

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Lokális, interpolált és áthelyezett musculocutan lebenyek komplex
áramlástani vizsgálatai kísérletes sebészeti modellen**

Dr. Kincses Gergő

Témavezető: Prof. Dr. Németh Norbert



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	3
1.BEVEZETÉS.....	4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
2.1. A rekonstrukciók osztályozása	7
2.1.1. Onkológiai rekonstrukciók.....	7
2.1.2. Traumás eredetű defektusok	8
2.1.3. Égési és sebészi szövethiányok.....	8
2.1.4. Krónikus sebek, osteomyelitis és irradiált területek	8
2.1.5. Veszélyezett és postoperatív deformitások	9
2.2. A lebenyek anatómiai és funkcionális osztályozása	9
2.3. Az ischaemia-reperfusio	11
2.3.1. Oxidatív stressz és szabadgyök-képződés	12
2.3.2. Endothel diszfunkció és microcirculációs zavar	12
2.3.3. Gyulladásos kaskád és leukocyt-aktiváció	12
2.4. A lebenyátültetés során lehetséges intra- és postoperatív szövődmények.....	13
2.4.1. Intraoperatív szövődmények.....	13
2.4.2. Korai postoperatív szövődmények (0–72 óra).....	14
2.4.3. Késői postoperatív szövődmények (3 naptól több hétig).....	15
2.5. A lebeny-perfusio monitorozásának lehetőségei	16
2.5.1. Cytocam-IDF videomikroszkóp.....	17
2.6. Kísérletes modellek a lebenyek tanulmányozásához.....	18
2.6.1. Cremaster flap.....	18
2.6.2. McFarlane lebeny.....	19
2.6.3. Gastrocnemius lebeny	19
2.6.4. Latissimus dorsi lebeny.....	19
2.6.5. Hasfali izomlebeny	20
2.6.6. Pectoralis major izomlebeny	21
2.6.7. Rectus abdominis izomlebeny	21
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	22
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	23
4.1. Kísérleti állatok.....	23
4.2. Kísérleti csoportok.....	23
4.3. Műtési protokoll.....	25
4.4. Lebeny életképességének vizsgálata.....	31
4.5. Laboratóriumi mérőmódszerek.....	32
4.6. Szövettani elemzés.....	33
4.7. Szakítószilárdság-mérések.....	34
4.8. Statisztikai elemzés.....	35

5. EREDMÉNYEK.....	36
5.1. Általános megfigyelések.....	36
5.2. Testtömeg	36
5.3. A lebenyek bőrének hőmérséklete.....	37
5.4. A lebenyeket ellátó arteria áramlási értékei	37
5.5. Mikrokeringési vizsgálatok	38
5.6. A haematológiai paraméterek változásai.....	41
5.7. A vörösvérsejt deformabilitás változásai.....	43
5.8. A vörösvérsejt aggregatio változásai.....	43
5.9. Szöveti változások	44
5.10. Szakítószilárdság	46
6. MEGBESZÉLÉS.....	47
7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	55
8. Összefoglalás/Summary	56
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	57
9.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke.....	58
9.2. Hitelesített publikációs lista.....	70
10. TÁRGYSZAVAK	72
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	73
12. FÜGGELÉK	74

Rövidítések jegyzéke

ALT: anterolaterális comb

DIEP: mély epigastrica inferior perforator

EI: elongatiós index

FVS: fehérvérsejtszám

HCT: haematocrit

HGB: haemoglobin

IDF: incident dark field

I/R: ischaemia-reperfusio

LED: fénykibocsátó dióda

LMWH: alacsony molekulásúlyú heparin

NO: nitrogén monoxid

MCH: átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom

MCHC: átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentráció

MCV: átlagos vörösvérsejt térfogat

MIF: microvascularis áramlási index

PPV: perfundált erek aránya

PVD: perfundált erek sűrűsége

SD: standard eltérés

SS: nyírófeszültség

THR: thrombocytaszám

TRAM: myocutan rectus abdominis transversus

VVS: vörösvérsejtszám

1. BEVEZETÉS

Napjainkban a modern orvostudomány dinamikus fejlődésének hála, az emberi test kiterjedt bőr- és lágyrész defektusainak pótlására számos lehetőség áll rendelkezésre. A technológiai fejlődés és az állatkísérletek során szerzett tapasztalatok a korábban inkurabilisnak vélt szituációkból is kiutat nyújthatnak. A mikrosebészet rohamos fejlődése az elmúlt évtizedekben forradalmi változásokat hozott a rekonstruktív sebészet területén. A különböző szöveti lebenyek átültetése – legyen szó bőr-, izom-, fasciocutan- vagy osteocutan lebenyekről – ma már rutinszerűen alkalmazott eljárások számos klinikai indikációban, a traumás, daganatos vagy égési eredetű defektusok rekonstrukciójától kezdve a komplex szövetpótlásokig.¹⁻²

A lebeny patofiziológiájának tanulmányozására, a lebenyképzés optimalizálására, a prekondicionálás és a megelőzési lehetőségek tanulmányozása érdekében számos, különböző lebenyre (elhelyezkedés, szövetösszetétel) vonatkozó kísérleti modell került publikálásra.⁷²⁻⁷³

A szöveti lebenyek alkalmazása a rekonstruktív sebészet egyik alapvető pillére, melynek célja a szerzett vagy veleszületett szöveti hiányok anatómiai, funkcionális és esztétikai helyreállítása. A lebenyek használata akkor válik szükségessé, amikor a primer sebzés, illetve a helyi szövethiány bőrátültetéssel (grafttal) történő fedése nem biztosít kielégítő eredményt a vérellátás, szöveti vastagság, funkció vagy stabilitás szempontjából. A lebenyek – ellentétben a graftokkal – saját vérellátással rendelkező szövetegységek, amelyek különböző anatómiai komponenseket (bőr, bőr alatti szövet, izom, fascia, csont stb.) tartalmazhatnak, így komplex szövethiányok pótlására is alkalmasak lehetnek. A mikrosebészet fejlődésével lehetővé vált defektustól távoli szövetekkel való rekonstrukció, a szabadlebenyek (free flaps) alkalmazása. Ezek a lebenyek teljesen függetlenek az eredeti vérellátásuktól, és micro-anastomosisok révén átültethetőek a recipiens területre.^{3, 72-84}

A lebeny ischaemiás károsodását hatékonyan lehet csökkenteni az egyes betegek számára személyre szabott technikák alkalmazásával.²⁵⁻²⁹ A megfelelő vérellátás megőrzése alapvető kritérium a sikeres transpositio és transplantatio szempontjából. A perfusio zavara késlelteti a gyógyulást, növeli a gennyesedés, tályogképződés és necrosis kialakulásának kockázatát, súlyos esetekben pedig a lebeny elhalásához vezethet.²⁹⁻³¹ Bár a lebenyműtét major szövődményei, mint a necrosis, a perfusió/microcirculációs zavarok, az ischaemia/hypoperfusio, a vénás pangás, a varratelégtelesség és a fertőzés attributumai jól ismertek, számos kérdés továbbra is megválaszolatlan maradt.⁸⁵⁻⁸⁷ A lebeny túlélését előre jelző perfusió küszöbértéket és a pontos microcirculációs változásokat még tisztázni kell. Emellett hiányoznak az ischaemia vagy a vénás pangás megbízható korai indikátorai.

A különböző lebenytípusok ischaemia iránti toleranciája és az ischaemia-reperfusió (I/R) károsodás mögött meghúzódó molekuláris mechanizmusok további vizsgálatot igényelnek. Az artériás és vénás károsodások megkülönböztetése a klinikai gyakorlatban kiemelt jelentőségű. A műtéttechnikai szempontok, beleértve a varróanyagok biomechanikai tulajdonságait és az anastomosis stabilitását, továbbra is nagy figyelmet igényelnek. A bakteriális kontamináció, az immunválasz és a sebgyógyulás zavara közötti kapcsolat még nem teljesen tisztázott. Szisztematikus értékelésre van szükség a lebeny kialakításának és geometriájának, különösen a pediculus és a lebeny méretarányának, orientációjának és vastagságának a perfusióra és a necrosis kialakulására gyakorolt hatását illetően.^{25,28,85, 88-89}

Számos tanulmány vizsgálja az ischaemia mérséklésének lehetőségeit, mind gyógyszeres, mind műtéttechnikai eszközökkel. A vasopressorok eredményesnek bizonyultak szabad szövet átültetése kapcsán, csökkentve a lebenyelhalás valószínűségét.⁴¹ Klinikai vizsgálatokban vizsgálták a perioperatív aspirin, a heparin és a dextran alkalmazásának pozitív hatásait. A metaanalízisekben kiemelték a heparin és az alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) dozírozásának fontosságát. Dextran-40 postoperatív alkalmazása csökkentette a

részleges lebenyelhalás kockázatát, ugyanakkor súlyos tüdőelégtelenséget okozhat.⁴²⁻⁴³ A lebeny prekondicionálása szintén jó módszer a lebeny ischaemia előfordulásának csökkentésére. A negatív nyomású terápia, mint például a negatív nyomású vákuum kezelés, elősegíti az angiogenezist, pozitív hatással van a szöveti perfúzióra és javítja a lebeny túlélési esélyét.⁴⁴⁻⁴⁵ Az elektromos stimuláció ideális módszer a lebeny túlélési esélyének javítására a lebeny preparálása előtt.⁴⁶ A hyperbaricus oxigén kondicionálás csökkentheti a gyulladásos reakciót, növelheti a perfúziót és csökkentheti a lebeny atrófiájának arányát⁴⁷

A lehetséges lebenykárosodás mihamarabbi észlelésére különböző módszerek állnak rendelkezésre.³¹⁻³⁷ Ezek a fizikális vizsgálat során tapasztalt bőr elszíneződés, a szövet hőmérsékletének változása, a kapilláris újratöltődés megnyúlása, valamint a lebeny perfúziójának eszközös mérési lehetőségei. Ugyanakkor ezek megfelelő értékelése nagymértékben függ a megfigyelő tapasztalatától és ítélőképességétől.³⁵⁻³⁸

A laboratóriumi paraméterekben észlelt eltérések, mint például a vörösvérsejtek deformálhatósága és aggregációja szintén nagy jelentőséggel bírnak. Ezek a paraméterek számos kórélettani állapotban változást mutatnak, ezért vizsgálatuk a sebészeti és mikrosebészeti kísérletekben is elengedhetetlen. Thromboticus és ischaemia-reperfusios komplikációk a rekonstrukciós sebészeti beavatkozások minden fázisában előfordulhatnak: az előkészítés, a lebeny transposíciója vagy rotációja, illetve a gyógyulási időszak alatt is.^{32,38-40}

Micro-rheologiai összefüggéseik azonban még nem teljesen tisztázottak. A szakirodalomban nem találtunk példákat a micro-rheologia és a microcirculatio egyidejű vizsgálatára, valamint a helyi és a forgatott lebenyek összehasonlítására szolgáló szövettani vagy biomechanikai adatokra. Hipotézisünk az volt, hogy a micro-rheologiai és a microcirculációs paraméterek, valamint a szövettani és biomechanikai tulajdonságok informatívak lehetnek a különböző lebenypozíciók összehasonlításában és a sebgyógyulási folyamat nyomonkövetésében a műtét utáni korai időszakban.

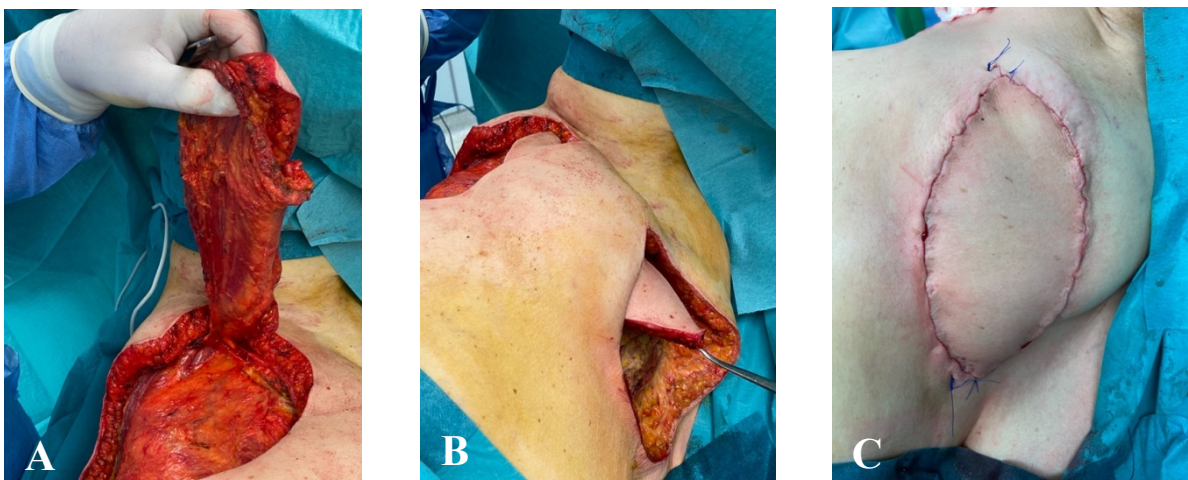
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A rekonstrukciók osztályozása

2.1.1. Onkológiai rekonstrukciók

A daganatsebészet az egyik leggyakoribb indikációs terület a lebenyes rekonstrukció szempontjából. A tumorok radikális és maradéktalan, ép szövettel határolt eltávolítása gyakran jár nagy kiterjedésű lágyszövet-, illetve csontdefektussal, amelyet önmagában nem lehet primeren zárni. Szabad vagy regionális lebenyekkel biztosítható az adekvát szöveti fedés, funkcionális helyreállítás és a gyorsabb rehabilitáció.

- Fej-nyaki régió: a radikális tumorresectio után a nyelv, mandibula, garat vagy arcbőr defektusainak pótlása (pl. radialis előkar lebeny, fibula osteocutan lebeny, anterolateralis comblebeny – ALT).
- Emlőrekonstrukció: mastectomia után alkalmazott m. transversalis abdominis myocutan (TRAM), deep inferior epigastric perforator (DIEP) vagy latissimus dorsi lebenyek (1. ábra)
- Lágyszövet-tumorok eltávolítása után: végtagi és törzsi defektusok fedése gracilis vagy vastus lateralis izomlebenyekkel. ^{1,4}



1. ábra

Oncoplasticai rekonstrukció latissimus lebennyel (saját műtéti fotók)

Latissimus izom felpreparálása, lebeny kialakítása (A), a lebeny subcután „tunnel”-en keresztül a fogadó régióba való interpolálása (B), új pozícióban a lebeny rögzítése (C)

2.1.2. Traumás eredetű defektusok

Súlyos trauma következtében (pl. közlekedési, ipari vagy harci sérülések) gyakran alakulnak ki komplex lágyrész- és csontsérülések, amelyeknél a lokális vérrellátás súlyosan károsodott. A mikrosebészeti lebenyek, szabad lebenyek alkalmazása ebben az esetben nemcsak fedést biztosít, hanem revascularisatiós szerepet is betölt, elősegítve a csont- és szöveti gyógyulást.

