

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az ozmotikus gradiens vörösvérsejt deformabilitás faji
különbségei és metabolikus befolyásoló tényezői**

Varga Ádám

Témavezető: Prof. Dr. Németh Norbert



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	3
1. BEVEZETÉS	4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
2.1. Haemorheologiai paraméterek.....	6
2.1.1. Vér és plazma viszkozitás	6
2.1.2. Vörösvérsejt aggregatio.....	7
2.1.3. Vörösvérsejt deformabilitás	10
2.1.4. Ozmotikus gradiens ektacytometria (Osmoscan).....	13
2.2. Komparatív és kísérletes haemorheologia.....	15
3. CÉLKITŰZÉSEK	18
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	19
4.1. A VÖRÖSVÉRSEJTEK OZMOTIKUS GRADIENS DEFORMABILITÁSÁNAK FAJOK KÖZTI VÁLTOZATOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA	19
4.1.1. Önkéntes résztvevők.....	19
4.1.2. Kísérleti állatok	19
4.1.3. Mintavétel.....	19
4.2. LOKÁLIS ÉS SZISZTÉMÁS MICRO-RHEOLOGIAI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES VÉKONYBÉL ANASTOMOSIS KÉSZÍTÉSE SORÁN.....	20
4.2.1. Kísérleti állatok	20
4.2.2. Műtéti protokoll.....	20
4.2.3. Mintavétel protokoll	22
4.3. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK	23
4.3.1. Haematologiai paraméterek.....	23
4.3.2. Micro-rheologiai paraméterek	24
4.3.3. Véggáz, sav-bázis paraméterek, metabolitok és elektrolitok.....	28
4.4. STATISZTIKAI ANALÍZIS	29
5. EREDMÉNYEK	30
5.1. A VÖRÖSVÉRSEJTEK OZMOTIKUS GRADIENS DEFORMABILITÁSÁNAK FAJOK KÖZTI VÁLTOZATOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA	30
5.1.1. Haematologiai paraméterek.....	30
5.1.2. Vörösvérsejt deformabilitás	33
5.1.3. Ozmotikus gradiens deformabilitás.....	35
5.1.4. A paraméterek korrelációja	43

5.2. LOKÁLIS ÉS SZISZTÉMÁS MICRO-RHEOLOGIAI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES	
VÉKONYBÉL ANASTOMOSIS KÉSZÍTÉSE SORÁN.....	43
5.2.1. Haematologiai paraméterek.....	43
5.2.2. Vörösvérsejt deformabilitás	45
5.2.3. Ozmotikus gradiens deformabilitás.....	46
5.2.4. Vörösvérsejt aggregatio.....	49
5.2.5. Vércső, sav-bázis és metabolikus paraméterek.....	49
6. MEGBESZÉLÉS.....	53
6.1. A VÖRÖSVÉRSEJTEK OZMOTIKUS GRADIENS DEFORMABILITÁSÁNAK FAJOK KÖZTI	
VÁLTOZATOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA.....	53
6.2. LOKÁLIS ÉS SZISZTÉMÁS MICRO-RHEOLOGIAI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES	
VÉKONYBÉL ANASTOMOSIS KÉSZÍTÉSE SORÁN.....	57
7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	61
8. ÖSSZEFOGLALÁS.....	62
9. SUMMARY	63
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	64
10.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	64
10.2. Hitelesített publikációs lista	80
11. TÁRGYSZAVAK.....	83
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	84
13. FÜGGELÉK.....	85

Rövidítések jegyzéke

AI: aggregációs index

EI hyper: a magas ozmolalítású környezetben a maximális elongációs index fele

EI max: az alacsony ozmolalítású környezetben a maximális elongációs index

EI min: az alacsony ozmolalítású környezetben a minimális elongációs index

EI: elongációs index

EI_{max}: maximális elongációs index

Fvs: fehérvérsejt

Hgb: haemoglobin

HR: szívfrekvencia

Htc: haematocrit

MCH: átlagos vörösvérsejt (corpuscularis) haemoglobin tartalom

MCHC: átlagos vörösvérsejt (corpuscularis) haemoglobin koncentráció

MCV: átlagos vörösvérsejt (corpuscularis) térfogat

O (EI max): EI max-hoz tartozó ozmolalítás érték

O hyper: EI hyper-hez tartozó ozmolalítás érték

O min: EI min-hez tartozó ozmolalítás érték

PVP: polivinil-pirrolidon

SIADH: syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone

SS_{1/2}: maximális elongációs index feléhez tartozó nyírófeszültség

Thr: thrombocyta

Vvs: vörösvérsejt

*„Ahhoz, hogy meglássam, hinnem kell benne, hogy létezik.”
(Ralph Hodgson, 1871–1962)*

1. BEVEZETÉS

A haemorheologia a vér áramlási jellegzetességeinek tanulmányozásával foglalkozó tudományág.^{1,2} Kiemelten vizsgált paraméterek a vér és a plazma viszkozitása, a vörösvérsejtek deformabilitása és aggregációs készségük.^{1,3-9} A viszkozitás emelkedése rontja a vér fluiditását, az áramlási ellenállás fokozódásához vezet, növelheti a szív munkaterhelését, ugyanakkor az alacsonyabb viszkozitás is elégtelen szöveti perfúzióhoz vezethet.^{5,9} A vörösvérsejtek deformálhatósága, egy másik döntő fontosságú tényező, amely a sejtek azon képességét írja le, hogy miként képesek passzív módon alakot változtatni nyíró- és nyomóerők hatására, miközben áthaladnak a szűk capillarison.^{5,10-15} Másik fontos micro-rheológiai tényező a vörösvérsejtek aggregatiója, azaz reverzibilis összekapcsolódási készsége, amely befolyásolhatja a véráramlás dinamikáját, különösen alacsony sebesség-gradiens mellett.^{16,17}

Az elmúlt évtizedekben a haemorheológiai kutatások jelentősen bővültek az újabb mérőmódszerek megjelenésének köszönhetően.¹⁸ Ez a bővülő kutatási terület értékes betekintést nyújtott abba, hogy a kóros folyamatok miként befolyásolják a véráramlást, különös tekintettel a vörösvérsejtek micro-rheológiáját illetően. A haemorheológiai paraméterek kóros változásait tárták fel számos cardiovascularis kórképben, metabolikus és haematológiai betegségekben, de gyulladásos kórképek, sepsis, ischaemia-reperfusio, daganatos betegségek szintén jelentős micro-rheológiai és microcirculációs változásokkal jellemezhető.^{1,19-30}

Különböző mérési technikák alkalmazásával - a viszkozimetriától kezdve a fejlett képalkotó és molekuláris elemzésig - nemcsak a véráramlás makroszkopikus tulajdonságait, hanem a vérsejtek és a plazma közötti mikroszkopikus kölcsönhatások is képesek vizsgálhatókká váltak.^{16,31-34}

A micro-rheologiai paraméterek közül a vörösvérsejt deformabilitás egy érdekes aspektusa az ozmotikus változásokkal együtt járó, ún. ozmotikus gradiens deformabilitás vizsgálata („osmoscan”), amelyre az újabb mérőmódszerek közül az ektacytometria lehetőséget ad. Annak ellenére, hogy a keringésben széles tartományban éri a vörösvérsejteket az ozmolalitás változás hatása, ez a paraméter még kevéssé vizsgált, hiszen csak néhány laboratóriumban van meg a módszertani háttér ennek tanulmányozására.

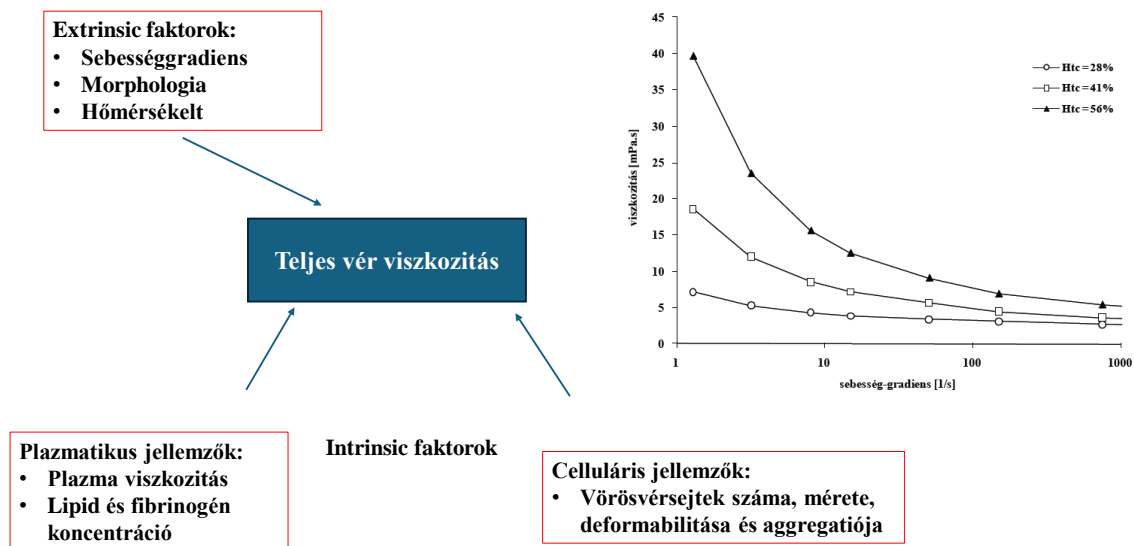
Különösen érdekes e paraméter fajok közötti vizsgálata is, hiszen a vörösvérsejtek micro-rheologiai paramétereit a sejtek mérete, alakja, denzitása, viszkoelasztikus, biomechanikai tulajdonságai együttesen befolyásolják, és ismert ezekről a faktorokról, hogy széles körül heterogenitást mutatnak a fajok között az emberhez viszonyítva. Az orvosbiológiai kutatásokba is bevont állatfajok vonatkozásában a komparatív haemorheológiának fontos jelentősége van az eredmények extrapolálhatósága, értékelése és értelmezése tekintetében, a klinikai hasznosíthatóság szempontjából is. Ugyancsak kevéssé ismert vetület a metabolikus változók micro-rheologiai paraméterekre kifejtett hatása. Kutatómunkánk során ezen kérdések tisztázását tűztük ki célul.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Haemorheológiai paraméterek

2.1.1. Vér és plazma viszkozitás

A vér nem-newtoni folyadék, viszkozitását az áramlási sebességgradiens befolyásolja: alacsony sebesség-gradiens mellett a vérviszkozitás magasabb.³⁵ A vérviszkozitás meghatározó tényezői között fontos szerepet játszik a plazma viszkozitása („szuszpenziós közeg”), a vörösvérsejtek száma, deformálhatósága és aggregációja. A vér nem-newtoni karakterisztikája erősen haematocrit-függő (1. ábra).³⁶



1. ábra

A teljes vér viszkozitását meghatározó főbb tényezők
(Hardeman és mtsai, 2007 alapján)

Alacsonyabb áramlási sebességnél a vér viszkozitása megnő a tixotróp hatásnak nevezett jelenség miatt, amelyet a vörösvérsejtek aggregációja okoz. Az áramlás felgyorsulásával és a sebesség-gradiens növekedésével a vörösvérsejt aggregátumok elkezdenek szétesni és a sejtek áramlás irányához orientálódnak, magasabb sebesség-gradiensnél ennek megfelelően elnyúlnak. Ez a sejtek deformációs képessége és rugalmas

tulajdonságai miatt következik be, ami a vér viszkoelasztikus jellegét adja.³⁷⁻³⁹ A Maxwell-modell, amelyet gyakran használnak ennek leírására, figyelembe veszi mind a vörösvérsejtek rugalmas deformációját, mind a viszkózus energia disszipációjával járó elmozdulást.⁴⁰

A vérviszkozitás és a haematocrit közötti kapcsolat nem lineáris, hanem exponenciális-jellegű mintát követ.⁴¹ A haematocrit emelkedésével a vér nem-newtoni tulajdonságai is egyre kifejezettebbé válnak, ami nagyobb áramlási ellenálláshoz vezet. Ez az összetett kölcsönhatás rávilágít a haematocrit, a haematocrit/viszkozitás arány és a fluiditás fontosságára a vér áramlási jellemzőinek meghatározásában.^{37,42}

2.1.2. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatioja a vörösvérsejtek reverzibilis összekapcsolódását jelenti, amely alacsony sebesség-gradiens mellett, vagy stasis során.^{43,44} A folyamat kezdetén a vörösvérsejtek pénztekercsre emlékeztető, rouleaux-nak nevezett formákba rendeződnek. Mindez viszonylag gyorsan történik, az egyszerű rouleaux-ok 1-5 másodperc alatt formálódnak (2. ábra).



2. ábra

A vörösvérsejt aggregatio során kialakuló rouleaux,
és nagyobb aggregátumok mikroszkópos képe
(Baskurt és mtsai, 2013)

A nagyobb, összetettebb alakzatú aggregátumok kialakulása hosszabb időt vesz igénybe, jellemzően 10-60 másodpercet, ahogy háromdimenziós mintázatokká szerveződnek, miközben az aggregatiót elősegítő erők dominánsak maradnak. Az antikoagulált vérmintákban ezek az aggregátumok nagyobb klaszterekké vagy gömbökké növekednek, és végül a gravitáció hatására leülepednek, ami az erythrocyta szedimentációs ráta (ESR) vizsgálati alapelve is. Ha az aggregatio gyorsan történik vagy kifejezettebb, akkor a vérsüllyedés, illetve az ESR értékek is nagyobbak lesznek.⁴⁵⁻⁴⁷

Bár az erythrocyták aggregációja mögött meghúzódó pontos mechanizmusok nem teljesen ismertek, az aggregatio kritikus szerepet játszik különböző fiziológiai és patológiai állapotokban.⁴⁸⁻⁵¹ Különösen az emlősfajok - köztük az ember - számos betegségében való fokozódása teszi egyre növekvő kutatási érdeklődés tárgyává.

Az vörösvérsejt aggregatio folyamatának magyarázatára két modell ismert.^{16,48} Az úgynevezett „bridging model” azt sugallja, hogy az aggregatiót makromolekulák, például fibrinogén vagy szintetikus polimerek nem kovalens keresztkötése okozza, amelyek a sejteket egymáshoz kötik, amikor azok egymáshoz közel vannak. Ez a gyenge kötés akkor szakad meg, amikor az aggregatiót szétbontó erők, mint az elektrosztatikus taszítás (vörösvérsejt felszínének negatív töltése miatt), a membrán deformációja és a nyíróerők dominánssá válnak. Valójában az vörösvérsejt-aggregátumok teljesen szétoszlanak, ha a sebesség-gradiens meghaladja a 20-40 s⁻¹ értéket. Ez a modell feltételezi, hogy a folyamathoz a sejt felszínén lévő makromolekulák magas koncentrációja szükséges, mivel ezek a nagy molekulák annak ellenére, hogy nem kötődnek közvetlenül az vörösvérsejt membrán specifikus struktúráihoz, méretük és mennyiségük révén csökkenthetik az elektrosztatikus taszítást és elősegíthetik az aggregatiót.

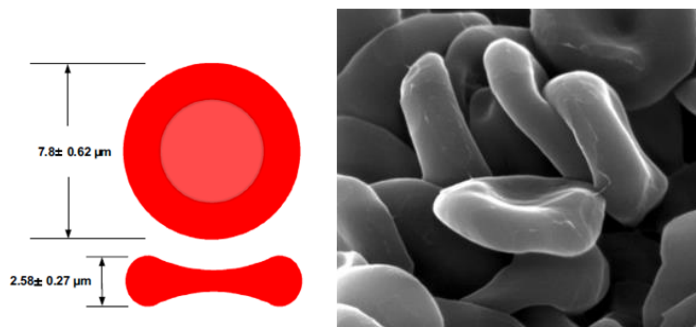
A másik elmélet az vörösvérsejtek glycocalyx-ának, a sejt felszínét borító, szénhidrátban gazdag rétegének a szerepére összpontosít. E modell szerint a plazmában lévő makromolekulák nem tudnak a glycocalyx-on keresztül a sejtmembrán közvetlen közelébe hatolni, így a

sejtfelszín közelében egy makromolekulákban szegény réteg jön létre (depléciós zóna), szemben a plazmában meglévő nagyobb makromolekula koncentrációval. Amikor két vörösvérsejt egymás közelébe kerül, a koncentrációkülönbség miatt ozmotikus gradiens alakul ki, ami így „összeszippantja” a sejteket. Minél magasabb a makromolekulák koncentrációja a plazmában, annál erősebb ez az ozmotikus gradiens, és így annál erősebb az aggregációra való hajlam. Mindkét modell betekintést nyújt az vörösvérsejt aggregatio mechanizmusába, de a folyamat pontos részletei és *in vivo* jelentősége továbbra is aktív kutatási terület.

A vörösvérsejtek bikonkáv discocyta alakja döntő szerepet játszik aggregációs képességükben. Ez az egyedi forma, a két oldalán homorú felületek révén lehetővé teszi, hogy a vörösvérsejtek más vérsejt-formáknál könnyebben érintkezzenek egymással és aggregátumokat képezzenek. Ezzel szemben más vörösvérsejt alakok, mint például az ovalocyták, a spherocyták, az echinocyták és a spheroechinocyták vagy egyáltalán nem, vagy csak nagyon kismértékben képesek aggregációra.

A vörösvérsejtek aggregációjának folyamatát.⁵²⁻⁵⁴ Az egyik legfontosabb a sebesség-gradiens, vagyis a vér áramlási sebessége. Alacsony áramlási sebességű régiókban (pl. postcapillaris venulák) a vörösvérsejtek aggregációja nagyobb valószínűséggel következik be. Egy másik kritikus tényező a plazmában lévő fibrinogén koncentrációja. A magasabb fibrinogén koncentráció fokozza az aggregációt, akárcsak a magasabb haematocrit, amely a nagyobb számban jelen lévő vörösvérsejtek miatt.^{15,51} Emellett a sejtek tulajdonságai, a glycocalyx összetétele, vastagsága is jelentősen befolyásolja az aggregabilitást.

Az aggregatio fokozódása az áramlási ellenállás növekedését okozza, összességében a szöveti perfuziót rontja (3. ábra).



4. ábra

A vörösvérsejtek geometriájának sematikus ábrázolása és elektronmikroszkópos képe
(Quan Guo és mtsai, 2014; Toumey és mtsai, 2011)

A vörösvérsejtek membránja a többi sejthez hasonlóan egy lipid kettősrétegből áll, amely közel 1:1 arányban koleszterinből és foszfolipidekből áll.^{58–61} A koleszterin egyenletesen oszlik el a két réteg között, míg bizonyos foszfolipidek aszimmetrikusan helyezkednek el. A foszfatidil-kolin és a szfingomielin elsősorban a külső lipidrétegben, míg a foszfatidil-etanolamin, a foszfatidil-szerin és a foszfinozítid főként a belső rétegben található. A membrán számos foszfolipid-transzportfehérjét tartalmaz, amelyek közül néhány energiafüggő mechanizmusokon keresztül működik, hogy fenntartsa a foszfolipidek ezen aszimmetrikus eloszlását. Ha a foszfatidil-szerin transzlokálódna a külső rétegbe, az jelezné a makrofágoknak, hogy felismerjék és elpusztítsák a vörösvérsejtet. Ezenkívül a foszfatidil-szerin hozzájárul a membrán mechanikai stabilitásához azáltal, hogy erősíti annak szerkezetét. Több mint 50 transzmembránfehérje van beágyazódva a vörösvérsejtek membránjába. Ezek közé tartoznak olyan transzportfehérjék, mint az aniontranszporter band-3, a víztranszporter aquaporin-1, a glükóz- és L-dehidroaszcorbinsav transzporter GLUT1. A membránban többek között adhéziós molekulák, receptorok, vércsoport antigének és A-D glikoforin komplexek is találhatóak. A sejt felszínén található glycocalyx réteg (5-50 nm) szíalsav reziduumaik nagyban hozzájárulnak ahhoz, hogy a vörösvérsejtek felszíni töltése nettó negatív.

Az emlősök sejttípusai közül a vörösvérsejtek rendelkeznek a legnagyobb fokú deformálhatósággal. Az emlősök, köztük az ember érett vörösvérsejtjei sejtmag nélküliek. Ennek eredményeként a sejt belsejében lévő viszkozitást, vagyis a citoplazma viszkozitását elsősorban az vörösvérsejtben lévő haemoglobin tulajdonságai határozzák meg. Amikor az átlagos corpuscularis haemoglobin koncentráció (MCHC) meghaladja a 37-38 g/dl-t, a sejt belüli viszkozitás meredeken megnő. Ez a viszkozitásnövekedés negatívan befolyásolja a vörösvérsejt deformálhatóságát.^{62,63} Az MCHC, és így a vörösvérsejtek térfogatának szabályozását nagyrészt ATP-függő Na^+ és K^+ transzporterek szabályozzák. Ezzel szemben a halak, kétéltűek, hüllők és madarak vörösvérsejtjei magvasak, jellemzően ovalocytá formák, nem rendelkeznek olyan mértékű deformálhatósággal, mint az emlős erythrocyták.⁶³

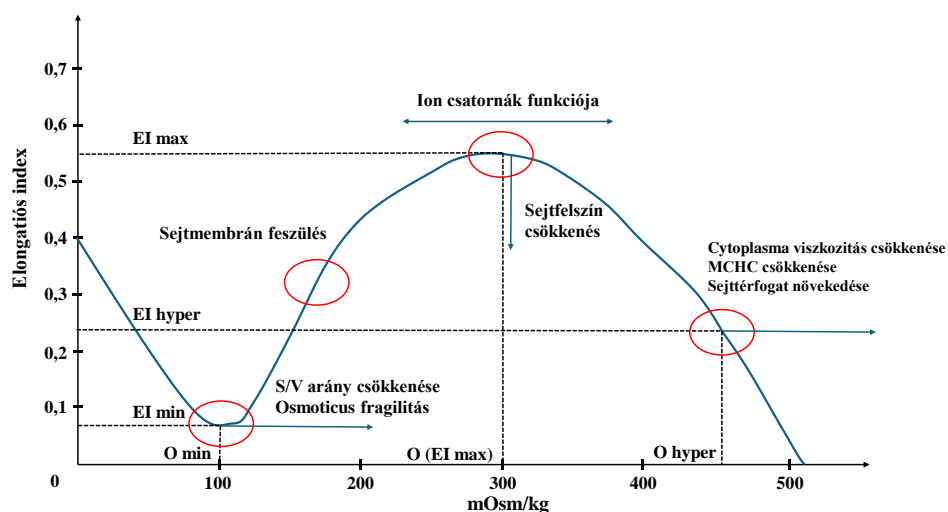
Alacsony vagy közepes sebesség-gradiens esetén a vörösvérsejtek jellemzően megőrzik jellegzetes bikonkáv alakjukat. A sebesség-gradiens növekedésével azonban ezek a sejtek megnyúlnak és ellipszis alakot vesznek fel. A kis erekben, különösen a capillarisekban a sűrűlódás kritikus tényezővé válik, nemcsak az egyes sejtek között, hanem a vörösvérsejtek és az endothelium között is.⁵⁷

Amikor a vörösvérsejtek deformálhatósága csökken és merevebbé válnak, az jelentős problémát jelent a keringési rendszer különböző részein. A nagyobb erekben, ahol az átmérő nagyobb, mint 300 μm , a csökkent deformálhatóság elsősorban a vér viszkozitásának növekedéséhez vezet, ami megnehezíti a vér zavartalan áramlását. A vörösvérsejtek csökkent rugalmasságának legsúlyosabb következményei azonban a microcirculációban jelentkeznek, különösen a 100 μm -nél kisebb átmérőjű erekben. A 3-5 μm átmérőjű micro-capillarisekban a vörösvérsejteknek jelentősen el kell deformálódniuk ahhoz, hogy áthaladjanak.⁶⁴⁻⁶⁸

2.1.4. Ozmotikus gradiens ektacytometria (Osmoscan)

Az ozmotikus gradiens ektacytometria a vörösvérsejtek deformálhatóságát méri kontrollált nyírófeszültség alatt, miközben a közeg ozmolalitását változik. Az eredetileg a hetvenes években tervezett ozmotikus gradiens ektacytometria sok éven át volt a referencia-módszer a vörösvérsejtek deformabilitásának mérésére, de technikai bonyolultsága és a gyakorlatban való alkalmazásának hiánya miatt klinikai célokra nem használták. A LoRRca MaxSis (Mechatronics Instruments BV®, Zwaag, Hollandia) új generációs ektacytométere azonban megbízhatóbb és felhasználóbarátabb eszközzé vált, amely lehetővé teszi a kutatásból a klinikai laboratóriumba történő átültetést, így akár segíthet is vörösvérsejt-membrán rendellenességek diagnosztikai eljárásába való beillesztésébe.^{2,69}

A LoRRca-val végzett ozmotikus gradiens ektacytometriás (osmoscan) mérésekhez 250 µl vért szuszpendálunk 5 ml PVP-oldatban. A módszer az elongációs indexet állandó nyírófeszültség mellett (pl. 30 Pa) méri, miközben a szuszpendáló közeg ozmolalitását változtatjuk. Ezt a vér-PVP szuszpenzió és a 0 és 500 mOsm/kg ozmolalitású PVP-oldat folyamatos adagolásával érhetjük el. Az eredmény az elongációs index – ozmolalitás görbe (5. ábra).^{32,70}

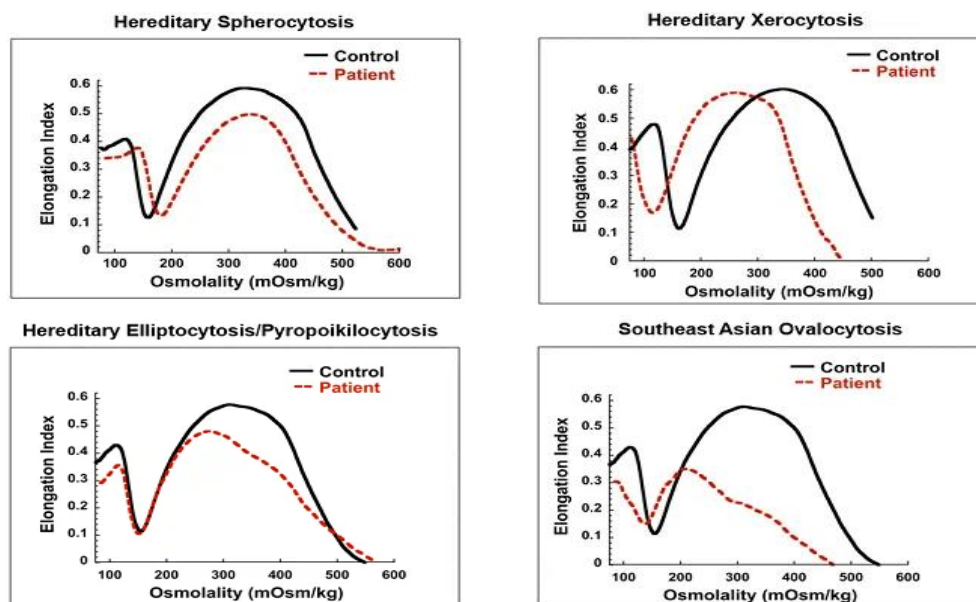


5. ábra

Reprezentatív ozmotikus gradiens ektacytometriás (osmoscan) elongációs index – ozmolalitás görbe és nevezetes pontjai

A görbe hypoozmoláris tartományában lévő elongatiós index érték (EI min) és a hozzá tartozó osmolalitás érték eltolódás jellemzően olyan pathophysiológias esetekben jellemző, mikor a vörösvérsejtek felület-térfogat aránya lecsökken, vagy ezen sejteket ozmotikus sokk éri, így fragilitásuk megnő. Haemolizált vérmintáknál a görbe hypoozmoláris tartománya szintén csökkent értékeket mutat. A görbe maximum pontjának pozíciója az osmolalitás tengelyen a vörösvérsejtekben lévő jelátviteli rendszerek, ioncsatornák funkcióját jellemezheti, míg a csökkent EI max érték (így a csökkent görbe alatti terület is) olyan kórképekre jellemző, ahol a vörösvérsejtek sejt felszíne csökkenést mutat a fiziológias állapothoz képest. A görbe hyperosmoláris tartományát jellemző EI hyper érték és a hozzá tartozó osmolalitás érték emelkedése (így a görbe ezen területének jobbra tolódása) a cytoplasma viszkozitás és az átlagos corpusculáris haemoglobín koncentráció csökkenését, illetve a sejtterefogat növekedését jelzi.

