

Válasz Prof. Dr. Madléna Melinda bírálataira
Tisztelt Professzor Asszony!

Köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm az értekezés gondos és részletes átnézését. A jelzett formai és tartalmi észrevételeket mind elfogadom. Sajnálom, hogy számtalan elütéssel és helyesírási hibával nehezítettem az olvasást. A kérdésekre az alábbiakban adom választ, abban a sorrendben, ahogy a bírálatban szerepelnek.

Általános felvetésekre adott válaszok: Ugyanakkor a tézisfüzet nem tartalmaz Tartalomjegyzéket és Rövidítések jegyzékét sem.

1. A MTA szabályzatában nincs megfogalmazva formai követelmény a doktori értekezésre vonatkoztatva. Más dolgozatok esetén (pl. doktori értekezés) nem szokás irodalomjegyzéket készíteni a tézisfüzetnél, én ezért a tézisfüzetben nem soroltam fel mind a 410 hivatkozást, hiszen akkor az oldalszám több, mint felét az irodalomjegyzék tette volna ki.

Kutatásmódszertani megjegyzések:

A „Kérdésfeltevések és célkitűzések” részben egyesek kijelentések, mások kérdések formájában szerepelnek, indokolt lett volna ezeket egységesíteni. A fenti kérdésfeltevések egy része olyan, amelyekre nem feltétlenül fogalmazhatók meg statisztikailag megtartható/elvethető hipotézisek.

2. A kérdésfeltevések és célkitűzések fejezetben igyekeztem gyakorlati kérdéseket megfogalmazni, annak érdekében, hogy az adott vizsgálat klinikai jelentőségére mutassak rá. Ezért sajnálatos módon a statisztikai nullhipotézisek kimaradtak.

A statisztikai részről általánosságban: Ugyanarra a fogalomra/módszerre felhasznált fogalmak gyakorlatilag vizsgálatról-vizsgálatra különböznek, nincs meg az egységesség/konzisztencia a nyelvezetben, ami egy akadémiai doktori disszertációtól elvárható lenne.

3. Minden vizsgálatot külön terveztünk meg és hajtottunk végre, így az adott vizsgálati elrendezésnek és az adatok jellegének megfelelően más és más statisztikai módszert alkalmaztunk. Néhány vizsgálat - pl. retrakciós fonál hatása a gingiva véráramlására - korábban készült az akkor elfogadott és használt módszerekkel. Azóta megjelentek újabb elemző módszerek, mint pl. az ún. lineáris vegyes modell. A korábbi statisztikai szoftverek ezeket még nem tartalmazták.

4. Az újabb statisztikai módszereknél, hogy a félreértéseket, esetleges félre fordításokat elkerüljük, használtam az angolos nevezéktant. Úgy gondoltam, ez jobban segíti az olvasót, amikor a nemzetközi szakirodalommal hasonlítja össze a leírtakat.

A korrelációs elemzéseknél nem került leírásra, hogy milyen r-értékeket milyen erősségű korrelációként értékelték (gyenge/közepes/erős/nagyon erős).

5. Valóban jó lett volna nagyobb hangsúlyt fektetnem erre a statisztika fejezetben. Ugyanakkor az eredmények fejezetben (6.2.) említésre kerülnek a jelzők (gyenge, mérsékelt, közepes, erős, kiváló). Másrészt, fontos hangsúlyozni, hogy az r-érték egy folyamatos változó. Annak mesterséges beosztása elfogadott az irodalomban, de nem egységes. Az olvasó számára

valóban félrevezető lehet a felosztás, hiszen néhány tizeddel a határérték alatt vagy felett levő értékek más kategóriába sorolva azt az érzetett keltik, mintha azok jobban különböznenek egymástól, mint azok, amelyek azonos kategóriában vannak, de a kategória alsó és felső szélén.

Részletes bírálatra adott válaszok

1. Rövidítések jegyzéke és nomenklatúra

1.1 „A gingiva élet-, kóréletana és vérkeringése”

A rövidítések közül hiányzik a MAP (átlagos artériás középnyomás) és a PU (Periotron egység), bár ezek a szövegben megtalálhatók

6. Igyekeztem többször is átnézni a rövidítések jegyzékét, nehogy valami kimaradjon belőle. Sajnos ennek ellenére ezek kimaradtak a listából.

MTA doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények

A 2. és 3. közlemény tartalma ehhez képest végig felcserélt sorrendben található.

7. Az értekezés alapjául szolgáló közleményeket következetesen alkalmaztam az összes fejezetben, sajnálatos módon, a 2. fejezetben felcseréltem őket.

BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR

Az első bekezdésben a disszertáció céljának megfogalmazásakor nem említi a gingiva mikrocirkuláció témakörét, csak a helyreállító fogászat korszerű digitális módszereinek, anyagainak, technológiájának áttekintését.

8. Valóban szerencsésebb lett volna megemlíteni a gingiva mikrocirkulációt az általános bevezetésben. A gingiva vérkeringésének normalizálására úgy tekintettem, mint egy előfeltételre a pontos fogpótlás elkészítéséhez.

„3.1 A fogak funkciója és jelentőségük:”

A fogak funkciói között említi a légzést, a szabad légutak biztosítását – ezt hogy érti?

9. A fogak és az állkapocs helyes illeszkedése (okklúzió) biztosítja, hogy az állkapocs és a nyelv optimális pozícióban legyenek, ami közvetetten segíti a légutak szabadon tartását. Például, ha a fogak és az állkapocs nem megfelelően helyezkednek el (malokklúzió), akkor az állkapocs hátrébb csúszhat, ami a nyelvet is hátrébb tolhatja, ezáltal szűkítve a légutakat és elősegíti obstruktív alvási apnoe kialakulását [1-3].

A következő mondat is némi magyarázatot, kiegészítést igényelne (szó szerint idézem):

„Az egyes fogcsoportok speciális szerepük van a rágásban, ami miatt néhány fogelvezetés is hosszútávon komoly egészségkárosodással járhat.”

10. Itt arra gondoltam, hogy ha néhány fog hiányzik, akkor a szomszédos fogak elkezdhetnek mezializálódni vagy az antagonisták elongálódni. Ez az artikuláció megváltozásához, illetve kóros rágópályák kialakulásához vezethet. Továbbá az elmozdult fogakon parodontális problémák, akár ínycsüszkió keletkezhet, a megnyílt fogközök ételbeékelődéshez és ínycsüszkióhoz vezethetnek.

A következő szintén kiegészítésre szorul, mivel a fogelvesztés a felsoroltakon kívül sérülés következménye is lehet, amit nem említ (szintén szó szerint idézve): „A fogelvesztés történhet a fogkeményszövetének nagymértékű elvesztése vagy a parodontium meggyengülése miatt.”

11. A bírálónak igaza van abban, hogy a fog sérülés/trauma következtében is elveszhet. Sajnálom, hogy erre nem tértem ki külön. Ugyanakkor ebben az esetben is a parodontium gyengül meg rendkívül gyorsan.

„A fog keményszövet vesztésének okai”. Az abrúziót a fogmosás hatásának tulajdonítja, ami csak kiegészítéssel igaz, mivel az abrúzió a helytelen technikával végzett fogmosás következménye lehet, de nem ez az egyetlen lehetséges etiológiai tényező! Hasonlóan kiegészítésre szorulnak az eróziónál felsorolt etiológiai faktorok - a táplálkozási tényezők közül nem csak a savas üdítők fogyasztását tartjuk számon! Ezen kívül az erózió nem csak a fogak simafelszínein fordulhat elő! A megfogalmazásban a fentieket jelezni kellett volna.

12. Az általános bevezető fejezetet elsősorban olyan olvasóknak szántam, akik nem jártassak a fogorvostudományban, ezért inkább csak példákat hoztam fel, „leginkább a fogmosás hatására”. Ebből adódhatott a nem túl pontos és esetleg félrevezető megfogalmazás. Az eróziónál sajnos kimaradt egy „is” szó.

„Az előrehaladott caries a fogbél gyulladását és nekrozisát okozhatja, ami gyökérkezeléshez vezet” – igen, jó esetben, de a másik lehetőség az itt nem említett fogeltávolítás (extractio), a fogvesztés minden további következményével.

13. Egyetérték, súlyosabb esetben a caries fogelvesztéshez is vezethet.

„A fog keményszövet hiányának pótlása” A fejezetben nincs hivatkozás, ami különösen a részleges korona restaurációk leírásánál nagyon hiányzik.

14. oldal: „ A szóló koronán túlmenően az elvesztett fogat, fogakat pótolhatjuk...” – szólókoronával nem az elvesztett fogakat pótoljuk!

14. Természetesen a szóló korona nem a foghiányt pótolja. Az idézett mondat félrevezető. Szerencsésebb lett volna a „túlmenően” szó helyett új mondatot kezdeni és így jelezve, hogy a szóló koronán kívül más restaurátumok is vannak.

3.5 „A fogászati restaurátumokkal szemben támasztott elvárások” „A restaurátumnak számos szempontnak, kritériumnak kell megfelelnie...” – ezeket a szempontokat, kritériumokat össze kellett volna foglalni a semmitmondó mondat helyett, vagy legalább hivatkozással kellett volna utalni rájuk.

15. Az idézett mondatot bevezetőnek szántam. A következő két mondatban említtem a két legfontosabb szempontot: mechanikai tulajdonságot és a széli záródást. A mechanikai tulajdonságokat nem részleteztem, hiszen ezek nem voltak része a vizsgálataimnak. A széli záródás részletezve van több fejezeten keresztül is.

15. oldal: a 3-3. ábra ugyan jelölve van a szövegben, de hiányzik egy ráutaló mondat. Ez az ábra egyébként rossz minőségű és célszerű lett volna lefordítani magyarra. Hasonlóan a 3-4. ábra esetében is, bár ott részben megtalálható a fordítás.

16. Egyetértek abban, hogy a 3.3 ábra aláírásban célszerűbb lett volna magyarul leírni az ábrázolt képleteket. Az ábrát magát nem akartam árajzolni, mert ahhoz engedélyt kell kérni a szerzőktől/kiadótól, ami egy régi cikk esetében nem biztos, hogy megoldható. Másrészt ez az ábra és a 3.4 ábra egy etalon ezen a tudományterületen, ezért szerettem volna az eredetit bemutatni. Sajnos az eredeti ábra csak befotózott pdf formájában érhető el, amelynek gyenge a minősége.

18. oldal: „A gingivitis tartós fennállása parodontális tasak kialakulását és /vagy ínycressziót okoz” – milyen módon jöhet létre az „ínycresszió” ilyen esetben?

17. Az ínycresszió kialakulhat parodontális tasak kezelésekor is, hiszen a tasakfal zsugorodik zárt és nyitott kürett után is. Apicalisan elcsúsztatott lebeny esetén pedig közvetlenül a műtéti beavatkozással hozzuk létre a tapadásvesztességet és így az ínycressziót.

3.6 „A fogművek pontosságát befolyásoló tényezők” 3.6.1 „A fog preparálás jelentősége”

19. oldal: A szövegrészben megjelölt ábra (3-4.) mennyiben adekvát? 20. oldal: A 3-6. ábra a bíráló számára nem informatív és nincs hivatkozva a szövegben

18. 3.4. ábra hivatkozás a szövegben sajnos nem frissült az automatikus számozásnál. Helyesen a 3.6. ábrára történt a hivatkozás.

3.6.3 „Lágyszövetek állapota, előkészítése 3.6.3.1 „Az egészséges íny kialakításának jelentősége” „A fogágybetegségek kialakulásának legfontosabb etiológiai tényezője a foglepedéket tartalmazó baktériumok felhalmozódása...” – téves állítás, a „foglepedék”, azaz a dentális biofilm tartalmazza a mikroorganizmusokat és nem fordítva!

19. Természetesen fordítva értendő, hibásan fogalmaztam.

24. oldal: 3-9. ábra címében a „vékony íny fenotípus” kifejezés (ez később is előfordul) magyarázatra szorul

20. A „vékony íny fenotípus”, újabb beosztás szerint „vékony parodontális fenotípus” [4]. Az íny vastagságát első megközelítésben megítélhetjük annak alapján, hogy a sulcusba vezetett standard parodontális szonda milyen mértékben tűnik át az ínszélén:

1) áttűnő szonda: vékony (≤ 1 mm ínszélén)

2) nem áttűnő szonda: vastag (> 1 mm).