Gyakori példák:

- Alsó végtagi traumák: tibia körüli lágyrészhiány esetén latissimus dorsi vagy ALT lebeny.
- Felső végtag rekonstrukció: kéz- és ujj-sérülések fedése radialis előkar vagy gracilis lebenyekkel.⁵

2.1.3. Égési és sebészi szövethiányok

Kiterjedt égések, illetve sebészi necrectomiák után a rekonstrukció gyakran érnevel szabad lebenyek beültetését teszi szükségessé. A lebenyek itt a residuális fertőzés, krónikus gyulladás és hypoperfusio elleni védelemben is kulcsszerepet játszanak. Mikrosebészeti szabadlebenyekkel biztosítható a korai funkcionális rehabilitáció és az esztétikus fedés.⁶

2.1.4. Krónikus sebek, osteomyelitis és irradiált területek

Krónikus, rossz gyógyhajlamú sebek (pl. decubitus, diabeteses láb, osteomyelitises fistulák) esetén a lebenyes fedés a tartós gyógyulás egyetlen lehetősége lehet. A jó vérrellátású, oxigenizált lebeny segíti a fertőzések kontrollját és a szöveti regenerációt, különösen irradiált vagy heges területeken.⁷⁻⁹

2.1.5. Veleszületett és postoperatív deformitások

Bizonyos esetekben (pl. veleszületett ajak- és szápadhasadék, heges deformitások, korábbi műtéti hegek korrekciója) a lebenyek alkalmazása esztétikai és funkcionális rekonstrukciós céllal történik. A mikrosebészeti módszerek ezekben az esetekben finom, anatómiailag precíz helyreállítást tesznek lehetővé.¹⁰⁻¹²

2.2. A lebenyek anatómiai és funkcionális osztályozása

A lebenyek rendszerezése és anatómiai típusainak meghatározása alapvető fontosságú mind a klinikai, mind a kísérletes mikrosebészetben. A különböző lebenytípusok eltérő perfúziós viszonyai, szöveti összetétele és átültetési technikája határozza meg a műtéti stratégia megválasztását, valamint a potenciális ischaemiás és reperfúziós kockázatot.¹³ A rekonstrukciós sebészetben a lebenyeket különböző tulajdonságaik alapján lehet csoportosítani. Az egyik legfontosabb osztályozási szempont érellátásuk jellege alapján történő csoportosítás, amely meghatározza a túlélésük és átültethetőségük mértékét.

A *random (nem axiális)* lebenyek perfúzióját a bőr és a bőr alatti kötőszövet diffúz kapilláris hálózata biztosítja, anélkül, hogy egy domináns artériás és vénás törzs irányítaná a keringésüket. Ezek korlátozott méretűek és átültetésük is limitált. Klinikailag főként helyi fedés esetén alkalmazzák.¹⁴

Az *axiális lebenyek* egy meghatározott, jól körülírt érképlettel rendelkeznek, amely hosszanti tengely mentén látja el a lebenyt (pl. *arteria radialis*, *arteria thoracodorsalis*). Ezen típus nagyobb biztonsággal alkalmazható és nagyobb méretben emelhető el az alapjáról, lehetővé téve ezzel a komplex defektusok fedését is.¹⁴

Ugyancsak fontos osztályozás a szöveti összetétel szerinti besorolás:

- Cutan lebenyek: csak bőrt és subcutist tartalmaznak (pl. *radialis előkar lebeny*).

- Fasciocutan lebenyek: a bőr mellett a fascia is része, jobb mechanikai stabilitást és vérellátást biztosít (pl. *anterolateralis comblebeny* – ALT).
- Izomlebenyek: izomszövetből állnak, kiválóan perfundáltak, alkalmasak fertőzött vagy irradiált területek fedésére (pl. *latissimus dorsi*, *gracilis*).
- Musculocutan lebenyek: izmot és a felette lévő bőrt egyaránt tartalmazzák, a perforáló erek révén integrált egységet képeznek (pl. TRAM, *rectus abdominis* lebeny).
- Osteocutan lebenyek: csontkomponenst is magukban foglalnak, csontdefektusok rekonstrukciójára (pl. *fibula*, *scapula*, *csípőcsont* lebeny) alkalmazhatóak.
- Visceralis lebenyek: belső szervrészeket tartalmaznak, főként fej-nyaki, nyelőcső- vagy bélrekonstrukciókban (pl. *jejunal free flap*) használják.

A szöveti komplexitás növekedése fokozott microcirculációs kihívással jár, ami kísérletes szempontból különösen releváns az ischaemia–reperfüziós vizsgálatokban. Az osztályozásnál fontos szempont az áthelyezés módja és a szöveti vérellátás biztosítását végző érkepletek milyensége.

A *pedicellált lebenyek* (*helyi vagy regionális*) esetén a szövet az eredeti vérellátásához kapcsolódva, egy érnnyélen keresztül marad életképes, és forgatással, transposícióval kerül a fedendő defektusra. Előnyük a stabil vérellátás, hátrányuk a korlátozott mozgathatóság.¹⁵

A *szabadlebenyek* (*free flaps*) esetén az ellátó erek teljesen leválasztásra kerülnek eredeti helyükről, majd ér-anastomosis révén új ér-kapcsolattal integrálódnak a recipiens területen. Ez a módszer maximális flexibilitást és anatómiai pontosságot biztosít, ugyanakkor technikailag magas szintű mikrosebészeti gyakorlatot igényel. Kísérletesen a szabadlebenyek szolgálnak leggyakrabban modellként az ischaemia-reperfüziós folyamatok vizsgálatában.¹⁶⁻¹⁷

A mikrosebészet térhódítása következtében a mikroszkópia elvein alapuló újabb klasszifikációk jelentek meg. A *perforator lebenyek* (*perforator flaps*) használata új korszakot

nyitott a lebenysebészetben. Ezek esetében a vérellátást egy vagy több perforáló ér biztosítja, amely az izom vagy fascia rétegén keresztül perforál a bőrig. Ennek köszönhetően az izomstruktúra megkímélhető, a donor oldali morbiditás csökken, miközben a perfusio megtartott.¹⁸⁻¹⁹

A lebenyek anatómiai és funkcionális osztályozása nem csupán elméleti kategorizálás, hanem közvetlen klinikai és kísérletes jelentőséggel bír. A különböző típusú lebenyek perfusiók karakterisztikái és microcirculációs sajátosságai meghatározzák az ischaemiás toleranciát és a reperfusio utáni regenerációs potenciált. A megfelelő lebentípus kiválasztása – mind klinikai, mind kísérletes környezetben – alapfeltétele a szöveti életképesség maximalizálásának és az ischaemia–reperfusiók károsodás minimalizálásának.

2.3. Az ischaemia-reperfusio

Összességében a lebenyekkel végzett rekonstrukció számos klinikai területen alapvető jelentőségű, lehetővé teszi a nagy kiterjedésű, komplex szövethiányok biztonságos és funkcionálisan adekvát helyreállítását. A mikrosebészeti technikák elterjedése forradalmasította e beavatkozásokat, ugyanakkor új kérdéseket is felvetett, különösen az ischaemia–reperfusio károsodás és a microcirculációs változások vonatkozásában. Ezen folyamatok pontos ismerete és kísérletes modellezése alapfeltétele a lebenyek túlélésének optimalizálásához, valamint az új, célzott terápiás stratégiák fejlesztéséhez.

Az ischaemia–reperfusio (I/R) károsodás komplex patofiziológiai folyamat, amely számos sejtszintű és microcirculációs eltérést foglal magában. Klasszikus kísérletes munkák már a 20. század második felében igazolták, hogy a szöveti ischaemiát követő reperfusio paradox módon nemcsak a normális perfusio helyreállítását jelenti, hanem további károsodást is okozhat, amely az oxidatív stressz, a gyulladásos mediátorok aktivációja és az endothel diszfunkció együttes eredménye.²⁰⁻²¹

2.3.1. Oxidatív stressz és szabadgyök-képződés

A reperfusio során nagy mennyiségű reaktív oxigénszármazék (ROS) keletkezik, amely lipidperoxidációt, DNS-károsodást és fehérjedenaturációt okoz. A szabadgyökök szerepét az I/R patogenezisében először McCord és Fridovich írta le a superoxide-dismutase működésének vizsgálata kapcsán, rámutatva az oxidatív stressz kulcsszerepére.²² Későbbi tanulmányok megerősítették, hogy a ROS-termelés fő forrása a mitochondriális légzési lánc, a xantin-oxido-reduktáz rendszer, valamint az aktivált neutrofilek által termelt oxidatív mediátorok.²²

2.3.2. Endothel diszfunkció és microcirculációs zavar

A reperfuziót követően az endothel sejtjeiben jelentős funkcionális károsodás alakul ki, amely befolyásolja a vasomotoros regulációt, fokozza a vascularis permeabilitást és hozzájárul a „no-reflow” jelenséghez.²³ Az endothel eredetű nitrogén-monoxid (NO) csökkent termelődése, valamint az endothel-aktiváció következtében kialakuló microthrombusok tovább rontják a lebény kapillárisok perfuzióját. Taylor és Palmer anatómiai vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a perfuziós zavarok regionális érhálózati különbségek miatt különböző lebénytípusokban eltérő súlyosságúak lehetnek.²⁴

2.3.3. Gyulladásos kaszkád és leukocyt-aktiváció

A reperfusio egyik korai és meghatározó eseménye a leukocyt-endothel interakciók felerősödése. A neutrophilek adhaesióját és extravasatióját szabályozó molekulák expresszióját először Granger és munkatársai írták le *in vivo* microcirculációs modellekben. A neutrophilek aktiválódása további ROS- és proteáz-felszabaduláshoz, valamint kapilláris elzáródáshoz vezet, amely szignifikánsan hozzájárul a szöveti necrosis kialakulásához.²⁰

2.4. A lebenyátültetés során lehetséges intra- és postoperatív szövődmények

A mikrosebészeti lebenyátültetés az egyik legmagasabb technikai precizitást igénylő rekonstruktív eljárás, amelynek sikerességét számos intra- és postoperatív faktor befolyásolhatja. Bár az elmúlt évtizedekben a módszer fejlődése jelentősen csökkentette a komplikációk arányát, a szövődmények továbbra is meghatározó tényezők lehetnek a lebenyek túlélésében és a kései funkcionális eredményekben. A szövődmények megértése kulcsfontosságú mind a klinikai ellátás optimalizálásához, mind a kísérletes modellek validálásához.

2.4.1. Intraoperatív szövődmények

A megfelelő irányelvek, protokollok betartása, atraumatikus technika mellett is előfordulnak műtét alatt szövődmények. Sokszor anatómiailag nagy variációval rendelkező területeken kell szövetpótlás céljából lebenyt átültetni vagy forgatni.

A *mikrosebészeti anastomosis* készítése nagyfokú jártasságot, jó manualitást igényel. A műtétnek több összetevője van, beleértve a lebeny preparálását, kialakítását, a lebeny beültetését és magát az anastomosist. Az ilyen eljárások megbízható elvégzéséhez speciális felszerelés és sebészi szakértelem szükséges. ⁴⁹ A komplikációk minimalizálása és a siker arányának növelése érdekében gondos, precíz mikrosebészeti technika szükséges. ⁵⁰

Az *intraoperatív thrombosis* jelentősen rontja a graft hosszútávú túlélését. Gyógyszeres kezeléssel elkerülhető a postoperatív időszakban kialakuló thrombosis, amennyiben ismert a műtét előtti hypercoagulációs esemény, illetve a műtét során lép fel thromboticus komplikáció. Ezenkívül a thrombolyticus szerekkel kombinált anticoaguláns kezelés és a technikai gondosság javítja a postoperatív microvascularis reoperációk lebenymentési arányát. ⁵¹

A *vasospasmus* az erek simaizomzatának helyi és tartós görcsös összehúzódása, amelyet kóros ingerek okoznak. A vasospasmus egy funkcionális probléma, amely általában spontán

megszűnik. Ha a vasospasmus elhúzódik, a szövetek vérellátása jelentősen csökken, és a lebeny elhalhat.⁵²

A recipiens régióban jelentkező *elégtelen perfusio*. A fogadó terület elégtelen artériás ellátása vagy vénás elvezetése elégtelenné teheti a választott ér-összeköttetést. Ilyenkor alternatív erek, vénagraft vagy más lebenytípus alkalmazása válhat szükségessé.⁵³

Az anastomosis feszülése, csavarodása ugyancsak a lebeny elhalásához vezethet.

Az elégtelen mobilizáció vagy elégtelen rögzítés az anastomosis feszülését okozhatja. A feszülés az endothelium szakadását eredményezheti, amelynek következtében a belső rugalmas réteg felszínre kerül. A további nyújtás ennek a szakadását okozhatja. Az endothelium kiterjedt sérülése ellenére általában thrombocytá aggregatio következik be, amelyet reendothelialis követ, trombusképződés nélkül. Azonban amikor a feszülés a véredény nyújthatóságának határértékéhez közelít, súlyos szűkület és szakadás alakul ki a szúrscatornák mentén, ezáltal az átjárhatósági grádiens hirtelen visszaesik. A thrombosisért és az anastomosis elégtelenségért több tényező együttes hatása felelős. Rizikót jelent az ér lumenének kanyargósodása és szűkülése, a varratvonal szakadása, valamint az anastomosis proximalis és distalis részén kialakuló endotheiális szakadás. Ez végső soron vénás pangást vagy artériás beáramlási zavart okozhat. Az optimális, feszülésmentes anastomosis a siker egyik alapfeltétele.⁵⁴

2.4.2. Korai postoperatív szövődmények (0–72 óra)

A vénás *thrombosis*, akár intraoperatív, akár postoperatív, relatíve gyakori (az esetek 8,3%-ában fordul elő) szövődmény és a szabad lebeny megmentése érdekében gyakran reexplorációs műtéti indikációt.⁵⁵

Az artériás *thrombosis* a lebeny vitalitása szempontjából súlyosabb, mint a vénás. Ez annak tulajdonítható, hogy a lebeny pangása könnyebben felismerhető, mint a halványodó ischaemiás lebeny, illetve a vénás pangás gyakran jár együtt túlzott oedemával, szivárgással és

haematoma képződéssel. Az artériás és a vénás okból kialakuló szöveti ischaemia pathophysiológiája eltérő lehet. Ezért lehetséges, hogy egy fel nem ismert vénás thrombosis artériás thrombosisá fejlődik, ami a lebeny ischaemiájának progrediálásához és a no-reflow jelenséghez vezethet. ⁵⁶

A *haematoma* a lehetséges szövődmények közül viszonylag gyakrabban előfordul. Nagy rizikóval jelenik meg alapbetegségük miatt terápiás antikoagulálásban részesülő betegeknél. A reoperációt igénylő haematomák incidenciája körülbelül 3–4% a szabad, átültetett és helyi szöveti lebenyeknek esetén. A kis haematomák méretük miatt kevésbé valószínű, hogy kompressziós tüneteket okoznak. Korai állatmodellek megerősítették a vérömleny, a koncentrált vörösvérsejtek és a vérrögök káros hatását a környező szövetek életképességére. Későbbi eredmények ezt a megfigyelést egy komplex, egymással összefüggő biokémiai és sejtes eseménysorozattal magyarázták, amely magában foglalja a neutrophil infiltrációt, a cytokin-közvetített gyulladást, a reaktív oxigén szintéziséhez és a komplement aktiválásához vezető pro-thromboticus eltolódást. A haematoma jelenléte esetén mindig fontolóra kell venni a sürgős sebészeti beavatkozás szükségességét. ⁵⁷

A *vénás pangás* kezelése kritikus szerepet játszik a szöveti túlélésben. Akadályozza a vérkeringést és fokozza a szöveti károsodást. Időben történő felismerésével és megfelelő miharabbi kezelésével a szöveti necrosis megelőzhető. A gyors és hatékony salvage beavatkozások – például a vénás bypass, a decompressio vagy a távolabbi vénás kapcsolat helyreállítása – növelik a szövetek életképességét és csökkentik az amputáció vagy lebeny elhalás esélyét. ⁵⁸

2.4.3. Késői postoperatív szövődmények (3 naptól több hétig)

A károsodott perfusio idővel a lebeny részleges vagy teljes necrosisához vezethet. A lebenyes rekonstrukció során bekövetkező elhalás („necrosis”) háttérében fontos

pathophysiologiai és technikai tényezők állhatnak. A kockázati tényezők csökkentésével növelhető a lebeny túlélésének lehetősége. Modifikálható (vagy részben modifikálható) tényezők, a cukorbetegség kezelése/optimalizálása, a fertőzések megelőzése, valamint a jó tápláltsági állapot biztosítása (pl. megfelelő albumin szint).⁵⁹⁻⁶⁰

A szöveti károsodás vagy a cukorbetegség hajlamosító tényezők baktériumok megtelepedésére. A lebeny rekonstrukciók során a fertőzés aránya jellemzően ~7-10% körül mozog, de bizonyos körülmények között (pl. onkológiai, fej-nyak, komplex esetek) jóval magasabb lehet. Fontos rizikófaktorok: cukorbetegség, daganatos alapbetegség, uraemia dohányzás, magas BMI, operációs idő hosszúsága, korábbi műtéti vagy sugárzás, és talán az antibiotikum profilaxis nem optimális megválasztása.⁶¹⁻⁶⁴

A donorhelyi morbiditás jelentős tényező a szabadlebeny rekonstrukciók után, és nemcsak a recipiens oldali eredmény számít, hanem a donorhely állapota is nagyban befolyásolja a végső eredményt és páciens elégedettségét. A fertőzések és sebgyógyulási zavarok (melyek gyakran vezetnek hegesezéshez vagy funkciócsökkenéshez) komolyan rontják az életminőséget, különösen akkor, ha a sebhely jól látható (pl. alkar) vagy funkcióvesztéssel jár (pl. járáskorlátozottság a fibula donor helyén). A technika fejlődése (pl. perforátor lebenyek, izom- és idegkímélő technikák) hatékonyan csökkentheti a donorhelyi komplikációkat.