A görbék alakjának, lefutásának és az elongatiós index - osmolalitás tengelyen történő elmozdulásának különféle kórképekben eltérőek lehetnek (6. ábra).^{71,72}



6. ábra

Példák az ektacytometriával észlelhető vörösvérsejtmembrán-rendellenességekre (Da Costa és mtsai, 2016)

Ez a vizsgálat különösen hasznos az öröklött vörösvérsejt-membrán rendellenességek azonosítására, amelyek gyakran a haemolitikus anémia okozói. Segít megkülönböztetni az olyan állapotokat, mint az örökletes spherocytosis, elliptocytosis, piropoikilocytosis, ovalocytosis, stomatocytosis, immun-haemolyticus aneemiák.⁷³⁻⁸¹

2.2. Komparatív és kísérletes haemorheologia

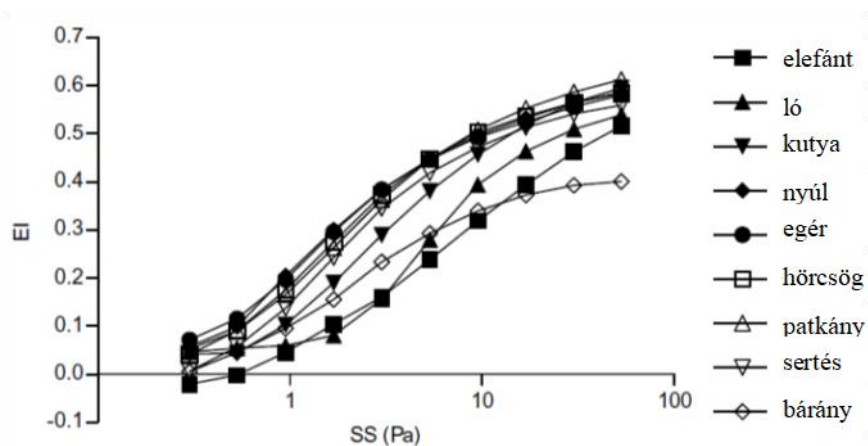
A megfelelően megtervezett állatkísérletek elengedhetetlenek olyan kérdések megválaszolásához, amelyek nem fejthetők meg kizárólag *in vitro* módszerekkel vagy szövettanyészettel segítségével. A szervrendszereken vagy *in vivo* körülményeken végzett komplex vizsgálatok szükségesek a megfelelő információ megszerzéséhez, különösen akkor, ha az eredményeket klinikai relációba kell hozni.

A vörösvérsejtek deformálhatóságának és aggregációjának fajonkénti különbségei miatt jelentős eltérések várhatók a laboratóriumi állatok között. Ezeket a különbségeket figyelembe kell venni a mérési módszerek adaptálásakor és az eljárások standardizálásakor.^{71,82-84} A vérminták kezelésében és előkészítésében a fajok és a nemek közötti különbségek jelentősen befolyásolhatják az eredményeket és azok értelmezését.^{85,86} A vérvétel módja és helye szintén döntő tényező, mivel a vérkeringési rendszerben különböző haemorheológiai tulajdonságok érvényesülnek.^{87,88} Ezen túlmenően a haemorheológiai mérőeszközök érzékenysége és specifikációi, mint például a sejtméret a filtrometriában vagy a közeg viszkozitása az ektacytometriában, fontos szerepet játszanak ezen eltérések kimutatásában.²

Az összehasonlító haemorheológiai kutatások elsősorban a mag nélküli, biconkáv vörösvérsejtekkel rendelkező emlősök közötti különbségekre összpontosítanak. Ezzel szemben a halak, kétéltűek, hüllők és madarak vörösvérsejtjei maggal rendelkeznek, ovális alakúak, és jellemzően nagyobbak, mint az emlősök vörösvérsejtjei. Még az egyes taxonómiai csoportokon

belül is jelentős változatosság figyelhető meg.⁸⁹⁻⁹¹ Különösen érdekes a vörösvérsejtek száma és az átlagos sejttérfigat közötti negatív exponenciális összefüggés.⁹²

Fajspecifikus különbségek vannak a viszkozitás és a haematocrit kapcsolatában is.^{93,94} Ez rámutat arra, hogy a micro-rheologiai tényezők eltérő módon befolyásolják a vér viszkozitását az egyes fajoknál. A vér oxigénszállító kapacitása szorosan összefügg a haematocrit és a viszkozitás kapcsolatával. A haematocrit/viszkozitás arány parabolikus lefutást mutat a haematocrit függvényében ábrázolva, amelynek csúcsa az „optimális haematocritot” jelenti – azt a pontot, ahol a maximális oxigénszállító képesség.^{40,95} Számos kóros állapotban ez az „optimális haematocrit” jelentősen eltér a fiziológiai normáktól, ráadásul sebesség-gradiens-függő. A vörösvérsejtek deformálhatósága is jelentős változatosságot mutat a fajok között (7. ábra).^{83,96-99}



7. ábra

Vörösvérsejt deformabilitás különböző fajokban az elongációs index (EI) – nyírófeszültség (SS [Pa]) görbék alapján
(Baskurt és mtsai alapján, 2007)

A haemorheologiai paraméterek közül a vörösvérsejtek aggregációja mutatja a legszínesebb fajonkénti változatosságot, amely tovább hangsúlyozza a véráramlás dinamikájának összetettségét.^{55,93}

A haemorheologiai tulajdonságok nemi különbségeket is mutatnak.^{86,100,101} Az egyik legfontosabb különbség, hogy a férfiak jellemzően magasabb vérviszkozitást mutatnak a nőkhöz képest.^{102–104} Ez nagyrészt a vörösvérsejtek fokozott aggregációjának és csökkent deformálhatóságának köszönhető, ami hozzájárulhat a férfiaknál a szív- és érrendszeri betegségek fokozott kockázatához.^{105,106} A haematocrit általában magasabb a férfiaknál, ami tovább növeli a vér viszkozitását.¹⁰⁷ Ezzel szemben a nőknél, különösen a menopauza előtt, általában jobb a vörösvérsejtek deformálhatósága. Ez a menstruáció során bekövetkező rendszeres fiziológias vérvesztésnek tulajdonítható, ami fiatalabb vörösvérsejt-populációt és jobb microcirculációt eredményez.¹⁰⁸ Ezen felül a nőknél jellemzően alacsonyabb a plazma viszkozitása és fibrinogén koncentrációja, mint a férfiaknál.¹⁰⁹

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy az egyes paraméterek vonatkozásában a mintavétel lokalizációja is számít. Klinikai vizsgálatok kimutatták a macro-rheologiai paraméterek arterio-venosus különbségeinek jelentőségét, de kísérletes vizsgálatokban is fontos a micro-rheologiai változók keringésen belüli különbözőségeinek figyelembevétele.^{87,110–112} A lokális versus szisztémás rheologiai változások megértésében ez fontos szempont, különösen olyan kóros körülmények között, mint az ischaemia-reperfusio. Ischaemia során a vér összegyűlik abban a régióban, ahol a véráramlás korlátozott, ami jelentős metabolikus változásokhoz vezet. A reperfusio megindulása után, amikor a véráramlás visszatér a korábban kizárt régióba, ezek a lokális változások szisztémás hatásokkal járhatnak, amelyek potenciálisan hatással lehetnek az általános keringési funkcióra és a szövetek állapotára.^{113–115} Mindezek a mérés technikai körülmények standardizálása is elengedhetetlen.^{116–121}

Nyitott kérdés maradt azonban még az ozmotikus gradiens ektacytometria vonatkozásában számos mérés technikai körülmény standardizálása, a fajok között mutatkozó micro-rheologiai különbségek jobb feltárása, a celluláris, plazmatikus, beleértve a metabolikus faktorok szerepének tisztázása.

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. A korábbi, tanszéki komparatív haemorheologiai kutatások folytatásaként célul tűztük ki humán, kutya, macska, sertés, juh, egér, patkány és nyúl vérminták micro-rheologiai összehasonlító elemzését, különös tekintettel a vörösvérsejt ozmotikus gradiens deformabilitásra, amelyet ilyen széleskörű relációban még nem vizsgáltak.
2. Célunk volt az ozmotikus gradiens deformabilitás más micro-rheologiai (konvencionális ektacytometriás módszerrel meghatározott vörösvérsejt deformabilitás, statikus és dinamikus aggregációs paraméterek) és a vörösvérsejtek mennyiségi és minőségi haematologiai paraméterekkel való összefüggéseinek vizsgálata.
3. Véggáz, sav-bázis és metabolikus tényezők micro-rheologiai, azon belül a konvencionális és ozmotikus gradiens deformabilitásra kifejtett hatását kívántuk vizsgálni nagyállatmodellen.
4. Az összehasonlító vizsgálatokat kísérletes sebészeti vékonybél anastomosis műtétek előtt és után is el kívántuk végezni a változások dinamikájának meghatározására négy vérvételi lokalizációból származó mintákon (arteria és vena femoralis, vena portae, vena renalis).

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. A VÖRÖSVÉRSEJTEK OZMOTIKUS GRADIENS DEFORMABILITÁSÁNAK FAJOK KÖZTI VÁLTOZATOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

4.1.1. Önkéntes résztvevők

A humán vérminták egészséges, önkéntes nőktől származtak (n=8, életkor: 19-40 év; Klinikai Etikai Bizottság engedély száma: DE-RKEB 3625-2012). Az éhgyomri vérvétel a reggeli órákban történt a vena mediana cubiti-ból (21 G tű, BD Vacutainer® csövek, 1,5 mg/ml K3-EDTA; Becton, Dickinson and Company, USA).

4.1.2. Kísérleti állatok

Az állatkísérleteket az Európai Unió irányelv (63/2010 EU-irányelv) és a magyar állatvédelmi törvény (1998. évi XXVIII. törvény „Az állatok védelméről és kíméletéről”) szerint, hatósági engedéllyel (Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság engedély regisztrációs szám: 24/2016/DEMÁB, 16/2018/DEMÁB).

Hím beagle kutyákból (n=6, kor: 12-14 hónap, testtömeg: 17,05±1,05 kg), hím macskákból (n=7, kor: 12-14 hónap, testtömeg: 4,25±0,65 kg), nőtény Hungahib-39 sertésekből (n=8, kor: 8 hét, testtömeg: 15,2±1,1 kg), nőtény Merino juhokból (n=8, kor: 14 hónap, testtömeg: 71,1±5,3 kg), nőtény C57BL/b egerekből (n=14, kor: 6 hónap, testtömeg: 32,1±3,8 g), nőtény Wistar patkányokból (n=10, kor: 6 hónap, testtömeg: 302,8±1 g) és nőtény új-zélandi fehér nyulakból (n=4, kor: 6 hónap, testtömeg: 3063,5±230,2 g) származó vérmintákat vizsgáltunk.¹²² Ezen mintákat olyan állatokból vettük melyeken nem történt más intervenció vagy beavatkozás, csak a vérvétel.

4.1.3. Mintavétel

A vérminták vételezése a kutyákból és macskákból vena cephalica punkcióval (altatás: 10 mg/kg ketamin +1 mg/kg xilazin, i.m.), sertésekből vena saphena punkcióval (altatás: 15

mg/kg ketamin + 1 mg/kg xilazin, i.m.), juhokból pedig vena jugularis externa punkcióval történt. Egereknél, patkányoknál és nyulaknál a vérvételt szintén általános anaesthesiában végeztük (egereknél: 60 mg/kg tiopental, i.p., mintavételi hely: vena cava caudalis; patkányoknál: 60 mg/kg tiopental, i.p., mintavételi hely: vena caudalis; nyulaknál: 60 mg/kg tiopental, i.p., mintavételi hely: marginális fül véna). A vérmintákat standard Vacutainer csövekbe vettük (véralvadásgátló: nátrium-EDTA, 1,5 mg/ml).^{123,124}

A mintákból meghatározásra kerültek az általános haematologiai paraméterek, a vörösvérsejt deformabilitás, ozmotikus gradiens deformabilitás, a vörösvérsejt aggregatio. A laboratóriumi méréseket a vérvételt követő 2 órán belül megkezdtük.^{123,124}

4.2. LOKÁLIS ÉS SZISZTÉMÁS MICRO-RHEOLOGIAI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES

VÉKONYBÉL ANASTOMOSIS KÉSZÍTÉSE SORÁN

4.2.1. Kísérleti állatok

Tizenhat nőstény Hungahib-39 (Agrargazdaság Kft., Debrecen, Magyarország) hibrid sertést használtunk vizsgálatunkban (Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság engedély regisztrációs szám: 24/2016/DEMÁB, 16/2018/DEMÁB). Az állatok átlagos életkora 7-8 hetes volt, átlagos testtömegük $18,93 \pm 1,88$ kg. A műtét előtt az állatok egy standard akklimatizációs időszakon estek át, amely során 16 órán át nem kaptak táplálékot.

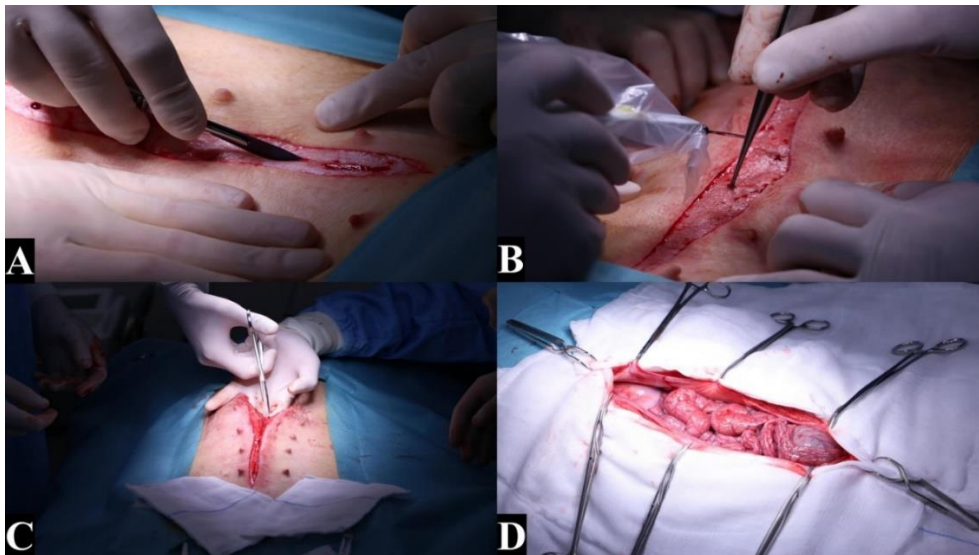
4.2.2. Műtéti protokoll

A műtétek a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Műtéttani Tanszéke által szervezett „Haladó műtéttani gyakorlatok” kötelezően választható kurzushoz kapcsolódóan valósultak meg a 2022/2023-as tanév őszi szemeszterében.

Premedikációhoz 1-2 mg/kg azaperon i.m. (Stresnil, Elanco GmbH, Cuxhaven, Németország), az altatás indukciójához 2 mg/kg xilazin (CP-xilazin-hidroklorid, 2%) és 20

mg/kg ketamin (CP-ketamin-hidroklorid 10%) i.m., az anesztézia fenntartásához 1 mg/kg xilazin és 10 mg/kg ketamin i.v. került alkalmazásra, kiegészítve 2 mg/kg i.v. diazepammal (Diazepaks 5 mg/ml, AS Grindeks, Riga, Lettország). Intubáció történt (tubus ID 5,5; Eickemeyer, Tuttlingen, Németország) asszisztált lélegeztetéshez.

A bal vena jugularis externát kipreparáltuk és kanüláltuk 10 ml/kg/h folyadékpótlás (összmenyiség: $452,4 \pm 45,9$ ml, „Baxter” nátrium-klorid 0,9%, pH = 4,5-7,0, ozmolaritás: 308 mOsm/l, Baxter Hungary Kft.). A bal oldali arteria femoralist és a jobb oldali vena femoralist szintén preparáltuk és kanüláltuk szisztémás artériás és vénás vérminta nyerése céljából (Certofix Duo S730 B. Braun SE, Hessen, Németország). Ezt követően paramedian laparotomia készült (8. ábra).

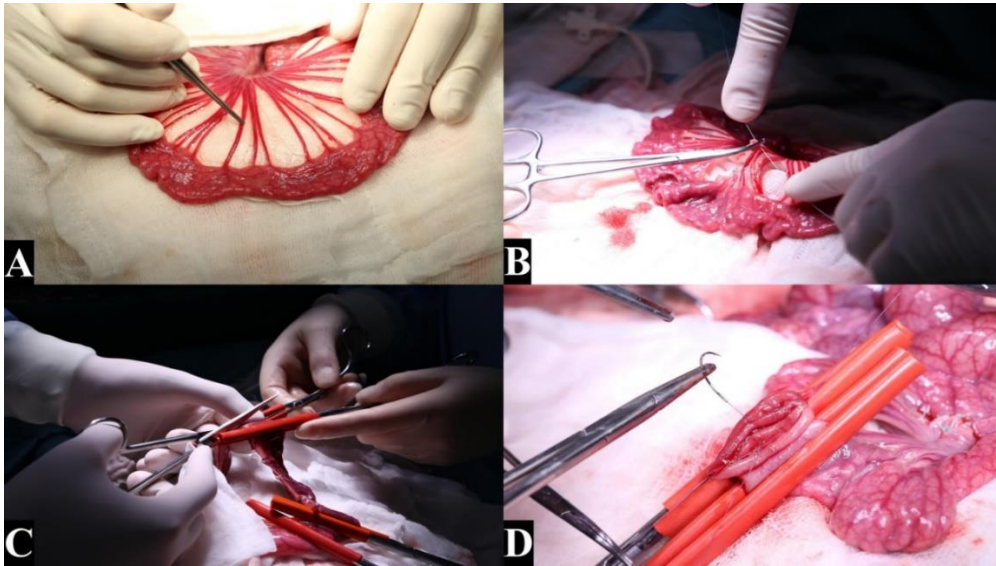


8. ábra

A paramedian laparotomia fő lépései: verticalis bőrmetszés a középvonaltól 2 cm-re (A), gondos vérzéscsillapítás (B), a musculoaponeuroticus réteg, majd a peritoneum megnyitása (C), a második izolálási vonal kialakítása (D)

Az anastomosis csoportban (n=8) end-to-end jejunó-jejunostomiát végeztünk gondos skeletisatiót és resectiót követően körülbelül 15 cm-re az emberben a Treitz-szalagnak megfelelő peritoneum-hajlattól (duodenojejunalis csomópont). A resecatum bélszakaszok átlagos hossza $12 \pm 0,65$ cm volt. Az egysoros end-to-end anastomosiszt Mikulitz-öltésekkel készítettük el (varróanyag: VITREX Monolac Monofil Violet, USP 4/0, Vitrex Medical A/S,

Herlev, Dánia) (9. ábra). A kísérletes gyakorló műtét átlagos időtartama 143 ± 12 perc volt (az altatás megkezdésétől az utolsó vérvételig közvetlenül az anastomosis befejezése után). A vékonybél-anastomosis elkészítésének átlagos ideje 38 ± 7 perc volt. Az áloperált kontroll csoportban (n=8) bél-anastomosis nem történt.

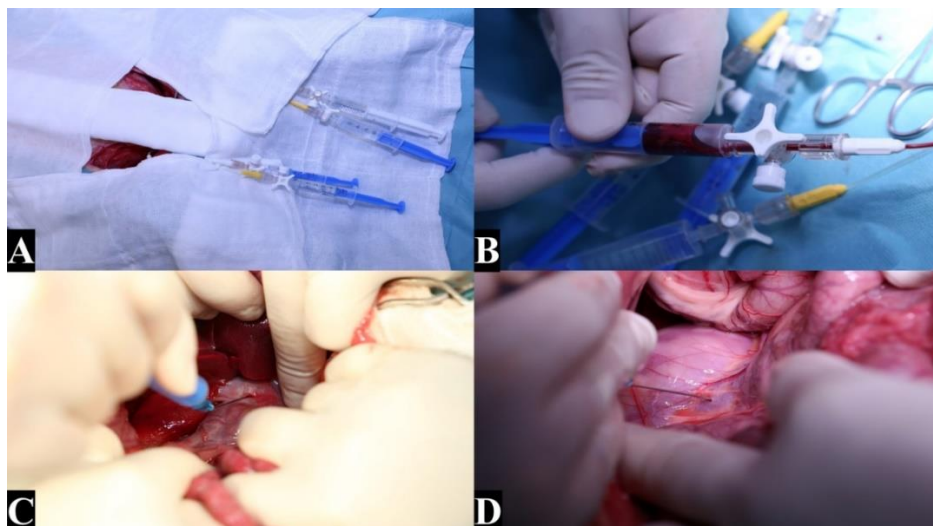


9. ábra

A vékonybél-resectio és end-to-end jejunostomia fő lépései:
jejunum-kacs izolálása (A), skeletizálás (B), resectio (C) és az anastomosis-készítés (D)

4.2.3. Mintavétel protokoll

A kísérlet során a paramedian laparotomia elvégzését követően, de a bélműtét előtt, majd az end-to-end jejunostomia elkészítése után, alkalmanként és helyenként 3,5 ml vért vettünk a kanülált a. és v. femoralisból, valamint 23 G tűvel direkt punkció útján a v. portae-ból és a bal oldali v. renalisból (10. ábra). A vért standard Vacutainer csövekbe (BD Vacutainer® csövek, 1,8 mg/ml K3-EDTA; Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) gyűjtöttük. Az áloperált kontroll csoportban ennek megfelelő időben történtek a vérvételek.



10. ábra

Vérvételi pontok: arteria és vena femoralis kanülálása és a kanülökön keresztül történő vérvétel (A,B), a vena portae (C) és a vena renalis (D) direkt punctiója

A mintákból 2 órán belül meghatározásra kerültek az általános haematologiai paraméterek, a vörösvérsejt deformabilitás, az ozmotikus gradiens deformabilitás, a vörösvérsejt aggregatio, valamint a vérgáz és sav-bázis paraméterek, metabolitok.

4.3. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

4.3.1. Haematologiai paraméterek

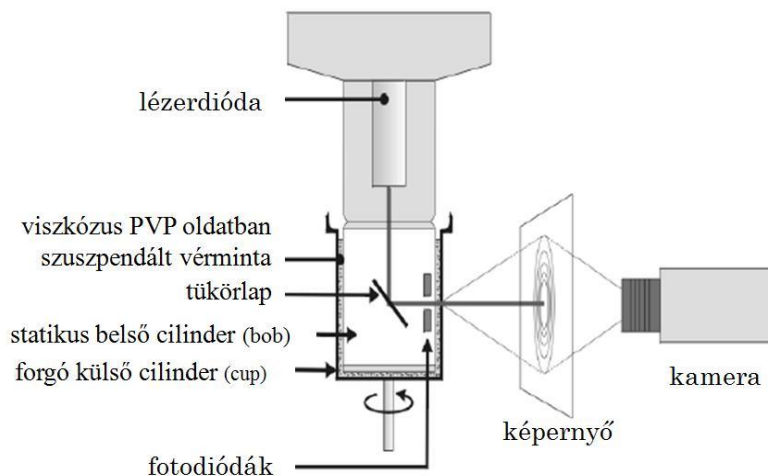
A kvantitatív és kvalitatív haematologiai paramétereket Sysmex F-800 és Sysmex K-4500 (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Kobe, Japán) haematologiai automatával határoztuk meg. A készülék apertúra-impedancia elven határozza meg a fehérvérsejtszámot (Fvs, [$\times 10^9$ /L]), vörösvérsejtszámot (Vvs, [$\times 10^{12}$ /L]) és a thrombocyta számot (Thr, [$\times 10^9$ /L]), míg spektrofotometriás elven méri a hemoglobin tartalmat (Hgb, [g/dL]). Ezen mért adatokból kalkulálja ki a haematocrit (Hct, [%]), az átlagos vörösvérsejt térfogat (MCV, [fL]), az átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom (MCH, [pg]) és az átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentráció (MCHC, [g/dL]) értékeket. A mérésekhez 80 uL antikoagulált vérre van szükség.

A haematologiai automatának a minőségellenőrzése Sysmex e-CHECK (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) kontrollanyagokkal történt.