Saját, az értekezés részét nem képező vizsgálataink [5] alapján egy erre a célra kifejlesztett ultrahangos készülékkel is meg lehet mérni az íny vastagságát. A vastagság értékek csak gyengén korrelálnak a fentebb említett szonda teszttel. Ezért a direkt objektív módszerrel történő vastagság mérés célravezetőbb. A vékony íny fenotípus jelentőségét az adja, hogy hajlamosabb a recesszióra [4].

26. oldal: 1. bekezdés 1. mondata „Bőrben...” – a mondat így hiányos, ill. hibás, nem értelmezhető

21. Elnézést a hibás megfogalmazásért. Helyesen „Bőrben OCTA módszerrel megfigyelték, hogy a post-occlusiós reaktív hyperaemia során a kapillárisok száma megnövekszik, azaz több kapilláris nyílik meg, aktivizálódik.”

6.4 Vascularis hatások gingivitisben és parodontitisben 3.6.4.2. A véráramlás változása 29. oldal: 3-13. ábra - Ezek a vizsgálatok egészséges/gyulladásmentes ínyre vagy gingivitisre vonatkoznak? Ha a saját mérések közleményben szerepelnek, hiányzik a hivatkozás (ez máshol is előfordul).

22. Ahol saját ábra szerepel zárójelben a képaláírásnál, ott a saját laborunkban, saját készülékkel, kifejezetten az MTA értekezés kedvéért készítettem pár reprezentatív ábrát. Így ezek megfelelően illeszkednek a szöveggörnyezethez, emelik a dolgozat egyediségét/újdság tartalmát és nem kellett kiadói engedélyt kérni. A 3-13. ábrán látható LSCI kép egészséges ínyn készült.

KÉRDÉSFELVETÉSEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A fejezet címének megfelelően itt leginkább a célkitűzéseket (kérdéseket) kellene felsorolni (hasonlóan a Tézisekben találhatóhoz), a magyarázat nem tartozik ide (4.5 és 4.6 alfejezetek!).

23. Tekintettel a hosszú és szerteágazó bevezetésre, igyekeztem néhány mondattal érthetőbbé tenni a kérdésfelvetéseket.

ANYAG ÉS MÓDSZER

**5.1 „A korona készítés hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára (esettanulmány)”
5.1.3 „Vizsgálati paraméterek”**

A véráramlás és a GI közötti kapcsolat értékelésekor miért csak a disztális oldal GI értékeit vették figyelembe?

24. Sajnálatos módon ez elírás. A 22 mesialis és a 21 distalis GI értékeit átlagoltuk, hogy korreláltatni tudjuk a papilla közepén mért véráramlás értékkel.

A „nem-specifikus hatások” ellenőrzéséhez miért épp a 32 fog marginális gingiváján végeztek méréseket?

25. Referencia méréshez olyan fogat kerestünk, amelyik távol van a mért területtől. Ugyanakkor technikai megfontolások is szerepet játszottak. A laser doppler szonda elhelyezése csak premoláristól-premolárisig könnyen kivitelezhető. A manipulátort rögzítő szilikon harapás elfoglalta az egyik oldalt, így az ellenoldal nem jöhetett számításba. A méréseket háromszor ismételtük randomizált sorrend szerint. Eközben fontos volt, hogy a manipulátort ne távolítsuk el. Az alábbi képen jól látható a manipulátor elhelyezkedése.



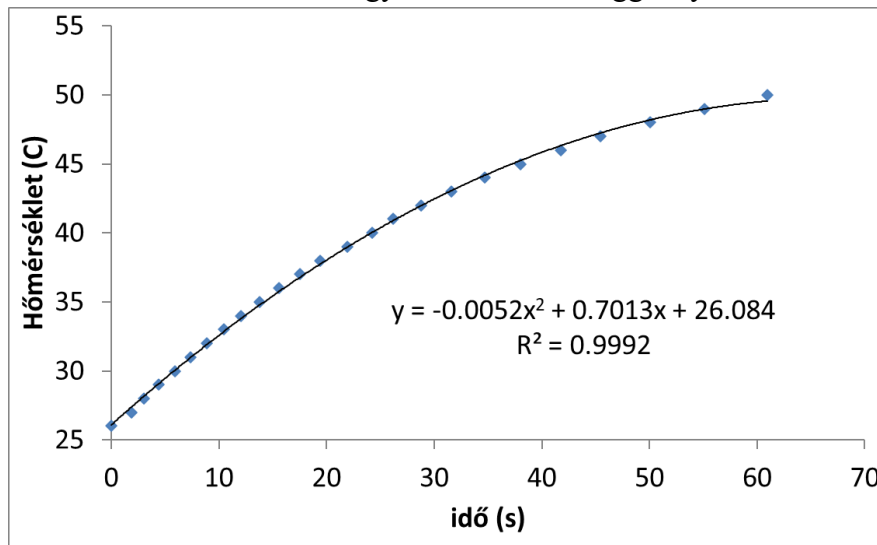
5.2 „A gingivitis és a dohányzás hatása a humán gingiva vasodilatációs kapacitására” 5.2.1 „Páciensek kiválasztása” A pácienseket a leírás szerint „véletlenszerűen” választották ki. Milyen módszerrel? Hány pácienszt szólítottak meg összesen? Mik voltak a bevonási/kizárási kritériumok? Figyelembe vették-e a gingiva állapotát, a dohányzást (dohányzók arányát), az életkort, a nemet, a maradékfogak számát a kiválasztás során? Hogyan szelektálták a pácienseket a különböző vizsgálatokhoz?

26. A pácienseket a SE Konzerváló Fogászati Klinika felvételi osztályára beérkező páciensek közül választottuk ki. Nem mi randomizáltuk, hanem itt a random kifejezés arra utal, hogy nem befolyásoltuk a kiválasztást, hanem az első ötven véletlenszerűen érkező (2 hónap alatt) az értekezésben ismertett kritériumoknak megfelelő pácienszt beválasztottuk. A cél az volt, hogy minél szélesebb gingivitis spektrumot kapjunk, de legyen benne egészséges ínyű páciens is. Feltevésünk az volt, hogy a GCF (Periotron) mérés sokkal objektívebb és érzékenyebb eszköz, mint a vizuális megtekintés és az index rendszer. Ezenkívül folyamatosan változó, így nem szükséges mesterségesen csoportokat létrehozni a véráramlás és a gyulladás kapcsolatának vizsgálatához. A hőprovokációs módszer beállításához (előkísérletek, a meleg sóoldat hatása a GBF-re egészséges ínyben, halogén lámpa által kiváltott hő hatása a GBF-re egészséges ínyben) csak egészséges ínyű pácienseket vontunk be, amit Periotron értékek (PU<20) alapján mértünk. A készülék nem volt elérhető a felvételes szobában. Így a teljes beválogatott populációból utólag, a Periotron mérések után választottuk ki a vizsgálatban résztvevő pácienseket. Beválasztási kritérium volt a felnőtt (>18év) populáció saját fogakkal (nem implantátum) a front fog területen (hármastól hármásig). A kizárási kritériumok voltak a terhesség, szisztémás betegségek, tartós gyógyszeres kezelés (fogamzásgátlók kivételével) és az antibakteriális vagy gyulladáscsökkentő gyógyszerek. Összesen ötven résztvevő volt, akikből 9 a meleg vizes pilot teszten, 12 a melegítő lámpa teszten vett részt. A maradék 29 vett részt a dohányzás és a gyulladás hatásának vizsgálatában.

5.2.6 „Halogén lámpa által kiváltott hő hatása a GBF-re egészséges ínyben” Hány fokos a halogén lámpa által kiváltott hő (a 44 °C-os fiz. sóoldathoz képest)?

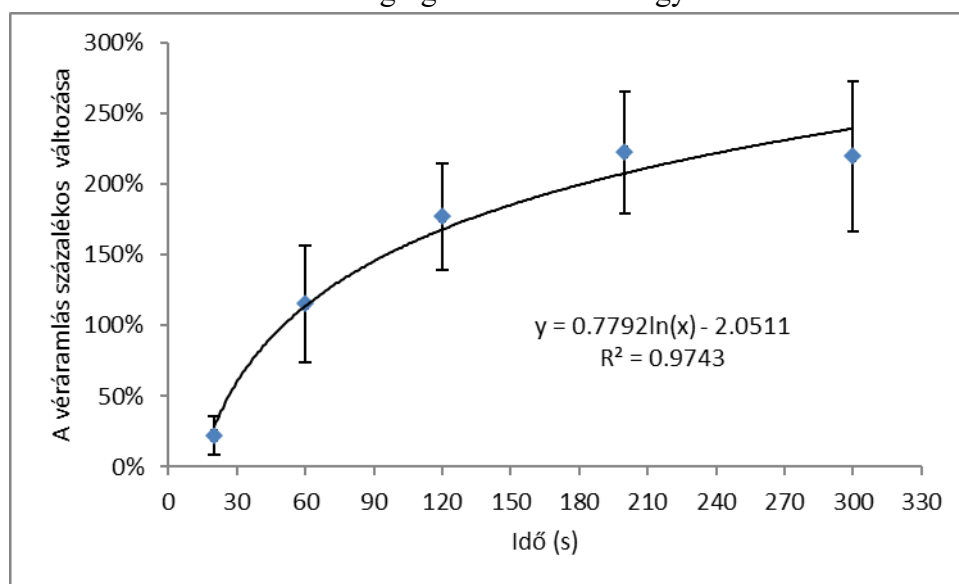
27. A halogén lámpa által kiváltott hőt nehéz meghatározni egy biológiai környezetben. Ugyanis a fény egy része behatol a szövetekbe, hullámhossztól függő mélységbe. Másrészt a vérkeringés elvezeti a hőt. Így a felületi hőmérséklet meghatározása nem vezet célra.

In vitro végeztünk erre vonatkozólag vizsgálatokat. A lámpával 1,5 cm-ről megvilágított közönséges szobahőmérő hőmérséklete így alakult az idő függvényében:



Ebből látható, hogy *in vitro* környezetben már egy perc körül 50°C fok fölé emelkedik, ami már kellemetlen lenne a páciensnek. Ugyanakkor a gingiván több percig történő megvilágítás sem okozott kellemetlenséget a páciensnek.

Az alábbi dózis-hatás előkísérletben a gingiva véráramlása így alakult:



A két görbe összehasonlításából, látható, hogy egészen más a hőmérsékletváltozás kinetikája *in vitro* és *in vivo*. A lenti görbéből látható, hogy a véráramlás még jelentősen tud növekedni egy perc után is. A megnövekedett véráramlás sikeresen elvezeti hőt, mintegy védi a szöveteket. A fenti előkísérletben 80s felett egyes páciensek érzékenységre panaszkodtak. Ezért választottuk a 80s-t a további vizsgálatokban. A 44°C sóoldatos öblítéssel összehasonlítva nagyon hasonló véráramlás emelkedést tapasztaltunk, 80s megvilágítás esetén. Ezért biológiai szempontból azonos hőingernek tekinthetőek. Ebből arra is következtethetünk, hogy kb. 44°C-os lehetett a gingiva a megvilágítás után.

5.3 „A retrakciós fonal hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára” 5.3.1 „A retrakciós fonal folyadék felvételének *in vitro* vizsgálata”

59. oldal: „A fonal által elnyelt maximális folyadékmennyiséget minden egyes vizsgálati oldatnál a Michaelis-Menten egyenlettel számítottuk ki” – ez magyarázatra szorulna vagy legalább egy hivatkozást meg kellett volna jelölni.

28. A Michaelis-Menten kinetika leírása és alkalmazása emlékeim szerint szerepel az orvosképzés curriculumában, ezért nem láttam indokoltnak referenciát beírni. Az eredeti közlemény: Michaelis, L.; Menten, M.L. (1913). "Die Kinetik der Invertinwirkung" [The kinetics of invertin action]. Biochemische Zeitschrift. 49 (17): 333–369.