A preoperatív tájékoztatás és a donorhely választása során a páciens prioritásainak (funkció, esztétika, rehabilitációs igény) figyelembevétele fontos szempont.⁶⁵

2.5. A lebeny-perfusio monitorozásának lehetőségei

A fizikális vizsgálat során tapasztalt bőr elszíneződés, a szövet hőmérsékletének változása, a kapilláris újratöltődés megnyúlása mind a lebeny keringésének károsodására

adhatnak gyanút. Ezeknek a vizsgálatoknak a megfelelő értékelése nagymértékben függenek a megfigyelő tapasztalatától és ítélőképességétől. ³⁵⁻³⁸

Ultrahangos (Doppler-, pulzáló doppler, ultrahang képi) technikák jó kiegészítők lehetnek, mivel non-invazívak és viszonylag széles körben elérhetőek. Ugyanakkor bizonyos helyzetekben (pl. mélyen fekvő lebeny) nehezebb a hozzáférés vagy interpretáció.

Elektromágneses sugárzáson vagy fotonikus/optikai elveken alapuló módszerek (pl. infravörös spectroscopia, thermographia, fluorescencia-angiographia) gyors diagnózist nyújthatnak, de infrastruktúra-igényük nagyobb, emellett nem minden sebészeti helyzetben alkalmazhatók. A választás gyakran a lebeny típusától, elhelyezkedésétől, a sebészeti környezettől és a rendelkezésre álló erőforrásoktól függ ⁶⁶

A lebenymonitorozás kulcsa, hogy klinikailag alkalmazható, könnyen kezelhető, megbízhatóan érzékeny, és az operatív környezetbe integrálható legyen.

2.5.1. Cytocam-IDF videomikroszkóp

A Cytocam a „incident dark field” (IDF) megvilágításon alapuló hordozható videomikroszkóp. Az IDF módszer lényege: a szövet felületét tangenciálisan (oldalról) világítják meg LED gyűrűvel, miközben a visszavert fényt csak a mikrokeringésből („vörösvérsejtek által árnyékolt” kapillárisok) nyert jelként érzékelik. ⁶⁷⁻⁶⁸

Korábbi technológiákhoz képest:

- nagyobb felbontású képérzékelő (pl. 3,5 megapixeles szenzor) és optikai rendszer. ⁶⁹
- gyors pulzáló LED világítás (például 2 ms pulzushossz) az elmosódás csökkentése érdekében. ⁶⁷
- könnyebb, kevésbé nehézkes készülék (pl. a korábbi SDF-eszközökhöz képest kisebb súly) → kevesebb nyomási artefactum lehetősége. ⁶⁸⁻⁶⁹

A Cytocam lényeges műszaki előrelépést jelent a mikrokeringés vizualizációjában. Az eredmények azt mutatják, hogy jobb képminőséget és nagyobb érvizualizációt nyújt, mint a korábbi SDF-eszközök. Ugyanakkor még nem minden klinikai környezetben bizonyított. A használata szakértelmet igényel, és a klinikai alkalmazáshoz további vizsgálatok szükségesek. Mindennek fényében a Cytocam fontos eszköz lehet a kritikus ellátás fejlődésében, különösen akkor, ha a mikrokeringés mint paraméter perifériáról központi szerepbe kerül. ⁶⁷⁻⁶⁹

2.6. Kísérletes modellek a lebenyek tanulmányozásához

A mikrosebészet térhódításával a 60-as években a kísérletes lebenyek koncepciója és fejlesztése a mikrosebészeti rekonstrukciós modellek jelentős terjedéséhez vezetett. ¹²⁴

Bár a klinikumban a lebenyátültetés magas sikerrátát eredményezett, még mindig előfordulnak lebenyelhalások, amelyek technikai kérdéseket vetnek fel. ^{125,126} Számos sebészeti technika a közvetlen klinikai tapasztalatból, alkalmazásból fejlődött ki, de sok eredmény az állatmodelleken végzett laboratóriumi kutatásoknak köszönhető. ¹²⁷

2.6.1. Cremaster flap

A cremaster-lebenyt először Grant ¹²¹ írta le patkányokon, a kutatás során az izomszövet microcirculációját vizsgálták. A cremaster-izom különösen alkalmas ilyen kísérletekhez, mivel az egész izom könnyen izolálható, nyújtható, rögzíthető és fénymikroszkóppal transzilluminálással vizsgálható. Acland és munkatársai ¹²² később módosították a modellt. A patkányok cremaster izmát szabad lebenyként felszabadították, majd reperfundálták, mikroszkópos nagyítás segítségével elvégezve a lebeny pediculusának microvascularis anastomosisát a külső csípőcsont erekhez. (2. ábra)

2.6.2. *McFarlane lebeny*

A McFarlane-lebeny, patkányok háti bőrlebenye, először McFarlane és munkatársai¹²³ által került leírásra 1965-ben. McFarlane ötlete az volt, hogy olyan lebenyt fejlesszen ki, amelynek meghatározott szélesség-hosszúság aránya van, és előre jelezhető a necrosis aránya. Ezáltal tanulmányozhatta a műtéti késedelem hatását, amely a lebeny fokozatos bemetszését és emelését írja le, körülbelül két hét időtartam alatt, a lebeny necrosis arányának csökkentése érdekében.

Eredetileg a lebenyt teljesen felemelték és visszavarrták a sebágyhoz az egyik csoportban, és összehasonlították a „késleltetett” csoporttal, amelyben csak a lebeny hosszú tengelyét metszették be és varrták vissza. McFarlane jelentős csökkenést tapasztalt a lebeny necrosisában a „késleltetett csoportban” a „kontroll csoporthoz” képest. (2. ábra)

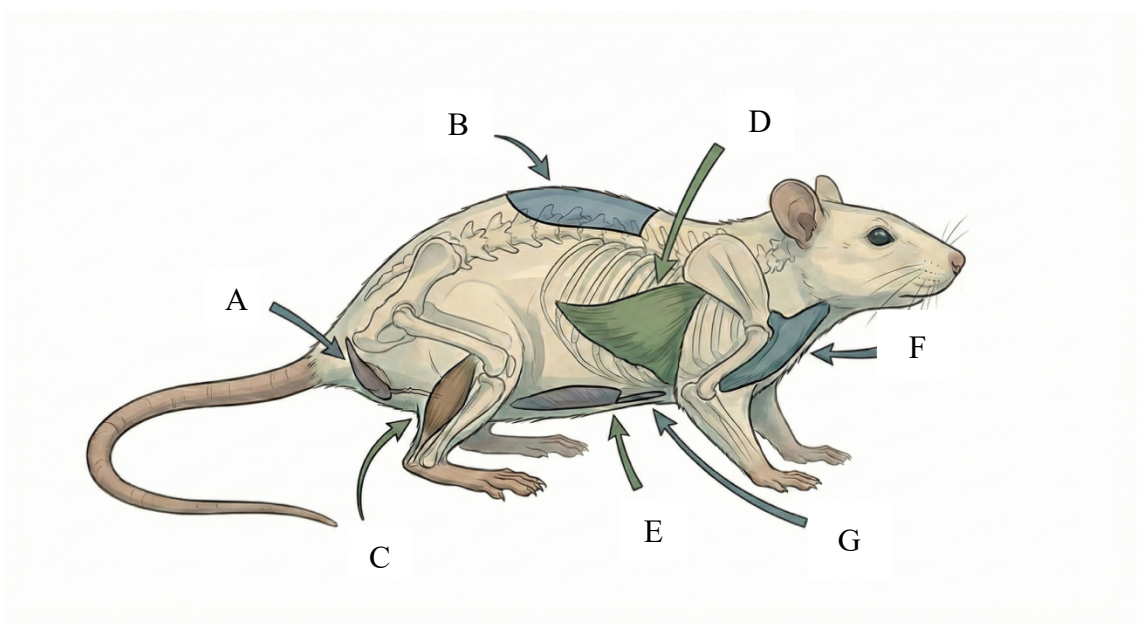
2.6.3. *Gastrocnemius lebeny*

Black és munkatársai 1987-ben patkány gastrocnemius izmát használták egy allograft neuromuscularis funkcionális visszatérését vizsgáló tanulmányban.¹²⁸ A transzplantáció utáni túlélés vizsgálatát Tonken és munkatársai végezték 1993-ban.¹²⁹ A patkány gastrocnemius izom anatómiája nagyon hasonló az emberéhez. Ennél a lebenynél az egész izmot együtt transzplantálják. (2. ábra)

2.6.4. *Latissimus dorsi lebeny*

A latissimus dorsi lebenyt de la Pena és munkatársai¹³⁰, valamint Tilgner és munkatársai¹³¹ vizsgálták először. A patkány latissimus izma a patkány háti régiójában helyezkedik el. Ez az izomlebeny 1400 mg súlyú. A pedunculált lebeny készítéséhez a thoracodorsalis érre nyelezve lehet alkalmazni transzplantatio során.¹³¹

A lebenyt anatómiai jellemzői miatt számos mikrosebészeti és klinikai vizsgálatban alkalmazzák. Bár az anatómiai boncolás izom-bőr perforátorokat mutatott az izomtól a felette lévő bőrig, ezek a perforátorok, mint más laza bőrű állatoknál, megbízhatatlanok és inkonzisztensek.¹³² A perforáló erekre épülő bőrlebenyek csak 40 százalékos túlélési arányt mutattak miután előemelték, majd varratokkal rögzítették eredeti pozíciójukban.¹³³ (2. ábra)



2. ábra

Különböző típusú bőr-izom lebenyek kialakításának kísérletes lehetőségei

Cremaster flap (A), McFarlane flap (B), Gastrocnemius lebeny (C), Latissimus dorsi flap (D),
 Hasfali flap (E), Pectoralis major flap (F), Rectus abdominis flap (G)
 (Saját ábra, MI-generált)

2.6.5. Hasfali izomlebeny

Wolff és Stiller¹³⁴ olyan lebenymodellt használtak, amelyet a hasfali izomzat alkotott (a rectus abdominus kivételével) és az epigastricus ereket nyelezve lehetett alkalmazni. A szerzők nem írták le a kivett izmok konkrét nevét, a lebeny tömegét, sem az anastomosishoz használt erek átmérőjét és hosszát. Ezt a lebenymodellt használták hasfaldefektusok pótlására, a pediculust anastomosisban összekötötték a recipiens femoralis ereivel (2. ábra).

2.6.6. *Pectoralis major izomlebeny*

A pectoralis major alapú izomlebeny kidolgozása patkányokban Zhang és munkatársai¹³⁵ nevéhez köthető. A patkányok nagy mellizma két részből áll, amelyeket különálló ideg- és érrendszerek látnak el. A mellizomlebenyeket az inguinalis régióba transzplantálták, az ellátó ereket pedig a femoralis erekhez varrták (2. ábra).

2.6.7. *Rectus abdominis izomlebeny*

A mikrosebészeti rectus abdominis izmon alapuló myocutan lebenyt Zhang és munkatársai¹³⁶ közölték először. A rectus abdominis izom a patkány teljes hasi régiójában húzódik. A rectus abdominis izmot borító téglalap alakú bőr megbízhatóan átültethető az izommal együtt. Ez a lebeny valószínűleg egy igazi myocutan lebeny modell „laza bőrű” állatokban.¹³⁷ A rectus abdominis izmot, mind a myocutan lebenyeket átültették a lágyék területére, és pediculusokat a felszíni epigastricus erekkel anastomisálták. (2. ábra).

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. Patkányban kísérletes musculocutan-lebény modell kidolgozása, amely jól reprodukálható, jelentős funkciókiesést nem okoz, és alkalmas a lokális-, az interpolált- és az átültetésre kerülő szabadlebenyek vizsgálatára.
2. A lebenyek perfuziójának komplex intra- és postoperatív követéses vizsgálata, a hemodinamikai és mikrokeringési módszerek összehangolásával.
3. A lebenyek regenerációja során a szöveti mikrokeringést is befolyásoló haematologiai és micro-rheologiai paraméterek (vörösvérsejt deformabilitás, vörösvérsejt aggregatio) változásainak vizsgálata.
4. A különböző lokalizációjú (lokális, interpolált, átültetett) lebenyek regenerációjának korai időszakában (első két postoperatív hét) zajló szövettani változások összehasonlító elemzése.
5. A lebenyek biomechanikai vizsgálata, különös tekintettel az ellátó értől különböző távolságra lévő területek összehasonlítására és az érnél feszülésének hatására.

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Kísérleti állatok

A kísérleteket a megfelelő engedélyek birtokában végeztük (engedély nyilvántartási szám: 19/2022/DEMÁB) a nemzeti szabályozásoknak (1998. évi XXVIII. törvény az állatok védelméről és humánus kezeléséről) és az EU irányelveknek (2010/63/EU) megfelelően.

A kísérleti állatként a patkányokat választottunk, a jól kialakítható és reprodukálható kísérletes mikrosebészeti modellek tekintetében.¹¹⁸⁻¹²⁰ A vizsgálatban 24 felnőtt hím Wistar patkányt (CrI:WI, testtömeg: $382,99 \pm 37,23$ g, Toxi-Coop Zrt., Budapest, Magyarország) használtunk. Az állatokat a tanszék konvencionális állatházában tartottuk (standard ketrecek: Eurostandard IV, Tecniplast, Buguggiate, Olaszország; hőmérséklet: 22 ± 2 °C; páratartalom: $55 \pm 10\%$; világítás: 12–12 órás világos/sötét ciklus). Szabadon hozzáférhettek a standard patkánytáphoz (SAFE® D132, Complete Care Competence, Augy, Franciaország) és vízhez. Az állatok 2 hetes akklimatizációs időszak után vettek részt a kísérletekben.