4.3.2. Micro-rheologiai paraméterek

4.3.2.1. Vörösvérsejt hagyományos és ozmotikus gradiens deformabilitás

A vörösvérsejt deformabilitást a LoRRca MaxSis Osmoscan ektacytometer segítségével (RR Mechatronics International B.V., Zwaag, Hollandia) határoztuk meg.^{82,125} A módszer a vörösvérsejtek nyírófeszültség hatására bekövetkező elnyúlását lézer diffrakciós technikával határozza meg. Az úgynevezett elongációs indexet (EI) a nyírófeszültség (SS [Pa]) függvényében ábrázolhatjuk. A nyírófeszültség értékeit meréseinkhez 0,3 és 30 Pa közötti tartományban határoztuk meg. A konvencionális deformabilitási vizsgálathoz 10 μ L teljes vért óvatosan elegyítettük 2 ml polyvinil-pirrolidon (PVP)-PBS oldattal (PVP: 360 kDa, Sigma-Aldrich Co., USA; PVP-PBS oldat viszkozitása = 28-32 mPas, ozmolalitás = 290-310 mOsmol/kg, pH = 7,3-7,5), mely szuszpenziót Pasteur pipetta segítségével a Couette rendszerbe juttatjuk be, majd a cup forgásával 0,3-30 Pa nyírófeszültséget fejtünk ki a mintára (11. ábra).¹²⁶

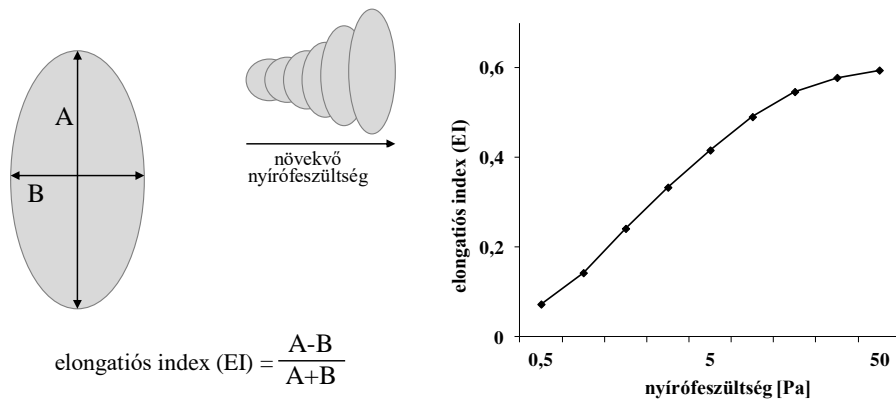


11. ábra

A LoRRca Maxsis Osmoscan ektacytometer működési elve.
(Németh N.: Haemorheologiai alapismeretek, egyetemi jegyzet)

A mérés során a készülék a mintát átvilágítja 670 nm hullámhosszú lézerfényvel, a keletkező diffrakciós mintázatot CCD kamera rögzíti. A diffrakciós képek szélességéből és

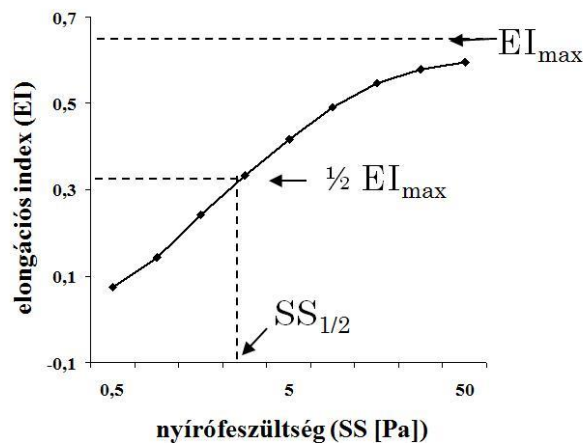
hosszából számolja a szoftver az elongációs indexet (EI), ami a deformabilitást leíró dimenzió nélküli érték (12. ábra).



12. ábra

Az elongációs index (EI) számolása a vörösvérsejtek elnyúlása során.
(Németh N.: Haemorheologiai alapismeretek, egyetemi jegyzet)

A mérés során a nyert EI - SS görbék parametrizálásával meghatározható a maximális elongációs index (EI_{\max}), az ennek feléhez tartozó nyírófeszültség ($SS_{1/2}$, [Pa]), valamint ezen két paraméter hányadosa ($EI_{\max}/SS_{1/2}$) (13. ábra). A parametrizáláshoz a Lineweaver-Burke egyenletet használtuk: $1/EI = SS_{1/2}/EI_{\max} \times 1/SS + 1/EI_{\max}$.¹²⁷

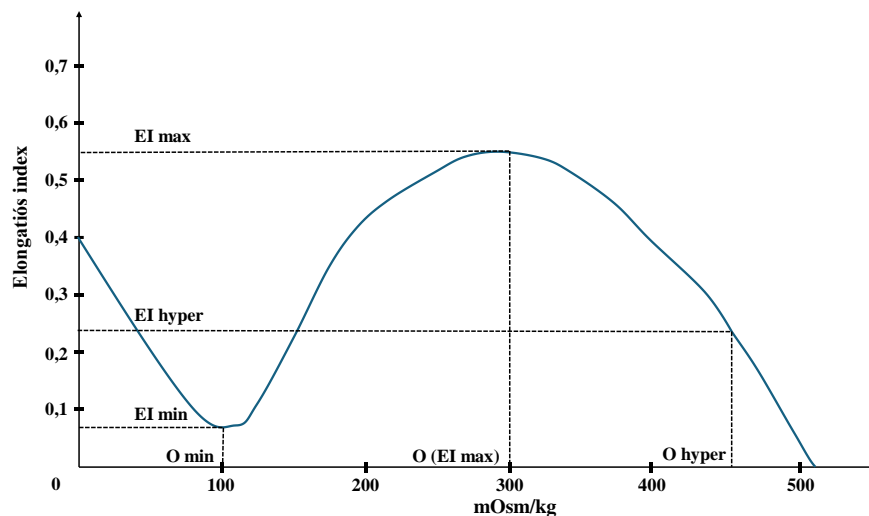


13. ábra

Az elongációs index – nyírófeszültség görbék parametrizálásával nyerhető adatok.
(Németh N.: Haemorheologiai alapismeretek, egyetemi jegyzet)

Az ozmotikus gradiens deformabilitás (osmoscan) méréseket 5 ml izotóniás PVP-PBS (lásd fentebb) felhasználásával végeztük, amelyet 250 μ L vérrel kevertünk. Ebben a modulban

az EI meghatározása állandó nyírófeszültség mellett történik (30 Pa-ra állítva), miközben a szuszpenzió ozmolalítása változik ahogy a készülék alacsony ozmoláris (0 mOsm/kg) és magas ozmoláris (500 mOsm/kg) PVP-oldatokat kever a teljes vérmintával. A vérmintát ebbe a fokozatosan növekvő ozmolalítású PVP-oldattal elegyíti a készülék, miközben a nyúlási indexet folyamatosan regisztrálja. Az eredmény egy jellegzetes EI-ozmolalítás (O) görbe (14. ábra), több parametrizálható ponttal.



14. ábra

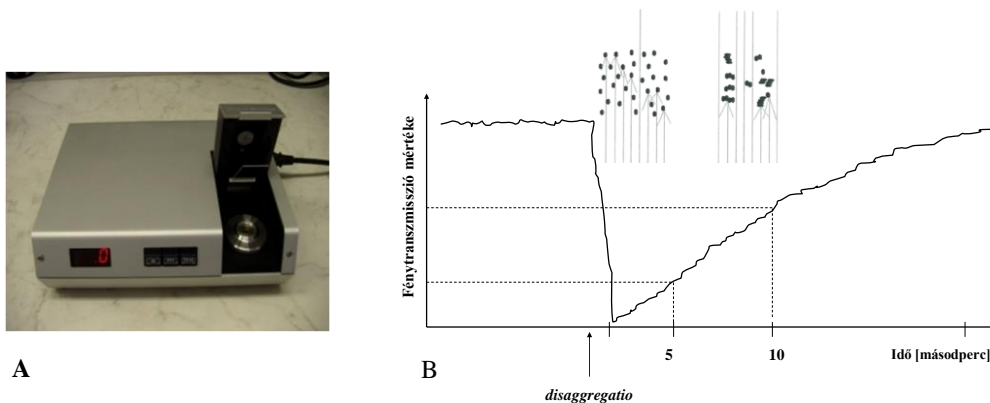
Reprezentatív elongációs index (EI) – ozmolalítás (O) (mOsm/kg) görbe a nevezetes pontokkal

Az EI min a minimális elongációs indexet jelenti az alacsony ozmolaritású környezetben. A hozzá tartozó ozmolaritás érték, az O min (ozmolaritás EI min-nél), identikus azzal az ozmolalítás értékkel, amelynél a vörösvérsejtek 50%-a hemolizálódik a klasszikus ozmotikus fragilitási teszt során. Az EI max itt a maximális elongációs indexet jelenti az ozmolalítás függvényében (megjegyzés: nem azonos a Lineweaver-Burke egyenlettel számított EI_{max} értékkel, lásd fentebb). Az (O (EI max)) az az érték, ahol az vörösvérsejtek optimálisan deformálódnak. Az EI hyper (a maximális EI fele a magas ozmoláris környezetben) és az O hyper azt a pontot mutatja a hiperozmoláris tartományban, ahol a vörösvérsejtek maximális elongálódásuk felét érik el. Egy másik fontos paraméter az Area (AUC, area under curve), amelyet az egyes EI-O görbék alatti területből számítunk.^{2,133}

Az osmoscan görbék standard összehasonlító paramétereinek mellett további paramétereket is számítottunk, mint például ΔEI (a maximális és minimális EI értékek abszolút különbsége), ΔO (az ozmolalitás értékek abszolút különbsége a maximális és minimális EI értékeknél) és az arány értékek: EI_{max}/EI_{min} (rEI), $O_{(EI_{max})}/O_{min}$ (rO), $\Delta EI/\Delta O$ és rEI/rO .⁷¹ Az ektacytométerrel történő mérések standardizálása egy nemzetközi irányelv segítségével történt, a használt polivinil-pirrolidon szuszpenziók pH és viszkozitás értékei mérések előtt hitelesítésre kerültek, míg magával a készülékkel minden esetben a mintavételezést követően, legkésőbb 2 órán belül, 37°C fokra temperálva megtörténtek a micro-rheológiai paraméterek meghatározása.¹⁸

4.3.2.2. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatio meghatározásához a fény-transzmissziós elven működő Myrenne MA-1 aggregometert használtuk (Myrenne GmbH, Németország) (15. ábra).⁷⁵



15. ábra
Myrenne MA-1 aggregometer (A) és a készülék mérési elve (B)
(Németh N.: Haemorheológiai alapismeretek, egyetemi jegyzet)

A méréshez 20 μL antikoagulált vérre van szükség, amelyet egy 2°-os szögben csiszolt, rotor segítségével forgatható üveglencsére mikropipettával viszünk fel. A készülék fedelét lecsukva egy üveglap elteríti a mintát az üveglencsén, majd a lencse forgó mozgásával 500 s^{-1}

sebesség-grádiens generál, amivel az esetlegesen jelenlevő aggregátumok diszaggregálódnak. Ezt követően a készülék négy aggregációs index paraméter meghatározására képes. Az M 5 sec és M 10 sec esetében a diszaggregációt követően a lencse forgása teljesen megáll (stasis), és ebben az állapotban méri az áteresztett fény intenzitását az aggregációs folyamat 5., illetve 10. másodpercében. Az M1 5 sec és M1 10 sec paraméterek esetén a lencse mozgása nem áll meg teljesen, csak lelassul (3 s^{-1}). A transzmittált fény intenzitását a lencse alatt található infravörös detektor méri. A fényforrás a készülék fedelében, az üveglemez mögött található. A készülék nem temperált, a méréseket szobahőmérsékleten ($22\text{-}25 \text{ }^\circ\text{C}$) végeztük. Minden paraméter esetében 4 mérés történt, ezek átlagával dolgoztunk tovább.

4.3.3. Véggáz, sav-bázis paraméterek, metabolitok és elektrolitok

A véggáz- és sav-bázis paraméterek elemzéséhez $90 \mu\text{l}$ nem alvadésgátolt teljes vért használtunk fel. Ezen méréseket műtét előtt és közvetlenül műtét után végeztük azonnal a vérvételt követően. A vizsgálathoz ágymelletti EPOC[®] véggáz elemző rendszert (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Németország) használtunk. A készülék bioszenzor mérőkártyás rendszerű: a használt mérőkártyák egyszer használatosak és minden mérés előtt a rendszer önkalibrálást végez. A következő paramétereket mértük: parciális oxigén és szén-dioxid nyomás ($p\text{O}_2$ [mmHg] és $p\text{CO}_2$ [mmHg]), pH, bikarbonát koncentráció (cHCO_3^- [mmol/L]), nátrium, kálium, kalcium, klór ion koncentrációk (Na^+ [mmol/L], K^+ [mmol/L], Ca^{2+} [mmol/L] és Cl^- [mmol/L]), glükóz [mmol/L], laktát [mmol/L] és kreatinin [$\mu\text{mol/L}$] koncentráció. Méréseink EPOC egyszer használatos reagens kártyákkal történtek, melyek készülékbe helyezése és kalibrálása után történhetett a minta befecskendezése, és mérése (16. ábra).



16. ábra

EPOC[®] vérgáz elemző rendszer és a mérésekhez használt EPOC[®] reagens kártya (A), a natív vérminta befecskendezése 1 ml-es fecskendő segítségével (B)

4.4. STATISZTIKAI ANALÍZIS

A statisztikai elemzések elvégzésére a SigmaStat szoftvert (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA) használtuk. Az adatokat átlag \pm S.D. formájában jelenítettük meg, a deskriptív adatmegjelenítésnél medián, 25%-os és 75%-os percentilisek, valamint maximális és minimális értékek is bemutatásra kerültek.

A fajok között fennálló különbségek elemzésére a t-próbát vagy a Mann-Whitney – tesztet, valamint egyutas ANOVA-teszteket (Bonferroni) használtuk a normalitásvizsgálat eredményei alapján. Az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Smirnov-teszttel elemeztük, az adatok korrelációját Pearson/Spearman korrelációval határoztuk meg adott haematologiai és osmoscan paraméterek esetében.

Az állatkísérlethez szükséges esetszám meghatározásához a Mead-féle egyenletet alkalmaztuk, a humán vérvételek esetében azonos elvek alapján G*Power 3.1 szoftver segítségével került megállapításra az elemszám.^{122,128} A fentebb leírt módszerek mellett Kruskal-Wallis-tesztet, valamint a bélműtét előtti és utáni állapot összehasonlításra az adateloszlás normalitása szerint páros tesztet vagy Wilcoxon-tesztet használtunk.

A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A VÖRÖSVÉRSEJTEK OZMOTIKUS GRADIENS DEFORMABILITÁSÁNAK FAJOK KÖZTI VÁLTOZATOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

5.1.1. Haematologiai paraméterek

Az általános mennyiségi és minőségi haematologiai paramétereket az I. táblázat foglalja össze.

A fehérvérsejtszám szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a rágcsálók esetében, mint az emberben ($p < 0,001$ vs. egér, $p < 0,001$ vs. patkány, $p = 0,035$ vs. nyúl), míg a többi faj esetében az értékük magasabb volt.

A vörösvérsejtszám a macskáknál volt a legmagasabb, mely eredményeket csökkenő sorrendben követték a juhok, egerek és kutyák mintái. A kutya és a macska csoport mérései mutatták a legmagasabb haemoglobin koncentrációt és haematocrit értékeket. Ez a két változó szignifikánsan nagyobb volt a többi fajhoz képest, beleértve a humán vérmintákat is (minden minta esetében a szignifikancia szint: $p < 0,001$).

Az átlagos corpuscularis térfogat (MCV) és az átlagos corpuscularis haemoglobin értékek (MCH) szignifikánsan magasabbak voltak az emberekben a vizsgált állatfajokhoz viszonyítva. A vérlemezkeszám szinte minden emlős vérmintában magasabb értékeket mutatott, mint a humán vér (kivételt képezett ez alól a macskák vérmintája).

A vérlemezkeszám a macskák esetében szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult minden minta esetében a szignifikancia szint: $p < 0,001$ vs. humán).

A haematologiai paraméterek egyes fajok között mutatkozó részletes statisztikai összehasonlítását a II. táblázat mutatja be.

I. táblázat: Haematologiai paraméterek emberi (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban.

	Ember	Kutya	Macska	Sertés	Juh	Egér	Patkány	Nyúl
FVS (G/L)	6,13 ± 0,85	11,76 ± 2,33 *	10,10 ± 4,34 *	12,93 ± 3,05 *	145,93 ± 37,13 *	4,85 ± 0,99 *	2,57 ± 0,50*	5,41 ± 0,28 *
VVS (T/L)	4,57 ± 0,21	8,16 ± 0,51 *	11,52 ± 0,89 *	6,01 ± 0,56 *	10,41 ± 0,98 *	8,30 ± 0,41 *	5,95 ± 0,55 *	6,02 ± 0,27 *
Hgb (g/L)	127,69 ± 10,16	185,83 ± 7,73 *	153,54 ± 14,22 *	97,44 ± 8,61 *	115,75 ± 12,23 *	131,60 ± 6,55	108,80 ± 3,61 *	127,50 ± 4,47
Hct (%)	42,65 ± 1,62	55,65 ± 2,75 *	56,30 ± 5,89 *	35,23 ± 3,13 *	43,48 ± 4,19	44,60 ± 2,36 *	36,48 ± 4,23 *	40,31 ± 1,48 *
MCV (fL)	93,40 ± 1,65	68,20 ± 1,26 *	48,85 ± 2,90 *	59,56 ± 3,11 *	41,77 ± 0,91 *	53,72 ± 0,44 *	61,17 ± 1,96 *	66,84 ± 1,51 *
MCH (pg)	28,04 ± 2,12	22,78 ± 0,61 *	13,33 ± 0,60 *	16,36 ± 1,75 *	11,11 ± 0,41 *	15,87 ± 0,24 *	18,41 ± 1,68 *	21,15 ± 0,72 *
MCHC (g/L)	309,50 ± 31,20	334,25 ± 4,71	273,31 ± 10,06 *	238,56 ± 45,9 *	266,31 ± 13,59 *	295,05 ± 4,45	301,85 ± 31,29	316,25 ± 3,20
Thr (G/L)	260,38 ± 28,66	411,67 ± 100,43 *	396,75 ± 38,51	641,88 ± 135,0 *	413,50 ± 0,71 *	880,05 ± 114,38 *	686,45 ± 118,2 *	481,88 ± 13,56 *

FVS: fehérvérsejtszám; VVS: vörösvérsejtszám; Hgb: haemoglobin; Hct: haematocrit; MCV: átlagos corpuscularis térfogat; MCH: átlagos haemoglobin koncentráció; MCHC: átlagos corpuscularis haemoglobin koncentráció; Thr: thrombocytá szám. Átlag±S.D.; * p < 0,05 vs. humán.

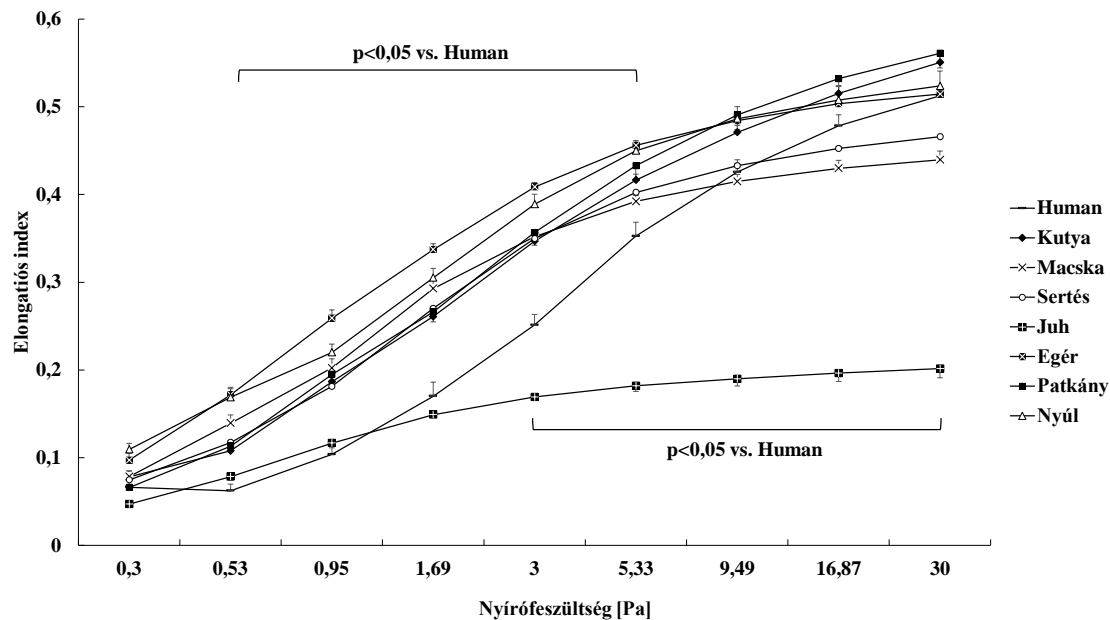
II. táblázat: Haematologiai paraméterek közötti szignifikáns eltérések emberi (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban.

Változó	Human	Kutya	Macska	Sertés	Juh	Egér	Patkány	Nyúl
Human		FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS (p=0,009), VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH (p<0,001) MCHC (p=0,003)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS (p<0,001) Hgb (p=0,005) MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS (p<0,001) Hct (p=0,028) MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS (p=0,035) Hct (p=0,002) VVS, Hgb, MCV, MCH, Thr (p<0,001)
Kutya	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)		VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001) Thr (p=0,004)	VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001) Thr (p=0,019)
Macska	FVS (p=0,009), VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH (p<0,001) MCHC (p=0,003)	VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001) Thr (p=0,004)		VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	VVS (p=0,004) FVS, Hgb, Hct, MCV, MCH (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001) MCHC (p=0,004)	FVS (p=0,002) VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)
Sertés	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)		FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH (p<0,001) Thr (p=0,033)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, Hgb, MCH, MCHC (p<0,001)	FVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)
Juh	FVS, VVS (p<0,001) Hgb (p=0,005) MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001)	VVS (p=0,004) FVS, Hgb, Hct, MCV, MCH (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH (p<0,001) Thr (p=0,033)		FVS, VVS, Hgb, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001)	FVS, VVS, MCV, MCH, MCHC (p<0,001) Hgb (p=0,03) Thr (p=0,044)
Egér	FVS, VVS (p<0,001) Hct (p=0,028) MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)		FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	VVS, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)
Patkány	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001) MCHC (p=0,004)	FVS, Hgb, MCH, MCHC (p<0,001)	FVS, VVS, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)		FVS, Hgb, MCV, MCH, Thr (p<0,001) Hct (p=0,02)
Nyúl	FVS (p=0,035) Hct (p=0,002) VVS, Hgb, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC (p<0,001) Thr (p=0,019)	FVS (p=0,002) VVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, Thr (p<0,001)	FVS, VVS, MCV, MCH, MCHC (p<0,001) Hgb (p=0,03) Thr (p=0,044)	VVS, Hct, MCV, MCH, Thr (p<0,001)	FVS, Hgb, MCV, MCH, Thr (p<0,001) Hct (p=0,02)	

FVS: fehérvérsejtszám; VVS: vörösvérsejtszám; Hgb: haemoglobin; Hct: haematokrit; MCV: átlagos corpuscularis térfogat; MCH: átlagos haemoglobin koncentráció; MCHC: átlagos corpuscularis haemoglobin koncentráció; Thr: thrombocytá szám.

5.1.2. Vörösvérsejt deformabilitás

A különböző fajok elongációs index (EI) nyírófeszültség (SS [Pa]) függvényében ábrázolt adatait a 17. ábra mutatja be.



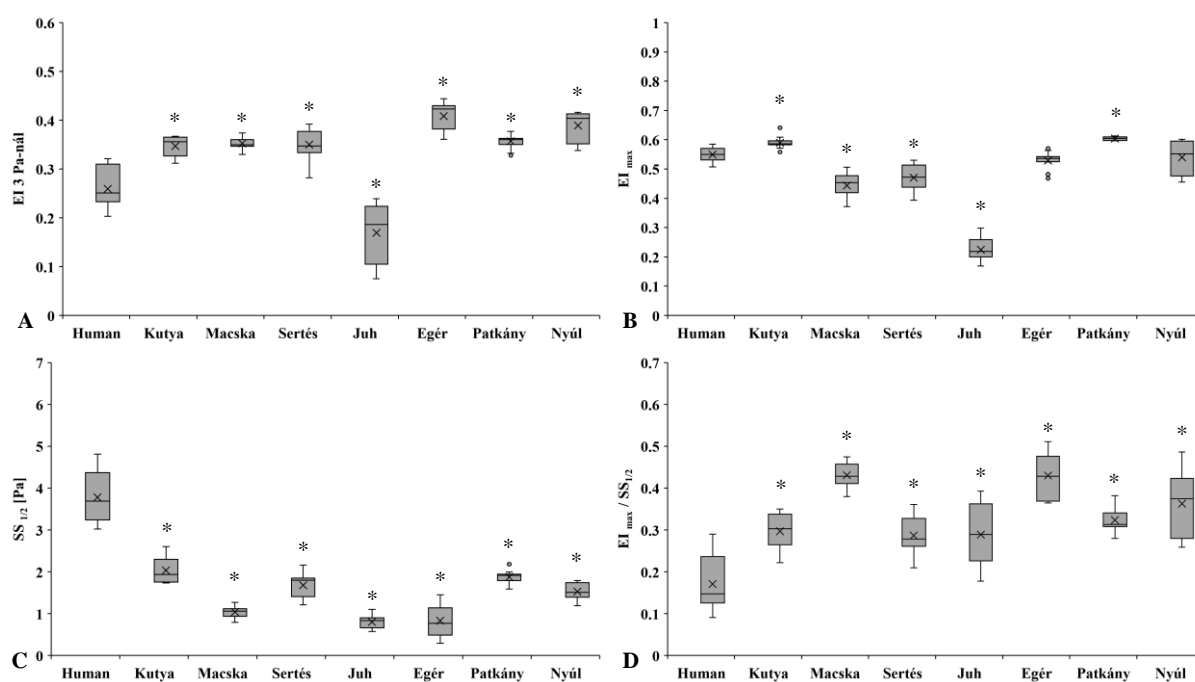
17. ábra

A vörösvérsejt deformabilitást leíró elongációs index (EI) értékek a nyírófeszültség (SS [Pa]) függvényében humán (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban.

