

# Az érleszorítás hatása a gingivára és a periimplantaris mucosára

Doktori értekezés

**Dr. Mikecs Barbara**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vág János, DMD, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Varga Renáta, MD, DMD, Ph.D.

Dr. Végh Dániel, DMD, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerber Gábor, DMD, Ph.D., egyetemi docens

Tagok: Dr. Gera István, DMD, CSc, professor emeritus

Dr. Rakonczay Zoltán, DSc, professor emeritus

Budapest  
2022

## Tartalomjegyzék

<b>1. Rövidítések jegyzéke</b> .....	5
<b>2. Bevezetés</b> .....	7
<b>2.1. A humán gingiva morfológiája</b> .....	8
<b>2.2.1. A humán gingiva mikrocirkulációja</b> .....	9
<b>2.3. A fogak körüli szövetek és a periimplantaris mucosa közötti különbségek</b> .....	11
<b>2.4. Az implantátum fejek anyagtana</b> .....	13
<b>2.4.1. Titán</b> .....	13
<b>2.4.2. Cirkónium-dioxid</b> .....	14
<b>2.5. Az implantátum fej anyagok közti biológiai különbségek</b> .....	15
<b>2.5.1. Bakteriális adhézio</b> .....	15
<b>2.5.2. Periimplantaris lágyszövetek adhézioja</b> .....	17
<b>2.5.3. Klinikai eredmények (esztétika, tasakmélység, ínygyulladás, ínyrecesszió, marginális csontszint)</b> .....	18
<b>2.5.4. Az implantátum fej és test közötti kapcsolat hatása a titán részecskék oldódására</b> .....	20
<b>2.6. Az érhalózat különbségei a fogak és az implantátumok körüli szövetekben</b> .....	21
<b>2.7. Véráramlás mérések a periimplantaris mucosában humán vizsgálatok során</b> .....	22
<b>2.8. A reaktív hyperemia élettana</b> .....	24
<b>2.9. A stimulált hyperemia vizsgálata gingivában</b> .....	27
<b>3. Célkitűzések</b> .....	33
<b>4. Módszerek</b> .....	34
<b>4.1. Általános leírás</b> .....	34
<b>4.1.1. A vizsgálatban résztvevő páciensek</b> .....	34
<b>4.1.2. Fotódokumentáció</b> .....	35
<b>4.1.3. Vérnyomásmérés</b> .....	35
<b>4.1.4. Sulcusváladék mérése</b> .....	35

4.1.5. Klinikai paraméterek mérése .....	36
4.1.6. Ínyvastagság mérése .....	37
4.1.7. A véráramlás mérések általános leírása .....	39
4.1.8. Az adatok elemzése .....	41
<b>4.2. Vizsgálatsorozat I: A humán gingiva vérellátásának és kollaterális hálózatának egyének és nemek közötti variabilitásának vizsgálata a terminális kisartériák szelektív leszorításával. ....</b>	<b>43</b>
4.2.1. A vizsgálatban résztvevő alanyok .....	43
4.2.2. A vizsgálat menete .....	43
4.2.3. A régiók (ROI-k) és idősávok (TOI-k) kijelölése .....	45
4.2.4. Biotípus meghatározása .....	46
4.2.5. Adatelemzés és statisztika .....	47
<b>4.3. Vizsgálatsorozat II: Érleszorítás hatása a parodontiumra és a periimplantaris mucosara: az implantátum fej anyagának hatása .....</b>	<b>50</b>
4.3.1. A vizsgálatban résztvevő alanyok .....	50
4.3.2. A vizsgálat menete .....	50
4.3.3. Kiértékelés.....	51
4.3.4. Statisztika .....	52
<b>5. Eredmények .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1. Vizsgálatsorozat I: A humán gingiva vérellátásának és kollaterális hálózatának egyéni és nemek közötti variabilitásának vizsgálata a terminális kisartériák szelektív leszorításával .....</b>	<b>54</b>
5.1.1. A leszorítás hatása az átlagos véráramlásra nőkben és férfiakban.....	54
5.1.2. Az ischaemia horizontális kiterjedése.....	57
5.1.3. Ischaemia egyéni varianciája.....	57
5.1.4. Az íny biotípusok eloszlása .....	61
<b>5.2. Vizsgálatsorozat II: Érleszorítás hatása a parodontiumra és a periimplantaris mucosara: az implantátum fej anyagának hatása .....</b>	<b>64</b>

5.2.1. Artériás középnyomás és pulzus értékek.....	64
5.2.2. A keratinizált gingiva szélessége .....	64
5.2.3. Sulcusváladék.....	65
5.2.4. Ínyvastagság.....	65
5.2.5. A gingiva és a periimplantaris mucosa nyugalmi véráramlása .....	65
5.2.6. A gingiva és a periimplantaris mucosa véráramlás változása PORH hatására	67
6. Megbeszélés.....	73
6.1. Vizsgálatsorozat I: A humán gingiva vérellátásának és kollaterális hálózatának egyének és nemek közötti variabilitásának vizsgálata a terminális kisartériák szelektív leszorításával .....	73
6.2. Vizsgálatsorozat II: Érleszorítás hatása a parodontiumra és a periimplantaris mucosara: az implantátum fej anyagának hatása .....	77
7. Következtetések.....	80
8. Összefoglalás .....	81
9. Summary.....	82
10. Irodalomjegyzék .....	83
11. A Jelölt publikációinak jegyzéke .....	104
11.1. Az értekezés részét képező publikációk .....	104
11.2. Az értekezés részét nem képező, kapcsolódó, egyéb publikációk .....	104
12. Köszönetnyilvánítás .....	106

**1. Rövidítések jegyzéke**

AASP	arteria alveolaris superior posterior
AIO	arteria infraorbitalis
AlCl <sub>3</sub>	alumínium-triklorid
ALS	arteria labialis superior
ASTM	American Society of Testing and Materials - Anyagok és Tesztelések Amerikai Társasága
AUC	area under curve, görbe alatti terület
BOP	bleeding on probing, szondázási vérzés
Ca <sup>2</sup>	kalcium
cAMP	ciklikus adenzin-monofoszfát
cGMP	ciklikus guanozin-monofoszfát
COX	ciklooxigenáz
Cp Ti	kereskedelmi tisztaságú titán
DM	diabetes mellitus
ER	ösztrogén receptor
eNOS	endothelialis nitrogén-monoxid szintáz
Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	vas-szulfát
FMD	flow mediated dilatation, áramlásfüggő vasodilatatio
GBF	gingival blood flow, véráramlás
GCF	gingival crevicular fluid, sulcusváladék
H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub>	hisztamin receptorok
Hgmm	higanymilliméter
K <sup>+</sup>	kálium
L-NAME	L-nitro-arginin-metilészter
LDF	Laser Doppler Flowmetry
LSCI	Laser Speckle Contrast Imager
LSI	Laser Speckle Imaging
LSPU	Laser Speckle Perfusion Unit
MAP	mean arterial pressure, artériás középnyomás
N	elemszám
nNOS	neuronális nitrogén-monoxid szintáz

NO	nitrogén-monoxid
O <sub>2</sub>	oxigén
PES	pink esthetic score, rózsaszín esztétika pontszám
PGI <sub>2</sub>	prosztaciklin
PS	periotron score
PORH	post occlusive reaktív hyperemia
Q	kvartilis
RH	reaktív hyperemia
ROI	region of interest, régió
SD	standard deviancia, szórás
SE	standard error of mean, az átlag standard hibája
Ti	titán
TOI	time of interest, időszáv
TZP	tetragonális cirkónium polikristály
Y-TZP	ittrium stabilizált tetragonális cirkónium polikristály
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ittrium-oxid
ZrO <sub>2</sub>	cirkónium-dioxid
11 fog	jobb felső nagymetsző
12 fog	jobb felső laterális metsző
7-NI	7-nitroindazol

## 2. Bevezetés

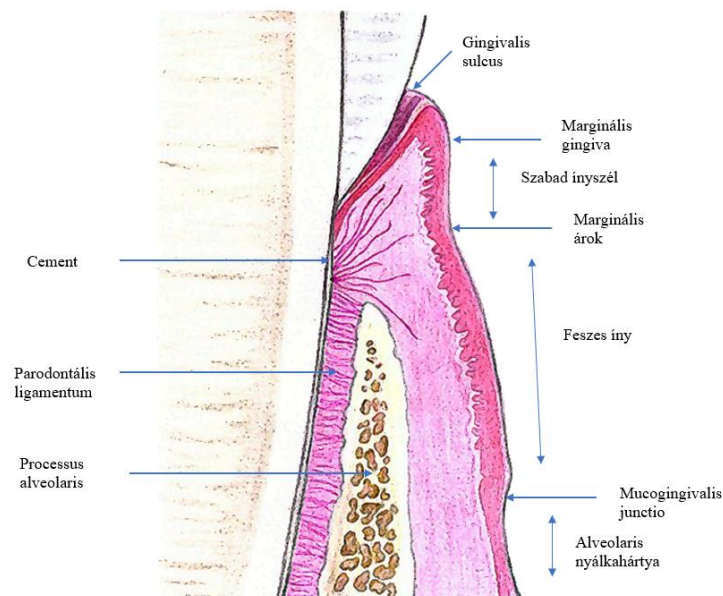
A véráramlás alapvető fontosságú az emberi szervezetben. Biztosítja a szövetek működéséhez szükséges oxigént, tápanyagokat, részt vesz a védekezésben szerepet játszó sejtek szállításában, gondoskodik a sebgyógyuláshoz szükséges anyagok, növekedési faktorok megfelelő helyre juttatásáról is. Csak úgy, mint a teljes emberi szervezetben található szövetek esetében, a humán gingiva integritása is a véráramlásnak köszönhetően valósul meg, nélküle nem működne megfelelően a sebgyógyulás és a különböző ingerek elleni védekezés sem. Épp ezért fontos a humán gingiva anatómiai viszonyainak ismerete, mivel az egyes sebészi beavatkozások kivitelezése, metszéstípusok elhelyezése befolyással lehet az angiogenesisre, ezáltal pedig a posztoperatív szövődményekre (1-5). Klinikai megfigyelések alapján, ha a lebenyképzés nem jár vertikális segédmetszéssel, akkor az kedvező hatással van a vérellátásra, illetve a sebgyógyulásra. Ezek a tényezők hozzájárulnak a megfelelő esztétikai eredményekhez és kisebb az esély a hegyszövet képződésre is (6-11). Ahhoz, hogy a szájüregben adekvát módon menjen végbe a sebgyógyulás, illetve hogy megérthessük, hogy az egyes patológiás körülmények során - például fogágybetegség, diabetes -, mi miért történik, nem elég a mikrocirkuláció anatómiáját és a nyugalmi véráramlást ismerni, hanem fel kell tárni annak funkcionalitását, különböző ingerekre történő válaszreakcióját is. Azonban az íny véráramlása és a patológiás állapotok közötti korreláció mérése félrevezető lehet. Például a gyulladás és az íny véráramlása közötti korreláció vitatott: egyes vizsgálatokban vagy magasabb (12, 13), vagy alacsonyabb (14), vagy nincs változás (15). Az ellentmondás hátterében az állhat, hogy több tényező is befolyásolja az íny nyugalmi véráramlását: mint például a hőmérséklet (16), a fogmosás (13), a cirkadián ritmus (17), a vérnyomás (18) és az életkor (19). A környezeti tényezők hatása kiküszöbölhető, ha nem a „nyugalmi” véráramlást vizsgáljuk, hanem az erek vasodilatator kapacitását határozzuk meg, pl.: reaktív hyperemia vagy hő teszt alkalmazásával (15, 20-23).

## 2.1. A humán gingiva morfológiája

A processus alveolarist fedő, a fogak cervicalis részét szorosan övező, a rágófunkcióhoz speciálisan adaptálódott nyálkahártyát gingivának nevezzük (1. ábra). Anatómiai, szövettani és funkcionális szempontból az íny két részre osztható: 1. szabad ínszél (gingiva marginalis) és 2. feszes íny (gingiva propria). A feszes íny a laza alveolaris nyálkahártyától a mucogingivalis junctioval határolódik el.

A szabad ínszél nem más, mint a sulcus gingivae külső fala. Megkülönböztetünk orális és vestibularis szabad ínszélt és interdentalis gingivát (interdentalis papilla). Ha a fogak között megfelelő kontaktpont található, akkor egészséges parodontium esetén a teljes kontaktpont alatti területet az ínypapilla tölti ki. Az interdentalis papillának van egy orális és egy vestibularis papilla része, valamint a két papilla rész között a papillákat összekötő konkáv terület, amelyet col areanak nevezünk.

A gingiva propria a szabad ínszél közvetlen folytatása. Kötőszöveti rostokkal szorosan tapad az alatta lévő processus alveolarison, valamint a fognyaki cementen. A feszes íny szélessége egészséges egyéneknél általában 1-9 mm között mozog. Apicalisan a laza nyálkahártyától a mucogingivalis határvonallal különül el. Palatinalisan nincs éles átmenet a gingiva propria és a palatinalis nyálkahártya között, a két szövet struktúrájában megegyezik egymással (24).



1. ábra: Sematikus ábra a keratinizált gingiva morfológiájáról (saját ábra)



## **2.2. A felső állcsont érhalózata, különös tekintettel a maxilla front régiójára**

A felső állcsont vestibuluma elsősorban az arteria maxillaris és az arteria facialis ágaiból kapja vérellátását. Az arteria maxillaris ágai látják el a felső állcsont csontos részét, a sinus maxillarist, a felső fogakat, a gingivát és a kemény szápadot, ezek az arteria alveolaris superior posterior (AASP), az arteria infraorbitalis (AIO), az arteria palatinalis major és az arteria nasopalatinalis (25-28). A gingiva és a kötőszövet főként az arteria labialis superior (ALS) és az arteria infraorbitalis ágaiból kapja a vérellátását a maxilla esztétikai szempontból fontos zónájában (11). Kutya ínyének érfeltöltéses, korróziós festése azt mutatta (29, 30), hogy az artériák a mucogingivalis junctio közelében elágaznak és további arteriolákra oszlanak. Az arteriolák mélyen behatolnak a feszes íny alatti kötőszövetbe és tovább oszlanak még kisebb ágakra, létrehozva ezáltal a keratinizált gingiva érhalózatát (30, 31).

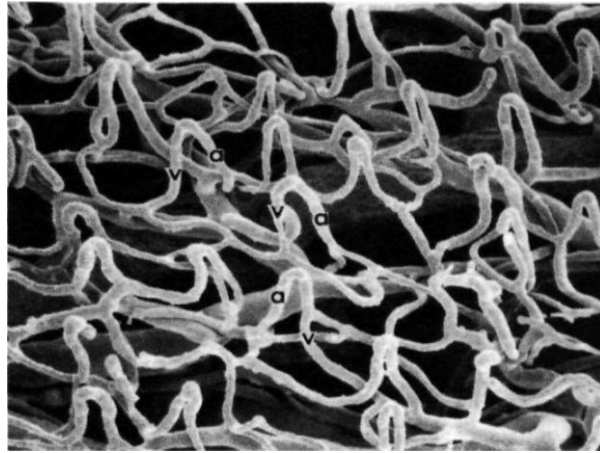
Shahbazi és mtsai (32) humán cadaverekben megállapították, hogy legalább 3 vertikálisan elhelyezkedő ALS-ból eredő artéria látta el vérrel a nyálkahártyát a maxilla front régiójában. Az elmozduló nyálkahártya és a feszes íny határán ezek az artériák kisebb, több irányba elágazó ágakra oszlottak. Ahogy az erek a marginális gingivához és a papillához közeledtek az artériahálózat egyre inkább kiterjedt, az artériák átmérője pedig csökkent. A megfigyeléseik alapján foganként 2-3 kisebb ág éri el a gingivát. Látható volt a kollaterális anasztomózisok árkád mintázata a mucogingivalis junctio alatt és fölött. A AASP eredéséből kifolyólag, a nyálkahártyához érkező ágak a premoláris zónában mesialisabban helyezkednek el, mint a front régióban.

### **2.2.1. A humán gingiva mikrocirkulációja**

A mikrocirkuláció feladata, hogy biztosítsa az anyagok kicserélését az éren belüli és az éren kívüli kompartmentek között. Ezért a kapillárisok és a postkapilláris venulák felelnek. Összességében ehhez az érszakaszhoz tartoznak az egyre kisebb átmérővel rendelkező arteriolák, a kapillárisok és a venulák (33).

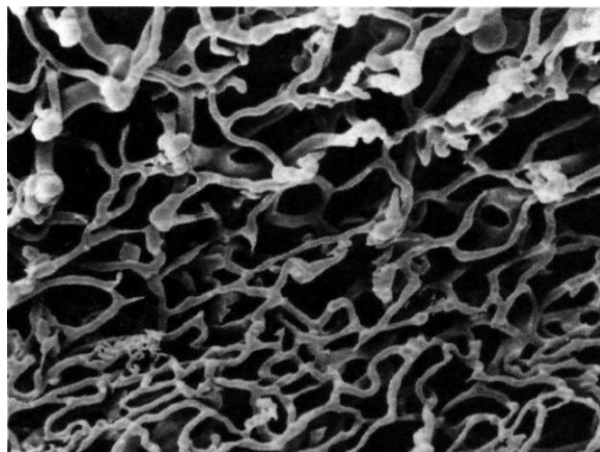
A mikrocirkulációt tekintve a humán gingiva komplex érhalózáttal rendelkezik. Nobuto és mtsai (34) kutyán végzett szövettani vizsgálatok során bizonyították a feszes íny kötőszövetének lamina propria rétege és az epithelium közötti papillaris szerkezetet. Az

itt futó kapillárisok követik a papillák szerkezetét, a papillákban a kapillárisok hajtúszerű kanyarulatot vesznek, egy aszcendáló és egy deszcendáló kapilláris ág figyelhető meg a papillán belül, mely a 2. ábrán látható, amely a papillaris szöveti szerkezet eltávolítása után készült.



*2. ábra: kapilláris szerkezet a feszes ínyben, az itt található papillák kötőszövetének eltávolítása után Nobuto és mtsai publikációjából (34)*

Az elmozdítható nyálkahártya területén a kapillárisok lapos, hálózatos szerkezete figyelhető meg, itt nem figyelhetjük meg a papillaris szerkezetet, illetve az arra jellemző hajtúszerű hurkokat sem (3. ábra).



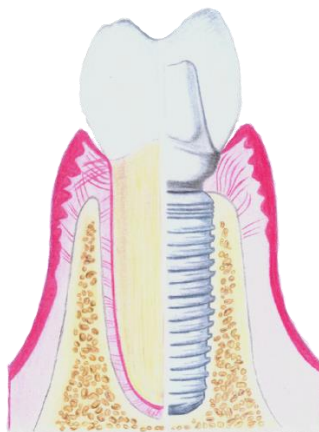
*3. ábra: az elmozdítható nyálkahártya lapos, hálózatos kapilláris szerkezete Nobuto és mtsai nyomán (34).*

### 2.3. A fogak körüli szövetek és a periimplantaris mucosa közötti különbségek

Manapság a foghiányok ellátásának a legkorszerűbb megoldása a fogászati implantátumok beültetése, ami számos előnnyel jár, például sorvégi foghiányok esetén elkerülhető, hogy kivehető fogpótlás készüljön, sorközi foghiányoknál pedig kivédhető a szomszédos fogak feláldozása egy esetleges hídpótláshoz.

A szülő implantátumok általában 3 részből állnak. Az implantátumon elhorgonyzott fogpótlás azon részét, amely az állcsontban található jelenti az implantátum testét. Megkülönböztetünk bone-level és tissue-level implantátumokat. Előbbi legcoronalisabb része a csont szintjében végződik, míg a tissue-level implantátumok legcoronalisabb része ideálisan az ínszél közelében található. Az implantátum testéhez csavarral rögzül az implantátum fej, amely anyagát tekintve manapság leggyakrabban titán vagy cirkónium-dioxid. Az implantátum fejen ragasztással vagy csavarral rögzül az implantátum felépítmény. Ismerünk továbbá egyrészes implantátumokat, melyeknél az implantátum teste és az implantátum fej egy egységet alkot (35).

Az implantátum fejrész (gingiva alatti része) formázza az ínyt, alakítja az ún. emergence profile-t. Az implantátum és a fogak körüli szövetek anatómiája bizonyos aspektusokban eltér egymástól (4. ábra), mellyel több vizsgálatban foglalkoztak (36, 37), döntően állatkísérletekben (38-40). A fogak körüli ínszövet és a periimplantaris ínszövet is rendelkezik kötőszövetes barrierrel és junctionális epitheliummal, amely mindkét esetben 2 mm hosszúságú és folytonos a keratinizált orális epitheliummal (41).



4. ábra: Sémás ábra a fogak körüli és periimplantaris szövetek különbségeiről (saját ábra)

A junctionalis epithelium fogak és implantátumok esetében is hemidesmosomalis kapcsolatot hoz létre (42).

A gingivalis sulcus és a biológiai szélesség, azaz a junctionalis epithelium és a kötőszövetes tapadás adják együttesen a dentogingivalis junctiót. A biológiai szélességet teljesen ép parodontális viszonyok mellett 0,97 mm junctionalis epithelium és 1,07 mm kötőszövet alkotja (43), továbbá a dentogingivalis junctio része még a gingivalis sulcus is, amely ép parodontium mellett 0,69 mm. Ezt a megállapítást megerősíti Vacek és mtsai vizsgálata is, akik 1,14 mm-es hám-, illetve 0,77 mm-es kötőszöveti tapadást figyeltek meg (44). Mindkét szerző alapján az egyének között a legállandóbbnak a kötőszöveti tapadás dimenziója bizonyult (45). Berglundh és mtsai (38, 46) implantátumok esetében 2,14 mm-es epithelialis és 1,66 mm-es kötőszöveti tapadást mértek. Ahogy a természetes fogak esetében, úgy az implantátumok esetében is a biológiai szélesség mérete viszonylag állandónak bizonyult. Cochran és munkatársai (47) megfigyelték, hogy a biológiai szélesség egyrészes implantátumoknál terhelés mellett és terhelés nélkül is azonos volt. Azonban ennek mértékét több tényező is befolyásolhatja, mint például az implantátum felszínének karakterisztikája, vagy a különböző implantátum behelyezési módok (36). A különböző vizsgálatokban mért értékeket az 1. táblázatban foglaltam össze.

*1. táblázat: biológiai szélesség paraméterei különböző szerzők nyomán.*

	természetes fog		implantátum	
	Gargiulo és mtsai (43)	Vacek és mtsai (44)	Cochran és mtsai (47)	Berglundh és mtsai (38, 46)
junctionalis epithelium (JE)	0.97 mm	1.14 mm	1.88 mm	2.14 mm
kötőszöveti tapadás (KT)	1.07 mm	0.77 mm	1.05 mm	1.66 mm
biológiai szélesség (JE+KT)	2.04 mm	1.91 mm	2.93 mm	3.80 mm

Az implantátum felszínét nem borítja cement, ami megakadályozza a kötőszöveti rostok merőleges irányú tapadását az implantátum felszínéhez (36, 38-40). Ennek hiánya miatt nincs jelen fizikai barrier, ezáltal lehetővé téve a baktériumok apicalis progresszióját, ami periimplantitishez vezethet (37). Berglund és mtsai (38) állatkísérletes modellben megfigyelték, hogy a periimplantaris szövetek kollagén tartalma magasabb, míg a fibroblastok sűrűsége jóval alacsonyabb, mint a fogak körüli szövetekben (38). Ericson és Berglundh vizsgálataiban (40) beagle kutyáknál nézték a plakk akkumuláció okozta hatásokat implantátumok és fogak esetében. Az implantátumok körüli szövetek nagyobb gyulladással reagáltak és kevésbé tudták megakadályozni a subgingivalis baktériumok apicalis progresszióját (39, 40).

## **2.4. Az implantátum fejek anyagtana**

Manapság a fogászatban a két leggyakrabban alkalmazott anyag az implantátum fejek előállításához a titán és a cirkónium-dioxid. Az egyes anyagok tulajdonságai befolyásolhatják a lágyszövet kapcsolódást és a vérkeringést, ezért a továbbiakban ezt szeretném részletesen ismertetni.

### **2.4.1. Titán**

A titán (Ti) egy átmenetifém 22-es atomszámmal. A Ti fényes felületű, ezüstszínű, alacsony sűrűségű és nagy szilárdságú. Képes ellenállni a korróziónak a különböző közegekben, mint például a tengervízben, királyvízben és a klórban, az emberi szervezetben nem okoz kilökődési reakciót, tehát biokompatibilisnek mondható (48). A korrózióállóság kiemelten fontos a szájüregben alkalmazott fémek esetében, mivel a nyál elektrolit, és a fémek elektromos vezetőként viselkedő folyadékokban hajlamosak az oldódásra (49). Zhou és mtsai (49) összefoglalták a Ti szemcsék oldódásának leggyakoribb okait, amelyekért a korrózió és a felszíni kopás felelősek. Általában a Ti szemcsék oldódása nagyon lassan történik és nem jár szisztémás hatással. Azonban a folyamatosan növekvő lokális koncentráció több negatív hatással is járhat, ezek közül

kiemeltek az osteoclastok differenciálódásának indukciója és az osteoblast prekursor sejtek differenciálódásának gátlása, ami következményesen csontresorptiohoz vezet (49). A titán ötvözetek a legszélesebb körben alkalmazott fémes anyagok az egészségügyben. Az orvoslásban keményszövetek helyettesítésére alkalmazzák implantátumokként. Ilyenek például a csípőízület, térdízület, csont lemezek, törést fixáló csavarok, szívbillentyű protézisek, pacemakerek és műszívek (50).

A kereskedelmi tisztaságú titán (Cp Ti) egy kiváló biokompatibilis anyag, mert a felszíni tulajdonságai lehetővé teszik a spontán felépülő stabil és inert oxid-réteg létrejöttét. A titán biokompatibilitásáért felelős fő fizikai tulajdonságok: alacsony elektromos vezetőképesség, a fiziológias pH-n alacsony negatív töltöttséggel rendelkező passzív felszíni filmréteg és a vízhez hasonló dielektromos állandó (50).

A titánt és ötvözeteit széles körben alkalmazzák a fogászatban is implantátumokként, koronák, hidak, kivehető fogpótlások, implantátumon rögzülő pótlások készítéséhez. A kereskedelmileg tiszta titánt endossealis implantátumként alkalmazzák leginkább. Az American Society of Testing and Materials (ASTM) 5 osztályt különböztet meg: 1-4 osztályok (grade) nem ötvözöttek ezek a kereskedelmi tisztaságú titán csoportok, csoportosításuk az oxigén és fém tartalmuk alapján történik. Minél magasabb a szám annál jobb a szilárdsági tulajdonságok, azonban az alacsonyabb osztályban jobb a korróziós tulajdonságok. Az 1-es osztály a legnagyobb tisztaságú, legkisebb erősségű, és szobahőmérsékleten a legjobb a duktilitása. Az implantátum test gyártásban leginkább a Grade 4-es típust alkalmazzák, amely a Grade 1-4-es típusok legerősebbike, ennek az osztálynak a legnagyobb a szakítószilárdsága (550 MPa) (50).

Az 5-ös osztályú titán 6%-ban alumíniumot és 4%-ban vanádiumot tartalmaz, az ötvözés miatt ez a típus mechanikailag a legerősebb, legnagyobb szakítószilárdsággal rendelkezik (860 MPa), leginkább ezt alkalmazzák, az implantátum fej anyagok gyártásánál (50).

#### **2.4.2. Cirkónium-dioxid**

A cirkóniumot eredetileg ásványként fedezték fel 1892-ben (51), és széleskörűen alkalmazták például úrsiklók külső falán, mivel tűzálló és magas az olvadáspontja: 2715°C. A cirkónium is az átmenetifémek csoportjába tartozik, a periódusos rendszer 40.

eleme. Kristályai környezeti hőmérsékleten monoklin, magas hőmérsékletre hevítve tetragonális vagy köbös szerkezetűek lehetnek (52).

A cirkónium-dioxid ( $ZrO_2$ ) egy szervesetlen vegyület, a cirkónium oxidja. Több kutatás alátámasztja, hogy kis mennyiségben a kalcium-oxid, magnézium-oxid, cérium-dioxid és az ittrium-oxid ( $Y_2O_3$ ) a szilárd cirkónium-dioxid oldatban stabilizálhatja a cirkónium-dioxid tetragonális vagy köbös kristályszerkezetét, a hozzáadott oxid mennyiségétől függően. Ionvezetőképessége csak a köbös szerkezetű, teljesen stabilizált cirkónium-dioxidnak van. A részlegesen stabilizált cirkónium-dioxidban monoklin és tetragonális szerkezetek is találhatóak a köbös szerkezet mellett (53, 54).