4.2. Kísérleti csoportok

Számítógéppel generált randomizálás alapján az állatokat három kísérleti csoportba osztottuk:

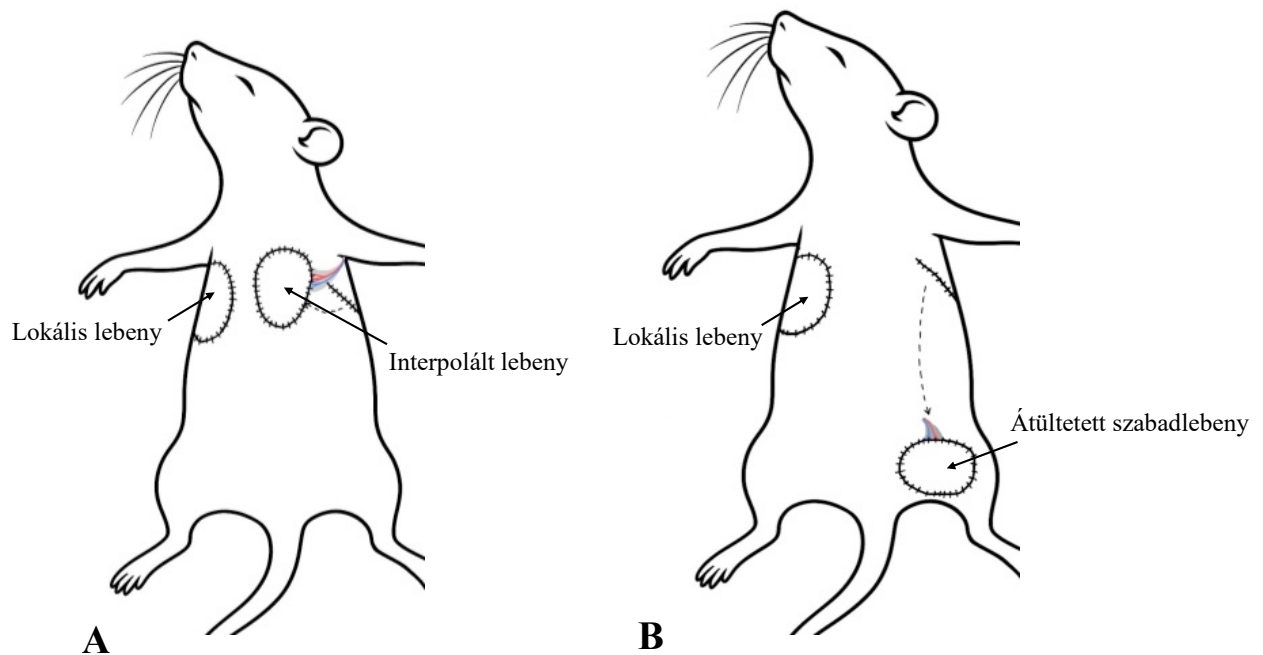
- kontroll csoport (Kontroll, n = 8)
- helyi- és interpolált lebenyek összehasonlítására kialakított csoport (Flap, n = 8)
- helyi- és átültetett lebenyek összehasonlítására kialakított csoport (TransFlap, n = 8).

A kontroll csoportban a protokoll elemei a következők voltak: érzéstelenítés, a releváns területek feletti szőrtelenítés és a műtét idejére történő rögzítés (hasonlóan a többi csoporthoz).

A Flap csoportban a musculus cutaneus maximuson alapuló izom-bőrlebenyeket készítettünk mindkét oldalon. Az egyik lebenyt visszavarrva eredeti helyére (lokális lebeny,

jobb oldal), a másikat pedig egy subcutan alagúton keresztül átvezetve a mellkas elülső falára rögzítettünk (interpolált lebeny, bal oldal).

A TransFlap csoportban a lokális lebeny kialakítása mellett a másik lebenyt a bal lágyéki régióba helyeztük át szabad lebenyként, microvascularis anastomosisokat képezve (3. ábra, I. táblázat)



3. ábra

A különböző lokalizációjú m. cutaneus maximus bőr-izom lebenyek sematikus rajza

A: lokális és interpolált lebenyek összehasonlítására kialakított csoport, B: lokális és áthelyezett lebenyek összehasonlítására kialakított csoport
(saját ábra)

I. táblázat – A kísérleti csoportok és a lebenytípusok áttekintése.

Csoport	Oldal	Lebeny típus
Kontroll	Jobb	-
	Bal	-
Flap	Jobb	helyi
	Bal	interpolált
TransFlap	Jobb	helyi
	Bal	translokált

4.3. Műtéti protokoll

Az általános érzéstelenítéshez ketamin-hidrokloridot (100 mg/testtömeg-kg, i.p., CP ketamin-hidroklorid 10%, Produlab Pharma BV, Raamsdonksveer, Hollandia) és xilazin-hidrokloridot (10 mg/testtömeg-kg, i.p., CP xilazin-hidroklorid, 2%; Produlab Pharma BV, Raamsdonksveer, Hollandia) alkalmaztunk.⁷⁰⁻⁷¹ Az állatok spontán lélegeztek. Az anesztézia ellenőrzése érdekében megfigyeltük a légzésszámot és -mélységet, a nyálkahártya és a végtagok színét. A műtét alatt fűtőpárnával (Bremed, Budapest, Magyarország) tartottuk fenn a testhőmérsékletet.

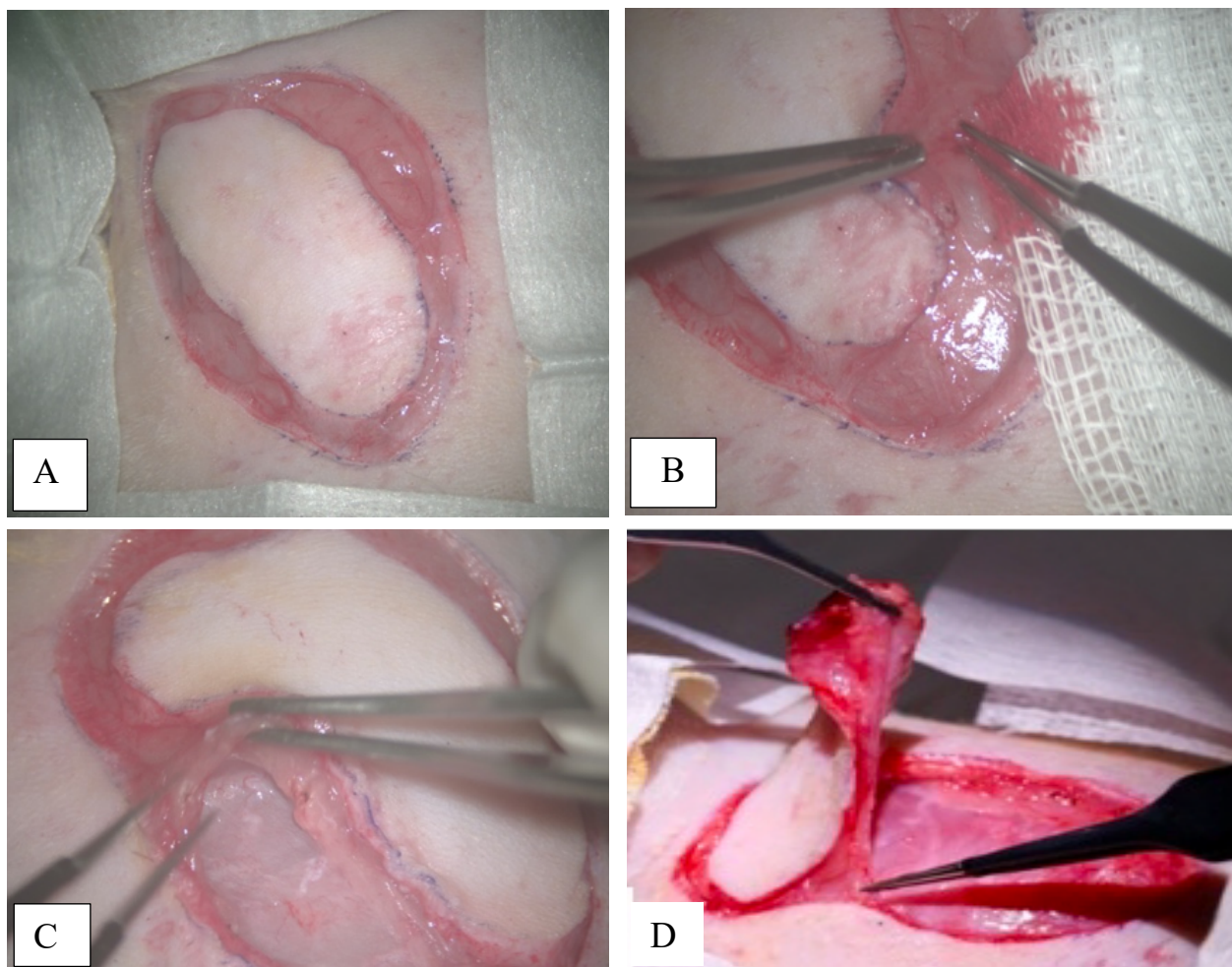
A musclocutan flap (izom-bőrlebens) képezéséhez a patkány oldalán elhelyezkedő musculus cutaneus maximus (amelyet az arteria thoracalis lateralis lát el), a fedő fascia réteg és bőr mindkét oldalon felhasználásra került. A szőrtelenítés után és a lebens előkészítése előtt az angiosoma kiterjedését CytoCam-IDF kamerával (Braedius Medical, Huizen, Hollandia) határoztuk meg. A mérés eredménye alapján megközelítően bab alakú műanyag sablon lapot (felülete = 7,13 cm²) használtunk a lebens kontúrjának megjelöléséhez a megfelelő bőrbemetszés és preparálás érdekében. A domború rész az állat háta felé nézett, a felső csúcsa pedig a hónalj elülső részén helyezkedett el (4. ábra). A mellkasi régió bőre viszonylag vékony, ezért a bemetszést pontosan és óvatosan kellett elvégezni.



4. ábra

Standardizálás céljából fix pozícióban és sablonnal kijelölt lebenshatár kirajzolása

A m. cutaneus maximus egy bőrizom, azaz a bőr vérellátásának egy része az izomból származik. Ezért elkerültük az izom teljes leválasztását a bőrről, hogy megőrizzük a vérellátást. 5–6 mm széles izomszélet hagytunk meg a lebeny körül. A maradék izomszövet vitalitása a kollaterális keringésnek köszönhetően kielégítő volt. A kollaterális keringés megóvása érdekében fontos volt preparálás során megtalálni a megfelelő avascularis kötőszöveti réteget. Az izomréteg alatt a vérellátó ereket zsírszövet borította. Az erek károsodásának elkerülése érdekében ezt a zsírréteget leválasztottuk és a mellkasfalra hagytuk (5. ábra).

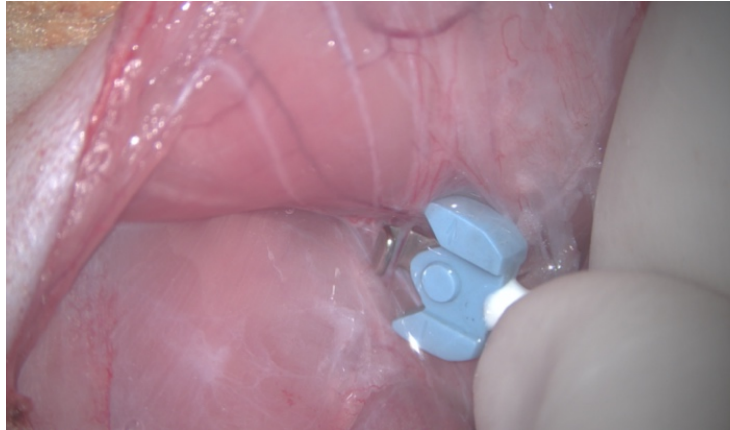


5. ábra

A lebeny preparálásának fő lépései.

Bőrmetszés a sablonminta mentén (A), m. cutaneus maximus peremi régiójának resectiója gondos vérzéscsillapítás mellett (B), lebeny széli részeinek felpreparálása (C), a lebeny centrális részének elemelése az alapjáról (D)

Az ellátó ereket és a hónalj régiót szintén zsírszövet veszi körül. A legerősebb véráramlás az oldalágak eredése alatt található, ahol elvégeztük a véráramlás méréseket (6. ábra). A kipreparált lebenyeket a hidratáltság megóvása érdekében a mérés idejére nedves gézzel (testhőmérsékletű fiziológiás sóoldattal átitatott) borítottuk.



6. ábra

Véráramlásmérés a lebeny tervezett érnnyelén

Intraoperatív fotó a lebenyt ellátó artériára helyezett mérőfejről
(Transonic T206; Transonic Microcirculation Flowprobe; Transonic Systems Inc., USA)

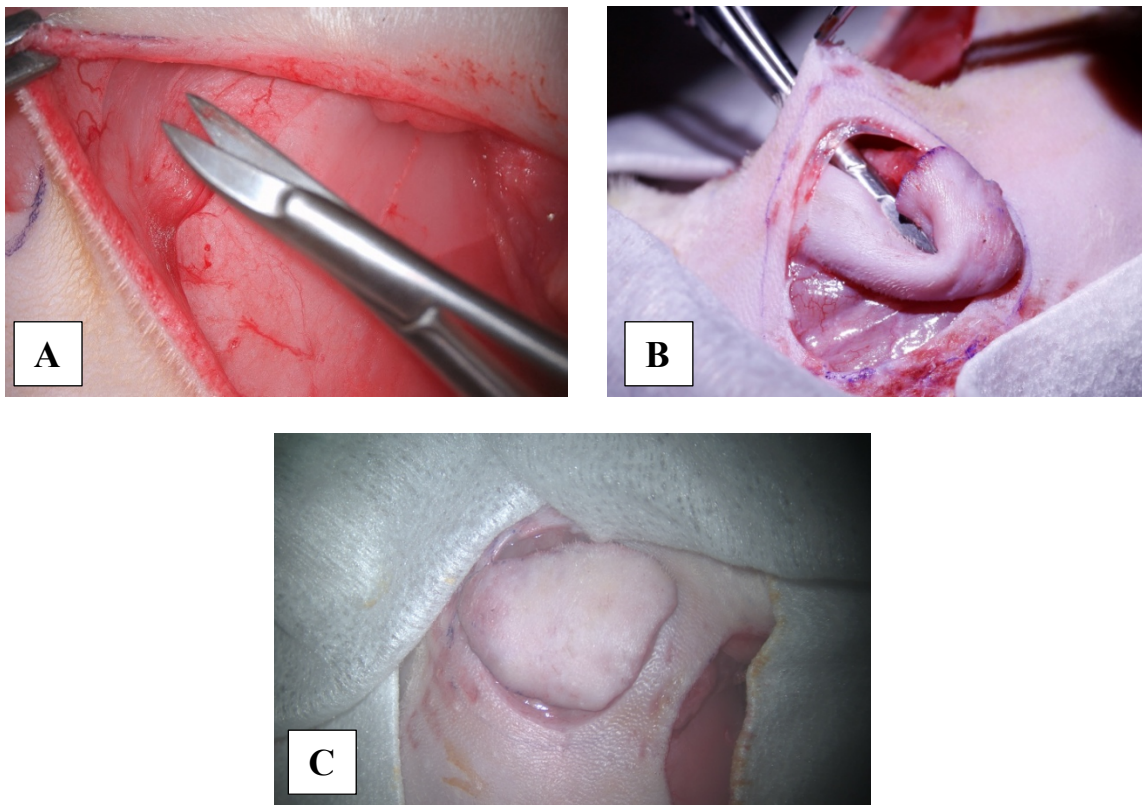
Lokális lebenyek (jobb oldalon) esetén azokat a szükséges mérések elvégzését követően feszülésmentes, szituáló csomós öltésekkel és az öltések közötti intracutan tovafutó öltésekkel varrtuk vissza eredeti anatómiai helyzetükbe. Az öltések elkészítéséhez 4-0-ás polipropilén varróanyagot használtunk reverz vágótűvel (Pidelen; KOLLSUT, Hauppauge, NY, USA) (7. ábra).



7. ábra

Anatómiai pozíciójában rögzített lokális lebeny, drainage céljából felezett drain visszahagyásával

Az interpolált lebenyek preparálását követően, iatrogén kiterjedt bőr- és lágyrész-defektus imitálunk. A sternum és hasizmok feletti mellkasfalán bőrt és subcutan réteget magába foglaló kör alakú 3x3 cm-es sebet ejtünk. A képzett defektus alatt az izmok épek. A környező subcutist gondos preparálás mellett felváltjuk az izomról. A lebeny nyelének fedéséhez a donor terület és a defectus közötti bőrhíd alatt egy ún. „tunnelt” alakítottunk ki, amely elég széles volt a feszülésmentes lebeny-interpolációhoz, s nem okozott leszorítást. Ezután óvatosan áthúztuk a lebenyt a befogadó helyre. A folyamat során el kellett kerülni a lebeny érnyelének megtöretését, csavarodását és túlnyújtását. A subcutan alagút külső sérülésektől védő réteggé is szolgált. A lebeny izomrétegét horgonyzó öltésekkel a sebalaphoz rögzítettük, ezzel segítve az izom kiterülését, a lebeny meggyűrődését. A bőregyesítés a helyi lebenyekhez hasonlóan történt. Ezt követően elvégeztük a donorhely elsődleges sebzárását is (8. ábra).



