

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**AZ ACUT VÉGTAGI ISCHAEMIA-REPERFUSIO
VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES MODELLEKEN.
A VÉGTAGI TRAUMÁS AMPUTÁTUMOK
ÉLETKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI.**

Dr. Szokoly Miklós



Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Műtéttani Tanszék

Debrecen

2007

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**AZ ACUT VÉGTAGI ISCHAEMIA-REPERFUSIO
VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES MODELLEKEN.
A VÉGTAGI TRAUMÁS AMPUTÁTUMOK
ÉLETKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI.**

Dr. Szokoly Miklós

Országos Baleseti és Sürgősségi Intézet, Budapest

Témavezetők:

Prof. Dr. Furka István
az orvostudomány doktora

Prof. Dr. Mikó Irén
az orvostudomány kandidátusa

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Műtéttani Tanszék

Debrecen

2007

1. BEVEZETÉS

A növekvő számú üzemi és közlekedési baleset következményeként a sérült végtag megmentése kihívás a sebészcsoporthoz (traumatológusok, kézsebészek, plasztikai sebészek) számára. A mikrosebészeti jártasság és a szükséges technikák ismerete lehetőséget teremt a részlegesen vagy teljesen amputálódott végtagok revascularisatiójára, az idegek varratára, a korszerű és folyton fejlődő sebészeti módszerek pedig biztosítják a csontok, izmok, inak, valamint a bőrdefektusok ellátását.

Az alsó végtag amputációja általában súlyos trauma következménye és a replantatio nem kecsegtet jó kilátásokkal. Ennek ellenére – különösen Európában – egyre több végtagmegtartó műtétet végeznek. E műtéti típus mindig is hatalmas feladat az orvostudományt művelők számára. A végtag visszaültetése, ami néhány száz éve csodaszámba ment, az mára valós műtéttechnikai lehetőség – igaz, számtalan nehézséggel és ma is tisztázatlan kérdéssel.

A részlegesen vagy teljesen amputálódott végtagok visszaültetésénél (replantatio), illetve a végtagokon végzett műtéteknél kritikus az ischaemiás időtartam és az érintett izomtömeg mennyisége. Ha az ischaemiás idő több óráig tart, akkor az izomelhalás, a veseelégtelenség, az akut légzési distresszindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS) és más szisztémás hatások nagyobb valószínűséggel alakulhatnak ki. A reperfúziót követő lokális válasz legtöbbször végtagduzzadásból áll, ami súlyosbíthatja a szöveti károsodást és a szisztémás reakciókat, s ezáltal többszervi elégtelenséget (multiple organ failure, MOF) és halált okozhat. E súlyos szövődmények megakadályozása érdekében sokszor művi amputációt szükséges végezni.

A hűtés fontos eleme lehet a sérült végtag megmentésének, akár a végtagoknak a sérülés helyszínéről való szállítása során, akár a végtagi

replantációs műtétek ideje alatt, de nem tisztázott a hypothermia optimális hőfoka és időtartama.

Sok esetben nem egyértelmű, hogy a hűtés valóban előnyt jelent-e? Ha nem, akkor milyen körülmények által okozhat nem kívánt hatásokat?

Az acut ischaemia-reperfusio klinikai megfigyelése és laboratóriumi vizsgálatokkal való követése, a reperfusiós szindróma pathomechanizmusa, a kezelés és a kimenetel vonatkozásában eddig rendelkezésre álló kísérletes és klinikai adatok nagy mennyisége ellenére is még mindig sok tisztázatlan kérdés merül fel, és ennek problematikája a mindennapi klinikai gyakorlatban jelentkezik.

Ezen kérdések megoldása számos újabb kísérletek elvégzésére ösztönöz. Az ischaemia-reperfusio lokális és szisztémás hatása csak részben ismert mikrokeringési, haemorheológiai és haemostaseológiai szemszögből. Nem teljesen tisztázott a lokális hűtés hatásossága ezen paraméterek változásaira.

Ellentmondásos adatok és tapasztalatok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan is, hogy bár a hűtés növeli az ischaemiás toleranciát, de hatására számos keringési paraméter kóros irányba változhat. Bizonyos sebészeti beavatkozásokkal szükségszerűen együttjáró érleszorítások-felengedések, valamint a traumás eredetű érsérülések, érelzáródások ugyancsak speciális kérdéskört jelentenek.

A napi klinikai gyakorlat alapján akár részleges, akár teljes végtag-amputatumok esetén, annak műtéti megoldásakor a hűtés valamilyen formája előnyös, vagy hátrányos helyzetet teremt-e? Sem a gyakorlat, sem az irodalom nem ad erre egyértelmű választ, holott, ez a sérült szempontjából döntő.

Lehet-e az ismert, modern laboratóriumi módszerek segítségével prognosztikai következtetéseket levonni? Milyen laboratóriumi paraméterek lehetnek alkalmasak a lokális és szisztémás változások kimutatására, a kimenetel prognosztizálására? Van olyan paraméter ezek között, amely a hűtés kérdésében is támpontot nyújthat?

Lehet-e a gyakorlat számára lehetőleg egyszerű kísérleti módszer, modell felhasználásával elfogadható feleletet adni a részkérdésekre, hogy ezzel is biztonságosabb ellátást tudjunk nyújtani?

A sebési biztonság növelése érdekében a fenti felvetések megválaszolására állatkísérletes modelleket dolgoztunk ki. Mindenek előtt az egyszerű, jól reprodukálható modell kidolgozása volt az alap, hogy egyes kérdéseket vizsgálni lehessen. Kerestük a releváns fizikai, morfológiai, funkcionális és laboratóriumi paramétereket, melyek alkalmasak lehetnek az adott állapot pontos leírására, az ischaemia-reperfusio okozta elváltozások magyarázatára, hogy azok a klinikai tapasztalatokkal párhuzamba vonhatóak legyenek, s a levont következtetések hasznosuljanak a betegágnál.

Az értekezés célkitűzései a fentiek vonatkozásában többirányúak voltak.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az ischaemia-reperfusio pathophysiologiai történéseinek idevonatkozó rövid irodalmi áttekintését követően a *traumás végtag sérülések kapcsán a klinikai tapasztalataink összegzése*, néhány reprezentatív esettel, több kérdést felvetve.
2. Ennek alapján *állatkísérletes műtéti modellek* kidolgozása az ischaemia-reperfusio lokális és szisztémás hatásainak vizsgálatára.
3. *Laboratóriumi kisállaton* kidolgozott *műtéti modellen* két órás *végtagi ischaemiát* követő *reperfusio* korai szakaszában elemezni a létrejövő hemodinamikai és sav-bázis változásokat, a lehetséges arterio-venosus különbségek tekintetében is.
4. *Laboratóriumi nagyállaton* létrehozott *műtéti modellen* három órás *végtagi ischaemia* és az azt követő *reperfusio* mikrokeringési-, morfológiai vizsgálata, a *szisztémás vérből* folytatott laboratóriumi (haematológiai, haemorheológiai, haemostaseológiai, rutin biokémiai)

vizsgálattal, a folyamatokat jellemző paraméterek meghatározása céljából.