Átlag±S.D., * p < 0,05 vs. humán

A különböző emlősfajokat összehasonlítva látható, hogy a juhok vörösvérsejtjei deformálódtak a legkevésbé ($p < 0,001$ minden más faj mintájához viszonyítva). Ezen fajhoz tartozó elongációs görbe mind alacsony, mind magas nyírófeszültségnél szignifikánsan alacsonyabb értékeket vett fel, mint a többi állatfaj, bár a humán mintákhoz viszonyítva 0,3 és 0,95 Pa közötti szakaszon átfedés mutatkozik. A görbe alacsony nyírófeszültségnél ábrázolt szakaszán a humán minták vörösvérsejtjei kevésbé deformálódtak a legtöbb állatfajhoz képest, kivéve a juhok vérmintáit ($p < 0,05$ vs. kutya, macska, sertés, egér, patkány és nyúl). A legmeredekebben, legmagasabb maximum ponttal rendelkező grafikonok a rágcsálók vérmintáihoz tartoztak.

Az egyes elongációs indexet (EI) a nyírófeszültség (SS [Pa]) görbék parametrizált adatait a 18. ábra mutatja be.



18. ábra

Elongációs index 3 Pa-nál (EI 3 Pa-nál) (A), számított maximális elongációs index (EI_{max}) (B), nyírófeszültség EI_{max} felértékénél (SS_{1/2} [Pa]) (C) és EI_{max}/SS_{1/2} arány (D) human (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákból. Átlagok ± S.D., * p < 0,05 vs. human.

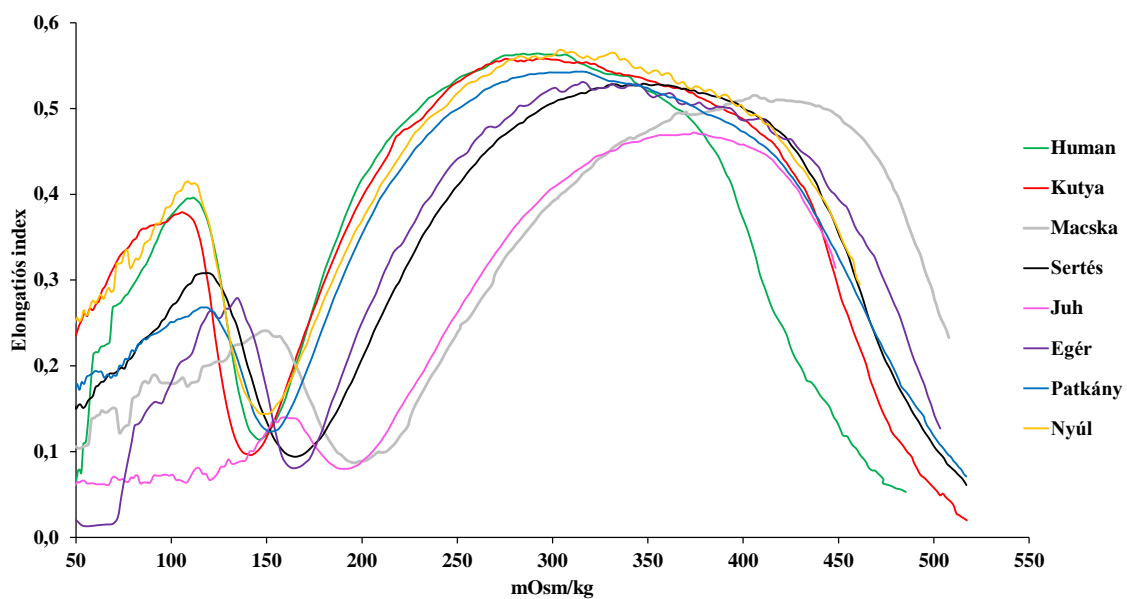
A 3 Pa-nál mért elongációs index szignifikáns különbségeket mutatott az ember és a többi vizsgált faj között: a juh minták látványosabban alacsonyabb értékeket vettek fel, míg ezzel szemben a többi vizsgált fajnál magasabb volt (human vs. kutya: p<0,001; human vs. macska: p=0,003; human vs. sertés: p<0,001; human vs. juh: p<0,001; human vs. egér: p<0,001; human vs. patkány: p<0,001; human vs. nyúl: p<0,001). A rágcsálóknál voltak a legmagasabb a 3 Pa-nál mért elongációs index értékek (egér, patkány és nyúl minták vs. human: p<0,001).

Az EI-SS görbék parametrizálásával jelentős különbségeket találtunk. A legmagasabb EI_{max} értékeket a patkányoknál figyeltük meg, majd a kutya és a humán minták következtek. Látható volt ennél a paraméternél is, hogy a juh vörösvérsejtek deformálódtak a legkevésbé (juh vs. minden más faj: p<0,001).

Az $SS_{1/2}$ [Pa] értékek szignifikánsan különböztek minden vizsgált emlős fajnál a human mintákhoz viszonyítva. Az human $SS_{1/2}$ eredmények bizonyultak a legmagasabbnak ($p < 0,001$ vs. minden vizsgált állatfaj), mivel a human elongációs indexet (EI) a nyírófeszültség (SS [Pa]) görbék meredeksége is jelentősen eltért a többi fajétól. Mindezen eltérések jól tükröződtek az $EI_{max}/SS_{1/2}$ arány adataiban is.

5.1.3. Ozmotikus gradiens deformabilitás

Az ember és a vizsgált állatfajok reprezentatív ozmotikus gradiens ektacytometriás (osmoscan) görbéit a 19. ábra mutatja be.

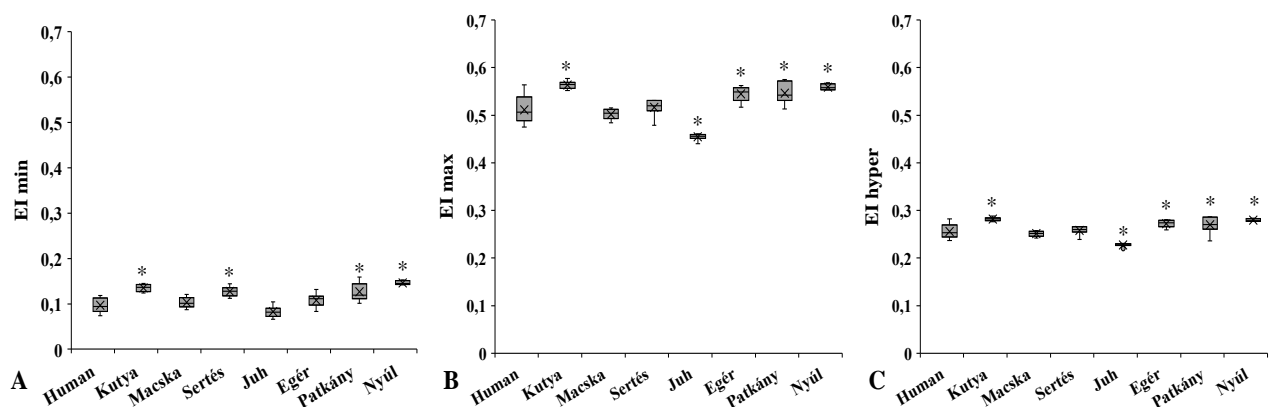


19. ábra

Emberi, kutya-, macska-, sertés-, juh-, egér-, patkány- és nyúl vérminták reprezentatív osmoscan-diagramjai.

Az elongációs index-osmolalitás görbék alakja a klasszikus harang alakot mutatta minden vizsgálati csoportnál, de fellelhetőek fajokra specifikusan jellemző, egyedi mintázatok és eltérések is. Ha a patkány vérmintákhöz tartozó osmoscan görbét összehasonlítjuk a human, a kutya és a nyúl mintáival, akkor a görbék alacsony osmolális tartományában jelentős különbség látható: ezen minták lefutása magasabb elnyúlási ponttól indul. A sertés és egér

grafikonok tendenciája alacsonyabb volt, és megfigyelhető volt a görbék jellegzetes balra tolódása a mérés magasabb osmolalitású tartományában a többi fajhoz viszonyítva. Az osmoscan grafikonok nagyfokú analógiát mutattak e két faj között. A macskák és a juhok osmoscan görbéi a skálán jobbra tolódtak, karakterisztikájuk laposabb és maximális pontjuk is alacsonyabb, mint a többi görbe. Az osmoscan-görbék hagyományos összehasonlító paramétereit a 20. és 21. ábra mutatja be.



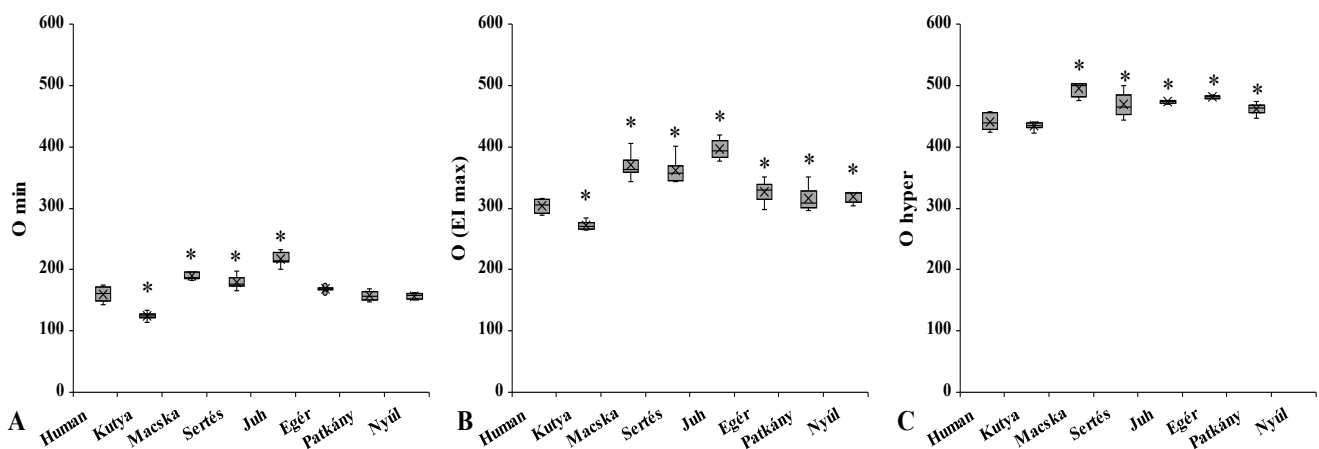
20. ábra

EI min (A), EI max (B) és EI hyper (C) adatok emberi (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban. Átlag ± S.D., * p < 0,05 vs. human.

Az EI min és EI max értékek jelentős különbségeket mutattak a vizsgált csoportok között. A humán vérmintákhoz viszonyítva szignifikáns különbségeket találtunk kutyáknál ($p < 0,001$), sertéseknél ($p < 0,001$), patkányoknál ($p = 0,004$) és nyulaknál ($p < 0,001$). A nyulak vérmintái mutatták a legmagasabbak EI min értékeket, amelyek szignifikánsan különböznek a többi fajtól, kivéve a patkányokat. A legalacsonyabb EI min értékek a juhoknál voltak kimutathatók ($p < 0,001$ vs. kutya, $p = 0,014$ vs. macska, $p < 0,001$ vs. sertés, patkány és nyúl). Az EI max eredményekben ezen változások sokkal mérsékeltebbek voltak, azonban fajonként eltérően tértek el. Az emberi mintákhoz képest a kutya- és rágcsálóminták értékei magasabbak voltak (kutya: $p = 0,003$, egér: $p = 0,043$), míg a juhoké a legalacsonyabb ($p < 0,001$ vs. human, p

= 0,047 vs. patkány, $p=0,012$ vs. nyúl). Az EI hyper értékek viszonylag hasonló mértékeket mutattak egymáshoz viszonyítva a vizsgált emlősfajoknál, kivéve a juhok vérmintái ($p<0,001$ vs. valamennyi vizsgált emlős vérminta). A kutyák vérmintáiban mértük a legmagasabb EI hyper értékeket.

A minták ozmolalitással összefüggő paraméterei (O min, O (EI max), O hyper) szintén színes változatosságot mutattak a vizsgálati fajoknál. Az eltérések jellege nagyon hasonló volt, mint az elongatiós eredmények.



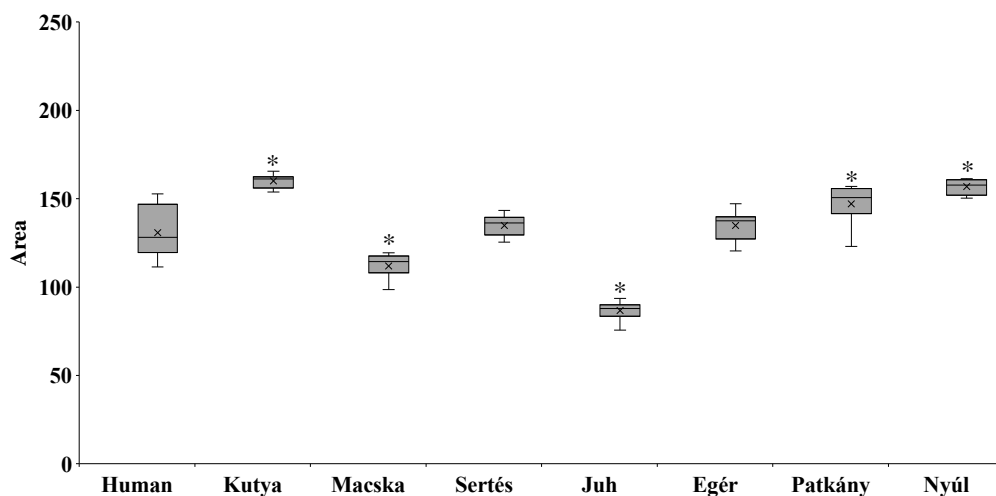
21. ábra

O min (A), O (EI max) (B), O hyper (C) [mOsm/kg] adatok emberi (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban. Átlag ± S.D., * $p < 0,05$ vs. Human.

Szignifikánsan magasabb O min értékeket találtunk a juhoknál a vizsgált emlősfajokhoz viszonyítva ($p<0,001$ vs. minden vizsgálati faj), míg a kutyáknál voltak a legalacsonyabbak értékek ($p<0,001$ vs. minden vizsgálati faj). A maximális elongatiós indexhez tartozó ozmolalitást visszatükröző O (EI max) paraméterhez kapcsolódóan a vizsgált emlős fajokból három jellegzetes csoportot lehet képezni: alacsonyabb értékeket mutató ember és kutya minták (ember: $303,05 \pm 10,92$ mOsm/kg, kutya: $272 \pm 6,72$ mOsm/kg), a magasabb értékekkel rendelkező rágcsálók (egér: $327 \pm 14,57$ mOsm/kg; patkány: $315,3 \pm 18,45$ mOsm/kg; nyúl: $319,75 \pm 10,5$ mOsm/kg), valamint sertés, macska és juh a kiemelkedően magas értékekkel

rendelkező mintái (sertés: $370,14 \pm 19,94$ mOsm/kg, macska: $378,16 \pm 17,34$ mOsm/kg juh: $396,88 \pm 15,23$ mOsm/kg). A macskák, sertések, juhok és egerek O hyper értékei voltak a legmagasabbak, míg a human és kutya vérmintáké a legalacsonyabbak.

Az Area paraméter elongatiós index-osmolalítás görbék alatti területből származtattuk. Az Area paraméterek növekvő sorrendjét a következők szerint alapítottuk meg: juh<macska<sertés<egér<ember<patkány<nyúl<kutya (22. ábra).



22. ábra

Görbe alatti terület (Area) eredmények emberi (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákból.

Átlagok \pm S.D., * p < 0,05 vs. ember.

A további összehasonlító paramétereket (ΔEI , ΔO , EI_{max}/EI_{min} , $O (EI_{max})/O_{min}$ és ezek arányait) a III. táblázat foglalja össze. Az EI_{min} és EI_{max} értékek abszolút különbsége (ΔEI) összehasonlítható volt egymással; azonban a sertés, juh és egér értékek szignifikánsan eltértek a humán értékektől (sertés: $p=0,027$, juh: $p<0,001$, illetve egér: $p=0,01$). Az O_{min} és az $O (EI_{max})$ közötti különbség (ΔO) jelentősen nagyobb volt macskákban, sertésekben és juhokban ($p<0,001$) és mérsékelten nagyobb egerekben, patkányokban és nyulakban a humán mintákhoz képest (egér: $p=0,01$, patkány: $p=0,011$ és nyúl: $p<0,001$, illetve). Arányuk ($\Delta EI/\Delta O$) majdnem azonos volt minden vizsgált fajnál. Az EI_{max} és EI_{min} aránya tükrözi azt

a változatosságot, amelyet a hagyományos vörösvérsejtek deformabilitási mérések során is tapasztaltunk (kutya: $p < 0,001$, sertés: $p < 0,001$, patkány: $p = 0,008$, nyúl: $p = 0,004$ vs. humán minták). Az O (EI max) és az O min aránya nagyon közel volt egymáshoz a fajoknál, azonban az emberhez képest a kutyák, sertések, patkányok és nyulak értékei jelentősen eltértek egymástól ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$ és $p = 0,004$ vs. humán minták).

III. táblázat: Humán (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérminták hagyományos osmoscan adataiból számított elongációs index (EI)-ozmolalítás (O) görbék további összehasonlító paraméterei.

	ΔEI	ΔO	$\Delta EI/\Delta O$	Elmax/EImin (rEI)	O (Elmax)/Omin (rO)	rEI/rO
Human n=8	0,42±0,02	143,50±4,87	0,003±0,0	5,39±0,67	1,90±0,80	2,85±0,41
Kutya n=6	0,43±0,02	147,33±10,29	0,003±0,0	4,19±0,31*	2,19±0,14*	1,93±0,25*
Macska n=7	0,40±0,02	180,20±20,60*	0,002±0,0*	4,96±0,67	1,95±0,10	2,55±0,33
Sertés n=8	0,39±0,02*	181,02±12,10*	0,002±0,0*	4,09±0,41*	2,01±0,06*	2,035±0,20*
Juh n=8	0,37±0,01*	179,25±12,25*	0,002±0,0*	5,61±0,78	1,83±0,07	3,08±0,46
Egér n=14	0,47±0,06	158,60±13,79*	0,003±0,0	5,11±0,69	1,94±0,09	2,64±0,41
Patkány n=10	0,42±0,04	157,80±13,38*	0,003±0,0	4,39±0,74*	2,00±0,07*	2,19±0,35*
Nyúl n=4	0,41±0,01	163,01±6,48*	0,003±0,0*	3,83±0,14*	2,04±0,03*	1,88±0,08

ΔEI : a maximális és minimális EI értékek közötti különbség; ΔO : a maximális és minimális EI értékek közötti különbség; EI max/EI min: a maximális és minimális EI értékek aránya (rEI); O (EI max)/O min: a maximális és minimális EI értékek közötti arány (rO). Átlag ± S.D.; * $p < 0,05$ vs. humán.

A vörösvérsejtek konvencionális és ozmotikus gradiens deformabilitási paramétereinek egyes fajok között mutatkozó részletes statisztikai különbségeit (p-értékek) az IV., V. és VI. táblázatok foglalják össze.

IV. táblázat: Vörösvérsejt deformabilitási paraméterek közötti szignifikáns eltérések humán (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban.

Változó	Human	Kutya	Macska	Sertés	Juh	Egér	Patkány	Nyúl
Human		EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)
Kutya	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)		SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	SS ½ (p=0,004) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p=0,006) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI max (p=0,002)	EI at 3 Pa (p=0,011) SS ½ (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,031)
Macska	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)		SS ½ (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p=0,043) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	SS ½ (p=0,043) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p=0,032) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)
Sertés	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	SS ½ (p=0,004) EI max (p<0,001)	SS ½ (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)		EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	SS ½ (p=0,024) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,009)	EI at 3 Pa (p=0,007) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,003)
Juh	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)		EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,033)
Egér	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p=0,006) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p=0,043) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)		EI at 3 Pa (p=0,004) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	SS ½ (p=0,009)
Patkány	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI max (p=0,002)	SS ½ (p=0,043) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	SS ½ (p=0,024) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,009)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p=0,004) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)		EI at 3 Pa (p=0,027) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)
Nyúl	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p<0,001)	EI at 3 Pa (p=0,011) SS ½ (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,031)	EI at 3 Pa (p=0,032) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	EI at 3 Pa (p=0,007) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,003)	EI at 3 Pa (p<0,001) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001) EI max/ SS ½ (p=0,033)	SS ½ (p=0,009)	EI at 3 Pa (p=0,027) SS ½ (p<0,001) EI max (p<0,001)	

EI_{max}: maximális elongációs index; SS_{1/2}: maximális elongációs index feléhez tartozó nyírófeszültség

V. táblázat: Oszoscan paraméterek közötti szignifikáns eltérések humán (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban

Változó	Human	Kutya	Macska	Sertés	Juh	Egér	Patkány	Nyúl
Human		EI min, O min, O (EI max), Area (p<0,001) EI max (p=0,003) EI hyper (p=0,005)	O min, O (EI max), O hyper (p<0,001) Area (p=0,009)	EI min, O (EI max), O hyper (p<0,001) O min (p=0,002) Area (p=0,005)	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,004)	O (EI max) (p=0,003) O hyper (p=0,004)	EI min (p=0,004) EI max (p=0,0047) O hyper (p<0,001) Area (p=0,015)	EI min (p=0,004) EI max, EI hyper (p=0,012) O (EI max) (p=0,034) Area (p=0,007)
Kutya	EI min, O min, O (EI max), Area (p<0,001) EI max (p=0,003) EI hyper (p=0,005)		EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), O hyper, Area (p<0,001)	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), O hyper, Area (p<0,001)	EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,01)	EI min, O min, O (EI max), O hyper, Area (p<0,001) EI hyper (p=0,01)	O min, O (EI max), O hyper (p<0,001) Area (p=0,012)	EI min (p=0,043) O min, O (EI max) (p<0,001)
Macska	O min, O (EI max), O hyper (p<0,001) Area (p=0,009)	EI min, EI max, EI hyper O min, O (EI max), O hyper, Area (p<0,001)		EI min (p=0,003) O hyper (p=0,039) Area (p<0,001)	EI min (p=0,014) EI max, EI hyper, O min, Area (p<0,001) O (EI max) (p=0,011) O hyper (p=0,019)	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001)	EI min (p=0,035) EI max (p=0,005) EI hyper (p=0,011) O min (p=0,003) O (EI max), O hyper, Area (p<0,001)	EI min, EI max, O min, O (EI max), Area (p<0,001) EI hyper (p=0,006)
Sertés	EI min, O (EI max), O hyper (p<0,001) O min (p=0,002) Area (p=0,005)	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), O hyper, Area (p<0,001)	EI min (p=0,003) O hyper (p=0,039) Area (p<0,001)		EI min, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001)	EI min (p=0,003) EI hyper (p<0,001) O (EI max) (p=0,015)	O min, O (EI max) (p<0,001) Area (p=0,010)	EI min (p=0,008) EI max, Area (p<0,001) EI hyper (p=0,004) O min (p=0,002) O (EI max) (p=0,003)
Juh	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,004)	EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,01)	EI min (p=0,014) EI max, EI hyper, O min, Area (p<0,001) O (EI max) (p=0,011) O hyper (p=0,019)	EI min, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001)		EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,003)	EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,024)	EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001)
Egér	O (EI max) (p=0,003) O hyper (p=0,004)	EI min, O min, O (EI max), O hyper, Area (p<0,001) EI hyper (p=0,01)	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001)	EI min (p=0,003) EI hyper (p<0,001) O (EI max) (p=0,015)	EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,003)		EI min (p=0,023) O min (p=0,014) O hyper (p<0,001)	EI min, EI max, O (EI max), Area (p<0,001) O min (p=0,007)
Patkány	EI min (p=0,004) EI max (p=0,0047) O hyper (p<0,001) Area (p=0,015)	O min, O (EI max), O hyper (p<0,001) Area (p=0,012)	EI min (p=0,035) EI max (p=0,005) EI hyper (p=0,011) O min (p=0,003) O (EI max), O hyper, Area (p<0,001)	O min, O (EI max) (p<0,001) Area (p=0,010)	EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001) O hyper (p=0,024)	EI min (p=0,023) O min (p=0,014) O hyper (p<0,001)		
Nyúl	EI min (p=0,004) EI max, EI hyper (p=0,012) O (EI max) (p=0,034) Area (p=0,007)	EI min (p=0,043) O min, O (EI max) (p<0,001)	EI min, EI max, O min, O (EI max), Area (p<0,001) EI hyper (p=0,006)	EI min (p=0,008) EI max, Area (p<0,001) EI hyper (p=0,004) O min (p=0,002) O (EI max) (p=0,003)	EI min, EI max, EI hyper, O min, O (EI max), Area (p<0,001)	EI min, EI max, O (EI max), Area (p<0,001) O min (p=0,007)		

VI. táblázat: Kalkulált oszmoscan paraméterek közötti szignifikáns eltérések humán (n = 8), kutya (n = 6), macska (n = 7), sertés (n = 8), juh (n = 8), egér (n = 14), patkány (n = 10) és nyúl (n = 4) vérmintákban.