A biokémiában a Michaelis-Menten-kinetika, az enzimkinetika legegyszerűbb esete, amelyet egy szubsztrát és egy termék enzimkatalizált reakcióira alkalmaznak.

„A retrakció hatása a marginális gingiva mikrocirkulációjára, klinikai vizsgálattal”
5.3.2.1 „Résztevők beválogatása” A leírás szerint „jó szájhigiénával” rendelkező betegeket válogattak be a vizsgálatokhoz. Mi alapján ítélték meg a szájhigiénét (voltak-e objektív kritériumok)?

29. A klinika páciensei között kerestünk egészséges, nemdohányzó betegeket, akik jó szájhigiénával rendelkeztek, saját természetes foguk volt a front régióban. A kornál csak alsó határ volt (>18év). A nemzetközi parodontológiai irodalomban ez egy elfogadott kifejezés. Megtekintéssel szokták megállapítani, molekuláris vagy bakteriológia vizsgálat nélkül. Ennek megfelelően jó szájhigiénának tekintettük: minimális vagy nincs látható lepedék a fogakon, minimális vagy nincs fogkő.

Lehetne indexeket felvenni, de az is inspekció alapján történik, és mi csak a legjobb indexűeket vontuk be, így annak feltüntetése nem lenne túl informatív. Leggyakrabban a plakkfestés nélküli első csoportot használják a kutatásokban, mert nem kell hozzá még egy kiegészítő anyag, ezen kívül allergia léphet fel, több idő is stb.

Plakkfestés nélkül a legismertebbek, leggyakrabban használt indexek az alábbiak: Oral Hygiene Index-Simplified (OHI-S) Green-Vermillion-féle, két része van: debris-index (DI-S) és calculus-index (CI-S). Számolása 6 kitüntetett fagon történik, ezért simplified a neve [6]. A másik a Silness-Löe-féle Plakk-index [7].

Mindegyiknél a zéró értéket tekintettük jó szájhigiénának (pl. OHI-S mind a 6 fognál zéró a debris és calculus index).

Egyáltalán hogyan történt a résztvevők beválogatása és hány beteget szólítottak meg összesen? Beválasztási kritériumként csak a „klinikailag egészséges íny”-t említi, nem számított pl. az életkor, általános betegség? Kizárási okként említi a „magas vérnyomás”-t, mi számított határértéknek/kritériumnak ebben a vonatkozásban?

30. Beválasztási kritérium volt még a klinikailag egészséges íny, amit gingivális index 0 értékével jellemeztünk. Kizárási ok volt a magas vérnyomás vagy a rendszeres gyógyszeresedés. Magas vérnyomást az anamnézis alapján határoztuk meg.

5.3.2.2 „Vizsgálati csoportok” Milyen eszközzel helyezték be a különböző oldatokkal telített retrakciós fonalakat a gingivális sulcusba?

31. A fonalakat ún. retrakciós fonal bevívó kézi műszerrel (Ultradent Fischer's Ultrapack Packer) vittük be. Amelynek felnagyított vége itt látható:



- 5.4. „A hallgatói preparációs készség javítása digitális kiértékelő rendszerrel”. Ennél a vizsgálatnál is felmerül a kérdés: hogyan történt a hallgatók „véletlenszerű” kiválasztása, illetve elosztása (2. preparáció)? Voltak-e beválasztási/kizárási kritériumok? Ezt a vizsgálatot egyébként célszerű lett volna a dolgozat végére tenni, mintegy értékelésként a digitális technika alkalmazását illetően.**
32. A negyedéves hallgatóknak Neptun üzenetben ajánlottuk fel a vizsgálatban való részvételt és ezáltal extra gyakorlati lehetőséget. Akik megjelentek, azok részt vettek, nem zártunk ki senkit. Az újrareparálás előtt egy borítékból húzták ki egyenként a hallgatók, hogy ki, melyik csoportban folytatja a munkát. A vizsgálatokat a fogpótlás készítés időrendi sorrendjének megfelelően állítottam össze. Miután a preparáció megelőzi a mintavételt és gyártást, ezért nem a végére került a vizsgálat.

EREDMÉNYEK

- „A korona készítés hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára (esettanulmány)” 6.1.3 „A véráramlás változása” „A kezelési fázisok végére mindenhol csökkent a véráramlás, kivéve a papillán, ahol nem változott (6-2. táblázat)” A jelzett táblázat szerint a papillán 4 %-os változás következett be. A táblázat nem jelöli, hogy milyen mértékegységben értendők a véráramlás kiindulási és végleges értékei. (BPU)**
33. 4% változás matematikailag igaz, de klinikailag nem jelentős. A gingiva véráramlása fluktuál, a légzéssel, az artériás pulzussal ritmusosan, de megváltozik a hőmérséklettel vagy akár enyhe, mechanikai ingerekre [8-10]. A táblázatból sajnos kimaradt, hogy a 32-es fognál 9% illetve -11% változást mértünk. Nem túlértékelve egy esetbemutatást, a fentiek alapján kb. 10% változásnál van rá esély, hogy az valódi változás és nem csak biológiai vagy mérés technikai ingadozás.
- „A gingivitis és a dohányzás hatása a humán gingiva vasodilatációs kapacitására” 6.2.3 „A gingivitis hatása a hő által kiváltott hyperaemiára nemdohányzóknak és dohányzóknak” 6.2.3.1 „A dohányzás hatása” 6-4. táblázat – az életkort nem tartom eredménynek, ez a bevonási/kizárási kritérium ok között veendő figyelembe.**
34. Az életkort azért hasonlítottunk össze statisztikailag, hogy meggyőződjünk, nincs eltérés a két csoport között (homogének). Ugyanis az életkor befolyásolhatja a gingiva vérkeringését. [8, 11, 12].

Az RT(s) median esetében mennyi volt a p értéke?

35. Az RT medián esetében, $p < 0.05$ ($p \sim 0.049$)

6.5 „Az intraorális szkennelés összefűző hibájának vizsgálata négy féle szkennelési mintázat esetén” 6.5.2 „Az identikus pontpárok fogankénti deviációja az origóban történő illesztést követően (identikus origó módszer)” 6.5.2.2 „A vestibularis és oralis mérőpont közötti különbség az egyes fogaknál” Az alsó fogívre vonatkozó 6-15. ábra hivatkozása nem szerepel a szövegben. A 6-19. ábra tévesen 6-17.-nek van jelölve a szövegben.

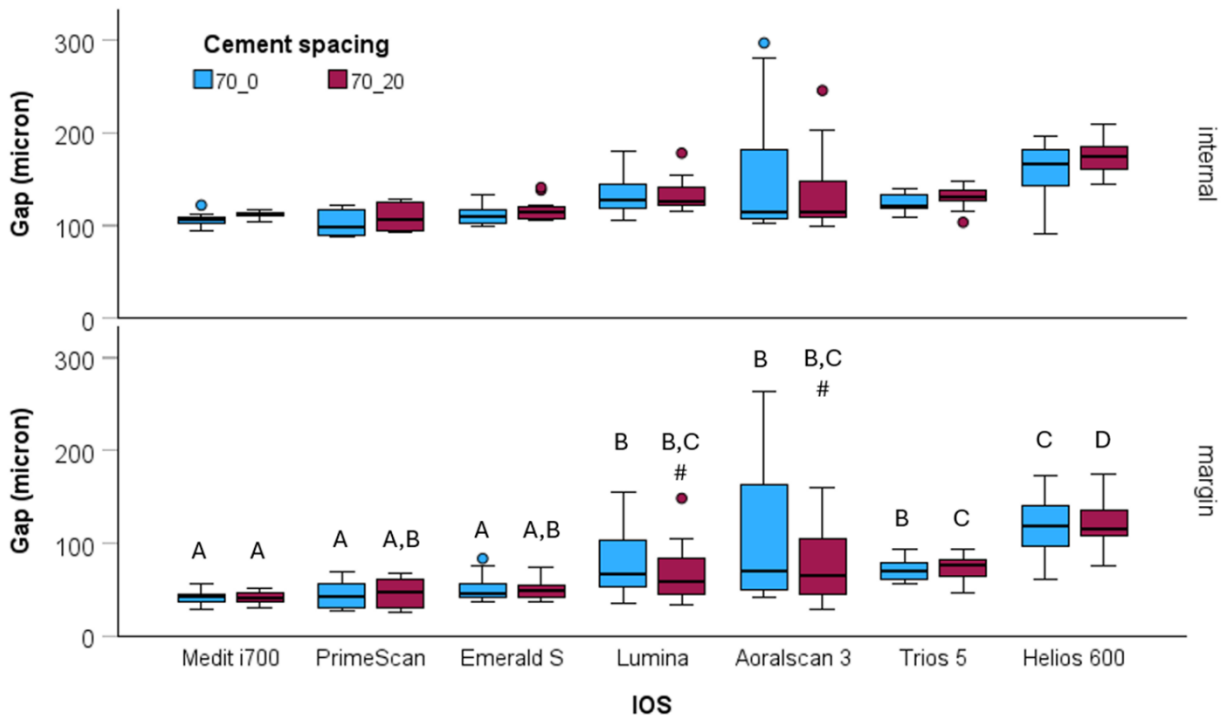
36. Sajnálom, hogy néhány helyen az ábraszámok elcsúsztak vagy kimaradtak a szövegből. A MS Word automatikus ábra és táblázat számozását és kereszthivatkozás funkcióját használtam. Elképzelhető, hogy néha nem frissült magától.

6.6.2 Technológiák összehasonlítása 6.6.2.1 „3D deviáció foganként” A 2009-es fejlesztésű, régebbi generációs Planscan milyen gyakorisággal használatos napjaikban? Mi volt az oka, hogy bevették a vizsgálatok egy részébe?

37. A vizsgálat elkészítése után még 4 évig használtuk a klinikai munkánkban a Planscan-t. A Planscan egy pontos szkennerek kvadráns munkák, pl. szülő restaurációk elkészítéséhez, de nem alkalmas háromnál több tagú hidak elkészítésére. Szerettünk volna az új vizsgálati módszerrel rájönni, hogy melyik a legideálisabb mintázat, amivel csökkenthetjük a hibát. Továbbá, hogy hány fog szkennelésig elfogadható még a hiba, hiszen ennél tovább nem érdemes szkennelni, mert az okklúzió (felső és alsó szkennerek összeillesztése) egyre pontatlanabb lesz. Másrészt a módszer tesztelésre kiváló volt, hiszen nagy összefűzési hibával rendelkezik.

6.7 „A szoftver- és hardverfrissítések hatása az intraorális szkennerek valódiságára és ismételhetőségére eltérő reflektáló felületeken vizsgálva” Az eredmények alapján, mindent összevetve, a mindennapi gyakorlat számára jelenleg melyik szkennert javasolja, illetve melyiket nem és miért?

38. A MTA értekezésben szereplő legutolsó cikkben (2021) használt szkennerek is, a publikáció megjelenése óta nagyon sok fejlesztés/frissítés ment keresztül. Az IOS pontossága most kezdi a plató fázist elérni. A régóta (>10éve) piacon levő gyártók, legalább a 2 éve piacon levő legújabb generációs szkennerei egy mostani szoftver frissítéssel már alkalmasak teljes állcsont szkennelésére, klinikailag elfogadható mértékben: széli záródás predikciója 100 μ m alatti. A körhídhöz preparált csonkokat beszkenneztük (*in vitro*). Majd erre CAD eljárással hidakat terveztünk és azt virtuálisan visszaillesztettük a csonkokra, azaz a nagy pontosságú (kb. 3-4 μ m) ipari szkennerekkel készített mester mintára. Majd lemértük a széli záródást. A publikálás alatt levő vizsgálatunk szerint, a Medit i700 (Medit), a Primescan (Dentsply Sirona), az EmeraldS (Planmeca), és a Trios5 (3Shape) ezt feltétlenül teljesíti. Néhány, a piacon újabban megjelent gyártó szkennere még nem tudja minden esetben reprodukálni az alacsony precizitás miatt.