5. A nagyállat modellen a *hűtés hatásosságának* vizsgálata az előző pontban jelzett paraméterek szisztémás vérből történő meghatározásával, valamint a *kirekesztett végtagban* lévő ún. *lokális vér* tulajdonságainak elemzésével.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. VÉGTAGI ISCHAEMIA-REPERFUSIO VIZSGÁLATA LABORATÓRIUMI KISÁLLAT MODELLEN

3.1.1. Kísérleti állatok

Huszonnégy hím, 400-500 g ($455,71 \pm 57,47$ g) testtömegű Wistar Kyoto patkányt vontunk be a kísérletbe az intézményi Állatkísérleti Bizottság engedélye alapján (Országos Baleseti és Sürgősségi Intézet).

Az állatokat a kísérlet előtt standard ketrecekben tartottuk, konvencionális táphoz és vízhez való szabad hozzáférést biztosítva számukra. Az anaesthesiát intraperitonealisan alkalmazott Na-pentobarbitállal (Nembutal[®], 35 mg/kg) végeztük, a fenntartó dózis 15 mg/kg/óra volt.

3.1.2. Műtéti protokoll

A folyadékbevitel biztosítására minden állatnál preparálásra és kanülálásra került a jobb oldali vena jugularis externa. A kanült heparinos (50 IU/ml) fiziológiás sóoldattal töltöttük fel. A jobb oldali arteria és vena femoralis preparálásra, majd egyenként kanülálásra került direkt vérnyomásmérés, valamint vérminta vételek biztosítására.

A venás kanült úgy helyeztük be, hogy a vége körülbelül 1-1,5 cm-rel a venae iliacae communes összeömlési szintje fölött legyen. Az arteriás oldalon bevezetett katéterhez csatlakozó mérőegységgel (CardioStar, Experimetria Kft.,

Budapest) a szívfrekvencia, a systolés és diastolés, valamint az arteriás középnyomás került monitorozásra. Párhuzamosan egy rectalis mérőszonda segítségével a testhőmérsékletet is mértük.

A kísérlet során az állatokat két csoportba osztottuk:

(I.) *Ischaemia-Reperfusio csoport (I/R, n=16)*. Az előkészítést követő 30 perces stabilizációs periódust követően a bal oldali végtagon a lig. inguinale vonalához közel, a comb köré helyezett és megfeszített tourniquet segítségével 2 óra időtartamra ischaemiát idéztünk elő. Az ischaemiás periódust megelőzően (Alap), majd a tourniquet oldása előtt 5 perccel (R-5'), továbbá a reperfusio időtartama alatt, annak 5., 10., 15., 30., 45. és 60. percében kis mennyiségű (0,2-0,3 ml) vérminták vételére került sor az arteria és vena femoralisba vezetett kanülön keresztül. Testhőmérsékletű fiziológiás sóoldatot (0,5 ml) juttattunk be a v. jugularis externába vezetett kanülön át minden vérvételt követően.

(II.) *Kontroll csoport (n=8)*. Ezeknél az állatoknál, mint áloperált kontroll csoportnál, nem került sor tourniquet alkalmazására. Az arteriás és venás vérminták vételére a stabilizációs periódust követően (Alap), a reperfusió szakaszának megfelelő periódus előtt 5 perccel (R-5'), majd annak 30. és 60. percében került sor. Az egyes vérminták mennyisége és a folyadékpótlás mértéke az előző csoportban leírtakhoz hasonló volt.

3.1.3. Vizsgálómódszerek

3.1.3.1. Sav-bázis paraméterek meghatározása

Radiometer-Koppenhagen ABL330 berendezéssel mind az arteriás, mind a venás mintából meghatározásra kerültek a pH és a vérgáz parciális nyomás értékek (pO₂, pCO₂ [mmHg]).

3.1.3.2. Haematocrit és fehérvérsejt szám meghatározása

A vérminták kis mennyiségére való tekintettel a haematologiai paraméterek közül a haematocrit értéket microcapillaris módszerrel (Janetzky), a

fehérvérsejt számot pedig a visszamaradt vérből Bürker kamra alkalmazásával határoztuk meg.

3.2. VÉGTAGI ISCHAEMIA-REPERFUSIO VIZSGÁLATA LABORATÓRIUMI NAGYÁLLAT MODELLEN

3.2.1. Kísérleti állatok

Kísérleteinket a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság engedélyével (50/2001. DE MÁB) huszonnég, 3-4 éves keverék kutyán (18-26 kg; $23,79 \pm 4,05$ kg) végeztük. A kísérletbe vont állatokat egyedi ketrecekben tartottuk, normál vegyes étrendet, vízhez való szabad hozzáférést és az állat igényei szerinti szabad mozgás lehetőségét biztosítva. A 18-22 °C-os helyiségekben a fényciklus napszaknak megfelelő volt. A kísérletes műtéteket követően az állatok egyedi ketrecekbe kerültek, a szükséges állatorvosi felügyelet biztosítása mellett.

Az állatok altatását Ketamin (10 mg/kg) és Xylazin (1 mg/kg) intramuscularis adásával biztosítottuk a műtéti periódusban, óránként felezett dózisban, EKG monitorozás mellett. Ezt követően preparáltuk és kanüláltuk a bal oldali vena jugularis externát.

3.2.2. Műtéti protokoll

Az állatokat random 4 kísérleti csoportba osztottuk:

(I.) Nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoport (nem hűtött I/R): jobb oldalon a ligamentum inguinaléval párhuzamosan metszést ejtettünk és feltártuk az arteria és vena femoralist, majd azokat érleszorító eszközzel 3 óra időtartamra lezártuk. Ezzel egyidőben a lágyrészek kirekesztése (a preparált femoralis erek alatt) a comb körül megfeszített, műanyag borítású acélhurokkal történt. Az érleszorító eszközöket a 3 óra ischaemia letelte után távolítottuk el, az acélhurok eltávolítása csak újabb 4 óra elteltével, azaz a reperfusio negyedik órája végén történt.

(II.) *Hűtött Ischaemia-Reperfusio csoport (hűtött I/R):* az ischaemia-reperfusio kivitelezése az előző csoportnál leírtakkal azonos módon történt. Az ischaemia ideje alatt 3 óra időtartamra a comb köré jégtömlőket helyeztünk, amelyeket a reperfusio kezdetekor eltávolítottunk.

(III.) *Nem hűtött Áloperált csoport (nem hűtött Ál):* feltártuk és preparáltuk az arteria és vena femoralist. A seb nedves steril gézlapos fedését követően, 7 óra múlva sebzárás történt.

(IV.) *Hűtött Áloperált csoport (hűtött Ál):* az arteria és vena femoralis preparálása a nem-hűtött Áloperált csoporttal azonos módon történt. A femoralis erek műtéti feltárását és a seb lefedését követően a hűtés kivitelezése az előzőekben ismertetett módon zajlott.