8. ábra

Lebeny interpolálása a hasi régióra

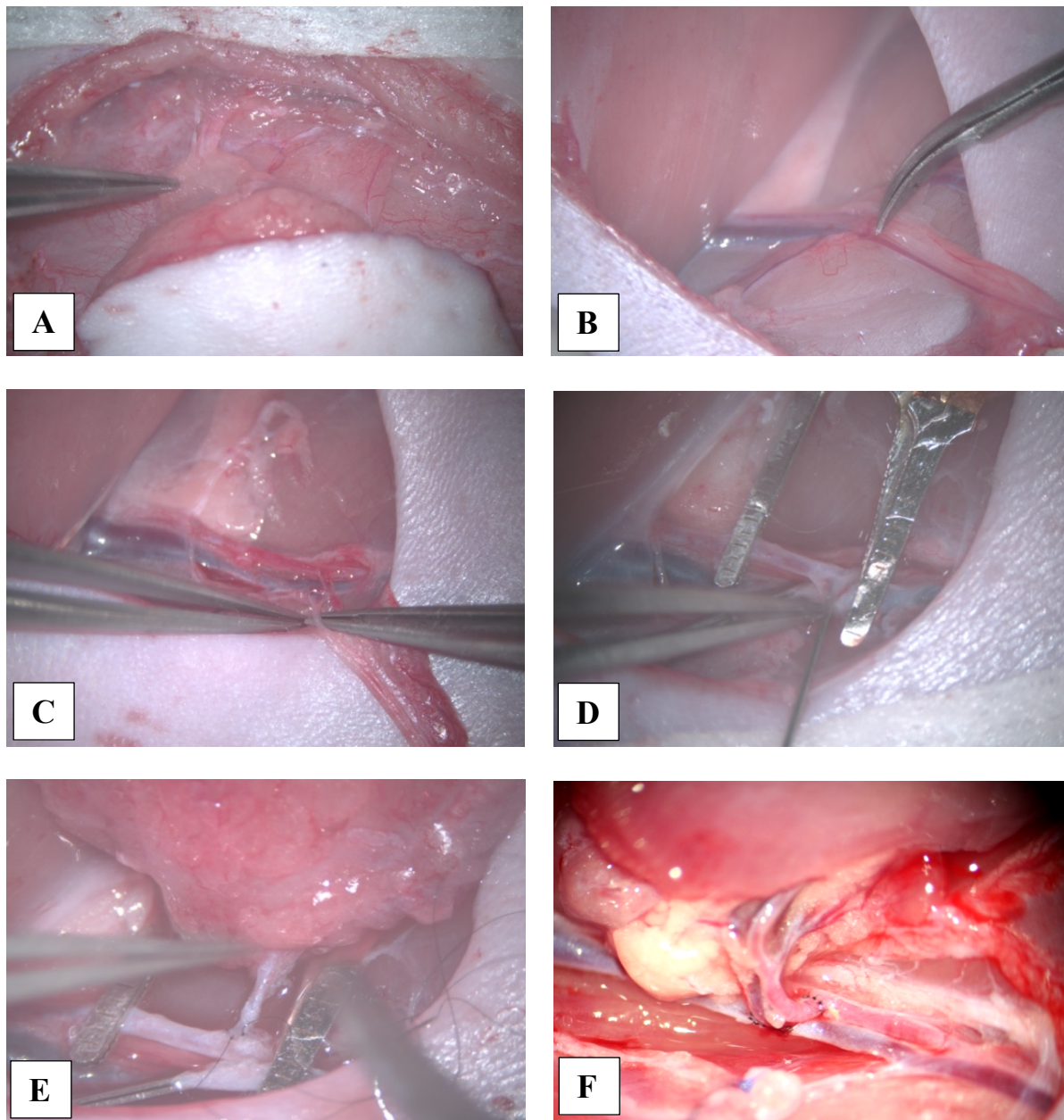
Tunnel képzése a lebeny pedunculusának (A), lebeny átvezetése a csatornán (B), a hasi régióba való átfogatás (C)

A szabad lebeny átültetéshez a femoro-inguinalis régiót találtuk alkalmasnak. Az arteria és a vena femoralis az anastomosis kialakításához jó hozzáférhetőséget biztosít. A lebeny viszonylag hosszú pediculusa egyedülálló lehetőséget adott a szabad szövetátültetéshez. A lebenyt ellátó erek külső átmérője 1 mm alatt volt (arteria: $0,53 \pm 0,06$ mm; vena: $0,91 \pm 0,11$ mm), ezért mikrosebészeti technikákra volt szükség a vascularis anastomosisok létrehozásához.

Iatrogén bőr- és lágyszövet-defektust hoztunk létre az inguinalis régióban, ahová a szabad lebenyt átültettük. Egy 3x3 cm-es kör alakú bőr és subcutist érintő sebet ejtettünk. Az izmok intaktak maradtak, azokat nem érintette a resectio. Az arteria és a vena epigastrica superficialist atraumatikusan kipreparáltuk, majd visszakövettük a femoralis erekből való eredésükig. Az erek körül lévő kötőszöveteket felszabadítottuk, hosszanti irányba a kirekesztés szintjéig felpreparáltuk, a képleteket körüljártuk. A arteria femoralis proximalis lefogását a Murphy-ág után, a distalis lefogást az arteria epigastrica után helyeztük fel. Az érátmérő diszkrepanciájának csökkentése érdekében az epigastricus artériát kiemelve, annak eredését megnagyobbítva metszettük le, alkalmassá téve az arteria femoralist az end-to-side anastomosishoz. Az anastomosis nyílások kialakítása és a lumen hígított heparin-nátrium-oldattal történő öblítése után (először az artériát)⁹⁰⁻⁹¹ end-to-side anastomosisokat képeztünk a lebeny pediculusának artériája és az arteria femoralis között.

A lebenyek átültetését megelőzően a pediculus ereken keresztül heparin-oldattal perfundáltuk a lebenyeket. Az ér-anastomosisokat 11-0 monofil, nem felszívódó poliamid-6 varróanyaggal és serosa (kúpos) tűvel (Daclon, SMI, Vith, Belgium), csomós öltésekkel készítettük. Az arteriás anastomosisot követően a vénás oldalon keringés megindult, ezáltal visszajelzést kaptunk a perfusio minőségéről. Az anastomosis elkészítésének idejét 20 perc alatt tartottuk. Az átjárhatóságot „milking”-tesztel igazoltuk, mely során proximálisan lefogott ér lumenéből a vér exprimáljuk, majd figyeljük annak visszatelődését⁹² A véna esetében hasonló

technikákat alkalmaztunk. A bőr zárása hasonlóan történt, mint a többi lebenytípus esetében (9. ábra).



9. ábra

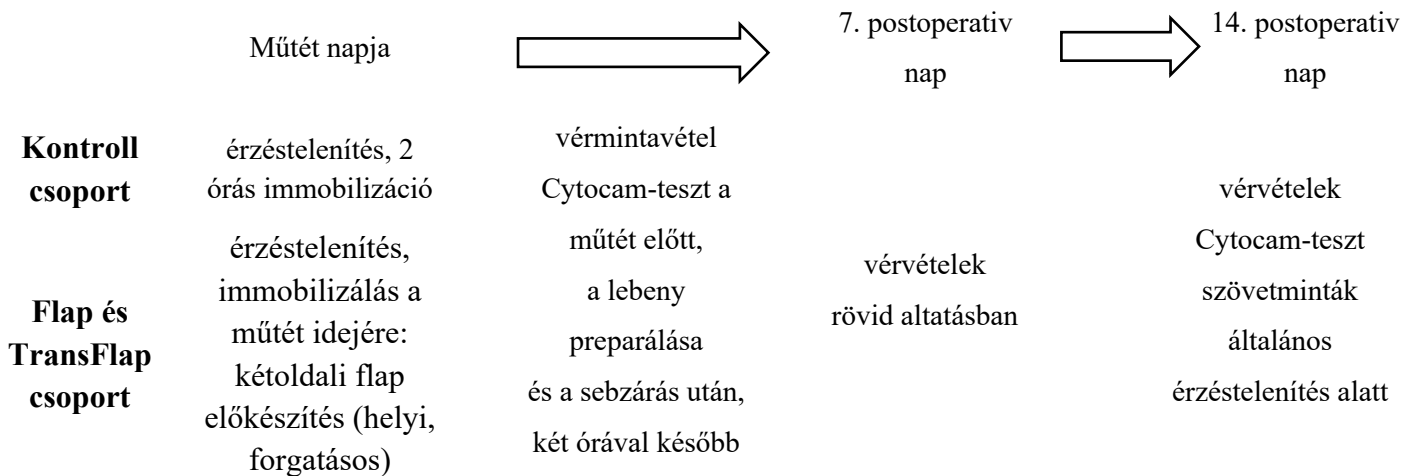
A szabadlebeny átültetésének fő lépései

A lebeny teljes mobilizálása, érnél preparálása (A), a recipiens epigastriális erek felkeresése és preparálása (B), a femoralis erek mobilizálása (C), veno- és arteriotomiát követően heparinos átöblítés (D), az artériás anastomosis készítése (E), az elkészült vénás és artériás anastomosis (F)

Az állatok nyakára az autophagia kiküszöbölése céljából műanyag gallért helyeztünk. Az utánkövetés két héten át zajlott, naponta ellenőrizve a sebeket. A műtét utáni első három napon Tramadolt (15 mg/testtömeg-kg/nap) adtunk analgesia céljából.⁹³ A kísérlet végén az

állatokat elaltattuk, elvégeztük a méréseket, majd a farokvénás kanülön keresztül bejuttatott nagy dózisú altatószerrel (50 mg/ttkg ketamin és 5 mg/ttkg xilazin) exterminalásra kerültek.

A beavatkozásokat és a mintavételi protokollt a 10. ábra foglalja össze.



10. ábra

A beavatkozások és mintavételek összefoglalása a kísérleti csoportokban

4.4. Lebeny életképességének vizsgálata

A vizsgálat során mértük a bőr felületi hőmérsékletét (rágcsáló NIBP infravörös hőmérő, LaserSight-tal, ADInstruments, USA) az összes lebeny és az ép hasi bőrterületek, a sternum processus xyphoideusa felett, a lebeny előkészítése előtt, közvetlenül bőrszés után, valamint a műtét utáni 14. napon.

A lebeny pediculusában a perfúziós véráramlást (ml/min) Transonic T206 készülékkel (Transonic Microcirculation Flowprobe; Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mértük.⁹⁴ A készülék ultrahangos mérőfejét óvatosan az ellátó pedicularis artéria alá helyeztük. A méréseket a lebeny preparálása után, közvetlenül a bőr összevarrása előtt, valamint a műtét utáni 14. napon végeztük.

A bőr microcirculációját CytoCam-IDF kamerával (Braedius Medical, Huizen, Hollandia) figyeltük meg. A felvételeket a műtét előtt (alapállapot), közvetlenül a műtét után, valamint a műtét utáni 14.napon készítettük. A módszer az incident dark field technológián alapul, amely valós időben teszi láthatóvá a microcirculációt.⁶⁷⁻⁶⁸ A készülék szoftverének (CytoCamTools V3 Bedside Manager, Braedius Medical, Huizen, Hollandia) segítségével offline módon elemeztük a nagy felbontású videofelvételeket, meghatározva a microvascularis áramlási indexet (MFI [au]), a perfundált erek arányát (PPV [%]), valamint a perfundált erek sűrűségét (PVD [mm/mm²]).^{67-68,95}

A Cytocam-IDF kamerával történő videofelvételek szabványosítása érdekében állandó mérési helyszíneket választottunk ki, és a felvételek során pontos fókuszbeállításokat alkalmaztunk ($\pm 2 \mu\text{m}$). Rövid (~3 másodperces) felvételek készültek megfelelő megvilágítás, stabil pozicionálás és minimális nyomáskifejtés mellett. Mérési pontonként három-három videót rögzítettünk, majd a fókusz, a fényerő, a stabilitás és az artefaktumok értékelése után a rossz minőségű felvételeket kizártuk az értékelésből. Az alkalmas felvételeket offline módon, speciális szoftverrel, állandó algoritmusok alkalmazásával elemeztük. A szofver (Cytocam Tools 4.0.2) az elkészült felvételeket elemzés céljából 4 kvadránsra osztotta. A felbontást és a látómezőt állandónak tartottuk (720 Å ~ 580 px, 0,94 Å ~ 0,75 mm). Az MFI-t az egyes kvadránsok skálán (0-3) való szemikvantitatív értékelésével határoztuk meg.^{68,95}

4.5. Laboratóriumi mérőmódszerek

A műtét előtt és után, valamint a műtét utáni 7. és 14. napon vérmintákat vettünk az lateralis farokvénából (0,4 ml/db; 26 G Neoflon™ Pro IV kanül; K3-EDTA, Vacutainer®; mindkettő: Becton Dickinson GmbH, Franklin Lakes, NJ, USA) a haematologiai és micro-rheologiai paraméterek vizsgálatához.

A haematologiai paramétereket Sysmex K-4500 automatával (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Kobe, Japán) határoztuk meg. Elemeztük a fehérvérsejtek számát (Fvs [$10^9/\text{L}$]), a

vörösvérsejtek számát (V_{vs} [$10^{12}/L$]), a haematocritot (Hct [%]), a vérlemezkek számát (Thr [$10^9/L$]), a haemoglobin koncentrációt (Hbg [g/dL]), az átlagos vörösvérsejt térfogatot (MCV [fL]), az átlagos vörösvérsejt haemoglobintartalmát (MCH [pg]) és az átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentrációt (MCHC [g/dL]).

A vörösvérsejtek deformabilitásának vizsgálatához LoRRca MaxSis Osmoscan ektacytométert (RR Mechatronics International B.V., Zwaag, Hollandia) használtunk, amely meghatározza az elongációs indexet (EI) a nyírófeszültség (SS [Pa]) függvényében 0,3–30 Pa tartományban.⁹⁶⁻⁹⁹ A vizsgálatához 10 μ L teljes vért elegyítettünk 2 mL polivinil-pirrolidon (PVP)–PBS oldattal (PVP: 360 kDa, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA; PVP-PBS oldat viszkozitása = 30–35 mPas, ozmolalitása = 290–310 mOsmol/kg, pH = 7,5). Az EI–SS görbék összehasonlító adatait kiszámítottuk, beleértve a 3 Pa-nál mért EI-értékeket, a maximális elongációs indexet (EI_{max}) és az EI_{max} feléhez tartozó ($SS_{1/2}$, [Pa]) nyírófeszültséget a Lineweaver–Burk egyenlet segítségével. A vörösvérsejtek deformabilitásának romlását alacsonyabb EI vagy EI_{max} , valamint magasabb $SS_{1/2}$ értékek jelzik.⁹⁹

A vörösvérsejt aggregációt Myrenne MA-1 erythrocyta aggregométerrel (Myrenne GmbH, Roetgen, Németország) vizsgáltuk, fénytranszmissziós módszerével.^{96,97} A vizsgálatához mérésenként 20 μ l vért használtunk. Az értékeket az aggregációs folyamat 5. és 10. másodpercében mértük stasis alatt (sebesség-gradiens: 0 s^{-1} , M 5s és M 10s indexek), vagy alacsony sebesség-gradiens mellett (sebesség-gradiens: 3 s^{-1} , M1 5s és M1 10s indexek). A magasabb indexértékek a vörösvérsejtek fokozott aggregációját jelzik.^{96,97}

4.6. Szövetteni elemzés

A műtét utáni 14. napon az állatokat termináltuk, és standard méretű és alakú mintákat vettünk mind a kontroll, mind a forgatott lebenyekből szövetteni vizsgálat céljából. Ezek a minták tartalmaztak ép szövetet, lebenyszövetet és a szövetek anastomosisának átmeneti

zónáját. A mintákat formalinba helyeztük, majd hagyományos módszerekkel beágyasztuk és metszeteket készítettünk belőlük. A sorozatmetszeteket a morfológiai elemzéshez hematoxylin-eozinnal (H&E, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), az elasztin vizualizálásához pedig orceinnal (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) festettük.

