,13–0,17] mm vs. 0,20 [0,17–0,23] mm, $p<0,001$) (20. ábra). A CV értékek mindkét módszer esetén közepes voltak (13% és 19%) (20. ábra). Az ismétlések közötti korreláció PIROP GT esetében erős ($r=0,86$), míg spreader GT esetében ($r=0,34$) gyengének minősült.



20. ábra A PIROP (kék) és spreader (piros) mérések által kapott értékek összehasonlítása. A két módszerrel (PIROP és spreader) mért átlag \pm SE vastagság közt nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség (A). A reprodukálhatóság (within-subject variancból számolt, $SD \pm SE$) ábrázolása során a SD szignifikánsan alacsonyabb volt a PIROP esetén, tehát ennek reprodukálhatósága jobb volt (B). A reprodukálhatóság relatív szórásaként (CV) történt megjelenítése esetén is a PIROP módszerrel szignifikánsan alacsonyabb értéket mértünk (C).

TRAN módszerrel történt ínyvastagság besorolás esetén az önkéntesek 12%-a vastag, míg a 88%-a vékony biotípusba tartozott. PIROP-pal mérve az átlagos GT $1,66 \pm 0,15$ mm volt a vastag gingivánál és $1,06 \pm 0,07$ mm volt a vékonynál ($p < 0,001$). A spreaderrel mért módszerrel az átlagos GT $1,23 \pm 0,08$ mm-nek bizonyult vastag íny esetén, míg $1,02 \pm 0,03$ mm a vékony biotípusú csoportban ($p = 0,160$). A kvantitatív mérések esetén (PIROP és spreader) 1 mm-es értéket küszöbként használva a felette lévőket vastag, az alatta lévőket pedig vékony GT csoportokba soroltuk. Ennek megfelelően PIROP módszer esetén a vizsgálati alanyok 64%-a a vastag és 36%-a a vékony kategóriába került, és ezzel pedig párhuzamosan spreader GT mérések esetén pedig 60%-a a vastag és 40%-a a vékony biotípusba.

Ezek az arányok nem mutattak szignifikáns különbséget chi-négyzet próba esetén. Ugyanakkor mindkét kvantitatív méréssel meghatározott biotípus arány szignifikánsan különbözött a TRAN módszerrel kapott aránytól (12% / 88%, $p < 0,001$).

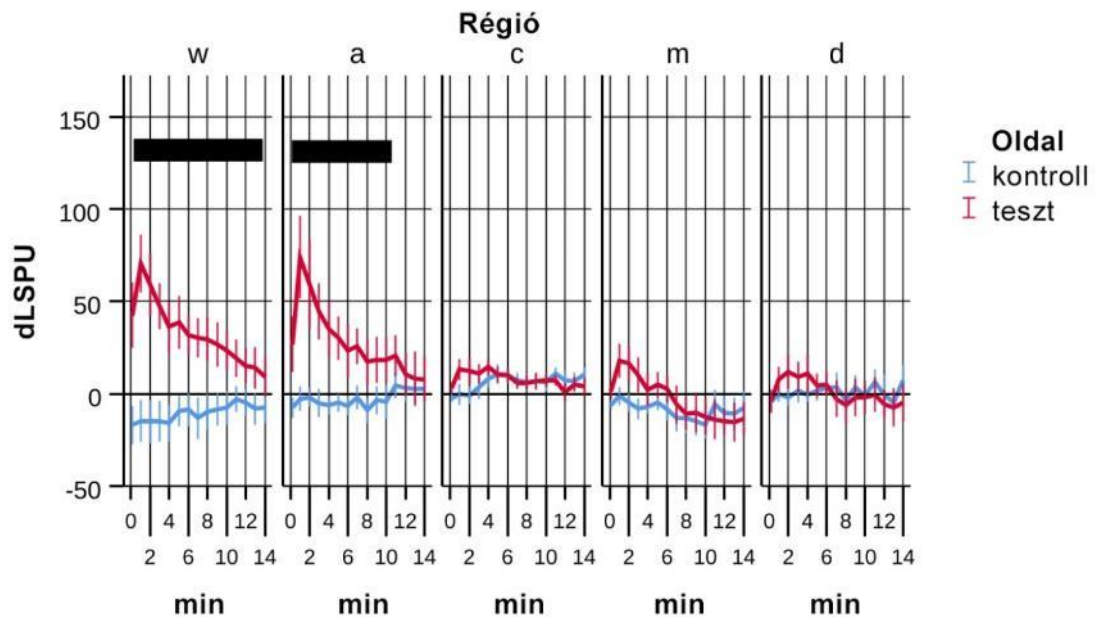
4.2 A tovaterjedő vazodilatáció jelensége ínben nitrogén-monoxid hatására

4.2.1 NitroPohl csoport (1 mg/ml NO donor oldat)

A résmentes zárásához kialakított wellek színes káriesz indikátorral történt szemléltetése során készült videófelvételen a rögzítés egész időtartama (10 perc) alatt nem szivárgott ki a folyadék.

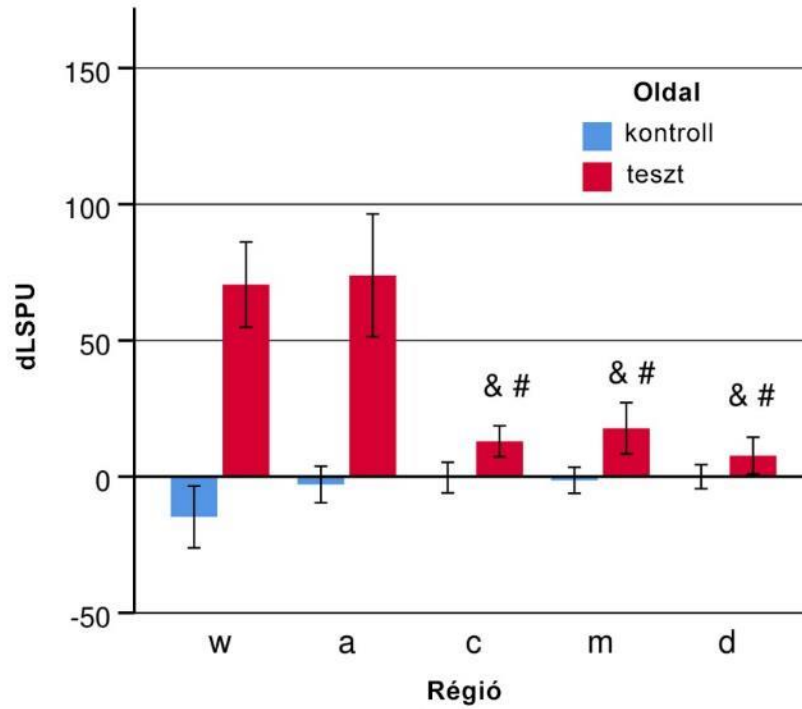
Az ínhőmérsékletet a mérési terület pozicionálását követően – tehát közvetlen a mérés előtt -, majd közvetlen a mérés után, mindkét esetben háromszor rögzítettük, melyből átlagot számoltunk. A kiindulási $34,4 \pm 0,35^\circ\text{C}$ hőmérséklet szignifikánsan csökkent a véráramlás mérése végére ($32,9 \pm 0,30^\circ\text{C}$, $p < 0,05$). A MAP és a pulzusszám értékeket az érkezést követően 15 perc nyugalmi pozícióban eltöltött idő után vettük fel a méréseket megelőzően, majd a mérés végén, további 15 perc elteltével ismételt rögzítettük. Nem volt szignifikáns a változás sem a MAP esetében ($83 \pm 2,2$ vs. $82 \pm 2,9$ Hgmm, $p = 0,374$), sem a pulzusszámban ($58,5$ vs. $62,7$ 1/min, $p = 0,914$).

A teszt oldalon szignifikánsan növekedett a véráramlás a kontroll oldalhoz képest a „w” régióban az egész mérés időtartama alatt (14 perc) és az „a” régióban a 10 percig (3. táblázat, 21. ábra). Nem volt szignifikáns változás a „c”, „m” és „d” régiókban.



21. ábra **Íny vérkeringés változása 1 mg/ml NO donor oldat cseppentése után.** Kontroll a kék és a teszt a piros oldal. A „w” régióban az egész mérés folyamán, az „a” régióban a tizedik percig szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető a teszt oldalon a kontroll oldalhoz képest. A szignifikáns különbségek ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) a teszt és a kontroll oldal között fekete sávval vannak jelölve a megfelelő időintervallumokban.

A legnagyobb változás a mikrocirkulációban az első percnél volt megfigyelhető, amennyiben egymáshoz viszonyítottuk a régiókat (22. ábra). A csúcserkékek hasonlóan alakultak a stimulált „w” és mellette levő „a” régióban, amelyek szignifikánsan kiemelkedtek a „c”, „m” és „d” régiók csúcserkékeihez képest.



22. ábra NitroPohl (1mg/ml NO donor) cseppentését követően az első percben kialakult csúcserőértékek összehasonlítása az íny vérkeringés vizsgálatnál. Szignifikáns különbség & karakterrel jelölve ($p < 0,05 - p < 0,001$; „w” vs. „c”, „m” és „d”) és # karakterrel jelölve ($p < 0,05 - p < 0,001$; „a” vs. „c”, „m” és „d”) különböző régióknál.

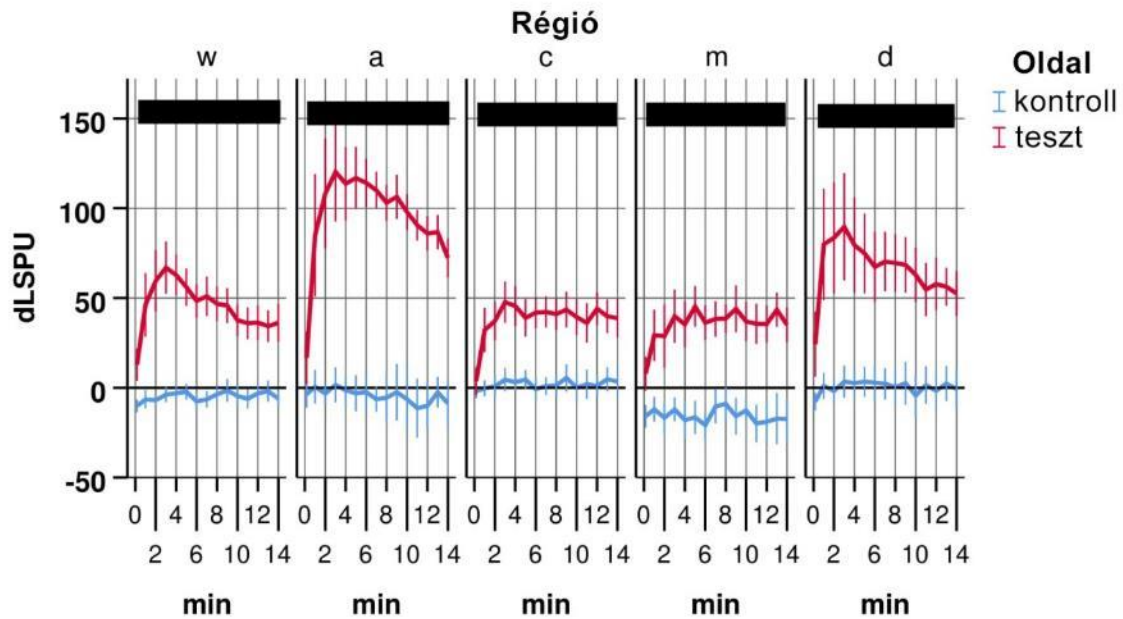
3. táblázat Az iny vérkeringés változások átlag és standard error (SE) értékei LSPU-ban kifejezve NitroPohl oldat hatására régióként.

Idő (perc)	Oldal																	
	kontroll						teszt											
	a		c		d		m		w		Regió							
átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE					
0 (bsl)	244	14	173	15	229	16	162	14	259	28	182	14	242	15	240	14	223	26
1	249	15	175	15	233	16	164	15	306	33	192	15	254	16	256	19	251	21
2	250	12	174	18	231	17	164	16	291	33	191	16	258	16	255	19	240	19
3	246	12	179	19	235	18	164	14	276	23	189	14	255	13	248	18	228	16
4	245	15	183	20	233	18	163	15	267	21	193	15	257	15	241	15	217	18
5	247	14	186	20	235	16	169	14	262	20	189	15	250	12	243	15	219	18
6	245	12	185	19	237	18	170	11	255	20	188	13	251	11	241	14	212	14
7	250	11	183	18	237	19	165	14	257	20	184	13	243	11	233	15	211	14
8	243	12	181	19	230	18	169	11	249	20	185	15	240	11	228	14	210	17
9	248	12	182	19	237	19	170	11	250	18	185	13	244	12	228	14	207	15
10	247	18	181	19	232	18	171	12	250	18	186	13	244	12	226	15	204	18
11	256	12	186	18	240	15	176	11	253	16	186	11	245	8	224	13	200	14
12	254	10	183	18	233	15	174	10	242	17	179	12	240	10	223	15	196	16
13	254	15	182	19	229	17	170	12	240	20	184	13	238	11	223	16	195	17
14	254	12	186	18	240	16	171	10	240	17	183	12	241	10	225	13	190	17

4.2.2 Nitromint csoport (8 mg/ml NO donor oldat)

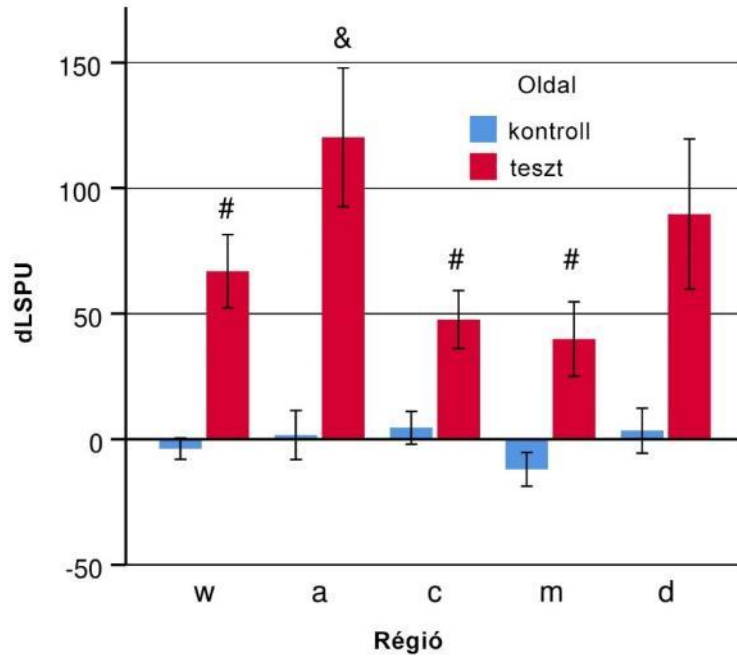
A vazodilatációs vizsgálatokban az ínyhőmérséklet nem mutatott szignifikáns változást (kiindulási: $33,0 \pm 0,41$ végső: $32,3 \pm 0,56^\circ\text{C}$, $p=0,096$) a Nitromint csoportban. Szignifikánsan csökkentek a MAP értékek ($84 \pm 1,1$ vs. $81 \pm 1,6$ Hgmm, $p<0,01$), éppúgy, mint a pulzusszám ($70,4$ vs. $69,2$ 1/min, $p<0,001$) a véráramlás mérés ideje alatt.

A Nitromint alkalmazását követően a mikrocirkulációban szignifikáns áramlás fokozódás jött létre a teszt oldalon az összes megfigyelt régióban a kontroll oldalhoz képest, amely az egész mérés időtartama alatt fennállt (4. táblázat, 23. ábra).