MEGBESZÉLÉS

„A korona készítés hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára (esettanulmány)” A 32 fog, (amelyet a nem specifikus hatások ellenőrzéséhez választottak ki) GI-je változatlan (0) volt a megfigyelési időszak alatt. A feltételezhető „kezeléstől független tényezők” mennyiben befolyásolhatták volna az eredményt?

39. A gingiva véráramlása fluktuál a légzéssel és az artériás pulzussal ritmusosan, de megváltozik a hőmérséklettel vagy akár enyhe, mechanikai ingerekre [8-10]. Ha pl. kezelés előtt (a tiltásunk ellenére) közvetlenül megmossa a páciens a fogát az is befolyásoló tényező lehet [8, 9, 13-16]. A fogkrém összetevői is hatással lehetnek a vérkeringésre pl. nátrium-lauril-szulfát [17]. Ezenkívül a cirkadián ritmus [18], és az aktuális vérnyomás [19] is befolyásolhatja.

Mivel magyarázza az ellentmondó irodalmi eredményeket a véráramlás és a gyulladás összefüggésének vonatkozásában?

40. Saját vizsgálatunkban (6.2. fejezet) a marginális ínyben a nyugalmi véráramlás és az ínygyulladás között nem találtunk szignifikáns összefüggést. A parodontális gyulladásnak az íny nyugalmi véráramlására gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok ellentmondásos eredményeket mutatnak. Állatkísérletekben [20, 21] fokozott véráramlást mutattak ki a csontvesztéssel járó gyulladt gingivában (krónikus parodontitis). Baab és Öberg [22] azonban ugyanezen állatok esetén nem talált szignifikáns összefüggést a gingivális index, a GCF és a véráramlás között, és a gyulladás megszüntetése sem eredményezte a véráramlás csökkenését. Embereknél a kísérletesen kiváltott ínygyulladás az íny véráramlásának csökkenését eredményezte [16, 23], míg a nem experimentális ínygyulladás fokozott véráramlást eredményezett [16]. A GBF nyugalmi állapotban kisebbnek bizonyult a parodontitiszes betegeknél a referencia alanyokhoz képest [24], míg a gingivitis [25] vagy a parodontitis [26] kezelése csökkentette a véráramlást. Az ellentmondó eredmények egyik

lehetséges magyarázata, hogy az ínygyulladás térben és időben változó. Más lehet az ínyszélen egy kezdeti gingivitisnél, vagy egy krónikus tasak alján mérve.

Továbbá a hagyományos klinikai paraméterek, mint például a tasakmélység mérése, a szondázás során fellépő vérzés és a klinikai tapadás veszteség gyakran csak korlátozottan használhatók, mivel inkább a korábbi parodontális betegségeket jelzik, mint a jelenlegi betegség aktivitását [27].

Milyen „egyének közötti variabilitás” befolyásolhatja ezt?

41. A fentiek mellett, a 39. kérdésnél felsorolt számos tényező befolyásolhatja a nyugalmi ínyvéráramlást. Ezért ajánlott az abszolút nyugalmi véráramlás mérés helyett egy relatív funkcionális mérést, pl. a hőprovokációs tesztet használni az ínyen. A standard hőmérsékletű hő alkalmazásának eredményeként összefüggést tártunk fel a gyulladás és az ínyvéráramlás között. A nyugalmi GBF-fel ellentétben a MAX-érték, a GFPA-bsl és a GFPA-hő értékek pozitív korrelációt mutattak a GCF-fel. Intenzívebb gyulladás esetén a GBF is gyorsabban tért vissza a nyugalomban mért szintre. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a hőprovokációs teszt hasznos eszköz lehet a parodontális gyulladásban bekövetkező érrendszeri változások kimutatására.

7.2 „A gingivitis és a dohányzás hatása a humán gingiva vasodilatációs kapacitására”

Véleménye szerint milyen szerepet játszhat a gingiva az emberi test hőszabályozásában, milyen befolyással lehet annak kapacitására?

42. A bőr véráramlásának szabályozásának egyik alapvető szerepe a test hőszabályozása. A humán fogínynek a test hőszabályozásban betöltött szerepe nem vizsgált a szakirodalomban. Más szőrös emlősökben pl. kutyában a felső légutak [28] és a nyelv [29] is részt vesz a test hűtésében. Tehát logikusnak tűnik, hogy az íny is valamelyest hozzájárulhat a test hűtéséhez, de miután a felülete sokkal kisebb, mint a bőrre, feltehetően csak kismértékben járul hozzá.

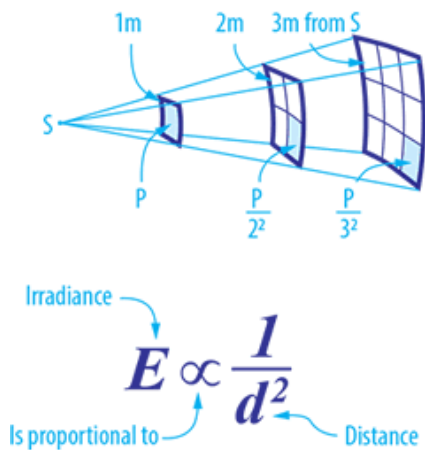
Milyen limitációi vannak a vizsgálat során alkalmazott hőprovokációs módszereknek és ezek milyen következményekkel járhatnak? Kiküszöbölhetők-e?

43. A legnehezebb a standardizálás. A meleg vizet adott hőmérsékletre melegítjük szájon kívül. A nyálkahártyára történő adagolás közben ugyanakkor egy vékony csövön (pl. fecskendő vége) folyik át, így közben hűl. A lehűlés mértéke nehezen kontrollálható. Továbbá a folyadék adagolás mechanikai ingert is jelenthet a mucosán. Illetve a hátrafolyó folyadék a páciens nyugalmát megzavarhatja.

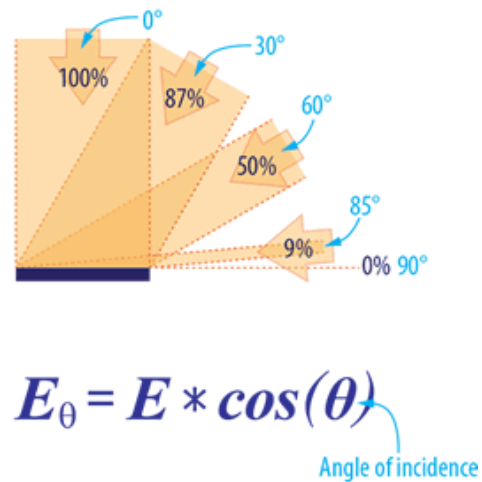
A lámpával történő melegítés a fentieket kiküszöböli. Hátránya, hogy a fény intenzitása a távolság négyzetével csökken és a beesési szög is befolyásolja, ahogy az az alábbi ábrán is látható.

<https://www.ceramicx.com/information/support/why-infrared-laws-of-infrared-heating/>

Inverse Square Law



Lambert's Cosine Law

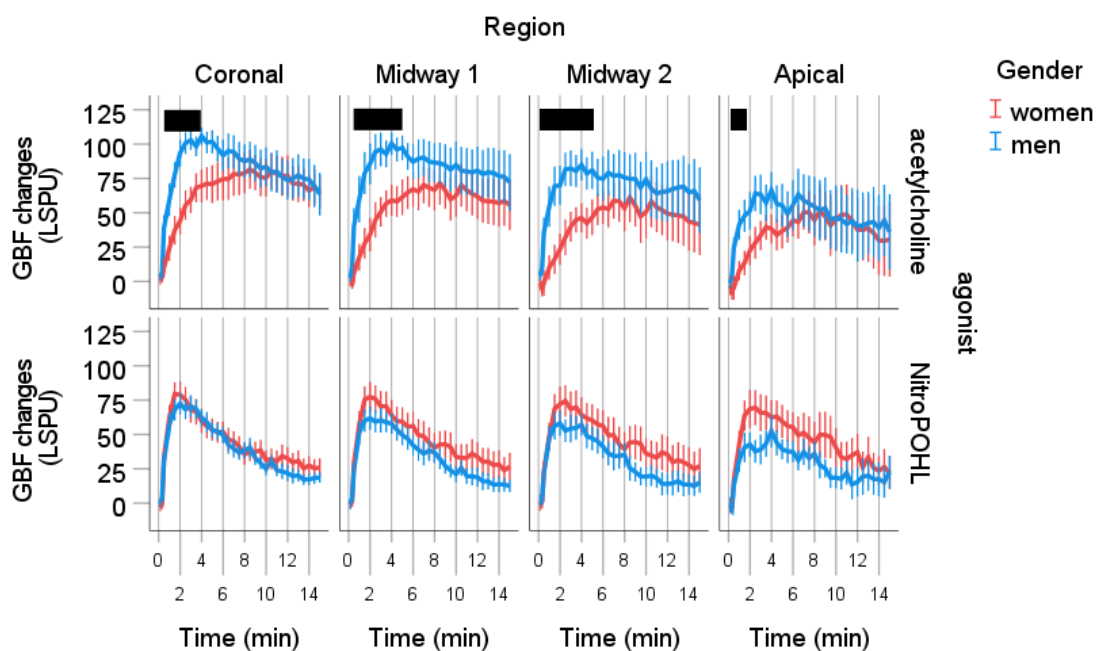


Ezért vizsgálatainkban a lámpa végéhez egy fültisztító pálcikát illesztettünk, mindig 1,5cm távolságra beállítva, aminek a puha végét a vizsgált íny melletti foghoz érintettünk. Másrészt a halogén izzó használata során fokozatosan veszít intenzitásából, ezért rendszeresen kalibráltuk a már korábban ismertetett közönséges hőmérős vizsgálatnál és gyakran cseréltük az izzót.

Célszerűbb lenne egy direkt kontakt melegítő, szervokontrollal. Ki is fejlesztettünk egy folyadékkal feltöltött átlátszó fóliát, ahol egy mikrohőmérő kapcsolta ki és be a fóliában levő melegítő hurkot. De ennek applikálása az ínyre nem volt kivitelezhető, az íny kis mérete és hullámos felszíne miatt. Megfelelő lehetne még egy infravörös LED-es rendszer is, de ehhez nem találtunk elektroműszerészt.

A fenti nehézségek miatt, munkacsoportunk áttért az acetilkolin (Ach) tesztre [30]. Az Ach a sulcusba nagyon pontosan adagolható megfelelő dózisban. Az Ach endothel függő vasodilatációt hoz létre. Az endothel károsodás számos betegségben kimutatható, így ez a teszt valószínűleg alkalmasabb a lokális vérkeringés szabályozás zavarának kimutatására, akár parodontitisben is.

A lenti ábra mutatja az Ach és a nitrogén-monoxid (nem endothel függő vasodilatatio) hatását a gingivára lézer speckle contrast analízissel mérve.



Mely szisztémás betegségek korai kimutatására lehetne potenciálisan alkalmas a gingiva vasoaktivitásának mérése?

44. A fentebb ismertetett Ach teszttel szeretnék majd kimutatni a gingiva mikrocirkulációja és a szisztémás betegségek kapcsolatát. Ezek a vizsgálatok folyamatban vannak. Állatkísérletek utalnak rá, hogy pl. a diabetes mikrocirkulációs hatása kimutatható a gingiván [31].

Hogyan függ össze a dohányzás és a Ni-monoxid szintézis?

45. A krónikus dohányzás rontja az endothel működését azáltal, hogy csökkenti a nitrogén-monoxid képződését és növeli a nitrogén-monoxid lebomlását oxigén szabadgyökök képződése révén [32, 33]. A nitrogén-monoxid, amely az efferens nitreg idegekből szabadul fel, szintén részt vesz a vazodilatációban, a regionális véráramlás növekedésében és a hipotenzióban.

A dohányzás hatása a nitrogén-monoxid által indukált véráramlás szabályozására nem feltétlenül ugyanaz minden szervben és szövetben. A nikotin, a cigarettafüst egyik fő összetevője, akut módon tágítja az agyi artériákat és arteriolákat a nitreg neuronokból felszabaduló nitrogén-monoxid révén, de krónikusan zavarja az endothel működését különböző érrendszerekben. Mindkettőt megfigyelték kísérleti állatokon is. A cigarettafüst egyéb összetevőinek is vannak érrendszeri hatásai.