Minden festési eljárás a gyártó protokolljait követte. A mikroszkópos felvételeket egy DP74 kamera (Olympus Corporation, Tokió, Japán) segítségével készítettük, amelyet egy Olympus BÅ~53 mikroszkópra (Olympus Corporation, Tokió, Japán) szereltük. Az erekben található kollagénszálak orientációjának vizsgálatához Picosirius vörös festést (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) alkalmaztunk. A mintákat polarizált fényben elemeztük egy Olympus BÅ~53 polarizációs mikroszkóppal (Olympus Corporation, Tokió, Japán), a fény síkját $\lambda/4$ mintákkal forgatva. A felhám vastagságának méréséhez a 20-szoros nagyítású, H&E-festéssel színezett metszetek mikroszkópos felvételeit elemeztük az ImageJ 1.40 g freeware segítségével. Minden mikroszkópos preparátumból húsz független mérést végeztünk, és kísérleti csoportonként hat független bőrcsíkot vizsgáltunk. Az orcein festett metszetekben a normál színt zöldre és feketére cseréltük a pixelek kontrasztjának javítása érdekében. A zöld pixelek számát ImageJ freeware segítségével számszerűsítettük.

4.7. Szakítószilárdság-mérések

A szakítószilárdsági vizsgálathoz, amelyeket egy egyedi fejlesztésű eszközön¹⁰⁰ végeztünk, a műtét utáni 14. napon egyenlő szélességű (5 mm) kimetszett bőrdarabokat használtunk. Ezek a minták mind az ép területeket, mind a műtéti részeket, valamint a gyógyult varratvonalat is tartalmazzák. A mintákat szakítószilárdság-mérő készülékbe helyeztük, ahol fokozatosan növekvő húzóerőt fejtettünk ki rájuk, amíg el nem szakadtak. A minták szakadás pillanata előtti maximális teherbírása jelzi a szövet szakítószilárdságát. A szakadáshoz és nyúláshoz szükséges erőt folyamatosan rögzítettük, és a gép által generált feszültség-

megnyúlás görbe segítségével meghatároztuk a maximális feszültséget, a szakadási pontot és a görbék meredekségét.¹⁰⁰

4.8. Statisztikai elemzés

A kísérlethez szükséges elemszám meghatározásához a Mead-egyenlet módszerét alkalmaztuk.¹⁰¹ A statisztikai elemzéseket SigmaStat Software 3.1.1.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) szoftver segítségével végeztük. Az adatok átlag \pm szórás (SD) formájában kerültek feltüntetésre. A csoportok közötti összehasonlításokhoz t-próbát vagy Mann-Whitney rang sum tesztet használtunk, a csoportokon belüli összehasonlításokhoz pedig egyirányú varianciaanalízist (ANOVA) vagy Kruskal-Wallis-próbát, az adatok eloszlásának normalitásától függően. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

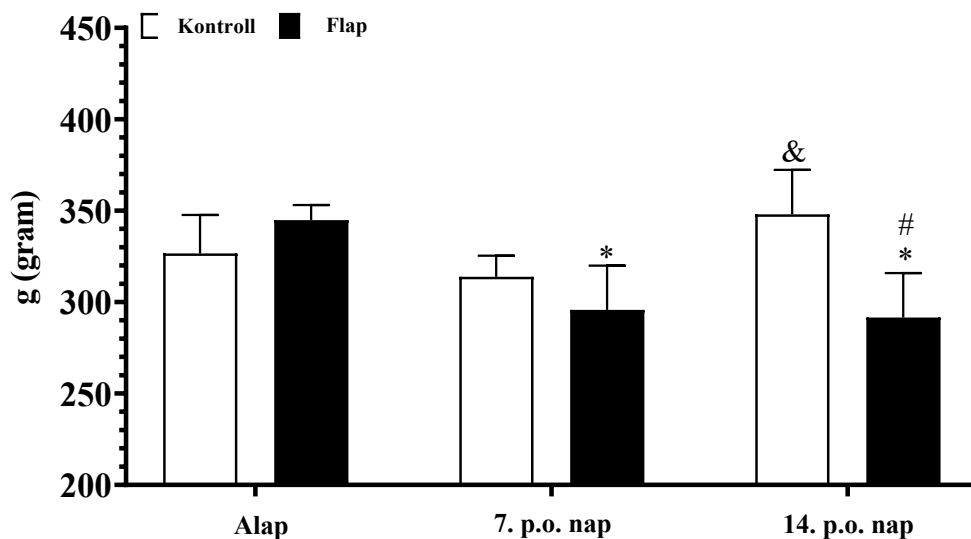
5.1. Általános megfigyelések

Valamennyi lebeny vitalitása megtartott volt, és nem tapasztaltunk olyan súlyos szövődeményeket, amelyek a lebeny elhalásához vezettek volna. Nem tapasztaltunk thromboticus szövődeményeket, duzzanatot vagy kiterjedt lebeny-necrosist.

A sebek gyógyulása megfelelő volt a granulációs fázisban. A 16 lebenyből csak 2 esetben (1 helyi és 1 forgatott lebeny) figyeltünk meg részleges, vékony széli necrosist. Ezeket az eseteket nem vettük figyelembe a végső adatelemzésben.

5.2. Testtömeg

A műtét előtt, az első és a második héten mértük az állatok súlyát. A műtétet követően többnyire a műtét utáni második hétre jelentős súlyvesztést tapasztaltunk az interpolált és átültetett lebenyes egyedeknél (11. ábra).



11. ábra

A testtömeg változása a követési időszakban.

Átlag±SD; *p<0,05 vs. alap; #p<0,05 vs. Kontroll; &p<0,05 vs. 7. p.o. nap

5.3. A lebenyek bőrének hőmérséklete

A lokális és interpolált lebenyek bőrhőmérséklete nem változott jelentősen közvetlenül a műtét után és a 14. postoperatív napon. Átültetett szabadlebeny esetén a bőrhőmérséklet közvetlenül a műtét után átlagosan 4,77%-kal csökkent, és a követési időszak végén is alacsonyabb volt (3,47% az alapértékhez képest) (II. táblázat).

II. táblázat. Az ép hasi bőrfelület, a jobb (helyi) és a bal (interpolált vagy átültetett, a csoportok szerint) lebenyek bőrhőmérséklete, a műtét előtt (alapérték), közvetlenül a műtét után és a 14. postoperatív napon.

Régió	Csoport	Alap (°C)	Közvetlenül a műtét után (°C)	14. p.o. nap (°C)
Hasi bőrterület	Kontroll	36,13 ± 0,49	36,02 ± 0,52	35,75 ± 0,50
	Flap	36,27 ± 0,33	35,41 ± 0,92	36,02 ± 0,57
	TransFlap	36,33 ± 0,44	36,43 ± 0,13	36,15 ± 0,53
Lokális (jobb) lebeny	Kontroll	35,84 ± 0,62	35,76 ± 0,61	35,13 ± 0,88
	Flap	35,78 ± 0,55	35,41 ± 0,63	35,95 ± 0,57
	TransFlap	36,15 ± 0,53	35,63 ± 0,68	35,33 ± 0,57
Interpolált (bal) lebeny	Flap	35,76 ± 0,55	35,20 ± 0,82	35,84 ± 0,72
Áthelyezett (bal) lebeny	TransFlap	36,26 ± 0,51	34,53 ± 0,32	35,00 ± 0,83*

átlag ± SD; *p < 0,05 vs. Alap

5.4. A lebenyeket ellátó arteria áramlási értékei

A lebeny pediculusának artériás véráramlása (ml/min) a lebenyek előkészítése után nem mutatott szignifikáns eltérést. A legmagasabb véráramlási értékeket az eredeti anatómiai pozícióban megmaradt lokális lebenyek esetében figyeltük meg.

Megfigyeltük, hogy az artériás véráramlás értékei a műtét utáni 14. napon minden lebeny típusnál szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A legalacsonyabb értékeket az átültetett lebenyeknél figyeltük meg (p = 0,039) (III. táblázat).

III. táblázat. A csoportok szerinti, különböző lebenyek pediculusának artériás véráramlási sebessége a lebenyek preparálása után (Alap) és a 14. postoperatív (p.o.) napon.

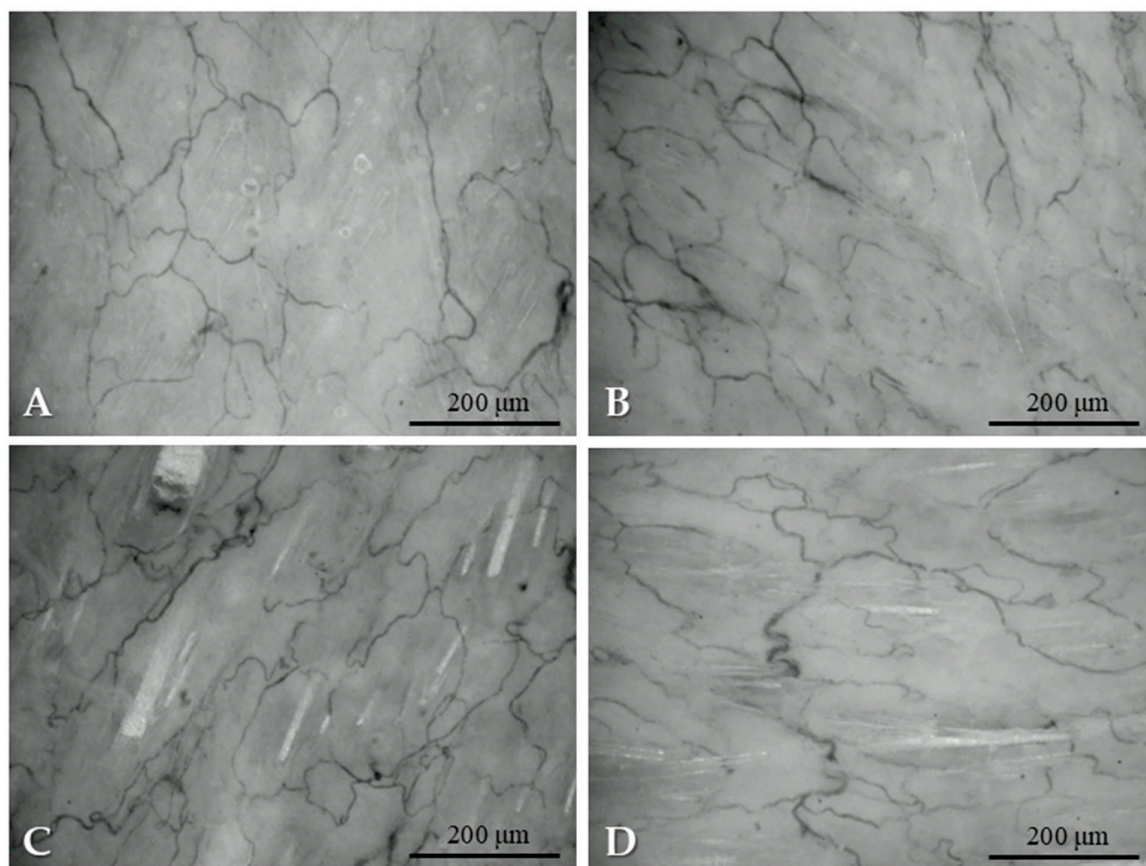
Lebény	Csoport	Alap [mL/min]	14.p.o. nap [mL/min]	p-érték
Lokális (jobb) lebeny	Flap	0,60 ± 0,17	0,40 ± 0,15*	0,015
	TransFlap	0,46 ± 0,12	0,43 ± 0,13	n.s.
Interpolált (bal) lebeny	Flap	0,61 ± 0,16	0,37 ± 0,12*	< 0,001
Áthelyezett (bal) lebeny	TransFlap	0,49 ± 0,11	0,35 ± 0,13*	0,039

átlag ± SD; *p < 0,05 vs. Alap

5.5. Mikrokeringési vizsgálatok

A videomikroszkópos felvételek elemzése során microcirculációs vagy látható érrendszeri rendellenesség nem volt észlelhető a preparálás előtt. A lebenyek preparálása után a microcirculatio átmeneti, mérsékelten romlását figyeltük meg, hypoperfúziós területek jelentek meg. A bőrseb zárása után a microcirculatio normalizálódott. A műtét utáni 14. napon néhány hypoperfúziós terület, megnagyobbodott átmérőjű erek és vörösvérsejt aggregátumok voltak láthatóak, főként a forgatott lebenyekben (12. ábra).

A microvasculáris áramlási index (MFI) értékei minden esetben 2 felett voltak (2,72–2,84), így a videofelvételek jól elemezhetőek voltak a további paraméterek biztonságos értékeléséhez. A perfundált erek sűrűsége (PVD [mm/mm²]) minden csoportban változatlan maradt a kontroll bőrterületen. A lokális, interpolált és átültetett lebenyekben a PVD értékek nem szignifikánsan csökkentek közvetlenül a műtét után, és az értékek a 14. postoperatív napon is alacsonyabbak voltak. A különbségek azonban nem voltak szignifikánsak (IV. táblázat). A perfundált erek aránya (PPV [%]) közvetlenül a műtét után szignifikánsan csökkent az interpolált (p=0,001 vs. alap) és az átültetett lebenyben (p<0,001 vs. alap). A 14. postoperatív napon az értékek megegyeztek az kiindulási értékekkel (13. ábra).

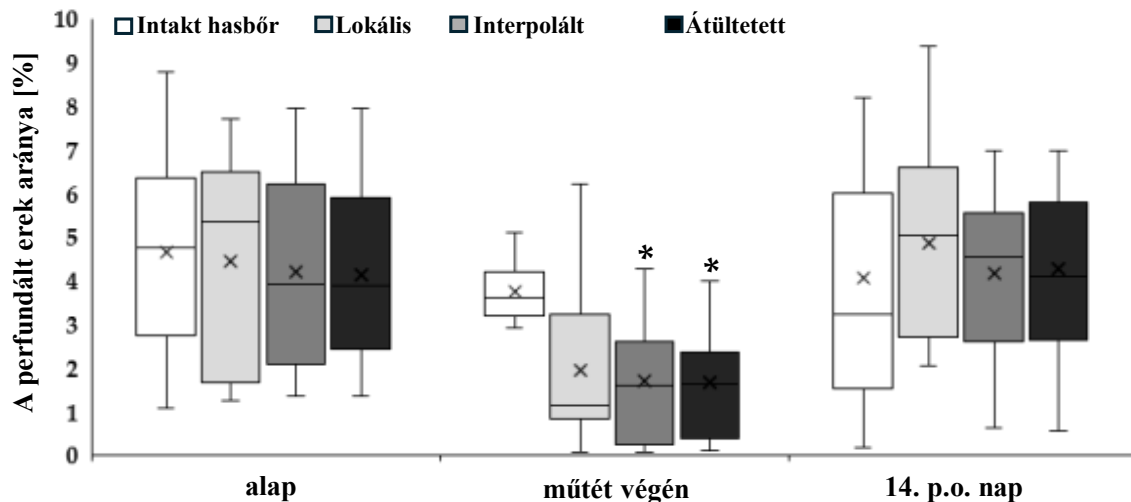


12. ábra
Reprezentatív videomikroszkópos felvételek pillanatképei
 A lebeny preparálása előtt (A), a lebeny elkészítését követően (B),
 a lebeny visszavarrása után (C), a műtét utáni 14. napon (D).

IV. táblázat. A perfundált erek sűrűsége (PPD [mm/mm^2]) a hasi ép bőrterületen, a lokális, az interpolált és az átültetett lebenyekben, a műtét előtt (alap), műtét után, valamint a 14. napon.