23. ábra *Íny vérkeringés változása Nitromint (8 mg/ml NO donor oldat) cseppentése után a kontroll (kék) és a teszt (piros) oldalon. A teszt oldal mind az 5 régióban szignifikáns véráramlás fokozódás jött létre, amely a vizsgálat egész időtartama alatt megfigyelhető volt. A szignifikáns különbségek ($p<0,05$ – $p<0,001$) a teszt és a kontroll oldal között fekete sávval vannak jelölve a megfelelő időintervallumokban.*

A legnagyobb változás a 3. percben következett be, így ennek a csúcsértékeit hasonlítottuk össze (24. ábra). Az „a” régió csúcsértéke volt a legmagasabb, emellett a többi régió („w”, „m”, „d” és „c”) mikrocirkulációja hasonlóan emelkedett.



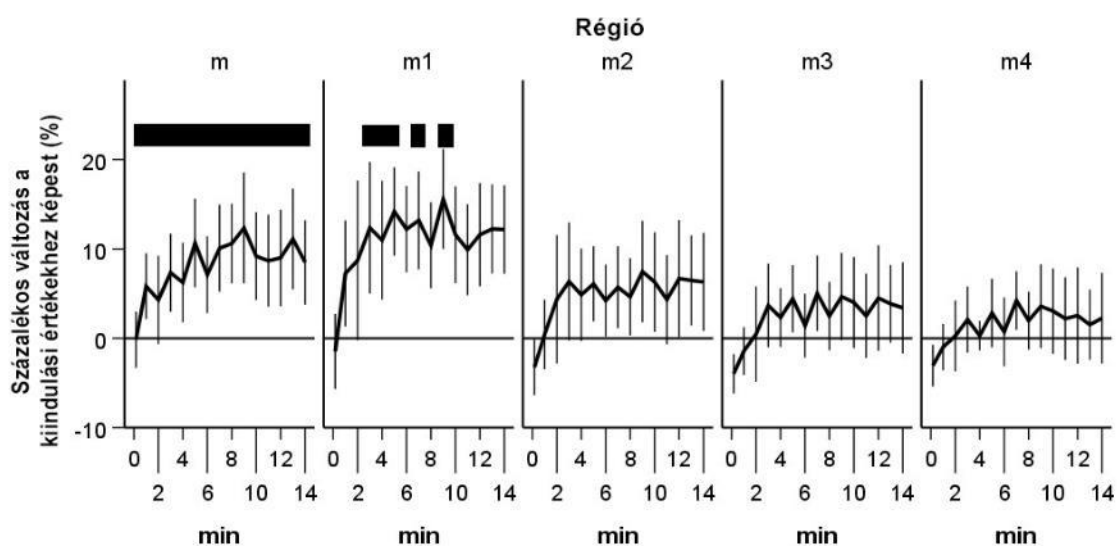
24. ábra Nitromint (8mg/ml NO donor) cseppentését követően a harmadik percben kialakult csúcsértékek összehasonlítása az íny vérkeringés vizsgálatnál. Szignifikáns különbség & karakterrel jelölve ($p < 0,05 - p < 0,001$; „w” vs. „a”) # karakterrel jelölve ($p < 0,05 - p < 0,001$; „a” vs. „w”, „c” és „m”) különböző régiókban.

4. táblázat Az 1ny vérkeringés változások átlag és standard error (SE) értékei LSPU-ban kifejezve Nitromint oldat hatására régióként.

Idő (perc)	Oldal														
	kontroll							teszt							
	a			c			d			m			w		
átlag	SE	n	átlag	SE	n	átlag	SE	n	átlag	SE	n	átlag	SE	n	
0 (bsl)	247	31	9	144	9	207	10	239	27	170	16	242	20	213	23
1	251	28	8	145	8	216	11	308	45	198	18	298	33	234	28
2	247	32	9	147	9	213	9	331	45	203	18	301	34	234	31
3	252	32	10	150	10	219	10	343	41	214	17	307	32	245	32
4	249	31	10	149	10	218	12	336	37	211	16	297	30	240	29
5	247	31	8	150	8	218	9	340	33	205	17	292	25	250	25
6	248	28	9	145	9	218	11	337	30	208	12	285	24	241	24
7	244	29	9	147	9	217	12	333	29	208	14	288	22	243	23
8	245	30	11	147	11	216	12	326	30	207	14	287	22	244	21
9	248	30	10	151	10	218	11	329	29	209	13	286	19	249	19
10	244	32	11	146	11	211	12	321	28	205	13	281	21	242	22
11	239	30	11	148	11	217	13	313	28	202	13	272	19	241	19
12	240	29	8	147	8	213	13	309	28	210	12	275	19	240	18
13	248	31	9	151	9	217	13	309	28	206	11	274	17	248	22
14	242	29	10	149	10	214	14	295	25	205	12	270	17	240	20

4.2.2.1 Az 11 fog melletti meziális régiókban történt változás

A véráramlás szignifikánsan emelkedett az „m1” meziális régióban a 3., 4., 5., 7. és 9. percekben (25. ábra). Fokozatosan csökkenő tendenciát mutatott a tovaterjedő vazodilatáció a cseppentés helyétől távolodva az „m2”, „m3” és „m4” régiókban, habár ezek a változások nem voltak szignifikánsak.



25. ábra A gingiva mikrocirkulációjának százalékban kifejezett változása a kiindulási értéktől Nitromint (8 mg/ml NO donor) oldat cseppentését követően a teszt oldalon az 11 fog melletti meziális „m1”, „m2”, „m3” és „m4” régiókban. Szignifikáns változás csupán az „m1” régió esetén jött létre az extra meziális régiók közül a 3., 4., 5., 7. és 9. percekben. A szignifikáns különbségek ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) a teszt és a kontroll oldal között fekete sávval vannak jelölve a megfelelő időintervallumokban.

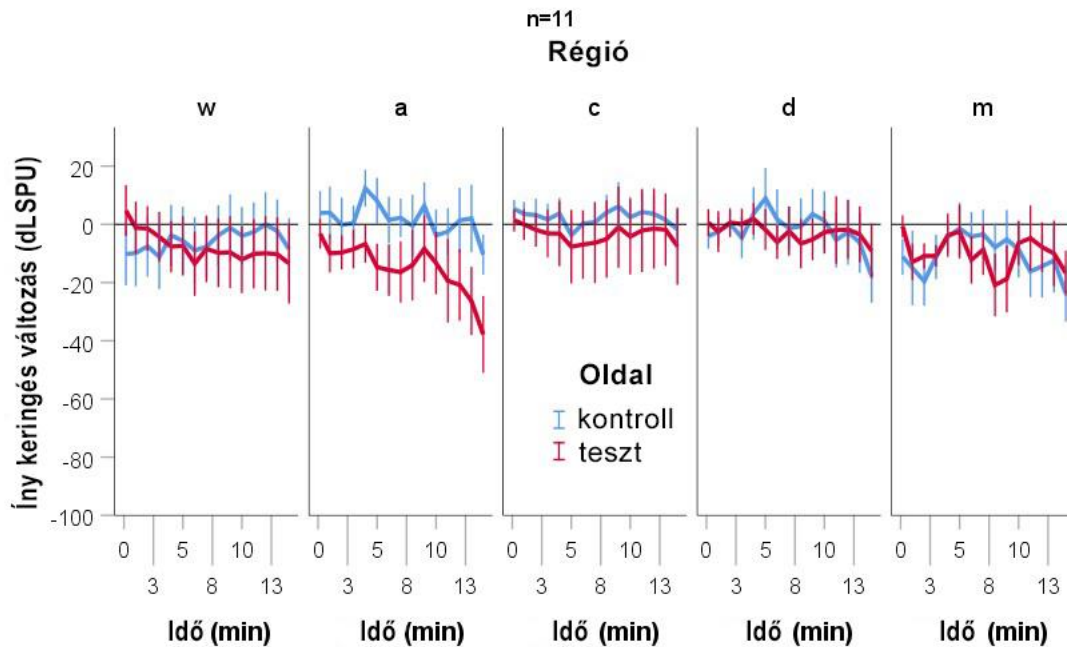
4.3 A tovaterjedő vazokonstriktio jelensége ínben epinefrin hatására

4.3.1 Az epinefrin hatása a feszes ínben alkalmazva

Az ínhőmérséklet nem mutatott szignifikáns változást a mérés előtti és a mérést követő értékeket összehasonlítva ($34,5 \pm 0,43$ vs. $33,8 \pm 0,44^\circ\text{C}$, $p = 0,106$). A MAP értékekben egy enyhe, de nem szignifikánsan csökkenést tapasztaltunk ($86 \pm 1,7$ vs.

83±1,5 Hgmm, p=0,065). A pulzusszám pedig szignifikánsan csökkent (71±4,3 vs. 65±3,4 1/min, p<0,05).

Nem volt megfigyelhető szignifikáns eltérés sem a háromirányú interakció (oldal*régió*idő, p=0,999) sem a kétirányú interakciók (oldal*régió, p=0,352, oldal*idő, p=0,244 és régió*idő, p=0,956) esetén. A fő szempontok szerint nem volt szignifikáns különbség a gingiva véráramlásában egyik oldalon sem (p=0,203) Tehát az epinefrinnek nem volt hatása a teszt oldalon, a fiziológiás sóoldatnak pedig a kontroll oldalon. Másfelől a véráramlásban a „régió” (p<0,001) és az „idő” (p<0,001) faktorok szignifikánsak voltak. Tehát a régiók között különbség van a mikrocirkuláció értékekben és minden régióban egy enyhe és lassú csökkenés jött létre (5. táblázat, 26. ábra).



26. ábra A gingiva véráramlásának változásai az epinefrin feszes ínyen történt alkalmazása esetén. Nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a teszt és a kontroll oldal között.

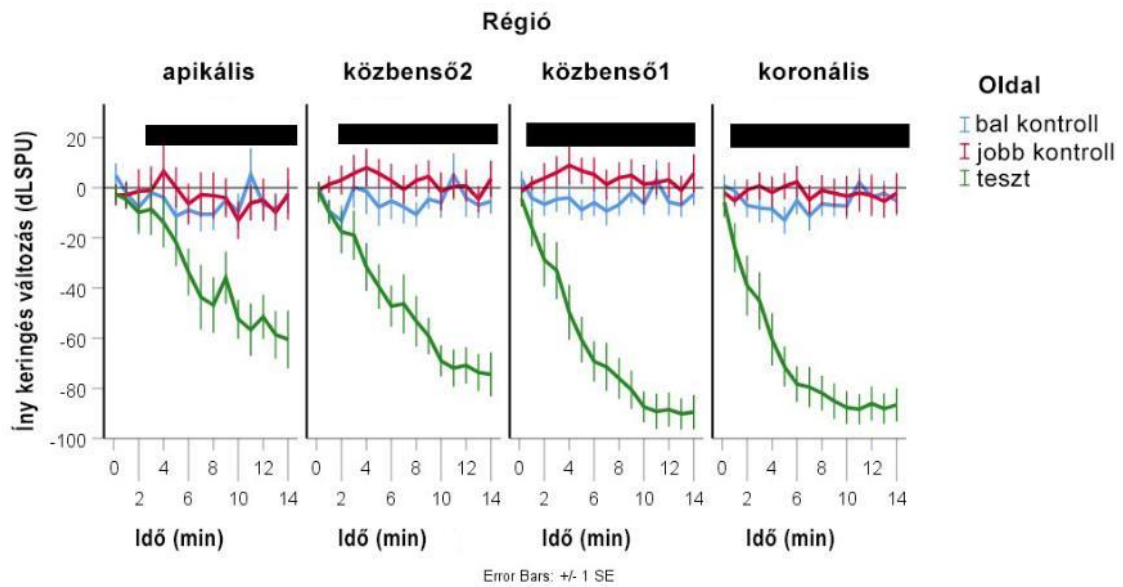
5. táblázat Az íny vérkeringés változások átlag és standard error (SE) értékei LSPU-ban kifejezve epinefrin oldat hatására a feszes ínyen régióként.

Idő (perc)	kontroll												teszt											
	a						c						m						w					
	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE	átlag	SE		
0 (bsl)	261	19	180	12	240	12	227	12	181	13	259	17	181	12	238	16	210	16	180	13	238	16	180	13
1	262	20	178	13	242	11	223	13	181	14	252	17	180	12	235	13	197	14	174	12	235	13	174	12
2	257	22	178	10	244	10	218	12	184	12	252	18	178	12	238	15	199	14	174	12	238	15	174	12
3	258	18	177	13	240	11	227	13	180	12	254	17	177	11	238	15	199	14	171	11	238	15	171	11
4	270	20	179	14	248	16	233	15	188	11	255	18	177	12	239	17	206	15	168	10	239	17	168	10
5	266	22	171	11	253	16	236	15	186	11	247	16	172	12	236	16	208	15	168	9	236	16	168	9
6	259	18	175	12	246	14	233	14	182	11	246	14	173	12	231	15	198	14	162	8	231	15	162	8
7	260	18	176	11	243	13	234	15	184	8	246	15	174	13	235	16	202	15	167	9	235	16	167	9
8	257	22	179	11	243	12	230	13	188	10	248	15	175	13	231	15	189	14	166	9	231	15	166	9
9	264	22	181	11	248	11	233	14	190	10	254	16	179	13	232	16	191	14	166	9	232	16	166	9
10	254	18	177	11	245	13	229	12	187	10	249	15	176	14	235	17	204	15	163	9	235	17	163	9
11	255	21	179	12	239	11	222	11	189	10	243	17	178	16	236	22	205	17	165	11	236	22	165	11
12	259	18	179	11	241	11	223	11	191	10	241	15	179	13	236	20	202	14	165	11	236	20	165	11
13	260	20	176	11	238	12	225	12	189	12	236	15	178	13	234	20	200	13	165	10	234	20	165	10
14	247	20	173	11	226	11	214	12	183	9	224	12	173	12	228	18	193	14	162	10	228	18	162	10

4.3.2 Az epinefrin hatása ínybarázdában alkalmazva

Az íny hőmérséklet nem változott ($33,1 \pm 0,42$ vs. $33,1 \pm 0,37^\circ\text{C}$, $p=0,952$) a mérés ideje alatt. A MAP szignifikánsan csökkent ($82 \pm 2,1$ vs. $79 \pm 2,3$ Hgmm, $p < 0,05$), a pulzusszám nem változott szignifikánsan (kiindulási: $61 \pm 2,7$ végső: $63 \pm 2,8$ 1/min, $p=0,371$) a mérés ideje alatt.

Szignifikánsan csökkent az íny mikrocirkulációja a teszt oldalon mind a 4 régióban a 12 és 21 kontroll fogakhoz viszonyítva (16. ábra). A csökkenés mértéke és időbeli lefutása a teszt oldalon szignifikáns különbséget mutatott a régiók között (6. táblázat, 27. ábra). A koronális régióban szignifikánsan csökkent a véráramlás az első perctől a mérés végéig. A csúcserték 87 dLSPU volt a 14. percben a kiindulási értékhez képest (kiindulási: $162 \pm 1,9$ LSPU végső: $75 \pm 5,0$ LSPU). Hasonlóan a közbenső1 régióban is szignifikánsan csökkent a vérkeringés az első perctől a mérés végéig, ahol a változási maximumot – 89 dLSPU – érte el a kezdeti értékhez viszonyítva (kiindulási: $174 \pm 2,0$ LSPU végső: $84 \pm 5,9$ LSPU). A közbenső2 régióban a véráramlás $176 \pm 2,4$ LSPU-ról $101 \pm 8,7$ LSPU-ra esett a 14. percre és ez a változás a 2. perctől szignifikáns volt a kontroll régiókhoz képest. Az apikális régióban a mért érték $186 \pm 2,1$ LSPU-ról $125 \pm 9,4$ LSPU-ra esett a vizsgálat végére, amely a régiók közül a legkisebb változást (-60 dLSPU) jelentette a teszt oldalon. Ennek a régiónak a véráramlása a 4. perctől volt szignifikánsan alacsonyabb a mellette lévő kontroll régióhoz képest.