Fogászatban az ittrium-oxid tartalmú, metastabilizált tetragonális cirkónium polikristályokból (TZP) felépülő cirkónium-dioxid kerámiaanyagokat alkalmazzák (Y-TZP) az esztétikájuk és a megfelelő mechanikai tulajdonságaik miatt (54). Az Y-TZP esztétikus fehér színű és transzlucenciája is hasonló a természetes fogakéhoz. Vékony ínybiotípusnál sem figyelhető meg a szürkés szín, mint a fémek esetében (55, 56). Manapság az Y-TZP széles körben elterjedt előnyös tulajdonságainak köszönhetően, fogászati felhasználási területei lehetnek: inlay, onlay, koronák, hidak készítése, vagy szolgálhat az implantátum fejek anyagaként is (54).

Az implantátumok alkalmazásánál is kiemelkedően fontos, hogy megfeleljen a páciens esztétikai igényeinek. A fémes anyagok hátránya, hogy alkalmazásuk mellett, főleg vékony biotípus esetén fennáll a periimplantaris szövetek szürkés elszíneződésének a veszélye, amely esztétikailag nem elfogadható (57).

Manapság az új bioanyagok létrejöttével, mint amilyen a cirkónium-dioxid is (58), a titánmentes fejeket már rutinszerűen alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, köszönhető ez a jobb esztétikai tulajdonságaiknak, illetve a könnyű technikai alkalmazhatóságuknak (59, 60).

## **2.5. Az implantátum fej anyagok közti biológiai különbségek**

### **2.5.1. Bakteriális adhézió**

A bakteriális kolonizáció az implantátum fejen azonnal elkezdődik, amint szabaddá válik a szájüregi környezet számára, és az implantátumok körüli subgingivalis baktériumflóra

heteken belül hasonlónak válik az ugyanazon szájban lévő fogak körüli flórához (61-63). Van Wilkenhoff és mtsai (61) részleges foghiánnyal rendelkező pácienseknél megállapították, hogy azok a baktériumok (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*), amelyek a parodontális tasakban detektálhatóak voltak, 6 hónappal a terhelést követően kimutathatóak voltak az implantátumok körüli tasakokban is. Az egyik résztvevő páciensnél, aki 8 hónap után két implantátumot is elveszített, nagy mennyiségű *Prevotella gingivalis* mérték a periimplantaris tasakokban is. Ez a megfigyelés alátámasztja, hogy a megfelelő parodontális infekciókontroll kialakítása kiemelkedően fontos már az implantátumok behelyezése előtt, ugyanis a parodontopathogén flóra hozzájárulhat az implantátumok sikertelenségéhez (61).

A bakteriális adhéziót és a biofilm kialakulását csökkentő eljárások nagy klinikai figyelmet kapnak, mivel ezek segítik a periimplantaris szövetek egészségének megőrzését, ezáltal csökkentve a periimplantitis kialakulásának esélyét. *In vitro* vizsgálatok bizonyítják, hogy az antimikrobiális bevonatok a titán ötvözetek felszínén csökkentik a bakteriális kolonizációt (64, 65).

Tekintettel arra, hogy a fogászati implantátumok körüli mikroflóra hasonlónak tűnik a természetes fogak körülihez, így a parodontitishez kapcsolódó mikrobiális kórokozók is hozzájárulhatnak az implantátumok kudarcához (66). Az anaerob és a Gram-negatív fajokat gyakran megfigyelték periimplantitisben is (67).

Az implantátum fejek külső morfológiai tulajdonságai befolyásolják a plakk képződést (68, 69), és következetesen segíthetik, vagy gátolhatják a gyulladós folyamatokat (38, 70, 71). A felszíni érdesség és a supragingivalis plakk akkumuláció között pozitív korrelációt találtak *in vivo* vizsgálatokban (72-74). A felületi érdességekben jobban megbújnak a baktériumok, nehezebb őket eltávolítani, ezáltal erősebb és irreverzibilis kapcsolódás jön létre (75).

Scarano és mtsai (76) kidolgoztak egy vizsgálati modellt arra vonatkozóan, hogy megvizsgálják a kereskedelmi tisztaságú titán és a cirkónium-dioxid lemezeket a bakteriális adhézió szempontjából. Tíz résztvevő vett részt a vizsgálatban, mindannyian jó szájhygiénével rendelkeztek. A páciensek két különböző kvadránsukba kaptak eltávolítható akril készülékeket az őrlő régióba. Ezekre az akril készülékekre az egyik kvadránsban cirkónium-dioxid korongokat, míg a másikkra titán korongokat ragasztottak.



24 óra elteltével a korongokat eltávolították. A titán korongok felszínén egy rendezett coccsréteget találtak, továbbá nyálfehérjéket figyeltek meg. A cirkónium-dioxid felületeken csak néhány coccsból álló kis telepet figyeltek meg, a korongfelszín nagy részén üres területek voltak a baktériumok telepei között. A cirkónium-dioxid felületeken szignifikánsan alacsonyabb volt a baktériumszám, mint a titánfelületen (76).

Ez a megállapítás összhangban van Rimondini, Cerroni és mtsai (77) vizsgálatával, akik *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során azt állapították meg, hogy a cirkónium-dioxid felületeket kisebb baktérium csoportok kolonizálták, míg a titán felszíneket egységes módon, strukturáltabb biofilm borította be.

Van Brakel és munkatársai (78) a korai bakteriális inváziót tanulmányozták Ti és ZrO<sub>2</sub> fejek körül a periimplantaris mucosában. 20 teljes foghiánnyal rendelkező páciens vett részt a vizsgálatban. Kettő implantátumot helyeztek be a mandibula premoláris régiójában, különböző kvadránsokba. Az implantátumok random kiválasztás alapján azonnal Ti vagy ZrO<sub>2</sub> fejeket kaptak, amelyek gyógyulási csavarként funkcionáltak. Nem volt szignifikáns különbség a bakteriális kolonizációt tekintve a sulcusból vett plakk mintákban ZrO<sub>2</sub> és Ti fejek között 2 hét és 3 hónap után sem. A mintákat PCR technikával elemezték. A fejek felszíni érdessége (Ra-értékek 210– 236 nm) megközelítette az irodalomban ajánlottakat (69, 79). Mivel a ZrO<sub>2</sub> és a Ti fejek felszíni érdessége is közel azonos volt, ezért a bakteriális kolonizációt csak az anyagok kémiai összetétele, továbbá a felszíni szabad energia (elektromos vezetőképesség) befolyásolhatta.

A vizsgálatokat összegezve, Van Brakel és mtsai (78) nem találtak szignifikáns különbséget a korai bakteriális kolonizációban, de 3 hónap után a tasakmélység értékek kedvezőbbnek bizonyultak ZrO<sub>2</sub> fejeknél, Scarano és mtsai (76), illetve Rimondini, Cerroni és mtsai (77) viszont szignifikánsan jobb eredményeket kaptak ZrO<sub>2</sub> esetében, itt kevesebb baktérium kolóniát figyeltek meg, mint a titán felszíneken.

### **2.5.2. Periimplantaris lágszövetek adhéziója**

A periimplantaris szövetek megfelelő adhéziója az implantátum test és fej felszínéhez elengedhetetlen az implantáció hosszútávú sikeressége szempontjából.

Teté és mtsai (80) állatkísérletben vizsgálták meg a kollagén rostok lefutását az implantátumok körül. Vizsgálatukban 10 titán implantátumot titán nyaki résszel, és 20

titán implantátumot cirkónium-dioxid nyaki résszel helyeztek be 5 sertés alsó állcsontjába. 3 hónap gyógyulási idő után, 2 implantátumot kivéve mindegyiknél létrejött az osseointegratio. Szövetteni vizsgálattal, scanning elektronmikroszkóppal és profilometriai analízissel tanulmányozták az implantátumok körüli kötőszövet kollagén rostjainak orientációját. Az eredmények hasonlóan bizonyultak a két anyag típus között. A rostok többsége párhuzamos lefutású volt vagy párhuzamos-ferde lefutású az implantátum hossz tengelyével (80).

Kohal és mtsai (81) olyan állatkísérletes modellt dolgoztak ki, ahol split-mouth vizsgálatban tanulmányozták behelyezett titán és cirkónium-dioxid implantátumok osseointegrációját terhelés alatt. 6 *Macaca fascicularis* majom maxillájának front régiójába kvadránsenként 2-2 implantátumot helyeztek be: 2 titán és 2 cirkónium-dioxid implantátumot. Fél éves gyógyulási időt követően a titán implantátumokra titán implantátum fejeket, míg a cirkónium-dioxid implantátumokra velük azonos anyagból készült implantátum fejeket cementeztek. 3 hónappal ezután minden implantátumra fém korona készült, melyet üvegeionomer cementtel rögzítettek. 5 hónappal a koronák átadása után az implantátumokat a felépítményekkel együtt eltávolították és szövettenileg elemezték (82). Az összes implantátum behelyezés sikeresnek bizonyult. Az implantátumok körüli lágyszövetek között nem volt szignifikáns különbség, a biológiai szélesség titán implantátumoknál átlagosan 5 mm, míg cirkónium-dioxid implantátumoknál átlagosan 4,5 mm volt. Az implantátumok körüli csontszövet-implantátum felszín kapcsolatát tekintve sem volt szignifikáns különbség a két vizsgált anyag között. Kohal és mtsai (81) vizsgálatában a kötőszöveti tapadás, a junctionalis epithelium, a sulcus kialakulása hasonló volt mindkét csoportban. Továbbá ebben a kísérletben sem találtak különbséget a két anyag típus között az osseointegratio tekintetében sem.

### **2.5.3. Klinikai eredmények (esztétika, tasakmélység, ínygyulladás, ínyrecesszió, marginális csontszint)**

A szöveti gyógyulást leginkább szövetteni vizsgálatokkal lehet nyomon követni, de ez nehezen kivitelezhető a klinikai vizsgálatokban. Ezért a klinikai paraméterek vizsgálata alapul szolgálhat az implantátum anyagának befolyásoló szerepének megismerésére, mint

például a marginális csontszint változása, a periimplantaris szövetek stabilitása, tasakmélység és a klinikai gyulladás megléte (83).

A közelmúltban több összefoglaló cikk (systemetic review és meta-analysis) foglalkozott azzal, hogy a különböző implantátum fej anyagok szövetintegrálódásra, marginális csontszintre való hatását az irodalmi eredmények alapján bemutassa (84, 85).

Sanz-Sánchez és mtsai (84) összefoglaló vizsgálatának (systemetic review és meta-analysis) célja az volt, hogy feldolgozza azon adatokat, amelyek rendelkezésre állnak az implantátum fej anyagának hatásáról a periimplantaris kemény- és lágy szövetekre. Továbbá, hogy vizsgálja az anyag hatását egyéb klinikai paraméterekre, mint a nyálkahártya gyulladás, tasakmélység és a periimplantaris lágy szöveti morfológia. Tasakmélység tekintetében az összehasonlító vizsgálatokban nem találtak szignifikáns különbséget a két anyag között, azonban az ínyvérzés/bleeding on probing (BOP) szignifikánsan magasabb volt titán fejeknél, mint cirkónium-dioxidnál. Sanz-Sánchez és mtsai (84) a marginális csontszintet illetően sem találtak szignifikáns különbséget titán és cirkónium-dioxid fejek között, és a csontvesztés átlag értéke sem volt szignifikáns a különböző anyag típusok között.

Sanz-Martin és mtsai (83) összefoglaló vizsgálatukban (systemetic review és meta-analysis) szignifikáns különbségeket találtak a titán és cirkónium-dioxid fejek között a BOP értékekben és a plakk akkumulációban. Ezek alapján a cirkónium-dioxid szignifikánsan jobbnak bizonyult.

Linkevicius és mtsai (85) szintén a különböző anyagú implantátum fejek biológiai tulajdonságait hasonlították össze. Összefoglaló cikkükben (systemetic review és meta-analysis) több szempontból is összehasonlították az anyagokat: esztétika (86-88), tasakmélység (89), BOP (90), ínyrecesszió (91), marginális csontszint (87-89, 91-94). A vizsgálatba bevont leghosszabb nyomonkövetéses tanulmányok 5 évig tartottak (91, 93). Összhangban az előző eredménnyel Linkevicius és mtsai (85) sem találtak szignifikáns különbségeket a csontszintet és a lágyszöveteket érintő vizsgálatokban a két anyag típus között. A páciens elégedettség szempontjából egyértelműen jobb eredményt a rózsaszín esztétika tekintetében kaptak cirkónium-dioxidnál a titán fejekkel összehasonlítva, főleg vékony ínybiotípus esetén a 2 éves utánkövetéses időszak alatt. (85). Ennek értékeléséhez az ún. PES (rózsaszín esztétika pontszám) indexet használták, amely a rózsaszín esztétika pontszámot jelöli, amely 5 faktort vesz figyelembe (mesialis papilla, distalis papilla,

labialis mucosa lefutása, labialis mucosa szintje és a szövetek színe, illetve textúrája), amelyek jellemzik az implantátum körüli szövetek esztétikáját.

#### **2.5.4. Az implantátum fej és test közötti kapcsolat hatása a titán részecskék oldódására**

Az implantátumok felszíne az élettartamuk alatt nem marad végig állandó, hanem változásokon megy keresztül. Ha az implantátum test felszínén változások következnek be, sérül a titán-oxid réteg, akkor az periimplantitishez vezethet, csontresorptio jöhet létre, vagy az osseointegratio is zavart szenvedhet (95-98).

Delgado-Ruiz és mtsai (99) egy systematic review-ban foglalkoztak a titán részecskék felszabadulásával a terhelést követően. A funkcionális terhelés során az implantátum felszíne és a csont közötti mechanikai és kémiai korrózió kombinációja elősegítheti több fémrészecske és ion felszabadulását. Az implantátum test belső fala és az implantátum fej között súrlódás következik be, ami további részecskék és ionok felszabadulását okozza. A részecskék a környező periimplantaris szövetekbe juthatnak (97, 98, 100, 101). A protetikai fázisban több tényező van hatással a titán szemcsék felszabadulására: az anyagtani tulajdonságok, az erők nagysága, iránya és időtartama, a nyál pH-ja, valamint összetétele és a mikroflóra (102-111).

A titán- és cirkónium-dioxid fejek különböző mértékű kopást eredményeznek az implantátum test és fej csatlakozásánál. Klotz és mtsai. (105) ciklikus terheléses vizsgálatot alkalmaztak egészen 1 000 000 ciklusig, 20 N és 200 N közötti erővel titán- és cirkónium-dioxid fejekon, amelyek titán implantátumokhoz csatlakoztak. Megállapították, hogy a cirkónium-dioxid fejek nagyobb kopást és titánrészecske-felszabadulást okoztak, mint a titán fejek. Feltehetően azért, mert a cirkónium-dioxid keménysége körülbelül 10-szer nagyobb, mint a 4. osztályú kereskedelmi tisztaságú titán keménysége (cirkónium-dioxid: 1600–2000 Vickers keménység, titán esetében: 258 Vickers keménység) (105, 107, 108).

Hasonlóan az implantátum test-fej csatlakozásánál Stimmelmayr és mtsai. (102) szignifikánsan nagyobb kopást mutattak ki cirkónium-dioxid fej esetén ( $10,2 \pm 1,5 \mu\text{m}$ ), mint a titánnál ( $0,7 \pm 0,3 \mu\text{m}$ ). Amikor a különböző mechanikai tulajdonságokkal rendelkező anyagok kölcsönhatásba lépnek egymással, a gyengébb anyagban várható

nagyobb kopás és deformáció. A cirkónium-dioxid hajlítószilárdsága nagyobb, mint 1000 MPa, és rugalmassági modulusa nagyobb, mint 200 GPa, ami merevebb anyagot jelent, mint a titán, aminek rugalmassági modulusa 116 GPa (103, 104).

Cavusoglu és mtsai. (106) összehasonlították a cirkónium-dioxid-titán és a titán-titán felületek érintkezését. Utóbbi esetén a dinamikus terhelés során csak kis karcot és zúzódást figyeltek meg, míg cirkónium-dioxidnál a csatlakozó felületen drasztikus változások voltak. Ez is bizonyítja, hogy a nagyon eltérő Young modulussal rendelkező anyagok esetén a csatlakozásnál kopás, mechanikai meghibásodás léphet fel.

A kereskedelmi tisztaságú titán és a nagy keménységű titán ötvözetek együttes alkalmazása is okozhat deformációt, illetve kopást az implantátum test-fej csatlakozásnál, mely hosszútávon a kapcsolat lazulását és mechanikai integritásának elvesztését eredményezheti (109-111).

Weingart és mtsai (112) kutyákon végzett kísérletben titán implantátumok mandibulába történt behelyezése után vizsgálták a környező nyirokcsomókban a titán részecskék felhalmozódását. 19 kutyából 9-ben találtak mérhető titán koncentrációt a submandibularis nyirokcsomókban. Öt állatban mindkét oldalon; 3 esetben csak a distalisabban elhelyezkedő nyaki nyirokcsomókban, belőlük 2 esetben mindkét oldalon. A zsigeri szervekben jóval alacsonyabb titán koncentrációt mértek, mint a nyirokcsomókban.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy az implantátum test és fej egységének kopását befolyásolják az összekapcsolt anyagok mechanikai tulajdonságai. Ezek a részecskék a csatlakozás területének közelében maradhatnak, ezáltal növelve a súrlódási kopást; vagy eljuthatnak a szomszédos szövetekbe, és potenciálisan idegen test reakciót válthatnak ki. Ennek fényében célszerűbb lehet a hasonló keménységű és mechanikai tulajdonsággal rendelkező anyagok együttes alkalmazása, hogy az esetleges kopás elkerülhető legyen az implantátum testen és fejen (99).

## **2.6. Az érhálózat különbségei a fogak és az implantátumok körüli szövetekben**

Berglundh és mtsai (41) 2 beagle kutyán végzett vizsgálatban tanulmányozták a periimplantaris és a fogak körüli szövetek ereinek topográfiáját. Megállapították, hogy fogak esetében a gingiva és a supracrestalis kötőszövet erei két forrásból származnak: a

supraperiostealis erekből, amelyek a processus alveolaris külső felszínén helyezkednek el; és a parodontális ligamentum ereiből. A periimplantaris nyálkahártyát ellátó ágakat az implantátumot körülvevő csontszövet periosteumának nagyobb erei adják.

A mikroszkópos megfigyelések alapján látható, hogy mindkét szövetben megtalálható az ún „crevicularis plexus”, amelyet a junctionalis epitheliumtól laterálisan elhelyezkedő erek alkotnak (113). A „crevicularis plexus” elhelyezkedése és összetétele azonos a fogak és az implantátumok esetében, ezért Berglundh és mtsai (41) arra a következtetésre jutottak, hogy ennek köszönhetően a kezdeti exsudatum, a leukocytá migráció és akkumuláció azonos az implantátumok és a fogak körüli szövetekben.

Ép parodontium esetén a processus alveolaris periosteumához közeli erek és a parodontális ligamentum erei egymástól függetlenül működnek (114), azonban gingivitis vagy parodontitis során kollaterális keringés jön létre a parodontális ligamentum és a gingiva erei között (41).

Berglundh és mtsai (41) vizsgálatát alátámasztják Buser és mtsainak (115) megfigyelései, miszerint az implantátumok körüli szövetekben a junctionalis epitheliumtól apicalisan található supraalveolaris szövet szinte teljesen mentes az erektől.

Mivel a kollaterális keringés létrejöttére kevésbé van lehetőség a periimplantaris szövetekben, ez magyarázata lehet annak, hogy kutyán végzett kísérletben a plakk okozta gyulladás intenzívebb progresszióját figyelték meg az implantátumok körül (39).

## **2.7. Véráramlás mérések a periimplantaris mucosában humán vizsgálatok során**

Az implantátumokkal foglalkozó vizsgálatok többsége a klinikai paraméterek (ínygyulladás indexek, tasakmélység, rózsaszín esztétika) mérésével vagy radiológiai megfigyelésekkel foglalkozik. Ezek a módszerek nem mentesek a megfigyelő személyzet szubjektivitásától (116), és kevésbé adnak felvilágosítást az aktuális állapot mögött zajló biológiai folyamatokról. A műszeres véráramlás mérés reprodukálható, finom eltéréseket is regisztráló módszer, ami segít megérteni a mechanizmusokat is. Klinikai vizsgálatokban elsősorban a non-invazív módszerek jönnek szóba.

A Laser Doppler Flowmetry (LDF) és a Laser Speckle Contrast Imager (LSCI) non-invazív módszerek, amelyek nem kerülnek kontaktusba a mérendő szövetekkel (117, 118). Az LSCI bevezetése óta több, munkacsoportunk által végzett vizsgálat is

megmutatta, hogy a humán gingiva és mucosa mikrocirkulációja nagymértékű heterogenitást mutat (10, 21, 119-121).

Az LDF csak egy ponton képes mérni, ezért téves információt adhat a humán gingiva mérésénél. Azonban az LSCI bevezetésével lehetővé vált egy nagyobb felület véráramlásának kvalitatív és kvantitatív értékelése, ezáltal a regionális változások nyomon követése és megértése is (117, 118, 122-126).

Nakamoto és mtsai (121) vizsgálatukban csontpótláson átesett (n=10) és csontpótlásban nem részesült (n=10), implantátummal rendelkező pácienseken végeztek véráramlás méréseket. A véráramlást LSCI készülékkel mérték (780 nm) (OZ-1; Omegawave, Tokyo, Japan). A vizsgálatban minden résztvevő titán implantátumot kapott a felső állcsont front régiójában. Vizsgálati régiókat (ROI) jelöltek ki labialisan a szabad ínyszélen, a feszes ínyen, az interdentalis papillán, az implantátum-fog közötti papillán. Csontpótlásban nem részesült pácienseknél sem az interdentalis papillában, sem az implantátum melletti papillában, sem a szabad ínyszélben nem volt szignifikáns különbség a mért értékek között. Az implantátumok esetén a feszes ínyben mért véráramlás szignifikánsan (+24%) magasabb volt a fogak körüli feszes ínyben mért értékekhez képest. Ezzel szemben a csontpótláson átesett pácienseknél a papillában, a szabad ínyszélben és a feszes ínyben is szignifikánsan magasabb (+16%, +25%, +30%) volt a véráramlás a fogaknál. Fontos megjegyezni, hogy ebben a vizsgálatban a klinikai paraméterek között (pl. tasakmélység) nem volt szignifikáns különbség, tehát a véráramlás annak ellenére is alacsonyabb volt implantátumok esetében, hogy krónikus gyulladás nem volt megfigyelhető az ínyszövetben.

Kajiwara és mtsai (127) különböző implantátum fej anyagok hatását vizsgálták a periimplantaris véráramlásra. 10 parodontálisan és szisztémásan egészséges pácienszt vontak be a vizsgálatba. Mindannyian rendelkeztek implantátummal a maxilla front régiójában, a véráramlást itt is LSCI készülékkel mérték. Kiértékelésnél figyelembe vették a labialis szabad ínyszélen, a feszes ínyen, az interdentalis papillán, a fog-implantátum közötti papillán és az alveoláris nyálkahártyán kijelölt régiókat. A fogak körül szignifikánsan magasabb véráramlást mértek a szabad ínyszélben (+14%) és a feszes ínyben (+11%) a periimplantaris nyálkahártyához képest, azonban nem találtak szignifikáns különbséget az alveoláris nyálkahártya területén.

A fém és a cirkónium-dioxid implantátum fejk véráramlásának összehasonlításához, a mért értékeket a páciens megfelelő természetes foga körüli véráramlás értékek arányában fejezték ki. Cirkónium-dioxid fejknél szignifikánsan magasabb volt a véráramlás a szabad ínysejében (+16%), azonban nem volt szignifikáns különbség a feszes ínyben vagy az alveoláris nyálkahártyában a fém fejkkel összehasonlítva.

Kanao és mtsai (128) LSCI módszerrel mérték a véráramlást rezin-erősített kompozit és titán alkalmazása esetén a periimplantaris lágszövetekben és a nyálkahártya egyéb felszínein. 19 teljes foghiánnyal rendelkező páciens vett részt a vizsgálatban, mindannyian 4-6 titán implantátumot kaptak. A résztvevőket randomizált módon 3 csoportba osztották az alapján, hogy milyen anyagot használtak a fogpótlások nyálkahártyával érintkező felszínének kialakításához: rezin-erősítésű kompozit, titán vagy akrilát. A páciensek mindannyian jó szájhigiéniával rendelkeztek, folyamatos plakk kontrollban részesültek. A kiértékelésnél azokat a régiókat vették figyelembe, amelyek az implantátumok között helyezkedtek el és érintkeztek a protézis anyagával. A kompozittal érintkező felszíneken szignifikánsan magasabb volt a véráramlás (+61%) és a plakk akkumuláció, mint a titánnal érintkező felszíneken a kezdeti méréseknél. Három hónappal későbbi méréseknél a 3 vizsgált csoport (akrilát, titán, kompozit) között szignifikáns különbség nem volt kimutatható.

A fenti vizsgálatok arra utalnak, hogy a mucosa, illetve gingiva felületével érintkező anyagok tulajdonságai meghatározzák a véráramlást, ami részben a plakk akkumulációval függ össze.

## **2.8. A reaktív hyperemia élettana**

A post occlusive reaktív hyperemia (PORH) jól használható a perifériás microvascularis funkció non-invazív értékelésére és megbízható előjele lehet a szív-érrendszeri betegségek morbiditásának (129-131). A PORH teszt leggyakoribb formája, amikor a végtagokban vérnyomásmérő készülék mandzsettájával rövid idejű (1-5 perc) arteriális elzáródást hozunk létre és rögzítjük a felengedés utáni véráramlás fokozódást, reperfüziót. Az utóbbi két évtizedben a kutatók többféle módszerrel vizsgálták a PORH-ot: például a Doppler ultrahanggal a brachiális artéria vérkeringését (130), spektroszkópiával a szöveti reperfüziót (132), LDF-fel vagy LSCI-vel a bőr



mikrocirkulációját (133, 134), vagy ide sorolható a perifériás artériák tonometriája is (135).

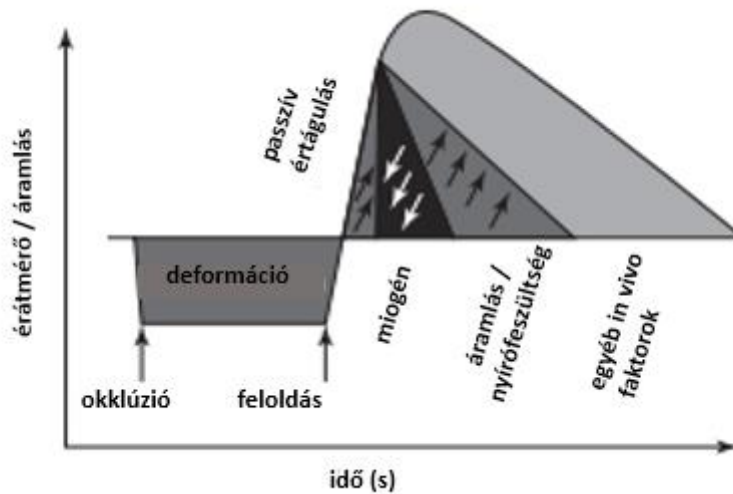
Eikens és Wilcken (136) megfigyelték, hogy nagyon rövid idejű occlusio (<1s) is képes PORH-ot kiváltani, továbbá Schwartz és mtsai (137) megfigyelték, hogy a koszorúerek nagyon rövid idejű (100ms) occlusioja is reaktív hyperemiát eredményezett. Ezekben az esetekben feltételezhetően a metabolikus faktorok szerepe elhanyagolható, ezzel szemben a mechanoszenzitív folyamatok játszhatalnak szerepet elsődlegesen a PORH kialakulásában (138).

A PORH csúcsa és az időtartama függ az occlusio időtartamától, amely különösen kifejezett a hosszú ideig tartó érelzáródás során (139). Kuttyában (140) és macskában (141) hátsó végtagon végzett vizsgálatok során megállapították a myogén és a metabolikus faktorok relatív szerepét a PORH kialakulásában. A myogén faktorok szerepe elsődleges volt a 30s-ig tartó leszorítás során, míg az ennél tovább tartó elzáródásnál a metabolikus faktorok szerepe nőtt.

Koller és Bagi (138) saját vizsgálati modelljük alapján, amelyben patkány cremaster izom arterioláit vizsgálták, kidolgozták a reaktív hyperemiában kialakuló események sorrendjét (5. ábra).

Az occlusio megszűnte után a PORH kezdeti tényezői erősen tükrözik a fizikai erők hatását:

- a) gyors passzív tágulás nyomásemelkedéssel,
- b) melyet nyomás indukálta, myogén szűkület követ;
- c) ezt követi az áramlástól (nyírófeszültség) függő fázis, amiért a patkány cremaster izom arteriolákban elsősorban az endothelialis NO felel;
- d) majd metabolikus faktorok játszanak szerepet, mint az O<sub>2</sub>, adenzin, prosztanoidok és a reaktív szabadgyökök (142, 143).