Régió	Csoport	Alap [mm/mm^2]	Műtét végén [mm/mm^2]	14. p.o. nap [mm/mm^2]
Hasi	Kontroll	$0,77 \pm 0,49$	$0,81 \pm 0,74$	$0,81 \pm 0,74$
	Flap	$0,75 \pm 0,57$	$0,78 \pm 0,64$	$0,79 \pm 0,66$
	TransFlap	$0,76 \pm 0,43$	$0,79 \pm 0,61$	$0,79 \pm 0,62$
Helyi (jobb) lebeny	Kontroll	$0,78 \pm 0,97$	$0,49 \pm 0,44$	$0,46 \pm 0,35$
	Flap	$0,74 \pm 0,93$	$0,49 \pm 0,45$	$0,45 \pm 0,36$
	TransFlap	$0,64 \pm 0,89$	$0,50 \pm 0,45$	$0,45 \pm 0,35$
Interpolált (bal) lebeny	Flap	$0,81 \pm 0,50$	$0,42 \pm 0,47$	$0,41 \pm 0,47$
Áthelyezett (bal) lebeny	TransFlap	$0,62 \pm 0,68$	$0,62 \pm 0,68$	$0,42 \pm 0,36$

átlag \pm SD.



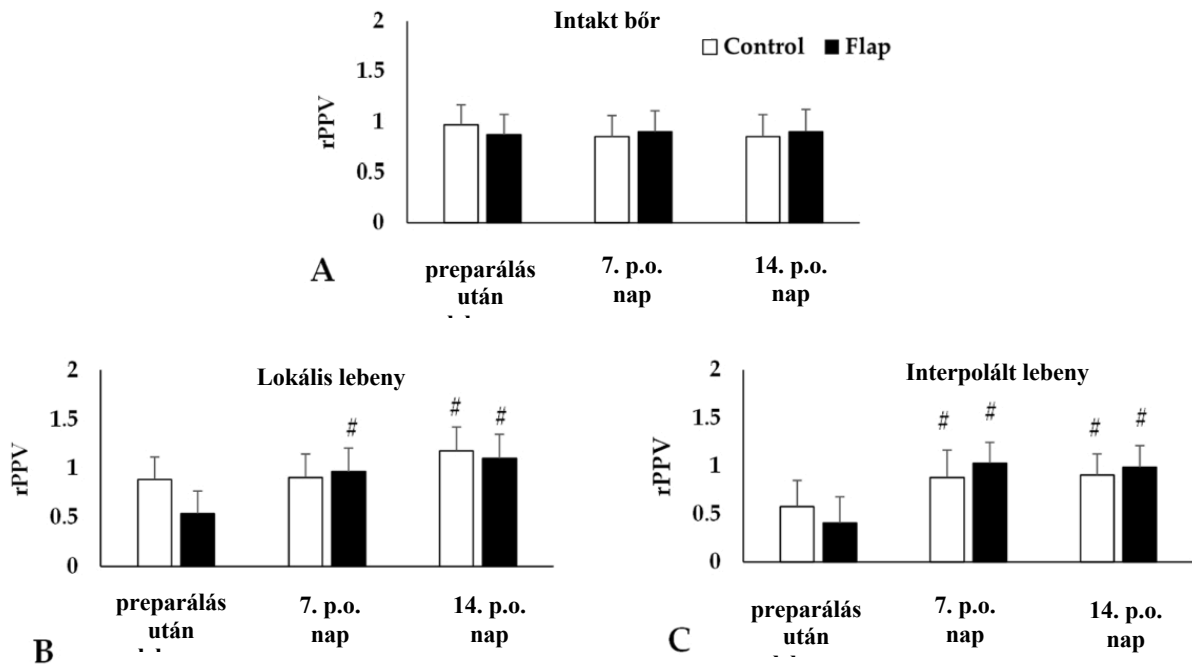
13. ábra

A perfundált erek arányának változása

A PPV [%] értékek az intakt hasi bőrterületen, a lokális, az interpolált, valamint az átültetett lebenyekben a preparálás előtt (alap), a lebenyek preparálása és pozícionálása után (műtét végén), valamint a 14. postoperatív napon.

Az átültetésre nem került lebenyek összehasonlításakor (lokális vs. interpolált) a legszembetűnőbb változások a perfundált erek arányának változásában mutatkoztak az alapértékekhez képest. Az ép hasi bőrterületen nem történt változás, míg mind a lokális, mind az interpolált lebenyekben jelentős csökkenés volt megfigyelhető közvetlenül a műtét után (interpolált lebeny: $p = 0,002$ vs. ép bőrterület), és az értékek a 7. (interpolált lebeny: $p = 0,014$) és a 14. postoperatív napon (interpolált lebeny: $p = 0,004$) emelkedtek (14. ábra).

A post hoc analízis eredményei a lokális lebeny esetében a következők voltak: Kontroll 14. p.o. nap: 69,5%; Flap 7. p.o. nap: 95,2%, 14. p.o. nap: 99,7%, míg interpolált lebeny esetén: Kontroll 7. p.o. nap: 59%, 14. p.o. nap: 75,3%, Flap 7. p.o. nap: 99,9%, 14. p.o. nap: 99,6%.



14. ábra

A perfundált erek arányának változása az alapértékekhez képest (rPPV)

Az rPPV [%] értékek az intakt hasi bőrterületen (A), a lokális (B) és az interpolált lebenyekben (C) a Kontroll és a Flap csoport összehasonlításában a lebenyek preparálása után, a 7. és a 14. postoperatív napon. Átlag ± S.D., # p<0,05 vs. preparálás után.

5.6. A haematologiai paraméterek változásai

A haematologiai paraméterek a kéthetes megfigyelési időszak alatt a gyulladással és a sebgyógyulás korai granulációs fázisában jelentkező akut fázisú reakciókat tükrözték. A fehérvérsejtek és a vérlemezkék száma a műtét utáni 1. és 2. héten emelkedett, nagyobb mértékben a Flap csoportban (Fvs a 7. napon: p=0,013 és a 14. napon: p<0,001; Thr a 7. napon: p<0,001 és a 14. napon: p=0,002 vs. alap). A vörösvérsejtek száma, a haemoglobin koncentrációja és a haematocrit nagyobb mértékben csökkent a Flap csoportban (mind: p<0,001) (V. táblázat).

V. táblázat: A haematologiai paraméterek változásai a Kontroll és a Flap csoportokban a műtét előtt (alap), valamint a 7. és 14. postoperatív (p.o.) napon.

Paraméter	Csoport	Alap	7. p.o. nap	14. p.o. nap
Fvs [10 ⁹ /L]	Kontroll	11,05 ± 2,2	11,9 ± 3,0	13,64 ± 4,7
	Flap	9,95 ± 4,1	12,78 ± 2,9 *	15,65 ± 3,5 *
Vvs [10 ¹² /L]	Kontroll	8,32 ± 0,6	7,56 ± 0,7 *	8,23 ± 0,4
	Flap	7,75 ± 0,5	7,19 ± 0,7 *	6,7 ± 0,7 * #
Hgb [g/dL]	Kontroll	15,76 ± 0,8	14,36 ± 1,3 *	15,22 ± 0,8 *
	Flap	14,88 ± 0,9	13,69 ± 1,4 *	12,63 ± 1,2 * #
Htc [%]	Kontroll	46,92 ± 3,1	42,93 ± 4,6 *	45,99 ± 2,0
	Flap	44,35 ± 2,3	40,31 ± 3,8 *	38,39 ± 3,7 * #
MCV [fL]	Kontroll	56,38 ± 1,3	56,7 ± 1,9	55,92 ± 1,4
	Flap	57,12 ± 2,6	56,07 ± 0,8	57,02 ± 3,5
MCH [pg]	Kontroll	18,95 ± 0,7	19,01 ± 0,4	18,51 ± 0,6
	Flap	19,18 ± 0,62	19,04 ± 0,7	18,92 ± 1,2
MCHC [g/L]	Kontroll	33,63 ± 0,8	33,53 ± 1,0	33,09 ± 0,5
	Flap	33,56 ± 1,0	33,97 ± 1,4	32,94 ± 1,0
Thr [10 ⁹ /L]	Kontroll	820,38 ± 133,9	997,43 ± 177,14 *	931,9 ± 232,6
	Flap	764 ± 94,0	978,53 ± 150,6 *	911,8 ± 198,1 *

átlag ± SD;

* p<0,05 vs. alap

p<0,05 vs. Kontroll.

5.7. A vörösvérsejt deformabilitás változásai

A vörösvérsejtek 3 Pa nyírófeszültség mellett mért elongációs indexe a műtét utáni 7. napra csökkent, a számított EI_{\max} értékekkel együtt ($p < 0,001$) és az $SS_{1/2}$ enyhe emelkedésével, ami mérsékelten károsodott erythrocyták deformálhatóságát tükrözi (VI. táblázat).

VI. táblázat: A vörösvérsejtek deformálhatóságát leíró paraméterek változásai a Kontroll és a Flap csoportokban a műtét előtt (alap), valamint a 7. és 14. postoperatív (p.o.) napon.

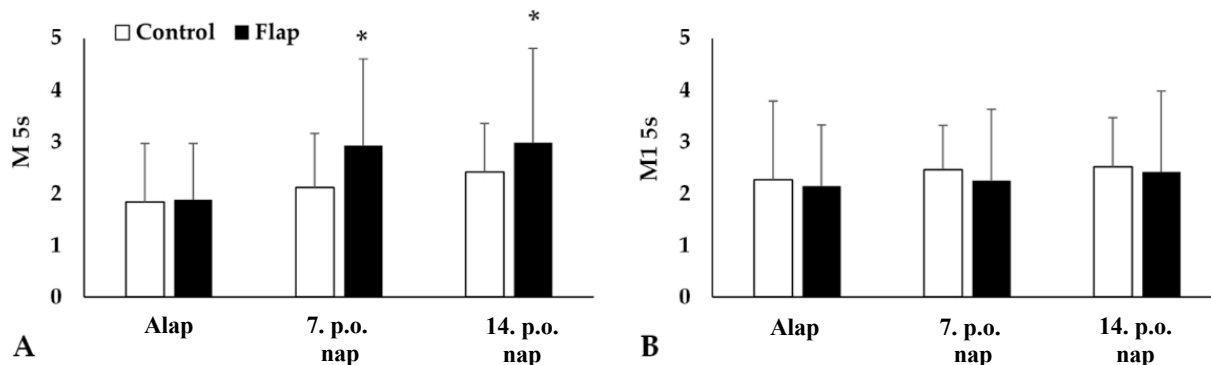
Paraméter	Csoport	Alap	7. p.o. nap	14. p.o. nap
EI 3 Pa-nál [au]	Kontroll	0.327 ± 0.03	0.334 ± 0.02	0.347 ± 0.03 *
	Flap	0.327 ± 0.03	0.313 ± 0.04	0.336 ± 0.02
EI_{\max} [au]	Kontroll	0.540 ± 0.03	0.539 ± 0.02	0.558 ± 0.01 *
	Flap	0.552 ± 0.02	0.525 ± 0.03 *	0.545 ± 0.03
$SS_{1/2}$ [Pa]	Kontroll	2.16 ± 0.6	1.89 ± 0.3	1.87 ± 0.4
	Flap	2.18 ± 0.6	2.22 ± 0.9	1.90 ± 0.3
$EI_{\max}/SS_{1/2}$ [Pa ⁻¹]	Kontroll	0.27 ± 0.07	0.228 ± 0.04	0.311 ± 0.06 *
	Flap	0.26 ± 0.06	0.259 ± 0.07	0.293 ± 0.04

átlag \pm SD

* $p < 0,05$ vs. alap

5.8. A vörösvérsejt aggregatio változásai

A vörösvérsejt aggregációs index M 5s értéke a műtét utáni 7. és 14. napra jelentősen emelkedett (mindkettő: $p < 0,001$, műtét utáni 7. nap: 32,1% és műtét utáni 14. nap: 31,2%) a Flap csoportban, míg a Kontroll csoport értékei nem mutattak jelentős változást. Más index értékek, mint az M1 5s, nem változtak jelentősen (15. ábra).



15. ábra

A vörösvérsejt aggregációs index változásai

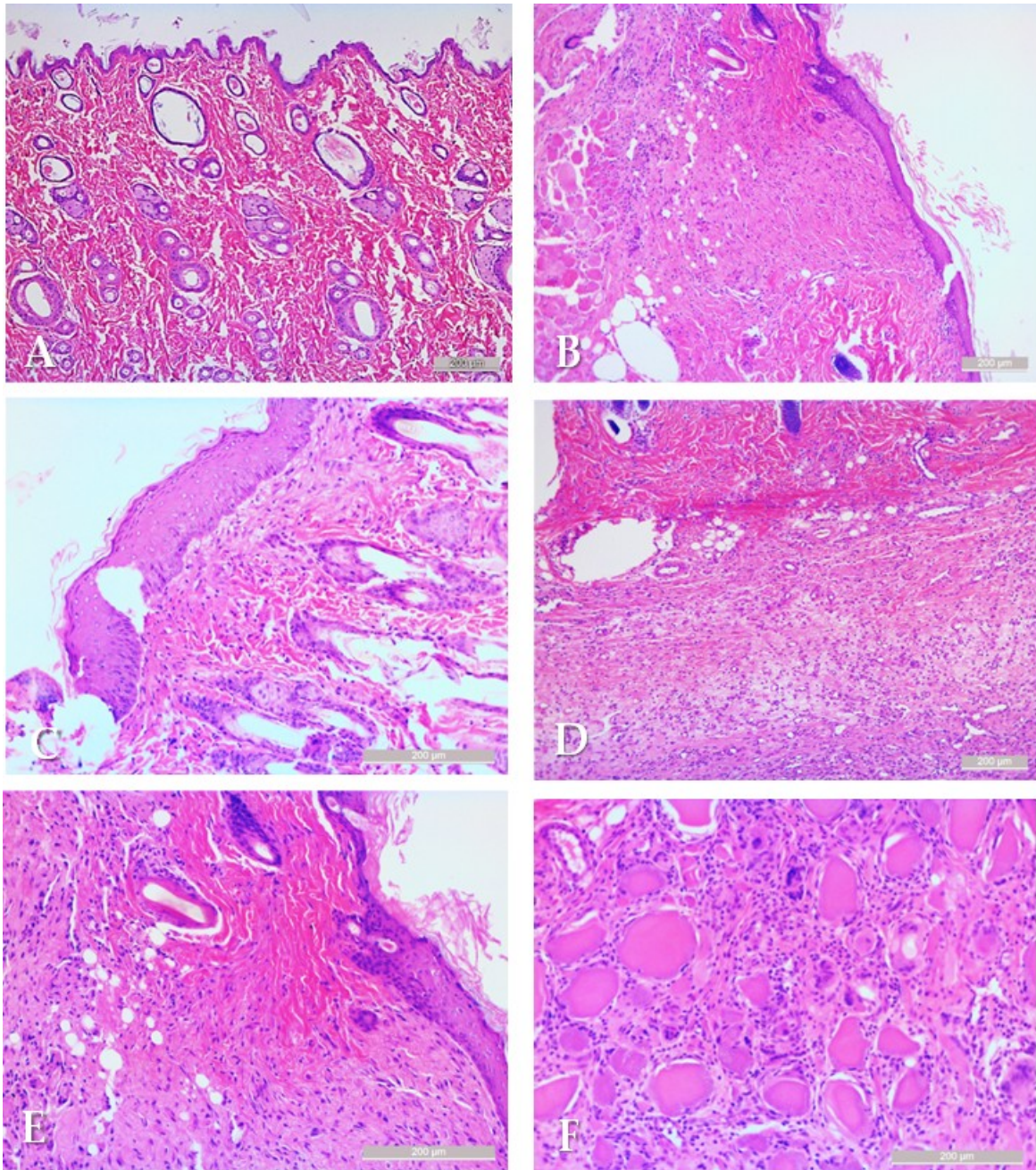
Az M 5s (A) és M1 5s (B) index értékei a Kontroll és a Flap csoportokban a műtét előtt (preop), a műtét utáni 7. és 14. napon. Átlag ± S.D., * p<0,05 vs. alap.