Változó	Human	Kutya	Macska	Sertés	Juh	Egér	Patkány	Nyúl
Human		(rEI), (rO), rEI/rO (p<0,001)	ΔO (p=0,002) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,02)	ΔEI (p=0,027) ΔO , $\Delta EI/\Delta O$, (rEI), rEI/rO (p<0,001) (rO) (p=0,01)	ΔEI , ΔO , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001)	ΔO (p=0,002)	ΔO (p=0,011) (rEI) (p=0,008) (rO) (p=0,009) rEI/rO (p=0,002)	ΔO , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001) (rEI) (p=0,004) (rO) (p=0,007) rEI/rO (p=0,003)
Kutya	(rEI), (rO), rEI/rO (p<0,001)		ΔEI (p=0,032) ΔO (p=0,007) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,03) (rEI) (p=0,031) (rO) (p=0,01) rEI/rO (p=0,006)	ΔEI (p=0,005) ΔO , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001)	ΔEI , ΔO , $\Delta EI/\Delta O$, (rEI), (rO), rEI/rO (p<0,001)	(rEI), (rO) (p=0,008) rEI/rO (p=0,002)	$\Delta EI/\Delta O$ (p=0,035)	$\Delta EI/\Delta O$ (p=0,05)
Macska	ΔO (p=0,002) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,02)	ΔEI (p=0,032) ΔO (p=0,007) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,03) (rEI) (p=0,031) (rO) (p=0,01) rEI/rO (p=0,006)		(rEI) (p=0,031) rEI/rO (p=0,005)	ΔEI (p=0,019) (rO) (p=0,024) rEI/rO (p=0,046)	ΔEI (p=0,004) ΔO (p=0,03) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,006)	ΔO (p=0,024) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,005)	(rEI) (p=0,013) rEI/rO (p=0,005)
Sertés	ΔEI (p=0,027) ΔO , $\Delta EI/\Delta O$, (rEI), rEI/rO (p<0,001) (rO) (p=0,01)	ΔEI (p=0,005) ΔO , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001)	(rEI) (p=0,031) rEI/rO (p=0,005)		(rEI), (rO), rEI/rO (p<0,001)	ΔEI (p=0,001) ΔO , (rEI), (rO) (p=0,002) $\Delta EI/\Delta O$, rEI/rO (p<0,001)	ΔO (p=0,002) $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001)	ΔO (p=0,02) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,002)
Juh	ΔEI , ΔO , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001)	ΔEI , ΔO , $\Delta EI/\Delta O$, (rEI), (rO), rEI/rO (p<0,001)	ΔEI (p=0,019) (rO) (p=0,024) rEI/rO (p=0,046)	(rEI), (rO), rEI/rO (p<0,001)		ΔEI , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001) ΔO (p=0,002) rEI/rO (p=0,048)	ΔEI (p=0,015) ΔO (p=0,005) $\Delta EI/\Delta O$, rEI/rO (p<0,001) (rEI), (rO) (p=0,004)	ΔEI , $\Delta EI/\Delta O$, (rEI) (rO) (p<0,001) ΔO (p=0,034) rEI/rO (p=0,004)
Egér	ΔO (p=0,002)	(rEI), (rO) (p=0,008) rEI/rO (p=0,002)	ΔEI (p=0,004) ΔO (p=0,03) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,006)	ΔEI (p=0,001) ΔO , (rEI), (rO) (p=0,002) $\Delta EI/\Delta O$, rEI/rO (p<0,001)	ΔEI , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001) ΔO (p=0,002) rEI/rO (p=0,048)		ΔEI (p=0,038) ΔO (p=0,005) (rEI), (rO) (p=0,036) rEI/rO (p=0,016)	ΔEI (p=0,013) (rEI), (rO) (p=0,006) rEI/rO (p=0,003)
Patkány	ΔO (p=0,011) (rEI) (p=0,008) (rO) (p=0,009) rEI/rO (p=0,002)	$\Delta EI/\Delta O$ (p=0,035)	ΔO (p=0,024) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,005)	ΔO (p=0,002) $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001)	ΔEI (p=0,015) ΔO (p=0,005) $\Delta EI/\Delta O$, rEI/rO (p<0,001) (rEI), (rO) (p=0,004)	$\Delta \Delta EI$ (p=0,038) ΔO (p=0,005) (rEI), (rO) (p=0,036) rEI/rO (p=0,016)		-
Nyúl	ΔO , $\Delta EI/\Delta O$ (p<0,001) (rEI) (p=0,004) (rO) (p=0,007) rEI/rO (p=0,003)	$\Delta EI/\Delta O$ (p=0,05)	(rEI) (p=0,013) rEI/rO (p=0,005)	ΔO (p=0,02) $\Delta EI/\Delta O$ (p=0,002)	ΔEI , $\Delta EI/\Delta O$, (rEI) (rO) (p<0,001) ΔO (p=0,034) rEI/rO (p=0,004)	ΔEI (p=0,013) (rEI), (rO) (p=0,006) rEI/rO (p=0,003)		-

ΔEI : a maximális és minimális EI értékek közötti különbség; ΔO : a maximális és minimális EI értékek közötti különbség; EI max/EI min: a maximális és minimális EI értékek aránya (rEI); O (EI max)/O min: a maximális és minimális EI értékek közötti arány

5.1.4. A paraméterek korrelációja

Összegzett adatok korrelációs elemzésével szignifikáns összefüggést találtunk a következő változók között: MCV-EI min (koefficiens: 0,414; $R^2=0,171$; $p=0,001$), MCV-O min (koefficiens: -0,696; $R^2=0,484$; $p<0,001$), MCV- Δ O (koefficiens: -0,571; $R^2=0,326$; $p<0,001$), MCV-Area (koefficiens: 0,562; $R^2=0,316$; $p<0,001$), MCHC-EI hyper (koefficiens: 0,523; $R^2=0,274$; $p<0,001$) és MCHC-O hyper (koefficiens: -0,486; $R^2=0,236$; $p=0,001$). Ezek alapján megerősíthető volt, hogy a vörösvérsejtek ozmotikus gradiens deformabilitási paraméterei az optimálistól alacsonyabb ozmolalítás tartományban leginkább az MCV, a magasabb ozmolalítású tartományban az MCHC paraméterekkel korrelálnak jól.

5.2. LOKÁLIS ÉS SZISZTÉMÁS MICRO-RHEOLOGIAI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES

VÉKONYBÉL ANASTOMOSIS KÉSZÍTÉSE SORÁN

5.2.1. Haematologiai paraméterek

A fehérvérsejtszám szignifikánsan csökkent az anastomosis csoportban minden vérvételi helyen az alap mérésekhez viszonyítva (vena portae és vena renalis: $p<0,001$; arteria femoralis: $p=0,023$, vena femoralis: $p=0,01$). A vörösvérsejtszám az intervenció után minden mintában emelkedett ($p<0,001$). A haemoglobin koncentráció esetében azt találtuk, hogy a bélműtét után a szisztémás és a portális vénás mintákban szignifikáns emelkedés volt látható az alap- és kontroll értékekhez képest ($p=0,002$ vs. műtét előtt; $p=0,004$ vs. kontroll arteria femoralis; $p<0,001$ vs. kontroll vena femoralis), míg a haematocrit elsősorban a portális és a vena renalis vérmintákban emelkedett ($p<0,001$ vs. műtét előtt; $p = 0,01$ vs. kontroll vena portae, $p<0,001$ vs. vena renalis). Az átlagos corpuscularis térfogat a műtét után minden mintában nőtt az anastomizált csoportban ($p<0,001$ vs. műtét előtt), és ez a jelenség a kontrollcsoporttal összehasonlítva is fennállt ($p = 0,02$ vs. kontroll arteria femoralis, $p<0,001$

vs. kontroll vena femoralis, p=0,023 vs. kontroll vena portae, p<0,001 vs. vena renalis) (VII. táblázat).

VII. táblázat: A műtét előtt és után arteria femoralis (A), vena femoralis (V), vena portae (P) és vena renalis (R) vérminták haematologiai paraméterei a kontroll és az anastomosis csoportokban.

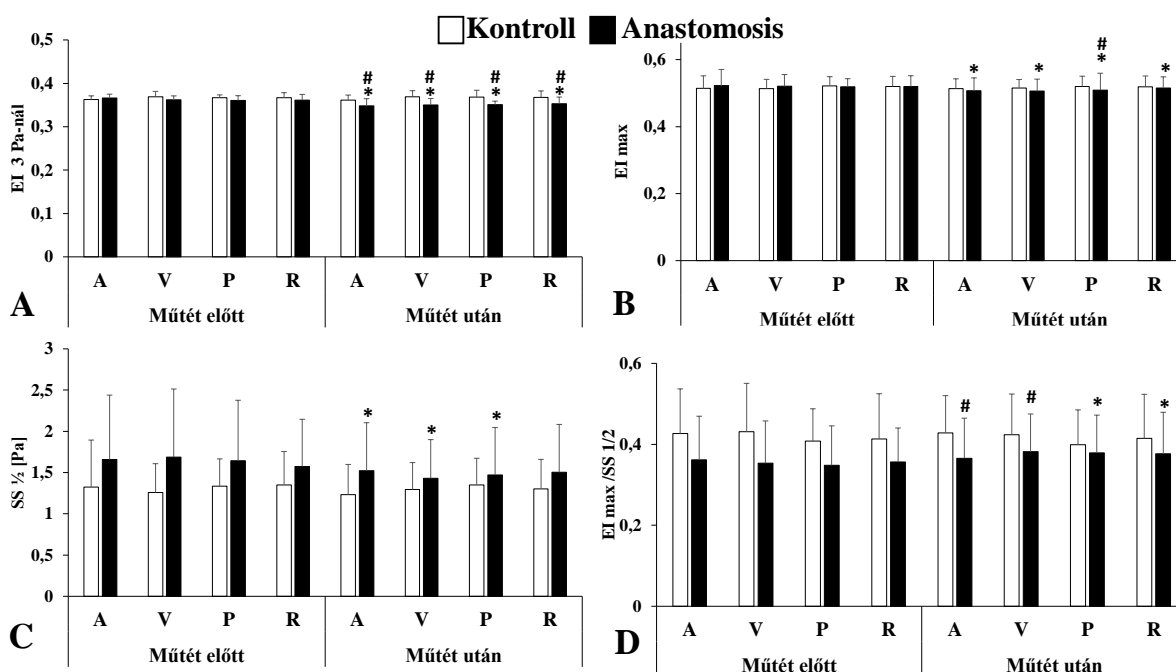
Változó	Csoport	Műtét előtt				Műtét után			
		A	V	P	R	A	V	P	R
FVS [G/L]	Kontroll	15,86 ±4,06	15,52 ±2,89	14,78 ±6,18	12,51 ±4,52	15,89 ±3,12	15,33 ±3,02	15,19 ±4,28	13,50 ±4,50
	Anastomosis	19,19 ±7,25	18,60 ±7,60	19,11 ±8,08	19,22 ±6,65	13,24 ±2,47*#	12,74 ±2,49*#	14,12 ±3,85*	14,28 ±2,96*
VVS [T/L]	Kontroll	5,79 ±0,44	5,81 ±0,70	6,55 ±1,10	6,37 ±0,83	6,17 ±0,71	6,32 ±0,86*	6,63 ±0,48	6,52 ±0,74
	Anastomosis	6,70 ±0,55	6,93 ±0,62	7,23 ±0,55	6,85 ±0,43	6,89 ±0,34#	7,37 ±1,27*#	8,05 ±1,32*#	7,37 ±1,52*#
Hgb [g/L]	Kontroll	108,2 ±11,3	111,8 ±10,9	116,2 ±10,2	111,1 ±8,1	111,6 ±7,2	112,8 ±7,7	129,8 ±20,1*	117,9 ±23,9
	Anastomosis	103,9 ±9,2	103,9 ±8,5	107,8 ±33,9	113,8 ±13,5	120,4 ±26,5*#	125,6 ±24,8*#	118,3 ±16,6*	116,6 ±16,7
Htc [%]	Kontroll	33,28 ±2,78	33,48 ±2,50	39,59 ±6,27	36,98 ±4,55	34,39 ±3,87	34,02 ±3,32	39,04 ±3,37	36,89 ±3,40
	Anastomosis	36,08 ±3,77	37,56 ±3,93	39,34 ±3,50	37,17 ±2,54	37,65 ±2,34	38,29 ±2,52	46,93 ±6,63*#	45,37 ±7,80*#
MCV [fL]	Kontroll	57,47 ±2,35	57,61 ±2,35	58,52 ±2,41	57,66 ±2,07	57,80 ±2,81	57,85 ±2,75	58,04 ±2,77	57,72 ±2,70
	Anastomosis	53,75 ±1,78	54,14 ±1,67	54,37 ±1,47	54,26 ±1,39	55,53 ±1,48*#	55,88 ±1,63*#	56,02 ±1,59*#	56,39 ±1,34*#
MCH [pg]	Kontroll	17,94 ±0,88	17,91 ±0,98	17,89 ±0,97	17,94 ±1,09	17,99 ±0,83	18,08 ±0,90	17,85 ±0,83	17,84 ±0,97
	Anastomosis	16,11 ±0,60	16,13 ±0,59	16,06 ±0,60	16,21 ±0,57	16,14 ±0,63	16,14 ±0,54	16,15 ±0,60	16,01 ±0,37
MCHC [g/L]	Kontroll	312,1 ±6,2	310,3 ±6,6	305,9 ±8,6	308,6 ±9,5	310,8 ±3,4	310,3 ±6,4	305,6 ±4,4	308,6 ±5,6
	Anastomosis	300,0 ±4,7	297,8 ±7,1	295,6 ±6,9	298,7 ±4,7	300,0 ±2,4#	293,4 ±8,4#	291,4 ±8,3#	292,4 ±6,5#
Thr [G/L]	Kontroll	465,4 ±107,9	472,6 ±129,4	456,0 ±132	423,6 ±137,7	393,3 ±123,1*	376,1 ±141,8*	305,6 ±95,8*	418,8 ±121,3
	Anastomosis	504,6 ±107,7	464,1 ±141,9	478,6 ±139,6	478,8 ±124,6	393,7 ±126,3*	409,9 ±136,1*#	393,2 ±161,6*#	396,67 ±155,1*

FVS: fehérvérsejtszám; VVS: vörösvérsejtszám; Hgb: haemoglobin; Htc: haematocrit; MCV: átlagos corpuscularis térfogat; MCH: átlagos corpuscularis haemoglobin; MCHC: átlagos corpuscularis haemoglobin koncentráció; Thr: thrombocytaszám, Átlag ± S,D.; * p < 0,05 vs. műtét előtt (alap), # p < 0,05 vs. kontroll

Az MCH és MCHC paraméterekben nem volt szignifikáns különbség. Ezzel szemben a vérlemezke szám mind a kontroll, mind az operált csoportban szignifikánsan csökkent, és a beavatkozás után további változások voltak megfigyelhetők ($p < 0,001$ vs. kontroll vena femoralis, $p = 0,015$ vs. kontroll vena portae, $p < 0,001$ vs. kontroll vena renalis) (VII. táblázat).

5.2.2. Vörösvérsejt deformabilitás

A 3 Pa-nál mért elongációs index eredmények szignifikáns különbségeket mutattak a kontroll és az anastomosis csoport között a beavatkozás után ($p < 0,001$ vs. kontroll arteria femoralis, $p < 0,001$ vs. kontroll vena femoralis, $p < 0,001$ vs. kontroll vena portae, $p < 0,001$ vs. kontroll vena renalis), és az anastomosis csoportban minden mintavételi pont szignifikánsan csökkent a műtét előtti értékekhez képest (23. ábra, A). Ez a különbség (bár kisebb mértékben) fennállt az EI_{max} paraméter esetében is, mely érték az elongációs index-nyirófeszültség görbe maximumát jellemzi ($p = 0,001$ vs. műtét előtti mérések) (23. ábra, B).



23. ábra

A konvencionális vörösvérsejtek deformabilitási paramétereinek változása az arteria femoralis (A), vena femoralis (V), vena portae (P) és vena renalis (R) vérmintáknál, a műtét előtt és után a kontroll és az anastomosis csoportokban.

A: EI 3 Pa-nál; B: maximális elongációs index (EI_{max}); C: nyirófeszültség az EI_{max} felénél ($SS_{1/2}$ [Pa]);

D: az EI_{max} és az $SS_{1/2}$ aránya Átlag \pm S.D.; * $p < 0,05$ vs. műtét előtt (alap), # $p < 0,05$ vs. kontroll.

A műtét után csak a portális minta mutatott szignifikáns különbséget ($p=0,045$ vs. kontroll vena portae). Az $SS_{1/2}$ paraméterek (23. ábra, C) a műtét után az anastomosis csoportban romlottak a szisztémás és a portális mintavételi pontok esetében ($p=0,008$ vs. arteria femoralis, $p<0,001$ vs. vena femoralis, $p = 0,003$ vs. vena portae), de a két vizsgálati csoport közötti különbség nem mutatott szignifikáns eltérést. A két paraméter aránya ($EI_{max}/SS_{1/2}$) (23. ábra, D) a műtét után enyhén emelkedett, főként a vena portae és a vena renalis mintában ($p=0,001$ vs. műtét előtt), a szisztémás mintákban enyhe romlás volt tapasztalható.

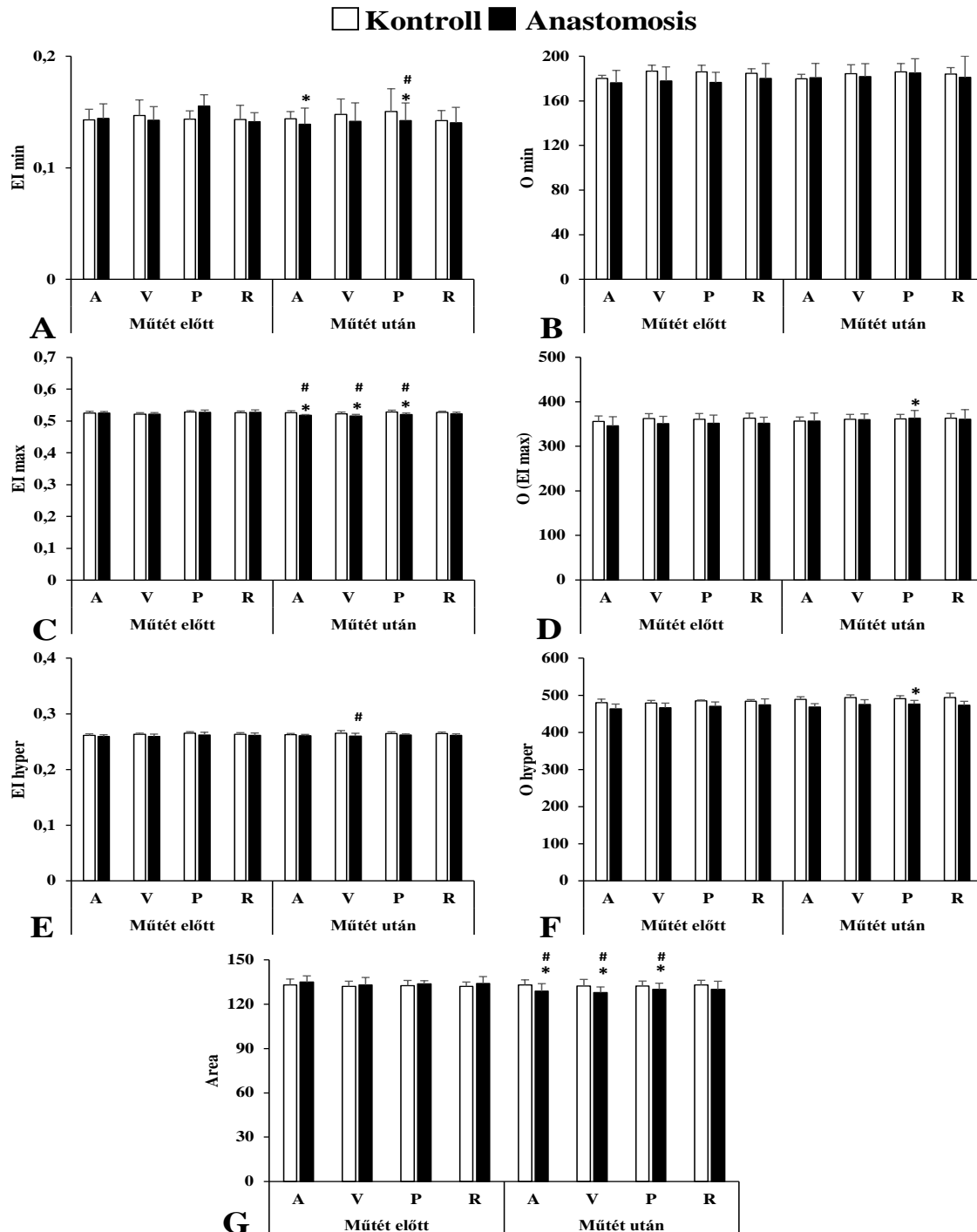
5.2.3. Ozmotikus gradiens deformabilitás

Az ozmotikus gradiens deformabilitási értékek tekintetében az EI min paraméter enyhe csökkenést mutatott minden vérvételi ponton, de a legszembetűnőbb különbség a műtét utáni vena portae minta esetében volt tapasztalható ($p<0,001$ vs. kontroll vena portae, $p=0,001$ vs. műtét előtt) (24. ábra). Ez a csökkenő tendencia az EI max paraméter esetében is látható volt. A legnagyobb fokú különbségek az arteria és vena femoralis, valamint a vena portae esetében voltak megfigyelhetők ($p<0,001$ vs. műtét előtt, $p=0,001$ vs. kontroll arteria femoralis, $p = 0,002$ vs. kontroll vena femoralis, $p<0,001$ vs. kontroll vena portae).

Hyperozmoláris környezetben a vörösvérsejtek deformálhatósága az anastomosis csoportban is romlott, de csak a vena femoralisból származó minta mutatott szignifikáns különbséget a kontrollcsoporthoz képest ($p=0,033$ vs. kontroll vena femoralis). A minták ozmolalításával kapcsolatos paraméterek (O min, O (EI max), O hyper) szintén színes eltérést mutattak, elongációs eredményekhez hasonló mintázatot találtunk az eredmények megoszlásában. A legmarkánsabb változásokat az O (EI max) és O hyper eredmények esetében lehetett megfigyelni, főként a portális mintákban a műtét után.

A görbe alatti terület (Area) jól jellemzi a különböző vérvételi pontokból származó minták osmoscan görbéinek méretét és alakját. Minél kisebb ez az érték, annál rosszabb a

deformálhatóság. A műtét után három vérvételi ponton (arteria és vena femoralis, vena portae) szignifikáns romlás volt megfigyelhető, és ez a különbség akkor is látható volt, ha ezeket az eredményeket összehasonlítjuk a kontroll csoport eredményeivel.



24. ábra

A ozmotikus gradiens ektacytometriás paraméterek változása az arteria femoralis (A), vena femoralis (V), vena portae (P) és vena renalis (R) vérmintáknál, a műtét előtt és után a kontroll és az anastomosis csoportokban. **A:** EI min; **B:** O min; **C:** EI max; **D:** O (EI max); **E:** EI hyper; **F:** O hyper; **G:** Görbe alatti terület. Átlag ± S.D.; * $p < 0,05$ vs. műtét előtt (alap), # $p < 0,05$ vs. kontroll.

A VIII. táblázat összefoglalja az előbbi kutatásban már bemutatott kalkulált osmoscan paramétereket (ΔEI , ΔO , EI max/EI min, O (EI max)/O min és ezek aránya). Ezen paraméterek az EI-O görbék bal oldali régiójára fókuszálnak, jelezve, hogy az vörösvérsejtek EI-e milyen mértékben tud változni az ozmolalítás függvényében a hypoozmoláris tartományban.

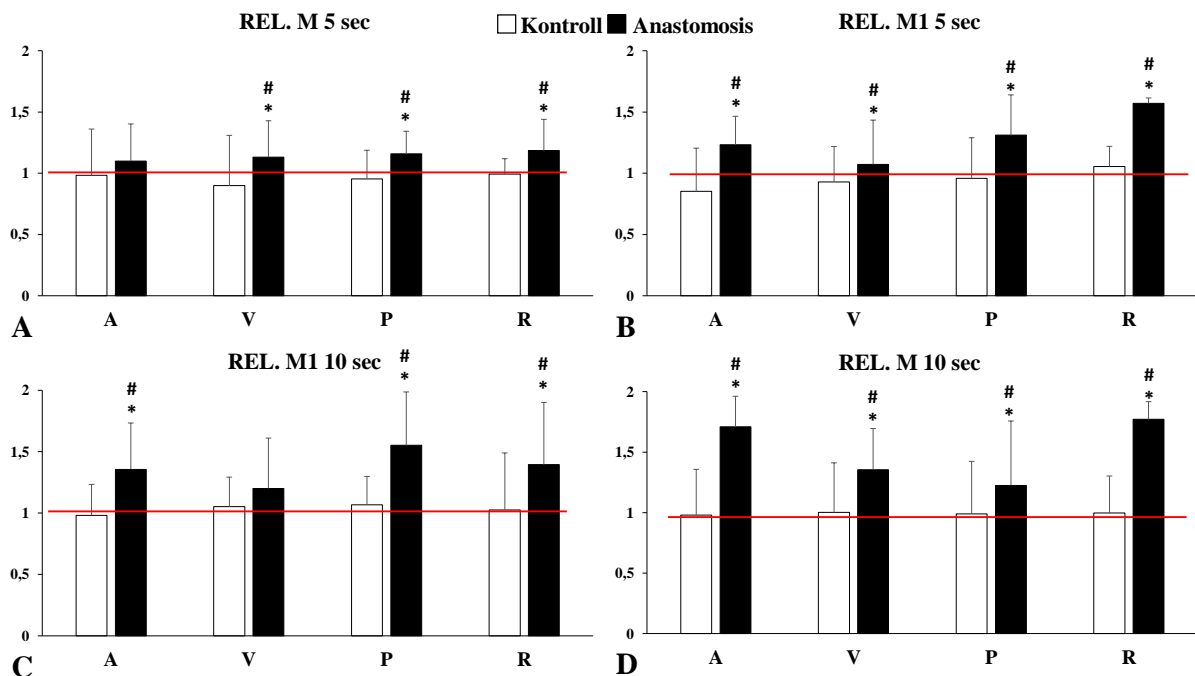
VIII. táblázat: A műtét előtt és után arteria femoralis (A), vena femoralis (V), vena portae (P) és vena renalis (R) vérminták kalkulált osmoscan paraméterei a kontroll és az anastomosis csoportokban.