A dohányzóknál milyen mechanizmus alapján csökken a GCF?

46. A nyálban mért nikotinszint jól korrelált a plazmakoncentrációval [34]. A dohányosok GCF-ben a nikotin (vagy annak metabolitjai) koncentrációja akár négyszer magasabb is lehet, mint a nyálban [35]. Korábbi vizsgálatok [27, 36] szerint a dohányosoknál jelentősen kevesebb a GCF, mint a nemdohányzóknál. Ugyanakkor a dohányosokban a GCF a füstnek kitett területeken (felső állcsont palatinális felszíne) és a füstnek kevésbé kitett területeken (felső állcsont buccalis felszíne) nem különbözött szignifikánsan, ami arra utal, hogy a

nikotin hatása nem feltétlenül helyi; vagy ha ez a hatás helyi, akkor azt a nyál módosíthatja és eloszthatja [37, 38].

A dohányosokban megfigyelt GCF csökkenés kórélettani mechanizmusa jelenleg nem ismert. Azt tudjuk, hogy a GCF termelés közvetlenül kapcsolatban áll az ínyszél ereivel [39, 40]. Feltételezhető, hogy a cigarettázás által okozott ismétlődő, kis érszűkületi rohamok hosszú távon hozzájárulhatnak a gingivális érrendszer diszfunkciójához [38] és ezáltal csökkenthetik a GCF-et. A nikotin noradrenalin szekréciónak gyakorolt hatása révén a dohányzásnak érszűkítő hatása van a gingiva mikrocirkulációjára, ami a gingivális szövetekben a véráramlás csökkenéséhez vezet [41, 42]. Bár a kapillárisok sűrűsége között nincs különbség a dohányosok és a nemdohányosok között [43], a krónikus dohányzási szokások jelentős morfológiai változásokat idéznek elő a humán labialis nyálkahártyában és annak mikrocirkulációjában [44]. Ismert, hogy a nikotin számos szövetben, beleértve a szájnyálkahártyát is, helyi irritáló hatást fejt ki; feltételezhető, hogy a szenzoros neuronokat stimulálva értágító anyagok felszabadulását váltja ki, így axon reflexet alkotva [45]. Másrészt, a nikotin közvetlenül hat a gingivális vérerek simaizmaire, érszűkületet okozva noradrenalin szekréciónak révén [46]. A dohányzásnak az orális mikrocirkulációra gyakorolt hatása függ a használat formájától és időtartamától is [42, 47].

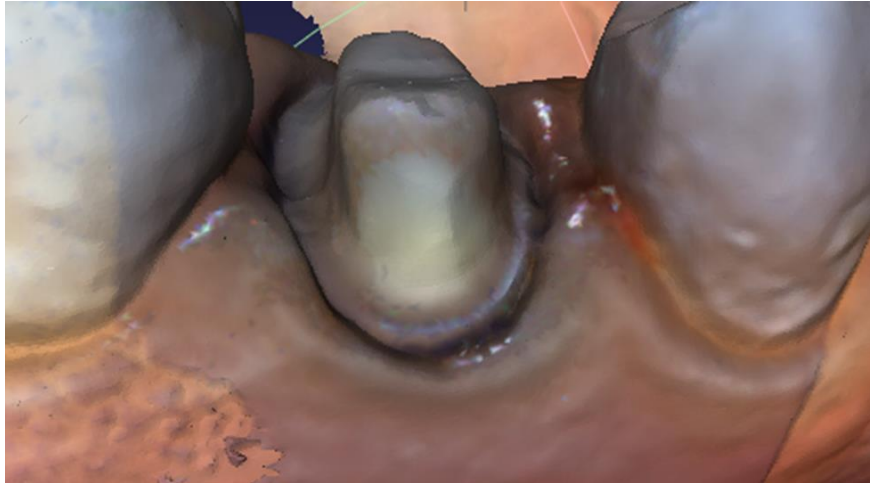
Mit takar pontosan az „endothel diszfunkció” dohányzók esetében?

47. Az „endothel diszfunkció” dohányzók esetében is az endothelsejtek, vagyis az erek belső falát borító sejtek működési zavarára utal. Az endothel diszfunkció többféle mechanizmus révén alakulhat ki a dohányosoknál, nitrogén-oxid termelésének csökkenése, a reaktív oxigénszarmazékok (ROS) termelésének növekedése, a tetrahidrobiopterin (BH4) tartalom csökkenése (koenzim, amely szükséges a NO szintáz (NOS) megfelelő működéséhez) [48] segítheti elő a kialakulását. Továbbá a dohányzás elősegíti a gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulását, amelyek tovább rontják az endothelsejtek működését, a dohányzás hosszú távon morfológiai változásokat okozhat az endothelsejtekben, ami befolyásolja azok funkcióját és integritását [48].

„A retrakciós fonal hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára”

Miért nem szükséges a fonalat eltávolítani digitális lenyomatnál?

48. A szkener pontosan (20-30µm részletgazdagsággal) leképezi a preparációs határt. A színes szkenen a színes fonal és a fehér/sárga fogcsont átmenet még jobban kivehető (ld. lenti kép) és a tervezéskor egyértelműen meghatározható a preparációs szél. Az eltávolításnál felléphet vérzés és összeeshet az íny, ami jelentősen zavarja a szélek lemintázását (ahogy ez hagyományos lenyomatnál is örök probléma volt).



7.4 „A hallgatói preparációs készség javítása digitális kiértékelő rendszerrel”

Lát-e arra esélyt, hogy hasonló kiértékelő rendszerek fogorvosképzésbe történő bevezetésére sor kerül a közeljövőben?

49. A hallgatók szubjektív visszajelzései és az eredményeink is azt támasztják alá, hogy ez a preparációs kiértékelő rendszer nagyon hasznos lehet az oktatásban. Jelenleg anyagi okai voltak csak, hogy nem került bevezetésre. Ugyanis a graduális oktatásban 6-12 hallgatóként kellene egy szkener és minden hallgatónál egy monitor, ahol 3D-ben visszanezheti és forgathatja a saját preparációját, miközben javítja azt. Jelenleg a Semmelweis Egyetemen több, mint 200 hallgató van egy évfolyamon.

Az SE Fogorvostudományi Kar tervezi a Propedeutika tanlabor felújításával és bővítéssel együtt a Dental Teacher bevezetését a gyakorlatba. Mint ahogy arra a saját vizsgálataink is rámutattak rendkívül előre mutató és hasznos fejlesztés lesz.

Mely szakterületeken, milyen előnyökkel járna ez?

50. Elsősorban a konzerváló fogászatban a kavitások kialakításánál és a fogpótlásban a csonk preparációknál látom nagy előnyét.

7.6 „Két intraorális szkener technológia és az indirekt digitalizálás valóságának összehasonlítása identikus origó módszerrel” A szkennelést mindig ugyanazon személy végezte vagy többen is részt vettek ebben?

51. Ebben a vizsgálatban szkennelést olyan fogorvos végezte, akinek az adott szkenerhez több éves tapasztalata volt.

Az értékelést a szkennelést végző(k) végezte/végezték?

52. Nem, az értékelést egy másik személy végezte, aki nem szkennelt.

Mennyiben befolyásolhatták az eredményeket a fenti kérdésekre adott válaszok?

53. Mint az a 7.8. vizsgálatunkból is látszik, a tapasztalat befolyásolhatja a pontosságot. De más vizsgálatokból úgy tűnik, hogy tapasztalat néhány szkennelést (kb. 5) után már eléri azt a szintet, hogy a legjobb pontosságot tudjuk kihozni a szkenerből [49]. Valószínűleg a szoftver fejlesztéseknek köszönhetően egyre kevésbé fontos az új szkennereknél a

tapasztalat [50-54]. Egyre kevésbé szignifikáns az eredmény, és ha az is, akkor klinikailag elhanyagolható a különbség.

„Teljes CAD/CAM munkafolyamat pontossága chairside rendszer használata esetén” Fix restaurátumok beragasztásához leginkább milyen anyag(ok) használatát javasolja a gyakorlatban?

54. Napjainkban leginkább csak az üvegeionomereket és a kompozitokat (duál vagy fényrekötő) használjuk beragasztására.

Mitől függ a választás?

55. Az üvegeionomerek kevésbé érzékenyek a nedvességre, de valamelyest kevesebb adhéziót hoznak létre. Ezért nehezen izolálható helyeken, megfelelő méretű csonkokon érdemes őket használni. A dóm preparálás és a héjak elterjedésével nagyfokú mikroretencióra van szükség. Most már a piacon levő Universal adhezívek szerencsére nagyfokú kötést képesek kialakítani a zománcon (szelektív savazás ajánlott), a dentinen (még ionos és kovalens kötést is létrehozhatnak) [55], de a cirkónium dioxiddal, fémmel, és kompozittal is. Az Universal adhezívek használata nagymértékben leegyszerűsítette a ragasztást. Ugyanakkor a restaurátum anyagától függően fontos a felület előkezelése, homokfújással (kompozit és cirkónium dioxid) vagy folyssavval + szilánnal (kerámia).

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉG

**8.1 „A korona készítés hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára (esettanulmány)”
„Standardizált körülmények között a lézer Doppler véráramlásmérés reprodukálhatósága megfelelő lehet akár egy páciens parodontális állapotának jellemzésére is.”**

- Milyen esetben, milyen gyakorlati előnyökkel járna ez a jelenleg alkalmazott diagnosztikai módszerekhez képest?

56. Ellentétben a klinikai paraméterekkel, a véráramlás egy folyamatos változó (nem diszkrét változó), tehát sokkal finomabb különbségeket is feltárhat. Másrészt műszerrel lehet objektíven mérni, nem kell hozzá klinikai tapasztalat. Harmadrész a gingiva aktuális élettani és kórélettani állapotáról feltehetően jobban ad felvilágosítást. Az elmúlt években számos vizsgálatot végeztünk arra vonatkozóan, hogy a lebeny véráramlása hogyan alakul parodontális műtéteknél [10, 56-60]. Ezeknél a vizsgálatoknál már az LDF helyett a korszerűbb laser speckle contrast analízis rendszert használtuk, amely 2D képet ad a mikrocirkulációról. Eredményeink szerint, a non-invazív optikai elven működő véráramlásmérés nagyon érzékenyen tükrözi a gyógyulási folyamatot. Ugyanakkor ezek a vizsgálatok is alátámasztják, hogy az orális mucosa nagy egyéni variabilitást mutat és a biológiai nem, valamint a menstruációs ciklus is befolyásolja azt [30, 61]. Ezt a tudást okosan használva lépéseket tehetünk a személyre szabott orvoslás irányába. A vasodilatációs kapacitás felmérése, pl. hyperaemiás tesztekkel, előrevetítheti a lebeny gyógyulását egy adott személynél. Így kisebb, rövidebb műtétekkel vagy a páciens állapotának a rendezésével elkerülhetők a műtéti komplikációk.

Statisztikai analízis részletes bírálata vizsgálatonként:

5.1. „A korona készítés hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára (esettanulmány)”

A statisztikai elemzésben nem kerül részletezésre, hogy az adatok normális eloszlására vonatkozóan végeztek-e vizsgálatot (még ha az ismétlések száma viszonylag alacsony is).

57. Ez egy esetbemutató volt, amelynek elsődleges célja volt bemutatni, hogy a lézer Doppler véráramlásmérőt (LDF) lehet akár a napi klinikai munkában is használni. Normalitás próbát (pl. Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk teszt) vagy hisztogramot nem lett volna értelme alkalmazni, hiszen $n=3$ eset jutott egy-egy csoportba (mérési lokalizáció és nap). Így ez grafikonon nem ábrázolható, a tesztek pedig nem szignifikáns eredményt adnak, a kis esetszám miatt. Ilyenkor elfogadott korábbi vizsgálatokból kiindulni. A véráramlás klasszikus élettani paraméter, multifaktoriális hatásokkal így elfogadott a normalitása. A doktori értekezés nem tartalmazza két előkísérletünket, amelyekben kifejezetten az LDF metodika használhatóságát, reprodukálhatóságát vizsgáltuk [62, 63]. Ezekben a vizsgálatokban azt láttuk, hogy az LDF adatok jól közelítik a normális eloszlást, hasonlóan mások korábbi vizsgálataihoz [23, 26, 64-67].