Mind a négy kísérleti csoportban az érintett végtagok hőmérsékletét digitális hőmérő egységgel monitoroztuk (Experimetria Kft., Budapest): a steril mérőszondát a bőrfelszínre, a bőr alatti rétegekbe és 1-2 cm mélyen az izomba helyezve a comb és a lábszár különböző területein. A műtéti protokoll harmadik órájának végén nyert adatokat összehasonlítottuk.

Az állatok viselkedését, mozgását a posztoperatív napokon videofelvételeken és jegyzőkönyvben rögzítettük.

3.2.3. Mintavételek

Minden csoportban az alapminták vétele a vena cephalicából történt a műtétek előtt. Az Ischaemia-Reperfusio csoportokban a 3 órás ischaemiás periódus végén, közvetlenül a reperfusio előtt a kirekesztett végtag vena femoralisából vettünk lokális vérmintákat. A reperfusio kezdetén, annak 30. és 60. percében a kanülált vena jugularis externából, az Áloperált csoportokban ezeknek megfelelő párhuzamos időpontokban került sor szisztémás vérminták vételére. A műtétet követően az 1-5. posztoperatív napon a vérvételek a vena cephalicából történtek.

3.2.4. Szöveti mikrokeringés mérése

A végtagi keringés megszűnését, majd visszatérését laser Doppler módszert alkalmazó szöveti áramlásmérővel (LD-01 Laser Doppler Flowmeter, Experimetria Kft., Budapest) intraoperatívan követtük. A laser Doppler mérőfejet (NP-100 Standard Pencil Probe) a tuberositas tibiae-be fúrt csatornába helyeztük és rögzítettük. A mért jelet folyamatosan regisztráltuk (Haemosys software-hardware konfiguráció, Experimetria Kft., Budapest).

3.2.5. Szöveti nyomás mérése

Az Ischaemia-Reperfüsiós csoportokban az ischaemiás periódus letelte utáni, az Áloperált csoportokban az erek preparálását követő harmadik órában manometriás módszerrel mértük a szöveti nyomást (Hgmm) a lábszár elülső izomrekeszében.

3.2.6. Haemorheologiai vizsgálatok

3.2.6.1. Vörösvérsejt deformabilitás

A Na-heparinnal anticoagulált vérmintákból (143 IU, BD Vacutainer[®], Belliver Industrial Estate, U.K.) a vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatát klasszikus filtrációs módszerrel végeztük, melyhez 5%-os haematocrit értékű vörösvérsejt-szuszpenziót készítettünk foszfát pufferben (PBS; pH=7,4, osmolaritás=295±5 mOsm/l).

A St. George's Blood Filtration módszer alapján működő Carat FT-1 típusú filtrómméterrel (Carat Diagnosztika Kft., Budapest) határoztuk meg a vörösvérsejtek deformálódási képességét. A standardizációs elveknek megfelelően a méréseket a mintavételtől számított 2 órán belül elvégeztük. A mérések kontrollált 22±1 °C-os környezetben történtek, az 5%-os vörösvérsejt-szuszpenziót 5 µm átlagos pórusátmérőjű polycarbonat filteren áramoltattuk át (Nuclepore[®], Whatman Inc.) állandó (negatív) áramlási nyomás mellett (4 vízcm).

A metodika szerint a kalibráció után a minta-folyadékoszlop haladási sebességét 4 fényforrás-fotodetektor pár jeléből számítja ki egy szoftver, meghatározza a kezdeti relatív filtrációs sebességet (initial relative filtration rate, IRFR), majd a betáplált szuszpenzió-haematocrit érték alapján kiszámításra kerül a relatív sejt-tranzitidő (relative cell transit time, RCTT). Mindkét paraméter dimenzió nélküli szám.

Az RCTT értékek fordítottan arányosak a vörösvérsejtek deformabilitásával: a filtráció során nehezen deformálódó sejtek lassabban haladnak át a filteren, így a tranzitidő megnyúlik.

3.2.6.2. Teljes vér és plazma viszkozitás

A viszkozitás méréshez a vérmintákat zárt rendszerben, Na-heparinnal bevont vérvételi csövekbe bocsátottuk le (143 IU, BD Vacutainer[®], Belliver Industrial Estate, U.K.). A mintavétel során kerültük a strangulatiót, megelőzve a vér pangását. A plazma mintákat centrifugálással nyertük (1500 g, 10 perc).

A viszkozitás mérések kivitelezése a mintavételtől számított 2 órán belül Hevimet-40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Kft., Budapest) történt. A teljes vér viszkozitásának jellemzésére a konvenciónak megfelelően 90 s^{-1} sebesség-gradiensnél mért értékeket [mPas] használtunk.

Mivel a teljes vér viszkozitás nagymértékben haematocrit függő, a 40%-os haematocritra korrigált teljes vér viszkozitás értékeket is meghatároztuk a Mátrai Árpád és munkatársai által kidolgozott matematikai formula alapján:

$$TVV_{40\%}/PV = (TVV_{Htc}/PV)^{40\%/Htc}$$

ahol $TVV_{40\%}$ = a 40%-os haematocritra korrigált teljes vér viszkozitás; TVV_{Htc} = az adott haematocritú minta teljes vér viszkozitása; PV = a minta plazma viszkozitása; Htc = a minta haematocritja.

3.2.7. Haematologiai vizsgálatok

A quantitativ és qualitativ haematologiai paramétereket Sysmex F-800 típusú automatával határoztuk meg (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Japan). A vizsgálatokhoz K₃-EDTA-val (7,5%, 0,040 ml, BD Vacutainer[®], 388625, 2 ml, Belliver Industrial Estate, UK) anticoagulált vért használtunk.

3.2.8. Haemostaseologiai – coagulatiós vizsgálatok

A vizsgálatokhoz a vért zárt rendszerben Na-citrátot tartalmazó csövekbe bocsátottuk le (0,129 M, BD Vacutainer[®], 15063, 1,8 ml, Belliver Industrial Estate, UK). Sysmex CA-500 automata coagulometerrel (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Kobe, Japan), standard reagensek használatával (Sigma Diagnostic Inc., St. Louis, USA) meghatározásra került a prothrombin idő (PI, [s]), az aktivált parciális thromboplastin idő (APTI, [s]), a thrombin idő (TI, [s]) és a fibrinogén koncentráció (Fbg, [g/l]).

3.2.9. Rutin kémiai vizsgálatok

A levehető vér mennyiségi korlátai miatt a rutin kémiai paraméterek közül a szérum összfehérje- [g/l] és albumin szint [g/l] került meghatározásra fotometriás módszerrel (PraxisLab, 540 nm, Fábio Kft., Budapest).

3.2.10. Szövetteni vizsgálatok

A műtétek előtt, az ischaemiás idő letelte után, a 4 órás reperfüziós időszak végén, valamint az ötödik posztoperatív napon altatásban mindkét oldali musculus tibialis anteriorból 3x3 mm-es biopsiát vettünk szövettani vizsgálat céljából, melyeket 4%-os formaldehid oldatban fixáltunk. Paraffin beágyazást követően a metszeteken haematoxylin-eosin festés történt. A fénymikroszkópos vizsgálatot és kiértékelést pathologus végezte.