27. ábra *A gingiva véráramlás a nyugalmi értékektől történt változása a 4-4 régióban a vazokonstriktós ínybarázda csoportban. A szignifikáns különbségek ($p < 0,05$) a teszt és a kontroll oldal között fekete sávval vannak jelölve a megfelelő időintervallumokban. A zöld vonal a teszt oldalt jelöli, ahol szignifikáns különbség jött létre mindegyik régióban a mérés végéig a kontroll (kék és piros vonal) régióhoz képest.*

6. táblázat Az íny vérkeringés változások átlag és standard error (SE) értékei LSPU-ban kifejezve epinefrin oldat hatására a gingivális szukuszban régióként.

Idő (perc)	11 fős kontroll (abszolút)												21 fős kontroll												teszt											
	Régó						Régó						Régó						Régó						Régó											
	apikális átlag	SE	koronális átlag	SE	közberső1 átlag	SE	közberső2 átlag	SE	apikális átlag	SE	koronális átlag	SE	közberső1 átlag	SE	közberső2 átlag	SE	apikális átlag	SE	koronális átlag	SE	közberső1 átlag	SE	közberső2 átlag	SE	apikális átlag	SE	koronális átlag	SE	közberső1 átlag	SE	közberső2 átlag	SE				
1	217	16	167	11	201	13	203	11	194	13	163	10	182	11	191	13	183	11	156	9	169	9	174	12	183	11	156	9	169	9	174	12				
2	210	16	165	12	193	12	194	10	194	14	159	14	186	11	193	13	181	9	138	7	158	8	166	10	176	9	123	8	145	9	158	10				
3	204	15	160	12	191	14	190	9	195	15	164	11	188	14	195	16	176	9	123	8	145	9	158	10	176	9	123	8	145	9	158	10				
4	210	16	159	11	193	12	203	13	195	16	165	12	190	15	198	17	177	9	116	8	141	9	157	11	177	9	116	8	141	9	157	11				
5	208	18	158	11	194	14	202	14	203	19	163	10	193	15	200	17	172	10	101	6	124	8	144	10	172	10	101	6	124	8	144	10				
6	201	14	154	11	189	13	195	12	197	16	165	11	191	14	198	17	164	10	90	5	113	8	136	11	164	10	90	5	113	8	136	11				
7	203	16	162	12	192	14	198	14	190	14	167	12	189	15	195	16	152	10	83	4	104	7	129	11	152	10	83	4	104	7	129	11				
8	202	15	155	10	188	12	196	12	194	16	160	10	185	13	191	15	143	10	82	4	102	8	130	12	143	10	82	4	102	8	130	12				
9	202	15	160	10	191	12	193	10	193	16	164	11	188	14	195	16	140	10	80	4	98	6	123	10	140	10	80	4	98	6	123	10				
10	207	14	160	9	196	13	199	11	193	15	162	10	189	14	196	17	150	11	76	4	93	6	117	9	150	11	76	4	93	6	117	9				
11	203	15	159	10	191	14	197	13	183	14	161	12	185	15	190	17	133	9	74	4	86	5	107	9	133	9	74	4	86	5	107	9				
12	217	20	169	11	201	15	208	16	190	15	162	13	186	13	192	16	129	8	73	3	85	4	104	7	129	8	73	3	85	4	104	7				
13	206	14	163	11	192	12	199	13	192	17	162	12	187	14	193	16	134	10	76	4	85	5	105	8	134	10	76	4	85	5	105	8				
14	204	14	165	9	191	11	196	12	187	14	159	10	183	13	187	14	127	9	73	4	84	5	102	8	127	9	73	4	84	5	102	8				
15	209	15	161	11	195	13	198	11	194	18	162	12	190	15	196	17	125	9	75	5	84	6	101	9	125	9	75	5	84	6	101	9				
16	196	12	161	10	189	13	194	12	186	17	161	12	186	16	192	18	117	8	72	5	81	6	95	8	117	8	72	5	81	6	95	8				
17	173	22	137	11	163	13	169	15	170	25	135	7	160	10	164	19	109	12	63	5	72	6	88	9	109	12	63	5	72	6	88	9				

4.4 Korreláció az íny vérkeringés és íny vastagsága között

A nyugalmi (baseline, kiindulási) véráramlás esetén nincs semmilyen agonista hatás. Ezért az ínyvastagság és a véráramlás között úgy számoltuk a korrelációt, hogy összevontuk a négy csoport baseline értékeit régióként és oldalanként csoportosítva. Szignifikáns korrelációt nem láttunk egyetlen régióban sem még úgy sem, hogy nem alkalmaztunk korrekciót a többszörös összehasonlításhoz (pl. Bonferroni) (7. táblázat).

7. táblázat Az egyes régiók kiindulási értékei és az ínyvastagság összefüggése. Nem volt szignifikáns összefüggés sem az oldalaknak, sem a régióknak megfelelően.

Oldal	Régió		Kiindulási érték (bsl)
11	apikális	Pearson r	-0,27
		p=	0,484
		N	9
	közbensől	Pearson r	-0,38
		p=	0,273
		N	10
21	a	Pearson r	-0,11
		p=	0,552
		N	31
	c	Pearson r	0,18
		p=	0,357
		N	28
	d	Pearson r	-0,02
		p=	0,896
		N	31
	m	Pearson r	-0,11
		p=	0,569
		N	31
w		Pearson r	0,28

		p=	0,129
		N	31
22	a	Pearson r	-0,03
		p=	0,876
		N	31
	apikális	Pearson r	-0,42
		p=	0,230
		N	10
	c	Pearson r	0,20
		p=	0,288
		N	29
	d	Pearson r	-0,01
		p=	0,963
		N	31
	m	Pearson r	0,02
		p=	0,914
		N	31
közbenső1	Pearson r	-0,24	
	p=	0,513	
	N	10	
w	Pearson r	0,08	
	p=	0,678	
	N	31	

Az agonisták hatására létrejövő véráramlás változások csúcserkéi és az ínyvastagság közötti korrelációt a vizsgálatban sorozatonként külön-külön értékeltük ki. Az epinefrin esetén csak a szulkuszban történő alkalmazás esetén vizsgáltuk, hiszen a feszes ínyen nem volt hatása.

A NitroPohl az 1. percben fejtette ki maximális hatását, de a változás mértéke nem mutatott korrelációt a gingiva vastagságával (8. táblázat).

8. táblázat A NitroPohl adagolása után az 1. percben mért véráramlás változás és az íny vastagság között mért korreláció.

Régió		dLSPU (1. perc)
a	Pearson r	-0,02
	p=	0,956
	N	10
c	Pearson r	-0,36
	p=	0,337
	N	9
d	Pearson r	-0,18
	p=	0,611
	N	10
m	Pearson r	-0,22
	p=	0,545
	N	10
w	Pearson r	0,50
	p=	0,146
	N	10

A Nitromint a 3. percben fejtette ki maximális hatását, de a változás mértéke nem mutatott szignifikáns korrelációt a gingiva vastagságával, kivéve a disztális régiót (9. táblázat). Ugyanakkor a Bonferroni korrekciót alkalmazva nem szignifikáns az r érték.

9. táblázat A Nitromint adagolása után a 3. percben mért véráramlás változás és az íny vastagság között mért korreláció.

Régió		dLSPU (3. perc)
a	Pearson r	0,25
	p=	0,494
	N	10
c	Pearson r	0,19

	p=	0,618
	N	9
d	Pearson r	0,713
	p=	0,021
	N	10
m	Pearson r	-0,04
	p=	0,907
	N	10
w	Pearson r	0,29
	p=	0,418
	N	10

Az epinefrin a szulkuszban alkalmazva a 14. percben fejtette ki maximális hatását, de a változás mértéke nem mutatott korrelációt a gingiva vastagságával (10. táblázat).

10. táblázat Az epinefrin hatására kialakuló változások és az íny vastagság közötti összefüggés

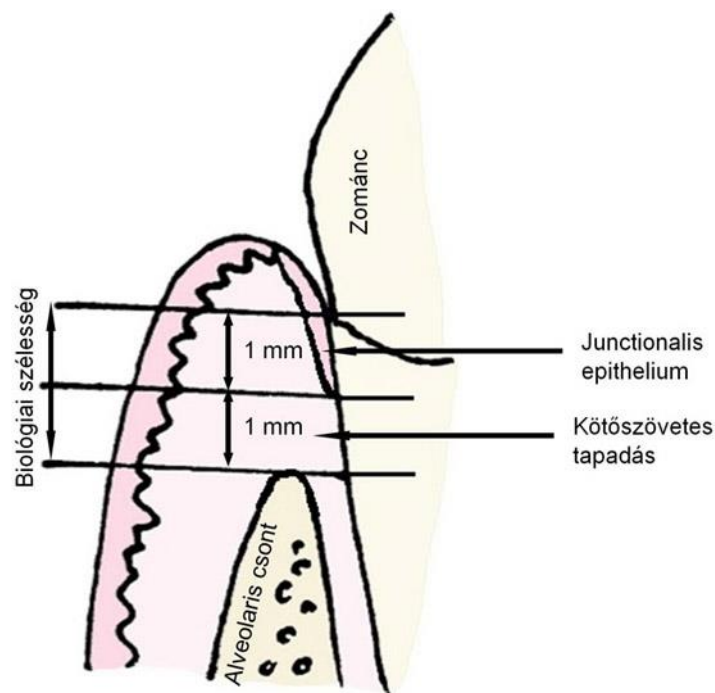
Régió		dLSPU (14. perc)
apikális	Pearson r	0,44
	p=	0,208
	N	10
közbenső1	Pearson r	0,47
	p=	0,167
	N	10

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 PIROP megbízhatóság

A PIROP megbízhatósága megfelelőnek bizonyult az íny vastagság mérésére (alacsony SD, magas Pearson-féle korreláció) a klinikai vizsgálatok során. Tsiolis és mtsai eredményeihez hasonlóan [184] az ULTRADERM ultrahangos ismételhetősége jobbnak mutatkozott a spreaderéhez képest (SD=0,47 mm). Ugyanakkor a korábbi vizsgálatokban használt ultrahangos készülékeket nem a gingivához fejlesztették, és sokuk már nem is kapható [182, 184, 198-202]. A PIROP ultraszónikus biométer, amelyet kifejezetten a humán gingivához fejlesztettek ki, ezért ajánlott a vastagság mérésre a direkt módszer helyett.

A mérési pont a vizsgálatainkban a marginális gingivától 2 mm-rel apikálisan helyezkedett el, amely az ínytapadás magasságának felel meg ép parodoncium esetén (28. ábra). Ez a pont közel helyezkedik el a kresztális csonthoz.



28. ábra A biológiai szélesség és a hámtapadás helye [203].

Ezért a transzducer fejének apró mozgásai következtében visszaverődés jöhet létre a csontról és távolabb a fognyakról egyaránt. Ez lehet az oka annak, hogy jobb CV értéket eredményezett, amennyiben egy sík üveg felszín (petricsésze alja) alkalmaztunk reflektáló felületként, mint az *in vivo* mérések alkalmával (7.2% vs 13%). Más területen mérve esetleg jobb eredményt kaptunk volna, de ennek a mérőpontnak klinikailag nagy jelentősége van. Ez a pont gyakori helye a lebenyképzésnek, a tapadásvesztésnek és jelentősége van az esztétikában is az implantátumok vagy protetikai restaurátumok esetén, ha vékonysága miatt előnytelenül transzparens.

A nehézségek ellenére a PIROP kiemelkedő ismételtelhetőséggel (SD=0,14 mm) rendelkezik más ultrahangos eszközökhöz képest az irodalomban [183, 184, 202, 204]. Azokban az esetekben, amikor az ínyvastagságot SDM készülékkel mérték (Austenal Medizintechnik, Köln, Germany) 5 MHz frekvenciával és 4 mm átmérőjű fejjel, az ismételtelhetőség SD értéke 0,37 volt átlagosan (Pearson $r=0,74$), mind vesztibuláris és mind orális mérési pontok esetén [183], az SD érték 0,35 mm volt midbukkálisan a kismetszőnél [204] és 0,27 mm palatinálisan [202]. Az ismétlések SD értéke 0,22 mm volt ULTRADERM készülékkel (Longport International Ltd, Silchester, UK) B módban, széles transzducerrel és 20MHz frekvenciával sertés állcsonton [184]. EPOCH 600 (Olympus, Aartselaar, Belgium) készülékkel történt mérés kiválóan korrelált ($r=0,99$) a microCT méréssel a palatinálisan fogatlan kadaver állcsontján 4 mm átmérőjű fejjel 5 MHz mellett [182]. Az SD értékek és a korrelációs koefficiens értéke erősen összefügg a vizsgálati modellel, [196], mivel nagyobb vastagság esetén könnyebben kapunk magas korrelációs együtthatót. Mivel itt nem voltak SD értékek megadva, ezért ez a vizsgálat nem hasonlítható össze a miénkkel. Ezeket a készülékeket nem fogászati célra fejlesztették ki, ezért a magasabb SD értékek a kutatásokban azzal magyarázhatók, hogy a nagyobb transzducer nehezíti, annak a precíz elhelyezését és az alacsonyabb frekvencia alacsonyabb szenzitivitást mutat a szövetben. Az ultrahangos fej magas frekvenciájának a jelentőségét mutatta nemrég annak az ultrahangos készüléknek a prototípusa, amelyet ínyvastagság mérésre terveztek 50MHz frekvenciával és a szerzőknek sikerült alacsony SD értéket (0,03 és 0,28 mm között lokalizációtól függően) elérni az *in vitro* ismétlések során [205].

Két módszer közötti egyetértés (konkordancia) vizsgálatára a legalkalmasabb a Bland-Altman-féle ábra és analízis. A LoA-k által létrehozott sáv az *in vivo* vizsgálatok esetén csupán kissé volt szélesebb (0,66 mm) mint a módszerek ismételhetőségi koefficiense (GT PIROP: 0,40 mm, GT spreader: 0,55 mm). Ezért a GT spreader módszer az alacsony reprodukálhatósági értéke jelentősen hozzájárulhat a szélesebb egyetértési tartományhoz a módszerek között [196]. Másként fogalmazva, egy új módszer megbízhatóságát a referencia módszerhez kell hasonlítani. Ekkor feltételezzük, hogy a referencia módszer a legjobb valódisággal és a legjobb ismételhetőséggel rendelkezik. A gingiva vastagság mérésére az összes módszer közül a spreadert tekinthetjük a legelterjedtebbnek. Viszont, mint eredményeinkből is látható, az ismételhetősége alul maradt a PIROP módszerhez képest. Ezek után a két módszer közötti gyenge egyetértés azzal magyarázható, hogy maga a referencia módszerünk nem volt pontos.

Fontos, hogy *in vivo* a két módszer közt nem volt szisztematikus torzítás, azaz az átlag értékek nem tértek el egymástól. Ez azt jelenti, hogy a PIROP valódisága megfelelő. Bár, mint ahogy már fentebb említettem a direkt módszer nem teljesen tökéletes referencia az ínyvastagság méréshez. Épp ezért egy új technika pontosságát nehéz megbecsülni.

A biotípus prevalenciájában jelentős eltérést figyeltünk meg, a PIROP és a TRAN módszerekkel kapott eredmények között. Esetünkben 1 mm vastagságot használtunk objektív küszöbként. A TRAN módszer viszont csak szubjektív vizuális megtekintésen alapul. Az általunk kapott biotípus megoszlások a vizsgált populációban hasonlóak más korábbi GT mérési módszerrel mért arányokhoz [206-208]. Ez megerősíti, hogy a kvantitatív ínyvastagság méréssel meghatározott biotípus vizsgálatok megbízhatóbbak, mint a TRAN kategorizálási módszer, összhangban más szerzőkkel [175, 209].