Változó	Csoport	Műtét előtt				Műtét után			
		A	V	A	V	A	V	A	V
ΔEI	Kontroll	0,383± 0,01	0,375± 0,02	0,385± 0,01	0,383± 0,02	0,382± 0,01	0,375± 0,01	0,379± 0,02*	0,385± 0,01
	Anas- tosis	0,381± 0,01	0,379± 0,01	0,372± 0,04	0,386± 0,01	0,379± 0,01	0,374± 0,02*	0,378± 0,02*	0,382± 0,01*
ΔO	Kontroll	175,63± 13,5	175,75± 8,2	175± 8,9	178,75± 9,6	176,88± 7,8	176,13± 5,1	175,25± 5	179,25± 6,9
	Anas- tosis	169,57± 13,3	173,43± 9,1	175,43± 1,7	171,71± 7,1	175,71± 6,8*	177,86± 10*	178,14± 7,3	179,43± 13,3*
$\Delta EI/\Delta O$	Kontroll	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001
	Anas- tosis	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001	0,002± 0,0001
EI max / EI min (rEI)	Kontroll	3,69± 0,21	3,59± 0,43	3,69± 0,19	3,7± 0,36	3,66± 0,07	3,56± 0,32	3,57± 0,42	3,72± 0,24
	Anas- tosis	3,67± 0,32	3,67± 0,3	3,54± 0,68	3,74± 0,2	3,74± 0,26*#	3,68± 0,47	3,7± 0,45*#	3,75± 0,36
O (EI max) / O min (rO)	Kontroll	1,98± 0,08	1,94± 0,04	1,94± 0,04	1,97± 0,05	1,98± 0,05	1,96± 0,04	1,94± 0,04	1,97± 0,13
	Anas- tosis	1,95± 0,07	1,98± 0,08	1,99± 0,12	1,96± 0,09	1,98± 0,05	1,98± 0,09	1,97± 0,06	2,01± 0,14
rEI/rO	Kontroll	1,87± 0,12	1,85± 0,23	1,9± 0,1	1,88± 0,17	1,84± 0,06	1,82± 0,18	1,83± 0,21	1,88± 0,14
	Anas- tosis	1,87± 0,16	1,86± 0,22	1,79± 0,41	1,92± 0,18	1,89± 0,15	1,87± 0,28	1,89± 0,27*#	1,89± 0,29

ΔEI : a maximális és minimális EI értékek közötti különbség; ΔO : a maximális és minimális EI értékek közötti különbség; EI max/EI min: a maximális és minimális EI értékek aránya (rEI); O (EI max)/O min: a maximális és minimális EI értékek közötti arány (rO), Átlag \pm S.D.; * $p < 0,05$ vs. műtét előtt (alap), # $p < 0,05$ vs. kontroll

5.2.4. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatio legmarkánsabb növekedését az M1 5 s és az M 10 s paramétereknél tapasztaltuk a vena renalisból származó vérmintákban (Rel. M1 5 s: $p < 0,001$ vs. műtét előtti és kontroll; Rel M10 s: $p < 0,001$ vs. műtét előtti és kontroll). A kontroll csoportban a vörösvérsejt aggregatio minden vizsgált paramétere csak minimális ingadozást mutatott. Figyelemreméltó, hogy a portális és a vena renalisból vett vérminták minden aggregációs paramétere szignifikánsan magasabb volt, mint a kiindulási és a kontroll csoporté (25. ábra).



25. ábra

A kontroll és az anastomosis csoportok vörösvérsejt aggregációs paramétereinek változása az a. femoralis (A), v. femoralis (V), v. portae (P) és v. renalis (R) vérmintákban, a műtét előtt és után. A grafikon az adatok relatív értékeit szemlélteti a piros vonallal szemléltetett alapértékekhez képest. Átlag \pm S.D.; * $p < 0,05$ vs. a műtét előtt (alap), # $p < 0,05$ vs. kontroll.

5.2.5. Vérgáz, sav-bázis és metabolikus paraméterek

A pO_2 a bélműtét után minden esetben csökkent az anastomosis csoportban, főként az arteria femoralis és a portális mintavételi helyeken (a. femoralis: $p < 0,001$ vs. műtét előtt, $p = 0,005$ vs. kontroll; v. portae: $p < 0,001$ vs. műtét előtt, $p < 0,001$ vs. kontroll). A pCO_2 a műtét

után emelkedtek az alap mérésekhez és a kontroll eredményekhez képest (v. femoralis: $p < 0,001$ vs. műtét előtt, $p = 0,005$ vs. kontroll; v. portae: $p < 0,001$ vs. műtét előtt, $p < 0,001$ vs. kontroll; v. renalis: $p < 0,001$ vs. műtét előtt, $p < 0,001$ vs. kontroll).

A pH-eredmények nem mutattak nagy eltérést a vérvételt követően a különböző vérvételi pontok között, csak a v. femoralisból származó vérminta esetén volt megfigyelhető kismértékű változás a műtét után. A bikarbonát koncentráció a portális és a renális mintákban szignifikánsan csökkentek a műtét után ($p < 0,001$ vs. műtét előtt), de a kontrollcsoporthoz képest nem volt szignifikáns különbség (IX. táblázat).

A nátrium- és kálium koncentráció az anastomosis csoportban jelentősen nőtt, míg a kalcium- és kloridion-koncentráció nem változott szignifikánsan (X. táblázat).

IX. táblázat: A műtét előtt és után arteria femoralis (A), vena femoralis (V), vena portae (P) és vena renalis (R) vérminták oxigén- és szén-dioxid parciális nyomása, pH-ja és bikarbonát koncentrációja a kontroll és az anastomosis csoportokban.

Változó	Csoport	Műtét előtt				Műtét után			
		A	V	P	R	A	V	P	R
pO ₂ [mmHg]	Kontroll	82,1 ±8,7	45,4 ±13,8	61,5 ±19,5	50,7 ±11,1	82,5 ±6,5	45,1 ±9,7	60,2 ±7,9	55,6 ±11,0
	Anastomosis	89,2 ±1,6	49,9 ±8,8	47,7 ±11,7	44,9 ±10,9	75,9 ±5,5*#	46,1 ±7	36,6 ±5,1*#	42,1 ±3,9
pCO ₂ [mmHg]	Kontroll	48,3 ±6,1	53,2 ±4,1	62,0 ±6,8	55,8 ±8,3	49,1 ±8,3	54,0 ±6,9	61,8 ±8,2	54,1 ±9,0
	Anastomosis	53,3 ±3	57,1 ±3,7	65,5 ±8,9	58,8 ±9	54,1 ±15,6	63,7 ±2,6*#	75,1 ±7,6*#	69,3 ±7*#
pH	Kontroll	7,37 ±0,02	7,33 ±0,02	7,28 ±0,04	7,33 ±0,04	7,36 ±0,05	7,33 ±0,04	7,30 ±0,06	7,35 ±0,05
	Anastomosis	7,38 ±0,05	7,36 ±0,06	7,33 ±0,05	7,38 ±0,03	7,34 ±0,01	7,25 ±0,02*#	7,25 ±0,02	7,36 ±0,01
cHCO ₃ ⁻ [mmol/L]	Kontroll	27,94 ±2,33	28,13 ±1,93	29,26 ±2,99	29,11 ±2,64	27,29 ±2,26	28,03 ±1,88	28,96 ±2,1	28,75 ±2,04
	Anastomosis	31,31 ±2,97	32,65 ±3,33	36,2 ±2,6	34,55 ±3,12	28,84 ±5,07	30,15 ±5,16	31,12 ±4,41*	27,3 ±6,72*

Átlag ± S.D.; * $p < 0,05$ vs. műtét előtt (alap), # $p < 0,05$ vs. kontroll.

X. táblázat: A nátrium-, kálium-, kalcium- és kloridkoncentráció műtét előtt és után a. femoralis (A), v. femoralis (V), v. portae (P) és v. renalis (R) vérmintákban kontroll és az anastomosis csoportokban.

Változó	Csoport	Műtét előtt				Műtét után			
		A	V	P	R	A	V	P	R
Na ⁺ [mmol/L]	Kontroll	141,8 ±2,2	142 ±5,9	143 ±2,6	142 ±2,4	143,1 ±3,2	143,1 ±3,9	142,1 ±3,4	142,6 ±2,5
	Anastomosis	146,3 ±4,2	149,5 ±4,4	145,6 ±1,9	148,6 ±3,2	148,3 ±1,2*#	152,2 ±2,2#	149,8 ±3,6*#	149,1 ±6,2#
K ⁺ [mmol/L]	Kontroll	4,13 ±0,6	4,29 ±0,9	4,54 ±0,5	4,01 ±0,4	4,09 ±0,3	4,24 ±0,4	4,74 ±0,2	4,1 ±0,3
	Anastomosis	3,65 ±0,5	3,66 ±0,5	4,83 ±0,9	4,38 ±0,9	3,67 ±0,7	3,62 ±0,6	3,96 ±0,5*#	3,74 ±0,5#
Ca ²⁺ [mmol/L]	Kontroll	1,42 ±0,1	1,44 ±0,1	1,43 ±0,1	1,43 ±0,1	1,41 ±0,1	1,43 ±0,1	1,43 ±0,3	1,43 ±0,2
	Anastomosis	1,41 ±0,1	1,40 ±0,1	1,37 ±0,1	1,38 ±0,2	1,38 ±0,1	1,38 ±0,1	1,37 ±0,2	1,38 ±0,3
Cl ⁻ [mmol/L]	Kontroll	100,7 ±3,2	100,4 ±4,1	100,5 ±1,2	100,2 ±2	101,8 ±1,8	101,3 ±2,3	101,8 ±1,5	100,8 ±1,8
	Anastomosis	99,4 ±3,3	98,0 ±3,6	99,8 ±4	98,8 ±3,9	101,8 ±6,3	101,2 ±5,5	101,6 ±4,3	101,9 ±4,5

Átlag ± S.D.; * p < 0,05 vs. műtét előtt (alap), # p < 0,05 vs. kontroll.

A várakozásoknak megfelelően a glükózsintek a műtét során (mind a kontroll-, mind az anastomosis csoportban) kissé megemelkedtek: az anastomosis csoport portalis és renalis mintáiban ez a növekedés szignifikáns bizonyult (p=0,045 vs. műtét előtt). A laktát szinteket vizsgálva azt találtuk, hogy a műtét hatására szignifikáns emelkedés mutatkozott, és ez a különbség a kontrollcsoporthoz képest is szignifikánsan eltérő volt (arteria femoralis: p=0,011 vs. műtét előtt, p=0,002 vs. kontroll; vena femoralis: p<0,001 vs. műtét előtt, p<0,001 vs. kontroll; vena portae: p<0,001 vs. műtét előtt; vena renalis: p<0,001 vs. műtét előtt, p<0,001 vs. kontroll). A vizsgálat során a kreatinin szintek kismértékű, nem szignifikáns emelkedése volt megfigyelhető (XI. táblázat).

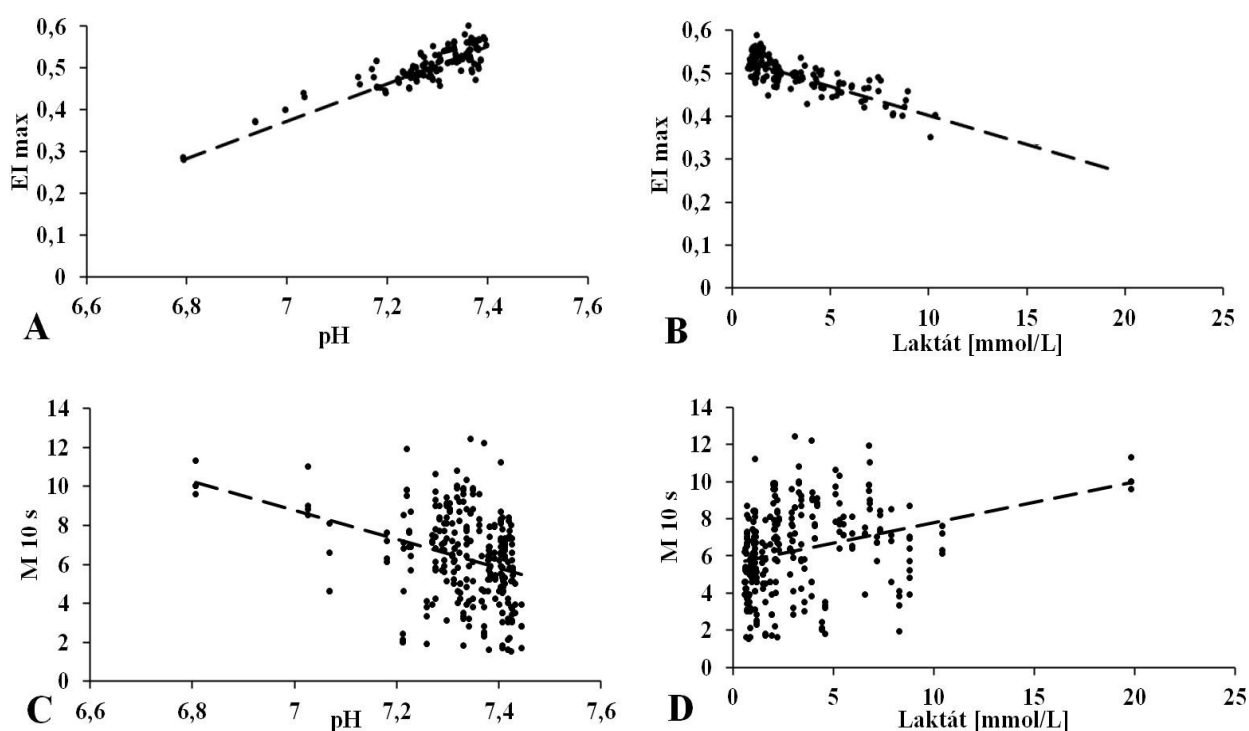
A pH és a laktát koncentráció változásai korreláltak a vörösvérsejtek deformálhatóságának és aggregációjának változásaival (26. ábra). A pH csökkenésével az EI_{max} értékek is csökkennek (p=0,003, R²=0,151). A laktátkoncentráció növekedésével a vörösvérsejtek deformálhatósága romlott (p<0,001, R²=0,773). A vörösvérsejtek aggregációs indexei szintén korreláltak a pH- és a laktát értékekkel. Általánosságban elmondható, hogy a

vörösvérsejtek aggregációs értékei a laktátkoncentráció növekedésével ($p < 0,001$, $R^2 = 0,823$) és a pH csökkenésével ($p = 0,002$, $R^2 = 0,343$) nőttek.

XI. táblázat: Glükóz-, laktát- és kreatinin koncentráció műtét előtt és után a. femoralis (A), femoralis (V), v. portae (P) és v. renalis (R) vérmintákban kontroll és az anastomosis csoportokban.

Változó	Csoport	Műtét előtt				Műtét után			
		A	V	P	R	A	V	P	R
Glükóz [mmol/L]	Kontroll	7,3 ±2,3	6,9 ±2,5	9,0 ±2,4	7,7 ±2,4	7,5 ±2,2	7,1 ±1,6	9,4 ±2,4	8,0 ±2,6
	Anastomosis	6,1 ±3,4	6,2 ±3,2	5,8 ±3,3	6,1 ±3,1	6,5 ±3,5	7,0 ±3,4	8,7 ±2,1*	8,1 ±2,8*
Laktát [mmol/L]	Kontroll	0,96 ±0,23	0,84 ±0,19	1,83 ±1,06	1,02 ±0,52	1,03 ±0,36	0,94 ±0,20	1,71 ±0,65	0,97 ±0,48
	Anastomosis	1,13 ±1,01	1,22 ±1,15	0,87 ±0,40	0,82 ±0,41	1,72 ±1,40*#	2,05 ±1,79*#	2,16 ±1,18*	1,96 ±1,32*#
Kreatinin [μmol/L]	Kontroll	106,5 ±13,8	102,9 ±18,5	111,4 ±12,7	91,8 ±22,6	109,5 ±14,8	102,6 ±18,1	110,7 ±17,1	89,9 ±16,2
	Anastomosis	94,5 ±10,1	95,3 ±17,8	106,4 ±25,2	86,5 ±26,9	100,4 ±20,1	103,8 ±27,2	114,4 ±29,5	88,8 ±19

Átlag ± S.D.; * $p < 0,05$ vs. műtét előtt (alap), # $p < 0,05$ vs. kontroll.



26. ábra

A vörösvérsejtek maximális elongációs indexének (deformálhatóság) (A,B) és aggregációs értékeinek (C,D) korrelációja a pH-val és a laktátkoncentrációval.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A VÖRÖSVÉRSEJTEK OZMOTIKUS GRADIENS DEFORMABILITÁSÁNAK FAJOK KÖZTI VÁLTOZATOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

Az élő szervezetek ozmoregulációs folyamatai összetettek, és ezen folyamatok végleges funkciójának eléréséhez hosszú evolúciós út vezetett.¹²⁹ Az ozmoreguláció az elektrolit- és vízegyensúly (ozmotikus egyensúly) fenntartásának kulcsfontosságú folyamata, amely lehetővé teszi az élőlények számára, hogy a külső környezeti változások ellenére fenntartsák a belső folyadékháztartás egyensúlyát és az oldott anyagok koncentrációját.¹³⁰ A különböző szervezetek eltérő mechanizmusokat alkalmaznak az ozmoregulációra, amelyeket elsősorban ozmokonformátorok és ozmoregulátorok kategóriájába sorolnak.¹³¹ Az emlősök homeosztázisa nem csak a sejtmembránokon (beleértve a vörösvérsejtek membránját is) átívelő általános ozmotikus állapot szabályozására fejlődött ki, hanem a fontos elektrolitok specifikus koncentrációjának szabályozására is a három fő folyadékkompartimentben: a vérplazmában, az intersticiális folyadéktérben és az intracelluláris térben. A szervezet vízháztartása számos patofiziológiai folyamat következtében eltolódhat. A plazma ozmolalitás csökkenése figyelhető meg hyponatrémia, hyperhidráció és SIADH esetén. Ezzel szemben krónikus veseelégtelenség, ketoacidózis, dehidráció, hipernatremia és egyéb exogén anyagok jelenlétében az ozmolalitás emelkedik. A vörösvérsejtek osmoscan (elongatiós-index-ozmolalitás) görbéjének alakjában is különbségek figyelhetők meg különböző betegségekben, különösképpen haematológiai kórképekben (pl. öröklött spherocytosis, β -thalassaemia, esszenciális thrombocytaemia, polycythaemia vera, öröklött stomatocytosis, myeloproliferatív haematológiai malignitások).^{66,84,125,132–134}

A fajok közötti haemorheológiai különbségeket régóta tanulmányozzák, és a variációk széles spektrumát tárták fel, amelyet számos tényező (élettani paraméterek, a környezeti feltételek és az alkalmazott specifikus módszerek) befolyásolnak.^{83,135,136} Ezek a vizsgálatok

gyakran érdekes, színes különbségeket mutattak ki a fajok között, bár jellemzően nem rendelkeztek pontos vagy következetes magyarázatokkal, így a mögöttes mechanizmusok tekintetében még sok a megválaszolatlan kérdés. Ennek ellenére az egyik kulcsfontosságú terület, amely viszonylag kevés figyelmet kapott, az ozmotikus gradiens deformabilitás fajok közötti eltérése. A meglévő szakirodalomban feltűnően kevés adat található erre a témára vonatkozóan, így ez a haemorheologia egyik kevésbé megértett aspektusa.^{98,99} Ebben a leíró-összehasonlító tanulmányban korábbi kutatásainkra igyekeztünk építeni, az elemzésbe bevont fajok körének bővítésével. Emellett célunk az ozmotikus mérések átfogóbb és részletesebb vizsgálata, ami véleményünk szerint értékes betekintést nyújthat a fajok közötti árnyalt haemorheologiai jellegzetességekbe. Ez a kibővített irányvonal hozzájárul a szakirodalomban lévő hiányosságok pótlásához, és segíthet tisztázni az ozmotikus gradiens deformabilitás szerepét.

Az irodalmi adatokhoz és korábbi publikációinkhoz hasonlóan megfigyeltük, hogy a különböző emlősfajok vörösvérsejtjei különbözőképpen deformálódnak nyíróerők hatására, és az erythrocyták aggregációja és aggregabilitása is eltér a fajok között.^{83,137-140} A legmagasabb EI értékek egér és kutya vérben voltak megfigyelhetőek, jellemzően 1 Pa nyírófeszültség felett. Ezzel szemben patkányokban kissé alacsonyabb értéket mutattunk ki, sertés és macska mintákban ez az eltérés fokozódott, míg a legalacsonyabb EI adatokat juhok vérben észleltük, többnyire 3-5 Pa nyírófeszültség felett. Emberben, juhban és macskában az EI-SS görbék morfológiája nagyfokú eltérést mutatott a többi vizsgált fajhoz tartozó osmoscan görbéhez képest. Az ozmotikus gradiens ektacytometriás mérés során kapott elongációs index értékekben is megfigyelhető volt a fajok közötti változatosság. A vörösvérsejtek deformálhatóságában az állatfajok között jelentős és sokrétű különbségek mutatkoznak, amelyeket számos tényező, többek között a sejtek szerkezete, a membrán összetétele és a fiziológiai adaptációk befolyásolnak. A legújabb tanulmányok megvilágították ezeket a különbségeket, árnyaltabb

képet adva arról, hogyan viselkednek a különböző fajok vörösvérsejtjei mechanikai terhelés hatására. A kutatások azt igazolják, hogy a vörösvérsejtek deformálhatósága jelentősen eltér az emlősök között. A lovak vörösvérsejtjei például nagyfokú deformálhatóságot mutatnak, az EI értéke alacsony nyírófeszültség esetén 0,047, magas nyírófeszültség esetén pedig 0,541 között változik. Ehhez képest a kutya vörösvérsejtek hasonló körülmények között 0,035 és 0,595 közötti EI-értékeket mutatnak. A juhfélék (juhok) vörösvérsejtjei azonban lényegesen alacsonyabb deformabilitást mutatnak, az EI-értékek 0,005 és 0,400 között mozognak, ami arra utal, hogy vörösvérsejtjeik kevésbé rugalmasak, amikor hasonló nyírófeszültségnek vannak kitéve.

A plazma és a vér ozmolalitása köztudottan fajközi különbségeket mutat.^{141,142} A szakirodalmi adatok főként a plazma ozmolalitásáról állnak rendelkezésre, míg a mi vizsgálatunkban a módszertannak megfelelően teljes vérmintákat használtunk.¹⁴³⁻¹⁴⁶ Itt az O (EI max) érték tekinthető a vér normál ozmolalitásának. A humán plazma ozmolalitás normál tartománya körülbelül 275-295 mOsm/kg; vizsgálatunkban az O (EI max) értékek $303,5 \pm 10,1$ mOsm/kg voltak. A plazma ozmolalitás normál tartományai és az O (EI max) értékek részben eltértek a kutyában (280-300 vs. $272 \pm 6,7$ mOsm/kg), macskában (290-340 vs. $360 \pm 19,9$ mOsm/kg), sertésben (310-340 vs. $358,2 \pm 19,7$ mOsm/kg), juh (310-340 vs. $396,8 \pm 15,2$ mOsm/kg), egér (310-330 vs. $324 \pm 17,5$ mOsm/kg), patkány (300-310 vs. $315,3 \pm 18,4$ mOsm/kg) és nyúl (310-330 vs. $319,8 \pm 10,5$ mOsm/kg).

Az osmoscan görbékben az EI min és O min által meghatározott pont részben a klasszikus ozmotikus fragilitási vizsgálatokkal hozható összefüggésbe. Az ozmotikus fragilitási adatok széles fajközi eltéréseiről fellelhetőek információk a szakirodalomban.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Az ozmotikus gradiens ektacytomtrias mérések közben sejtek elkezdenek megrepedni, de a fragmentált sejtek nagysága és száma ezzel az eszközzel nem határozható meg helyesen. Ezért az ozmotikus fragilitási teszttel való egyértelmű összehasonlítás nem lehetséges. A maximális

EI ponttól balra megjelenő görbe része azonban a sejtek rugalmas tulajdonságait tükrözi, mivel azok az ozmolalitás csökkenésével megduzzadnak. Mivel a sejtek felület-térfogat aránya és alakja megváltozik, deformálhatóságuk csökken.

A fajok közötti különbségek tekintetében a sejttérfogat, a sejtek alakja, a membrán viszkozitása és a rugalmas tulajdonságok, valamint a sejtmembrán vízáteresztő képességei a fajokra jellemző sajátosságként sorolhatók fel.¹⁵²⁻¹⁵⁴ O (EI max) esetén a vörösvérsejtek adott nyírófeszültség mellett maximálisan deformálódhatnak, ami a sejtek számára optimális ozmoláris állapotot jelent. Az ozmolalitás növekedésével a sejttérfogat csökken az intracelluláris viszkozitás és sűrűség növekedésével, valamint a sejt felület-térfogat arány változásával. Az eredmény ismét csökkenő nyúlás és romló deformálhatóság. Mivel az MCHC és az MCV az állatokban nagyfokú változatosságot mutat, ez a paraméter az osmotikus különbségek fontos magyarázatául is szolgál.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Fontos megemlíteni azt is, hogy az osmoscan adatok, sőt az elongációs index-ozmolalitás görbék alakja is nyírófeszültségfüggő.¹⁵⁸ Ahogy az alkalmazott nyírófeszültség csökken, az osmoscan görbék balra mozognak, a hyperozmolális tartományban alakjuk depresszáll, csökken. Ennek a jelenségnek a nagysága is fajon belüli különbségeket mutat.

A vörösvérsejtek deformálhatóságának fajonkénti eltérései nem csupán tudományos érdeklődésre tartanak számot - fontos élettani és klinikai vonatkozásaik vannak. A fajok különböző alkalmazkodási módokat fejlesztettek ki a környezeti igényekre, például a fizikai megterhelés szintjére vagy a környezeti stresszoroknak való kitettségre adott válaszként. Ezek az adaptációk gyakran a vörösvérsejtek fokozott deformálhatóságában nyilvánulnak meg, lehetővé téve a hatékonyabb oxigénszállítást és tápanyagszállítást a nagyobb metabolikus igényű állatokban. Klinikai szempontból e fajok közötti különbségek megértése létfontosságú az állatorvostudomány és az összehasonlító élettan számára. A vörösvérsejtek deformálhatóságának megismerése segíthet a különböző fajok vérrel kapcsolatos

rendellenességeinek diagnosztikájának és kezelési stratégiáinak javításában. Eredményeink segíthetik az adatok extrapolálását és összehasonlíthatóságát a klinikai vizsgálatok felé is, hiszen a különböző méretű, morfológiájú és eltérő biomechanikai tulajdonságokkal bíró vörösvérsejtek tanulmányozása hasznos információt szolgáltat a haematologiai rendellenességekben előforduló kóros sejtek micro-rheologiai vonatkozásaihoz is.

6.2. LOKÁLIS ÉS SZISZTÉMÁS MICRO-RHEOLOGIAI VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES VÉKONYBÉL ANASTOMOSIS KÉSZÍTÉSE SORÁN

A haemorheologiai paraméterek *in vivo* változásait nagyon nehéz vizsgálni. Ex vivo mintákon történnek a mérések, holott számos tényező befolyásolja a macro- és micro-rheologiai paramétereket. A mintavétel helye, a változások dinamikája különösen fontos kérdés számos kórfolyamat kísérletes vagy klinikai vizsgálatában. Sebészeti patofiziológiai folyamatokban a beavatkozásokkal szükségszerűen együtt járó hatások, az altatás, az immobilizáció, a vérzés, alkalmazott folyadékterápia, anticoagulánsok, és sok más tényező együttesen alakítja a képet. Mindezeket komplexitásukban kell vizsgálni.