Az izomszövet metszeteken a capillaris átmérőket 400-szoros nagyítás alatt ocular-micrometerrel határoztuk meg, 10-10 látóterenként.

3.3. Statisztikai analízis

Az adatokat átlag és szórás (S.D.), standard hiba (S.E.) formájában adtuk meg. A statisztikai elemzéshez a SigmaStat for Windows szoftvert (SigmaStat, 1992-1994., Jandel Scientific Co., Németország) használtuk. Az összehasonlítást ANOVA tesztekkel végeztük, csoportokon belül Dunnett's tesztet, a csoportok között Kruskal-Wallis tesztet alkalmazva. A kirekesztett végtagból vett vérminták csoportok közötti összehasonlításánál Mann-Whitney rank sum tesztet, csoporton belül a saját szisztémás mintákkal való összehasonlításhoz Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szint $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

4.1. VÉGTAGI ISCHAEMIA-REPERFUSIO VIZSGÁLATA LABORATÓRIUMI KISÁLLAT MODELLEN

Az Ischaemia-Reperfusio csoportban az *arteriás középnyomás* csökkent az ischaemiás periódus végére, majd további, az alapértékekhez képest közel 20%-os csökkenést mutatott a reperfusio első órájában. A legalacsonyabb értékeket a reperfusio 15. percében mértük. A Kontroll csoportban az arteriás középnyomás enyhe csökkenést mutatott a kísérleti periódus végére. A *szívfrekvencia* a kísérlet teljes ideje alatt enyhén emelkedett, a *testhőmérséklet* nem változott.

A *fehérvérsejt szám* az Ischaemia-Reperfusio csoportban emelkedést mutatott az ischaemiás periódus végére, amely emelkedés az artériás mintában szignifikánsnak mutatkozott az alapértékekhez viszonyítva. A kísérlet reperfusiós szakaszában mindkét vizsgálati csoportban csökkent a fehérvérsejt szám mind az artériás, mind a vénás mintákban.

A *haematocrit értékek* közel azonosak voltak az alap artériás és vénás vérmintákban. Az ischaemiás periódus végére az értékek enyhén emelkedtek, majd a reperfusiós szakaszban a Kontroll csoportban mérsékelt, az Ischaemia-Reperfusio csoportban kifejezettebb, de lassú csökkenést mutattak.

A *pH értékek* az Ischaemia-Reperfusio és a Kontroll csoportban kezdetben közel azonosak voltak mind az artériás, mind a vénás vérmintákban. Az Ischaemia-Reperfusio csoportban a vér pH értékek enyhén emelkedtek az ischaemiás periódus végére. A Kontroll csoportban a pH sem az artériás, sem a vénás vérben nem változott jelentősen. Az Ischaemia-Reperfusio csoportban a tourniquet oldását követően a szisztémás vénás vér pH-ja folyamatosan csökkent a reperfusio 15. percéig, majd egy stabilnak tűnő szakasz után a reperfusio 45. percétől ismét csökkenést mutatott. A legalacsonyabb értékeket a 60. percben mértük. Az artériás pH értékek majdnem változatlanok maradtak a reperfusió periódus során, így kifejezett arterio-venosus különbségek mutatkoztak már a reperfusio 10. percétől.

A *pCO₂ értékek* anaesthesiában a sebészi preparálást és a stabilizációs periódust követően közel azonosak voltak az Ischaemia-Reperfusio és Kontroll csoportban, mind az artériás, mind a vénás vérmintákban mért kiindulási értékek tekintetében. Az Ischaemia-Reperfusio csoportban a 2 órás ischaemiás periódus végén a reperfusio előtt (R-5') a pCO₂ értékek csökkenést mutattak. A reperfusio alatt a vénás pCO₂ mérsékelte, de folyamatos emelkedést mutatott, míg ehhez képest az artériás pCO₂ alacsonyabb maradt, csökkenő tendenciát jelezve. A Kontroll csoportban nem mutatkozott jelentős eltérés, a kezdeti arterio-venosus pCO₂ különbség mértéke nem változott, a reperfusió szakasznak megfelelő periódus kezdetére enyhe emelkedés látszott, majd a mért értékek közel változatlanok maradtak a teljes hátralévő kísérleti periódus során.

A *pO₂ érték* az Ischaemia-Reperfusio csoportban a 2 órás ischaemiás periódus végére az artériás pO₂ emelkedett, a vénás pO₂ csökkent. A reperfusio kezdetén kissé megemelkedett, majd a reperfusio 5. és 45. perce között platószerűen megtartotta az enyhén magasabb értékeket, míg a vénás vérmintákban a pO₂ folyamatosan csökkent, a legnagyobb arterio-venosus különbséget a reperfusio 60. percében mutatva. A Kontroll állatokban a 2 órás szakasz végére a

pO₂ értékek mind az artériás, mind a vénás mintákban emelkedtek, majd a hátralévő 1 órás periódus alatt nem mutattak további jelentős változást.

Következtetésként levonható, hogy (I.) a Pentobarbital anaesthesia általános hatásain túl *a végtagi ischaemia-reperfusio szisztémás hemodinamikai és sav-bázis eltéréseket idézett elő a reperfusio első órájában, arterio-venosus különbségeket is mutatva.* A restitúcióhoz a reperfusio első órája nem volt elegendő. (II.) A lokális metabolikus változások és a fehérvérsejtek accumulációja a szisztémásan mérhető paramétereket befolyásolhatta, valamint (III.) a 2 órás ischaemiát követő reperfusio első órájában megindulhatott a *respiratorikus kompenzáció* a pO₂ értékek növekedésével és a pCO₂ fokozatos csökkenésével.

4.2. VÉGTAGI ISCHAEMIA-REPERFUSIO VIZSGÁLATA LABORATÓRIUMI NAGYÁLLAT MODELLEN

4.2.1. Intraoperatív vizsgálatok

Az intraoperatív laser Doppleres szöveti áramlásmérés alkalmas vizsgálati módszernek bizonyult, az érleszorítás és felengedés hatására létrejövő mikrokeringési változások jól követhetőek voltak.

Az ischaemiát követően a lábszár elülső izomrekeszében mért *szöveti nyomás* jelentősen, közel négyszeresére emelkedett az Áloperált csoporthoz képest, melyet a hűtéssel párosult ischaemia nagymértékben fokozott. A hűtött és nem hűtött Áloperált csoportok között csak kismértékű különbség látszott.

4.2.2. Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejt deformabilitást filtrometriás mérések alapján jellemző *relatív sejt-tranzitidő paraméter (RCTT)* jelentős változásokat mutatott a kísérleti periódus alatt és a posztoperatív napokon.

Míg a *nem hűtött Áloperált csoportban* az RCTT nem változott jelentősen, a *hűtött Áloperált csoportban* az alapértékekhez képest szignifikáns RCTT emelkedés mutatkozott a harmadik és negyedik posztoperatív napon.

A *nem-hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* a műtéti periódus során nem mutatkozott jelentős változás. A második és harmadik posztoperatív napon azonban jelentős RCTT növekedés volt tapasztalható, mely értékek az alapmintákban mértekhez képest szignifikánsan magasabbak voltak. Az RCTT eleváció a negyedik-ötödik posztoperatív napra normalizálódott.