5.2 Upstream érreakciók

5.2.1 Vazodilatátor anyagok hatása a feszes ínyen

Az LSCI nagy tér-, és időbeli felbontással és noninvazív tulajdonságokkal rendelkezik. Ráadásul a mérés során nem szükséges a vizsgálandó területhez hozzányúlni. Ezek a jellemzők lehetőséget adtak arra, hogy kifejlesszünk egy új vizsgálati módszert különböző vazoaktív anyagok lokális és távoli hatásainak

megfigyelésére a humán íny mikrocirkulációjában. Az LSCI egyik korlátja, hogy a leképezésre kerülő terület maximálisan körülbelül 4 cm széles lehet, bár ez a szájüreg folyamatosan görbülő felszíne és a lágyszövetek takarása miatt, amúgy is csak korlátozottan lenne növelhető. Vizsgálatainknál igyekeztünk az úgynevezett referencia területet kijelölni a látómező minél távolabbi pontján, hogy az esetlegesen, a mérés ideje alatt bekövetkező szisztémás - a lokális beavatkozástól függetlenül az egész gingivát érintő - változásokat mérni tudjunk. A távoli hatás megfigyelése és a szisztémás hatás párhuzamos ellenőrzése a távolabbi referencia területeken kihívást jelenthet. Kutatásunk során a középvonal és egy köztes fog a kontroll és teszt fogak között elég távolságot biztosított a lehetséges egymásra való áthatás kiküszöbölésére [100]. Néhány régió esetén a véráramlás csökkenő tendenciát mutatott a kontroll oldalon, amelynek magyarázata lehet az ínyhőmérséklet és a MAP esése a véráramlás mérés alatt. Feltételezhető, hogy a mérés előtti nyugalmi időszakhoz képest tovább csökkent az artériás középnyomás és pulzusszám, mert a mérés ideje alatt ingermentes körülmények voltak. Mindenképp figyelemre méltó, hogy bár szignifikánsan csökkentek, csak csekély eltérés volt a kezdeti és kiindulási értékek között (NitroPohl csoportban 3 Hgmm MAP csökkenés és 1/min pulzus csökkenés; Nitromint csoportban 3 Hgmm MAP csökkenés és 2/min pulzus csökkenés). Ezek azonban kiemelik az íny vérkeringés regisztrálásnak fontosságát a referencia oldalon is a teszt oldallal párhuzamosan, ami lehetővé teszi, hogy ellenőrizzük a szisztémás változások mukózára tett hatását. Ezt a szimultán mérést az LSCI lehetővé teszi, szemben az egy ponton alkalmazható laser Doppler mérésekkel. Az LSCI másik korlátja a mérés szenzitivitása elmozduló szövet esetén, amely a kamera leképezési területébe esik. A mozgásokra való érzékenysége komoly határt szab a vizsgálati periódus időtartamának, mivel az önkéntesek tolerancia ideje a mozdulatlanságra kb. 30-45 perc. Ezek mellett kritikus tulajdonságaként meg kell említeni, hogy limitált az LSCI szövet penetrációs mélysége. Mivel a feszes íny egy relatíve vékony szövet és az LSCI jel szummált speckle mintázatot hoz létre, várhatóan növekszik a jel az íny vastagsággal. Tekintettel arra, hogy a gingiva igen gazdag és sűrű nutritív mikrocirkulációja a felső, mintegy 30-40 mikrométeres rétegben helyezkedik el, a visszaverődő lézer jelek többsége ebből a rétegből származik. Ez lehet a magyarázata annak, hogy vizsgálatainkban nem találtunk pozitív korrelációt az ínyvastagság és a nyugalmi vérkeringés között.

Ugyancsak nem volt korreláció az NO donorok kiváltotta vazodilatáció csúcsértéke és az ínyvastagság között sem.

A vizsgálataink során a NO donor gyors és jelentős vazodilatációt okozott a wellben egészséges gingiván annak ellenére, hogy nagyon kismennyiségű nitroglicerint (3 μ g és 24 μ g csoportonként) alkalmaztunk. Ezzel elsőként bizonyítottuk a humán fogíny NO -ra való nagy reakció készségét. A well régióban lezajló vazodilatáció nagyon hasonló mértékű volt mindkét csoportban (NitroPohl: 51% \pm 12%, Nitromint 42% \pm 8% vs. bsl) annak ellenére, hogy a Nitromint esetén a nitroglicerint dózisa 8-szoros volt a NitroPOHL-hoz viszonyítva. Ez alapján fennáll a lehetősége annak, hogy a maximum NO indukálta vazodilatációs kapacitás humán ínyben kimerült. Ezt támasztja alá, hogy nagyon hasonló eredményeket találtak NO donor okozta maximális vazodilatáció esetén eger és hörcsög pofaszák izom arteriolájában [66, 210, 211].

Mindkét NO donort tartalmazó gyógyszer kiemelkedő vazodilatációt váltott ki az alkalmazás helyétől apikálisan, ami a tovaterjedő vazodilatáció jelenségére utal humán gingiván. A vazodilatáció főleg upstream - a véráramlással ellenkező - irányban terjed az ellátó arteriolák hálózata mentén, hogy biztosítsa a vérellátás hatékonyságát az aktív helyen [77, 212]. Az upstream vazodilatációs jelenségnek - másnéven retrográd vagy propagált vazodilatációnak - két ismert mechanizmusát írták le. A konduktív vazodilatáció az endoteliális és a vaszkuláris simaizom sejtek hiperpolarzációjával terjed [77]. Ezzel szemben az áramlás mediált vazodilatáció - amelyet az áramlási sebesség fokozódása okozta nyíróerő (shear stressz) indukál -, endoteliális NO felszabadulást okoz [213]. Az előbbi néhány másodperc alatt lép fel, míg az utóbbi 10-40 másodperccel később és inkább a tartós vazodilatációért felelős [66]. Ezek a tartományok a szövet típusától és fajtól is függenek [39, 66, 81, 214]. A stimulált régióval (w) párhuzamosan véráramlás emelkedés jött létre apikálisan, a legtöbb esetben 10 másodpercnél, amely relatív gyors válaszra utal. Az adatokat csak 10 másodperc elteltével tudtuk rögzíteni, ami a hatóanyaggal való manipulációhoz volt szükséges. Ezért nehéz elkülöníteni a két mechanizmus közötti időbeli eltérést. Irodalmi adatok szerint a NO donorok nem indukálnak konduktív vazodilatációt [78, 215]. Következésképpen a NO donor indukálta távoli vazodilatáció a gingiván elsősorban áramlás mediált mechanizmus lehet. A vazodilatáció 60 másodpercen belül lecseng más szövetekben [66], szemben a vizsgálatunkkal, ahol több mint 10 percig tartott a NitroPohl csoportban és a megfigyelési

periódus (14 perc) végéig a Nitromint csoportban. A kiterjedt hiperémia összhangban van más megfigyeléseinkkel a humán gingiván, ahol a hiperémia - rövid távú vérkeringés elzárását követően [76] vagy provokációs hő teszt hatására [135] – jelentősen hosszabb ideig tartott, mint más szövetekben, ami az íny ereinek magas reaktivitására utal. A spreading vazodilatáció apikális iránya megerősíti, hogy a keratinizált gingiva az alveoláris mukóza felől kapja a vérellátását fiziológias körülmények között [15, 76]. Ezt megerősítik a lebenyképzésnél, valamint sebzésnél kapott adatok is [131, 216, 217]. Ez egyezik azokkal a kutatásokkal, amelyeknél az áramlás mediált vazodilatációs vizsgálatok során az aszcendáló irányú értágulat esetén az NO-nak tulajdonítottak jelentős szerepet [64, 65, 218]. A mukogingivális lebeny apikális része hiperémiássá válik egy nappal a parodontális beavatkozások után [131, 219, 220]. Ez a korai hiperémia megelőzi a revaszkularizáció folyamatát. Ezért ezt a lebenyben megmaradó fő ellátó erek vazodilatációjával – az ún. arteriogenezissel – lehet magyarázni. Iszkémiás bőr lebenyben kimutatták az NO és az áramlás-mediált dilatáció szerepét az arteriogenezisben [74, 221], ezért felételezésünk szerint ennek kiemelt szerepe lehet a mukogingivális lebeny túlélési mechanizmusában. A Nitromint és a NitroPohl hasonlóan megemelte a véráramlást ($51\pm 12\%$ és $42\pm 8\%$ vs. bsl) a kiindulási értékekhez viszonyítva az alkalmazás területén („w”), ezért hasonló távoli választ vártunk az apikális („a”) régióban is. Vizsgálataink célja volt, hogy az áramlással szembeni érreakciókat provokáljuk, ezzel szerettük volna kimutatni a spreading vazodilatáció jelenlétét a gingiván. Az a jelenség, hogy a nem ingerelt területek közül csupán a vérellátás fő irányának (upstream) megfelelően apikális irányba jelent meg az érreakció, a tovaterjedő, vagyis spreading vazodilatáció jelenlétére utalhat. A Nitromint nagyfokú és elnyújtott apikális vazodilatációt okozott. A válasz csúcsa Nitromintnél $55\pm 13\%$ volt a 3. percben és csak $33\pm 9\%$ volt a NitroPohl-nál az 1. percben. Ezen túlmenően a Nitromintnél a vazodilatáció a nem ingerelt területek közül az apikális területen túl kiterjedt a laterális („m” és „d”) és koronális („c”) területekre is. Ez arra utal, hogy az áramlás-mediált vazodilatáció mellett más mechanizmusok lehetnek, amelyeket szintén a magas nitroglicerinnel tartalom vagy egyéb összetevők aktiválnak. Ezek lehetnek eddig ismeretlen vazodilatációs mechanizmusok, vagy az oldatok összetevőinek vazóaktív hatása. A NitroPohl oldószere ugyan fiziológias sóoldat, de a Nitromint oldószereinek összetevői közt 80%-os etanol is szerepel. Ezek miatt fontos különbség a

két anyag között, a koncentráción túl az egyéb összetevők tartalma. Néhány adat szerint [222, 223] az etanol szintén vazodilatátor aktivitással bír, de a mechanizmus nem ismert. A meziális irányú „m1” régió váltakozó értékei abból adódhatnak, hogy idővel kezd lecsengeni a hatás és ebben egyéni variációk vannak. Ezért az idővel távolodva nő az értékek szórása és ingadozik az átlag érték. Ezért az értékek statisztikai szignifikancia határ körül ugrálnak.

Másik magyarázat a limitált lokális vazodilatációra a gingiva ereinek a hálószerű elhelyezkedése. Ez előmozdíthatja a steal-effektust, azaz megnyílik több ér, ugyanazon artéria által ellátott területen [224, 225]. A tápláló erek dilatációja a mikrocirkuláció homogenizációját eredményezi az ellátandó területen [226].

Mérési eredményeink alapján statisztikailag szignifikáns vazodilatáció jött létre 4 mm-rel meziálisan a stimulustól. Ezért, úgy tűnik, hogy a távoli vazodilatációs hatások a keratinizált humán gingiván jelentős távolságra tovaterjedhetnek.

5.2.2 Vazokonstriktor anyagok hatása a feszes ínyen és az ínybarázdában

Bebizonyítottuk, hogy a NO donor okozta vazodilatáció tovaterjedt az alkalmazás helyétől négy irányba (meziálisan, disztálisan, apikálisan és koronálisan) a keratinizált gingiván. A tovaterjedő vazodilatáció hatékony útja lehet a kapillárisok megnyitásának sebzés vagy lebenyképzés esetén. Ezzel szemben, a tovaterjedő vazokonstriktió megakadályozhatja a szövet gyógyulását. Az adrenalin az egyik leginkább elterjedt vazokonstriktor anyag, amit a műtétek során vérzéscsillapításra és az anasztetikus hatás idejének elnyújtására használnak. Ezért a célunk az volt, hogy megvizsgáljuk vajon az adrenalin képes-e spreading vasokonstriktiót kifejteni a gingiván. Amikor a 3 µg epinefrint a keratinizált ínyre cseppentettük, a vazodilatációs sorozat mintájára, sem lokális, sem távoli hatás nem jött létre. Habár az apikális régióban áramlás csökkenés jött létre – melynek oka nem ismert -, ennek ellenére nem volt szignifikáns. Ennek a vizsgálati felállásnak az lett volna a lényege, hogy meggyőződjünk a hatás laterális és a koronális (downstream) kialakulásáról. Korábban [109, 110] 2,24 µg epinefrin 50%-os véráramlás csökkenést eredményezett a marginális gingivánál szulkusztágító fonállal bejuttatva a gingivális szulkuszba. A csökkenés változatlan maradt a megfigyelési periódus végéig

(17 perc). A második vizsgálati sorozatunkban ugyanazt a dózist alkalmazva az ínybarázdában, intenzív vazokonstriktiót figyeltünk meg a stimulált területen és attól apikálisan is. Tehát az adrenalin dózisa feltehetően megfelelő volt a feszes ínyn is, ezért az elmaradt hatásnak más oka lehetett. Megfigyelték, hogy az epinefrin a bőrön keresztül csak iontoforézissel tud átjutni [227-229]. A keratinizált mukóza nagymértékben hasonlít a bőrre [230]. Az alveoláris csont különböző típusú epiteliális mukózával borított, így különböző jellemzőkkel bír. A feszes íny epitéliuma többrétegű elszarusodó laphám, miközben az epiteliális szulkuszban megjelenik a többrétegű el nem szarusodó laphám [231, 232]. A keratinizált gingiva hasonlóan impermeábilis lehet az epinefrinre, mely magyarázat lehet annak hatástalanságára ezen a bejutási útvonalon. Ezzel ellentétben, vazokonstriktió jött létre a szulkusznál való alkalmazás esetén, amelynek a krevikuláris epitélium nagy permeabilitása lehet a magyarázata [233]. A nyomásgradiens egészséges ínyn elősegíti a folyadékok reabszorpcióját a krevikuláris szulkuszból az intersticiális térbe [234]. A permeabilitás függhet mind az anyagtól, mind az alkalmazott oldószertől. Az általunk alkalmazott epinefrin (Tonogen injekció) vízben oldott anyag, miközben a Nitromint oldószere az etanol, ami jobb penetrációs képességekkel bír a vízhez képest a keratinizált gingiván és a szublingvális mukózán keresztül [235, 236].

Nyúl gingivában megfigyelték, hogy az epinefrin intraarteriális infúziója is csökkenti a véráramlást annak ellenére, hogy a vérnyomás emelkedik [237]. A gingiván keresztül abszorbeálódott vagy intraarteriálisan beadott katekolaminok kötődhetnek az erek körül lévő adrenerg α -receptorokhoz ezzel vazokonstriktiót okozva [238-240]. Az adrenoceptorok szerepét bebizonyították a véráramlás szabályozásában patkány gingiván az α_1 és α_2 receptorok szelektív inhibitoraival [241], valamint a humán palatinális mukózán szelektív α_2 agonista által [240]. Összességében véve, az epinefrin abszorbeálódhat a gingivális szulkuszban és α adrenoceptorokhoz kötődve vazokonstriktiót hoz létre.

Vazokonstriktió jött létre mindegyik régióban az alkalmazás helyétől apikálisan 4 mm-re az ínybarázdában való alkalmazás esetén. Méréseink távolsága limitált volt eddig a pontig, viszont feltételezhetünk további távoli hatást is. Állatkísérletekben bőr lebeny esetén hipoperfúzió alakult ki epinefrin hatására, amely az injekció helyétől 12 mm-re tovább terjedt [124].