Továbbá, az összehasonlító statisztikai elemzések során ANOVA-t (paraméteres próba), míg a korrelációs elemzésben Spearman-féle rangkorrelációt alkalmaztak (nemparaméteres próba).

58. A korrelációhoz azért használtunk Spearman próbát, mert ha a két korrelálandó változóból az egyik változó nem normális eloszlású, akkor muszáj a „gyengébb”, nemparametrikus próbát használni. A gingivális index egy diszkrét változó, amelynek alsó és felső kötött határa van.

A post-hoc próbát a szerző nem részletezi. Nem világos, hogy mi indokolta a különböző megközelítést ugyanazokra az adatokra vonatkozóan, tekintettel arra, hogy szigorú értelemben a paraméteres vs. nemparaméteres statisztikai próbák hipotézisei (és az azok vizsgálatára vonatkozó feltételek) különböznek (átlagok egyezése-különbözősége, folytonos változók közötti összefüggések vs. stochasztikus homogenitás/heterogenitás, rangszámok alakulása közötti összefüggés).

59. A kis esetszám miatt, post-hoc próbát nem alkalmaztunk az ANOVA főhatásait vettük figyelembe (kezelési fázisok, és a mérőpontok közötti különbségek).

5.2. „A gingivitis és a dohányzás hatása a humán gingiva vasodilatációs kapacitására”

A statisztikai elemzésben részletesen leírásra kerül, mely adattípusok esetén milyen formában kerülnek közlésre az adatok a leíró statisztikai elemzés során, ill. mely próbákat alkalmaztak az összehasonlító statisztikai elemzésekhez. Azonban arról nem történt említés, hogy az adatok normalitását milyen módszerrel vizsgálták.

60. A leírásból valóban kimaradtak a normalitást vizsgáló próbák, de a leírásban utalok rá: „A normál eloszlású adatokat (MAP, kiindulási GBF, MAX, MAX%, GFPA) átlag \pm standard hiba (SE), a nem normális eloszlásúakat (életkor, GCF, RT, area) medián és interkvartilis tartomány (Q1-Q3) formában adtuk meg.”

Hasonlóan az előző vizsgálatban leírtakhoz, a klasszikus vérkeringési paraméterekről igazolódott, hogy jól követik a normális eloszlást. A képzett/számolt paraméterek jó része

viszont értelemszerűen nem az. A GCF sem, hiszen nullához kötött a minimum értéke, nem vehet fel negatív értéket, ezért általában ferdeség (skewness) szempontjából jobbra ferde.

Az adatok korrelációs elemzése során javasolt lett volna a nemparaméteres próba egységes alkalmazása, a jobb átláthatóság és az eredmények összehasonlíthatósága érdekében.

61. Hasonlóan az előző vizsgálatnál leírtakhoz, ha mindkét paraméter normális eloszlású, akkor Pearson korrelációt lehet alkalmazni. Ha legalább az egyik nem az, akkor Spearman korrelációt kell alkalmazni. Miután a paraméteres próbáknak erősebb a statisztikai ereje (power), ezért ahol lehet, célszerű azokat alkalmazni.

A statisztikai elemzésben nincs szó mintaelemszám-becslésről (beleértve: kívánt precizitás, statisztikai erő, α -érték), illetve a résztvevők végső számának (n=50) meghatározottságáról.

62. Mint azt feljebb leírtam, végeztünk előkísérleteket és azt láttuk, hogy 10-es esetszámnál, már igen kis különbségeket, pl. az alsó és felső állcsont között nyugalmi véráramlás különbséget is sikerült kimutatnunk. A melegítési teszt előkísérletében (ld 27. válasz) meghatároztuk a még biztonsággal alkalmazható legnagyobb hőingert, így maximalizáltuk a hatást. Ugyanakkor klasszikus (első sorban a gyószertani klinikai vizsgálatokhoz kifejlesztett) mintaszám becslést a gingiva véráramlásra vonatkozólag nehéz végezni. Ugyanis a hatásméret (effect size) kiszámításhoz, meg kellene határozni a klinikailag már releváns változást. Hogy mekkora véráramlás változás mögött van már gyulladás, az korábban nem volt ismert, hiszen az eredmények ellentmondóak voltak. Ahogy azt korábban említettem a „Mivel magyarázza az ellentmondó irodalmi eredményeket a véráramlás és a gyulladás összefüggésének vonatkozásában?” kérdésre válaszolva: Tekintettel arra, hogy ez egy felfedező kutatás volt, nem egy „clinical trial” a korábbi vizsgálatok esetszámaira támaszkodunk. A fentebb hivatkozott humán vizsgálatok esetszámai: n=6-9 [24], n=10 [16], n=20 [68], n=12 [69], n=20 [70], n=10 [23], n=10 [71], n=9-10 [72] voltak.

A „repeated measurement of ANOVA” precízebb megfogalmazása az „ismétléses mérések ANOVA”, a „kétmintás t-teszt” precízebb megfogalmazása (az adatok jellegéből adódóan feltehetően) „független mintás t-próba”, a „Spearman-teszt” precízebb megfogalmazása a „Spearman-féle rangkorreláció”, míg a „nem paraméteres Kruskal-Wallis teszt” precízebb megfogalmazása a „Kruskal-Wallis H-teszt” lett volna, összhangban a magyar tudományos szaknyelvi megfelelőekkel.

63. Egyetértek, szerencsésebb lett volna, a hosszabb megnevezést használni a statisztika próbák elnevezésénél.

5.3. „A retrakciós fonál hatása a humán gingiva mikrocirkulációjára” Nem került említésre, hogy az adatok normalitását milyen módszerrel vizsgálták.

64. A próbát elvégeztük (Kolmogorov–Smirnov teszt, hisztogram, ferdeség és kurtózis vizsgálata), de ennek eredményét nem részleteztük a statisztikai leírásban.

Továbbá nincs szó mintaelemszám-becslésről (beleértve: kívánt precizitás, statisztikai erő, α -érték), illetve a résztvevők végső számának (n=33) meghatározottságáról.

65. Hasonlóan a korábban említetthez, csak a korábbi vizsgálatokra tudunk támaszkodni. Klinikailag értelmezhető minimális változás a sulcus tágításkor fellépő hyperaemiára nem állt rendelkezésre. Ugyanakkor későbbi vizsgálatunkban (az értekezés nem tartalmazza) [73] meghatároztuk a sulcus tágításkor fellépő GCF termelődést. Azt láttuk, hogy 200 LDF emelkedés esetén jön létre (sulcus tágítóval kiváltott hyperaemia) 20 Periotron egységnyi GCF növekedés. A 20-as Periotron értéknél beszélünk már gyulladásról, tehát ezt vehetjük klinikailag releváns változásnak. Így számításaink szerint ehhez akár 6 vizsgálati alany is elegendő lenne egy ismétléses vizsgálat esetén. Természetesen ezek mind csak becslések, de a mintaszám meghatározása mindig becslésen alapszik.

5.4. „A hallgatói preparációs készség javítása digitális kiértékelő rendszerrel”

Nem került említésre, hogy az adatok normalitását milyen módszerrel vizsgálták. Az alfejezet első részében döntően nemparaméteres próbák kerülnek leírásra, majd bevezetésre kerül egy lineáris vegyes modell (a szövegben „linear mixed modell”), amelynek azonban feltétele a normális eloszlás, a hibák (error) függetlensége és normális eloszlása.

66. Teljesen igaza van a bírálónak. Ez ellentmondásos. Az első preparáció értékei jobbra ferdek voltak, ezért az első és második preparáció páros összehasonlításánál nemparaméteres próbát alkalmaztunk. Ugyanakkor a lineáris vegyes modellben a „javulás paramétert” használtuk, mint függő változót, ami már jól közelített a normális eloszláshoz. A linear mixed modell reziduálisai nem tértek el jelentősen a normális eloszlástól, amit Q-Q plot-on vizsgáltunk meg. A ferdeség=-0.81, a kurtózis=0.568 volt. (<https://r.qcbs.ca/workshop07/book-en/step-3.-model-validation.html>) [74, 75]. A linear mixed modell becsült értékei elég robusztusak kisebb deviációra [76]. Ezenkívül, mivel mind a 6 paramétert egyszerre vizsgáltuk a modellben (a főhatásra, a javulásra voltunk csak kíváncsiak), néhány outlier-t ki tudtunk hagyni.

Továbbá nincs szó mintaelemszám-becslésről (beleértve: kívánt precizitás, statisztikai erő, α -érték), illetve a résztvevők végső számának (n=36) meghatározottságáról.

67. A vizsgálat újszerűsége miatt és így irodalmi adat hiányában két részletben végeztük el. Először 18 hallgatót vontunk be. Ennek két oka volt: a hagyományos oktatást (oktató magyaráz és megmutatja a preparáció hibáit egyenként) egyenként 10-nél több emberrel nehéz kivitelezni. Az egyetemen megszokott gyakorlatot kívántuk követni. Másrészt a mintaszám becsléshez kellett egy pilot szakasz. 80% statisztika erővel (power) $(1-\beta)$, az $\alpha=0,05$, a Gpower szoftver szerint minimum 12 mintára van szükség, hogy legalább 0,5mm preparációs különbséget kimutassunk (két oldalú teszt esetén). A 0,5mm eltérés az, amit már gyakorlott szemmel is észre lehet venni, illetve összemérhető a fúró átmérőjével.

5.5. „Az intraorális szkennelés összefűző hibájának vizsgálata négy féle szkennelési mintázat esetén”

Nem került említésre, hogy az adatok normalitását milyen módszerrel vizsgálták. A lineáris vegyes modell feltétele a normális eloszlás, azonban a későbbiekben a leírásban Spearman-féle rangkorreláció szerepel, amely nemparaméteres próba.

68. Az előző pontban említett, hisztogram Q-Q-plot, kurtózis, ferdeség értékét használjuk a modell lefutása után a reziduális normális eloszlásának meghatározására. Ahol komoly jobbra ferdeséget észleltünk ott a lineáris vegyes modellnek egy speciális formáját használtuk: a generalizált lineáris vegyes modellt (generalized linear mixed model) gamma eloszlás és log-link funkcióval, hasonlóan másokhoz. Az általánosított lineáris

vegyes modellt (GLMM) több hasonló tanulmányban [77-79] használták az deviációs értékek közötti különbségek statisztikai kiszámítására a szuperpozíció után. Az alkalmazott gamma eloszlás és log-link függvény kiküszöböli, hogy a deviációs értékek a nulla érték felé tartanak/sűrűsödnek így jobbra ferde eloszlást okoznak. A GLMM több szempontból is jobb, mint az ANOVA, például több varianciastruktúrát is képes modellezni, nem normális eloszlást kezelni stb. Emellett nagyobb statisztikai ereje van, mint egy nem parametrikus tesztnek. Itt három mérési módszert hasonlítottunk össze. A „raw” adat nem minden esetben követte a normális eloszlást, ezért a korrelációnál nem-paraméteres tesztet kellett használni.

A „fixed faktor” precízebb megfogalmazása a „magyarázó változó”, a „linear mixed modell” precízebb megfogalmazása a „lineáris vegyes modell” lett volna, összhangban a magyar tudományos szaknyelvi megfelelőkkel.

69. Elnézést kérek, hogy a statisztikában szeretek ragaszkodni az angol kifejezésekhez. A statisztika folyamatosan fejlődik, a cikkeket angolul írjuk és az összes használt statisztika szoftver angolul van, az általam használt statisztikai könyvek is angolul íródtak. Tagja vagyok a Klinikai Biostatistikus Társaságnak és ott sokszor folytak eszmecserék arról, hogy sok helyen rosszul fordítanak kifejezéseket, eljárásokat, pl. a wikipédiában. A lektor is említette korábban a két féle magyar elnevezést ugyanarra a statisztikára: független mintás t-próba és kétmintás t-teszt (MS Excel magyar) párhuzamos használatát. A magyarázó változót is fordítják, független vagy prediktor változónak. Ezért vagyok óvatos a fordítással és a magyar elnevezések használatával.