A *hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* a műtéti periódus alatt a szisztémás vérmintákban mért RCTT értékek szignifikánsan magasabbak voltak az alaphoz viszonyítva, közvetlenül az érleszorítás oldását követően. Ezután további, az alapértékekhez képest szignifikáns RCTT növekedés látszott a reperfusio 30. és 60. percében. A korai posztoperatív időszakban, a második és a harmadik posztoperatív napon jelentős RCTT emelkedés látszott. Az első posztoperatív napon tapasztalt emelkedés szignifikáns volt az alapértékekhez, valamint a többi kísérleti csoport első napi értékeihez képest is. Az RCTT emelkedésének csúcsát a második posztoperatív napon érte el, a negyedik és ötödik napra az értékek normalizálódtak.

4.2.3. Teljes vér viszkozitás

A 90 s^{-1} sebesség-gradiensnél mért *teljes vér viszkozitás* (TVV) a műtéti periódus alatt változó, de nem szignifikáns mértékben mutatott növekedést. A TVV az első posztoperatív napra minden kísérleti csoportban emelkedett, a hűtött Áloperált és a két Ischaemia-Reperfusio csoportban a kiindulási értékekhez képest szignifikáns mértékben. Az első posztoperatív napon a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoport mutatta a legmagasabb viszkozitás értékeket. A második napra csökkenés látszott, további csökkenő tendenciával az ötödik posztoperatív napig, hasonló irányú haematocrit-változásokkal kísértén.

A 40%-os haematocritra való korrekcióval kapott teljes vér viszkozitás értékek (TVV_{40%}) a posztoperatív napokon enyhe emelkedést mutattak a nem-hűtött Áloperált csoport kivételével. A legkifejezettebb emelkedés a két

Ischaemia-Reperfusio csoportban volt. A legmagasabb értékeket a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban találtuk az ötödik posztoperatív napon.

4.2.4. Plazma viszkozitás

A relatív homogenitás, mely a négy vizsgálati csoport *plazma viszkozitás* (PV) alapértékeinél megfigyelhető volt, a 3 órás ischaemiának megfelelő periódus végére eltűnt.

A *nem hűtött Áloperált csoportban* a plazma viszkozitás enyhén emelkedett a műtéti periódus alatt, a legmagasabb értékeket az első posztoperatív napra érte el. A *hűtött Áloperált csoport* szintén mérsékelt plazma viszkozitás emelkedést mutatott a műtéti periódus alatt. Az első posztoperatív napon megfigyelhető emelkedés után csökkent a plazma viszkozitás, majd az ötödik posztoperatív napra ismét szignifikánsan emelkedett az alapértékekhez és a nem hűtött Áloperált csoporthoz képest.

A *nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* az első posztoperatív napon jelentkező plazma viszkozitás emelkedést követően enyhe csökkenés látszott a második-harmadik napon, majd a negyedik-ötödik napon ismét emelkedés mutatkozott. A *hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* a 3 órás ischaemia után az alapértékekhez viszonyítva szignifikáns emelkedés látszott. A posztoperatív napokon jelentős mértékű plazma viszkozitás emelkedés volt megfigyelhető, a legmagasabb értékeket ebben a csoportban mértük az első és a harmadik posztoperatív napon.

4.2.5. Fibrinogén koncentráció

A műtéti periódus alatt nem találtunk jelentős változást a *fibrinogén koncentrációban*. Az első posztoperatív naptól szembetűnő növekedés látszott mind a négy kísérleti csoportban. A legnagyobb arányú fibrinogén koncentráció növekedés a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban látszott az első és a második posztoperatív nap között.

4.2.6. Haematologiai paraméterek

A *vörösvérsejt szám* minden kísérleti csoportban hasonlóan emelkedett az első posztoperatív napra, majd mérsékelt csökkenést mutatott a további posztoperatív napokon. A *haemoglobin szint* és a *haematocrit* a vörösvérsejt számmal párhuzamosan változott. Az ötödik posztoperatív napon az alapértékhez képest szignifikánsan alacsonyabb haematocrit értéket mértünk a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban. A vörösvérsejtek minőségi paraméterei nem mutattak jelentős változást.

A *fehérvérsejt szám* az első posztoperatív napra szignifikánsan emelkedett minden csoportban, majd a második naptól csökkenő tendenciát mutatott. Az Áloperált csoportokban a csökkenés (a normalizálódás irányába) gyorsabb volt. A teljes fehérvérsejt számon belül a granulocyta-monocyta arány 85-90%-os volt minden csoportban. A második és ötödik posztoperatív nap között a fehérvérsejt szám a kiindulási értékhez képest magasabb volt -a jelzett csökkenő tendencia mellett-, de a két Ischaemia-Reperfusio csoportban szignifikánsan nagyobb fehérvérsejt számot mértünk az ötödik posztoperatív napig.

A *thrombocyta szám* mérsékelt csökkenést mutatott a műtéti periódus alatt, majd az első posztoperatív napon tapasztalt kismértékű emelkedést követően a második napra minden csoportban csökkent. Az ötödik napon azonban a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban viszonylag magas thrombocyta számot találtunk. Az *átlagos thrombocyta térfogat* nem változott jelentősen.

4.2.7. A coagulációs faktorok (PI, APTI, TI) változásai

A *prothrombin idő* (PI) a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban az alapértékekhez képest viszonylag hosszú volt a reperfusio első órájában (átlagosan 10-12 másodperc), majd a harmadik és a negyedik posztoperatív napon jelentősen megnőtt ($16,12 \pm 4,98$ illetve $18,02 \pm 6,25$ s). A második-harmadik napon a nem hűtött Áloperált csoportban is hosszabb PI volt mérhető.

Az *aktivált parciális thromboplastin idő* (APTI) minden kísérleti csoportban mérsékelten megnyúlt az első posztoperatív napra, majd az Ischaemia-Reperfusio csoportokban további növekedést mutatott. Az APTI legnagyobb megnyúlását a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban a második posztoperatív napon mértük ($53,15 \pm 13,18$ s), ami szignifikánsnak bizonyult az alapértékhez, valamint az azonos napi nem hűtött Áloperált és nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoport értékeihez képest. A nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban hasonló, de kisebb mértékű emelkedés látszott, amelynek csúcsa a negyedik posztoperatív napra esett ($42,17 \pm 7,82$ s).

A *thrombin idő* (TI [s]) alig változott a műtéti periódus alatt. Az első és a második posztoperatív napon nem szignifikáns emelkedés mutatkozott a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban, míg a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban csak a második posztoperatív napon jelentkezett mérsékelt thrombin idő növekedés.

4.2.8. Összfehérje- és albumin szint változások

Az *összfehérje* és az *albumin szint* minden csoportban hasonlóan változott: az első posztoperatív napra csökkent, azután a következő napokban nagyrészt rendeződött. Az albumin szint mindkét Ischaemia-Reperfusió csoportban az első és a negyedik posztoperatív nap között alacsonyabb volt, de a változás nem volt szignifikáns.