A tovaterjedő vazokonstriktio úgy tunik, hogy függ a szövetek beidegzésétől. Erős szimpatikus beidegzéssel rendelkező hajlító izomban a norepinefrin csupán helyi hatást okozott [242]. Ezzel ellentétben a pofazacskóban, amelynek hiányzik a szimpatikus beidegzése [243], a norepinefrin propagált vazokonstriktiót hozott létre, amely nem neurális mechanizmusra utal [244-246]. A gingiva szimpatikus beidegzése az erek mentén fut le [21], a paraszimpatikus rostok pedig az érző és motoros idegekkel futnak együtt [25]. A vérellátás elsősorban a paraszimpatikus beidegzés által szabályozott, a szimpatikus, valamint az érző idegek szerepe élettani körülmények között kisebb [23, 247, 248]. Ez jobban hasonlít a pofazacskó modellre; így a spreading vazokonstriktio jelenléte gingivában összefügghet a véráramlás gyenge szimpatikus beidegzés kontrolljával. A beidegzés és a tovaterjedő vazokonstriktio kapcsolatának felderítésére további vizsgálatok szükségesek.

Egy feltételezett mechanizmus, mely megmagyarázhatja a spreading vazokonstriktiót, az az alacsony áramlás-mediált vazodilatáció [69]. A csökkent áramlás csökkenti a nyíróerőt, amelynek vazokonstriktio a következménye [68]. Ez elsősorban bazális tónushoz kapcsolt [68] és feltehetőleg endotelin-1, endotélium eredetű hiperpolarizációs faktor és prosztaglandinok által mediált [69]. A bőrnek alacsony a nyugalmi vérellátása; ezért az epinefrin hatása a mikrocirkulációban nem érzékelhető LDF és LSCI készülékekkel [229]. Ellentétben ezzel, a gingivának úgy tunik, hogy sokkal magasabb a nyugalmi véráramlása. Saját vizsgálatunkban az epinefrin 54%-os véráramlás csökkenést okozott, korábbi tanulmányokkal összehangban [125, 126]. Az epinefrin tartalmú lidokainnak a szubmukózus alkalmazása (6,25-9 µg/oldal) humán íny vérkeringésben 46-51%-os csökkenést eredményezett több, mint egy órán át. Egy másik vizsgálat során [127] epinefrin tartalmú lokális érzéstelenítést (45 µg/ site) alkalmaztak szubmukozálisan műtét előtt. Ez az alveoláris mukóza vérellátását 68%-kal csökkentette. Műtétet követően, további csökkenést nem figyeltek meg, ami arra utal, hogy az epinefrin már maximalizálta a vazokonstriktiót. A vazokonstriktio tovaterjedésének egy másik mechanizmusa az epinefrin szétterjedése lehet a szulkusztól az apikális területig. Kísérleteinkben a távolság a stimulált régió és az apikális régió közt 4 mm volt. A diffúzió várható sebessége megközelítőleg 1,3 mm/perc [249], így a távoli válasznak 3 perc késéssel kell bekövetkeznie 4 mm-en belül. A vazokonstriktio 4 percen belül létrejött az apikális régióban, ellentétben a koronális és közbenső 1 régiókkal, ahol a vazokonstriktio

1 percen belül kialakult. A kisebb válasz a távolabbi régióban meggátolhatja a szignifikáns válasz korai észlelését az apikális régió folyamatos ingadozása miatt. A többi görbével ellentétben ennek a lefutása nem volt folyamatos. Ezt a választ a változás mértéke és a távolabbi területek esetén az idő elteltével fokozatosan kialakuló hatás befolyásolja. Ezek miatt a diffúzió sem zárható ki ezen az úton. Más megközelítéssel, ha feltételezzük, hogy a diffúzió a gingivában minden irányban koncentrikusan terjed, egyforma sebességgel, akkor minden irányban 4 mm távolságra megjelenne a vasokonstriktió. A stimulált területtel (jobb felső kismetsző) szomszédos nagymetsző gingivájának midbukkális területén semmilyen ingert nem alkalmaztunk. Ezt hívtuk abszolút referencia területnek. Itt a koronális régió megközelítőleg azonos távolságra volt, mint a teszt oldal apikális régiója. Ezért, ha az epinefrin szabadon diffundálhat minden irányba, hasonló érrendszeri válasz lett volna tapasztalható az abszolút kontroll koronális régiójában is. Ugyanakkor vazokonstriktiót kizárólag a teszt fog régióiban figyeltünk meg. A válasz csak apikálisan terjedt, amely jól mutatja az feszes íny vérellátásnak apiko-koronális irányát [76, 171, 216]. A megfigyelt vazokonstriktió, a jelenség jellegzetes természete szerint tehát upstream módon a véráramlással ellentétes irányában terjedt. Következésképpen, a válasz az érlefutáshoz kötődik. Azt sajnos csak további vizsgálatokkal tudjuk eldönteni, hogy az endotélium vagy az ér simaizom sejtek (konduktív) vagy az áramlás maga (shear stress, áramlás mediálta) vagy az idegek az erek mentén közvetíthetnek ebben a válaszban.

Összefoglalásként tehát elmondható, hogy a keratinizált gingiva impermeábilisnak tűnik az epinefrinre, azonban az alkalmazása egészséges ínyben erőteljes vazokonstriktiót vált ki, amely hatékonyan tovaterjed a mukogingivális határig az erek mentén.

5.3 Összefüggés vizsgálata a mikrocirkulációs erek válasza és az íny vastagsága között

A kutatásunkban nem találtunk összefüggést a nyugalmi véráramlás és az íny vastagság közt egyik csoportban sem. Ugyancsak nem volt korreláció az epinefrin kiváltotta vazokonstriktió csúcserőértéke, illetve a NO donorok kiváltotta vazodilatáció és a vastagság között. Az LSCI a véráramlás sebességét a szövet felső 0,3-0,7 mm-én érzékeli

[250]. Az íny felszíni rétegei tartalmazzák a szubepiteliális kapilláris hálózatot és a kis érhalózatok ez alatt találhatóak [17, 171]. A felszíni, rendkívüli módon sűrű kapilláris háló gazdag vörösvértettekben, ezek a sejtek verik vissza a fényt. Ezért remélhető, hogy a véráramlás ebből a rétegtől járul hozzá a legjobban az LSCI jelhez a gingivában. A különböző biotípusok között nem érzékelhető különbség a felszíni rétegekben.[171]. Ehelyett a nagy vérerek, amelyek a mélyebb rétegekben (kb 1mm mélyen) helyezkednek el [18], még mélyebbre tolódnak vastag biotípus esetén [171]. Mivel ezek már a LSCI mérési mélységén kívül esnek, ezért feltehetően nem játszanak jelentős szerepet az LSCI jel kialakításában.

6 KÖVETKEZTETÉSEK

1. A PIROP ultrahangos ínyvastagság mérés reprodukálhatósága jobb, mint az invazív átszúrásos módszeré.

2. Vizsgálataink szerint az íny mikrocirkulációja nem függ a vastagságtól nyugalmi körülmények között.

3. A gingiva mikrocirkulációjának tanulmányozására kidolgoztunk egy új módszert. A plasztik karikával és folyékony kofferdammal kialakított és a gingiván rögzített well, alkalmas arra, hogy pontosan dozított bioaktív anyagokat teszteljünk.

- Vizsgálhatjuk a gingivára kifejtett lokális és távoli (remote) vérkeringési hatást nagy időbeli és térbeli felbontásban.

- Képesek vagyunk a keratinizált gingiván történő felszívódást is megbecsülni. Ez a modell alkalmazható a klinikumban használatos anyagok, gyógyszerek (bondok, savak, szájöblögetők, alkohol stb.) rövidtávú lokális hatásának vizsgálatára

4. Kutatásainkban elsőként mutattuk ki a nitrogén monoxid vazodilatátor hatását humán gingivában.

5. A nitrogén-monoxid okozta vazodilatáció nem korrelál az íny vastagsággal.

6. Vizsgálataink felhívják a figyelmet arra, hogy az epinefrin kis mennyiségére is nagyon erős vazokonstriktió jön létre, ami tovaterjed az áramlással ellentétes irányba.

7. Az epinefrin okozta vazokonstriktió mértéke nem korrelál az íny vastagsággal.

7 ÖSSZEFOGLALÁS

Az ínyt érintő fogászati megbetegedések és beavatkozás következtében fellépő gyógyulási vagy progreddiálási folyamatokban szerepet játszhat az egyén íny vastagsága és a területet ellátó erek vazoreaktív készsége. A nitrogén- monoxid értónusra gyakorolt hatását számos szövetben igazolták, ám kevés adat áll rendelkezésre a gingiván kifejtett lokális hatásáról. Hasonló módon az epinefrinhez, amely a fogászatban mindennapos anyagok közé tartozik, de kevés vizsgálat áll rendelkezésre annak retrográd hatásáról.

Kutatásunkban vizsgálni szeretnénk volna egy olyan ultrahangos készülék alkalmazását, amely az ínyvastagság pontos és megbízható értékeit közvetíti. Emellett tanulmányoztuk a gingiva mikrocirkulációs ereinek vazodilatációs és vazokonstriktív készségét különös tekintettel az adott területet ellátó főbb erek, upstream irányba történő válaszára.

A PIROP ultrahangos biométer klinikailag könnyen kezelhető, megbízható és objektív eszköz szemben a hagyományosan alkalmazott direkt gingiva átszúrásos módszerrel. Az ultrahangos mérések könnyen reprodukálhatóak és a készülék alkalmas a mérési hiba kiküszöbölésének bizonyos eseteire is. Gingivális mérések esetén töröközeg – ultrahangos zselé – alkalmazása sem szükséges a nyálréteg jelenléte miatt. A készülék 1-1 mérési pont detektálására alkalmas, ám alkalmazása megfelelő gyakorlatot igényel és a pontos mérési eredmény növelésének érdekében az ismétlés javasolt.

NO donor oldatok LSCI készülékkel detektálható vazodilatációt váltottak ki a felső front területen a keratinizált gingiván. A vérkeringés fokozódás 1 mg/ml és 8 mg/ml koncentrációjú oldat esetén is létrejött az alkalmazás helyén és attól az ingerlés nélküli upstream, retrográd irányban is. Az alacsonyabb koncentráció nem váltott ki akkora változást a mikrocirkulációban, mint a nagyobb koncentráció. Kontrollként használt testhőmérsékletű fiziológiás sóoldat nem volt szignifikáns hatással a feszes ínyre. A létrejött folyamat a spreading vazodilatáció jelenlétére utal a gingiván.

Epinefrin vazokonstriktor oldat 1 mg/ml koncentrációban lokálisan alkalmazva a feszes ínyen nem váltott ki szignifikáns hatást a gingiva mikrocirkulációjában. Ugyanezt az oldatot a fog felszínén, a szulkuszhoz juttatva szignifikáns vazokonstriktív okozott a marginális gingiván és az apikálisan levő régióban. A vazokonstriktív jelenlétét 4 mm távolságig upstream irányban rögzítettük a szabad ínszélétől, amely távolabbi régiókban egyre később következett be és egyre enyhébb volt, viszont mindenhol fennállt a mérés egész időtartama alatt. Az ingerlés nélküli jobb és a testhőmérsékletű fiziológiás sóoldattal vizsgált bal kontroll területeken nem következett be szignifikáns véráramlás változás. A két terület közötti különbséget a hámrétegek penetrációs tulajdonság eltérése okozhatja. A létrejött folyamat spreading vazokonstriktív jelenlétére utal a gingiván.

Továbbá kimutattuk az retrográd vazodilatáció és retrográd vazokonstriktív jelenségét humán fogínyen. Ez a módszer lehetővé teszi számos lokális vazóaktív anyag hatásának vizsgálatát rövidtávon humán gingiván.

8 SUMMARY

The individual gingiva thickness and the vessels reactivity of the specific area can play important role in dental diseases which can have an effect on the gingiva and on the healing period as a result of a treatment or progrediation. The impact is similar to epinephrine, which is a daily used material in the dentistry, however limited data are available of that retrograde effect.

The aim of our studies was to investigate the usage of the ultrasonic device foundation, which mediates the accurate and reliable values of the gingiva, as well as the gingiva microcirculation vessels vasoconstriction and vasodilatation reactivity, especially in connection with the given area upstream responses.

PIROP ultrasonic biometer is a clinically easy to handle instrument, a reliable and objective device comparing to the traditional direct transgingival method. The ultrasonic measurements are easily reproducible, and the device is appropriate for eliminating the measuring defaults in certain cases. Contact medium - ultrasound gel – application is not necessary to the gingival measurements because the presence of the saliva. The device is suitable for the detection of 1-1 measurement point, however appropriate practice is needed for the application and to enhance the precision of the measurement results. The repetition is recommended as well.

Vasodilatation was detected by Laser Speckle Contrast Imager by nitric oxide donor solutions on the upper front region in the keratinized gingiva. The microcirculation enhancement was developed by 1 mg/ml and 8 mg/ml concentration NO donor solutions in the placement of the application and, in the upstream, retrograde direction as well without any stimulations. In case of lower concentration, the degree of the change in the microcirculation was not so high, as in case of higher concentration solution. No significant change occurred with the use of physiological saline – as a control solution – in body temperature and, in the keratinized gingiva. The presence of the phenomenon suggested the spreading vasodilatation in human gingiva.

Local application of vasoconstrictor solution with 1 mg/ml epinephrine did not trigger any significant changes on the keratinized gingiva's microcirculation. The application of the same solution in the gingival sulcus caused significant vasoconstriction in the marginal gingiva and, in the next region, in the apical direction to 1 mm from the free gingiva. The presence of the vasoconstriction was recorded as 4 mm to the upstream direction from the free gingival margin and it existed during the whole examination. Significant changes were not observed on the control side. The difference between the two responses of the two areas could be caused by the different penetration capacity of the tissues. The presence of the phenomenon suggested the spreading vasoconstriction in human gingiva.

Furthermore, the presence of the retrograde vasodilatation and vasoconstriction was manifested in human gingiva. This method is appropriate to observe the local and short-time effects of further materials on human gingiva.

9 IRODALOMJEGYZÉK

1. Gridi-Papp, M., *Comparative Oral+ENT Biology*, in *14.1 The Anatomy of the Gum*, M. Gridi-Papp, Editor. 2018.
2. Gera, I., *Parodontológia*. 1. Fogágy normális morfológiája, ed. I. Gera. 2009, Budapest. p. 3-26.
3. Hand, A.R. and M.E. Frank, *Fundamentals of Oral Histology and Physiology*. chapter 7 Tooth Eruption and Shedding, ed. A.R. Hand. 2015: Wiley. p. 137-148.
4. Fehér, E., *Maxillofaciális anatómia*. XII. A fej és a nyak területeinek vérrellátása, ed. A. Székely. 2006, Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt. p. 143-155.
5. Pilsl, U., F. Anderhuber, and S. Neugebauer, *The Facial Artery-The Main Blood Vessel for the Anterior Face?* *Dermatol Surg*, 2016. 42(2): p. 203-208.
6. Shahbazi, A., et al., *Vascular survey of the maxillary vestibule and gingiva-clinical impact on incision and flap design in periodontal and implant surgeries*. *Clin Oral Investig*, 2020.
7. Kaner, D., et al., *Early Healing Events after Periodontal Surgery: Observations on Soft Tissue Healing, Microcirculation, and Wound Fluid Cytokine Levels*. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(2).
8. Alssum, L., et al., *Gingival Perfusion and Tissue Biomarkers During Early Healing of Postextraction Regenerative Procedures: A Prospective Case Series*. *J Periodontol*, 2017. 88(11): p. 1163-1172.
9. Molnar, E., et al., *Evaluation of Laser Speckle Contrast Imaging for the Assessment of Oral Mucosal Blood Flow following Periodontal Plastic Surgery: An Exploratory Study*. *Biomed Res Int*, 2017. 2017: p. 4042902.
10. Nauta, A., G. Gurtner, and M.T. Longaker, *Wound healing and regenerative strategies*. *Oral Dis*, 2011. 17(6): p. 541-549.
11. Matheny, J.L., D.T. Johnson, and G.I. Roth, *Aging and microcirculatory dynamics in human gingiva*. *J Clin Periodontol*, 1993. 20(7): p. 471-475.
12. Ohsugi, Y., et al., *Age-related changes in gingival blood flow parameters measured using laser speckle flowmetry*. *Microvasc Res*, 2019. 122: p. 6-12.
13. Wada-Takahashi, S., et al., *Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation*. *PLoS One*, 2020. 15(5): p. e0233288.