5.6. „Két intraorális szkennert technológia és az indirekt digitalizálás valódiságának összehasonlítása identikus-origó módszerrel”

Nem került említésre, hogy az adatok normalitását milyen módszerrel vizsgálták.

70. Ahogy azt korábban említettem reziduálisok elemzésével ellenőriztük a lineáris vegyes modell feltételét.

A „fixed faktor” precízebb megfogalmazása a „magyarázó változó”, a „linear mixed modell” precízebb megfogalmazása a „lineáris vegyes modell” lett volna, összhangban a magyar tudományos szaknyelvi megfelelőkkel.

71. Ugyanazt azt a választ tudom, adni mint feljebb.

„Szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük, de a többszörös páronkénti összehasonlításnál Sidak-módszert alkalmaztunk.” - nem világos mi a mondat két része közötti ok-okozati kapcsolat; továbbá, a Sidak-teszt az ANOVA egyik post-hoc próbája, azonban a ANOVA-ról ezt megelőzően nem volt szó a szövegben.

72. A SIDAK korrekció hasonlóan a Bonferronihoz minden többszörös összehasonlítás esetén kívánatos a használata, így a lineáris vegyes modell után is. A statisztikai program már a korrekció utáni p értéket adja meg.

5.7. „A szoftver- és hardverfrissítések hatása az intraorális szkennerek valódiságára és ismételtetésére eltérő reflektáló felületeken vizsgálva”

A „fixed faktor” precízebb megfogalmazása a „magyarázó változó” lett volna, összhangban a magyar tudományos szaknyelvi megfelelőkkel.

73. Ugyanazt azt a választ tudom adni, mint feljebb.

5.8. „A felhasználói tapasztalat hatása a valódiságra teljes fogíves, implantátum szkennelés esetén: öt különböző intraorális szkennelést végzett összehasonlítás”

Nem került említésre, hogy az adatok normalitását milyen módszerrel vizsgálták.

74. Ahogy azt korábban említettem reziduálisok elemzésével ellenőriztük a lineáris vegyes modell feltételét.

A lineáris vegyes modell feltétele a normális eloszlás, azonban a későbbiekben a leírásban Spearman-féle rangkorreláció szerepel, amely nemparaméteres próba.

75. A „raw” adat nem mindenhol követte a normális eloszlást, ezért a korrelációnál nemparaméteres tesztet kellett használni. A csoportok összehasonlításánál generalizált lineáris vegyes modellt használtunk.

5.9. „Teljes CAD/CAM munkafolyamat pontossága chairside rendszer használata esetén”

„A $p < 0,05$ -et vettünk szignifikáns változásnak, de a többszörös páros összehasonlításoknál Bonferroni-módszerrel korrigáltunk.” (szó szerint idézve) - nem világos mi a mondat két része közötti ok-okozati kapcsolat; valóban, a Bonferroni-korrekciónak célja a többszörös összehasonlításokhoz kapcsolódó elsőfajú hiba (family-wise hiba; α) felhalmozódásának meggátlása, de az értékelés során továbbra is a $p < 0,05$ határérték releváns.

76. A többszörös összehasonlításoknál kétféleképpen alkalmazhatjuk a korrekciót. Vagy az LSD által számolt p értékeket utólag elkezdjük felszorozni. Ezt elég körülményes manuálisan csinálni, főleg ha több tucat értékünk van. Ráadásul p érték sima osztása az összehasonlítások számmal extrém szigorú ha sok csoportunk van. Ezért sok csoport esetén inkább a "sequential Bonferroni" magyarul "szekvenciális Bonferroni" vagy "lépésenkénti Bonferroni korrekció"-t alkalmazzuk, amelyet Holm-Bonferroni módszernek is hívnak. [80, 81]

A módszer lépései a következők:

1. Az összes p -értéket növekvő sorrendbe rendezzük.
2. Az i -edik p -értéket megszorozzuk $(m-i+1)$ -el, ahol m az összes teszt száma, és i az adott teszt sorszáma a rendezett listában.
3. Az így kapott korrigált p -értékeket összehasonlítjuk az alfa szinttel (pl. 0,05), hogy eldöntsük az adott hipotézis elutasítását vagy megtartását.

Az SPSS a korrigált p értékeket már kiszámolja nekünk. A $p < 0,05$ szignifikancia szintet a korrigált p értékeken alkalmazzuk (null hipotézis elfogadása vagy elvetése).

Még egyszer köszönöm az alapos bírálatot, és hogy számtalan pontatlan megfogalmazásra és elütésre felhívta a figyelmemet. További munkám során igyekszem ezekre jobban odafigyelni. Továbbá köszönöm, hogy a számos feltárt hiba ellenére a doktori értekezésemet nyilvános vitára bocsáthatónak ítélte.

IRODALOMJEGYZÉK A VÁLASZOKHOZ:

- [1] C. Grippaudo, E.G. Paolantonio, G. Antonini, R. Saulle, G. La Torre, R. Deli, Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion, *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 36(5) (2016) 386-394.
- [2] T. Ayuse, T. Ayuse, S. Ishitobi, H. Yoshida, T. Nogami, S. Kurata, Y. Hoshino, K. Oi, The mandible advancement may alter the coordination between breathing and the non-nutritive swallowing reflex, *J. Oral Rehabil.* 37(5) (2010) 336-45.
- [3] J.-K. Choi, M. Goldman, S. Koyal, G. Clark, Effect of Jaw and Head Position on Airway Resistance in Obstructive Sleep Apnea, *Sleep Breath* 4(04) (2000) 163-168.
- [4] S. Jepsen, J.G. Caton, J.M. Albandar, N.F. Bissada, P. Bouchard, P. Cortellini, K. Demirel, M. de Sanctis, C. Ercoli, J. Fan, N.C. Geurs, F.J. Hughes, L. Jin, A. Kantarci, E. Lalla, P.N. Madianos, D. Matthews, M.K. McGuire, M.P. Mills, P.M. Preshaw, M.A. Reynolds, A. Sculean, C. Susin, N.X. West, K. Yamazaki, Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions, *J. Clin. Periodontol.* 45 Suppl 20 (2018) S219-S229.
- [5] B. Ganti, W. Bednarz, K. Komuves, J. Vag, Reproducibility of the PIROP ultrasonic biometer for gingival thickness measurements, *J Esthet Restor Dent* 31(3) (2019) 263-267.
- [6] J.G. Greene, J.R. Vermillion, The Simplified Oral Hygiene Index, *The Journal of the American Dental Association* 68(1) (1964) 7-13.
- [7] J. Silness, H. Loe, Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition, *Acta Odontol. Scand.* 22 (1964) 121-35.
- [8] S. Wada-Takahashi, K.I. Hidaka, F. Yoshino, A. Yoshida, M. Tou, M. Matsuo, S.S. Takahashi, Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation, *PLoS One* 15(5) (2020) e0233288.
- [9] M. Ikawa, K. Ikawa, H. Horiuchi, The effects of thermal and mechanical stimulation on blood flow in healthy and inflamed gingiva in man, *Arch. Oral Biol.* 43(2) (1998) 127-32.
- [10] E. Molnar, R. Fazekas, Z. Lohinai, Z. Toth, J. Vag, Assessment of the test-retest reliability of human gingival blood flow measurements by Laser Speckle Contrast Imaging in a healthy cohort, *Microcirculation* 25(2) (2018).
- [11] J.L. Matheny, D.T. Johnson, G.I. Roth, Aging and microcirculatory dynamics in human gingiva, *J. Clin. Periodontol.* 20(7) (1993) 471-5.
- [12] Y. Ohsugi, Y. Nagashima, S. Nakatsu, K. Sato, A. Chiba, H. Fujinaka, Y. Yano, Y. Niki, Age-related changes in gingival blood flow parameters measured using laser speckle flowmetry, *Microvasc. Res.* 122 (2019) 6-12.
- [13] K. Nuki, J. Hock, R. Schlenker, F. Hosain, Measurement of blood flow in attached gingiva of dogs following brushing, *J. Periodontal Res.* 16(1) (1981) 66-72.

- [14] M. Tanaka, T. Hanioka, M. Kishimoto, S. Shizukuishi, Effect of mechanical toothbrush stimulation on gingival microcirculatory functions in inflamed gingiva of dogs, *J. Clin. Periodontol.* 25(7) (1998) 561-5.
- [15] D.A. Perry, J. McDowell, H.E. Goodis, Gingival microcirculation response to tooth brushing measured by laser Doppler flowmetry, *J. Periodontol.* 68(10) (1997) 990-5.
- [16] C. Gleissner, O. Kempfski, S. Peylo, J.H. Glatzel, B. Willershausen, Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry, *J. Periodontol.* 77(10) (2006) 1762-71.
- [17] B.B. Herlofson, P. Brodin, H. Aars, Increased human gingival blood flow induced by sodium lauryl sulfate, *J. Clin. Periodontol.* 23(11) (1996) 1004-7.
- [18] J. Svalestad, S. Hellem, G. Vaagbo, A. Irgens, E. Thorsen, Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue, *Microvasc. Res.* 79(1) (2010) 29-33.
- [19] T. Sasano, S. Kuriwada, D. Sanjo, Arterial blood pressure regulation of pulpal blood flow as determined by laser Doppler, *J. Dent. Res.* 68(5) (1989) 791-5.
- [20] M.L. Kaplan, M.K. Jeffcoat, P. Goldhaber, Blood flow in gingiva and alveolar bone in beagles with periodontal disease, *J. Periodontal Res.* 17(4) (1982) 384-9.
- [21] J.M. Hock, S. Kim, Blood flow in healed and inflamed periodontal tissues of dogs, *J. Periodontal Res.* 22(1) (1987) 1-5.
- [22] D.A. Baab, P.A. Oberg, Laser Doppler measurement of gingival blood flow in dogs with increasing and decreasing inflammation, *Arch. Oral Biol.* 32(8) (1987) 551-5.
- [23] J.L. Matheny, H. Abrams, D.T. Johnson, G.I. Roth, Microcirculatory dynamics in experimental human gingivitis, *J. Clin. Periodontol.* 20(8) (1993) 578-83.
- [24] A. Mavropoulos, P. Brodin, C.K. Rosing, A.M. Aass, H. Aars, Gingival blood flow in periodontitis patients before and after periodontal surgery assessed in smokers and non-smokers, *J. Periodontol.* 78(9) (2007) 1774-82.
- [25] J. Vag, A. Fazekas, Influence of restorative manipulations on the blood perfusion of human marginal gingiva as measured by laser Doppler flowmetry, *J. Oral Rehabil.* 29(1) (2002) 52-7.
- [26] J.E. Hinrichs, C. Jarzembinski, N. Hardie, D. Aeppli, Intrasulcular laser Doppler readings before and after root planing, *J. Clin. Periodontol.* 22(11) (1995) 817-23.
- [27] S.A. Mokeem, S. Vellappally, R.S. Preethanath, M.I. Hashem, A.A. Al-Kheraif, S. Anil, Influence of smoking on clinical parameters and gingival crevicular fluid volume in patients with chronic periodontitis, *Oral Health Dent Manag* 13(2) (2014) 469-73.
- [28] H.T. Hammel, C.H. Wyndham, J.D. Hardy, Heat production and heat loss in the dog at 8-36 degrees C environmental temperature, *Am. J. Physiol.* 194(1) (1958) 99-108.
- [29] H. Kronert, K. Pleschka, Lingual blood flow and its hypothalamic control in the dog during panting, *Pflugers Arch.* 367(1) (1976) 25-31.