4.2.9. A kirekesztett végtagban lévő vér tulajdonságai

A 3 órás ischaemia leteltével -közvetlenül az érleszorítás oldását megelőzően- a kirekesztett végtag vena femoralisából vett ún. lokális vérmintákban meghatározott *relatív sejt-tranzitidő* (RCTT) a nem hűtött kirekesztett végtagban volt nagyobb, mely szignifikánsan különbözött a hűtött végtagból vett mintáktól. A nem hűtött kirekesztett végtagból vett vérminták magasabb RCTT értékei az alapértékhez képest és az érleszorítás oldását

követően közvetlenül vett szisztémás vérminták értékeihez képest is szignifikánsan különböztek.

A kirekesztett végtagból vett vérmintákban a *vörösvérsejt szám* jelentősen nagyobb volt az alapértékeknél, valamint a reperfusio kezdetén vett szisztémás vérmintákhoz viszonyítva. A *haematocrit* hasonló változást mutatott mindkét Ischaemia-Reperfusio csoportban. Szignifikáns különbséget találtunk az alapértékekhez és a 3 órás szisztémás mintákhoz képest. A kirekesztett vérből vett mintákat összehasonlítva a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban szignifikánsan magasabb értékeket mértünk, mint a hűtött csoportban.

A *teljes vér viszkozitás* a kirekesztett vérből vett mintákban emelkedett, főként a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban. A hűtött és nem hűtött csoport között szignifikáns különbség volt, mely a 40%-os haematocritra való korrekciót követően is megmaradt. A hűtött csoport kirekesztett vérének TVV értékei szignifikánsan magasabbak voltak az alapértékekhez képest.

A *plazma viszkozitás* nem mutatott szignifikáns változást, de a kirekesztett végtagból vett mintákban az alapértékekhez képest megemelkedett.

A *fibrinogén koncentráció* a kirekesztett mintákban kismértékben nőtt az alapértékekhez képest. A kirekesztett vérminták közül a hűtött csoport értékei szignifikánsan nagyobbak voltak a nem hűtött csoporthoz képest. Az *összfehérje- és albumin szint* mindkét csoportban hasonlóan, de nem szignifikáns mértékben csökkent a kiindulási értékhez képest.

A *fehérvérsejt szám* mindkét Ischaemia-Reperfusio csoportban emelkedett az alapmintákhoz képest, a hűtött ischaemia-reperfusió csoportban a változás szignifikánsnak tekinthető.

A *thrombocyta szám* nagymértékben csökkent a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoport kirekesztett (lokális) vérmintáiban. A változás szignifikánsnak tekinthető összehasonlítva a kiinduló értékkel, valamint a reperfusio kezdetén a szisztémás vérből nyert eredménnyel, továbbá a hűtött csoport kirekesztett véréből vett mintával. A hűtött Ischaemia-Reperfusio

csoporthoz képest kisebb thrombocytaszám-csökkenés látszott a lokális vérben, bár ez is szignifikáns volt az alapértékhez és a szisztémás vérhez képest egyaránt.

A *coagulációs faktorok a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* magasabb értékeket mutattak a kirekesztett vérből vett mintákban, míg a *hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* a változások különbözőek voltak. A prothrombin idő az alaphoz képest mérsékelten nőtt a kirekesztett vérmintában, de a 3 órás szisztémás mintákban továbbra is emelkedett értékeket mértünk. Az aktivált parciális thromboplastin idő jelentősebben, de nem kóros mértékben nőtt a lokális vérmintákban. A thrombin idő pedig a kirekesztett mintákban volt alacsonyabb az alapértékekhez és a 3 órás szisztémás mintához képest. Az eltérések nem voltak szignifikánsak.

4.2.10. A szövettani vizsgálatok eredményei

A *nem hűtött Áloperált csoportban* az izomrostok mérsékelt fellazulásán kívül nem látszott elváltozás a 4 órás reperfúziós periódusnak megfelelő időszak végén vett szövetmintákban.

A *hűtött Áloperált csoportban* ezzel szemben focalis myocytolysis és intracytoplasmaticus vacuolisatio látszott. Az ötödik posztoperatív napon vett mintákban mindkét áloperált csoport metszetei normál szövettani képet mutattak.

A *nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* a reperfúzió 4. órájában vett izombiopsziák szövettani képe gócos eosinophiliát és kezdődő leukocytainfiltrációt mutatott.

A *hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban* mindössze az izomrostok finom felrostozódása és hypertrophiás sejtmagok megjelenése volt jellemző. Az ötödik posztoperatív napon vett mintákban a nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban kifejezett mértékű leukocytainfiltrációt találtunk az izomrostok eosinophiliájával, néhány metszetben thrombotisált erek és összezsapzódott vörösvérsejtek is látszottak. A hűtött csoportban a hypertrophiás sejtmagok arányának növekedése látszott kifejezett gyulladásos jelek nélkül.

Az izombiopsziákból készített szövettani metszeteken mért *capillaris átmérők* a nem hűtött Áloperált csoportban a reperfusio 4. órájában vett mintákon alig különböztek az ötödik posztoperatív napon kapott értékektől. A hűtött Áloperált csoportban nagyobb capillaris átmérőket mértünk mindkét időpontban. A nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban az ötödik napon is viszonylag nagyobb capillaris átmérőket találtunk, melyek szignifikánsan különböztek a nem hűtött Áloperált csoport értékeitől. A legnagyobb capillaris átmérőket a hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban találtuk a reperfusio 4. órájában.

A vizsgált paraméterek változásának összefoglalása

Az egyes paramétereket információtartalmuknak, jelző értéküknek megfelelően négy fő kategóriába lehet összefoglalni:

(1.) A vizsgált laboratóriumi paraméterek közül *nem változott jelentősen* az átlagos vörösvérsejt térfogat (MCV), átlagos haemoglobin tartalom és koncentráció (MCH, MCHC).

(2.) *Mérsékelt, minden csoportra közel egyforma mértékben* jellemző változást mutatott a vörösvérsejtszám, a haemoglobin, a thrombocytaszám és az összfehérje-szint. A hűtött és nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportban nagyobb mértékben változott a prothrombin idő, a thrombin idő és az albumin-szint.

(3.) *Minden csoportban jelentős* változást mutatott a fehérvérsejt szám (ezen belül is a granulocytá+monocytá szám) és a haematocrit érték.

(4.) *Az ischaemia-reperfusió során* változásokat mutatott a teljes vér- és plazma viszkozitás, valamint a fibrinogén szint. A karakterisztikus változásokon belül a *hűtött és nem hűtött Ischaemia-Reperfusio csoportok között jelentős és szignifikáns különbségeket* mutatott a vörösvérsejt deformabilitást jellemző relatív sejt-tranzitidő paraméter (RCTT), valamint az aktivált parciális thromboplastin idő (APTI). A nem laboratóriumi paraméterek közül a szöveti nyomás és a szövettani metszeteken elemzett capillaris átmérők vizsgálata is szignifikáns mértékű eltéréseket mutatott.