5. ábra: A PORH kialakulásában szerepet játszó tényezők sorrendisége. Az érátmérő növekedése az idő függvényében (138).

A PORH kapcsán fontos megemlíteni az áramlásfüggő vasodilatatio (FMD) és a konduktív vasodilatatio fogalmakat, melyek szintén gyorsan kialakuló mechanizmusok. FMD, azaz áramlásfüggő dilatatio létrejöttéhez 8-10 másodpercre van szükség arteriolákban (144) és megközelítőleg 40 másodpercre artériákban (145). Az NO képződés zavara (146), vagy az endothelium kiiktatása gátolja az FMD létrejöttét (147). Konduktív vasodilatatio (148) során a Ca-függő konduktív K csatornák aktivációja okozta hyperpolarizáció az endothel sejtekben gap junction kapcsolatokon keresztül megy végbe, majd átterjed a simaizom sejtekre (149), ezt tipikusan acetilkolin váltja ki. A nitrogén-monoxid (NO) hatásmechanizmusában központi szerepet játszik az endothelialis NO-szintáz (eNOS). Aktiválódása során oxidálja az L-arginint, ezáltal NO-t és L-citrullint termel (150). Az NO egy nagyon reaktív gáz, amely az endothel sejtekből a simaizomsejtekbe diffundál, ahol aktiválja a guanilat cikláz. Ennek következtében fokozódik a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) termelődés, aktiválódik a proteinkináz G és csökken az intracelluláris  $Ca^{2+}$  koncentráció, ami érrelaxációt vált ki. Ez a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$  csatornák gátlásán és a  $Ca^{2+}$  ionok szarkoplazmatikus retikulumba történő gyorsabb felvételén keresztül valósul meg (151, 152). Továbbá a proteinkináz G aktiválja a  $K^+$  csatornákat, ami a myocyták hyperpolarizációja által további vasorelaxációhoz vezet (151, 152). Annak ellenére, hogy a NO szerepe kulcsfontosságú az áramlásfüggő vasodilatatióban, a POHR-ban játszott szerepe nem

teljesen tisztázott. Valószínű, hogy a NO szerepe a tartós hyperemiás válasz során a nyíróerők által stimulált eNOS aktivációjának függvénye az érelzáródás felengedését követően, nem pedig az ischaemiás periódus alatti NO szintézistől függ (153).

Értágító hatásuk van a prosztaglandinoknak is, főként a prosztaciklint (PGI<sub>2</sub>) érdemes megemlíteni. Hypoxiás körülmények között az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> koncentráció megemelkedik, ami a foszfolipáz A stimulációjához vezet, ami katalizálja az arachidonsav termelődését, a ciklooxygenáz (COX) PGI<sub>2</sub> szintézisének szubsztrátját (154). A PGI<sub>2</sub> képes kötődni az endothélium luminális felszínén található receptorokhoz, serkenti a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) termelődését és a protein kináz A aktiválását. A COX aktiválja a K<sup>+</sup> csatornákat, ami hiperpolarizációt és simaizom relaxációt indukál (155-157).

## **2.9. A stimulált hyperemia vizsgálata gingivában**

Omori és munkatársai (158) állatkísérletben vizsgálták a NO szerepét a PORH kialakulásában. Nőstény beagle kutyák gingiváján mérték Laser Doppler technikával a véráramlást a jobb alsó szemfog körüli ínyn. A Doppler szondával különböző ideig tartó (30s, 60s, 300s) nyomást gyakoroltak az ínyre. Hyperemia követte mindegyik időtartamú leszorítást. Atropinnal és propranolollal való előkezelést követően nem csökkent a hyperemia mértéke, ami azt feltételezi, hogy ez a vasodilatatio nem kolinerg és nem adrenerg mediátor miatt jön létre. Azonban nem specifikus NOS inhibitor L-nitroarginin-metilészter (L-NAME) alkalmazását követően szignifikánsan csökkent a reaktív hyperemia mértéke, ami arra utal, hogy a NO fontos szerepet tölt be a az erek simaizom tónusának szabályozásában a PORH alatt a gingivában (158).

Shimada és munkatársai (159) Omori és mtsaival (158) összhangban ugyanazon állatmodell segítségével bizonyították a NO szerepét a gingivaerek mikrocirkulációjának szabályozásában. Szintén az alsó szemfog körüli ínyn mérték a véráramlást PORH tesztet követően és különböző inhibitorokat alkalmaztak. Vizsgálatukban a muszkarinos receptorokat blokkoló atropinnak, az antikolinerg β receptorokat blokkoló propranololnak, a H<sub>1</sub> receptorokat blokkoló pyrilaminnek és a H<sub>2</sub> receptorokat blokkoló antihisztamin hatóanyag cimetidinnek sem volt hatása a kiváltott PORH-ra, ami azt feltételezi, hogy ez a válasz nem adrenerg, nem kolinerg és nem is hisztaminerg

mechanizmus. Azonban az ínyen kiváltott PORH kialakulását szignifikánsan gátolta a NOS inhibitor L-NAME és az neuronális nitrogén-monoxid szintáz (nNOS) specifikus inhibitor 7-nitroindazol (7-NI) is (159).

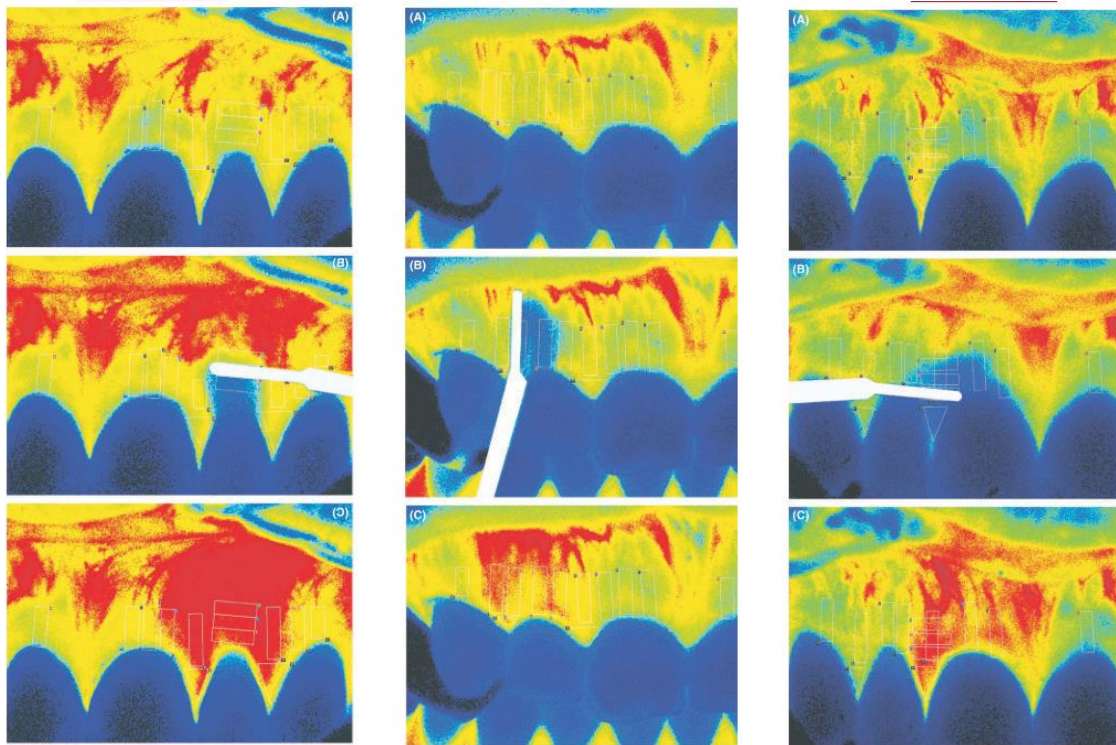
Fazekas és mtsai (160) retrakciós fonalak véráramlásra való hatását vizsgálták humán mérési sorozatban. Retrakciós fonal behelyezése során mérték a véráramlást Laser Doppler módszerrel. A fonalakat különböző oldatokba helyezték: fiziológiás sóoldat,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ , epinephrine (0,1%), majd a fonalakat 5 perces időtartamra a sulcusba applikálták. A nyugalmi véráramlást 5 percen át mérték, majd a sulcustágítás alatt végig, és ezt követően 20 percen át monitorozták a véráramlást. A fonalak eltávolítása után az epinephrine-t kivéve minden esetben hyperemiás választ figyeltek meg, azaz a véráramlás növekedését, mely az eltávolítást követően a teljes vizsgálati periódusban szignifikánsan magasabb maradt, mint a nyugalmi értékek. Azonban a  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  esetében ez a hyperemia nem volt szignifikáns. Epinephrine (0,1%) esetében a 20 perces nyomonkövetés alatt végig a baseline értéknél alacsonyabb maradt a véráramlás a marginális gingivában (160). Az epinephrine és a  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  képes meggátolni a PORH-t. Az epinephrine által kiváltott lehetséges szisztémás hatások miatt azonos protokoll alapján Csillag és mtsai (161) különböző koncentrációjú (0,1%, 0,01% és 0,001%) epinephrine oldatokba helyezték a sulcusfonalakat és ezek hatását mérték a marginális gingiva véráramlására, továbbá mérték a sulcusváladék mennyiségét is. A leghatékonyabbnak a 0,01%-os koncentráció bizonyult, mert ez csökkentette a sulcusváladék mennyiségét és nem okozott hosszú ideig tartó ischaemiát sem.

Humán gingiván végzett reaktív hyperemiát kiváltó vizsgálatot végeztek Molnár és mtsai is (15), akik Laser Doppler módszerrel vizsgálták a fészes íny véráramlását hőprovokációs teszt alkalmazását követően. A nyugalmi véráramlás detektálását követően halogén lámpával melegítették a fészes ínyt 80 s-on keresztül, majd ezt követően 5 percen át követték nyomon a véráramlást. A méréseket eltérő súlyosságú fogágybeteg dohányzó és nemdohányzó pácienseken végezték. Mind a parodontális gyulladás, mint a dohányzás megváltoztatta a gingiva reakciókészségét. A nyugalmi véráramlás és a parodontális gyulladás között nem találtak korrelációt. A véráramlás fokozódott és a pulzusamplitúdó is kiszélesedett hő hatására. Parodontitis esetében a véráramlás gyorsabban visszaállt a nyugalmi értékekre, feltételezhetően itt a szabályozás is csökkent lehet. A nyugalmi véráramlás dohányzó és nemdohányzó páciensekben is

hasonló volt, hasonló mértékű volt a vasodilatatio is az utóbbi két csoportban, azonban dohányosokban a véráramlás lassabban állt vissza a kiindulási értékre.

Komaki és mtsai (162) a fogszorítás hatását vizsgálták a véráramlásra Laser Doppler módszerrel. A nyugalmi véráramlást követően megkérték a páciens, hogy teljes erővel zárja össze a fogait egy percen át. Ez az occlusiós erő 10 kg és 33 kg közötti tömeggel volt ekvivalens. A véráramlást a kisőrlő körüli midbuccalis feszes ínnyen és a distalis papillájánál mérték a szorítás alatt és azt követően is. A szorítás alatt buccalisan szignifikánsan alacsonyabb volt a véráramlás, majd ezt követően szignifikánsan emelkedni kezdett a nyugalmi véráramláshoz képest. Az interdentalis papillában azonban nem figyeltek meg szignifikáns változásokat a véráramlásban.

Szájüregben a feszes ínnyben Fazekas és mtsai (21) vizsgálták a PORH létrejöttét különböző irányú leszorítás hatására. Elemezték a véráramlás időbeli és térbeli változását rövid idejű kompressziót követően. 21 páciensen végeztek el különböző irányú leszorításos vizsgálatot a feszes ínnyen: vertikálisan, horizontálisan és a papillabázisnál. A leszorítás azonos erejű (100g) volt és 5 másodpercig tartott. A horizontális leszorítás nagyobb mértékű ischaemiát és mérsékeltebb hyperemiát okozott coronalisan, mint apicalisan (6. ábra). A vertikális leszorítás hasonló mértékű ischaemiát és hyperemiát okozott mesialisan és distalisan (6. ábra). A papilla alap kompressziója hasonló mértékű ischaemiát, de mérsékeltebb hyperemiát okozott coronalisan, mint apicalisan (6. ábra). Összességében sikerült kiváltaniuk a reaktív PORH-t a feszes ínnyen, rövid idejű occlusio hatására ischaemia, majd annak felengedése után fokozott véráramlás volt megfigyelhető. A hyperemia minden esetben a leszorítástól távolabbi területekre is kiterjedt, továbbá férfiakban nagyobb fokú és elhúzódóbb volt, mint nőkben (21).



6. ábra: Laser Speckle Contrast Imager (LSCI) perfúziós képek a horizontális leszorítás (1. oszlop) -, a vertikális leszorítás (2. oszlop) - és a papilla alapnál végzett leszorítás (3. oszlop) során végzett 4 kitüntetett időpontban az 12 fognál: első sor a nyugalmi véráramlás ideje alatt, második sor a leszorítás alatt, harmadik sor a hyperemia csúcánál készült. A leszorítás helyét a fehér színű műszer jelzi. A kék színű területek az alacsony-, míg a piros színűek a magasabb véráramlásnak felelnek meg. Az ábra Fazekas és mtsai publikációjából származó ábrák montázsolása (21).

Waga-Takahashi és mtsai (163) az életkor hatását vizsgálták a gingiva mikrocirkulációjára patkány modellen Laser Doppler technikával. Vizsgálatukban 7 hetes, fél éves és 1 éves állatok vettek részt. A teszt csoportban négy héten át heti két alkalommal elektromos fogkefével 5 másodpercen át mechanikailag stimulálták az ínyt a maxilla moláris régiójában, míg a kontroll csoportban nem volt mechanikai stimuláció. Eredményeik alapján az 1 éves állatokban szignifikánsan csökkent az íny mikrocirkulációja. Ezt a morfológiai eredményeik is alátámasztják, ami alapján az idősebb patkány csoportokban különböző áramlási funkciózavarokat is megfigyeltek.

Továbbá megállapították, hogy a fizikai stimuláció javította ezeket az eredményeket, mind morfológiai, mind funkcionális szempontból.

Ikawa és mtsai (16) humán vizsgálatban reflexiós photoplethysmographiával mértek egészséges és gyulladt ínyel rendelkező pácienseken. A gyulladt ínynél kritérium volt a legalább 4 mm-es tasakmélység megléte. A pácienseket hideg tesztnek, meleg tesztnek és mechanikai stimulációnak is alávetették. A hideg teszt során 60 másodpercig 4°C-os vízzel átitatott pamut kendővel fedték le a nagymetszőt és a labiális nyálkahártyát, a meleg tesztnél 50°C-os meleg vízben áztatott pamut kendőt alkalmaztak 60 másodpercen át, vagy 10 másodpercen át médium keménységű sörtével rendelkező fogkefével dörzsölték a feszes ínyt. Egészséges ínyben a pulzus amplitúdóban szignifikáns emelkedést figyeltek meg a meleg teszt és a mechanikai stimuláció hatására, míg a hideg teszt után nem figyeltek meg szignifikáns különbséget. Gyulladt ínyel rendelkező pácienseknél egyik teszt során sem figyeltek meg szignifikáns változást. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a gyulladás rontja a gingiva vasomotoros válaszreakcióját.

Sugiyama és mtsai (164) Laser Doppler véráramlás méréssel mértek az általuk kidolgozott 2-es típusú diabeteses állatmodellben. Vizsgálatuk során 1 percen át tartó leszorítást végeztek patkányok palatumán a Doppler szonda segítségével. Az állatokon a diabetes és a parodontitis hatását szerették volna modellezni. A patkányok szájüregét *Porphyromonas gingivalissal* fertőzték. Vizsgálatukban a vascularis reaktivitás és a reaktív hyperemia mértéke is szignifikánsan alacsonyabb volt a *Porphyromonas gingivalissal* nem fertőzött állatok eredményeivel összehasonlítva, amit a diabetes csak felerősített (164).

Funaki és munkatársai (165) Sugiyama és mtsainak (164) vizsgálati beállításaiival mérték patkányon a PORH hatását Laser Doppler metodikával stroke és parodontitis modellen. Eredményeik az endothelium működésének változására utalnak az ínyszövetben parodontitis és stroke esetében is. Eredményeik alapján a szájüregi keringés zavarát okozhatja a parodontitis által kiváltott oxidatív stressz és a NO közötti kölcsönhatás, hasonlóan a stroke során előforduló interakciókhoz (165).

A humán gingiva anatómiája, keringése komplex, ezért a különböző szisztémás betegségekből eredő, ereket érintő diszfunkciók nagy valószínűséggel itt is tetten érhetők. Ilyen lehet például korunk népbetegsége a diabetes mellitus (DM). A DM egyik fő rizikótényezője az érrendszeri betegségeknek, felgyorsult érrelmeszesedéssel, artériás

trombózisos szövődményekkel, agyi érbetegségekkel járhat (166). A fogágybetegség a DM egyik jól ismert szövődménye, és a cukorbetegségben szenvedő embereknél fokozott a kockázata a súlyosabbá válásának (167, 168). Továbbá a cukorbetegség által kiváltott inzulinrezisztencia endothel diszfunkciót okozhat az erekben (169, 170). Ennek fényében a keringést érintő diszfunkciók megértésében, felkutatásában alkalmas módszer lehet a humán gingiván alkalmazható PORH teszt és más vasodilatációt provokáló tesztek is, melyek a szájüregben kiválóan alkalmazhatók.



### 3. Célkitűzések

**Első vizsgálatunkban** a humán gingiva fő vérellátásának és kollaterális hálózatának egyének és nemek közötti variabilitását kívántuk feltérképezni, a terminális kisartériák szelektív leszorításával.

**Második vizsgálatunkban** a parodontium és a periimplantaris lágy szövetek vazodilatációs kapacitását kívántuk összehasonlítani Post Occlusive Reaktív Hyperemia teszt alkalmazásával. Kerestük a választ arra is, hogy a titán és a cirkónium-dioxid implantátum fej körüli periimplantaris lágy szövet vazodilatációs kapacitása eltér-e egymástól.

## **4. Módszerek**

### **4.1. Általános leírás**

#### **4.1.1. A vizsgálatban résztvevő páciensek**

Vizsgálatainkba csak szisztémásan egészséges, jó szájhigiéniával rendelkező pácienseket vontunk be. Beválasztási kritérium volt a jó együttműködő képesség, cselekvőképesség, klinikailag egészséges íny, ép parodontium.

Kizárási kritérium volt, ha a páciens valamilyen szisztémás betegségben szenvedett (pl. cukorbetegség), alkohol rendszeres fogyasztása, dohányzás, várandósság, rendszeres gyógyszeresedés (kivéve fogamzásgátló), szuvas-, inkomplett tömással vagy koronával ellátott felső frontfogak vagy kisórlók, fogágybetegség, ínygyulladás (Periotron Score>20/5 sec).

Minden vizsgálatot megelőzően egy külön alkalommal találkoztunk a páciensekkel, amikor ellenőriztük a kritériumokat, felvettük az anamnézist, klinikai méréseket végeztünk, fotódokumentáltunk, illetve ellenőriztük a megfelelő rálátást a vizsgálandó területre.

A vizsgálatokat megelőzően minden páciens részletes tájékoztatást kapott a mérések menetéről, azok kockázatáról, az esetleges szövődményekről és aláírta a beleegyező nyilatkozatot, mellyel igazolta, hogy részt kíván venni a vizsgálatokban, szükség esetén hajlandó több alkalommal is részt venni. A vizsgálatok a Helsink Deklarációval összhangban zajlottak le. Az etikai engedélyt az Állami Egészségügyi Ellátó Központ adta meg. Etikai engedélyek száma: 092642/2015/OTIG (I. vizsgálat) és 15108-11/2018 EUG (II. vizsgálat).

Vizsgálataink során minden esetben készült jegyzőkönyv, melyben rögzítettük a páciens nevét, életkorát, dátumot, időt, környezeti hőmérsékletet, a mért vérnyomásértéket, a vizsgált klinikai paramétereket, nőknél az utolsó menstruáció időpontját, valamint amennyiben volt, megjegyzést is.

#### 4.1.2. Fotódokumentáció

Minden vizsgálatot fotó készítésével kezdtünk a vizsgált területről, hogy a klinikai körülményeket rögzítsük, illetve hogy a készült fotók segítségével a klinikai kép alapján további információt gyűjtsünk, például az íny biotípusának osztályozására használtuk fel. A fotók készítéséhez egy Nikon D5300 vázzal és SIGMA 105mm f/2,8 EX DG OS HSM Macro objektívvel, illetve Viltrox JY-670 Professional Macro Ring Flash körvakuval felszerelt digitális fényképezőgépet használtunk.

#### 4.1.3. Vérnyomásmérés

A véráramlás mérések előtt és a méréseket követően mértük a szisztolés és diasztolés vérnyomást, illetve a pulzust. Ehhez automata vérnyomásmérőt használtunk (OMRON M4, Omron Healthcare Inc., Kyoto, Japan), mellyel a bal felkaron végeztük a mérést, mialatt a páciens fekvő pozícióban volt a fogorvosi székben. A vérnyomás adatokból artériás középnyomást (MAP) számoltunk, az alábbi képlet segítségével:  $MAP = 1/3$  (szisztolés nyomás – diasztolés nyomás) + diasztolés nyomás. Az eredményt Hgmm-ben fejeztük ki. A mérések előtt és után végzett adatok arra is felhívták a figyelmet, ha bármelyik vizsgálat szisztémás hatással járt.

#### 4.1.4. Sulcusváladék mérése

Annak céljából, hogy a klinikailag nem látható gyulladást is kizárjuk Periotron 8010 (Ora Flow Inc., NY, USA) készülék segítségével mértük a sulcusváladék mennyiségét (7. ábra), mivel a gyulladás és a sulcusváladék mennyisége között erős korreláció van (171). A mérés során egy szűrőpapírcsíkot (Periopaper, Ora Flow Inc., NY, USA) 5 másodpercre a sulcusba helyezünk. Minden mérés előtt kalibráltuk a készüléket, ami úgy történt, hogy a szűrőpapírcsíkot használat előtt az elektródák közé helyeztük és nullára állítottuk az értéket a készülék kijelzőjén. Mielőtt a papírt a sulcusba helyeztük, puszterrel legalább annyi ideig, ameddig a szűrőpapírt a sulcusban tartottuk, óvatosan leszárítottuk a gingiva és a fognyak felszínét, odafigyelve arra, hogy nagy nyomással ne fújjunk levegőt a sulcus irányába. Miután a szűrőpapírt a sulcusból eltávolítottuk, azt a készülék

mérőelektrodái közé helyeztük, amely a szűrőpapírcsíkok elektromos kapacitásának változását méri. A mérés végén megjelenik a kijelzőn egy szám, melynek mértékegysége a Periotron Score (PS). A kijelzőn megjelent szám alapján osztályozható a gyulladás mértéke az ínyben (172). Ha ez a szám 0-20 intervallum közé esik, akkor a szövetek egészségesek, gyulladás nincs jelen, vagy csak nagyon kis mértékben. A számérték növekedésével a gyulladás mértéke is nő. 20-60 közötti érték enyhe gyulladást jelöl, itt még nincs parodontitis; 60-150 közötti érték közepesen súlyos állapotot jelöl; míg ha az érték 150 felett van, akkor súlyos mértékű gyulladás figyelhető meg.



7. ábra: Periotron 8010 készülék, a képen a két elektróda között szűrőpapír van, melyek a szűrőpapírcsíkok elektromos kapacitásának változását mérik (saját fotó).

#### 4.1.5. Klinikai paraméterek mérése

A klinikai paraméterek vizsgálatánál minden esetben mértük a feszes íny szélességét, melynek minimum 4 mm-nek kellett lennie, hogy a méréseket el tudjuk végezni, továbbá tasakmélységet is mértünk, hogy a parodontium állapotát ellenőrizzük. Ezen klinikai

paraméterek felvételéhez UNC 15 parodontális szondát (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) használtunk (8. ábra).



*8. ábra: Mm beosztású UNC 15 parodontális szonda, 5-10-15 mm-nél sötétebb jelölés található az értékek könnyebb leolvasásának érdekében. A különböző tasakmélység értékek segítik a parodontális indexek felvételét (saját fotó).*

#### **4.1.6. Ínyvastagság mérése**

A fogak és az implantátumok körüli szöveteket összehasonlító vizsgálatoknál ultrahangos ínyvastagság mérést is végeztünk a feszes ínyn a szabad ínyszéltől 2 és 4 mm-re. Minden mérést 5-ször végeztünk el minden mérési pontban, majd ezeket átlagoltuk.

Az ínyvastagságot PIROP ultrahangos biométer (Echo-Son, Puławy, Poland) segítségével végeztük (9. ábra). A készülék rövid gyakorlás után könnyen alkalmazható a szájnyálkahártyán és pontos eredményt nyújt az íny vastagságáról (173).



9. ábra: PIROP ultrahangos készülék, a készülék kijelzője egy mérés eredményeit szemlélteti, amelyben az ultrahangos mérés során készített 10 mérési eredmény látható, a táblázat legalsó sorában pedig ezek átlaga. A képen látható továbbá a mérőfej, amely szára és feje 45°-ot zár be, az ergonomikus használat érdekében. A készülék mellett látható a hozzá tartozó nyomtató, melynek segítségével a mérési adatok kinyomtathatóak (173) (saját fotó).

Az eszközhöz tartozik egy 1,7 mm átmérőjű ultrahangos fej (OP-20-Soft Tissue), melyet kifejezetten a szájnyálkahártyán végzett mérésekre fejlesztettek ki. A mérések során a mérőfejet 90°-ban kell a nyálkahártyára helyezni úgy, hogy nyomást ne fejtünk ki vele, a transzducer a saját – 1,5 g – súlyával kell, hogy a szövethez érjen. A humán lágyszövetek méréséhez 20 MHz frekvenciát és 1540 m/s-os ultrahangos értéket kell alkalmazni (174-176). A készülék 10 mérést végez el egy másodperc alatt és 0,01 mm pontossággal mér. Ha a 10 értékből számolt szórás értéke nagyobb, mint 0,05, a készülék képernyőjén megjelenik egy üzenet, hogy újabb mérés elvégzése javasolt. Amennyiben a mérési felület nem száraz, jelen van megfelelő mennyiségű nyál, akkor nincs szükség vivőközegre, például ultrahangos zselére. A készülék mérési tartománya 0,25-6 mm közé esik.

#### 4.1.7. A véráramlás mérések általános leírása

A véráramlás méréseket Laser Speckle Contrast Imaging készülékkel végeztük (785 nm PeriCam PSI HR System, Perimed AB, Stockholm, Svédország). A mérések során a fókusz távolságot 10 cm-re, a felbontást 60  $\mu\text{m}$  / pixel értékre állítottuk.