Munkánk során azt elemeztük, hogy a hasi műtétek miként befolyásolhatják a macro- és micro-rheologiai paramétereket, és hogy ezek a faktorok különböznek-e, ha a műtét különböző szakaszaiban eltérő vérvételi pontokról vételezünk mintát. Az elmúlt évtizedekben a modern mérőmódszerek alkalmazása az általános haemorheologiai tulajdonságokra vonatkozó ismeretek jelentős növekedéséhez vezetett.^{87,111,112} Az adatok betekintést adnak a vörösvérsejtek deformálhatóságának és aggregációjának lokális és szisztémás változásaiba is különböző patofiziológiai körülmények között, mint a gyulladásos kórképek, sepsis, ischaemia-reperfusio, illetve az érrendszert érintő műtéti beavatkozások.^{85,88,159} A minimális mintamennyiségek és fejlett módszerek alkalmazása lehetőséget nyitott az artériák és vénák közötti micro-rheologiai eltérések mélyreható kutatására.¹⁶⁰

A vérvételi technikák és helyek szabványosítása ugyanilyen fontos a kísérleti sebészeti és mikrosebészeti kutatási modellek esetében is. A vérvétel előtt figyelembe kell vennünk a fajt, a genetikai hátteret, a súlyt, a nemet, az életkort, azt, hogy milyen gyakran és mennyi vért szeretnénk venni, és hogy milyen vérvételi pontokat használjunk. A keringő vér mennyisége faj- és testsúlyfüggő. A sertéseknél fajtától függően 56-69 ml keringő vér van jelen az állatokban testtömeg-kilogrammonként. Általában a keringő vérmennyiség 10%-a komplikációk nélkül levehető.¹⁶¹ Ezen kritériumok betartásával az általunk vizsgált paraméterek megbízhatóan leírják a beavatkozás hatását: a kutatásunkban használt állatoknak körülbelül 1100 mL keringő vérük volt, amelyből a vizsgálat során csak körülbelül 28 mL-t vettünk le.

A haematologiai paramétereket vizsgálva azt találtuk, hogy a műtét után az összes vérvételi pontnál leukocytaszám alacsonyabb volt, míg a vörösvérsejtszám, az átlagos corpuscularis térfogat és a haematocrit emelkedett. A legjelentősebb változásokat a portális és a vena renalis mintavételi helyeken tapasztaltuk. Vizsgálatunkban a korábbi kutatásokhoz hasonló mintázatot fedeztünk fel, az artériás vérben alacsonyabb fehérvérsejtszámot figyeltünk meg.⁸⁷ Feltételezhető, hogy ez a különbség a leukocyták eloszlásából, keringésben mutatkozó disztribúciójából ered vagy a vérvétel sorrendjének köszönhető (az utolsó mintavételi hely a hasi aorta volt). Ugyanakkor a szisztémás vénás és portális vénás vérmintákban is magasabb vörösvérsejtszámot, haematocritot és vérlemezkeszámot figyeltünk meg.

Az osmoscan mérések lehetővé teszi továbbá az vörösvérsejt deformabilitás és az olyan kulcsfontosságú paraméterek közötti összefüggések feltárását, mint az átlagos corpuscularis térfogat (MCV) és az átlagos corpuscularis haemoglobin koncentráció (MCHC). Összességében az osmoscan értékes eszköz az vörösvérsejt deformabilitás fiziológiás és patológiás állapotokkal való összefüggéseinek átfogó tanulmányozásához.¹¹²

A vörösvérsejtek deformálhatóságára és az ozmotikus gradiens deformálhatóságára vonatkozó adatok tekintetében ebben a kísérletben egyértelmű különbségek voltak megfigyelhetők az artériás, a szisztémás és a portális vénás vér között. Figyelemre méltó, hogy az artériás vér mutatta a legalacsonyabb elongációs index értékeket, míg a szisztémás vénás vér a legmagasabbakat. A portális vér viszont a kettő közötti EI-értékekkel rendelkezett. Továbbá az operált csoportban az anastomosis után szignifikánsan nagyobb csökkenést tapasztaltunk, mint a kontroll csoportban. A legnagyobb változásokat ebben az esetben az artériás és a portális mintákban figyeltük meg.

Számos, egymással összefüggő tényező járulhat hozzá a vörösvérsejtek deformabilitásának csökkenéséhez, ami potenciálisan hatással lehet a szövetek perfúziójára.^{20,24,167} A gyulladás a gyógyulási folyamat kulcsfontosságú része, de befolyásolhatja a vörösvérsejtek micro-rheológiai tulajdonságait, ami csökkent deformálhatósághoz vezethet.^{164–166} A vérvesztéssel, esetleges transfúzió során az idősebb vagy sérült vörösvérsejtek bevitele tovább hozzájárulhat a deformálhatóság csökkenéséhez.¹⁶⁸ A műtét során a vérnyomás és a folyadék egyensúly fenntartása érdekében a nagy mennyiségű intravénás folyadék beadása miatt bekövetkező haemodilútió szintén hatással lehet az artériás vörösvérsejtek deformálhatóságára.^{5,11,169} Az altatással, műtéttel együtt járó akut fázis reakciók mindehhez hozzáadódnak az oxigenizáció szint, sav-bázis és metabolikus hatások mellett. Az esetleges hypoxia szintén ronthatja a vörösvérsejtek deformabilitását.¹⁷⁰ A műtét során alkalmazott altatószerek, gyógyszerek, kontrasztanyagok közvetlenül vagy közvetve szintén befolyásolhatják a vörösvérsejtek deformabilitását, ami hozzájárulhat a megfigyelt változásokhoz.

A vörösvérsejtek aggregációra vonatkozó adatai markáns különbségeket mutattak. A négy változó (M és M1 index értékek 5 s és 10 s-nál) eltérései azonban nem mutattak hasonló mintázatot. Mindazonáltal az aggregációs index értékek minden esetben szignifikánsan

magasabbak voltak a bél-anastomosis befejezése után, mint a kontroll csoportban. A legjelentősebb mértékű eltérés a portális és a renális mintákban volt megfigyelhető. A fentebb részletezett hatások mellett az áramlási profilban bekövetkező változások, a sejteket érő mechanikus stressz hatása sem zárható ki.^{53,171-174}

A vörösvérsejtek deformálhatóságában és aggregációjában bekövetkező lokális és szisztémás változások feltárásához olyan tényezők, mint a sejtek oxigénellátása, a vér pH-értéke és a laktát koncentráció, döntő fontossággal bírnak.^{135,175,176} A rouleaux-képződés sebessége pozitívan korrelál a növekvő pH-val, a legalacsonyabb sebességet az oxigén/nitrogén és nitrogén/szén-dioxid inkubáció, a legmagasabbat pedig a levegő és nitrogén inkubáció során figyelték meg *in vitro*.¹⁷⁷ Uyuklu és munkatársai vizsgálták az oxigenizáció vagy deoxigenizáció hatását a vörösvérsejtek aggregációjára és deformálhatóságára, és azt találták, hogy az oxigenizált mintákban alacsonyabb volt az aggregatio és jobb a deformálhatóság, mint az deoxigenizált mintákban.¹⁷⁸ Ezek az eredmények alapvető fontosságúak a laboratóriumi mérési technikák finomításához és a mintavételi és kezelési feltételek szabványosításához.¹⁸

Eredményeinket tekintve, ahogy az élettani megfontolások alapján várható is volt, az artériás vérminták mutatták a legmagasabb pO_2 -értékeket, míg a vese- és szisztémás vénás vérmintákban alacsonyabb értékeket figyeltük meg.¹⁷⁹ A legalacsonyabb pCO_2 -értékeket az artériás vérben, a legmagasabbakat a vénás vérben regisztráltuk, a portális vérminták pedig a kettő közé estek. A vér pH-ja hasonlóságot mutatott a szisztémás és a portális vénás vér között; mind a glükóz-, mind a laktát koncentráció azonban alacsonyabb volt a szisztémás vénás és az artériás vérmintákban. Ezek az összefüggések megvilágítják a haemorheológiai tényezők és a metabolikus állapot közötti összetett kapcsolatot.¹⁸⁰ Az eredmények arra utalnak, hogy a vér pH-jának és laktát szintjének változásai hatással lehetnek a vörösvérsejtek micro-rheológiai tulajdonságaira, ami befolyásolja a szöveti perfúziót.

7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Széles körű faji összehasonlításban vizsgálhattuk a vörösvérsejtek ozmotikus gradiens deformabilitását. A szakirodalomban elsőként közöltünk vörösvérsejt osmoscan adatokat az ember és hét emlős faj összehasonlításában, kimutatva e paraméterek változatosságát, jellegzetes elongációs index – ozmolalitás görbéit.
2. Új adatokkal megerősítettük, hogy a vörösvérsejtek ozmotikus gradiens deformabilitási paraméterei az optimálistól alacsonyabb ozmolalitás tartományban leginkább az átlagos corpuscularis térfogattal (MCV), a magasabb ozmolalítású tartományban az átlagos corpuscularis haemoglobin koncentrációval (MCHC) korrelálnak jól.
3. Kimutattuk, hogy a micro-rheologiai paraméterek arterio-venosus különbségek mellett eltérőek a portális és renalis vénás vér összehasonlításában is, amely különbségeket elsősorban az oxigenizációs szint, a pH és a laktát koncentráció befolyásol. A bél-anastomosis műtét azonnali micro-rheologiai változást okozott, kísérletünkben portális vénás dominanciával.
4. A pH és a laktát koncentráció változásai korreláltak a vörösvérsejtek deformálhatóságának és aggregációjának változásaival. Adataink szerint a pH csökkenésével és a laktát koncentráció emelkedésével a vörösvérsejtek deformálhatósága romlik, aggregabilitásuk fokozódik.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A micro-rheologiai paraméterek közül a vörösvérsejt deformabilitás egy kevésbé ismert aspektusa az ozmotikus változásokkal együtt járó, ún. ozmotikus gradiens deformabilitás vizsgálata („osmoscan”). Annak ellenére, hogy a keringésben széles tartományban éri a vörösvérsejteket az ozmolalitás változás hatása, ez a paraméter még kevésbé vizsgált, hiszen csak néhány laboratóriumban van meg a módszertani háttér ennek tanulmányozására. Különösen érdekes e paraméter fajok közötti vizsgálata is, hiszen a vörösvérsejtek micro-rheologiai paramétereit a sejtek mérete, alakja, denzitása, viszkoelasztikus, biomechanikai tulajdonságai együttesen befolyásolják, és ismert ezekről a faktorokról, hogy széles körű heterogenitást mutatnak a fajok között az emberhez viszonyítva. Az orvosbiológiai kutatásokba is bevont állatfajok vonatkozásában a komparatív haemorheológiának fontos jelentősége van az eredmények extrapolálhatósága, értékelése és értelmezése tekintetében, a klinikai hasznosíthatóság szempontjából is. Ugyancsak kevésbé ismert vetület a metabolikus változók micro-rheologiai paraméterekre kifejtett hatása. Kutatómunkánk során ezen kérdések tisztázását tűztük ki célul.

Széles körű faji összehasonlításban vizsgálhattuk a vörösvérsejtek ozmotikus gradiens deformabilitását. A szakirodalomban elsőként közöltünk vörösvérsejt osmoscan adatokat az ember és hét emlős faj összehasonlításában, kimutatva e paraméterek változatosságát, jellegzetes elongációs index – ozmolalitás görbéit. Új adatokkal megerősítettük, hogy a vörösvérsejtek ozmotikus gradiens deformabilitási paramétereit az optimálistól alacsonyabb ozmolalitás tartományban leginkább az átlagos corpuscularis térfogattal (MCV), a magasabb ozmolalitású tartományban az átlagos corpuscularis haemoglobin koncentrációval (MCHC) korrelálnak jól.

Kimutattuk, hogy a micro-rheologiai paraméterek arterio-venosus különbségek mellett eltérőek a portális és renalis vénás vér összehasonlításában is, amely különbségeket elsősorban az oxigenizációs szint, a pH és a laktát koncentráció befolyásol. Kísérletes bél-anastomosis műtét azonnali micro-rheologiai változást okozott, kísérletünkben portális vénás dominanciával. A pH és a laktát koncentráció változásai korreláltak a vörösvérsejtek deformálhatóságának és aggregációjának változásaival. Adataink szerint a pH csökkenésével és a laktát koncentráció emelkedésével a vörösvérsejtek deformálhatósága romlik, aggregabilitásuk fokozódik.

9. SUMMARY

Among the micro-rheological parameters, a little-known aspect of red blood cell deformability is the study of the so-called osmotic gradient deformability ("osmoscan") associated with osmotic changes. Although red blood cells are affected by a wide range of osmolality changes in circulation, this parameter is still underexplored, as only a few laboratories have the methodological background to study it. It is also of particular interest to study this parameter between species since the micro-rheological parameters of red blood cells are influenced by the size, shape, density, viscoelasticity, and biomechanical properties of the cells, and these factors are known to show a wide range of heterogeneity between species compared to humans. For animal species involved in biomedical research, comparative haemorheology has important implications for the extrapolation, evaluation, and interpretation of results, including their clinical utility. Another little-known aspect is the effect of metabolic variables on micro-rheological parameters. In our research, we aimed to clarify these questions.

A broad cross-species comparison of the osmotic gradient deformability of red blood cells was investigated. We are the first in the literature to report red blood cell osmotic data comparing human and seven mammalian species, showing the variability of these parameters, with characteristic elongation index - osmolality curves. With new data, we confirmed that red blood cell osmotic gradient deformability parameters correlate well with mean corpuscular volume (MCV) in the sub-optimal osmolality range and with mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) in the higher osmolality range.

We have shown that micro-rheological parameters differ between portal and renal venous blood and arterio-venous differences, which are mainly influenced by oxygenation level, pH and lactate concentration. Experimental intestinal anastomosis surgery caused immediate micro-rheological changes, with portal venous dominance in our experiment. Changes in pH and lactate concentration correlated with red blood cell deformability and aggregation. Our data show that as pH decreases and lactate concentration increases, erythrocyte deformability deteriorates and aggregability increases.

10. IRODALOMJEGYZÉK

10.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Cho YI, Cho DJ. Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circ J.* 2011;41(6):287.
2. Baskurt OK, ed. *Handbook of hemorheology and hemodynamics.* IOS Press; 2007.
3. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):435-450.
4. Quemada D. Blood rheology and its implication in flow of blood. In: Rodkiewicz CM, ed. *Arteries and Arterial Blood Flow.* Springer; 1983:1-127.
5. Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, Gauthier A, Antoine-Jonville S, Renoux C, Hardy-Dessources MD, Stauffer E, Joly P, Bertrand Y, Connes P. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol.* 2019;10:1329.
6. Nash GB. Blood rheology and ischaemia. *Eye.* 1991;5(2):151-158.
7. Dintenfass L. Internal viscosity of the red cell and a blood viscosity equation. *Nature.* 1968;219(5157):956-958.
8. Trejo-Soto C, Hernández-Machado A. Normalization of blood viscosity according to the hematocrit and the shear rate. *Micromachines.* 2022;13(3):357.
9. Dormandy JA. Influence of blood viscosity on blood flow and the effect of low molecular weight dextran. *Brit Med J.* 1971;4(5789):716.
10. Guizouarn H, Barshtein G. Editorial: red blood cell vascular adhesion and deformability. *Front Physiol.* 2020;11:657.
11. Nader E, Romana M, Connes P. The red blood cell-inflammation vicious circle in sickle cell disease. *Front Immunol.* 2020;11:454.
12. Matthews K, Lamoureux ES, Myrand-Lapierre ME, Duffy SP, Ma H. Technologies for measuring red blood cell deformability. *Lab Chip.* 2022;22(7):1254-1274.
13. McMahon TJ. Red blood cell deformability, vasoactive mediators, and adhesion. *Front Physiol.* 2019;10:1417.

14. Sosa JM, Nielsen ND, Vignes SM, Chen TG, Shevkoplyas SS. The relationship between red blood cell deformability metrics and perfusion of an artificial microvascular network. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;57(3):275-289.
15. Pittman RN. Regulation of tissue oxygenation. Morgan & Claypool Life Sciences; 2011. Accessed October 26, 2024.
16. Baskurt O, Neu B, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation. CRC Press; 2011.
17. Rampling MW, Meiselman HJ, Neu B, Baskurt OK. Influence of cell-specific factors on red blood cell aggregation. *Biorheology.* 2004;41(2):91-112.
18. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, Liao F, Hardeman MR, Jung F, Meiselman HJ, Nash G, Nemeth N, Neu B, Sandhagen B, Shin S, Thurston G, Wautier JL. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(2):75-97.
19. Guo Q, Duffy SP, Matthews K, Santoso AT, Scott MD, Ma H. Microfluidic analysis of red blood cell deformability. *J Biomech.* 2014;47(8):1767-1776.
20. Straat M, van Bruggen R, de Korte D, Juffermans NP. Red blood cell clearance in inflammation. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(5):353-361.
21. Tikhomirova IA, Oslyakova AO, Mikhailova SG. Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):295-305.
22. Adar T, Ben-Ami R, Elstein D, Zimran P, Berliner S, Yedgar S, Barshtein G. Increased red blood cell aggregation in patients with gaucher disease is non-inflammatory. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;40(2):113-118.
23. Fine I, Kaminsky A, Shenkman L, Agbaria M. Non-invasive method for assessment of inflammation. *Biomed Opt Express.* 2023;14(9):4901.
24. Cicco G, Pirrelli A. Red blood cell (rbc) deformability, rbc aggregability and tissue oxygenation in hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;21(3-4):169-177.
25. Kikuchi Y, Da QW, Fujino T. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue. *Microvasc Res.* 1994;47(2):222-231.

26. Hemminki K, Huang W, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Autoimmune diseases and hematological malignancies: exploring the underlying mechanisms from epidemiological evidence. *Semin Cancer Biol.* 2020;64:114-121.
27. von Tempelhoff GF, Nieman F, Heilmann L, Hommel G. Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22(2):107-130.
28. Muravyov AV, Cheporov SV, Kislov NV, Bulaeva SV, Maimistova AA. Comparative efficiency and hemorheological consequences of hemotransfusion and epoetin therapy in anemic cancer patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;44(2):115-123.
29. Ostergaard L, Tietze A, Nielsen T, Drasbek KR, Mouridsen K, Jespersen SN, Horsman MR. The relationship between tumor blood flow, angiogenesis, tumor hypoxia, and aerobic glycolysis. *Cancer Res.* 2013;73(18):5618-5624.
30. Cao Y. Tumor angiogenesis and molecular targets for therapy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14(10):3962-3973.
31. Dormandy J, Flute P, Mátrai A, Bogár L, Mikita J. The new st george's blood filtrometer. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1985;5(6):975-983.
32. Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood.* 1983;61(5):899-910.
33. Shin S, Ku Y, Park MS, Suh JS. Slit-flow ektacytometry: laser diffraction in a slit rheometer. *Cytometry B Clin Cytom.* 2005;65(1):6-13.
34. Cerný V, Turek Z, Pařízková R. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol Res.* 2007;56(2):141-147.
35. Chandran KB, Rittgers SE, Yoganathan AP. *Biofluid mechanics: the human circulation*, Second Edition. 2nd ed. CRC Press; 2012.
36. Cash J. O.K. Baskurt, M.R. Hardeman, M.W. Rampling, H.J. Meiselman. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Accessed July 31, 2023.
37. Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):243-246.
38. Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI. Blood viscosity: influence of erythrocyte deformation. *Science.* 1967;157(3790):827-829.

39. Kucukal E, Man Y, Hill A, Liu S, Bode A, An R, Kadambi J, Little JA, Gurkan UA. Whole blood viscosity and red blood cell adhesion: Potential biomarkers for targeted and curative therapies in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1246-1256.
40. Bogar L, Juricskay I, Kesmarky G, Kenyeres P, Toth K. Erythrocyte transport efficacy of human blood: a rheological point of view. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(11):687-690.
41. Nemeth N, Alexy T, Furka A, Baskurt OK, Meiselman HJ, Furka I, Miko I. Inter-species differences in hematocrit to blood viscosity ratio. *Biorheology.* 2009;46(2):155-165.
42. Chien S, Usami S, Taylor HM, Lundberg JL, Gregersen MI. Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *J Appl Physiol.* 1966;21(1):81-87.
43. Baskurt OK, Uyklu M, Ulker P, Cengiz M, Nemeth N, Alexy T, Shin S, Hardeman MR, Meiselman HJ. Comparison of three instruments for measuring red blood cell aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43(4):283-298.
44. Uyklu M, Canpolat M, Meiselman HJ, Baskurt OK. Wavelength selection in measuring red blood cell aggregation based on light transmittance. *J Biomed Opt.* 2011;16(11):117006.
45. Bok TH, Hysi E, Kolios MC. Simultaneous assessment of red blood cell aggregation and oxygen saturation under pulsatile flow using high-frequency photoacoustics. *Biomed Opt Express.* 2016;7(7):2769-2780.
46. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(3):291-301.
47. Zhang JX, Feng Y, Zhang Y, Liu Y, Li SD, Yang MH. Hemorheology index changes in a rat acute blood stasis model: a systematic review and meta-analysis. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2017;14(4):96-107.
48. Bosek M, Ziomkowska B, Pyskir J, Wybranowski T, Pyskir M, Cyrankiewicz M, Napiórkowska M, Durmowicz M, Kruszewski S. Relationship between red blood cell aggregation and dextran molecular mass. *Sci Rep.* 2022;12(1):19751.
49. Yeom E, Lee SJ. Microfluidic-based speckle analysis for sensitive measurement of erythrocyte aggregation: A comparison of four methods for detection of elevated erythrocyte aggregation in diabetic rat blood. *Biomicrofluidics.* 2015;9(2):024110.

50. Neu B, Meiselman HJ. Depletion-mediated red blood cell aggregation in polymer solutions. *Biophys J*. 2002;83(5):2482.
51. Liu Y, Liu WK. Rheology of red blood cell aggregation by computer simulation. *J Comput Phys*. 2006;220(1):139-154.
52. Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;53(1-2):23-37.
53. Lazari D, Freitas Leal JK, Brock R, Bosman G. The relationship between aggregation and deformability of red blood cells in health and disease. *Front physiol*. 2020;11. Accessed July 31, 2023.
54. Tripette J, Alexy T, Hardy-Dessources MD, Mougengel D, Beltan E, Chalabi T, Chout R, Etienne-Julan M, Hue O, Meiselman HJ, Connes P. Red blood cell aggregation, aggregate strength and oxygen transport potential of blood are abnormal in both homozygous sickle cell anemia and sickle-hemoglobin C disease. *Haematologica*. 2009;94(8):1060.
55. Baskurt O, Neu B, Meiselman HJ. *Red Blood Cell Aggregation*. CRC Press; 2014.
56. Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(3):351-357.
57. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008;112(10):3939-3948.
58. Lux SE IV. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016;127(2):187-199.
59. Li H, Lykotrafitis G. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network. *Biophys J*. 2014;107(3):642.
60. Rossi L, Fraternali A, Bianchi M, Magnani M. Red blood cell membrane processing for biomedical applications. *Front Physiol*. 2019;10.
61. Risinger M, Kalfa TA. Red cell membrane disorders: structure meets function. *Blood*. 2020;136(11):1250-1261.
62. Meiselman HJ. Morphological determinants of red cell deformability. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1981;156:27-34.
63. Yilmaz F, Gundogdu M. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. *Korea-Aust Rheol J*. 2008;20:197-211.

64. Bessis M. Red Cell Shapes. An illustrated classification and its rationale. In: Bessis M, Weed RI, Leblond PF, eds. Red Cell Shape. Springer Berlin Heidelberg; 1973:1-25.
65. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol.* 1987;49:177-192.
66. Parrow NL, Violet PC, Tu H, Nichols J, Pittman CA, Fitzhugh C, Fleming RE, Mohandas N, Tisdale JF, Levine M. Measuring deformability and red cell heterogeneity in blood by ektacytometry. *J Vis Exp.* 2018;(131).
67. Gutierrez M, Shamoun M, Seu KG, Tanski T, Kalfa TA, Eniola-Adefeso O. Characterizing bulk rigidity of rigid red blood cell populations in sickle-cell disease patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):7909.
68. Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J, Nguyen V, Abugherir A, Do JK, Nemat-Gorgani M, Davis RW, Ramasubramanian AK. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(1):113-116.
69. Bessis M, Mohandas N, Feo C. Automated ektacytometry: a new method of measuring red cell deformability and red cell indices. *Blood Cells.* 1980;6(3):315-327.
70. Bonomini M, Pandolfi A, Sirolli V, Arduini A, Liberato LD, Pietro ND. Erythrocyte alterations and increased cardiovascular risk in chronic renal failure. *Nephro-Urol Mon.* 2017;9(3).
71. Nemeth N, Kiss F, Miszti-Blasius K. Interpretation of osmotic gradient ektacytometry (osmoscan) data: a comparative study for methodological standards. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(3):213-222.
72. Da Costa L, Suner L, Galimand J, Bonnel A, Pascreau T, Couque N, Fenneteau O, Mohandas N. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders: Assessment of a new generation ektacytometer. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;56(1):9-22.
73. Vayá A, Suescun M, Pardo A, Fuster O. Erythrocyte deformability and hereditary elliptocytosis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(3):471-473.
74. Vayá A, Collado S, Dasí MA, Pérez ML, Hernandez JL, Barragán E. Erythrocyte deformability and aggregation in homozygous sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(4):497-505.

75. Vayá A, Falcó C, Fernández P, Contreras T, Valls M, Aznar J. Erythrocyte aggregation determined with the Myrenne aggregometer at two modes (M0, M1) and at two times (5 and 10 sec). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;29(2):119-127.
76. Kalfa TA. Diagnosis and clinical management of red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):331.
77. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica.* 2016;101(11):1284.
78. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-178.
79. Kim YK, Lim YT, Suh JS, Hah JO, Lee JM. Erythrocyte deformability reduction in various pediatric hematologic diseases. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(3):361-367.
80. Vives-Corróns JL, Krishnevskaya E, Rodríguez IH, Ancochea A. Characterization of hereditary red blood cell membranopathies using combined targeted next-generation sequencing and osmotic gradient ektacytometry. *Int J Hematol.* 2021;113(2):163-174.
81. Kim Y, Park J, Kim M. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res.* 2017;52(2):84.
82. Baskurt OK, Hardeman MR, Uyuklu M, Ulker P, Cengiz M, Nemeth N, Shin S, Alexy T, Meiselman HJ. Comparison of three commercially available ektacytometers with different shearing geometries. *Biorheology.* 2009;46(3):251-264.
83. Windberger U, Baskurt OK. Comparative hemorheology, in *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, eds. O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, M. W. Rampling, and. H J Meiselman (Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo Washington DC: IOS Press). Published online 0 1, 2007:267-285.
84. Nemeth N, Kiss F, Miszti-Blasius K. Interpretation of osmotic gradient ektacytometry (osmoscan) data: a comparative study for methodological standards. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(3):213-222.
85. Mester A, Magyar Z, Molnar A, Somogyi V, Tanczos B, Peto K, Nemeth N. Age- and gender-related hemorheological alterations in intestinal ischemia-reperfusion in the rat. *J Surg Res.* 2018;225:68-75.