A műtétek során is fellépő reperfúziós károsodás kísérletes körülmények között jól modellezhető és számos klinikai, laboratóriumi paraméterrel jól monitorozható. A bemutatott egyszerű és ismételhető kísérletes modellekben kapott eredmények és tapasztalatok alapján kijelenthető, hogy a haemorheológiai paraméterek és a coagulációs faktorok jellegzetes változásokat mutattak, alkalmasnak tűnnek az ischaemia-reperfusio hatásának kimutatására és követésére, valamint a hűtés kérdésének további tanulmányozására.

A kísérleti modellben vizsgált paraméterek változásainak és a fizikai viszonyoknak egy része az ischaemia-reperfusio tekintetében, más része az amputációknál felmerült kérdések megválaszolásában is segíthet. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a hűtés nem feltétlenül jelent előnyt, különösen a kirekesztett végtagban lévő vér ischaemia idején kialakuló összetétele és a rheológiájára vonatkozó faktorok szempontjából. Ezek a tényezők a test távolabbi szöveteire, szerveire is hatással lehetnek a reperfusio során. A vér coagulációs paraméterei is jelentős romlást mutathatnak, mely úgy tűnik, hogy hűtés esetén kifejezettebb. Kísérletünkben az izomrekeszekben mért szöveti nyomás is a hűtött Ischaemia-Reperfúziós csoportban emelkedett nagyobb mértékben.

A klinikai tapasztalatok is azt mutatják, hogy az első néhány – különösen az első három – posztoperatív nap igen kritikus a szövődmények szempontjából. A kísérletben talált paraméterek karakterisztikus változásai is az első három posztoperatív napon jelentkeztek.

Kísérletes modelleinkben a végtag lokális hűtése a legtöbb vizsgált paraméter tekintetében nem jelentett előnyt. Ezek az eredmények is megerősítik a hűtési optimum meghatározásának sürgető igényét, melynek vizsgálatára további kísérletek végzése, kiegészítő módszerek alkalmazása szükséges.

5. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK ÖSSZEGLZÉSE

Az értekezésben bemutatott legfontosabb eredmények és következtetések az alábbiakban foglalhatóak össze:

1. *Irodalmi adatok és saját klinikai tapasztalatok* alapján összegeztük a *részlegesen amputálódott végtagok ischaemia-reperfusió történéseit* az első ellátástól a mütéti kezelésen át a funkciók helyreállításának követéséig. Ez az átfogó értékelés adta meg a kísérletes munka alapját és a kutatások tervezését, a klinikusokat legjobban foglalkoztató *jelző értékű vizsgálómódszerek* meghatározásának igényével.
2. A *traumás végtag sérülések kapcsán* összegyűlt klinikai tapasztalatok alapján felmerült kérdések vizsgálatára, az *ischaemia-reperfusio* pathophysiologiai történéseinek tanulmányozására *két állatkísérletes modellt dolgoztunk ki*.
3. A *patkányokon végzett kísérletben* a Pentobarbital anaesthesia általános hatásain túl a *két órás hátsó végtagi ischaemia-reperfusio szisztémás hemodinamikai és sav-bázis eltéréseket idézett elő a reperfusio első órájában, számottevő arterio-venosus pH különbségeket is mutatva*. A restitúcióhoz a reperfusio első órája nem volt elegendő, bár lassan megindult a *respiratorikus kompenzáció* a pO_2 értékek növekedésével és a pCO_2 fokozatos csökkenésével.
4. Keverék kutyákon a *három órás hátsó végtagi ischaemia-reperfusio lokális és szisztémás hatásainak vizsgálatára kidolgozott kísérletes modellben a lágyrészek és az erek kirekesztése egymástól függetlenül történt*, így a végtagot ellátó főéren keresztül történő „vascularis reperfusio” hatásának elemzésére és a kirekesztett végtagban lévő vér összetételének vizsgálatára volt lehetőségünk, szemben a tourniquet-modellekkel.
5. A *keverék kutyákon végzett kísérletben a három órás ischaemia és az azt követő reperfusio karakterisztikus és szignifikáns változásokat idézett elő*

a szisztémás keringésben számos haemorheologiai és haemostaseologiai paraméterben, míg a legtöbb haematologiai paraméter nem mutatott specifikus eltéréseket.

Az első három posztoperatív napon jelző értékű változásokat mutatott a vörösvérsejt deformabilitás és az aktivált parciális thromboplastin idő.

A nem laboratóriumi paraméterek közül jelző értékű volt a lábszár elülső izomrekeszében intraoperatíván mért szöveti nyomás.

6. *A keverék kutyákon végzett kísérletben a normothermián kirekesztett végtagban lévő, ún. lokális vér rheologiailag jelentősen rosszabb minőségű volt a szisztémás keringésben lévő vérnél. A reperfusio kezdetén, a kirekesztett végtagból kikerülő vér beáramlásával a változások egy része megfigyelhető maradt a szisztémás keringésben is.*
7. *A lokális hűtés (hypothermia) az ischaemia-reperfusio által okozott specifikus haemorheologiai és haemostaseologiai változásokat potenciózhatja, jelentős romlást idézve elő a vörösvérsejt deformabilitásban, a teljes vér viszkozitásban és az aktivált parciális thromboplastin időben a reperfusio első órájában és a korai posztoperatív időszakban.*
8. *A keringésből kirekesztett végtag viszonylatában a hűtés paradoxona továbbra is fennáll, hatásosságának kérdése még tisztázásra vár. A nem kontrollált hűtés nagyobb figyelmet és körültekintést igényel, hiszen növelheti az ischaemia-reperfusio által okozott károsodások mértékét és a komplex pathophysiologiai történések, valamint az aktuális klinikai állapot függvényében jelentősen befolyásolhatja a kimenetelt. A teljesen vagy részlegesen amputálódott végtagok replantációjánál mind az amputátumok szállításánál, mind a műtét alatt használt nem optimális mértékű hűtés csökkentheti a szövetek túlélésének esélyét.*

Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények és könyvfejezetek

1. László Gy., **Szokoly M.** Compartment syndromák és oxyológiai vonatkozásai. Magyar Mentésügy 1985;5:132-135.
2. **Szokoly M.** Kézsebészeti alapismeretek. Magyar Alapellátási Archívum (Archives of Hungarian Primary Health Care) 1999;2:379-384.
3. **Szokoly M.** Katasztrófákról általában. Első intézkedések a katasztrófa helyszínén. Magyar Alapellátási Archívum (Archives of Hungarian Primary Health Care) 2000;3:229-237.
4. Bencze B., **Szokoly M.** Sérültellátás. In: Góbl G. (szerk.): Oxiológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2001. pp. 501-509.
5. **Szokoly M.**, Gorove L. A súlyos sérültek praehospitalis ellátása. In: Balogh S., Morva L. (szerk.): A Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete – Alapszintű Sürgősségi Ellátási Munkacsoport. 25 éves jubileumi könyv. Aftalion, Szeged, 2003. pp. 207-262.
6. **Szokoly M.**, László Gy. A kompressziós tűződrót-rendszer. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2002;45:227-232.
7. Németh N., **Szokoly M.**, Ács G., Bráth E., Lesznyák T., Furka I., Mikó I. Systemic and regional hemorheological consequences of warm and cold hind limb ischemia-reperfusion in a canine model. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2004;30:133-145. **IF: 0,630**
8. **Szokoly M.**, Németh N., Bráth E., Ács G., Hamar J., Mikó I., Furka I. Kísérletes „funkcionális amputációs modell” lehetősége az ischaemia-reperfusio tükrében. Magy. Seb. 2005;58:138-143.
9. **Szokoly M.**, Németh N., Hamar J., Furka I., Mikó I. Early systemic effects of hind limb ischemia-reperfusion on hemodynamics and acid-base balance in the rat. Microsurgery 2006;26:585-589. **IF: 0,757**

Az értekezéssel összefüggő egyéb in extenso közlemények

1. Nemes Gy., **Szokoly M.** A közlekedési balesetek körülményeinek és biomechanikájának ismerete, mint fontos tényező a diagnosztikai hibák elkerülésében. Magyar Mentésügy 1984;4:163-169.