A szövet megvilágítása koherens, monokromatikus lézerténnyel egy interferencia mintázatot hoz létre annak felszínén. Ezt a speckle mintázatot egy kamera felveszi, digitalizálja és átviszi a számítógépbe, ami az információt feldolgozza és így elkészül a kép a véráramlásról. Ha a megvilágított részecske statikus, akkor a speckle mintázat is statikus. A mozgó részecskék esetében a mintázat fluktuál és elmosódottá válik (177, 178). A térbeli felbontást a kamera határozza meg. A kamera felbontása 1386x1034 pixel. Egy mérési egység 3x3 pixelnek felel meg, amin belül kontrasztanalízis történik. Minél statikusabb a kép – kisebb a vörösvértestek mozgása – annál kontrasztosabb a mérési egység képe. Ha a véráramlás nő, akkor a mérési egységek képe elmosódik és csökken a kontraszt. A mérési egységek – továbbiakban mérési pixelek – kontraszt értékéhez a szoftver egy színskálát rendel. A mérési pixel annál hidegebb színt kap, minél nagyobb a kontraszt és melegebb színeket alacsony kontraszt, magasabb véráramlás esetén. A mérési pixelekből áll össze a kódolt, teljes kép. Ez a módszer számos előnnyel rendelkezik: gyors mintavételezést tesz lehetővé, a mikrocirkulációt egyszerre nagyobb felületen képes mérni, nem kerül kontaktusba a mérendő szövetekkel – tehát non-invazív, a magas időbeli felbontása miatt alkalmas gyors reakcióidejű funkcionális tesztek elvégzésére. Humán vizsgálatokban bizonyított, hogy a gingiván is nagyon jó a reprodukálhatósága (125). Mivel az LSCI jel a vörösvértestek sebességén és koncentrációján alapul, a mérési eredmények nem fejezhetőek ki abszolút értékben (ml/perc/100g), ezért a pixelekhez tartozó perfúziós értéket egy tetszőleges paraméterben, ún. laser speckle perfúziós egységben adjuk meg (Laser Speckle Perfusion Unit, LSPU). A páciensek a mérést megelőző egy órában nem ihattak, nem ehettek, nem moshattak fogat, nem gargarizálhattak, továbbá nem végezhettek fizikai munkát és nem is sportolhattak. A méréseket nyugodt körülmények között, állandó hőmérsékleten (25°C) végeztük. A páciensek kényelmesen, fekvő pozícióban helyezkedtek el a fogorvosi székben. Minden mérés előtt 15 percig nyugalomban feküdtek. A mérés alatt fejüket vákuum párnával rögzítettük, az ajkakat pedig szájtérpesz (Spandex®, Hager & Werken,

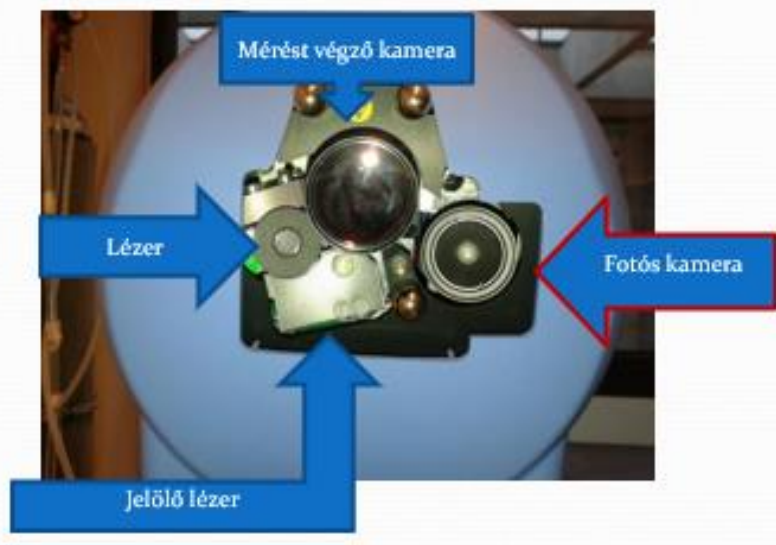
Germany) segítségével tartottuk el (10. ábra), alkalmaztunk egy szilikonsablont is, melyet lenyomatanyagból készítettünk, ezt behelyeztük a páciens szájába és megkértük, hogy harapjon össze. Ez könnyebbé tette, hogy a páciens végig csukott szájjal tudjon feküdni a mérések alatt. Mielőtt a vizsgálat elkezdődött, megkértük a résztvevőket, hogy maradjanak mozdulatlanok a véráramlás mérés teljes időtartama alatt.



*10. ábra: A páciens elhelyezkedése a mérés alatt, fejét vákuum párnával rögzítettük, az ajkakat szájterpesszel tartottuk el. A résztvevők a mérések alatt végig fekvő pozícióban helyezkedtek el a fogorvosi székben. A mérést végző eszköz távolsága a mérési területtől 10 cm volt. A jelölő lézer segítségével látható a mérési terület (32).*

Az LSCI mérőfejet a vizsgált területtel párhuzamosan állítottuk be úgy, hogy a mérési távolság 10 cm legyen. A mérőfejet egy látható tartományban (650 nm) működő jelölő lézer segítségével pozicionáltuk, ami láthatóvá tette számunkra a mérési területet. A készülék az indikátor lézeren kívül tartalmazza a monokromatikus lézerforrást, amellyel a megvilágítás történik, a mérést végző kamerát és a fotós kamerát, amely képeket készít a mérések során (11. ábra). Vizsgálataink során másodpercenként 5 kép készült.



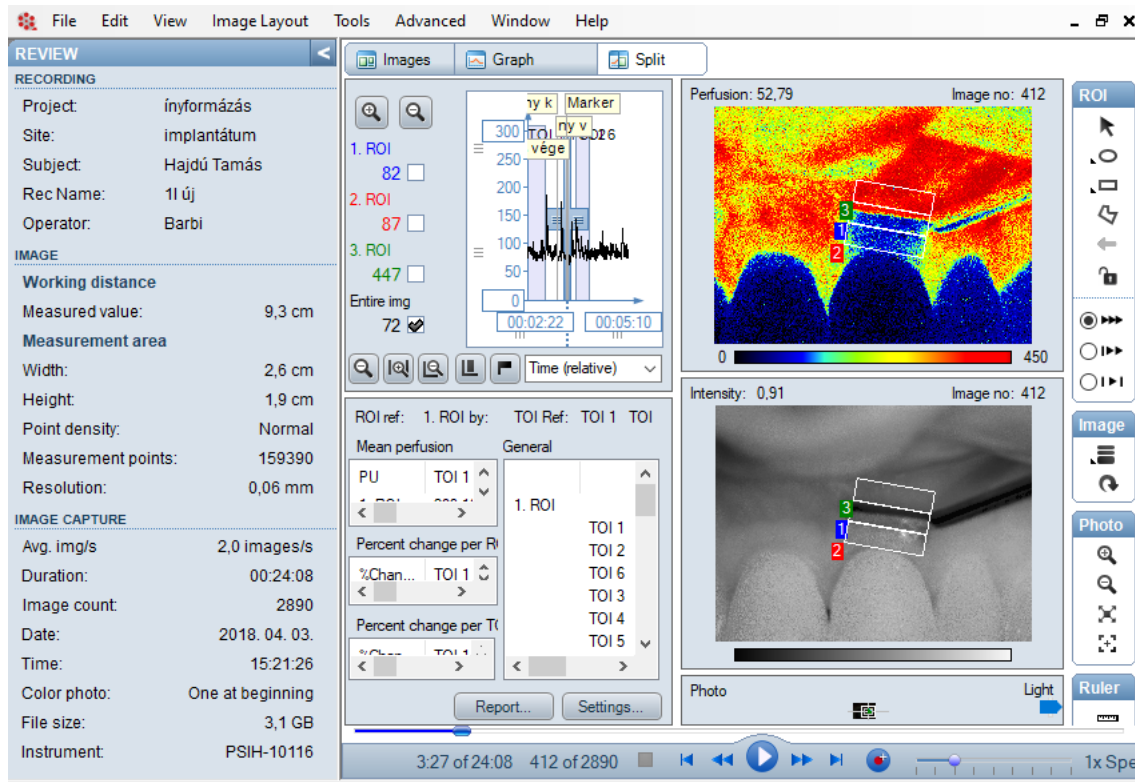


11. ábra: Fotó a mérőfejről: a jelölő lézer látható tartományba esik, ennek segítségével tudjuk pozicionálni a mérőfejet, mivel így látható a mérési terület. A lézer jelöli a monokromatikus lézertényforrását, mellyel a szövetek megvilágítása történik. A mérést végző kamera felveszi a speckle mintázatot. A fotós kamera fényképet készít a mérések során (saját ábra).

#### 4.1.8. Az adatok elemzése

A mérések kiértékelése a Pimsoft Software (Perimed AB, Stockholm, Svédország) segítségével történt. A 12. ábra szemléltet egy képet a szoftverből. Ez egy osztott kép nézet, amely egyszerre teszi láthatóvá a grafikont a mérésről, a színekódolt perfúziós kép és alatta az intenzitáskép, melyet a visszaverődött lézertény hoz létre. Az intenzitáskép megegyezik a perfúziós képpel, ezért ezen a képen a jobb oldali oszlopban található ikonok segítségével kijelölhetőek azok a régiók, „region of interest” (ROI), amelyhez tartozó véráramlás adatokat elemezni szeretnénk. A szoftver több lehetőséget kínál a régiók kijelölésére. Kijelölhetünk speciális alakzatokat: kör, ovális, négyzet, téglalap. Ezek méretét vonalzó segítségével tudjuk beállítani. A mérések során kisméretű elmozdulás adódhat, ezért a kijelölt ROI-kat mindig a teljes mérés alatt készült összes felvételen ellenőrizni kell. A 8. ábra bal felső részén látható a grafikon a mérésről és rajta 3 kijelölt időszáv, azaz „time of interest” (TOI). A TOI-k segítségével kijelölhetőek azok az időszávok, amelyek véráramlás értékeire kíváncsiak vagyunk. Ez folyamatos mérések

során fontos, ahol a különböző idősávokhoz tartozó értékeket összehasonlítjuk egymással. A TOI-kban kijelölt ROI átlag értékeit Microsoft Excel táblázatba exportáltuk.



12. ábra: Fotó a Pimsoft Software-ből. A kép egy osztott képet ábrázol, melyben több mérési információ is látható. A bal oldali oszlopban láthatóak a mérési beállítások, bal felül található a grafikon a véráramlás mérésről, itt jelölhetők ki a TOI-k, azaz azok az idősávok, amelyekhez tartozó adatokat elemezni szeretnénk egy folyamatos mérés során. Ezek az adatok láthatóak a grafikon alatt, az itt található táblázatokra kattintva tudjuk kiexportálni a mérési adatokat egy Excel táblázatba, hogy azokat tovább elemezzük. Az ábra jobb felső részén látható a színekkel kódolt perfúziós kép a véráramlásáról, alatta található az előbbivel teljesen megegyező intenzitáskép, melyet a visszaverődött lézerefény hoz létre. Az ábra jobb szélén látható oszlopban találhatóak azok az ikonok, amelyek segítségével kijelölhetjük a kiértékelni kívánt régiókat, ROI-kat (saját ábra).

## **4.2. Vizsgálatsorozat I: A humán gingiva vérellátásának és kollaterális hálózatának egyének és nemek közötti variabilitásának vizsgálata a terminális kisartériák szelektív leszorításával.**

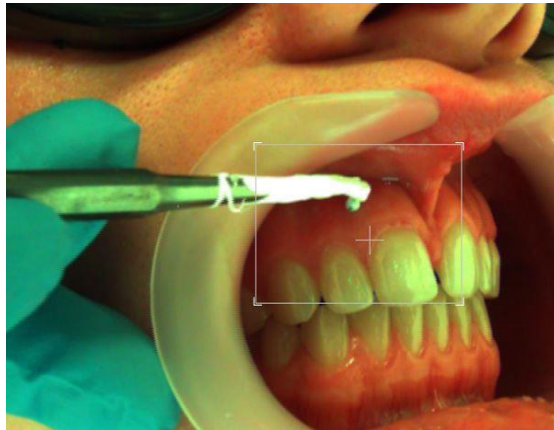
Etikai engedély száma: 092642/2015/OTIG

### **4.2.1. A vizsgálatban résztvevő alanyok**

A vizsgálatban 31 személy vett részt, 13 férfi és 18 nő. Az életkoruk 21 és 29 év között volt, átlagéletkor: 24.

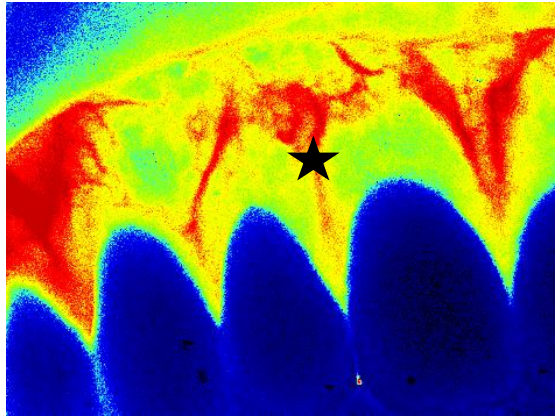
### **4.2.2. A vizsgálat menete**

A véráramlás stabilizálódása után mértük a nyugalmi véráramlást legalább 1 percen át, majd ezt követően egy 1,5 mm átmérőjű gömbtömő segítségével leszorítást végeztünk a jobb felső középső- és jobb felső laterális metsző közötti papillától apicalisan a feszes ínyen, a mucogingivalis junctio alatt (13. ábra). A gömbtömőt teflon szalaggal vontuk be, hogy a műszer esetleges becsillanása ne zavarja a képalkotást.



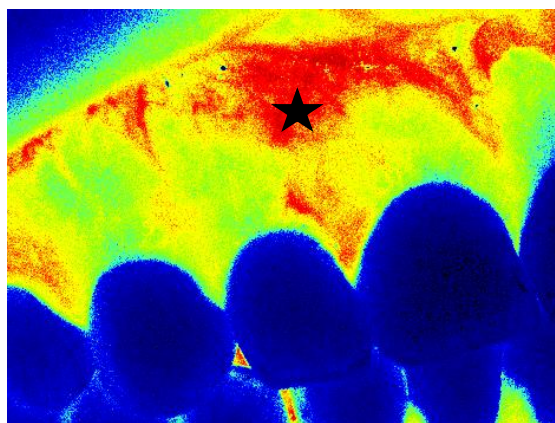
*13. ábra: Leszorítás a teflonszalaggal bevont gömbtömő segítségével az 11 és 12 fogak közötti papillától apicalisan a feszes íny területén, a mucogingivalis junctiótól coronalisan (saját fotó).*

A leszorítást mindig ugyanaz a személy végezte, megközelítőleg 20 g tömegnek megfelelő erővel, amelyet előzetesen egy gyógyszerári mérlegen gyakorolt. Ez az enyhe nyomás egy páciensnél sem járt diszkomfort érzéssel, vagy fájdalommal. A leszorítás területét a perfúziós kép alapján állapítottuk meg. Ha egy külön ágat tudtunk megkülönböztetni a papillaalaptól apicalisan, akkor szelektíven azon történt a leszorítás (14. ábra).



*14. ábra: Perfúziós kép a Pimsoft programból a nyugalmi véráramlás mérés alatt. Egy különálló ág különböztethető meg (fekete csillag) az 11 és 12 fog közötti területen a papillától apicalisan, ezért itt történt a szelektív leszorítás (saját ábra).*

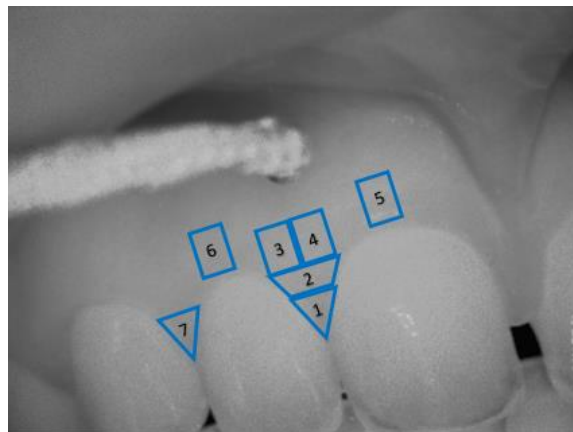
Ha nem lehetett egy különálló érágat megkülönböztetni, akkor a legdiffúzabb régió középpontjában történt a leszorítás (15. ábra). A leszorítás 30 másodpercen át tartott.



*15. ábra: Perfúziós kép a Pimsoft programból a nyugalmi véráramlás alatt. 11 és 12 fog közötti területen a papillától apicalisan nem különböztethető meg egy különálló ér, csak egy diffúz terület, ezért ezen terület középpontjában történt a leszorítás a feszes ínyen, a mucogingivalis junctio vonalában (fekete csillag) (saját ábra).*

### 4.2.3. A régiók (ROI-k) és idősávok (TOI-k) kijelölése

Minden résztvevő véráramlás mérését kétféleképpen értékeltük ki. Először hét régiót jelöltünk ki az intenzitásképen (16. ábra), azzal a céllal, hogy az egyes régiók véráramlásában bekövetkező időbeli változásokat megvizsgáljuk. ROI1 és ROI2 a papilla területén található, a papilla magasságát két félre osztva. ROI3 és ROI4 pontosan ROI2 felett, azoktól apicalisan találhatóak, a leszorítási pont alatt. ROI5-öt és ROI6-ot a jobb felső nagymetsző, illetve a jobb felső laterális metsző midbuccalis területéhez helyeztük a középvonalra. ROI7-et a jobb felső laterális metsző és a jobb felső szemfog közötti papillán jelöltük ki. Ez a régió volt a legtávolabb a leszorítás területétől, ezért feltételeztük, hogy itt nem változik a véráramlás a leszorítás alatt. Ezért referencia régiónak tekintettük.



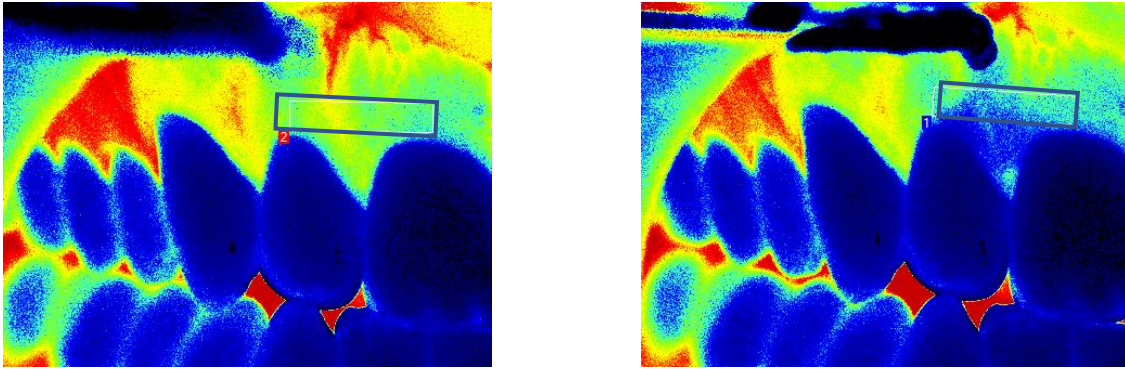
16. ábra: Az elsődleges kiértékelés során kijelölt régiók a natív speckle képen. ROI1 és ROI2 horizontálisan megfelel a papillát, a papillabázistól apicalisan elhelyezett kettő téglalap alakú ROI3 és ROI4 a leszorítás alatt és a ROI1-2 felett helyezkedik el. ROI5 és ROI6 régiókat az 11 és 12 fogak midbuccalis területéhez helyeztük a feszes ínyre. ROI7 a leszorítástól legtávolabb eső régió, az 12 és 13 fogak közötti papilla területén, melyet a kiértékelés során referencia régiónak tekintettünk (saját ábra).

A leszorítás előtti (nyugalmi véráramlás) és alatti (ischaemia) periódusban 2-2 TOI-t jelöltünk ki, 10 másodperces idősávokkal. TOI1-et és TOI2-t a nyugalmi véráramlás ideje alatt, a leszorítás kezdete előtt jelöltük ki, a két idősáv között 10 másodperc telt el. TOI3



és TOI4 időszavakat a leszorítás ideje alatt jelöltük ki. TOI3 a leszorítás kezdetétől számított 10 másodpercet, TOI4 pedig a 30 másodperces leszorítás utolsó 10 másodpercét jelöli. TOI3 vége és TOI4 kezdete között is 10 másodperc telt el.

Az elsődleges kiértékelés során megfigyeltük, hogy a ROI 5 és a ROI6, azaz a két midbuccalis kijelölt régió közé lokalizálódott a véráramlás változás. Ezért a második lépésben újra értékeltük az egyes méréseket, azért, hogy az ischaemiás terület horizontális kiterjedését metrikusan megbecsülhessük. Ennek megfelelően kijelöltünk kettő horizontális ROI-t mely az 11 és 12 fogak körüli feszes íny midbuccalis pontjait kötötte össze (17. ábra).



*17. ábra: A perfúziós képek a Pimsoft programból: bal oldali képen látható a nyugalmi véráramlás ideje alatt kijelölt horizontális régió, a jobb oldali képen pedig a leszorítás ideje alatt meghatározott horizontális ROI (saját ábra).*

#### **4.2.4. Biotípus meghatározása**

A klinikai képek alapján a gingiva biotípusát is meghatároztuk. A készített fotók alapján megítélhető a fogak formája, az íny lefutása, a keratinizált zóna szélessége; ami alapján besorolhatók a páciensek az egyes biotípusokba.

Parodontológus szakorvos segítségével 3 csoportba soroltuk a pácienseket: vékony ívelt (19. ábra A), vastag ívelt (19. ábra B) és vastag lapos biotípus (19. ábra C) (181, 182).



19. ábra: A: vékony ívelt biotípus; B: vastag ívelt biotípus; C: vastag lapos biotípus. (saját fotó).

#### 4.2.5. Adatelemzés és statisztika

Minden egyes TOI-ban a ROI-k átlagértékeit Microsoft Excel táblázatba exportáltuk. Az adatok elemzése több lépésben történt.

Első lépésben kiértékeltek külön-külön az első hét régió területén bekövetkező véráramlás változásokat a nyugalmi periódus (TOI1,2) és a leszorítás (TOI3,4) alatt.

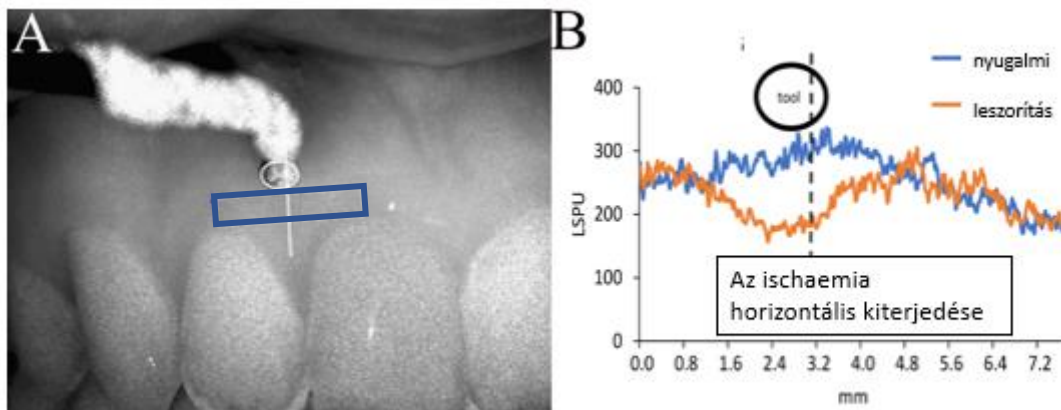
Az átlagos véráramlás változásokat statisztikailag Linear Mixed Modellel elemeztük. A fő faktorok a TOI-k és ROI-k voltak, és ezek interakcióit integráltuk a modellbe. Az egyes ROI-k TOI-k közötti páros összehasonlításaihoz a „least significance differences” post hoc tesztet alkalmaztuk, szekvenciális Bonferroni korrekcióval. Az eltéréseket abban az esetben tekintetük szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt, mint 0,05.

Miután a meggyőződünk, hogy a ROI7-ben nem változott szignifikánsan a véráramlás a TOI-k között, egy újabb Linear Mixed Modellel meghatároztuk a ROI7 véráramlásának időbeli variancia komponensét. Ez kifejezi az egyes alanyokon belüli véráramlás fluktuációt „nyugalmi” körülmények között. Az ismételtetőségi együtthatóval (r) meghatároztuk azt a legkisebb különbséget, amely egyéni szinten valódi változást jelez 95%-os konfidenciaintervallummal (21, 125, 179, 180). Amennyiben a vizsgált esetek közül a leszorítás során a többi ROI-ban (ROI1-6) a véráramlás csökkenés meghaladta az „r” értéket, akkor azt ischaemiásnak minősítettük. Ennek segítségével minden részvevőnél meg tudtuk határozni, hogy változott-e a véráramlás. Kiszámoltuk, hogy hány részvevő esetén következett be véráramlás változás és hányánál nem. A nem és igen arányának nemek közötti különbségét Khi-négyzet próbával teszteltük.

Harmadik elemzésnél azt vizsgáltuk, hogy a leszorítás alatti véráramlás változások mértéke különbözött-e a ROI-k között. Ezért a leszorítás előtti véráramlás értékeket (TOI

1 és TOI2) kovariánsként vittük be Linear Mixed Modellbe és a TOI 3 és 4 értékei voltak a függő változók.

Az ischaemiás terület horizontális kiterjedését úgy számoltuk ki, hogy minden egyes résztvevőnél a leszorítás előtti (TOI2) és a leszorítás alatti (TOI3) időszakban a ROI8 terület (horizontális ROI) minden egyes képpontjának LSPU értékét (tehát nem a régió átlag értékét) egy Excel táblázatba exportáltuk (14. ábra). Az Excel táblázatban az oszlopok egy apico-coronalis irányú képpont oszlop véráramlás értékét reprezentálták. Minden oszlop értékeit megátlagoltuk és grafikusán ábrázoltuk az oszlopszám függvényében. Egy oszlop 0,02 mm széles volt, hiszen a LSCI felbontását 0,02 mm/pixelre állítottuk be. Ischaemia esetén a TOI 2 és 3 görbéje 2 metszéspontot képezett. A metszéspontok közötti képpontok számát használtuk az ischaemiás terület kiterjedésének kiszámításához, amelyet mm-ben adtunk meg a képpontok számát 0,02-vel megszorozva. Az ischaemia átlagos nagyságát a ROI8-on belül úgy kaptuk meg, hogy a TOI2 görbe alatti területéből (area under the curve, AUC) kivontuk a TOI3 görbe alatti területét, majd a kapott értéket elosztottuk a képpontok számával (18. ábra). Az ischaemiás terület horizontális kiterjedése és az ischaemia átlagos nagysága közötti összefüggést Pearson-korrelációs együtthatóval számítottuk ki.



18. ábra: A: natív kép a pimsoft programból. A képen látható a horizontális ROI kejelölése a leszorítás ideje alatt. A ROI összeköti az 11 és 12 közötti fogak közötti midbuccalis pontokat a feszes ínyen. B: a garfikonon látható a nyugalmi véráramláshoz (kék) és a leszorítás idejéhez tartozó (narancssárga) véráramlás görbe. Ezek metszéspontja adja meg az ischaemia szélességét, mely minden esetben kiterjedtebb volt, mint a műszer (tool) szélessége. A szaggatott vonal a papilla középvonalát jelöli (32).



A statisztikai analízist az SPSS 25 programmal végeztük (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp). Az adatokat a szövegben és a grafikonokon átlag  $\pm$  standard hiba formában adtuk meg.

### **4.3. Vizsgálatsorozat II: Érleszorítás hatása a parodontiumra és a periimplantaris mucosara: az implantátum fej anyagának hatása**

Etikai engedély száma: 15108-11/2018 EUG).

#### **4.3.1. A vizsgálatban résztvevő alanyok**

A vizsgálatban 26 szisztémásan és parodontálisan egészséges egyén, 13 férfi és 13 nő vett részt. Az életkoruk 21 és 82 év között volt (átlagéletkor: 47). Minden páciensnek rendelkeznie kellett legalább egy bone level implantátummal az anterior régióban és legalább egy ép, vagy lege artis tömött felső front foggal, vagy kisórlóvel a szomszédos kvadránsban. A végső restaurátum az implantátumra legalább hat hónappal a mérés előtt elkészült. 9 cirkónium-dioxid fejet és 17 titán fejet vizsgáltunk.

#### **4.3.2. A vizsgálat menete**

A véráramlás stabilizálódása után legalább egy percen át mértük a nyugalmi véráramlást, majd ezt követően végrehajtottuk a PORH tesztet. Ehhez 5 másodpercig tartó leszorítást alkalmaztunk a marginális gingiván, 2 mm-rel apicalisan az ínyszéltől egy speciálisan erre tervezett kézi műszerrel (20. ábra). Minden leszorítást standard erővel végeztünk (100 g tömegnek megfelelő erő), melyet egy előre kalibrált rugó biztosított, amely összekötötte a műszer nyelét annak fejével. Ez az előre kalibrált erő nem okozott fájdalmat a pácienseknek. A műszer a feszes ínyt 10 (10x1) mm<sup>2</sup> nagyságú területen az alatta fekvő állcsonthoz szorította. A leszorítás mindig azonos vizsgáló személy által történt. A kompressziót követően 20 percen át monitoroztuk a véráramlást.



20. ábra: A leszorító műszer. A műszer nyelében egy speciális előre kalibrált rugó teszi lehetővé a standard erő (100 g-nak megfelelő) kifejtését. A műszer feje a feszes ínyt 10 (10x1) mm<sup>2</sup> nagyságú területen az alatta fekvő állcsonthoz szorította (saját ábra).

Minden pácienssel 3 alkalommal találkoztunk. Az első alkalommal ellenőriztük a kritériumokat, felvettük az általános és fogászati anamnézist. Ezt követően két alkalommal kellett részt venniük véráramlás mérésen. Az egyik alkalommal az implantátum körüli, a másik alkalommal a természetes fog körüli feszes ínyen végeztük el a PORH tesztet randomizált sorrendben („crossover design”). A második és harmadik alkalom között legalább 1 hetet vártunk, hogy az esetleges áthúzó hatást elkerüljük. Az íny állapotát a véráramlás mérés után ellenőriztük, hogy a vizsgálat ne zavarja meg az íny véráramlását. Felvettük a klinikai paramétereket: tasakmélység, feszes íny szélessége. Megmértük a Periotron értékeket.