14. Levy, B.I., et al., *Microcirculation in hypertension: a new target for treatment?* Circulation, 2001. 104(6): p. 735-740.
15. Nuki, K. and J. Hock, *The organisation of the gingival vasculature.* J Periodontal Res, 1974. 9(5): p. 305-313.
16. Iijima, T. and J.Q. Zhang, *Three-dimensional wall structure and the innervation of dental pulp blood vessels.* Microsc Res Tech, 2002. 56(1): p. 32-41.
17. Nobuto, T., et al., *The relationship between connective tissue and its microvasculature in the healthy dog gingiva.* J Periodontal Res, 1989. 24(1): p. 45-52.
18. Nobuto, T., et al., *Periosteal microvasculature in the dog alveolar process.* J Periodontol, 1989. 60(12): p. 709-715.
19. Izumi, H. and K. Karita, *Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva.* Brain Res, 1991. 560(1-2): p. 71-75.
20. Izumi, H. and K. Karita, *Selective excitation of parasympathetic nerve fibers to elicit the vasodilatation in cat lip.* J Auton Nerv Syst, 1992. 37(2): p. 99-107.
21. Jacobsen, E.B., I. Fristad, and K.J. Heyeraas, *Nerve fibers immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, substance P, neuropeptide Y, and dopamine beta-hydroxylase in innervated and denervated oral tissues in ferrets.* Acta Odontol Scand, 1998. 56(4): p. 220-228.
22. Kuchiiwa, S., et al., *Origins of parasympathetic postganglionic vasodilator fibers supplying the lips and gingivae; an WGA-HRP study in the cat.* Neurosci Lett, 1992. 142(2): p. 237-240.
23. Szabo, E., et al., *Identification of autonomic neuronal chains innervating gingiva and lip.* Auton Neurosci, 2015. 190: p. 10-19.
24. Strack, A.M., et al., *A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections.* Brain Res, 1989. 491(1): p. 156-162.
25. Izumi, H. and K. Karita, *The effects of capsaicin applied topically to inferior alveolar nerve on antidromic vasodilatation in cat gingiva.* Neurosci Lett, 1990. 112(1): p. 65-69.

26. Okamura, K., et al., *Ultrastructure of the neuromuscular junction of vasomotor nerves in the microvasculature of human dental pulp*. Arch Oral Biol, 1994. 39(3): p. 171-176.
27. Davis, M.J., M.A. Hill, and L. Kuo, *Chapter 6 - Local Regulation of Microvascular Perfusion A2 - Tuma, Ronald F*, in *Microcirculation (Second Edition)*, W.N. Durán and K. Ley, Editors. 2008, Academic Press: San Diego. p. 161-284.
28. Sasano, T., S. Kuriwada, and D. Sanjo, *Arterial blood pressure regulation of pulpal blood flow as determined by laser Doppler*. J Dent Res, 1989. 68(5): p. 791-795.
29. Lobo, E., S. Nguyen, and M. Pogrel, *The effect of exercise on pulpal and gingival blood flow in physically active and inactive subjects as assessed by laser Doppler*. Open Dent J, 2012. 6: p. 56-60.
30. Watson, A.D., T.R. Pitt Ford, and F. McDonald, *Blood flow changes in the dental pulp during limited exercise measured by laser Doppler flowmetry*. Int Endod J, 1992. 25(2): p. 82-87.
31. Lenasi, H., *Physical exercise and skin microcirculation*. Periodicum Biologorum, 2014. 116(1): p. 21-28.
32. Nagy, I., et al., *Microcirculatory Changes of Human Gingiva Induced by Vasoactive Reflexes and Toothbrushing*. JOURNAL OF DENTAL RESEARCH, 2016. 95(C).
33. Turma R., D.W., Ley K., *Microcirculation - 2nd Edition*. Chapter 6 - Local Regulation of Microvascular Perfusion, ed. M.J.H. Davis, M. A. and L. Kuo. 2008. p. 161-284.
34. Mellander, S., *Control of capillary fluid transfer by precapillary and postcapillary vascular adjustments*. Bibl Anat, 1977(16 Pt 2): p. 287-293.
35. Johnson, P.C., *The Myogenic Response*. News in Physiological Sciences, 1991. 6: p. 41-42.
36. Jarhult, J. and S. Mellander, *Autoregulation of capillary hydrostatic pressure in skeletal muscle during regional arterial hypo- and hypertension*. Acta Physiologica Scand, 1974. 91(1): p. 32-41.

37. Pappenheimer, J.R. and A. Soto-Rivera, *Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs*. Am J Physiol, 1948. 152(3): p. 471-491.
38. Krogh, A., E.M. Landis, and A.H. Turner, *The Movement of Fluid through the Human Capillary Wall in Relation to Venous Pressure and to the Colloid Osmotic Pressure of the Blood*. J Clin Invest, 1932. 11(1): p. 63-95.
39. Clifford, P.S., *Local control of blood flow*. Adv Physiol Educ, 2011. 35(1): p. 5-15.
40. Kotecha, N. and M.A. Hill, *Myogenic contraction in rat skeletal muscle arterioles: smooth muscle membrane potential and Ca(2+) signaling*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 289(4): p. H1326-1334.
41. Shaw, L., et al., *Comparison of U46619-, endothelin-1- or phenylephrine-induced changes in cellular Ca²⁺ profiles and Ca²⁺ sensitisation of constriction of pressurised rat resistance arteries*. Br J Pharmacol, 2004. 141(4): p. 678-688.
42. Fristad, I., *Dental innervation: functions and plasticity after peripheral injury*. Acta Odontol Scand, 1997. 55(4): p. 236-254.
43. Lundy, F.T. and G.J. Linden, *Neuropeptides and Neurogenic Mechanisms in Oral and Periodontal Inflammation*. Crit Rev Oral Biol Med, 2004. 15(2): p. 82-98.
44. Kvinnsland, I. and K.J. Heyeraas, *Effect of traumatic occlusion on CGRP and SP immunoreactive nerve fibre morphology in rat molar pulp and periodontium*. Histochemistry, 1992. 97(2): p. 111-120.
45. Urbanovich, V.I., et al., *[Adrenergic gum innervation during experimental periodontitis]*. Biull Eksp Biol Med, 1999. 127(5): p. 564-568.
46. Aars, H., et al., *Effects of autonomic reflexes on tooth pulp blood flow in man*. Acta Physiol Scand, 1992. 146(4): p. 423-429.
47. Ramsay, D.S., J. Artun, and S.S. Martinen, *Reliability of pulpal blood-flow measurements utilizing laser Doppler flowmetry*. J Dent Res, 1991. 70(11): p. 1427-1430.
48. Luthman, J., et al., *Immunohistochemical studies of the neurochemical markers, CGRP, enkephalin, galanin, gamma-MSH, NPY, PHI, proctolin, PTH, somatostatin, SP, VIP, tyrosine hydroxylase and neurofilament in nerves and cells of the human attached gingiva*. Arch Oral Biol, 1988. 33(3): p. 149-158.

49. Montalbano, M.J., et al., *Innervation of the blood vessels of the spinal cord: a comprehensive review*. Neurosurg Rev, 2018. 41(3): p. 733-735.
50. Birch, D.J., et al., *Sympathetic innervation of human mesenteric artery and vein*. J Vasc Res, 2008. 45(4): p. 323-332.
51. Heyeraas, K.J., et al., *Effect of electrical tooth stimulation on blood flow, interstitial fluid pressure and substance P and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the low compliant cat dental pulp*. Microvasc Res, 1994. 47(3): p. 329-343.
52. Fonyó, A., *Az orvosi élettan tankönyve*. 6. fejezet A neuronműködés alapjai, ed. A. Fonyó. 2011, Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt. p. 59-88.
53. Gao, Y., *Biology Of Vascular Smooth Muscle Vasoconstriction And Dilatation*. Chapter 4 Electrical and Mechanical Properties of Vascular Smooth Muscle, ed. Y. Gao. 2017, Beijing, China. 284.
54. Anderson, M., *Cases Illustrative of the Influence of Nitro-Glycerine in Angina Pectoris, and of Casca in Dilatation of the Heart*. Glasgow Med J, 1881. 16(1): p. 33-37.
55. Katsuki, S., et al., *Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine*. J Cyclic Nucleotide Res, 1977. 3(1): p. 23-35.
56. Furchgott, R.F., et al., *Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries*. J Cardiovasc Pharmacol, 1984. 6 Suppl 2: p. S336-343.
57. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. 84(24): p. 9265-9269.
58. Lohinai, Z.S.C., *Role of nitric oxide in physiology and patophysiology of periodontal tissues*. Medical Science Monitor, 2018. 4(6).
59. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. 288(5789): p. 373-376.
60. Moens, A.L., et al., *Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool?* Chest, 2005. 127(6): p. 2254-2263.

61. Vallance, P., J. Collier, and S. Moncada, *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man*. Lancet, 1989. 2(8670): p. 997-1000.
62. Sandoo, A., et al., *The endothelium and its role in regulating vascular tone*. Open Cardiovasc Med J, 2010. 4: p. 302-312.
63. Celermajer, D.S., *Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible?* J Am Coll Cardiol, 1997. 30(2): p. 325-333.
64. Doshi, S.N., et al., *Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide*. Clin Sci (Lond), 2001. 101(6): p. 629-635.
65. Green, D.J., et al., *Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter?* Hypertension, 2011. 57(3): p. 363-369.
66. Sinkler, S.Y. and S.S. Segal, *Rapid versus slow ascending vasodilatation: intercellular conduction versus flow-mediated signalling with tetanic versus rhythmic muscle contractions*. J Physiol, 2017. 595(23): p. 7149-7165.
67. Gori, T., J.D. Parker, and T. Munzel, *Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function*. Eur Heart J, 2011. 32(7): p. 784-787.
68. Gori, T., et al., *Both flow-mediated dilation and constriction are associated with changes in blood flow and shear stress: Two complementary perspectives on endothelial function*. Clin Hemorheol Microcirc, 2016. 64(3): p. 255-266.
69. Humphreys, R.E., et al., *Low-flow mediated constriction: the yin to FMD's yang?* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2014. 12(5): p. 557-564.
70. Burkhardt, R. and N.P. Lang, *Fundamental principles in periodontal plastic surgery and mucosal augmentation--a narrative review*. J Clin Periodontol, 2014. 41 Suppl 15: p. S98-107.
71. Lindeboom, J.A., et al., *Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing*. Clin Oral Implants Res, 2007. 18(1): p. 133-9.
72. Cutright, D.E., *The proliferation of blood vessels in gingival wounds*. J Periodontol, 1969. 40(3): p. 137-141.
73. Milstein, D.M., J.A. Lindeboom, and C. Ince, *Intravital sidestream dark-field (SDF) imaging is used in a rabbit model for continuous noninvasive monitoring and quantification of mucosal capillary regeneration during wound healing in the oral cavity: a pilot study*. Arch Oral Biol, 2010. 55(5): p. 343-349.

74. Merz, K., et al., *Distinct microhemodynamic efficacy of arteriogenesis and angiogenesis in critically ischemic skin flaps*. *Microvasc Res*, 2012. 83(2): p. 249-256.
75. Pipp, F., et al., *Elevated fluid shear stress enhances postocclusive collateral artery growth and gene expression in the pig hind limb*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(9): p. 1664-1668.
76. Fazekas, R., et al., *Functional characterization of collaterals in the human gingiva by laser speckle contrast imaging*. *Microcirculation*, 2018. 25(3): p. e12446.
77. Segal, S.S., *Integration and Modulation of Intercellular Signaling Underlying Blood Flow Control*. *J Vasc Res*, 2015. 52(2): p. 136-157.
78. Budel, S., I.S. Bartlett, and S.S. Segal, *Homocellular conduction along endothelium and smooth muscle of arterioles in hamster cheek pouch: unmasking an NO wave*. *Circ Res*, 2003. 93(1): p. 61-68.
79. Bagher, P. and S.S. Segal, *Regulation of blood flow in the microcirculation: role of conducted vasodilation*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011. 202(3): p. 271-284.
80. Zawieja, D.C., et al., *Distribution, propagation, and coordination of contractile activity in lymphatics*. *Am J Physiol*, 1993. 264(4 Pt 2): p. H1283-291.
81. Bohlen, H.G., *Rapid and slow nitric oxide responses during conducted vasodilation in the in vivo intestine and brain cortex microvasculatures*. *Microcirculation*, 2011. 18(8): p. 623-634.
82. Segal, S.S., *Microvascular recruitment in hamster striated muscle: role for conducted vasodilation*. *Am J Physiol*, 1991. 261(1 Pt 2): p. H181-189.
83. Segal, S.S. and B.R. Duling, *Communication between feed arteries and microvessels in hamster striated muscle: segmental vascular responses are functionally coordinated*. *Circ Res*, 1986. 59(3): p. 283-290.
84. Moore, A.W., S.E. Bearden, and S.S. Segal, *Regional activation of rapid onset vasodilatation in mouse skeletal muscle: regulation through alpha-adrenoreceptors*. *J Physiol*, 2010. 588(Pt 17): p. 3321-3331.
85. Ngai, A.C., et al., *Postischemic augmentation of conducted dilation in cerebral arterioles*. *Stroke*, 2007. 38(1): p. 124-130.
86. Iadecola, C., et al., *Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex*. *J Neurophysiol*, 1997. 78(2): p. 651-659.

87. Chen, Y.M., et al., *Magnitude of TGF-initiated nephron-nephron interactions is increased in SHR*. Am J Physiol, 1995. 269(2 Pt 2): p. F198-204.
88. Steinhausen, M., et al., *Electrically induced vasomotor responses and their propagation in rat renal vessels in vivo*. J Physiol, 1997. 505 (Pt 2): p. 493-501.
89. Gustafsson, F. and N.H. Holstein-Rathlou, *Angiotensin II modulates conducted vasoconstriction to norepinephrine and local electrical stimulation in rat mesenteric arterioles*. Cardiovasc Res, 1999. 44(1): p. 176-184.
90. Fazekas, A., et al., *Effect of nitric oxide inhibition on capsaicin-elicited vasodilation in the rat oral circulation*. Res Exp Med (Berl), 1994. 194(6): p. 357-365.
91. Lohinai, Z., et al., *Nitric oxide synthase containing nerves in the cat and dog dental pulp and gingiva*. Neurosci Lett, 1997. 227(2): p. 91-94.
92. Gyurkovics, M., et al., *Venodilatory effect of vascular endothelial growth factor on rat gingiva*. J Periodontol, 2009. 80(9): p. 1518-1523.
93. Lohinai, Z., et al., *Evidence for the role of nitric oxide in the circulation of the dental pulp*. J Dent Res, 1995. 74(8): p. 1501-1506.
94. Shimada, S., et al., *Contribution of nitrenergic nerve in canine gingival reactive hyperemia*. J Clin Biochem Nutr, 2015. 56(2): p. 98-104.
95. Omori, Y., S.S. Takahashi, and K. Todoki, *Role of nitric oxide in post-ischemic gingival hyperemia in anesthetized dogs*. Redox Rep, 2002. 7(5): p. 300-303.
96. Lohinai, Z., et al., *Evidence for reactive nitrogen species formation in the gingivomucosal tissue*. J Dent Res, 2001. 80(2): p. 470-475.
97. Nishikawa, T., et al., *Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats*. J Clin Periodontol, 2012. 39(4): p. 342-349.
98. Lohinai, Z., et al., *Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat*. Br J Pharmacol, 1998. 123(3): p. 353-360.
99. Lucarini, G., et al., *Uncoupling of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Gingival Tissue of Type 2 Diabetic Patients*. Inflammation, 2016. 39(2): p. 632-642.