2. **Szokoly M.** Az amputátumok szállítása. Magyar Mentésügy 2000;20:13-14.
3. Németh N., Lesznyák T., **Szokoly M.**, Bráth E., Pető K., Szabó Gy., Gulyás A., Kiss F., Imre S., Furka I., Mikó I. A haemorheologiai vizsgálatok jelentősége kísérletes végtagi ischaemia-reperfüziós károsodások kapcsán. Magy. Seb. 2005;58:144-147.
4. **Németh N.**, Lesznyák T., Szokoly M., Furka I., Mikó I. Allopurinol prevents erythrocyte deformability impairing but not the hematological alterations after limb ischemia-reperfusion in rats. J. Invest. Surg. 2006;19:47-56. **IF: 0,857**

Egyéb in extenso közlemények

1. László Gy., **Szokoly M.**, Belicza M., Göndöcs Zs. A végtagtörésekhez társuló perifériás keringési zavarok. Magyar Mentésügy 1989;9:61-64.
2. **Szokoly M.** Az oxyológia kézsebészeti vonatkozásai. Magyar Mentésügy 1994;14:1-7.
3. Verebélyi T., **Szokoly M.** Húsz évünk húsz percben. Magyar Mentésügy 1998;18:42-44.
4. **Szokoly M.** A radiocarpalis instabilitás utóvizsgálata, subtotálisan amputált kéz esetében. Magyar Mentésügy 1998;18:63-65.
5. **Szokoly M.** A Trauma score. Magyar Mentésügy 2000;20:35-36.
6. **Szokoly M.** A koponya és nyaki gerincsérültek helyszíni ellátása. Magyar Alapellátási Archívum (Archives of Hungarian Primary Health Care) 2002;5:139-145.
7. **Szokoly M.** Sebellátás az alapellátás gyakorlatában. Magyar Alapellátási Archívum (Archives of Hungarian Primary Health Care) 2002;5:177-185.

Egyéb Könyvfejezetek

1. Gorove L., Szegeczky D., **Szokoly M.** Polytraumatizáltak és súlyos sérültek helyszíni ellátása. In: Göbl G. (szerk.): Oxiológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2001. pp.511-526.

Megjelent in extenso közlemények impakt faktora összesen: 2,244

Köszönetnyilvánítás

Harminc éves orvosi pályafutásomat meghatározta első munkahelyem, ahol Dr. Monszpart László főorvos úr irányítása alatt végeztem az első műtéteimet. Alapossága és szigorú következetessége végigkíséri életemet.

A Mentőkórházban töltött évtizedek alatt Dr. László Gyula főorvos úrral számtalan revascularisációs- és kézműtétet végeztünk. Magyarországon elsőként foglalkoztunk a compartment szindrómával és dolgoztunk ki műtéti megoldást annak kezelésére. Első tudományos előadásaim és publikációim az ő segítségével készültek. Műhelymunkánk eredményeként fejlesztettük ki a kompressziós tűződrót-rendszert. Segítőkész, baráti kapcsolatunk életre szóló hatást gyakorolt tevékenységemre.

Osztályvezető főorvosi kinevezésem után barátaim, kollégáim segítettek szakmai céljaim elérésében. Hálával gondolok Dr. Göbl Gáborra, Dr. Tury Peregrinre, Dr. Verebélyi Tiborra, Dr. Gorove Lászlóra, Dr. Szébeny Miklósrá és a többiekre. Dr. Gamal E. Mohamed barátom biztatása sokat jelentett számomra.

Különleges szerencsének tartom, hogy megismerhettem Prof. Dr. Furka Istvánt, aki lehetővé tette, hogy a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Sebészeti Műtéttani Tanszékén Ph.D. kutatásaimat elkezdjem. A hat év alatt atyai jóbarátként adott tanácsokat és ötleteket egy-egy kiforratlan elképzelésemhez.

Hasonlóan szeretetteljes bánásmódban részesített Prof. Dr. Mikó Irén. Kettejük irányítása alatt bontakozott ki a Ph.D. értekezés tárgyát képező gondolat- és kísérletsorozat. Ők tették lehetővé, hogy a kutatás mellett az oktatásba is bekapcsolódhassak.

Messzemenő készségéért és segítségéért külön hálával tartozom Dr. Németh Norbert adjunktus úrnak, akivel több hazai és külföldi kongresszuson ismertettük közös kutatásaink eredményeit. Az együtt végzett munka szorosra fűzte barátságunkat is.

Példamutató volt számomra Dr. Pető Katalin, Dr. Bráth Endre, Dr. Lesznyák Tamás, valamint Dr. Sefcsik István főállatorvos úr több mint kollegiális segítsége és barátsága.

Köszönettel tartozom a Sebészeti Műtéttani Tanszék összes dolgozójának, akik mindig segítőkész szeretettel támogattak.

Az Országos Baleseti és Sürgősségi Intézet főigazgatója, Dr. Szita János elegendő időt biztosított számomra a kutatáshoz, a kísérletekhez és az oktatáshoz, amelyért ezúton is köszönetet mondok.

Hálás köszönettel és nagyrabecsüléssel gondolok Prof. Dr. Hamar Jánosra, aki az Intézet Kísérleti Laboratóriumában lehetővé tette a kisállat-kísérletek elvégzését, mely alapjául szolgálhatott néhány tudományos közleményemnek.

Ugyancsak köszönet illeti az Intézet kollektíváját, elsősorban Prof. Dr. Renner Antalt, szakmai támogatásáért és barátságáért, Dr. Pestessy József főorvos urat értékes útmutatásaiért.

Dr. Aradi Petra önzetlen baráti és technikai segítsége, jótanácsai nélkülözhetetlenek voltak számomra.

Külföldi és hazai kollaborációs partnereimet, akik segítsége sokat jelentett munkám elkészítésénél, szintén köszönet illeti.

Hálás szeretettel gondolok szüleimre, akiket korán elveszítettem. Családom megértő támogatása, türelme és állandó szeretete segített a Ph.D. értekezés elkészítésében és az ehhez vezető nehéz, de szép úton.