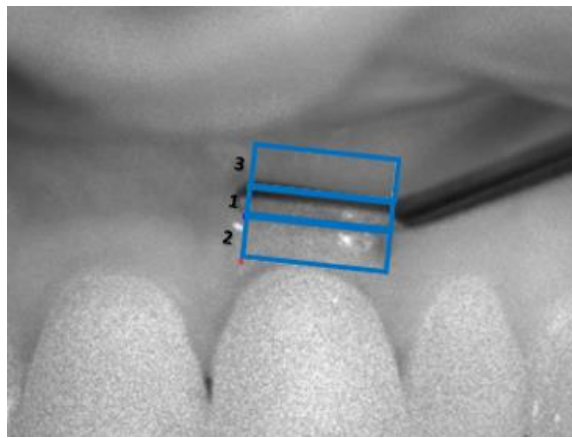
#### 4.3.3. Kiértékelés

A kiértékelést a Pimsoft Software (Perimed AB, Stockholm, Sweden) segítségével végeztük. 3 régiót, azaz ROI-t jelöltünk ki a kiértékelés során (21. ábra):

1. ROI1 centrális: a leszorító műszer alatti 1 mm magasságú területet jelent, mely apicalisan 2 mm-re található a szabad ínyszéltől,
2. ROI2 coronalis: a leszorítástól coronalisán található 2 mm magas régió, a leszorító műszer és a szabad íny szél között,
3. ROI3 apicalis: a kompresszió területétől apicalisan 2 mm-es sávot jelöli.

A kiértékelés során az alábbi idősávokat, TOI-kat is kijelöltünk:

1. TOI1: nyugalmi véráramlás alatt kijelölt 30 másodperces időszáv, a kompressziót megelőzően,
2. TOI2: az 5 másodpercen át tartó időszávot jelöli a kompresszió alatt,
3. TOI3: a felengedést követő 30 másodperces időszáv (kezdeté 10 mp-en belül)
4. TOI4: TOI3 kezdete után 5 perccel,
5. TOI5: TOI3 kezdete után 10 perccel,
6. TOI6: TOI3 kezdete után 15 perccel,
7. TOI7: TOI3 kezdete után 20 perccel kijelölt 30 másodperces időszáv.



21. ábra: Egy natív kép a Pimsoft programból, mely a leszorítás ideje alatt készült, mutatja, hogy a kijelölt régiókat: ROI1 centrális – közvetlenül a műszer alatti területet jelöli, ROI2 coronalis – a műszer és a szabad ínyszél közötti területet jelöli, amely 2 mm magasságúnak felel meg, ROI3 apicalis, ami a leszorító műszertől apicalisan elhelyezett, szintén 2 mm magas régiót jelöl (saját ábra).

#### 4.3.4. Statisztika

Az adatok a szövegben, táblázatokban és az ábrákon is átlag  $\pm$  standard hibaként szerepelnek. A véráramlás változásokat a leszorítást követően egy specifikus időponthoz tartozó véráramlás [LSPU] és az ahhoz tartozó nyugalmi véráramlás [LSPU] közti különbségként fejeztük ki [dLSPU]. A GBF változások statisztikáját Linear Mixed Modellel végeztük el, ahol az idő és az anyag fix hatásként szerepeltek. Az anyagtípusnak három szintjét definiáltunk: természetes fog, titán és cirkónium-dioxid. Jelen

vizsgálatunkban a gingiva klinikailag egészséges volt mindkét csoportban. Ugyanakkor, a subklinikai gyulladás hatását is minimalizálni szeretnénk volna. Ezért az életkort és a periotron értéket is kovariánsként hozzáadtuk statisztikai modellhez. A 0.05-nél kisebb p értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, Bonferroni korrekciót követően. Az ínyvastagság és a véráramlás értékek közötti kapcsolatot Pearson korrelációval vizsgáltuk. A periotron mérések eredményét medián (alsó kvartilis (Q), felső kvartilis) értéként adtuk meg. A Periotron készülékkel mért értékeket Kruskal-Wallis Teszttel hasonlítottuk össze. Az elemzést IBM SPSS Statistics, Version 25 (Armonk, NY: IBM Corp., USA) programmal végeztük.

## 5. Eredmények

### 5.1. Vizsgálatsorozat I: A humán gingiva vérellátásának és kollaterális hálózatának egyéni és nemek közötti variabilitásának vizsgálata a terminális kisartériák szelektív lezorításával

#### 5.1.1. A lezorítás hatása az átlagos véráramlásra nőkben és férfiakban

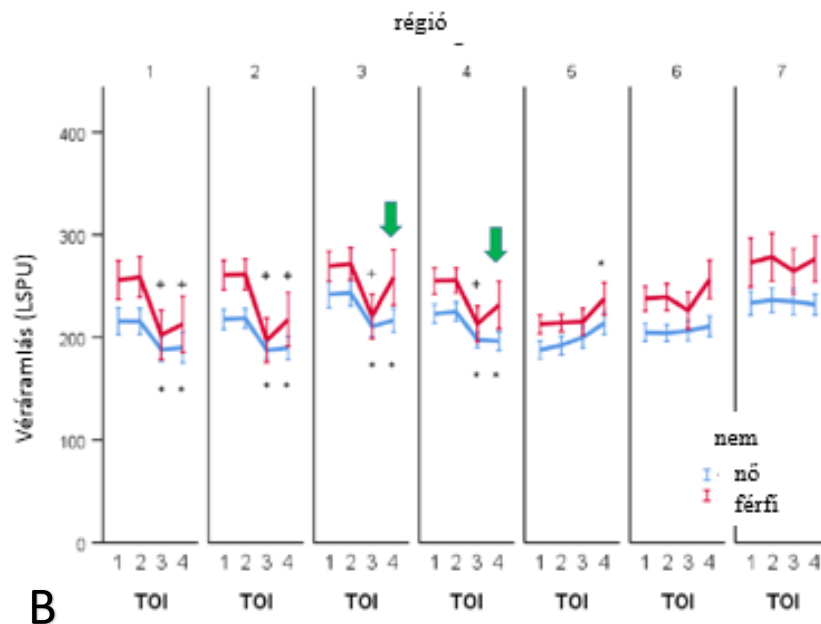
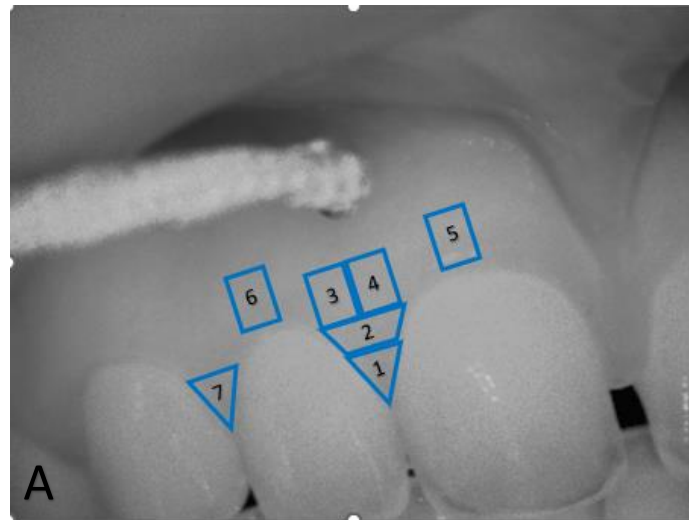
Egyik régióban sem különbözött a véráramlás szignifikánsan a TOI1 és TOI2 között (25. ábra). A férfiak nyugalmi véráramlása szignifikánsan magasabb volt, mint a nőké minden régióban és minden idősávban (25. ábra). Nőkben a véráramlás ROI1, 2, 3 és 4-ben szignifikánsan csökkent, régióktól függően különböző mértékben, -25 LSPU és -32 LSPU között ( $p < 0,001-0,05$ ), melynek pontos adatai az 2. táblázatban láthatóak. Nem volt szignifikáns különbség TOI 3 és 4 között sem.

2. táblázat: A lezorítás ideje alatti (TOI3, TOI4) átlagos véráramlás nőkben és férfiakban: N-elemszám, Átlag, SD-szórás, SE-az átlag standard hibája

régió	nem	idősáv							
		TOI3				TOI4			
		N	Átlag	SD	SE	N	Átlag	SD	SE
1	nő	18	-27	34	8,1	18	-26	36	8,5
	férfi	13	-55	39	10,7	13	-44	50	13,8
2	nő	18	-31	35	8,3	18	-28	37	8,7
	férfi	13	-64	38	10,5	13	-44	63	17,5
3	nő	18	-32	42	10,0	18	-26	47	11,1
	férfi	13	-50	43	12,3	13	-12	66	18,9
4	nő	18	-26	32	7,5	18	-28	41	9,6
	férfi	13	-42	32	9,2	13	-24	60	17,2
5	nő	18	10	12	2,9	18	24	32	7,6
	férfi	13	2	23	6,4	13	24	44	12,1
6	nő	18	2	16	3,9	18	6	24	6,1
	férfi	13	-12	24	7,0	13	18	36	10,5
7	nő	18	0	13	3,1	18	-3	18	4,3
	férfi	13	-11	15	4,1	13	1	12	3,3

Férfiakban a véráramlás ROI1, 2, 3 és 4-ben szintén szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) csökkent a lezorítás első 10 másodpercében, azaz TOI3-ban, régiótól függően -42 LSPU és -64

LSPU között. Azonban a véráramlás a 30 másodperces lezorítás utolsó 10 másodpercében, tehát TOI 4 alatt szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) magasabb volt, mint az első 10 másodperc alatt (TOI3) ROI3-ban és ROI4-ben. A véráramlás ebben a két régióban visszaállt a nyugalmi értékre még a lezorítás alatt. Ezt nevezzük „rebound effektusnak”. A lezorítás alatt szignifikáns interakciót figyeltünk meg az idő és a nem között (TOI3,  $p < 0,05$ ), ami azt jelzi, hogy az ischaemia nagyobb volt férfiakban, mint nőkben. ROI5-ben és ROI6-ban nem figyeltünk meg ischaemias választ egyik nemből sem, viszont a lezorítás utolsó 10 másodpercében ROI5-ben a véráramlás szignifikánsan ( $p < 0,01$ ), 25 LSPU-val nőtt. A legtovábbi referencia ROI-ban (ROI7) nem volt szignifikáns változás egyik időszámban és nemből sem (+1-5 LSPU).



25. ábra: Az A ábra szemlélteti a natív képet a véráramlásról a kijelölt régiókkal: ROI1 és ROI2 függőlegesen osztják két félre a papillát, a papillaalaptól apicalisan helyezkedik el ROI3 és ROI4, utóbbiakkal megegyező méretű ROI5 és ROI6, melyeket az 11 fog és az 12 foghoz tartozó feszes íny midbuccalis részén jelöltünk ki. ROI7 a leszorítástól legtávolabb eső ROI az 12 és 13 fogak közötti papillán. Ez referencia régióként szolgált. A B ábrán láthatóak az egyes régiók véráramlás görbéi TOI1,2,3,4 alatt. Minden TOI 10 másodperces időszavat ölel magába. TOI1 és TOI2 a nyugalmi, leszorítás előtti időtartamot jelöli, ezek között is 10 másodperc telt el, TOI3 a 30 másodpercen át tartó leszorítás első 10 másodperces-, míg TOI4 a leszorítás utolsó 10 másodperces időszava. Piros színnel jelöltük a férfiakat, kézzel a nőket. Zöld nyíl jelzi a leszorítás alatti emelkedett véráramlást férfiak esetében (rebound effektus) (saját ábra).



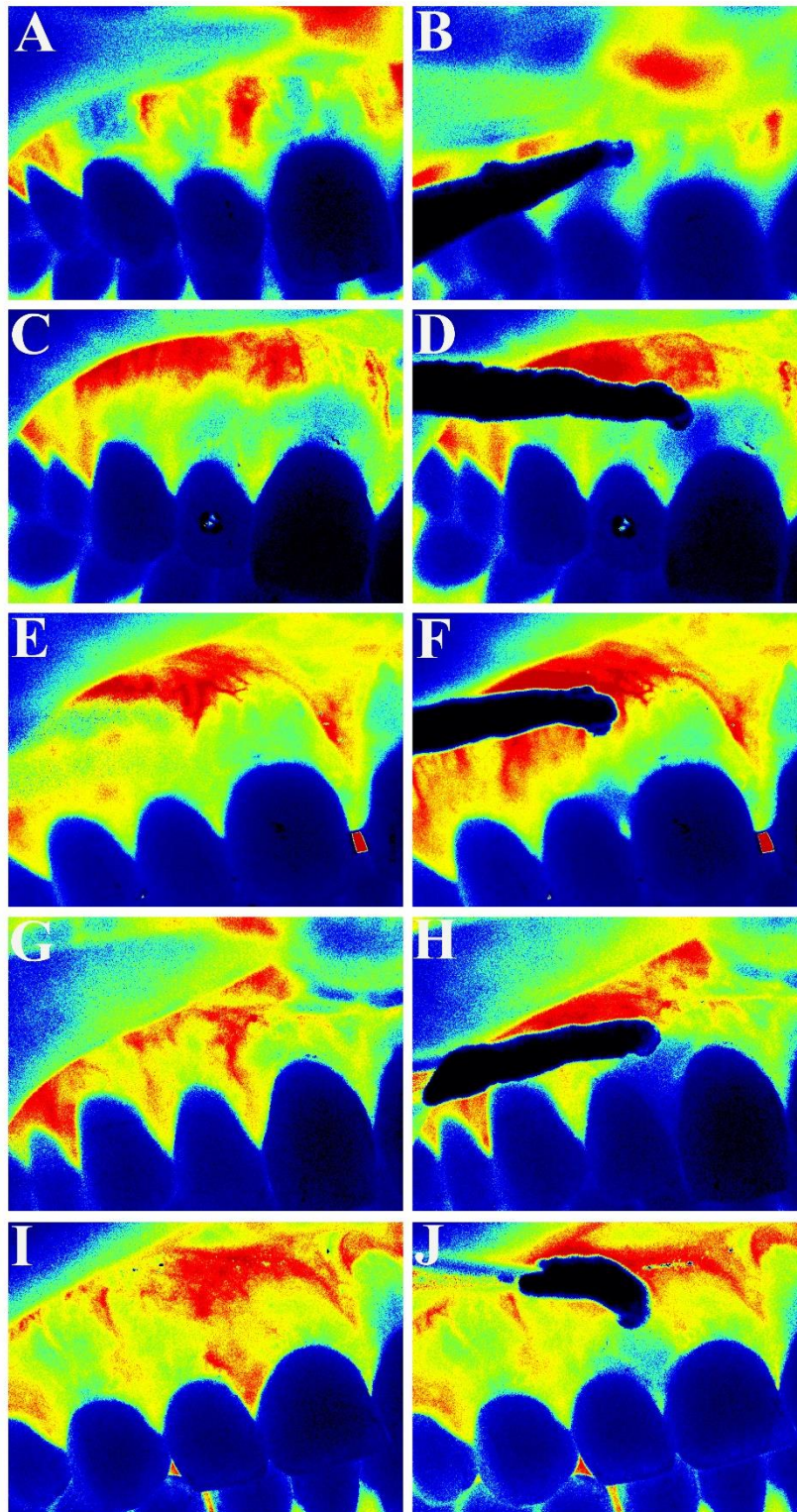
### 5.1.2. Az ischaemia horizontális kiterjedése

Az ischaemia horizontális kiterjedését az 11 és 12 fogakhoz tartozó feszes íny midbuccalis pontjait összekötő ROI elemzésével vizsgáltuk. Az ischaemias terület átlag szélessége  $3,8 \pm 0,38$  mm között volt, a határértékek a vizsgálatban résztvevők között 0,26 mm és 8,76 mm voltak. A szélességben nem volt szignifikáns különbség a nemek között ( $3,29 \pm 0,46$  mm nőkben,  $4,51 \pm 0,62$  mm férfiakban,  $p=0,116$ ). Az ischaemias terület közepe átlagosan 0,27 mm-rel mesialisabban helyezkedett el a leszorítás helyéhez képest. Ez az eltolódás széles tartományban változott az egyes alanyok között, 1,51 mm-re distalis és 2,59 mm-re mesialis irányban terjedt ki.

### 5.1.3. Ischaemia egyéni varianciája

A leszorított terület érhálózatának mintázatát 2 csoportba osztottuk. 8 esetben (26%) a mintázat diffúz volt (26. ábra C, I) és 23 esetben (74%) egy különálló ágat (26. ábra A, E, G) tudunk kiválasztani a leszorításhoz. A 31 vizsgálatban a leszorítás középpontja egy  $3,78$  mm széles tartományba esett, amelynek széle mesialisan  $2,20$  mm-rel és distalisán  $1,58$  mm-rel tért el midpapillaris vonaltól. A papillaalap szélességét nem lépte túl. A 26. ábrán a Pimsoft programból kimentett kvalitatív képekkel szemléltjük a nyugalmi véráramlás alatt és a leszorítás ideje alatt látható véráramlás regionális eltéréseit. Látható, hogy a leszorítás alatti ischaemia (kék terület) kiterjedése, lokalizációja és mélysége nagy variációt okozott, függetlenül attól, hogy a kompressziót egy diffúz területen vagy pedig egy különálló ér ágon sikerült kivitelezni. Az ischaemia előfordult a kompressziótól mesialisan, illetve distalisán, továbbá egyes pácienseknél megfigyeltünk papillaris érintettséget is, míg másoknál nem. A kiindulási morfológiától függetlenül olyan perfúziós képpel is találkoztunk, hogy a leszorítás alatt szimmetrikus ischaemias terület alakult ki (26. ábra). A 26. ábrán A páciens esetében egy különálló ér látható (A), az ischaemia a feszes íny területére lokalizálódott, distalisán a leszorítás területétől, a papillán kicsi hatás látható (B); C páciensnél a nyugalmi kép alatt egy diffúz terület látható (C), az ischaemia a kompresszió pontjától mesialisan alakult ki, a papillán itt is kicsi hatás figyelhető meg (D); E páciensnél egy kicsi különálló ér látható (E), a leszorítás alatt csak a papilla tűnik ischaemiasnak (F); G páciens esetében a nyugalmi véráramlás

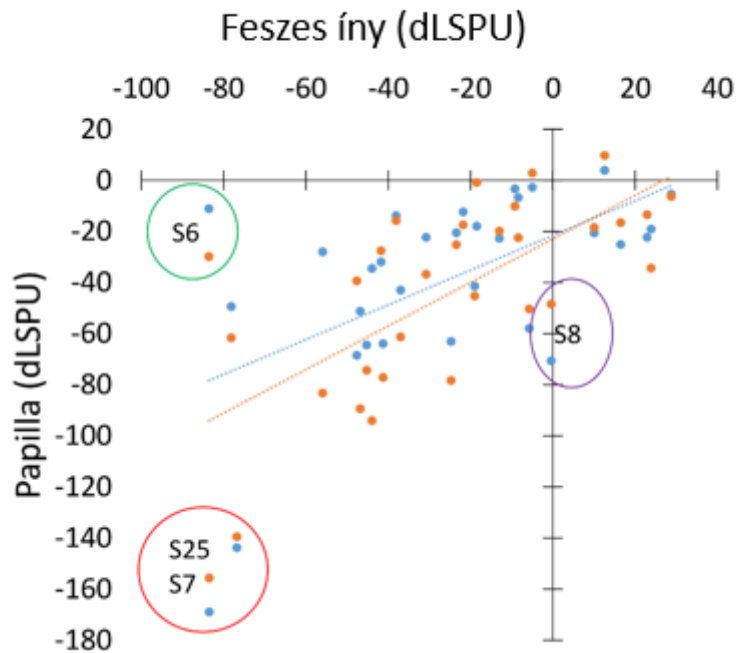
alatt egy különálló nagy ér figyelhető meg (G) és egy nagy kiterjedésű szimmetrikus ischaemias területet látunk a leszorítás alatt készült képen, ami a papillára is kiterjed (H); I páciensnél szintén egy diffúz terület látható (I), a kompresszió hatására pedig szintén egy széles ischaemias területet figyeltünk meg a papilla érintettségével (J).



26. ábra: 5 egyéni esetről készült perfúziós kép szemlélteti a nagyfokú variabilitást, az első oszlopban található a nyugalmi véráramlás alatt készült kép, a második oszlopban pedig az ugyanazon pácienshez tartozó leszorítás alatti kép (32).

A ROI7 referencia ROI számított „r” értéke 33,3 LSPU volt. Ezért valódi különbségnek tekintettünk minden olyan változást, ami kisebb volt, mint -33LSPU vagy nagyobb, mint 33LSPU egy alanyon belül, 95%-os konfidencia intervallum figyelembevételével. Ezeket a határértékeket használva, férfiakban 13 egyénből 10-nél (77%) ischaemia volt megfigyelhető a papilla vagy a feszes íny területén. Nőkben, 18 résztvevőből 9-nél (50%) tapasztaltunk ischaemiát. Ugyanakkor ischaemia aránya statisztikailag nem különbözött a két nemből ( $p=0,129$ ). A 30 másodperces leszorítás alatt 8 ischaemias esetben (38%) figyeltük meg a rebound-effektust (a leszorítás ideje alatt 33 LSPU-val nőtt a véráramlás TOI4-ben TOI3-hoz képest). A rebound-hatás egyéni előfordulása nem különbözött szignifikánsan a két nem között (5 férfi és 3 nő), ellentétben az átlagos véráramlás emelkedéssel TOI 3 és TOI 4 között (ld. előző fejezet).

Mérsékelt korrelációt figyeltünk meg az ischaemia mértékében a feszes íny (ROI8) és a papilla ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$  ROI1 esetén;  $r=0,68$ ,  $p<0,001$  ROI2 esetén) (27. ábra) területe között. Az ischaemia horizontális kiterjedésének mértéke (horizontális ROI8) a feszes ínyen és az átlagos véráramlás csökkenés ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) között erős korrelációt figyeltünk meg.



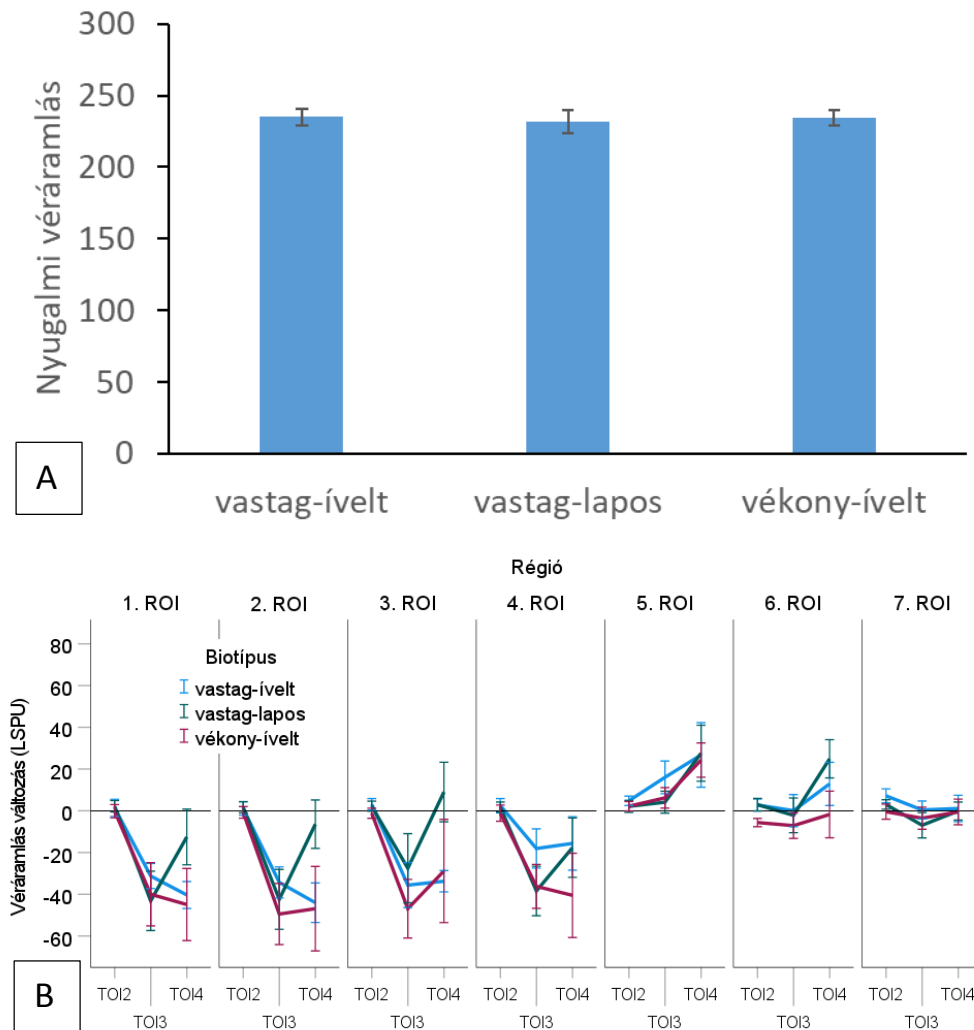
27. ábra: Korreláció a papilla és a feszes íny közötti véráramlás változásban. A kék pontok ROI1-et, tehát a papillacsúcsot, míg a narancssárga pontok ROI2-t, azaz a papillaalapot jelölik. A piros és a kék pontok általában közel esnek egymáshoz. A szaggatott vonalak a papilla véráramlása és a ROI1 (kék) és ROI2 (narancssárga) közötti lineáris regressziót jelzik. A zöld kör jelöli, ha a feszes íny területén jelentős az ischaemia, a papilla területén azonban kevésbé. A lila kör jelzi, ha a papilla területén van ischaemia, a feszes ínyen viszont magasabb a véráramlás. A piros kör esetében pedig minden régióban nagyfokú az ischaemia (32).

#### 5.1.4. Az íny biotípusok eloszlása

Az íny biotípusok eloszlása hasonló volt a két nemben, vékony ívelt ( a fogak hosszúak, keskeny a keratinizált zóna, ívelt az íny lefutása): 6 nő, 5 férfi; vastag ívelt (hosszú fogak, keskeny a keratinizált zóna, ívelt az íny lefutása): 5 nő és 5 férfi; vastag lapos (a fogak négyzetesek, széles a keratinizált zóna, lapos az íny lefutása): 7 nő, 3 férfi;  $p=0,635$ . Sem a nyugalmi véráramlás ( $p=0.999$ ), sem a leszorítás hatására bekövetkező véráramlás csökkenés mértéke ( $p=0.827$ ) nem különbözött a biotípus csoportok között (28. ábra), a statisztikai adatok az 3. táblázatban láthatóak.

3. táblázat: véráramlás adatok a különböző biotípusok függvényében a nyugalmi időszáv (TOI2) alatt és a leszorítás alatt (TOI3 és TOI4): N-elemszám, Átlag, SD-szórás, SE-az átlag standard hibája.

régión	biotípus	időszáv											
		TOI2				TOI3				TOI4			
		N	Átlag	SD	SE	N	Átlag	SD	SE	N	Átlag	SD	SE
1.ROI		0				1	-33,80			1	-37,73		
	vastag-ívelt	9	1,42	12,36	4,12	9	-31,21	18,03	6,01	9	-40,31	19,40	6,47
	vastag-lapos	10	2,22	8,58	2,71	10	-43,13	44,97	14,22	10	-12,52	42,18	13,34
	vékony-ívelt	11	-0,17	10,57	3,19	11	-39,97	50,28	15,16	11	-44,89	57,34	17,29
2.ROI		0				1	-90,02			1	-88,88		
	vastag-ívelt	9	1,12	9,74	3,25	9	-34,28	22,34	7,45	9	-44,01	28,45	9,48
	vastag-lapos	10	1,72	8,45	2,67	10	-42,42	45,38	14,35	10	-6,39	36,66	11,59
	vékony-ívelt	11	-0,73	9,29	2,80	11	-49,44	48,59	14,65	11	-46,88	67,16	20,25
3.ROI		0				1	-85,61			1	-88,43		
	vastag-ívelt	9	3,16	8,22	2,74	9	-35,58	32,32	10,77	9	-33,72	15,34	5,11
	vastag-lapos	10	2,23	7,65	2,42	10	-27,50	52,36	16,56	10	9,03	45,11	14,26
	vékony-ívelt	10	-1,14	7,67	2,42	10	-46,89	44,43	14,05	10	-28,81	78,21	24,73
4.ROI		0				1	-53,02			1	-42,06		
	vastag-ívelt	9	2,49	10,22	3,41	9	-18,05	28,26	9,42	9	-15,60	38,41	12,80
	vastag-lapos	10	1,80	7,64	2,42	10	-38,39	37,48	11,85	10	-17,62	45,02	14,24
	vékony-ívelt	10	-1,12	12,26	3,88	10	-36,20	33,32	10,54	10	-40,49	63,83	20,19
5.ROI		0				1	-6,53			1	3,80		
	vastag-ívelt	9	4,81	6,75	2,25	9	16,05	23,52	7,84	9	26,78	46,41	15,47
	vastag-lapos	10	2,15	9,04	2,86	10	4,15	16,58	5,24	10	27,62	42,45	13,42
	vékony-ívelt	11	2,21	7,49	2,26	11	6,23	16,29	4,91	11	24,31	27,19	8,20
6.ROI		0				1	-25,61			1	-15,95		
	vastag-ívelt	8	2,82	8,08	2,86	8	0,10	21,75	7,69	8	12,91	29,30	10,36
	vastag-lapos	10	2,96	9,44	2,98	10	-2,15	26,28	8,31	10	24,94	29,00	9,17
	vékony-ívelt	9	-5,60	5,97	1,99	9	-7,10	18,40	6,13	9	-1,73	33,52	11,17
7.ROI		0				1	16,05			1	12,91		
	vastag-ívelt	9	7,21	10,06	3,35	9	0,43	12,88	4,29	9	1,15	18,96	6,32
	vastag-lapos	10	3,06	7,18	2,27	10	-6,90	19,14	6,05	10	-0,09	13,66	4,32
	vékony-ívelt	11	-0,40	11,99	3,62	11	-3,53	17,61	5,31	11	-0,52	20,33	6,13



28. ábra: Nyugalmi véráramlás átlagértékei a biotípusok függvényében (A). A véráramlás változás a nyugalmi (TOI2) és a leszorítás alatti időszakban (TOI3, TOI4) a biotípusok szerint (B). Nem találtunk szignifikáns különbséget a biotípusok között a nyugalmi véráramlás, illetve az ischaemia tekintetében sem (saját ábra).