100. Kempainen, P., et al., *Differences between tooth stimulation and capsaicin-induced neurogenic vasodilatation in human gingiva*. J Dent Res, 2003. 82(4): p. 303-307.
101. Briers, J.D. and S. Webster, *Laser speckle contrast analysis (LASCA): a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow*. J Biomed Opt, 1996. 1(2): p. 174-179.
102. Molnar, E., et al., *Assessment of the test-retest reliability of human gingival blood flow measurements by Laser Speckle Contrast Imaging in a healthy cohort*. Microcirculation, 2018. 25(2).
103. Kanao, M., et al., *Comparison of plaque accumulation and soft-tissue blood flow with the use of full-arch implant-supported fixed prostheses with mucosal surfaces of different materials: a randomized clinical study*. Clin Oral Implants Res, 2013. 24(10): p. 1137-1143.
104. Sveen, K., *Effect of the addition of a vasoconstrictor to local anesthetic solution on operative and postoperative bleeding, analgesia and wound healing*. Int J Oral Surg, 1979. 8(4): p. 301-306.
105. Gores, R.J., R.Q. Royer, and F.D. Mann, *Blood loss during operation for multiple extraction with alveoloplasty and other oral surgical procedures*. J Oral Surg (Chic), 1955. 13(4): p. 299-306.
106. Tanaka, E., et al., *Lidocaine Concentration in Oral Tissue by the Addition of Epinephrine*. Anesth Prog, 2016. 63(1): p. 17-24.
107. Gangarosa, L.P. and F.J. Halik, *A clinical evaluation of local anaesthetic solutions containing graded epinephrine concentrations*. Arch Oral Biol, 1967. 12(5): p. 611-621.
108. Aberg, G., *Studies on the duration of local anesthesia: a possible mechanism for the prolonging effect of "vasoconstrictors" on the duration of infiltration anesthesia*. Int J Oral Surg, 1980. 9(2): p. 144-147.
109. Fazekas, A., et al., *Effects of pre-soaked retraction cords on the microcirculation of the human gingival margin*. Oper Dent, 2002. 27(4): p. 343-348.
110. Csillag, M., et al., *Dose-related effects of epinephrine on human gingival blood flow and crevicular fluid production used as a soaking solution for chemo-mechanical tissue retraction*. J Prosthet Dent, 2007. 97(1): p. 6-11.

111. Kennedy, W.F., Jr., et al., *Cardiorespiratory effects of epinephrine when used in regional anesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1966. 23: p. 320-333.
112. Donovan, T.E., B.K. Gandara, and H. Nemetz, *Review and survey of medicaments used with gingival retraction cords*. J Prosthet Dent, 1985. 53(4): p. 525-531.
113. Chamberlain, T.M., et al., *Systemic effects of an intraosseous injection of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine*. Gen Dent, 2000. 48(3): p. 299-302.
114. Karm, M.H., et al., *Comparative evaluation of the efficacy, safety, and hemostatic effect of 2% lidocaine with various concentrations of epinephrine*. J Dent Anesth Pain Med, 2018. 18(3): p. 143-149.
115. Myers, R.R. and H.M. Heckman, *Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine*. Anesthesiology, 1989. 71(5): p. 757-762.
116. Ekong, R., et al., *Plasmodium falciparum: effects of phaeanthine, a naturally-occurring bisbenzylisoquinoline alkaloid, on chloroquine-resistant and -sensitive parasites in vitro, and its influence on chloroquine activity*. Ann Trop Med Parasitol, 1991. 85(2): p. 205-213.
117. Skoglund, L.A. and L. Jorkjend, *Postoperative pain experience after gingivectomies using different combinations of local anaesthetic agents and periodontal dressings*. J Clin Periodontol, 1991. 18(3): p. 204-209.
118. Jorkjend, L. and L.A. Skoglund, *Infiltrated lidocaine 2% with epinephrine 1:80,000 causes more postoperative pain than lidocaine 2% after oral soft tissue surgery*. Anesth Prog, 1999. 46(2): p. 71-76.
119. Kostić, I., et al., *The rabbit gingival tissue response to retraction liquids and tetrahydrozoline*. Vojnosanit Pregl, 2014. 71(1): p. 46-51.
120. Harrison, J.D., *Effect of retraction materials on the gingival sulcus epithelium*. J Prosthet Dent, 1961. 11(3): p. 514-521.
121. Løe, H. and J. Silness, *Tissue reactions to string packs used in fixed restorations*. J Prosthet Dent, 1963. 13(2): p. 318-323.
122. Nowakowska, D., et al., *In vitro effects of vasoconstrictive retraction agents on primary human gingival fibroblasts*. Exp Ther Med, 2020. 19(3): p. 2037-2044.
123. Caffesse, R.G., W.A. Castelli, and C.E. Nasjleti, *Vascular response to modified Widman flap surgery in monkeys*. J Periodontol, 1981. 52(1): p. 1-7.

124. Sheikh, R., et al., *Hypoperfusion in response to epinephrine in local anaesthetics: Investigation of dependence on epinephrine concentration, spread of hypoperfusion and time to maximal cutaneous vasoconstriction*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017. 70(3): p. 322-329.
125. Ahn, J. and M.A. Pogrel, *The effects of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine on pulpal and gingival blood flow*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. 85(2): p. 197-202.
126. Ketabi, M. and R.S. Hirsch, *The effects of local anesthetic containing adrenaline on gingival blood flow in smokers and non-smokers*. J Clin Periodontol, 1997. 24(12): p. 888-892.
127. Retzepi, M., M. Tonetti, and N. Donos, *Gingival blood flow changes following periodontal access flap surgery using laser Doppler flowmetry*. J Clin Periodontol, 2007. 34(5): p. 437-443.
128. Molnar, B., et al., *Assessment of Palatal Mucosal Wound Healing Following Connective-Tissue Harvesting by Laser Speckle Contrast Imaging: An Observational Case Series Study*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2019. 39(2): p. e64-e70.
129. Fazekas, R., et al., *A Novel Approach to Monitoring Graft Neovascularization in the Human Gingiva*. J Vis Exp, 2019(143): p. e58535.
130. Fazekas, R., et al., *Blood flow kinetics of a xenogeneic collagen matrix following a vestibuloplasty procedure in the human gingiva-An explorative study*. Oral Dis, 2019. 25(7): p. 1780-1788.
131. Fazekas, R., et al., *A proposed method for assessing the appropriate timing of early implant placements: a case report*. J Oral Implantol, 2018.
132. Nazir, M.A., *Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention*. Int J Health Sci (Qassim), 2017. 11(2): p. 72-80.
133. Zoellner, H., C.C. Chapple, and N. Hunter, *Microvasculature in gingivitis and chronic periodontitis: disruption of vascular networks with protracted inflammation*. Microsc Res Tech, 2002. 56(1): p. 15-31.
134. Scannapieco, F.A., *Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease?* Compend Contin Educ Dent, 2004. 25(7 Suppl 1): p. 16-25.

135. Molnár, E., et al., *Assessment of heat provocation tests on the human gingiva: the effect of periodontal disease and smoking*. Acta Physiol Hung, 2015. 102(2): p. 176-188.
136. Hock, J., *Vascular morphology in noninflamed healed gingiva of dogs*. J Clin Periodontol, 1979. 6(1): p. 37-44.
137. Gleissner, C., et al., *Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry*. J Periodontol, 2006. 77(10): p. 1762-1771.
138. Soderholm, G. and J. Egelberg, *Morphological changes in gingival blood vessels during developing gingivitis in dogs*. J Periodontal Res, 1973. 8(1): p. 16-20.
139. Fristad, I., et al., *Effect of inferior alveolar nerve axotomy on immune cells and nerve fibres in young rat molars*. Arch Oral Biol, 1995. 40(11): p. 1053-1062.
140. Ohkubo, T., et al., *Role of substance P in neurogenic inflammation in the rat incisor pulp and the lower lip*. Arch Oral Biol, 1993. 38(2): p. 151-158.
141. Kerezoudis, N.P., et al., *Inhibitory influence of sympathetic nerves on afferent nerve-induced extravasation in the rat incisor pulp upon direct electrical stimulation of the tooth*. Arch Oral Biol, 1993. 38(6): p. 483-490.
142. Poradzka, A., et al., *Clinical aspects of fungal infections in diabetes*. Acta Pol Pharm, 2013. 70(4): p. 587-596.
143. Vapaatalo, H. and E. Mervaala, *Clinically important factors influencing endothelial function*. Med Sci Monit, 2001. 7(5): p. 1075-1085.
144. Jaap, A.J., A.C. Shore, and J.E. Tooke, *Relationship of insulin resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycaemia*. Diabetologia, 1997. 40(2): p. 238-243.
145. Geerlings, S.E. and A.I. Hoepelman, *Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM)*. FEMS Immunol Med Microbiol, 1999. 26(3-4): p. 259-265.
146. Tsilibary, E.C., *Microvascular basement membranes in diabetes mellitus*. J Pathol, 2003. 200(4): p. 537-546.
147. Vracko, R. and E.P. Benditt, *Capillary basal lamina thickening. Its relationship to endothelial cell death and replacement*. J Cell Biol, 1970. 47(1): p. 281-285.
148. Lenasi, H., *Microcirculation Revisited*. Chapter 2 The Morphology, Physiology and Pathophysiology of Coronary Microcirculation, ed. D.A. Fonseca, P.E. Antunes, and M.D. Cotrim. 2016. p. 15-47.

149. Messner, B. and D. Bernhard, *Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. 34(3): p. 509-515.
150. Celermajer, D.S., et al., *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet*, 1992. 340(8828): p. 1111-1115.
151. Huxley, V.H. and S.S. Kemp, *Sex-Specific Characteristics of the Microcirculation*. *Adv Exp Med Biol*, 2018. 1065: p. 307-328.
152. Conrad, S.M., et al., *Patients' perception of recovery after third molar surgery*. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999. 57(11): p. 1288-94; discussion 1295-1296.
153. Phillips, C., et al., *Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003. 61(12): p. 1436-1448.
154. Benediktsdottir, I.S., et al., *Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004. 97(4): p. 438-446.
155. Adeyemo, W.L., A.L. Ladeinde, and M.O. Ogunlewe, *Clinical evaluation of post-extraction site wound healing*. *J Contemp Dent Pract*, 2006. 7(3): p. 40-49.
156. Engeland, C.G., et al., *Mucosal wound healing: the roles of age and sex*. *Arch Surg*, 2006. 141(12): p. 1193-1197; discussion 1198.
157. Rizzoni, D., et al., *Vascular Aging and Disease of the Small Vessels*. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2019. 26(3): p. 183-189.
158. Koga, T., et al., *Age-related changes in P2-purinergic receptors on vascular smooth muscle and endothelium*. *Hypertension*, 1992. 19(3): p. 286-289.
159. Chinellato, A., et al., *Aortic response to relaxing agents in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits of different age*. *Atherosclerosis*, 1991. 89(2-3): p. 223-230.
160. Kao, R.T., M.C. Fagan, and G.J. Conte, *Thick vs. thin gingival biotypes: a key determinant in treatment planning for dental implants*. *J Calif Dent Assoc*, 2008. 36(3): p. 193-198.

161. Claffey, N. and D. Shanley, *Relationship of gingival thickness and bleeding to loss of probing attachment in shallow sites following nonsurgical periodontal therapy*. J Clin Periodontol, 1986. 13(7): p. 654-657.
162. Cosyn, J., et al., *Regenerative periodontal therapy of infrabony defects using minimally invasive surgery and a collagen-enriched bovine-derived xenograft: a 1-year prospective study on clinical and aesthetic outcome*. J Clin Periodontol, 2012. 39(10): p. 979-986.
163. Anderegg, C.R., D.G. Metzler, and B.K. Nicoll, *Gingiva thickness in guided tissue regeneration and associated recession at facial furcation defects*. J Periodontol, 1995. 66(5): p. 397-402.
164. Hwang, D. and H.L. Wang, *Flap thickness as a predictor of root coverage: a systematic review*. J Periodontol, 2006. 77(10): p. 1625-1634.
165. Arora, R., et al., *Evaluation of supracrestal gingival tissue after surgical crown lengthening: a 6-month clinical study*. J Periodontol, 2013. 84(7): p. 934-940.
166. Evans, C.D. and S.T. Chen, *Esthetic outcomes of immediate implant placements*. Clin Oral Implants Res, 2008. 19(1): p. 73-80.
167. Maroso, F.B., et al., *Correlation between gingival thickness and gingival recession in humans*. Acta Odontol Latinoam, 2015. 28(2): p. 162-166.
168. Fu, J.H., et al., *Tissue biotype and its relation to the underlying bone morphology*. J Periodontol, 2010. 81(4): p. 569-574.
169. Fischer, K.R., et al., *Gingival biotype revisited-novel classification and assessment tool*. Clin Oral Investig, 2018. 22(1): p. 443-448.
170. Olsson, M. and J. Lindhe, *Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors*. J Clin Periodontol, 1991. 18(1): p. 78-82.
171. Le, N.M., et al., *A noninvasive imaging and measurement using optical coherence tomography angiography for the assessment of gingiva: An in vivo study*. J Biophotonics, 2018. 11(12): p. e201800242.
172. Manjunath, R.G., A. Rana, and A. Sarkar, *Gingival Biotype Assessment in a Healthy Periodontium: Transgingival Probing Method*. J Clin Diagn Res, 2015. 9(5): p. ZC66-69.
173. Gobbato, L., et al., *Analysis of the shapes of maxillary central incisors in a Caucasian population*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2012. 32(1): p. 69-78.

174. Kan, J.Y., et al., *Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans*. J Periodontol, 2003. 74(4): p. 557-562.
175. Eghbali, A., et al., *The gingival biotype assessed by experienced and inexperienced clinicians*. J Clin Periodontol, 2009. 36(11): p. 958-963.
176. Kan, J.Y., et al., *Gingival biotype assessment in the esthetic zone: visual versus direct measurement*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2010. 30(3): p. 237-243.
177. Fischer, K.R., et al., *On the relationship between gingival biotypes and gingival thickness in young Caucasians*. Clin Oral Implants Res, 2015. 26(8): p. 865-869.
178. Esfahrood, Z.R., M. Kadkhodazadeh, and M.R. Talebi Ardakani, *Gingival biotype: a review*. Gen Dent, 2013. 61(4): p. 14-17.
179. Kolliyavar, B., S. Setty, and S.L. Thakur, *Determination of thickness of palatal mucosa*. J Indian Soc Periodontol, 2012. 16(1): p. 80-83.
180. Bednarz, W. and A. Zielińska, *Ultrasonic Biometer and Its Usage in an Assessment of Periodontal Soft Tissue Thickness and Comparison of its Measurement Accuracy with a Bone Sounding Method*. Dent. Med. Probl., 2011. 48(4): p. 481-489.
181. Januario, A.L., M. Barriviera, and W.R. Duarte, *Soft tissue cone-beam computed tomography: a novel method for the measurement of gingival tissue and the dimensions of the dentogingival unit*. J Esthet Restor Dent, 2008. 20(6): p. 366-373; discussion 374.
182. Eghbali, A., et al., *Ultrasonic Assessment of Mucosal Thickness around Implants: Validity, Reproducibility, and Stability of Connective Tissue Grafts at the Buccal Aspect*. Clin Implant Dent Relat Res, 2016. 18(1): p. 51-61.
183. Muller, H.P., N. Schaller, and T. Eger, *Ultrasonic determination of thickness of masticatory mucosa: a methodologic study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999. 88(2): p. 248-253.
184. Tsiolis, F.I., I.G. Needleman, and G.S. Griffiths, *Periodontal ultrasonography*. J Clin Periodontol, 2003. 30(10): p. 849-854.
185. Bednarz, W. and A. Zielińska, *Ultrasonic Biometer and Its Usage in an Assessment of Periodontal Soft Tissue Thickness and Comparison of its Measurement Accuracy with a Bone Sounding Method*. Dental and Medical Problems, 2011. 48(4): p. 481-489.