- [30] J. Vag, T.L. Nagy, B. Mikecs, Sex-related differences in endothelium-dependent vasodilation of human gingiva, *BMC Oral Health* 22(1) (2022) 177.
- [31] S. Sugiyama, S.S. Takahashi, F.A. Tokutomi, A. Yoshida, K. Kobayashi, F. Yoshino, S. Wada-Takahashi, T. Toyama, K. Watanabe, N. Hamada, K. Todoki, M.C. Lee, Gingival vascular functions are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model, *J. Clin. Biochem. Nutr.* 51(2) (2012) 108-13.
- [32] N. Toda, H. Toda, Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine, *Eur. J. Pharmacol.* 649(1-3) (2010) 1-13.
- [33] M. Ishida, C. Sakai, Y. Kobayashi, T. Ishida, Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, *J Atheroscler Thromb* 31(3) (2024) 189-200.
- [34] D. Yuki, A. Kikuchi, N. Miura, A. Kakehi, M. Onozawa, Good relationship between saliva cotinine kinetics and plasma cotinine kinetics after smoking one cigarette, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 67(2) (2013) 240-5.
- [35] X. Chen, L. Wolff, D. Aeppli, Z. Guo, W. Luan, V. Baelum, O. Fejeskov, Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study, *J. Clin. Periodontol.* 28(4) (2001) 331-9.
- [36] L.G. Holmes, Effects of smoking and/or vitamin C on crevicular fluid flow in clinically healthy gingiva, *Quintessence Int.* 21(3) (1990) 191-5.
- [37] D.F. Kinane, I.G. Chestnutt, Smoking and periodontal disease, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 11(3) (2000) 356-65.
- [38] T. Morozumi, T. Kubota, T. Sato, K. Okuda, H. Yoshie, Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid, *J. Clin. Periodontol.* 31(4) (2004) 267-72.
- [39] M. Del Fabbro, E. Galardi, R. Weinstein, G. Bulfamante, G. Miserocchi, Fluid dynamics of gingival tissues, *J. Periodontal Res.* 33(6) (1998) 328-34.
- [40] G.S. Griffiths, Formation, collection and significance of gingival crevice fluid, *Periodontol.* 2000 31 (2003) 32-42.
- [41] R.L. Shuler, Effect of cigarette smoking on the circulation of the oral mucosa, *J. Dent. Res.* 47(6) (1968) 910-5.
- [42] O. Vamos, N. Kulcsar, B. Mikecs, K. Kelemen, R. Kaan, L. Abafalvi, E. Dinya, J. Vag, P. Hermann, B. Kispelyi, Acute effects of traditional and electronic cigarettes on palatal blood flow in smokers: A cross-over pilot study, *J Oral Biol Craniofac Res* 14(2) (2024) 152-157.
- [43] J.A. Lindeboom, K.R. Mathura, S. Harkisoen, H.P. van den Akker, C. Ince, Effect of smoking on the gingival capillary density: assessment of gingival capillary density with orthogonal polarization spectral imaging, *J. Clin. Periodontol.* 32(12) (2005) 1208-12.
- [44] R.M. Lova, B. Miniati, C. Macchi, M. Gulisano, G. Gheri, C. Catini, A.A. Conti, G.F. Gensini, Morphologic changes in the microcirculation induced by chronic smoking habit: a videocapillaroscopic study on the human labial mucosa, *Am. Heart J.* 143(4) (2002) 658.

- [45] D.O. Warner, M.J. Joyner, N. Charkoudian, Nicotine increases initial blood flow responses to local heating of human non-glabrous skin, *J Physiol* 559(Pt 3) (2004) 975-84.
- [46] A. Mavropoulos, H. Aars, P. Brodin, Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva, *J. Clin. Periodontol.* 30(3) (2003) 214-21.
- [47] A. Mavropoulos, H. Aars, P. Brodin, The acute effects of smokeless tobacco (snuff) on gingival blood flow in man, *J Periodontal Res* 36(4) (2001) 221-6.
- [48] Y. Higashi, Smoking cessation and vascular endothelial function, *Hypertens. Res.* 46(12) (2023) 2670-2678.
- [49] J.H. Lim, J.M. Park, M. Kim, S.J. Heo, J.Y. Myung, Comparison of digital intraoral scanner reproducibility and image trueness considering repetitive experience, *J. Prosthet. Dent.* 119(2) (2018) 225-232.
- [50] M. Schimmel, N. Akino, M. Srinivasan, J.G. Wittneben, B. Yilmaz, S. Abou-Ayash, Accuracy of intraoral scanning in completely and partially edentulous maxillary and mandibular jaws: an in vitro analysis, *Clin. Oral Investig.* 25(4) (2021) 1839-1847.
- [51] C.C.D. Resende, T.A.Q. Barbosa, G.F. Moura, L.D.N. Tavares, F.A.P. Rizzante, F.M. George, F.D.D. Neves, G. Mendonca, Influence of operator experience, scanner type, and scan size on 3D scans, *J. Prosthet. Dent.* 125(2) (2021) 294-299.
- [52] J.T. Deferm, R. Schreurs, F. Baan, R. Bruggink, M.A.W. Merckx, T. Xi, S.J. Berge, T.J.J. Maal, Validation of 3D documentation of palatal soft tissue shape, color, and irregularity with intraoral scanning, *Clin. Oral Investig.* 22(3) (2018) 1303-1309.
- [53] L. Canullo, M. Colombo, M. Menini, P. Sorge, P. Pesce, Trueness of Intraoral Scanners Considering Operator Experience and Three Different Implant Scenarios: A Preliminary Report, *Int. J. Prosthodont.* 34(2) (2021) 250-253.
- [54] J. Kim, J.M. Park, M. Kim, S.J. Heo, I.H. Shin, M. Kim, Comparison of experience curves between two 3-dimensional intraoral scanners, *J. Prosthet. Dent.* 116(2) (2016) 221-30.
- [55] A.A. Elkaffas, H.H.H. Hamama, S.H. Mahmoud, Do universal adhesives promote bonding to dentin? A systematic review and meta-analysis, *Restor Dent Endod* 43(3) (2018) e29.
- [56] R. Fazekas, E. Molnar, B. Mikecs, Z. Lohinai, J. Vag, A Novel Approach to Monitoring Graft Neovascularization in the Human Gingiva, *Journal of visualized experiments : JoVE* (143) (2019) e58535.
- [57] R. Fazekas, B. Molnar, L. Kohidai, O. Lang, E. Molnar, B. Ganti, G. Michailovits, P. Windisch, J. Vag, Blood flow kinetics of a xenogeneic collagen matrix following a vestibuloplasty procedure in the human gingiva-An explorative study, *Oral Dis.* 25(7) (2019) 1780-1788.
- [58] R. Fazekas, E. Molnar, P. Nagy, B. Mikecs, P. Windisch, J. Vag, A Proposed Method for Assessing the Appropriate Timing of Early Implant Placements: A Case Report, *J. Oral Implantol.* 44(5) (2018) 378-383.

- [59] E. Molnar, B. Molnar, Z. Lohinai, Z. Toth, Z. Benyo, L. Hricisak, P. Windisch, J. Vag, Evaluation of Laser Speckle Contrast Imaging for the Assessment of Oral Mucosal Blood Flow following Periodontal Plastic Surgery: An Exploratory Study, *BIOMED RES INT* 2017 (2017) 4042902.
- [60] B. Molnar, E. Molnar, R. Fazekas, B. Ganti, B. Mikecs, J. Vag, 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) (2019) e64-e70.
- [61] B. Mikecs, J. Vag, G. Gerber, B. Molnar, G. Feigl, A. Shahbazi, Revisiting the vascularity of the keratinized gingiva in the maxillary esthetic zone, *BMC Oral Health* 21(1) (2021) 160.
- [62] F. Csempez, J. Vag, B. Keremi, A. Gyorf, A. Fazekas, [Blood flow measurements in human oral tissues with laser Doppler flowmetry], *Fogorv. Sz.* 93(4) (2000) 115-20.
- [63] B. Keremi, F. Csempez, J. Vag, A. Gyorf, A. Fazekas, [Blood flow in marginal gingiva as measured with laser Doppler flowmetry], *Fogorv. Sz.* 93(6) (2000) 163-8.
- [64] D.A. Baab, P.A. Oberg, G.A. Holloway, Gingival blood flow measured with a laser Doppler flowmeter, *J. Periodontal Res.* 21(1) (1986) 73-85.
- [65] M. Ketabi, R.S. Hirsch, The effects of local anesthetic containing adrenaline on gingival blood flow in smokers and non-smokers, *J. Clin. Periodontol.* 24(12) (1997) 888-92.
- [66] P. Kemppainen, C. Forster, H.O. Handwerker, The importance of stimulus site and intensity in differences of pain-induced vascular reflexes in human orofacial regions, *Pain* 91(3) (2001) 331-8.
- [67] P. Kemppainen, C. Forster, W. Koppert, H.O. Handwerker, Blood flow increase in the human lip after high-intensity tooth stimulation is not based on cholinergic mechanisms, *Neurosci. Lett.* 315(1-2) (2001) 109-11.
- [68] R. Fan, H. Gou, X. Wang, L. Li, Y. Xu, P. Svensson, K. Wang, Microcirculation and somatosensory profiling of patients with periodontitis: a preliminary case control report, *Clin. Oral Investig.* (2020).
- [69] H. Develioglu, B. Kesim, A. Tuncel, Evaluation of the marginal gingival health using laser Doppler flowmetry, *Braz. Dent. J.* 17(3) (2006) 219-22.
- [70] N. Patino-Marin, F. Martinez, J.P. Loyola-Rodriguez, E. Tenorio-Govea, M.D. Brito-Orta, M. Rodriguez-Martinez, A novel procedure for evaluating gingival perfusion status using laser-Doppler flowmetry, *J. Clin. Periodontol.* 32(3) (2005) 231-7.
- [71] D.A. Baab, A. Oberg, A. Lundstrom, Gingival blood flow and temperature changes in young humans with a history of periodontitis, *Arch. Oral Biol.* 35(2) (1990) 95-101.
- [72] W.H. Mormann, P. Bosiger, P. Grau, F. Scaroni, The thermodynamic behaviour of labial gingiva in patients with destructive periodontal disease, *J. Clin. Periodontol.* 12(6) (1985) 477-93.

- [73] M. Csillag, G. Nyiri, J. Vag, A. Fazekas, 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(1) (2007) 6-11.
- [74] B.T. West, K.B. Welch, A.T. Galecki, *Linear Mixed Models: A Practical Guide Using Statistical Software*, CRC Press 2006.
- [75] G.L. Hickey, E. Kontopantelis, J.J.M. Takkenberg, F. Beyersdorf, Statistical primer: checking model assumptions with regression diagnostics, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 28(1) (2019) 1-8.
- [76] H. Schielzeth, N.J. Dingemanse, S. Nakagawa, D.F. Westneat, H. Allogue, C. Teplitsky, D. Réale, N.A. Dochtermann, L.Z. Garamszegi, Y.G. Araya-Ajoy, C. Sutherland, Robustness of linear mixed-effects models to violations of distributional assumptions, *Methods Ecol. Evol.* 11(9) (2020) 1141-1152.
- [77] A.S. Mennito, Z.P. Evans, A.W. Lauer, R.B. Patel, M.E. Ludlow, W.G. Renne, Evaluation of the effect scan pattern has on the trueness and precision of six intraoral digital impression systems, *J Esthet Restor Dent* 30(2) (2018) 113-118.
- [78] B. Vecsei, G. Joos-Kovacs, J. Borbely, P. Hermann, Comparison of the accuracy of direct and indirect three-dimensional digitizing processes for CAD/CAM systems - An in vitro study, *J Prosthodont Res* 61(2) (2017) 177-184.
- [79] W. Renne, M. Ludlow, J. Fryml, Z. Schurch, A. Mennito, R. Kessler, A. Lauer, Evaluation of the accuracy of 7 digital scanners: An in vitro analysis based on 3-dimensional comparisons, *J. Prosthet. Dent.* 118(1) (2017) 36-42.
- [80] S. Lee, D.K. Lee, What is the proper way to apply the multiple comparison test?, *Korean J. Anesthesiol.* 71(5) (2018) 353-360.
- [81] T.V. Perneger, What's wrong with Bonferroni adjustments, *BMJ* 316(7139) (1998) 1236-8.