## 5.2. Vizsgálatsorozat II: Érzésszorítás hatása a parodontiumra és a periimplantaris mucosara: az implantátum fej anyagának hatása

### 5.2.1. Artériás középnyomás és pulzus értékek

Az artériás középnyomás és a pulzus értékek változatlanok maradtak a mérés során (4. táblázat). Nem találtunk szignifikáns különbséget az anyag csoportok között sem (implantátum vs fog).

*4. táblázat: A táblázatban láthatóak az implantátumok és fogak körüli feszes ínnyen történt mérések adatai. Az adatok a véráramlás előtti és az azt követően mért értékekből származnak. Feltüntettük a pulzushoz tartozó átlagot (Átlag) és a standard hibát (SE).*

		implantátum		fog	
		előtte	utána	előtte	utána
pulzus	Átlag	70	67	68	69
	SE	2.2	1.9	1.6	1.6
MAP	Átlag	92	92	91	92
	SE	2.1	2.1	1.6	1.8

### 5.2.2. A keratinizált gingiva szélessége

A keratinizált gingiva átlag szélessége a fognál  $4.37 \pm 0.23$  mm, a titán fej esetében  $4.00 \pm 3.00$  mm volt, és cirkónium-dioxid fej esetén  $4.00 \pm 0.24$  mm. Szignifikáns különbséget nem találtunk a mért értékek között.



### 5.2.3. Sulcusváladék

Fogaknál 7,5 (Q1: 4.0; Q3: 16.0) PS, titánnál 15.0 (Q1: 5.0; Q3: 18.0) PS és cirkónium-dioxidnál 7.0 (Q1: 3.0; Q3: 15.0) PS értékeket mértünk, a Q értékek az alsó és felső kavartilis értékeket jelölik. A sulcusváladék termelődés nem különbözött szignifikánsan az anyag csoportok között ( $p=0.474$ ).

### 5.2.4. Ínyvastagság

Az ínyvastagság 2 mm-re az ínyszéltől természetes fog esetében ( $1,01\pm 0,06$  mm) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint titán fejeknél ( $1,51\pm 0,23$  mm,  $p<0,05$ ) és mint cirkónium-dioxid fejeknél ( $1,63\pm 0,18$  mm,  $p<0,05$ ). Az ínyvastagság 4 mm-re az ínyszéltől természetes fogaknál ( $0,61\pm 0,05$  mm) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint titán fejeknél ( $1,07\pm 0,14$  mm,  $p<0,01$ ) és mint cirkónium-dioxid fejeknél ( $1,03\pm 0,10$  mm,  $p<0,05$ ).

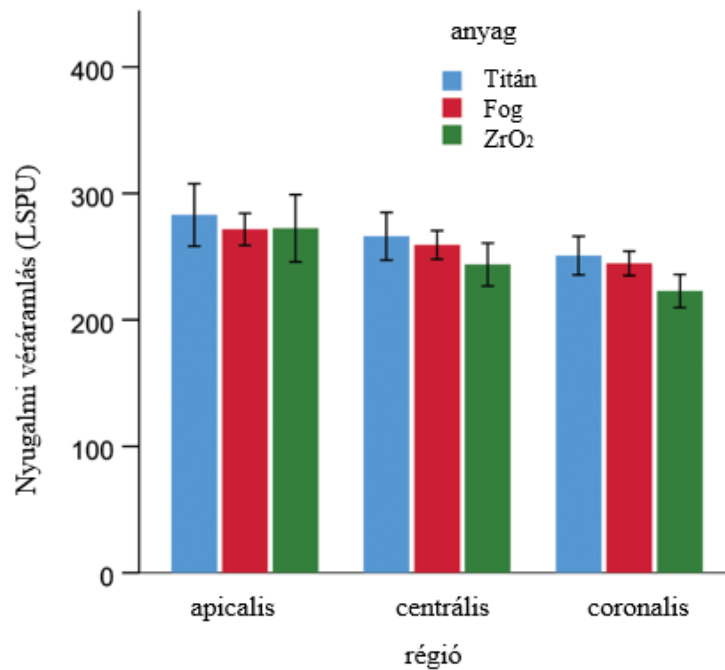
### 5.2.5. A gingiva és a periimplantaris mucosa nyugalmi véráramlása

Az anyag és a régió közötti interakció ( $P=0.631$ ), továbbá az anyag fő hatása sem ( $P=0.919$ ) volt szignifikáns (5.táblázat, 29. ábra). A régiók között szignifikáns különbségeket figyeltünk meg ( $P<0.001$ ). Az átlag véráramlás mindegyik anyag csoporton belül magasabb volt az apicalis régióban, mint a centrális régióban ( $P<0.05$ ), míg a centrális régió véráramlása magasabb volt, mint a coronalis régióé ( $P<0.05$ ). Az életkor kovariánsnak nem volt szignifikáns hatása ( $P=0.252$ ). A nyugalmi véráramlás a fogak körüli ínyzövetben mérsékelten korrelált az életkorral ( $r=0,46$ ,  $P<0.05$ ).

5. táblázat: Nyugalmi véráramlásra vonatkozó átlag (Átlag) és standard hiba (SE) értékek a 3 csoport (titán, fog és cirkónium-dioxid) esetében mindhárom vizsgált régióban (apicalis, centrális, coronalis).

régió						
	apicalis		centrális		coronalis	
anyag	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE
titán	283	25	266	19	251	15
fog	272	13	259	11	245	10
ZrO <sub>2</sub>	272	27	244	17	223	13

Nem találtunk szignifikáns különbséget az anyagok között egyik régióban sem. Ugyanakkor a véráramlást tekintve, a véráramlás szignifikánsan magasabb volt az apicalis régióban, mint a coronalis és centrális régiókban.



29. ábra: Nyugalmi véráramlás értékek a 3 vizsgált régióban (apicalis, centrális, coronalis) mindhárom csoport esetén (fog, titán, cirkónium-dioxid) (183).

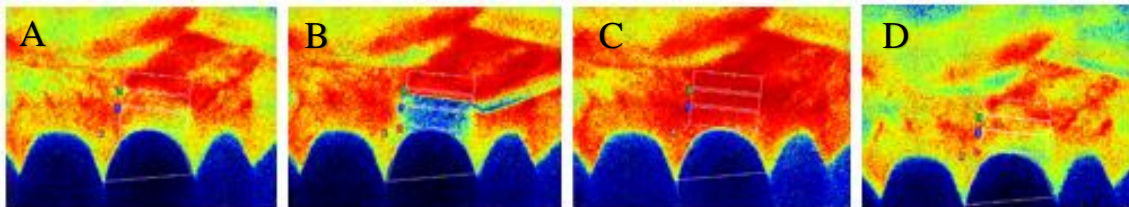
Az ínyvastagság és a nyugalmi véráramlás között nem találtunk szignifikáns korrelációt egyik régióban és anyag csoportban sem (6. táblázat).

6. táblázat: Nyugalmi véráramlás és az ínyvastagság közötti korreláció ( $r$ ) titán implantátum fej, fog és cirkónium-dioxid implantátum fej mellett.

	GT2 vs Coronalis		GT4 vs Apicalis	
	$r=$	$p=$	$r=$	$p=$
titán	0.08	0.777	0.00	0.999
fog	0.05	0.794	-0.09	0.669
ZrO2	0.05	0.794	0.37	0.330

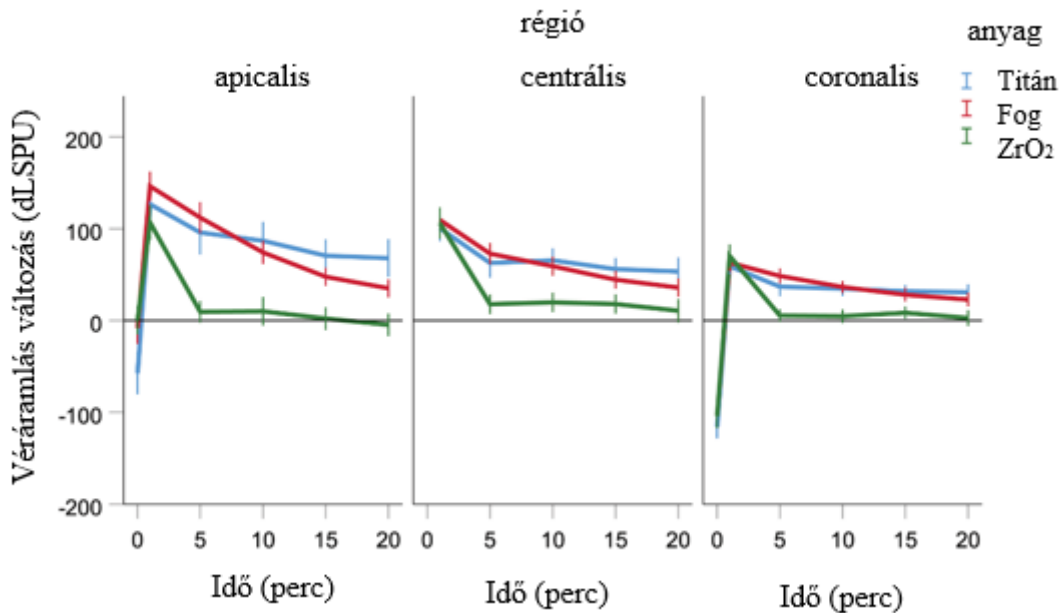
### 5.2.6. A gingiva és a periimplantaris mucosa véráramlás változása PORH hatására

A leszorítás hatását a véráramlásra egy reprezentatív képsorozattal szemléltetem a 30. ábrán.



30. ábra: Perfúziós képek a Pimsoft programból a PORH teszt alatt, balról haladva: A - a nyugalmi véráramlás alatt, B - a leszorítás ideje alatt, C - a felengedést követő hyperemias csúcs alatt, D - 20 perccel a felengedést követően készült. A színekódolt fotókon jól látszik a leszorítás alatti hideg színekkel jelölt vértelen terület a B képen, a C képen pedig az intenzív piros színnel jelölt hyperemias régió, ami nem csak a leszorítás területére terjed ki, az utolsó képen már nem látható hyperemias terület, ez a kép megközelítőleg megegyezik a véráramlást tekintve (kvalitatív szempontok alapján) a nyugalmi véráramlás ideje alatt készült perfúziós képpel (saját ábra).

Sem a három-szemponos interakció (idő, régió, anyag;  $p=0,300$ ), sem a két-szemponos interakció a régió és az anyag között nem volt szignifikáns ( $p=0,643$ ) (31. ábra).

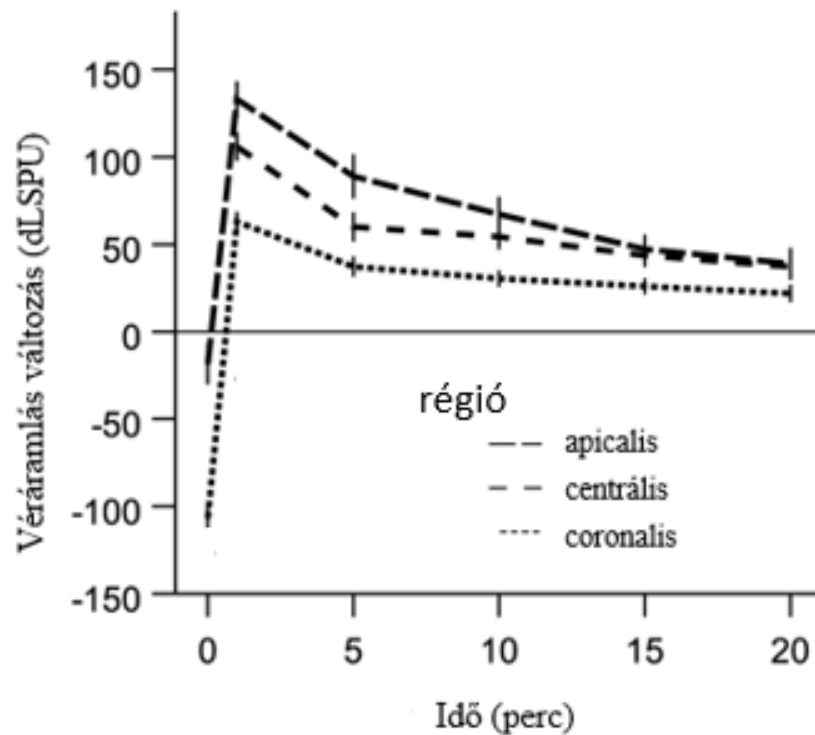


31. ábra: 3 szempontos interakció idő, régió és anyag között. Véráramlás görbék a vizsgálat teljes időtartama alatt: 0 a leszorítás alatti időt jelöli, majd ezután következik a hyperemias csúcs, majd a csúcsot követően 5, 10, 15 és 20 perccel mért értékek; titán (kék), fog (piros) és cirkónium-dioxid (zöld) esetében mindhárom vizsgált régióban (apicalis, centrális, coronalis). A 3 szempontos interakció nem bizonyult szignifikánsnak (183).

Az idő és régió ( $p < 0,001$ ), valamint az idő és anyag ( $p < 0,001$ ) közötti interakció szignifikánsnak bizonyult. Ez két általános mintázatra hívja fel a figyelmet. Az ischaemia mélyebb, a hyperemia pedig kisebb volt coronalisan, mint apicalisan függetlenül az anyagtól (7. táblázat, 32. ábra).

7. táblázat: Idő és régió közötti két-szemponos interakció. A táblázat szemlélteti a leszorítás alatti, az azt követő hyperemias csúcs során, valamint a csúcsot követően 5, 10, 15, 20 perccel később mért átlag és SE értékeket mindhárom régióban, továbbá az ezek közötti szignifikancia viszonyokat (p). n.s. nem szignifikáns.

		Leszorítás után eltelt idő (perc)											
		leszorítás		<1		5		10		15		20	
		Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE
régió	apicalis	-19	11.6	133	10.5	89	12.6	67	10.1	47	8.4	39	9.1
	centrális			106	8.2	60	8.3	54	7.3	44	6.6	37	7.5
	coronalis	-107	6.1	63	5,7	37	5.8	30	4.6	26	4.6	22	5.0
p<	apicalis vs centralis			n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
	apicalis vs coronalis	0.001		0.001		0.001		0.01		n.s.		n.s.	
	centrális vs coronalis			0.001		0.05		0.01		n.s.		n.s.	

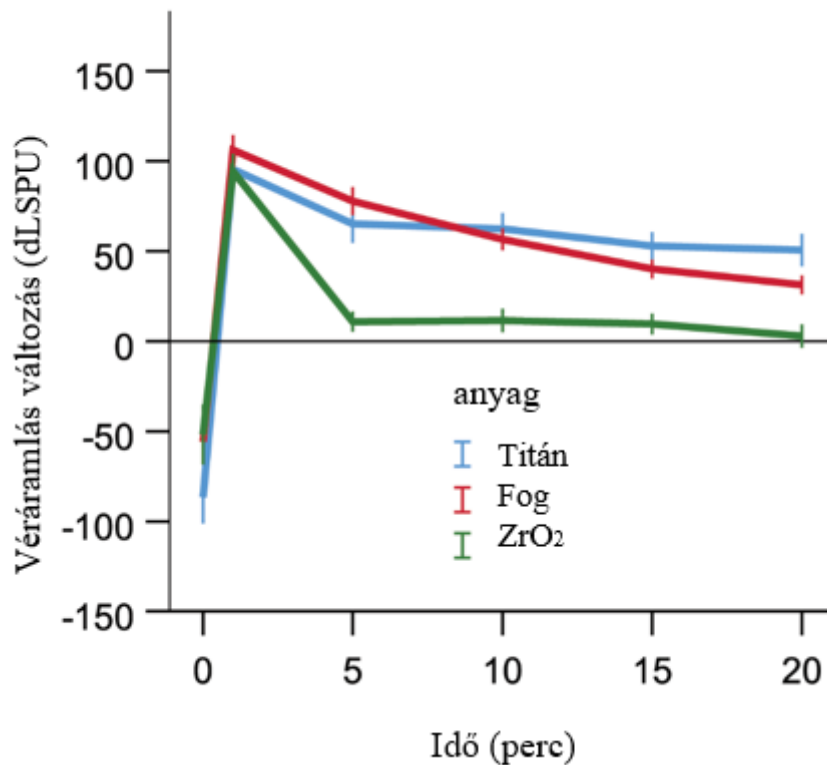


32. ábra: Az idő és régió közötti két-szemponos interakció, a grafikon szemlélteti az apicalis, a centrális és a coronalis régiók véráramlás görbéit a mérési periódus alatt. 0 a leszorítás alatti időt jelöli, majd ezután következik a hyperemias csúcs, majd a csúcsot követően 5, 10, 15 és 20 perccel mért értékek. A coronalis régióban szignifikánsan alacsonyabb volt a véráramlás a leszorítás alatt és a hyperemias csúcs során is, a szignifikancia viszonyok a 7. táblázatban láthatóak (183).

Másodszor pedig, a hyperemia cirkónium-dioxid esetében gyorsabban visszaállt a nyugalmi véráramlás értékre a régiótól függetlenül (33. ábra, 8. táblázat).

8. táblázat: Idő és anyag közötti két-szemponos interakció, a táblázat szemlélteti a 3 anyagcsoport: fog, titán, cirkónium dioxid estében a leszorítás alatti, az azt követő hyperemias csúcs során, valamint a csúcsot követően 5, 10, 15, 20 perccel később mért átlag és SE értékeket, valamint a csoportok közötti szignifikáns különbségeket (p), n.s. - nem szignifikáns.

Leszorítás után eltelt idő (perc)													
		leszorítás		<1		5		10		15		20	
		Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE	Átlag	SE
anyag	fog	-56	12	106	8	78	8	57	6	40	5	31	5
	titán	-87	15	95	9	65	11	62	9	53	8	51	9
	ZrO <sub>2</sub>	-52	17	94	10	11	6	12	7	10	6	3	6
p<	fog vs titán	0.001		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
	fog vs ZrO <sub>2</sub>	n.s.		n.s.		0.001		0.05		n.s.		n.s.	
	titán vs ZrO <sub>2</sub>	0.05		n.s.		0.05		n.s.		n.s.		n.s.	



33. ábra: Idő és anyag közötti két-szemponos interakció, a grafikon szemlélteti a fog körüli (piros), a titán fej körüli (kék) és a cirkónium-dioxid fej körüli (zöld) ínyszövet véráramlás görbéit a mérési periódus alatt. 0 a leszorítás alatti időt jelöli, majd ezután következik a hyperemiás csúcs, majd a csúcst követően 5, 10, 15 és 20 perccel mért értékek. Cirkónium-dioxid fejek esetében jóval gyorsabban visszaállt a véráramlás a nyugalmi értékekre, mint fogak és titán fejek esetében, a szignifikancia viszonyok a 8. táblázatban láthatóak (183).

Szignifikáns mérsékelt negatív korreláció volt megfigyelhető a hyperemia mértéke és az ínvastagság között a coronalis régióban természetes fogak estében. Pearson értékek az első percben  $-0,42$  ( $p < 0,05$ ), az ötödik percben  $-0,50$  ( $p < 0,01$ ) a tizedik percben  $-0,52$  ( $p < 0,01$ ), a tizenötödik percben  $-0,41$  ( $p < 0,05$ ) és a huszadik percben  $-0,40$  ( $p < 0,05$ ) voltak. Korreláció nem volt megfigyelhető sem a titán, sem a cirkónium-dioxid esetében, egyik régióban sem, a hyperemia teljes fázisában.



## 6. Megbeszélés

### 6.1. Vizsgálatsorozat I: A humán gingiva vérellátásának és kollaterális hálózatának egyének és nemek közötti variabilitásának vizsgálata a terminális kisartériák szelektív leszorításával

Ha a metszéstípusok- és a lebenyképzés tervezése során tisztában vagyunk a terület ereinek lefutásával és a mikrocirkulációval, akkor nagyobb eséllyel várható a megfelelő angiogenesis és per primam sebgyógyulás (28, 184, 185). A maxilla vestibuluma komplex érhalózzal rendelkezik (11). Az elmozduló nyálkahártya a maxilla esztétikus zónájában az arteria labialis superior legalább 3 ágából kap vérellátást. A feszes ínybe foganként 2-3 kis artéria nyúlik be véletlenszerű elhelyezkedéssel. Ugyanakkor a nagy felbontású LSCI képek alapján arra következtethetünk, hogy a papilla feletti feszes ínyben magasabb mértékű a mikrocirkuláció, mint a fogak tengelyében, ami összhangban van korábbi eredményekkel (13, 21, 186), ahelyett hogy a kis artériák véletlenszerű eloszlásának megfelelő képet kapnánk.

Korábbi vizsgálatokban (4, 5, 21) hangsúlyozták, hogy az arteriolák a feszes ínyben elsősorban vertikális pozícióban helyezkednek el. Hasonlóan, Shahbazi és mtsai (11) is megfigyelték, hogy az ALS (főként a gingivát/mucosát látja el) és az AIO (főként a periosteumot és a gingivát látja el) ágai a felső esztétikus zónában vertikális orientációjúak. Shahbazi és mtsai (11) latex technikával korábbi vizsgálatokban is igazolták, hogy az elmozduló és nem elmozduló nyálkahártya határán a vertikálisan futó artériák kisebb ágakra oszlanak. A páciensekben az ischaemias mintázat (mesialis, distalis ferde, egyenes függőleges) azt sugalja, hogy a kis artériák lefutása a feszes ínyben különböző irányú. A parodontális és az implantológiai sebészetben a mucogingivális határon és attól apicalisan található árkádszerű anasztomózisok nagy szereppel bírnak a gingiva mikrocirkulációjának megőrzésében lebenyképzéskor (11). Per secundam sebgyógyulás során a szabaddá vált periosteumban a revascularisatio laterális irányból kezdődik (10), ami hangsúlyozza a horizontális ágak fontosságát és javasolja a sebzés horizontális kiterjesztésének minimalizálását. A ferde lefutások és nagyfokú egyéni variabilitás miatt javasolt kerülni a vertikális segédmetéseik alkalmazását a marginális gingiván (10, 187). A hegszövet képződése közvetlenül korrelál a szöveti hypoxiával és a késleltetett revascularisatioval (10, 187, 188). Ez összhangban van azzal a vizsgálattal

(8), amelyben azt találták, hogy gyökérfedés során a vertikális metszések alkalmazása hegyszövet képződéshez vezethet.

Előzetes vizsgálatok alapján a vascularis rezisztencia, a mikrocirkuláció pulzus hulláma és az erek morfológiája az életkorral változik (19, 163, 189). Ezért a véráramlás vizsgálatokat fiatal, egészséges ínyű pácienseken szerettük volna vizsgálni. Kutatócsoportunk egy előző vizsgálatában 10 mm széles (kb. egy metsző fog szélessége) területen alkalmazott leszorítást midbuccalisan (21). A leszorítás ideje alatt egy résztvevőben sem volt mérhető véráramlás a vizsgált területen, ami a kompenzáció hiányára utal. Valószínűleg a 10 mm széles leszorítás az összes kollaterálist elzárta. A jelenlegi vizsgálatban néhány résztvevőnél az 1,5 mm átmérőjű gömbtömővel történő leszorítás után csak kisebb területen, nagyrészt részleges véráramlás csökkenés volt megfigyelhető. Ezért feltételezhető, hogy a kompenzáció nélküli terület nagysága, azaz egy kollaterális artéria által biztosított terület horizontális szélessége, 1,5 és 10 mm közé tehető. Ugyanakkor nagyfokú egyéni különbségeket figyeltünk meg ebben a tartományban. Tekintettel arra, hogy a gingiva egész területe a mikrocirkulációs rendszer része (29-31), a kollaterális vérkeringést feltehetően arteriola-arteriola anasztomózisok biztosítják a gingivában. Ezek a szomszédos nagyobb artériák ágrendszeréhez tartozó arteriolák között teremtenek kapcsolatot, előfordulásuk átlagában  $< 0,05\%$  a többi érhez képest (190). Ezek átmérőjének mérete átlagosan  $100\mu\text{m}$  és megtalálhatóak a fajok többségében (beleértve az embert is), és valamennyi szövetben kimutathatóak (188). Mennyiségük nagyfokú variabilitást mutat az egyének között, ami kihatással van pl. stroke esetén a necrosis súlyosságára (191, 192). Egy *in vivo* vizsgálatban az arteriola-arteriola anasztomózisok csak ritkán voltak megfigyelhetők a humán gingivában (31). Ez megmagyarázhatja, hogy miért volt néhány résztvevőben nagy kiterjedésű ischaemia horizontális és vertikális irányban is csupán az 1,5 mm átmérőjű terület leszorításának hatására. Továbbá ezeknél a pácienseknél volt az ischaemia mértéke is a legnagyobb. Ezeknél a pácienseknél valószínűsíthető, hogy egy nagy ér lát el egy nagyobb kiterjedésű területet úgy, hogy akár 8 mm-en át nincsenek kollaterálisai. Azonban a feszes íny mélyebb rétegeiben nemrégiben kisartériákat ( $>200\mu\text{m}$ ) is találtak (31). Feltételezzük, hogy ezek a kisartériák áthaladnak a feszes ínyen, anélkül, hogy oda ágakat adnának le. Ez magyarázhatja azokat az eseteket, ahol csak a papilla területén figyeltünk meg ischaemiát.

Vizsgálatainkban csak az esetek 61%-ában figyeltünk meg különböző irányú ischaemiát. Az ischaemias válasz hiányának feltételezett oka az lehet, hogy a kis oldalágak párhuzamosan futnak, illetve megkerülhetik a leszorított eret. Az egyéni variációk ismeretével megelőzhetőek lehetnek a műtéti komplikációk, illetve a kudarcok.

Az interdentalis papilla erei az interdentalis septumból, a parodontális ligamentumból és a gingivából erednek (193). A papillaalap teljes leszorítása a papilla véráramlásának jelentős csökkenését okozza, ami bizonyítja a feszes íny ereinek jelentős szerepét a papilla vérellátásában (21). Hasonlóan, az első vizsgálatsorozatban, néhány esetben a papilla területén jelentős mértékű ischaemiát tapasztaltunk annak ellenére, hogy csak 1,5 mm átmérőjű területet szorítottunk le. Ebből az eredményből arra következtetünk, hogy élettani körülmények között a papilla fő vérellátását a papilla bázisa feletti apicalis irányból kapja. A lebenyképzés vagy a metszések elhelyezésének tervezése során, mint például a papilla preservatio lebenyeknél (194) vagy a horizontális metszések alkalmazása esetében (10), az alveoláris és parodontális erek a kollateralizáció mechanizmusának köszönhetően aktiválódhatnak (190), így lehetővé téve a papilla túlélését.