186. Bednarz, W., *The thickness of periodontal soft tissue ultrasonic examination—current possibilities and perspectives*. Dent. Med. Probl, 2011. 48(3): p. 303-310.
187. Bednarz, W., et al., *Augmentation of the hard palate thin masticatory mucosa in the potential connective tissue donor sites using two collagen materials-Clinical and histological comparison*. Ann Anat, 2016. 208: p. 78-84.
188. Muntner, P., et al., *Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Hypertension, 2019. 73(5): p. e35-e66.
189. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*. Circulation, 2005. 111(5): p. 697-716.
190. Jakobsson, A. and G.E. Nilsson, *Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry*. Med Biol Eng Comput, 1993. 31(3): p. 301-307.
191. 5725-1:1944, I. ISO 5725-1:1994(en), *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results* " Part 1: General principles and definitions. 2020 2020. 07. 25.]; Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5725:-1:ed-1:v1:en>.
192. Alves, P.H.M., et al., *Measurement properties of gingival biotype evaluation methods*. Clin Implant Dent Relat Res, 2018.
193. Hamlett, A., et al., *Mixed models for assessing correlation in the presence of replication*. J Air Waste Manag Assoc, 2003. 53(4): p. 442-450.
194. Tew, G.A., et al., *Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function*. Microvasc Res, 2011. 82(3): p. 326-332.
195. Evans, J.D., *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. 1996, Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co.
196. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res, 1999. 8(2): p. 135-160.

197. Loe, H. and J. Silness, *Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity*. Acta Odontol Scand, 1963. 21: p. 533-551.
198. Kloukos, D., et al., *Gingival thickness assessment at the mandibular incisors with four methods: A cross-sectional study*. J Periodontol, 2018. 89(11): p. 1300-1309.
199. Muller, H.P., et al., *Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes*. J Clin Periodontol, 2000. 27(9): p. 621-626.
200. Savitha, B. and K.L. Vandana, *Comparative assesment of gingival thickness using transgingival probing and ultrasonographic method*. Indian J Dent Res, 2005. 16(4): p. 135-139.
201. Younes, F., et al., *Relationship between buccal bone and gingival thickness revisited using non-invasive registration methods*. Clin Oral Implants Res, 2015.
202. Schulze, R.K., D. Curic, and B. d'Hoedt, *B-mode versus A-mode ultrasonographic measurements of mucosal thickness in vivo*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002. 93(1): p. 110-117.
203. Lohinai, Z. *A sulcus gingivális és a sulcusnedv betegségek patofiziológiája*. 2014 [cited 2020 16. 06. 2020.]; Available from: https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0095_fogaszat_magyar/ch01s24.html.
204. Muller, H.P., K.M. Barrieshi-Nusair, and E. Kononen, *Repeatability of ultrasonic determination of gingival thickness*. Clin Oral Investig, 2007. 11(4): p. 439-442.
205. Slak, B., et al., *Assessment of gingival thickness using an ultrasonic dental system prototype: A comparison to traditional methods*. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 2015. 199: p. 98-103.
206. De Rouck, T., et al., *The gingival biotype revisited: transparency of the periodontal probe through the gingival margin as a method to discriminate thin from thick gingiva*. J Clin Periodontol, 2009. 36(5): p. 428-433.
207. Zawawi, K.H., S.M. Al-Harathi, and M.S. Al-Zahrani, *Prevalence of gingival biotype and its relationship to dental malocclusion*. Saudi Med J, 2012. 33(6): p. 671-675.
208. Shah, R., N.K. Sowmya, and D.S. Mehta, *Prevalence of gingival biotype and its relationship to clinical parameters*. Contemp Clin Dent, 2015. 6(Suppl 1): p. S167-171.

209. Frost, N.A., et al., *Periodontal Biotype: Gingival Thickness as It Relates to Probe Visibility and Buccal Plate Thickness*. J Periodontol, 2015. 86(10): p. 1141-1149.
210. Smit, B., et al., *Hyperoxia does not directly affect vascular tone in isolated arteries from mice*. PLoS One, 2017. 12(8): p. e0182637.
211. Sayed, N., et al., *Nitroglycerin-induced S-nitrosylation and desensitization of soluble guanylyl cyclase contribute to nitrate tolerance*. Circ Res, 2008. 103(6): p. 606-614.
212. Segal, S.S., *Regulation of blood flow in the microcirculation*. Microcirculation, 2005. 12(1): p. 33-45.
213. Rubanyi, G.M., J.C. Romero, and P.M. Vanhoutte, *Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor*. Am J Physiol, 1986. 250(6 Pt 2): p. H1145-1149.
214. Segal, S.S. and T.O. Neild, *Conducted depolarization in arteriole networks of the guinea-pig small intestine: effect of branching of signal dissipation*. J Physiol, 1996. 496 (Pt 1): p. 229-244.
215. Delashaw, J.B. and B.R. Duling, *Heterogeneity in conducted arteriolar vasomotor response is agonist dependent*. Am J Physiol, 1991. 260(4 Pt 2): p. H1276-1282.
216. Mormann, W., C. Meier, and A. Firestone, *Gingival blood circulation after experimental wounds in man*. J Clin Periodontol, 1979. 6(6): p. 417-424.
217. Mormann, W. and S.G. Ciancio, *Blood supply of human gingiva following periodontal surgery. A fluorescein angiographic study*. J Periodontol, 1977. 48(11): p. 681-692.
218. Cohen, K.D., B.R. Berg, and I.H. Sarelius, *Remote arteriolar dilations in response to muscle contraction under capillaries*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. 278(6): p. H1916-923.
219. Retzepi, M., M. Tonetti, and N. Donos, *Comparison of gingival blood flow during healing of simplified papilla preservation and modified Widman flap surgery: a clinical trial using laser Doppler flowmetry*. J Clin Periodontol, 2007. 34(10): p. 903-911.

220. Tatarakis, N., et al., *Blood flow changes using a 3D xenogeneic collagen matrix or a subepithelial connective tissue graft for root coverage procedures: a pilot study*. Clin Oral Investig, 2018. 22(4): p. 1697-1705.
221. Gao, Z.M., et al., *Role of the NO/cGMP pathway in postoperative vasodilation in perforator flaps*. J Reconstr Microsurg, 2015. 31(2): p. 107-112.
222. De Saint Blanquat, G., Y. Lamboeuf, and R. Derache, *Effects of ethanol on the secretion and mucosal blood flow of a denervated gastric pouch in the dog*. Eur J Pharmacol, 1975. 34(1): p. 219-222.
223. Regan, T.J., *Regional circulatory responses to alcohol and its congeners*. Fed Proc, 1982. 41(8): p. 2438-2442.
224. Billinger, M., et al., *Collateral and collateral-adjacent hyperemic vascular resistance changes and the ipsilateral coronary flow reserve. Documentation of a mechanism causing coronary steal in patients with coronary artery disease*. Cardiovasc Res, 2001. 49(3): p. 600-608.
225. Aydin, M.A. and M.E. Mavili, *Examining microcirculation improves the angiosome theory in explaining the delay phenomenon in a rabbit model*. J Reconstr Microsurg, 2003. 19(3): p. 187-194.
226. Segal, S.S., *Communication Among Endothelial and Smooth Muscle Cells Coordinates Blood Flow Control During Exercise*. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1992.7.4.152>, 1992. 7(4): p. 152-156.
227. Nichols, P.J., *Penetration of adrenaline through the skin*. Ann Phys Med, 1954. 2(2): p. 44-47.
228. Draper, D.O., M. Coglianese, and C. Castel, *Absorption of iontophoresis-driven 2% lidocaine with epinephrine in the tissues at 5 mm below the surface of the skin*. J Athl Train, 2011. 46(3): p. 277-281.
229. Iredahl, F., et al., *Non-Invasive Measurement of Skin Microvascular Response during Pharmacological and Physiological Provocations*. PLoS One, 2015. 10(8): p. e0133760.
230. Squier, C.A., *The permeability of oral mucosa*. Crit Rev Oral Biol Med, 1991. 2(1): p. 13-32.
231. Hand, A.R. and M.E. Frank, *Fundamentals of Oral Histology and Physiology*. 2015: Wiley.

232. Groeger, S. and J. Meyle, *Oral Mucosal Epithelial Cells*. Front Immunol, 2019. 10: p. 208.
233. Griffiths, G.S., *Formation, collection and significance of gingival crevice fluid*. Periodontol 2000, 2003. 31: p. 32-42.
234. Del Fabbro, M., et al., *Fluid dynamics of gingival tissues*. J Periodontal Res, 1998. 33(6): p. 328-334.
235. Squier, C.A., P. Cox, and B.K. Hall, *Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol*. J Oral Pathol, 1986. 15(5): p. 276-279.
236. Squier, C.A. and C.A. Lesch, *Penetration pathways of different compounds through epidermis and oral epithelia*. J Oral Pathol, 1988. 17(9-10): p. 512-516.
237. Clarke, N.G., B.C. Shephard, and R.S. Hirsch, *The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1981. 52(6): p. 577-582.
238. Drew, G.M. and S.B. Whiting, *Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo*. Br J Pharmacol, 1979. 67(2): p. 207-215.
239. Langer, S.Z., *Presynaptic regulation of the release of catecholamines*. Pharmacol Rev, 1980. 32(4): p. 337-362.
240. Kawaai, H., et al., *Dexmedetomidine decreases the oral mucosal blood flow*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. 51(8): p. 928-931.
241. Kerémi, B., et al., *Role of Adrenergic Receptors in Gingival Blood Flow Regulation*. J Dent Res, 2005. 84(Spec. Issue B).
242. Segal, S.S., D.G. Welsh, and D.T. Kurjiaka, *Spread of vasodilatation and vasoconstriction along feed arteries and arterioles of hamster skeletal muscle*. J Physiol, 1999. 516 (Pt 1): p. 283-291.
243. Joyner, W.L., et al., *Adrenergic neurons: are they present on microvessels in cheek pouches of hamsters?* Microvasc Res, 1983. 26(1): p. 27-35.
244. Segal, S.S., D.N. Damon, and B.R. Duling, *Propagation of vasomotor responses coordinates arteriolar resistances*. Am J Physiol, 1989. 256(3 Pt 2): p. H832-837.
245. Xia, J. and B.R. Duling, *Electromechanical coupling and the conducted vasomotor response*. Am J Physiol, 1995. 269(6 Pt 2): p. H2022-2030.

246. Welsh, D.G. and S.S. Segal, *Endothelial and smooth muscle cell conduction in arterioles controlling blood flow*. Am J Physiol, 1998. 274(1): p. H178-86.
247. Izumi, H., *Nervous control of blood flow in the orofacial region*. Pharmacol Ther, 1999. 81(2): p. 141-161.
248. Szabo, E., et al., *Hypothalamic Neuropeptides in the Autonomic Innervation of Gingiva and Lip*. J Transl Neurosci, 2016. 1(1).
249. Duling, B.R. and R.M. Berne, *Propagated vasodilation in the microcirculation of the hamster cheek pouch*. Circ Res, 1970. 26(2): p. 163-170.
250. Davis, M.A., S.M. Kazmi, and A.K. Dunn, *Imaging depth and multiple scattering in laser speckle contrast imaging*. J Biomed Opt, 2014. 19(8): p. 086001.

10 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1 Disszertációhoz kapcsolódó

- 1) **Gánti Bernadett**, Bednarz Wojciech, Kőműves Karolina, Vág János
Reproducibility of the PIROP ultrasonic biometer for gingival thickness measurements
JOURNAL OF ESTHETIC AND RESTORATIVE DENTISTRY 31: 3 pp. 263-267. (2019)
Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos
IF: 1,786

- 2) **Gánti Bernadett**, Molnár Eszter, Fazekas Réka, Mikecs Barbara, Lohinai Zsolt, Mikó Sándor, Vág János
Evidence of spreading vasodilation in the human gingiva evoked by nitric oxide
JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH 54: 5 pp. 499-505. (2019)
Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos
IF: 2,926

10.2Független publikációk

- 1) Fazekas Réka, Molnár Bálint, Kőhidai László, Láng Orsolya, Molnár Eszter, **Gánti Bernadett**, Michailovits Georgina, Windisch Péter, Vág János
Blood flow kinetics of a xenogeneic collagen matrix following a vestibuloplasty procedure in the human gingiva-An explorative study
ORAL DISEASES 25: 7 pp. 1780-1788. (2019)
Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos
IF: 2,613

- 2) Gyurkovics M, Barta A, Bartha K, Bíró ÁB, Döbrentey Zs, Fazekas R, **Gánti B.** Gyórfi A, Herczegh A, Jelencsics D, Kis P, Komora P, Mikó S, Nagy Zs, Pataky G, Sági B, Szabó E, Tóth Zs

A fogorvoslás fejlődése az elmúlt 20 évben

ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 20: 1. ksz. pp. 18-28. (2013)

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk)/Tudományos.

- 3) Kálló K, **Gánti B**, Kerémi B, Stiedl P, Nagy Á, Varga G, Nagy K
Patkány fogbél eredetű őssejtek tenyésztése és differenciáltatása szövetépítési kutatások megalapozására
FOGORVOSI SZEMLE 107: 2 pp. 43-49. (2014)
Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos
- 4) Molnar Balint, Molnar Eszter, Fazekas Reka, **Ganti Bernadett**, Mikecs Barbara, Vag Janos
Assessment of Palatal Mucosal Wound Healing Following Connective-Tissue Harvesting by Laser
Speckle Contrast Imaging: An Observational Case Series Study
INTERNATIONAL JOURNAL OF PERIODONTICS & RESTORATIVE DENTISTRY 39: 2 pp. E64-E70. (2019)
Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos
IF: 1,513

11 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatásokhoz támogatást biztosított az Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (K112364), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (KFI_16-1-2017-0409) és az Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program (EFOP-3.6.2-16-2017-00006).

A munkámhoz való segítséget elsősorban témavezetőmnek, **Dr. Vág János** docens úrnak szeretném megköszönni, aki nagy szakmai tudásával, iránymutatásaival idejét nem kímélve segítette a vizsgálatokat.

Hallgató korom óta támogatott **Dr. Kerémi Beáta** a tudományos tevékenységemben is, aki nélkül a talán sosem mélyedtem volna el a kutatás rejtelmeiben és ezért külön hálával tartozom.

Szeretném megköszönni a **Konzerváló Fogászati Klinika** igazgatójának, **Dr. Tóth Zsuzsanna** docens asszonynak, hogy helyet és lehetőséget biztosított a kutatásokhoz, valamint a klinika összes munkatársának, akik közül szeretném kiemelni **Dr. Jelencsics Dávidot** és **Kalotsa Barbarát**, akik hozzájárultak a doktori munkámhoz támogatásukkal és segítségükkel. Köszönettel tartozom a tudományos diákköri tevékenységben részt vevő hallgatóknak, elsősorban **Kómúves Karolinának** és **Fekete Ádámnak**.

Szeretném megköszönni a kutatócsoportnak a hozzájárulását, akiknek az önzetlen segítségére bármikor és bármiben lehetett számítani: **Dr. Lohinai Zsoltnak**, **Dr. Fazekas Rékának**, **Dr. Molnár Eszternek** és **Dr. Mikecs Barbarának**.

Végül, de nem utolsó sorban nagyon hálás vagyok a **Családomnak**, **Szüleimnek**, **Férjemnek** és **Testvéreimnek** a sok biztatásért és segítségért, amit Tőlük kaptam.