86. Nemeth N, Kiss F, Furka I, Miko I. Gender differences of blood rheological parameters in laboratory animals. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;45(2-4):263-272.
87. Klarik Z, Kiss F, Miko I, Nemeth N. Aorto-porto-caval micro-rheological differences of red blood cells in laboratory rats: further deformability and ektacytometrial osmoscan data. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(3):217-229.
88. Klarik Z, Toth E, Kiss F, Miko I, Furka I, Nemeth N. A modified microsurgical model for end-to-side selective portacaval shunt in the rat: intraoperative microcirculatory investigations. *Acta Cir Bras.* 2013;28:625-631.
89. Svoboda O, Bartunek P. Origins of the vertebrate erythro/megakaryocytic system. *Biomed Res Int.* 2015;2015:632171.
90. Zoological Society of London., London ZS of, London ZS of. *Proceedings of the Zoological Society of London. Vol 1875. Academic Press, 1875:1-902.*
<https://www.biodiversitylibrary.org/item/90418>
91. Snyder GK, Sheafor BA. Red blood cells: centerpiece in the evolution of the vertebrate circulatory system. *Amer Zool.* 1999;39(2):189-198.
92. Rao GM, Morghom LO, Mansori SS. Negative correlation between erythrocyte count and mean corpuscular volume or mean corpuscular haemoglobin in diabetic and non-diabetic subjects. *Horm Metab Res.* 1985;17(10):540-541.
93. Windberger U, Bartholovitsch A, Plasenzotti R, Korak KJ, Heinze G. Whole blood viscosity, plasma viscosity and erythrocyte aggregation in nine mammalian species: reference values and comparison of data. *Exp Physiol.* 2003;88(3):431-440.
94. Nemeth N, Alexy T, Furka A, Baskurt OK, Meiselman HJ, Furka I, Miko I. Inter-species differences in hematocrit to blood viscosity ratio. *Biorheology.* 2009;46(2):155-165.
95. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation.* 2005;12(1):5-15.
96. Németh N, Ács G, Lesznyák T, Bráth E, Imre S, Urbán F, Menzel M, Furka I, Mikó I. Experiences on measuring of red blood cell deformability in laboratory animals. *Magyar Állatorvosok Lapja.* 2004;126:225-230.

97. Nemeth N, Gulyas A, Balint A, Peto K, Brath E, Kiss F, Furka I, Baskurt OK, Miko I. Measurement of erythrocyte deformability and methodological adaptation for small-animal microsurgical models. *Microsurgery*. 2006;26(1):33-37.
98. Nemeth N, Kiss F, Klarik Z, Miko I. Comparative osmotic gradient ektacytometry data on inter-species differences of experimental animals. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;57(1):1-8.
99. Nemeth N, Sogor V, Kiss F, Ulker P. Interspecies diversity of erythrocyte mechanical stability at various combinations in magnitude and duration of shear stress, and osmolality. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;63(4):381-398.
100. Pilgaard Kristiansen H, Winther-Larsen A. Influence of age and sex on osmoscan indices for next-generation osmotic gradient ektacytometry. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117532.
101. Nemeth N, Kiss F, Magyar Z, Miszti-Blasius K, Furka I. Following-up hemorheological consequences of gonadectomy in male and female rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;50(4):231-243.
102. Mayer GA. Blood viscosity in healthy subjects and patients with coronary heart disease. *Can Med Assoc J*. 1964;91(18):951-954.
103. Lamarre Y, Lalanne-Mistrih ML, Romana M, Lemonne N, Mougengel D, Waltz X, Tressières B, Etienne-Julan M, Tarer V, Hardy-Dessources MD, Connes P. Male gender, increased blood viscosity, body mass index and triglyceride levels are independently associated with systemic relative hypertension in sickle cell anemia. *PLoS One*. 2013;8(6):e66004.
104. Raberin A, Martin C, Celle S, Hupin D, Roche F, Barthelemy JC, Connes P. Sex-related differences in endothelial function and blood viscosity in the elderly population. *Front Physiol*. 2023;14.
105. Valeanu L, Ginghina C, Bubenek-Turconi S. Blood Rheology Alterations in Patients with Cardiovascular Diseases. *Rom J Anaesth Int Care*. 2022;28(2):41.
106. Porro B, Conte E, Zaninoni A, Bianchi P, Veglia F, Barbieri S, Fiorelli S, Eligini S, Di Minno A, Mushtaq S, Tremoli E, Cavalca V, Andreini D. Red blood cell morphodynamics: a new potential marker in high-risk patients. *Front Physiol*. 2021;11:603633.

107. Billett HH. Hemoglobin and Hematocrit. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Butterworths; 1990. Accessed October 26, 2024.
108. Grau M, Cremer JM, Schmeichel S, Kunkel M, Bloch W. Comparisons of blood parameters, red blood cell deformability and circulating nitric oxide between males and females considering hormonal contraception: a longitudinal gender study. *Front Physiol*. 2018;9:1835.
109. Bogar L, Juricskay I, Kesmarky G, Feher G, Kenyeres P, Toth K. Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;35(1-2):99-103.
110. Hever T, Kiss F, Sajtos E, Matyas L, Nemeth N. Are there arterio-venous differences of blood micro-rheological variables in laboratory rats?. *Korea-Aust Rheol J*. 2010;22(1):59-64.
111. Son KH, Lim CH, Song EJ, Sun K, Son HS, Lee SH. Inter-species hemorheologic differences in arterial and venous blood. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;44(1):27-33.
112. Nemeth N, Kiss F, Klarik Z, Toth E, Mester A, Furka I, Miko I. Simultaneous investigation of hemodynamic, microcirculatory and arterio-venous micro-rheological parameters in infrarenal or suprarenal aortic cross-clamping model in the rat. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;57(4):339-353.
113. Nemeth N, Furka I, Miko I. Hemorheological changes in ischemia-reperfusion: an overview on our experimental surgical data. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;57(3):215-225.
114. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med*. 1998;24(1):102-110.
115. Ulker P, Sati L, Celik-Ozenci C, Meiselman HJ, Baskurt OK. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes. *Biorheology*. 2009;46(2):121-132.
116. Nemeth N, Baskurt OK, Meiselman HJ, Miko I. Species-specific effects of anticoagulants on red blood cell deformability. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;43(3):259-261.
117. Uyklu M, Cengiz M, Ulker P, Hever T, Tripette J, Connes P, Nemeth N, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;41(4):269-278.

118. Kiss F, Toth E, Miszti-Blasius K, Nemeth N. The effect of centrifugation at various g force levels on rheological properties of rat, dog, pig and human red blood cells. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):215-227.
119. Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of Reperfusion Injury. In: Fitridge R, Thompson M, eds. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists.* University of Adelaide Press; 2011. Accessed October 26, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534267/>
120. Zhang M, Liu Q, Meng H, Duan H, Liu X, Wu J, Gao F, Wang S, Tan R, Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9(1):1-39.
121. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-e-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5034.
122. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies?. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(4):303.
123. Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(2):87.
124. Herling AW. Techniques of Blood Collection in Laboratory Animals. In: Hock FJ, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Springer International Publishing; 2016:4263-4267.
125. Zaninoni A, Fermo E, Vercellati C, Consonni D, Marcello AP, Zanella A, Cortelezzi A, Barcellini W, Bianchi P. Use of laser assisted optical rotational cell analyzer (LoRRca Maxsis) in the diagnosis of RBC membrane disorders, enzyme defects, and congenital dyserythropoietic anemias: a monocentric study on 202 patients. *Front Physiol.* 2018;9:451.
126. Baskurt OK, Meiselman HJ. Determination of red blood cell shape recovery time constant in a Couette system by the analysis of light reflectance and ektacytometry. *Biorheology.* 1996;33(6):489-503.
127. Baskurt OK, Hardeman MR, Uyklu M, Ulker P, Cengiz M, Nemeth N, Shin S, Alexy T, Meiselman HJ. Parameterization of red blood cell elongation index--shear stress curves obtained by ektacytometry. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(7):777-788.

128. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *Malays J Med Sci.* 2017;24(5):101.
129. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clin Biochem.* 2016;49(12):936-941.
130. Chen J (Steven), Sabir S, Al Khalili Y. Physiology, Osmoregulation and Excretion. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2024. Accessed October 26, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541108/>
131. Niu J, Hu XL, Ip JCH, Ma KY, Tang Y, Wang Y, Qin J, Qiu JW, Chan TF, Chu KH. Multi-omic approach provides insights into osmoregulation and osmoconformation of the crab *Scylla paramamosain*. *Sci. Rep.* 2020;10:21771.
132. Llaudet-Planas E, Vives-Corrans JL, Rizzuto V, Gómez-Ramírez P, Sevilla Navarro J, Coll Sibina MT, García-Bernal M, Ruiz Llobet A, Badell I, Velasco-Puyó P, Dapena JL, Mañú-Pereira MM. Osmotic gradient ektacytometry: A valuable screening test for hereditary spherocytosis and other red blood cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(1):94-102.
133. Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood.* 1983;61(5):899-910.
134. Zaidi AU, Buck S, Gadgeel M, Herrera-Martinez M, Mohan A, Johnson K, Bagla S, Johnson RM, Ravindranath Y. Clinical diagnosis of red cell membrane disorders: comparison of osmotic gradient ektacytometry and eosin maleimide (EMA) fluorescence test for Red cell band 3 (AE1, SLC4A1) content for clinical diagnosis. *Front Physiol.* 2020;11:636.
135. Nemeth N, Deak A, Szentkereszty Z, Peto K. Effects and influencing factors on hemorheological variables taken into consideration in surgical pathophysiology research. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(1-2):133-140.
136. Nemeth N, Peto K, Magyar Z, Klarik Z, Varga G, Oltean M, Mantas A, Czigany Z, Tolba RH. Hemorheological and microcirculatory factors in liver ischemia-reperfusion injury—an update on pathophysiology, molecular mechanisms and protective strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1864.

137. Plasenzotti R, Stoiber B, Posch M, Windberger U. Red blood cell deformability and aggregation behaviour in different animal species. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;31(2):105-111.
138. Baskurt OK, Meiselman HJ. Lessons from comparative hemorheology studies. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;45(2-4):101-108.
139. Barath B, Somogyi V, Tanczos B, Varga A, Bereczky Z, Nemeth N, Deak A. Examination of the relation between red blood cell aggregation and hematocrit in human and various experimental animals. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;78(2):187-198.
140. Matrai AA, Varga G, Tanczos B, Barath B, Varga A, Horvath L, Bereczky Z, Deak A, Nemeth N. In vitro effects of temperature on red blood cell deformability and membrane stability in human and various vertebrate species. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;78(3):291-300.
141. Chevront SN, Kenefick RW, Heavens KR, Spitz MG. A comparison of whole blood and plasma osmolality and osmolarity. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(5):368-373.
142. Heavens KR, Kenefick RW, Caruso EM, Spitz MG, Chevront SN. Validation of equations used to predict plasma osmolality in a healthy adult cohort. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(5):1252-1256.
143. Waymouth C. Osmolality of mammalian blood and of media for culture of mammalian cells. *In Vitro.* 1970;6(2):109-127.
144. Tennant GB, Bailey-Wood R, Dallimore CM. Effect of medium osmolality on the growth of murine continuous marrow cultures. *Cell Tissue Kinet.* 1985;18(2):147-153.
145. Hansen TD, Warner DS, Traynelis VC, Todd MM. Plasma osmolality and brain water content in a rat glioma model. *Neurosurgery.* 1994;34(3):505-511; discussion 511.
146. Guillaumin J, DiBartola SP. Disorders of sodium and water homeostasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(2):293-312.
147. Orcutt RH, Thurmond TS, Ferslew KE. Mathematical modeling of the osmotic fragility of rabbit red blood cells. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1995;34(3):169-174.
148. Oyewale JO. Effects of temperature and pH on osmotic fragility of erythrocytes of the domestic fowl (*Gallus domesticus*) and guinea-fowl (*Numida meleagris*). *Res Vet Sci.* 1992;52(1):1-4.

149. Aldrich K, Saunders DK. Comparison of erythrocyte osmotic fragility among ectotherms and endotherms at three temperatures. *J Therm Biol.* 2001;26(3):179-182.
150. Singh S, Ponnappan N, Verma A, Mittal A. Osmotic tolerance of avian erythrocytes to complete hemolysis in solute free water. *Sci Rep.* 2019;9(1):7976.
151. Shpakova N, Orlova N. About the mechanism of mammalian erythrocytes osmotic stability. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2020;30(4):331-342.
152. Clark MR, Guatelli JC, Mohandas N, Shohet SB. Influence of red cell water content on the morphology of sickling. *Blood.* 1980;55(5):823-830.
153. Benga G. Comparative studies of water permeability of red blood cells from humans and over 30 animal species: an overview of 20 years of collaboration with Philip Kuchel. *Eur Biophys J.* 2013;42(1):33-46.
154. Renoux C, Faivre M, Bessaa A, Da Costa L, Joly P, Gauthier A, Connes P. Impact of surface-area-to-volume ratio, internal viscosity and membrane viscoelasticity on red blood cell deformability measured in isotonic condition. *Sci Rep.* 2019;9(1):6771.
155. Kumiega E, Michałek M, Kasztura M, Noszczyk-Nowak A. Analysis of red blood cell parameters in dogs with various stages of degenerative mitral valve disease. *J Vet Res.* 2020;64(2):325.
156. Clinical Hematology - Clinical Pathology and Procedures. MSD Veterinary Manual. Accessed October 26, 2024. <https://www.msdsvetmanual.com/clinical-pathology-and-procedures/diagnostic-procedures-for-the-private-practice-laboratory/clinical-hematology>
157. Lindholm-Perry AK, Kuehn LA, Wells JE, Rempel LA, Chitko-McKown CG, Keel BN, Oliver WT. Hematology parameters as potential indicators of feed efficiency in pigs. *Transl anim sci.* 2021;5(4):txab219.
158. Heo Y, Jung H, Shin S. Osmotic deformability of erythrocytes at various shear stresses. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(3):211-218.
159. Nemeth N, Soukup J, Menzel M, Henze D, Clausen T, Rieger A, Holz C, Scharf A, Hanisch F, Furka I, Miko I. Local and systemic hemorheological effects of cerebral hyper- and hypoperfusion in a porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;35(1-2):59-65.

160. Simmonds MJ, Baskurt OK, Meiselman HJ, Marshall-Gradisnik SM. A comparison of capillary and venous blood sampling methods for the use in haemorheology studies. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;47(2):111-119.
161. Removal of blood from laboratory mammals and birds. First report of the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim.* 1993;27(1):1-22.
162. Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2142-2146.
163. Skeith L, Baumann Kreuziger L, Crowther MA, Warkentin TE. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020;4(4):776-783.
164. Maruyama T, Hieda M, Mawatari S, Fujino T. Rheological abnormalities in human erythrocytes subjected to oxidative inflammation. *Front Physiol.* 2022;13:837926.
165. Gurkan UA. Biophysical and rheological biomarkers of red blood cell physiology and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.* 2021;28(3):138.
166. Stuart CM, Jacob C, Varatharaj A, Howard S, Chouhan JK, Teeling JL, Galea I. Mild systemic inflammation increases erythrocyte fragility. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7027.
167. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(4):545-550.
168. Czaja B, Gutierrez M, Závodszy G, Kanter D de, Hoekstra A, Eniola-Adefeso O. The influence of red blood cell deformability on hematocrit profiles and platelet margination. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(3):e1007716.
169. Taraconat P, Gineys JP, Isebe D, Nicoud F, Mendez S. Red blood cell rheology during a complete blood count: A proof of concept. *PLoS One.* 2023;18(1):e0280952.
170. Hakim TS, Macek AS. Effect of hypoxia on erythrocyte deformability in different species. *Biorheology.* 1988;25(6):857-868.
171. Reinhart WH, Piety NZ, Shevkoplyas SS. Influence of red blood cell aggregation on perfusion of an artificial microvascular network. *Microcirculation.* 2017;24(5):10.1111/micc.12317.
172. Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, Agarwal S. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia.* 2023;78(1):93-104.

173. Stephan B, Schenk JF, Pindur G, Meiss C, Borchers H, Nemeh A, Weinrich M, Wagner B. Influence of bleeding on haemorheology and haemostasis in surgery. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46(2-3):183-188.
174. Matienzo D, Bordoni B. Anatomy, Blood Flow. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed October 26, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554457/>
175. Nemeth N, Miko I, Furka A, Kiss F, Furka I, Koller A, Szilasi M. Concerning the importance of changes in hemorheological parameters caused by acid-base and blood gas alterations in experimental surgical models. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;51(1):43-50.
176. Cicha I, Suzuki Y, Tateishi N, Maeda N. Changes of RBC aggregation in oxygenation-deoxygenation: pH dependency and cell morphology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(6):H2335-H2342.
177. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, Raynaud de Mauverger E, Pretorius E. Metabolic influences modulating erythrocyte deformability and eryptosis. *Metabolites.* 2021;12(1):4.
178. Uyuklu M, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of hemoglobin oxygenation level on red blood cell deformability and aggregation parameters. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;41(3):179-188.
179. Weiner M. Concepts of “tissue PO₂” in relation to O₂ delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1994;22(3):763-768.
180. Szanto S, Mody T, Gyurcsik Z, Babjak LB, Somogyi V, Barath B, Varga A, Matrai AA, Nemeth N. Alterations of selected hemorheological and metabolic parameters induced by physical activity in untrained men and sportsmen. *Metabolites.* 2021;11(12):870.

10.2. Hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/546/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Varga Ádám
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10076783

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Varga, Á.**, Mátrai, Á. A., Baráth, B., Fazekas, L., Brasil, F. S., Mehta, A., Ványolos, E., Deák, Á., Lesznyák, T., Pető, K., Németh, N.: Local and Systemic Micro-Rheological Changes during Intestinal Anastomosis Operation: a Metabolic Dependence in an Experimental Model. *Metabolites*. 14 (8), 2-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo14080458>
IF: 3.4 (2023)
2. **Varga, Á.**, Mátrai, Á. A., Baráth, B., Deák, Á., Horváth, L., Németh, N.: Interspecies Diversity of Osmotic Gradient Deformability of Red Blood Cells in Human and Seven Vertebrate Animal Species. *Cells*. 11 (8), 1-15, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11081351>
IF: 6

További közlemények

3. **Varga, Á.**, Mátrai, Á. A., Fazekas, L., Al-Khafaji, M. Q., Ványolos, E., Deák, Á., Szentkereszty, Z., Pető, K., Németh, N.: Changes in microcirculation of small intestine end-to-end anastomoses in an experimental model. *Microvasc. Res.* 156, 1-8, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2024.104731>
IF: 2.9 (2023)
4. Mátrai, Á. A., **Varga, Á.**, Fazekas, L., Baráth, B., Nellamkuzhi, N. J., Nghi, T. B., Németh, N., Deák, Á.: Effect of Bile on Hemodynamics and Blood Micro-Rheological Parameters in Experimental Models of Bilhemia. *Metabolites*. 14 (4), 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo14040211>
IF: 3.4 (2023)





5. Mátrai, Á. A., **Varga, Á.**, Baráth, B., Ványolos, E., Orbán-Kálmándi, R. A., Lóczi, L., Bagoly, Z., Jouppila, A., Lassila, R., Németh, N., Deák, Á.: Heparin-like effect of a dual antiplatelet and anticoagulant (APAC) agent on red blood cell deformability and aggregation in an experimental model.
J Thromb Thrombolysis. [Epub ahead of print], 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-024-03040-8>
IF: 2.3 (2023)
6. Al-Smadi, M. W., Fazekas, L., **Varga, Á.**, Mátrai, Á. A., Aslan, S., Beqain, A., Al-Khafaji, M. Q. M., Baráth, B., Novák, L., Németh, N.: Minor micro-rheological alterations in the presence of an artificial saphenous arteriovenous shunt, as an arteriovenous malformation model in the rat.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 87 (1), 27-37, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-231825>
IF: 2.1 (2023)
7. Fazekas, L., Szabó, B., Szegeczki, V., Fillér, C., **Varga, Á.**, Godó, Z., Tóth, G., Reglődi, D., Juhász, T., Németh, N.: Impact Assessment of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) and Hemostatic Sponge on Vascular Anastomosis Regeneration in Rats.
Int. J. Mol. Sci. 24, 1-24, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242316695>
IF: 4.9
8. Baráth, B., **Varga, Á.**, Mátrai, Á. A., Pocsai, K., Németh, N., Deák, Á.: Estradiol Valerate Affects Hematological and Hemorheological Parameters in Rats.
Metabolites. 12 (7), 602, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo12070602>
IF: 4.1
9. Szabó, B., Gasz, B., Fazekas, L., **Varga, Á.**, Kiss-Pápai, L., Matolay, O., Rezsabek, Z., Al-Smadi, M. W., Németh, N.: Heterogeneous Maturation of Arterio-Venous Fistulas and Loop-Shaped Venous Interposition Grafts: a Histological and 3D Flow Simulation Comparison.
Biomedicines. 10, 1-14, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071508>
IF: 4.7
10. Gál, K., Veres, K., Halmi, S., Bozoki-Beke, K., Fekete, K., Homoki, J., Gálné Remenyik, J., Baráth, B., **Varga, Á.**, Németh, N., Soltész, P.: The effect of rheopheresis treatment on the cytokine profile in diabetic foot syndrome with hyperviscosity in the aspect of clinical changes: a preliminary study.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 80 (2), 117-125, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-211188>
IF: 2.1





11. Szántó, S., Módy, T., Némethné Gyurcsik, Z., Babják, L. B., Somogyi, V., Baráth, B., **Varga, Á.**, Mátrai, Á. A., Németh, N.: Alterations of Selected Hemorheological and Metabolic Parameters Induced by Physical Activity in Untrained Men and Sportsmen. *Metabolites*. 11, 1-12, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo11120870>
IF: 5.581
12. Baráth, B., Somogyi, V., Tánczos, B., **Varga, Á.**, Bereczky, Z., Németh, N., Deák, Á.: Examination of the relation between red blood cell aggregation and hematocrit in human and various experimental animals. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 78 (2), 187-198, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-211109>
IF: 2.411
13. Körei, C., Szabó, B., **Varga, Á.**, Baráth, B., Deák, Á., Ványolos, E., Hargitai, Z., Kovács, I., Németh, N., Pető, K.: Hematological, Micro-Rheological, and Metabolic Changes Modulated by Local Ischemic Pre- and Post-Conditioning in Rat Limb Ischemia-Reperfusion. *Metabolites*. 11 (11), 776, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo11110776>
IF: 5.581
14. Mátrai, Á. A., Varga, G., Tánczos, B., Baráth, B., **Varga, Á.**, Horváth, L., Bereczky, Z., Deák, Á., Németh, N.: In vitro effects of temperature on red blood cell deformability and membrane stability in human and various vertebrate species. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 78 (3), 291-300, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-211118>
IF: 2.411
15. Szabó, B., Tánczos, B., **Varga, Á.**, Baráth, B., Ghanem, S., Rezsabek, Z., Al-Smadi, M. W., Németh, N.: Micro-rheological changes of red blood cells in the presence of an arterio-venous fistula or a loop-shaped venous graft in the rat. *Front. Physiol.* 11, 1-12, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.616528>
IF: 4.566

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 56,45

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 9,4

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományterületi ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.11.04.



11. TÁRGYSZAVAK

haemorheologia

hemorheology

vörösvérsejt deformabilitás

red blood cell deformability

vörösvérsejt aggregatio

red blood cell aggregation

ozmotikus gradiens ektacytometria

osmotic gradient ektacytomtery

fajok közötti különbségek

interspecies diversity

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a sok segítséget témavezetőmnek, **Prof. Dr. Németh Norbert** tanszékvezető úrnak, aki 2019 óta, Tudományos Diákköri munkám kezdetétől, témavezetőként támogatott és biztatott. Köszönöm, hogy kutatásaim elvégzéséhez lehetőséget biztosított és szakmailag támogatott bennük. Köszönöm, hogy vezetése alatt végezhettem PhD munkámat.

Köszönettel tartozom **Dr. Somogyi Viktória** tanársegédnőnek, aki Tudományos Diákköri munkám során társ-témavezetőként példát mutatva segítette előre tudományos tevékenységemet. Köszönöm, hogy együtt dolgozhattunk, jelentős motiváció volt számomra.

Szeretném megköszönni **Prof. Dr. Mikó Irénnek, Dr. Pető Katalinnak Dr. Ványolos Erzsébetnek és Dr. Deák Ádámnak** a szakmai tanácsaikat, javaslataikat.

Hatalmas köszönettel tartozom **Mátrai Ádám Attila, Füzesi Róbert, Dr. Szabó Balázs és Dr. Fazekas László Ádám** jelenlegi és volt kollégáimnak, jóbarátaimnak, akik mindig és mindenben mellettem álltak és támogattak. Köszönöm az együtt töltött perceket és támogatásukat a nehéz időszakokban is.

Köszönettel tartozom volt kolléganőmnek, **Dr. Bedőcs-Baráth Barbarának** a sok segítséget, amivel hozzájárult disszertációm megszületéséhez.

Köszönetet szeretnék mondani a Sebészeti Műtéttani Tanszék valamennyi munkatársának, hogy baráti környezetben tölthettem mindennapjaimat és végezhettem munkámat.

Nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani **Családtagjaimnak és Barátaimnak** szeretetükért és önzetlen támogatásukért ezen hosszú évek alatt. Tengernyi köszönettel és hálával tartozom **Szüleimnek, Testvéremnek és Menyasszonyomnak**, akik segítették tanulmányaimat, békés és meghitt háttérrel biztosítottak, s minden megpróbáltatás során mellettem voltak, hittek bennem és erőt adtak, amikor szükségem volt rá.

Támogatások:

NKFI-1 "OTKA" K-139184 és ÚNKP-22-3-II-DE-308

13. FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények másolatai