A feszes ínyben található ágak közötti feltételezett keresztkapcsolatok mellett, kutya és macska szövettani modellekben bizonyították a suprapariostealis- és a periodontális plexusok közötti kollaterálisok meglétét (29, 34). Azonban a széles horizontális leszorítás a feszes ínyen nem járt együtt kollaterális keringéssel a parodontális ligamentum felől (21). Mormann és mtsai (4) vizsgálatában a midbuccalisan vagy midpapillarisan kivitelezett 1,5 mm átmérőjű sebzés 7 napon át tartó ischaemiát okozott a sebzéstől coronalisan, ami igazolja a vestibulum felől érkező erek fontosságát. Hat órával az 1,5 mm-es sebzést követően 2,06 mm kiterjedésű horizontális ischaemias terület jött létre (4). Saját vizsgálatunkban hasonló kiterjedésű (1,5 mm) és elhelyezkedésű reversibilis elzáródást hoztunk létre. Azt figyeltük meg, hogy az ischaemia átlagos horizontális szélessége (3,8 mm) kétszerese volt a sebzéssel járó vizsgálatban tapasztaltnak. A különbség magyarázata lehet, hogy az eltelt 6 órában a gyógyulás következtében elkezdődött a vasodilatatio és a kollateralizáció. Ugyanakkor a 30 másodperc erre nem volt elegendő, legalábbis az esetek többségében. A teljes ischaemias terület relatív standard devianciája (variációs együttható) a sebzéssel járó vizsgálatban (4) 70% volt, ami hasonló az első vizsgálatsorozatban mérthez (54%). Ezek az eredmények is

alátámasztják az általunk is megfigyelt nagymértékű egyének közötti variációt. Mormann és mtsai (4) megfigyelték azt is, hogy a midpapillaris zónában gyorsabb volt a revaskularisatio, mint midbuccalisan és megállapították, hogy midpapillarisan magasabb a véráramlás, ami egybecseng az LSCI képeken megfigyelt mikrocirkulációs eltéréssel a két zóna között.

A gingiván alkalmazott leszorításnál nem vártunk újratöltődést, hiszen az artériák és vénák egymás mellett haladnak a keratinizált gingivában a mucogingivális határon (29, 30). Az artériás és vénás elvezetés egyidejű blokádja megakadályozhatja az erek újra töltődését a kollaterálisok felől. Ennek ellenére néhány esetben jelentős mértékű rebound volt megfigyelhető, sőt a férfiakban az átlag véráramlás szignifikánsan emelkedett a leszorítás közben. Ezek az eredmények tovább erősítik a kollaterálisok egyének közötti variabilitását.

Első vizsgálatsorozatunkban pedig láttuk, hogy férfiakban nagyobb a nyugalmi vérkeringés és a kollaterálisok is intenzívebben nyílnak meg, mint nőkben. Korábbi vizsgálatainkban a férfiak a feszes ínyn történő teljes érelzáródás után magasabb hyperemias válasszal reagáltak (21). Továbbá a coronalisan elcsúsztatott lebeny keringése hamarabb állt vissza férfiakban, mint nőkben (119). Feltételezésünk szerint a véráramlás hatékonyabb helyreállása segítheti a sebgyógyulást férfiakban. Néhány klinikai bizonyíték is erre utal. Például a férfiak kedvezőbb sebgyógyulással rendelkeznek bölcsességfog eltávolítást követően (195-198), ugyanígy a palatum sebzését követően is (199).

Ellentétben a véráramlásban megfigyelt nemi különbségekkel, első vizsgálatsorozatunkban azt láttuk, hogy az ischaemias terület kiterjedése, illetve az ischaemia kialakulásának vagy a reboundnak az incidenciája hasonló volt férfiakban és nőkben. Ezért arra következtetünk, hogy az erek és kollaterálisok eloszlása, mennyisége nem függ a nemtől, a kapott különbségek inkább funkcionális eredetűek.

Véleményünk szerint a nemek közötti különbségeket nem magyarázza az íny biotípusa, hiszen nem találtunk különbséget a két nem biotípus eloszlása között. Korábbi vizsgálatokban (10, 22, 23) sem a nitrogén-monoxid kiváltotta vasodilatatio, sem az epinephrinnel kiváltott vasoconstrictio, sem a sebészi beavatkozást követően per secundam gyógyuló gingiva véráramlása nem korreláltak az ínyvastagsággal.

A nemek közötti különbségekre magyarázat lehet, hogy férfiakban a kollaterálisok alacsonyabb számát figyelték meg cardiovascularis diszfunkció során, mint nőkben (200, 201). Továbbá az érátmérő anatómiai okokból kisebb nőkben (202).

Szintén nagyon fontos szerep jut a nemek közti különbségekben az ösztrogén hatásának (203). Rendelkezik egy lassú hatással, mellyel a vasodilatációban szerepet játszó enzimek transzkripcióját segíti, illetve gyors hatással, mely membrán-asszociált ösztrogén-receptorokon keresztül érvényesül. Az ER $\alpha$  és az ER $\beta$  is megtalálható az endothelsejteken, a vascularis simaizomsejtekben és a szívizomsejtekben. Az ösztrogén fokozza az NO termelést az endothelsejteken, továbbá az ER $\alpha$  és az ER $\beta$  is képesek aktiválni az endothelialis NO-szintáz (204). Továbbá különbség, hogy nőkben a menopauzát követően a magas vérnyomás előfordulása is nőni kezd (205). Mindezen tényezők magyarázatul szolgálnak az ösztrogén cardiovascularis szempontból protektív hatására.

## **6.2. Vizsgálatsorozat II: Érzésszorítás hatása a parodontiumra és a periimplantaris mucosára: az implantátum fej anyagának hatása**

Vizsgálatunkban az implantátumok és fogak körüli szövetek mikrocirkulációja közötti lehetséges különbségeket szeretnénk feltérképezni. Továbbá vizsgáltuk a titán és cirkónium-dioxid fejek hatását a körülöttük lévő szövetek ereinek vascularis reaktivitására. Az eredményeink alapján a nyugalmi véráramlás hasonló volt fogaknál (gingiva) és implantátumoknál (periimplantaris mucosa), függetlenül attól, hogy mi volt az implantátum fej anyaga. Azonban a reaktív hyperemia kisebb volt cirkónium-dioxid implantátum fej esetén, mind a titán fejhez, mind fogakhoz viszonyítva.

A fogak esetén az ínyvastagság növekedésével a hyperemia csökken a marginális gingivában. Az íny vastagabb volt cirkónium-dioxid esetében, mint a természetes fogaknál (0,62 mm-rel). Ezért az alacsonyabb hyperemia cirkónium-dioxid esetében magyarázható lehet a nagyobb ínyvastagsággal. Másrészt az implantátumok esetén nem volt korreláció a hyperemia és az periimplantaris mucosa vastagsága között. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet a parodontális és a periimplantaris vérkeringés szabályozás különbségére. Ellentmondásos, hogy az ínyvastagság a titán fejek mellett a cirkónium-dioxidhoz hasonlóan nagyobb volt a fogaknál mért értékekhez képest,

miközben a gingivalis erek reaktivitása titán fejeknél nem tért el a természetes fogak mellett mérttől. A két fej közötti különbség semmiképpen nem a periimplantaris mucosa vastagságával magyarázható.

Egyes adatok alapján a lágy szövetek jobb gyógyulása feltételezhető cirkónium-dioxidnál, mint titánnál. A humán periodontális sejtek (cementoblastok, fibroblastok a periodontális ligamentumban és a fibroblastok a humán gingivában) jobban proliferáltak cirkónium-dioxid felszíneken, mint titán felszíneken (206). A biológiai szélesség és a nyálkahártya tapadás jobbnak bizonyult a periimplantaris szövetekben cirkónium-dioxid fejeknél, mint titán fejeknél (206).

Néhány vizsgálat alapján a biofilm akkumuláció különbözik az implantátum fej anyagoknál, ami lehet az anyagok közötti különböző mértékű hyperemia magyarázata. Nem volt szignifikáns különbség a korai plakk képződésében fogak és titán implantátumok között Berglundh és Mtsai vizsgálatában (207). *In vivo* vizsgálatokban szignifikánsan nagyobb plakk akkumulációt figyeltek meg titán lemezeken, mint tetragonális cirkónium-dioxid polikristályok stabilizálta ittrium lemezeken (77). Egy másik vizsgálatban a bakteriális akkumuláció szignifikánsan alacsonyabb volt 24 órára a szájüregbe helyezett cirkónium-dioxid lemezeken, mint a tiszta titán lemezeken (76). Hároméves utánkövetéses klinikai vizsgálat során kis különbséget találtak a bakteriális kolonizációban titán és cirkónium-dioxid fejek között, ami nem befolyásolta a klinikai sikerességet. Továbbá a baktériumok száma egyik anyag esetében sem különbözött a természetes fogaknál mért értékektől (208).

A szöveti reakciók közötti különbség magyarázható lehet a titán szemcsék felszabadulásával az implantátum test felszínéről. A cirkónium-dioxid keménysége tízszerese a 4-es fokozatú kereskedelmileg tiszta titánénak (105). A végeelem módszer alkalmazása során a legjelentősebb stresszt a titán implantátum test és cirkónium-dioxid fej együttes előfordulásánál mérték, míg a legalacsonyabb stressz az egyrészes cirkónium-dioxid implantátumoknál volt megfigyelhető (209). A cirkónium-dioxid fejek koptató hatása a titán implantátum platformon magasabb titán szemcse felszabadulást okozhat a keménysége miatt (105). A felszabaduló titán szemcsék gyulladást, periimplantaris mucosist okozhatnak, súlyos esetben az alveoláris csont felszívódásával együtt járó periimplantitishez vezethetnek (210, 211).

Az esetszám alacsony volta miatt nem tudtunk további alcsoportokat képezni, mint pl. a felépítmény típusára, a fog pozíciójára, vagy a nemre vonatkozóan. Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a nemek között, ezért, hogy növeljük az elemzés erősségét egy kategóriának vettük őket. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy a nem befolyásolja a gyógyuló lebeny véráramlását a gingivában (119) és a hyperemia mértékét lezorításos vizsgálatok esetén (21, 32). Azonban az ezt megelőző tanulmányok fiatalabb korcsoportokat elemeztek a jelen vizsgálattal összehasonlítva. A nem hatása eltűnhet az életkorral. A gingiva vascularis konduktanciája csökken az életkorral a szisztolés vérnyomás növekedése miatt (19). Ezenkívül a gingivalis mikrocirkuláció pulzus hullámmintázata is változik az életkorral (19). Továbbá a vizsgálat retrospektív mivolta miatt a műtéti adatok nem voltak minden esetben elérhetőek. Ám egy előzetes vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget a gingiva nyugalmi véráramlásában csontpótláson átesett, valamint csontpótlás nélkül behelyezett implantátumok és természetes fogak körüli szövetekben (127). Az eredményeket befolyásolhatja továbbá az implantátum felépítmény anyaga, a korona magassága, az elkészült fogpótlások különbözősége. Az említett faktoroknak rengeteg variációja létezik, egy átfogó magas esetszámú tanulmány szükséges mindezek figyelembevételéhez.

## 7. Következtetések

1. A humán íny vérellátása az alveolaris nyálkahártya kisartériáiból származik. A kisartériák által ellátott terület nagysága és lokalizációja nagyfokú egyéni variabilitást mutat. A kollaterálisok más szövetekben már ismert egyéni variációja a humán gingivában is bizonyítást nyert.
2. Férfiak gingivájában az érelzáródástól distalisan a kollaterális vazodilatatio kifejezettebb, mint nőkben.
3. Az ínybiotípusok és az ínyvastagság sem befolyásolja a kollateralizációt.
4. Az egészséges íny nyugalmi véráramlása állandó, függetlenül attól, hogy fogat vagy implantátumot vesz körül és függetlenül az implantátum fej anyagától.
5. A cirkónium-dioxid implantátum fej csökkenti a periimplantaris mucosa vascularis reakcióképességét.



## 8. Összefoglalás

A gingiva véráramlásának vizsgálata a múltban jelentős fejlődésen ment keresztül. Humán vizsgálatok során teljes mértékben megoldott a non-invazivitás, a megismételhetőség és az egyszerre nagyobb felületen egy időben történő véráramlásmérés lehetősége. A post occlusive reaktív hyperemia teszt a szájüregben is kivitelezhető és információt nyújt a gingivában található erek kollateralizációjáról, funkcionális viselkedéséről.

Célunk az volt, hogy PORH tesztek alkalmazásával vizsgáljuk a gingiva vérellátásának egyének és nemek közötti variabilitását, valamint hogy összehasonlítsuk a fogak és az implantátumok körüli szövetek vasodilatációs kapacitását, különös tekintettel a napjainkban két leggyakrabban használt implantátum fej anyagra.

A 30 éves kor alatti fiatal felnőtt résztvevőknél azt figyeltük meg, hogy a nyugalmi véráramlás férfiaknál szignifikánsan magasabb volt, mint nőknél minden általunk vizsgált időszakban. A hosszabb idejű, ám kisebb erővel kifejtett leszorítás alatt férfiakban a véráramlás a kompresszió alatti utolsó 10 másodpercben szignifikánsan magasabb volt, mint a leszorítás kezdeti 10 másodpercében, tehát megfigyelhető volt a „rebound effektus”.

A feszes ínyn található leszorított terület érhálózatának mintázata eltérő, vagy egy diffúz terület, vagy egy különálló ér ág különböztethető meg. Ez a mintázat nem befolyásolta az ischaemias terület kiterjedését, lokalizációját. Az esetek 61%-ában figyeltünk meg különböző irányú ischaemiát. Az ischaemias terület horizontális kiterjedésében nem volt különbség a nemek között. A nagyfokú egyéni variációk ismeretével megelőzhetőek lehetnének az esetleges műtéti komplikációk, illetve kudarok.

Az implantátumok és fogak körüli ínyszövet véráramlás vizsgálata során nem találtunk szignifikáns különbséget a nyugalmi véráramlásban egyik vizsgált csoportban sem, azonban a vizsgált csoportokon belül az apicalis régióban volt a legmagasabb az átlag véráramlás. A cirkónium-dioxid körüli szövetek vascularis reakcióképessége alacsonyabb volt, mint a titán implantátum fejek és a fogak körüli szöveteké. A hyperemia cirkónium-dioxid esetében gyorsabban visszaállt a nyugalmi véráramlás értékre régiótól függetlenül. Vizsgálataink során a kollaterálisok más szövetekben már ismert egyéni variációja a humán gingivában is bizonyítást nyert. Az ínbiotípusok és az ínvastagság sem befolyásolta a kollateralizációt.

## 9. Summary

The assessment of the human gingival blood flow has undergone significant development in the past. In human studies non-invasiveness, reproducibility and simultaneous measurement of blood flow on a bigger surface has been fully addressed. The post occlusive reactive hyperemia test can also be performed in the oral cavity and provides information on the collateralization and functional behavior of the vessels in the gingiva.

Our aim was to investigate the variability of gingival vascular supply between individuals and sexes using PORH test and to compare the vasodilatory capacity of the tissues surrounding natural teeth and dental implants, with taking the nowadays most commonly used implant abutment materials into consideration.

In young adult participants under the age of 30, we observed that resting blood flow was significantly higher in men than in women in all investigated timepoints. During the longer lasting, but with lower force applied compression, the blood flow was significantly higher in men in the last 10 seconds, than in during the initial 10 seconds of compression, so „rebound effect” was observed.

The pattern of the vascular network of the compressed area on the attached gingiva is different, a diffuse area or a separate vascular branch can be distinguished. This pattern didn't affect the extent and localization of the ischaemic area. Ischaemia of different directions was observed in 61% of cases. There was no gender difference in the horizontal extent of the ischemic area. Knowing the high individual variation could prevent possible surgical complications and failures.

We haven't found any significant differences in resting blood flow surrounding natural teeth and dental implants in either groups. However within the studied groups, the apical region had the highest mean blood flow. The vascular reactivity of the tissues around zirconia abutments was lower than that of the tissues around titanium abutments and teeth. Hyperemia in case of zirconia abutments recovered more rapidly to resting blood flow regardless of region. In our studies, the individual variation of collaterals already known in other tissues has also been demonstrated in the human gingiva. Gingiva biotypes and gingival thickness didn't affect collateralization either.

**10. Irodalomjegyzék**

1. Tatarakis N, Gkraniias N, Darbar U, Donos N. (2018) 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*, 22: 1697-1705.
2. Kaner D, Soudan M, Zhao H, Gassmann G, Schonhauser A, Friedmann A. (2017) Early Healing Events after Periodontal Surgery: Observations on Soft Tissue Healing, Microcirculation, and Wound Fluid Cytokine Levels. *Int J Mol Sci*, 18.
3. Alssum L, Eubank TD, Roy S, Erdal BS, Yildiz VO, Tatakis DN, Leblebicioglu B. (2017) Gingival Perfusion and Tissue Biomarkers During Early Healing of Postextraction Regenerative Procedures: A Prospective Case Series. *J Periodontol*, 88: 1163-1172.
4. Mormann W, Meier C, Firestone A. (1979) Gingival blood circulation after experimental wounds in man. *J Clin Periodontol*, 6: 417-424.
5. Mormann W, Ciancio SG. (1977) Blood supply of human gingiva following periodontal surgery. A fluorescein angiographic study. *J Periodontol*, 48: 681-692.
6. Zuhr O, Rebele SF, Cheung SL, Hürzeler MB. (2018) Surgery without papilla incision: tunneling flap procedures in plastic periodontal and implant surgery. *Periodontol 2000*, 77: 123-149.
7. de Sanctis M, Clementini M. (2014) Flap approaches in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. *J Clin Periodontol*, 41 Suppl 15: S108-122.
8. Zucchelli G, Mele M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. (2009) Coronally advanced flap with and without vertical releasing incisions for the treatment of multiple gingival recessions: a comparative controlled randomized clinical trial. *J Periodontol*, 80: 1083-1094.
9. Zucchelli G, De Sanctis M. (2007) The coronally advanced flap for the treatment of multiple recession defects: a modified surgical approach for the upper anterior teeth. *J Int Acad Periodontol*, 9: 96-103.

10. Fazekas R, Molnár B, Kőhidai L, Láng O, Molnár E, Gánti B, Michailovits G, Windisch P, Vág J. (2019) Blood flow kinetics of a xenogeneic collagen matrix following a vestibuloplasty procedure in the human gingiva-An explorative study. *Oral Dis*, 25: 1780-1788.
11. Shahbazi A, Feigl G, Sculean A, Grimm A, Palkovics D, Molnár B, Windisch P. (2020) Vascular survey of the maxillary vestibule and gingiva-clinical impact on incision and flap design in periodontal and implant surgeries. *Clin Oral Investig*, doi:10.1007/s00784-020-03419-w.
12. Vag J, Fazekas A. (2002) Influence of restorative manipulations on the blood perfusion of human marginal gingiva as measured by laser Doppler flowmetry. *J Oral Rehabil*, 29: 52-57.
13. Gleissner C, Kempfski O, Peylo S, Glatzel JH, Willershausen B. (2006) Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry. *J Periodontol*, 77: 1762-1771.
14. Matheny JL, Abrams H, Johnson DT, Roth GI. (1993) Microcirculatory dynamics in experimental human gingivitis. *J Clin Periodontol*, 20: 578-583.
15. Molnar E, Lohinai Z, Demeter A, Mikecs B, Toth Z, Vag J. (2015) Assessment of heat provocation tests on the human gingiva: the effect of periodontal disease and smoking. *Acta Physiol Hung*, 102: 176-188.
16. Ikawa M, Ikawa K, Horiuchi H. (1998) The effects of thermal and mechanical stimulation on blood flow in healthy and inflamed gingiva in man. *Arch Oral Biol*, 43: 127-132.
17. Svalestad J, Hellem S, Vaagbo G, Irgens A, Thorsen E. (2010) Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue. *Microvasc Res*, 79: 29-33.
18. Nagy I, R. Fazekas, E. Molnár, E. Komarek, O. Petho, J. Vág and Z. Lohinai (2016) Microcirculatory Changes of Human Gingiva Induced by Vasoactive Reflexes and Toothbrushing. *J Dent Res*: 95(C).
19. Ohsugi Y, Nagashima Y, Nakatsu S, Sato K, Chiba A, Fujinaka H, Yano Y, Niki Y. (2019) Age-related changes in gingival blood flow parameters measured using laser speckle flowmetry. *Microvasc Res*, 122: 6-12.

20. Mahe G, Humeau-Heurtier A, Durand S, Leftheriotis G, Abraham P. (2012) Assessment of skin microvascular function and dysfunction with laser speckle contrast imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5: 155-163.
21. Fazekas R, Molnár E, Lohinai Z, Dinya E, Tóth Z, Windisch P, Vág J. (2018) Functional characterization of collaterals in the human gingiva by laser speckle contrast imaging. *Microcirculation*, 25: e12446.
22. Gánti B, Molnár E, Fazekas R, Mikecs B, Lohinai Z, Mikó S, Vág J. (2019) Evidence of spreading vasodilation in the human gingiva evoked by nitric oxide. *J Periodontal Res*, 54: 499-505.
23. Vág J, Gánti B, Mikecs B, Szabó E, Molnár B, Lohinai Z. (2020) Epinephrine penetrates through gingival sulcus unlike keratinized gingiva and evokes remote vasoconstriction in human. *BMC Oral Health*, 20: 305.
24. Gera I. A fogágy normális morfológiája. In: Gera I (szerk.), *Parodontológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009: 3-25.
25. Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. (1999) Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. *Clin Oral Implants Res*, 10: 34-44.
26. Hur MS, Kim JK, Hu KS, Bae HE, Park HS, Kim HJ. (2009) Clinical implications of the topography and distribution of the posterior superior alveolar artery. *J Craniofac Surg*, 20: 551-554.
27. Güncü GN, Yildirim YD, Wang HL, Tözüm TF. (2011) Location of posterior superior alveolar artery and evaluation of maxillary sinus anatomy with computerized tomography: a clinical study. *Clin Oral Implants Res*, 22: 1164-1167.
28. Shahbazi A, Grimm A, Feigl G, Gerber G, Székely AD, Molnár B, Windisch P. (2019) Analysis of blood supply in the hard palate and maxillary tuberosity-clinical implications for flap design and soft tissue graft harvesting (a human cadaver study). *Clin Oral Investig*, 23: 1153-1160.
29. Nuki K, Hock J. (1974) The organisation of the gingival vasculature. *J Periodontal Res*, 9: 305-313.

30. Nobuto T, Yanagihara K, Teranishi Y, Minamibayashi S, Imai H, Yamaoka A. (1989) Periosteal microvasculature in the dog alveolar process. *J Periodontol*, 60: 709-715.
31. Le NM, Song S, Zhou H, Xu J, Li Y, Sung CE, Sadr A, Chung KH, Subhash HM, Kilpatrick L, Wang RK. (2018) A noninvasive imaging and measurement using optical coherence tomography angiography for the assessment of gingiva: An in vivo study. *J Biophotonics*, 11: e201800242.
32. Mikecs B, Vág J, Gerber G, Molnár B, Feigl G, Shahbazi A. (2021) Revisiting the vascularity of the keratinized gingiva in the maxillary esthetic zone. *BMC Oral Health*, 21: 160.
33. Fonyó A. A vér keringése az érrendszerben, In: Fonyó A, Ligeti E (szerk.), *Az orvosi élettan tankönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2008: 199-223.
34. Nobuto T, Tanda H, Yanagihara K, Nishikawa Y, Imai H, Yamaoka A. (1989) The relationship between connective tissue and its microvasculature in the healthy dog gingiva. *J Periodontal Res*, 24: 45-52.
35. Szűcs A, Divinyi T. Az implantációs fogpótlások biomechanikája, In: Divinyi T. *Orális Implantológia*, Semmelweis Kiadó, Budapest 2007: 49-62.
36. Ivanovski S, Lee R. (2018) Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol 2000*, 76: 116-130.
37. Dhir S, Mahesh L, Kurtzman GM, Vandana KL. (2013) Peri-implant and periodontal tissues: a review of differences and similarities. *Compend Contin Educ Dent*, 34: e69-75.
38. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. (1991) The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*, 2: 81-90.
39. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. (1992) Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 3: 99-103.
40. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. (1992) Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*, 3: 9-16.

41. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. (1994) The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*, 21: 189-193.
42. Swope EM, James RA. (1981) A longitudinal study on hemidesmosome formation at the dental implant-tissue overflow. *J Oral Implantol*, 9: 412-422.
43. Gargiulo AW, Arrocha R. (1967) Histo-clinical evaluation of free gingival grafts. *Periodontics*, 5: 285-291.
44. Vacek JS, Gher ME, Assad DA, Richardson AC, Giambarresi LI. (1994) The dimensions of the human dentogingival junction. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 14: 154-165.
45. Oh TJ, Yoon J, Misch CE, Wang HL. (2002) The causes of early implant bone loss: myth or science? *J Periodontol*, 73: 322-333.
46. Berglundh T, Lindhe J. (1996) Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol*, 23: 971-973.
47. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. (1997) Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implantogingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*, 68: 186-198.
48. Leonhardt A, Bergstrom C, Lekholm U. (2003) Microbiologic diagnostics at titanium implants. *Clin Implant Dent Relat Res*, 5: 226-232.
49. Zhou Z, Shi Q, Wang J, Chen X, Hao Y, Zhang Y, Wang X. (2021) The unfavorable role of titanium particles released from dental implants. *Nanotheranostics*, 5: 321-332.
50. Elias CN, Lima JHC, Valiev R, Meyers MA. (2008) Biomedical applications of titanium and its alloys. *JOM*, 60: 46-49.
51. (1917) The Use of Zirconia as a Refractory Material. *Nature*, 99: 375-376.
52. Scott HG. (1975) Phase relationships in the zirconia-yttria system. *Journal of Materials Science*, 10: 1527-1535.
53. Lange FF. (1982) Transformation toughening. *Journal of Materials Science*, 17: 225-234.
54. Hanawa T. (2020) Zirconia versus titanium in dentistry: A review. *Dent Mater J*, 39: 24-36.

55. Jung RE, Holderegger C, Sailer I, Khraisat A, Suter A, Hämmerle CH. (2008) The effect of all-ceramic and porcelain-fused-to-metal restorations on marginal peri-implant soft tissue color: a randomized controlled clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 28: 357-365.
56. Sivaraman K, Chopra A, Narayan AI, Balakrishnan D. (2018) Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant? A critical review. *J Prosthodont Res*, 62: 121-133.
57. Ioannidis A, Cathomen E, Jung RE, Fehmer V, Husler J, Thoma DS. (2017) Discoloration of the mucosa caused by different restorative materials - a spectrophotometric in vitro study. *Clin Oral Implants Res*, 28: 1133-1138.
58. Buchi DL, Sailer I, Fehmer V, Hammerle CH, Thoma DS. (2014) All-ceramic single-tooth implant reconstructions using modified zirconia abutments: a prospective randomized controlled clinical trial of the effect of pink veneering ceramic on the esthetic outcomes. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 34: 29-37.
59. Ekkfeldt A, Furst B, Carlsson GE. (2017) Zirconia abutments for single-tooth implant restorations: a 10- to 11-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res*, 28: 1303-1308.
60. Zembic A, Philipp AO, Hammerle CH, Wohlwend A, Sailer I. (2015) Eleven-Year Follow-Up of a Prospective Study of Zirconia Implant Abutments Supporting Single All-Ceramic Crowns in Anterior and Premolar Regions. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17 Suppl 2: e417-426.
61. van Winkelhoff AJ, Goené RJ, Benschop C, Folmer T. (2000) Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*, 11: 511-520.
62. DeAngelo SJ, Kumar PS, Beck FM, Tatakis DN, Leblebicioglu B. (2007) Early soft tissue healing around one-stage dental implants: clinical and microbiologic parameters. *J Periodontol*, 78: 1878-1886.
63. Furst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. (2007) Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res*, 18: 501-508.



64. Shi Z, Neoh KG, Kang ET, Poh C, Wang W. (2008) Bacterial adhesion and osteoblast function on titanium with surface-grafted chitosan and immobilized RGD peptide. *J Biomed Mater Res A*, 86: 865-872.
65. Antoci V, Jr., Adams CS, Parvizi J, Davidson HM, Composto RJ, Freeman TA, Wickstrom E, Ducheyne P, Jungkind D, Shapiro IM, Hickok NJ. (2008) The inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection. *Biomaterials*, 29: 4684-4690.
66. Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang NP. (1995) The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 22: 124-130.
67. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. (2002) Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res*, 13: 1-19.
68. Rimondini L, Fare S, Brambilla E, Felloni A, Consonni C, Brossa F, Carrassi A. (1997) The effect of surface roughness on early in vivo plaque colonization on titanium. *J Periodontol*, 68: 556-562.
69. Bollen CM, Papaioanno W, Van Eldere J, Schepers E, Quirynen M, van Steenberghe D. (1996) The influence of abutment surface roughness on plaque accumulation and peri-implant mucositis. *Clin Oral Implants Res*, 7: 201-211.
70. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. (1994) Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 5: 254-259.
71. Isidor F. (1997) Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Implants Res*, 8: 1-9.
72. Gildenhuis RR, Stallard RE. (1975) Comparison of plaque accumulation on metal restorative surfaces. *Dent Surv*, 51: 56-59.
73. Shafagh I. (1986) Plaque accumulation on cast gold complete crowns polished by a conventional and an experimental method. *J Prosthet Dent*, 55: 339-342.
74. Quirynen M, Marechal M, Busscher HJ, Weerkamp AH, Darius PL, van Steenberghe D. (1990) The influence of surface free energy and surface

- roughness on early plaque formation. An in vivo study in man. *J Clin Periodontol*, 17: 138-144.
75. Quirynen M, Bollen CM. (1995) The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *J Clin Periodontol*, 22: 1-14.
  76. Scarano A, Piattelli M, Caputi S, Favero GA, Piattelli A. (2004) Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. *J Periodontol*, 75: 292-296.
  77. Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A, Torricelli P. (2002) Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17: 793-798.
  78. van Brakel R, Cune MS, van Winkelhoff AJ, de Putter C, Verhoeven JW, van der Reijden W. (2011) Early bacterial colonization and soft tissue health around zirconia and titanium abutments: an in vivo study in man. *Clin Oral Implants Res*, 22: 571-577.
  79. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. (2006) Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res*, 17: 25-37.
  80. Tetè S, Mastrangelo F, Bianchi A, Zizzari V, Scarano A. (2009) Collagen fiber orientation around machined titanium and zirconia dental implant necks: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24: 52-58.
  81. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. (2004) Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol*, 75: 1262-1268.
  82. Elgart ES, Gusovsky T, Rosenberg MD. (1975) Preparation and characterization of an enzymatically active immobilized derivative of myosin. *Biochim Biophys Acta*, 410: 178-192.
  83. Sanz-Martín I, Sanz-Sánchez I, Carrillo de Albornoz A, Figuero E, Sanz M. (2018) Effects of modified abutment characteristics on peri-implant soft tissue health: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 29: 118-129.

84. Sanz-Sanchez I, Sanz-Martin I, Carrillo de Albornoz A, Figuero E, Sanz M. (2018) Biological effect of the abutment material on the stability of peri-implant marginal bone levels: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 29 Suppl 18: 124-144.
85. Linkevicius T, Vaitelis J. (2015) The effect of zirconia or titanium as abutment material on soft peri-implant tissues: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 26 Suppl 11: 139-147.
86. Cosgarea R, Gasparik C, Dudea D, Culic B, Dannewitz B, Sculean A. (2015) Peri-implant soft tissue colour around titanium and zirconia abutments: a prospective randomized controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res*, 26: 537-544.
87. Zembic A, Sailer I, Jung RE, Hammerle CH. (2009) Randomized-controlled clinical trial of customized zirconia and titanium implant abutments for single-tooth implants in canine and posterior regions: 3-year results. *Clin Oral Implants Res*, 20: 802-808.
88. Hosseini M, Worsaae N, Schiodt M, Gotfredsen K. (2011) A 1-year randomised controlled trial comparing zirconia versus metal-ceramic implant supported single-tooth restorations. *Eur J Oral Implantol*, 4: 347-361.
89. Carrillo de Albornoz A, Vignoletti F, Ferrantino L, Cardenas E, De Sanctis M, Sanz M. (2014) A randomized trial on the aesthetic outcomes of implant-supported restorations with zirconia or titanium abutments. *J Clin Periodontol*, 41: 1161-1169.
90. Sailer I, Zembic A, Jung RE, Siegenthaler D, Holderegger C, Hammerle CH. (2009) Randomized controlled clinical trial of customized zirconia and titanium implant abutments for canine and posterior single-tooth implant reconstructions: preliminary results at 1 year of function. *Clin Oral Implants Res*, 20: 219-225.
91. Zembic A, Bosch A, Jung RE, Hammerle CH, Sailer I. (2013) Five-year results of a randomized controlled clinical trial comparing zirconia and titanium abutments supporting single-implant crowns in canine and posterior regions. *Clin Oral Implants Res*, 24: 384-390.
92. Hosseini M, Worsaae N, Schiodt M, Gotfredsen K. (2013) A 3-year prospective study of implant-supported, single-tooth restorations of all-ceramic and metal-

- ceramic materials in patients with tooth agenesis. *Clin Oral Implants Res*, 24: 1078-1087.
93. Lops D, Bressan E, Chiapasco M, Rossi A, Romeo E. (2013) Zirconia and titanium implant abutments for single-tooth implant prostheses after 5 years of function in posterior regions. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28: 281-287.
  94. Payer M, Heschl A, Koller M, Arnetzl G, Lorenzoni M, Jakse N. (2015) All-ceramic restoration of zirconia two-piece implants--a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 26: 371-376.
  95. Ferguson AB, Laing PG, Hodge ES. (1960) The Ionization of Metal Implants in Living Tissues. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 42: 77-90.
  96. Staroveski T, Brezak D, Udiljak T. (2015) Drill wear monitoring in cortical bone drilling. *Med Eng Phys*, 37: 560-566.
  97. Ferguson AB, Akahoshi Y, Laing PG, Hodge ES. (1962) Characteristics of Trace Ions Released from Embedded Metal Implants in the Rabbit. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 44: 323-336.
  98. Meachim G, Williams DF. (1973) Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants. *J Biomed Mater Res*, 7: 555-572.
  99. Delgado-Ruiz R, Romanos G. (2018) Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 19.
  100. Ferguson AB. (1960) Metals in Living Tissues\*\*This work was aided by United States Public Health Service Grant No. A-1625. *Surg Clin North Am*, 40: 521-529.
  101. Woodman JL, Jacobs JJ, Galante JO, Urban RM. (1983) Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacements of long bones in baboons: A long-term study. *J Orthop Res*, 1: 421-430.
  102. Stimmelmayer M, Edelhoff D, Güth J-F, Erdelt K, Happe A, Beuer F. (2012) Wear at the titanium–titanium and the titanium–zirconia implant–abutment interface: A comparative in vitro study. *Dent Mater*, 28: 1215-1220.
  103. Aboushelib MN, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ. (2008) Evaluation of a High Fracture Toughness Composite Ceramic for Dental Applications. *J Prosthodont*, 17: 538-544.

104. Elias CN, Fernandes DJ, Resende CR, Roestel J. (2015) Mechanical properties, surface morphology and stability of a modified commercially pure high strength titanium alloy for dental implants. *Dent Mater*, 31: e1-e13.
105. Klotz MW, Taylor TD, Goldberg AJ. (2011) Wear at the titanium-zirconia implant-abutment interface: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26: 970-975.
106. Cavusoglu Y, Akça K, Gürbüz R, Cavit Cehreli M. (2014) A Pilot Study of Joint Stability at the Zirconium or Titanium Abutment/Titanium Implant Interface. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29: 338-343.
107. Yüzügüllü B, Avcı M. (2008) The Implant-Abutment Interface of Alumina and Zirconia Abutments. *Clin Implant Dent Relat Res*, 10: 113-121.
108. Beuer F, Korczynski N, Rezac A, Naumann M, Gernet W, Sorensen JA. (2010) Marginal and internal fit of zirconia based fixed dental prostheses fabricated with different concepts. *Clin Cosmet Investig Dent*, 2: 5-11.
109. Gratton DG, Aquilino SA, Stanford CM. (2001) Micromotion and dynamic fatigue properties of the dental implant–abutment interface. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85: 47-52.
110. Quek HC, Tan KB, Nicholls JI. (2008) Load fatigue performance of four implant-abutment interface designs: effect of torque level and implant system. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23: 253-262.
111. Seetoh YL, Tan KB, Chua EK, Quek HC, Nicholls JI. (2011) Load fatigue performance of conical implant-abutment connections. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26: 797-806.
112. Weingart D, Steinemann S, Schilli W, Strub JR, Hellerich U, Assenmacher J, Simpson J. (1994) Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 23: 450-452.
113. Egelberg J. (1966) The blood vessels of the dento-gingival junction. *J Periodontal Res*, 1: 163-179.
114. Kindlová M. (1965) The blood supply of the marginal periodontium in *Macacus rhesus*. *Arch Oral Biol*, 10: 869-874.

115. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC. (1992) Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *J Periodontol*, 63: 225-235.
116. Olsson M, Lindhe J, Marinello CP. (1993) On the relationship between crown form and clinical features of the gingiva in adolescents. *J Clin Periodontol*, 20: 570-577.
117. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ. (2011) Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res*, 82: 326-332.
118. Rousseau P, Mahe G, Haj-Yassin F, Durand S, Humeau A, Leftheriotis G, Abraham P. (2011) Increasing the "region of interest" and "time of interest", both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res*, 82: 88-91.
119. Molnár E, Molnár B, Lohinai Z, Tóth Z, Benyó Z, Hricisák L, Windisch P, Vág J. (2017) 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: 4042902.
120. Kajiwara N, Masaki C, Mukaibo T, Kondo Y, Nakamoto T, Hosokawa R. (2015) Soft tissue biological response to zirconia and metal implant abutments compared with natural tooth: microcirculation monitoring as a novel bioindicator. *Implant Dent*, 24: 37-41.
121. Nakamoto T, Kanao M, Kondo Y, Kajiwara N, Masaki C, Takahashi T, Hosokawa R. (2012) Two-dimensional real-time blood flow and temperature of soft tissue around maxillary anterior implants. *Implant Dent*, 21: 522-527.
122. Forrester KR, Stewart C, Tulip J, Leonard C, Bray RC. (2002) Comparison of laser speckle and laser Doppler perfusion imaging: measurement in human skin and rabbit articular tissue. *Med Biol Eng Comput*, 40: 687-697.
123. Forrester KR, Tulip J, Leonard C, Stewart C, Bray RC. (2004) A laser speckle imaging technique for measuring tissue perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51: 2074-2084.

124. Fazekas R, Molnar E, Mikecs B, Lohinai Z, Vag J. (2019) A Novel Approach to Monitoring Graft Neovascularization in the Human Gingiva. *J Vis Exp*, doi:10.3791/58535: e58535.
125. Molnár E, Fazekas R, Lohinai Z, Tóth Z, Vág J. (2018) Assessment of the test-retest reliability of human gingival blood flow measurements by Laser Speckle Contrast Imaging in a healthy cohort. *Microcirculation*, 25.
126. Zotterman J, Mirdell R, Horsten S, Farnebo S, Tesselaar E. (2017) Methodological concerns with laser speckle contrast imaging in clinical evaluation of microcirculation. *PLoS One*, 12: e0174703.
127. Kajiwara N, Masaki C, Mukaibo T, Kondo Y, Nakamoto T, Hosokawa R. (2015) Soft tissue biological response to zirconia and metal implant abutments compared with natural tooth: microcirculation monitoring as a novel bioindicator. *Implant Dent*, 24: 37-41.
128. Kanao M, Nakamoto T, Kajiwara N, Kondo Y, Masaki C, Hosokawa R. (2013) 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*, 24: 1137-1143.
129. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn EM. (2011) Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*, 123: 163-169.
130. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, Schopfer DW, Jahangir E, Titas MA, Shpilman A, Menzoian JO, Watkins MT, Raffetto JD, Gibbons G, Woodson J, Shaw PM, Dhadly M, Eberhardt RT, Keaney JF, Jr., Gokce N, Vita JA. (2007) Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27: 2113-2119.
131. Ishibashi Y, Takahashi N, Shimada T, Sugamori T, Sakane T, Umeno T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y. (2006) Short duration of reactive hyperemia in the forearm of subjects with multiple cardiovascular risk factors. *Circ J*, 70: 115-123.

132. Kragelj R, Jarm T, Erjavec T, Presern-Strukelj M, Miklavcic D. (2001) Parameters of postocclusive reactive hyperemia measured by near infrared spectroscopy in patients with peripheral vascular disease and in healthy volunteers. *Ann Biomed Eng*, 29: 311-320.
133. Roustit M, Cracowski JL. (2012) Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*, 19: 47-64.
134. Iredahl F, Lofberg A, Sjoberg F, Farnebo S, Tesselaar E. (2015) Non-Invasive Measurement of Skin Microvascular Response during Pharmacological and Physiological Provocations. *PLoS One*, 10: e0133760.
135. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. (2004) Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*, 44: 2137-2141.
136. Eikens E, Wilcken DE. (1973) Myocardial reactive hyperemia and coronary vascular reactivity in the dog. *Circ Res*, 33: 267-274.
137. Schwartz GG, McHale PA, Greenfield JC, Jr. (1982) Hyperemic response of the coronary circulation to brief diastolic occlusion in the conscious dog. *Circ Res*, 50: 28-37.
138. Koller A, Bagi Z. (2002) On the role of mechanosensitive mechanisms eliciting reactive hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283: H2250-2259.
139. Johnson PC, Burton KS, Henrich H, Henrich U. (1976) Effect of occlusion duration on reactive hyperemia in sartorius muscle capillaries. *Am J Physiol*, 230: 715-719.
140. Kontos HA, Mauck HP, Jr., Patterson JL, Jr. (1965) Mechanism of reactive hyperemia in limbs of anesthetized dogs. *Am J Physiol*, 209: 1106-1114.
141. Björnberg J, Albert U, Mellander S. (1990) Resistance responses in proximal arterial vessels, arterioles and veins during reactive hyperaemia in skeletal muscle and their underlying regulatory mechanisms. *Acta Physiol Scand*, 139: 535-550.
142. Messina EJ, Weiner R, Kaley G. (1977) Arteriolar reactive hyperemia: modification by inhibitors of prostaglandin synthesis. *Am J Physiol*, 232: H571-575.



143. Wolin MS, Rodenburg JM, Messina EJ, Kaley G. (1990) Similarities in the pharmacological modulation of reactive hyperemia and vasodilation to hydrogen peroxide in rat skeletal muscle arterioles: effects of probes for endothelium-derived mediators. *J Pharmacol Exp Ther*, 253: 508-512.
144. Koller A, Kaley G. (1990) Role of endothelium in reactive dilation of skeletal muscle arterioles. *Am J Physiol*, 259: H1313-1316.
145. Lie M, Sejersted OM, Kiil F. (1970) Local regulation of vascular cross section during changes in femoral arterial blood flow in dogs. *Circ Res*, 27: 727-737.
146. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. (1995) Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 91: 1314-1319.
147. Koller A, Sun D, Huang A, Kaley G. (1994) Corelease of nitric oxide and prostaglandins mediates flow-dependent dilation of rat gracilis muscle arterioles. *Am J Physiol*, 267: H326-332.
148. Segal SS, Duling BR. (1986) Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction. *Science*, 234: 868-870.
149. Emerson GG, Segal SS. (2000) Endothelial cell pathway for conduction of hyperpolarization and vasodilation along hamster feed artery. *Circ Res*, 86: 94-100.
150. Stuehr DJ. (2004) Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. *J Nutr*, 134: 2748S-2751S; discussion 2765S-2767S.
151. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. (2015) Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*, 129: 83-94.
152. Jackson WF. (2000) Ion channels and vascular tone. *Hypertension*, 35: 173-178.
153. Rosenberry R, Nelson MD. (2020) Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 318: R605-r618.
154. Michiels C, Arnould T, Knott I, Dieu M, Remacle J. (1993) Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 264: C866-C874.

155. Edwards G, Félétou M, Weston AH. (2010) Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. *Pflugers Arch*, 459: 863-879.
156. Quayle JM, Nelson M, Standen N. (1997) ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*, 77: 1165-1232.
157. Orié NN, Clapp LH. (2011) Role of prostanoid IP and EP receptors in mediating vasorelaxant responses to PGI<sub>2</sub> analogues in rat tail artery: Evidence for Gi/o modulation via EP<sub>3</sub> receptors. *Eur J Pharmacol*, 654: 258-265.
158. Omori Y, Takahashi SS, Todoki K. (2002) Role of nitric oxide in post-ischemic gingival hyperemia in anesthetized dogs. *Redox Rep*, 7: 300-303.
159. Shimada S, Todoki K, Omori Y, Toyama T, Matsuo M, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Lee MC. (2015) Contribution of nitrergic nerve in canine gingival reactive hyperemia. *J Clin Biochem Nutr*, 56: 98-104.
160. Fazekas A, Csempesz F, Csabai Z, Vag J. (2002) Effects of pre-soaked retraction cords on the microcirculation of the human gingival margin. *Oper Dent*, 27: 343-348.
161. Csillag M, Nyiri G, Vag J, Fazekas A. (2007) 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*, 97: 6-11.
162. Komaki S, Ozaki H, Takahashi S-s, Wada-Takahashi S, Fushima K. (2021) Gingival blood flow before, during, and after clenching, measured by laser Doppler blood flowmeter: A pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, doi:10.1016/j.ajodo.2020.06.045.
163. Wada-Takahashi S, Hidaka KI, Yoshino F, Yoshida A, Tou M, Matsuo M, Takahashi SS. (2020) Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation. *PLoS ONE*, 15: e0233288.
164. Sugiyama S, Takahashi SS, Tokutomi FA, Yoshida A, Kobayashi K, Yoshino F, Wada-Takahashi S, Toyama T, Watanabe K, Hamada N, Todoki K, Lee MC. (2012) Gingival vascular functions are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model. *J Clin Biochem Nutr*, 51: 108-113.

165. Funaki S, Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Yoshino F, Yoshida A, Maehata Y, Miyamoto C, Toyama T, Sato T, Hamada N, Lee MC, Takahashi SS. (2016) Porphyromonas gingivalis infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP). *Microb Pathog*, 92: 36-42.
166. Allen EM, Matthews JB, O'Connor R, O'Halloran D, Chapple IL. (2009) Periodontitis and type 2 diabetes: is oxidative stress the mechanistic link? *Scott Med J*, 54: 41-47.
167. Taylor GW. (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*, 6: 99-112.
168. Gibson FC, 3rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J, Genco CA. (2004) Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 109: 2801-2806.
169. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. (1996) Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 97: 2601-2610.
170. Rask-Madsen C, King GL. (2007) Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3: 46-56.
171. Borden SM, Golub LM, Kleinberg I. (1977) The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res*, 12: 160-165.
172. Garnick JJ, Pearson R, Harrell D. (1979) The evaluation of the periotron. *J Periodontol*, 50: 424-426.
173. Gánti B, Bednarz W, Kőműves K, Vág J. (2019) Reproducibility of the PIROP ultrasonic biometer for gingival thickness measurements. *J Esthet Restor Dent*, 31: 263-267.
174. Bednarz W, Zielińska A. (2011) 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*, 48: 481-489.

175. Bednarz W. (2011) The thickness of periodontal soft tissue ultrasonic examination—current possibilities and perspectives. *Dent. Med. Probl*, 48: 303-310.
176. Bednarz W, Kobierzycki C, Dziegiel P, Botzenhart U, Gedrange T, Zietek M. (2016) 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*, 208: 78-84.
177. Briers JD, Webster S. (1996) Laser speckle contrast analysis (LASCA): a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow. *J Biomed Opt*, 1: 174-179.
178. Briers D, Duncan DD, Hirst E, Kirkpatrick SJ, Larsson M, Steenbergen W, Stromberg T, Thompson OB. (2013) Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations. *J Biomed Opt*, 18: 066018.
179. Bland JM, Altman DG. (1996) Measurement error proportional to the mean. *BMJ*, 313: 106.
180. Gäverth J, Sandgren M, Lindberg PG, Forssberg H, Eliasson AC. (2013) Test-retest and inter-rater reliability of a method to measure wrist and finger spasticity. *J Rehabil Med*, 45: 630-636.
181. Müller HP, Eger T. (1997) Gingival phenotypes in young male adults. *J Clin Periodontol*, 24: 65-71.
182. Olsson M, Lindhe J. (1991) Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *J Clin Periodontol*, 18: 78-82.
183. Mikecs B, Molnár E, Fazekas R, Vág J. (2021) Microvascular reactivity of peri-implant mucosa in humans: effect of abutment material. *International Journal of Periodontology and Restorative Dentistry*, accepted.
184. Arnold F, West DC. (1991) Angiogenesis in wound healing. *Pharmacol Ther*, 52: 407-422.
185. Kleinheinz J, Buchter A, Kruse-Losler B, Weingart D, Joos U. (2005) Incision design in implant dentistry based on vascularization of the mucosa. *Clin Oral Implants Res*, 16: 518-523.
186. Kerdvongbundit V, Vongsavan N, Soo-Ampon S, Phankosol P, Hasegawa A. (2002) Microcirculation of the healthy human gingiva. *Odontology*, 90: 48-51.

187. Liu Q, Wang X, Jia Y, Long X, Yu N, Wang Y, Chen B. (2016) Increased blood flow in keloids and adjacent skin revealed by laser speckle contrast imaging. *Lasers Surg Med*, 48: 360-364.
188. DiPietro LA. (2016) Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol*, 100: 979-984.
189. Matheny JL, Johnson DT, Roth GI. (1993) Aging and microcirculatory dynamics in human gingiva. *J Clin Periodontol*, 20: 471-475.
190. Faber JE, Chilian WM, Deindl E, van Royen N, Simons M. (2014) A brief etymology of the collateral circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34: 1854-1859.
191. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA, Broderick JP, Demchuk AM, Interventional Management of Stroke III. (2015) Differential Effect of Baseline Computed Tomographic Angiography Collaterals on Clinical Outcome in Patients Enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*, 46: 1239-1244.
192. Zhang H, Faber JE. (2019) Transient versus Permanent MCA Occlusion in Mice Genetically Modified to Have Good versus Poor Collaterals. *Med One*, 4.
193. Carranza N, Zogbi C. (2011) Reconstruction of the interdental papilla with an underlying subepithelial connective tissue graft: technical considerations and case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 31: e45-50.
194. Retzepi M, Tonetti M, Donos N. (2007) 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*, 34: 903-911.
195. Conrad SM, Blakey GH, Shugars DA, Marciani RD, Phillips C, White RP, Jr. (1999) Patients' perception of recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 57: 1288-1294; discussion 1295-1286.
196. Phillips C, White RP, Jr., Shugars DA, Zhou X. (2003) Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 1436-1448.
197. Benediktsdottir IS, Wenzel A, Petersen JK, Hintze H. (2004) Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain,

- and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97: 438-446.
198. Adeyemo WL, Ladeinde AL, Ogunlewe MO. (2006) Clinical evaluation of post-extraction site wound healing. *J Contemp Dent Pract*, 7: 40-49.
  199. Engeland CG, Bosch JA, Cacioppo JT, Marucha PT. (2006) Mucosal wound healing: the roles of age and sex. *Arch Surg*, 141: 1193-1197; discussion 1198.
  200. Shen Y, Ding FH, Zhang RY, Zhang Q, Lu L, Shen WF. (2015) Serum Cystatin C Reflects Angiographic Coronary Collateralization in Stable Coronary Artery Disease Patients with Chronic Total Occlusion. *PLoS ONE*, 10: e0137253.
  201. Dedkov EI, Oak K, Christensen LP, Tomanek RJ. (2014) Coronary vessels and cardiac myocytes of middle-aged rats demonstrate regional sex-specific adaptation in response to postmyocardial infarction remodeling. *Biol Sex Differ*, 5: 1.
  202. Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. (2008) Sex and limb-specific ischemic reperfusion and vascular reactivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295: H1100-h1108.
  203. Chen Z, Wang L, Ke J, Xiao D. (2019) Effects of Estrogen in Gender-dependent Fetal Programming of Adult Cardiovascular Dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol*, 17: 147-152.
  204. Knowlton AA, Lee AR. (2012) Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*, 135: 54-70.
  205. Joyner MJ, Wallin BG, Charkoudian N. (2016) Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Exp Physiol*, 101: 349-355.
  206. Lee DJ, Ryu JS, Shimono M, Lee KW, Lee JM, Jung HS. (2019) Differential Healing Patterns of Mucosal Seal on Zirconia and Titanium Implant. *Front Physiol*, 10: 796.
  207. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. (1992) Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 3: 1-8.
  208. de Oliveira Silva TS, de Freitas AR, de Albuquerque RF, Pedrazzi V, Ribeiro RF, do Nascimento C. (2020) A 3-year longitudinal prospective study assessing microbial profile and clinical outcomes of single-unit cement-retained implant

- restorations: Zirconia versus titanium abutments. *Clin Implant Dent Relat Res*, 22: 301-310.
209. Lopez CAV, Vasco MAA, Ruales E, Bedoya KA, Benfatti CM, Bezzon OL, Deliberador TM. (2018) Three-Dimensional Finite Element Analysis of Stress Distribution in Zirconia and Titanium Dental Implants. *J Oral Implantol*, 44: 409-415.
210. Wang X, Li Y, Feng Y, Cheng H, Li D. (2019) Macrophage polarization in aseptic bone resorption around dental implants induced by Ti particles in a murine model. *J Periodontal Res*, 54: 329-338.
211. Wachi T, Shuto T, Shinohara Y, Matono Y, Makihira S. (2015) Release of titanium ions from an implant surface and their effect on cytokine production related to alveolar bone resorption. *Toxicology*, 327: 1-9.

## 11. A Jelölt publikációinak jegyzéke

### 11.1. Az értekezés részét képező publikációk

**Mikecs B**, Vág J, Gerber G, Molnár B, Feigl G, Shahbazi A. „Revisiting the vascularity of the keratinized gingiva in the maxillary esthetic zone.” BMC Oral Health. 2021, DOI: 10.1186/s12903-021-01445-y. PMID: 33766000. **IF: 2,757**

**Mikecs B**, Molnár E, Fazekas R, Vág J. „Microvascular reactivity of peri-implant mucosa in humans: effect of abutment material.” Int J Periodontics Restorative Dent. 2021 Sep-Oct; 41(5):761-768. doi:10.11607/prd.5343. PMID:34547080. **IF: 1,840**

### 11.2. Az értekezés részét nem képező, kapcsolódó, egyéb publikációk

Vág J, Nagy TL, **Mikecs B**. „Sex related differences in endothelium-dependent vasodilation of human gingiva.” BMC Oral Health. 2022, DOI: 10.1186/s12903-022-02186-2. PMID: 35562729. **IF: 2,757**

Vág J, Gánti B, **Mikecs B**, Szabó E, Molnár B, Lohinai Z. “Epinephrine penetrates through gingival sulcus unlike keratinized gingiva and evokes remote vasoconstriction in human.” BMC Oral Health. 2020, DOI: 10.1186/s12903-020-01296-z PMID: 33148235 PMCID: PMC7640651. **IF: 2,757**

Gánti B, Molnár E, Fazekas R, **Mikecs B**, Lohinai Z, Mikó S, Vág J. Evidence of spreading vasodilation in the human gingiva evoked by nitric oxide. J Periodontal Res. 2019 Oct;54(5):499-505. doi: 10.1111/jre.12650. Epub 2019 Mar 13. PubMed PMID: 30865289. **IF: 2,926**

Molnár B, Molnár E, Fazekas R, Gánti B, **Mikecs B**, Vág J. 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. 39(2): e64-e70. doi: 10.11607/prd.3878. PubMed PMID: 30794263. **IF: 1,513**



Fazekas R, Molnár E, **Mikecs B**, Lohinai Z, Vág J. A Novel Approach to Monitoring Graft Neovascularization in the Human Gingiva. *J Vis Exp*. 2019 Jan 12;(143). doi: 10.3791/58535. PubMed PMID: 30688301. **IF: 1,163**

Fazekas R, Molnár E, Nagy P, **Mikecs B**, Windisch P, Vág J. A Proposed Method for Assessing the Appropriate Timing of Early Implant Placements: A Case Report. *J Oral Implantol*. 2018 Oct;44(5):378-383. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00295. Epub 2018 Jun 5. PubMed PMID: 29870305. **IF: 1,062**

Molnar E, Lohinai Z, Demeter A, **Mikecs B**, Toth Z, VagJ.: Assessment of heat provocation tests on the human gingiva: the effect of periodontal disease and smoking; *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 102:(2) pp. 176-188. (2015). **IF: 0,814**

## 12. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek, Dr. Vág Jánosnak szeretném köszönetemet és hálámat kifejezni, akit már TDK hallgatóként ismerve is hozzáállásával példaként szolgált, mind a kutatást, mind a fogászat egyéb szakmai részeit illetően. Köszönöm, hogy PhD hallgatóként rendszeresen számíthattam rá a vizsgálatok megtervezésénél, kivitelezésénél, az újra tervezéseknél, az esetleges nehézségek megértésénél, az eredmények értékelésénél, a publikációk és jelen dolgozat megírásánál is. Hálás vagyok, hogy időt szánt arra, hogy a feladataimat megértsem és elvégezzem a teljes PhD képzés alatt.

Köszönöm továbbá kutatócsoportunknak: Dr. Molnár Eszternek, Dr. Fazekas Rékának és Dr. Gánti Bernadettnek, Nagy Tamásnak, akik önzetlen segítségére, motivációjára mindig számíthattam a munkám során.

Hálás vagyok továbbá családtagjaimnak és barátaimnak, akik mellettem álltak és segítettek az elmúlt években.

Köszönettel tartozom minden páciensnek, aki részt vett a vizsgálatokban, ezzel hozzájárulva a kutatás létrejöttéhez, nélkülük nem sikerült volna.