5.9. Szöveti változások

Az ép bőrterületről vett minták nem mutattak szövettani eltéréseket. Az interpolált lebenyek esetében a sebgyógyulási folyamat normális részeként granulációs szövet jelent meg a műtési területen. Amennyiben a seb szélei nem illeszkedtek megfelelően, a sarjszövet képződés kifejezettebb volt, mely fokozott neovascularisációval, valamint nagyobb számú fibroblasttal és gyulladásozó sejttel járt.

A lebeny alapján szintén granulációs szövetek jelentek meg, kitöltve a szöveti réseket. A granulációs szövetek a bemetszési terület mellett a lebenyek körül is megjelentek. Az ép és a granulációs szövetek közötti határ egyértelműen felismerhető volt.

Néhány metszeten a varratok miatt idegen test típusú óriássejtek (macrophagok fúziója) is megjelentek (16. ábra).



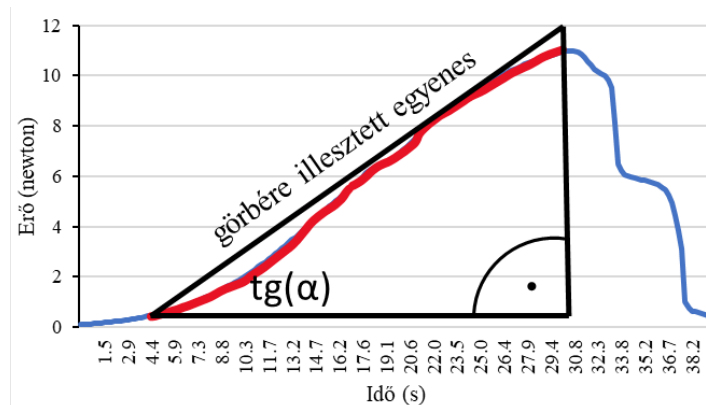
16. ábra

Reprezentatív szövettani metszetek

Az ép bőrterület (A), interpolált lebeny granulációs szövetekkel a varratok területén (B), lokális lebeny (C), granulációs szövet a lebeny alján (D), granulációs és ép szövetek határa az interpolált lebenyen (E), idegentest típusú óriássejtek egy localis lebenyben (F).
Hematoxylin-eozin festés.

5.10. Szakítószilárdság

A szakítószilárdság mérések során az interpolált csoportok szöveti gyengeséget mutattak. A rugalmasság és a funkcionalitás is csökkent ebben a csoportban. A műtét utáni 14. napon az ép bőr maximális szakítószilárdsága sokkal magasabb volt, mint a helyi vagy interpolált lebenyeké (mindkettő: $p < 0,001$). A lebeny forgatása esetén a szövet szilárdsága nagyobb mértékben csökkent. Ezzel párhuzamosan az erő-megnyúlás görbe meredeksége szignifikánsan alacsonyabb volt az ép bőrterülethez képest (helyi lebeny: $p = 0,021$; forgatott lebeny: $p = 0,002$) (17. ábra, VII. táblázat).



17. ábra

Reprezentatív görbe a szakítószilárdság méréséről

Az erő – léptetési idő (elnyúlás) görbe csúcspontja mutatja a vizsgált szövet szakítószilárdságát, a felszálló görbeszakaszra illesztett görbe meredeksége a $\text{tg}(\alpha)$ szög értéke.

VII. táblázat. A műtét utáni 14. napon vett szövetmintákon vizsgált ép hasi bőrterület, helyi és forgatott lebenyek szakítószilárdsága és erő-nyúlás görbe meredeksége.

Régió/lebeny	Szakítószilárdság [N]	A görbe meredeksége
Ép hasi bőr	$19,97 \pm 5,61$	$0,157 \pm 0,115$
Helyi lebeny	$2,98 \pm 0,87 *$	$0,044 \pm 0,03 *$
Forgatott lebeny	$2,44 \pm 0,58 *$	$0,024 \pm 0,006 *$

átlag \pm SD; * $p < 0,05$ az ép hasi bőrterülethez képest

6. MEGBESZÉLÉS

A patkánymodellek előnyeit számos tanulmány igazolta.¹¹⁸⁻¹²⁰ Méretük kellően nagy a finom mikrosebészeti technikák gyakorlásához és ismételhető mérési pontokhoz, de még kellően kicsi és olcsó a nagyobb állatokhoz (nyúl, kutya, sertés) képest. Méretéből adódóan tárolása során kis helyen sok egyed elfér, ezzel megkönnyítve a tárolást és az utánkövetést.¹³⁹⁻

¹⁴⁰ A patkány tartása és beszerzése viszonylag alacsony költségű, gyors szaporodási ciklusuk van, így nagy esetszám elérhető – ezért alkalmas statisztikailag erős kísérletekre.¹⁴¹

A lebenyrekonstrukciós beavatkozások hosszútávú sikere a megfelelő betegszelekción, adekvát lebenyválasztáson, atraumatikus szövetkezelésen és megfelelő gyógyhajlamon múlik. Számos (a lebeny károsodását okozó) kockázati tényező befolyásolja a gyógyulási folyamatot és károsíthatja a lebenyeket. Számos tanulmány vizsgálja ezeket a tényezőket.

Bekara és munkatársai megállapították, hogy az időskor, a cukorbetegség és az arteriopathia jelentős kockázatot jelentenek az alsó végtagok lebenykomplikációi szempontjából.²⁸ Gong és munkatársai megállapították, hogy a lágyrész-defektus helye, a lebeny mérete és a postoperatív sebfertőzés növeli a pediculált lebeny necrosis kockázatát a kéz lágyrészdefektusának rekonstrukciója során.²⁹ Mlodinow és munkatársai kimutatták, hogy a dohányzás és az életkor növekedése szintén fontos kockázati tényező.³²

Qiu és munkatársai számos rizikófaktort azonosítottak, mint például a sérülés oka, a seb hosszúság-szélesség aránya, a pediculus vastagsága, a műtét időtartama, a sérülés helye, a lebeny véráramlásának iránya és a műtéti módszerek, az életkor, a nem és a lebeny mérete helyett. Schaverien és munkatársai szerint nagy szabad lebeny műtétek biztonságosan elvégezhetők olyan betegeknél, akik szisztémás immunszuppresszív terápiában részesülnek és több komorbiditással rendelkeznek. Különös figyelmet kell fordítani a prednizolonban részesülő betegeknél a sebekkel kapcsolatos komplikációk kockázatának csökkentésére és az

orvosi komplikációk csökkentésére. ¹³⁸ Ezen tényezők minimalizálása vagy kiküszöbölése csökkenti a lebeny elhalásának esélyét. ¹¹⁰

A lebeny kórélettanának tanulmányozására számos állatmodell ismert. ^{102,72,78,79,81,82} Ebben a tanulmányban, korábbi kutatási témánkat folytatva ^{78,81,82} egy izom-bőrlebeny modellt használtunk és finomítottunk. A lebeny a musculus cutaneus maximusra épül és a arteria és vena thoracica lateralis látja el. ^{110,111} Innervációját a nervus thoracicus lateralis végzi. ¹⁴⁷ A patkányok cutaneus maximus izma egy vékony, lemezszerű izom, amely a válltól a farok tövéig fedi a mellkas és a has oldalsó falát. Az izom a hónalj közelében, a háti eredésénél a legvastagabb, majd a linea alba felé haladva fokozatosan kiszélesedik és elvékonyodik, aponeurosisba megy át. Li és munkatársai ¹⁰² szintén ezt az izmot használták szabad lebeny átültetéshez. Az ő tanulmányukkal ellentétben mi a műtét során megőriztük a mellizmokat, és a végtagok vérkeringése teljesen sértetlen maradt.

A tanulmány újdonsága a forgatott transplantatumok használata, amelyek klinikai szempontból relevánsabbak, mint a localis lebenyek (pl. előkészített, emelt és újra varrt) vizsgálata. Ebben a beállításban vizsgálhattuk a két műtéti típus feltételezett eltérő perfúziós mintáit ugyanazon a testen, amelyek a keringő vér szisztémás micro-rheologiai változásaival állnak összefüggésben. A lebenytervezés során célunk volt egy olyan localizációjú bőr-izom lebeny kidolgozása, melyben az állat számára lehetőleg kisebb megterhelést jelent.

A mozgásban kis szerepet játszó izomválasztás, minimál invazív feltárás, postoperatív adekvát fájdalomcsillapítás mind a patkány mihamarabbi felépüléséhez, jobb gyógyhajlamhoz járult hozzá. A lebeny hozzáférhetősége csökkenti az autophagia lehetőségét, ezzel csökkentve a nem kívánatos postoperatív szövődményeket. A sablon minta standardizálhatóvá tette az eredményeket, így statisztikailag helytálló adatokat tudunk nyerni. A lebeny mérete elég nagy volt, hogy a Cytocam méréseket el tudjuk végezni, de nem túl nagy, hogy nagy fájdalmat, mozgástartomány kiesést okozzon.

A tanulmány eredményei azt mutatták, hogy patkánymodellekben a helyi és forgatott izom-bőrlebenyek korai gyógyulási szakaszában jelentős haematologiai és micro-rheologiai változások következnek be. A vörösvérsejtek deformálhatóságának és aggregációjának megfigyelt romlása, valamint a haematocrit és a fehérvérsejtek számának változása alátámasztja az ischaemia-reperfúziós hatásnak lebenyek microcirculációjára gyakorolt hatását.^{78,82} Ezek az eredmények összhangban vannak a lebeny ischaemiájában bekövetkező microcirculációs változásokról szóló korábbi kutatásokkal, amelyek szintén arra utalnak, hogy a vörösvérsejtek deformálhatósága és aggregációja a műtét utáni korai időszakban jelentősen romlik, ami potenciális thrombosisos komplikációkhoz és a lebeny károsodásához vezethet.^{78,81,82,112}

Ebben a modellben microcirculációs különbségeket tudtunk kimutatni a helyi és a forgatott lebenyek összehasonlításával, miközben egyidejűleg vizsgáltuk a keringő vér micro-rheologiai jellemzőit. A fokozott vörösvérsejt-aggregáció a két lebenytípus különböző microcirculációs mintázataival társult, ami arra utal, hogy a forgatott lebenyekben az új pediculus ér pozíciója és a feltételezett megváltozott áramlási dinamika együttesen hatással lehet a lebeny perfúziójára. Mivel a megváltozott micro-rheologia mikrokeringésre gyakorolt valós, *in vivo* hatása még nem teljesen tisztázott, ezek a megfigyelések további adatokat nyújthatnak a szöveti perfúziót befolyásoló tényezőkről.

Korábbi kutatások kimutatták, hogy az akut fázis reakciók és gyulladási folyamatok, valamint az anyagcsere-változások és a szabad gyökök által okozott károsodások, különböző gyógyszerek és szerek (pl. véralvadást gátlók, kontrasztanyagok, értágító szerek, gyulladáscsökkentő és vérlemezke-gátló gyógyszerek stb.) befolyásolhatják a micro-rheologiai paramétereket, ami gyakran a vörösvérsejtek deformálhatóságának romlásához és az erythrocyták aggregációjának fokozódásához vezet.^{112,113} Ezek további microcirculációs romláshoz vezethetnek. Azonban az ilyen típusú speciális micro-rheológiai vizsgálatokat még

mindig nem alkalmazzák rutinszerűen a klinikai laboratóriumokban, mivel ezeket az eszközöket elsősorban kutatási célokra (klinikai és kísérleti) használják.⁹⁷⁻⁹⁸

Az állatok tömege az utánkövetési időszak végére szignifikánsan csökkent. Bármilyen jelentős seb aktiválja a stresszválaszt, ami hypermetabolicus és catabolicus állapotot eredményez, jelentősen megnövelve a tápanyagigényt. Ez a folyamat a testfehérjék lebontását (katabolizmus) részesíti előnyben az aminosavak előállításához, amelyek szükségesek a seb gyógyításához.¹⁴² A trauma utáni testsúlyváltozások félrevezetőek lehetnek a kezdeti folyadékretenció miatt. A testsúly későbbi, tartós csökkenése azonban beavatkozást (célzott táplálási támogatást) igényel a súlyos szövődmények elkerülése érdekében.¹⁴³

A magas szénhidrát és fehérje tartalmú táp elősegítette az állatok súlyvesztésének mérséklését. Ennek ellenére összességében súlyvesztés volt jellemző. A testhőmérséklet a fűtőpárna használat mellett a törzs és végtagok mérései során szignifikánsan nem csökkent, ám a forgatott és átültetett lebeny esetében közel 5%-os csökkenést tapasztaltunk. Az altatással járó műtétek esetén jelentős maghőmérséklet-csökkenést alakulhat ki azáltal, hogy károsítja a normális hőszabályozási mechanizmusokat, ami a hőnek a testmagból a periféria felé történő újraelosztásához vezet.

A nem kívánt postoperatív hypothermia súlyos szövődményekkel jár, beleértve: a megnövekedett sebfertőzés kockázatát, coagulopathiát (véralvadási zavarokat) és késleltetett sebgyógyulást és ébredést.¹⁴⁴ A lebeny hőmérséklete szignifikánsan korrelált a mély hajszálér-véráramlással, minél alacsonyabb a szabad lebeny hőmérséklete, annál gyengébb az artériás véráramlás.¹⁴⁵

A rekonstrukciós műtét során a megfelelő típusú és méretű lebeny kiválasztása az érrendszer szempontjából is elengedhetetlen.^{27,114,115} A pediculus torziójának és károsodásának megelőzése érdekében elengedhetetlen az atraumatikus előkészítés és a szövetek kíméletes kezelése.^{28, 88,115}

A tanulmány főbb korlátai közé tartozik a limitált esetszám ($n = 8$ csoportonként) és a viszonylag rövid utánkövetési időszak, amely nem tette lehetővé a hosszú távú biomechanikai és szöveti perfusiós eredményekről való következtetések levonását. Két necroticus lebeny eset kizárása tovább csökkentette az értékelt esetek számát; azonban a minta méretének kiszámítása szerint ez még mindig elfogadható volt az ilyen típusú állatkísérletek esetében, összhangban a 3R-elvekkel. A kísérlet magában foglalta az ugyanazon állaton belüli különböző lebenyek összehasonlítását, de figyelembe kell vennünk, hogy még érrendszeri variabilitás is előfordulhat. Az általunk alkalmazott vizsgálati módszereknek is vannak technikai korlátai (pl. felbontás, szöveti terület és mélység, paraméterek variabilitása, tesztek ereje, offline számított numerikus paraméterek pontossága/relevanciája stb.), mint sok más microcirculációs monitorozási eszköznek (pl. lézeres Doppler-áramlásmérő, indocyanid zöld vagy fluorescens angiographia, lézeres speckle-kontraszt-elemzés, közeli infravörös spectroscopia, stb.) többé-kevésbé technikai korlátai vannak.^{116,117}

Az alkalmazott IDF technika azonban stabil microcirculációs felvételeket biztosított számos offline elemzett paraméterrel, csökkentve a megfigyelőtől függő variabilitást. Ezenkívül felsorolhatók a microvasculatura, a vér macro- és micro-rheológiája¹¹², az állatok fiziológiája és a fajok közötti anatómiai eltérések is. Az emberben nincs m. cutaneus maximus, azonban a modell egy erősebb fasciocutaneus lebenyre hasonlít.¹⁰² Ezért ez a fajok közötti anatómiai különbség egy másik tényező, amely korlátozza az eredmények közvetlen átültethetőségét.

Az adipocutan lebenyek és a McFarlane-lebeny széles körben használatosak a bőr microcirculációjának, angiogenesisének és farmakológiai beavatkozásoknak a vizsgálatában.^{81,123,147-148} Ez elsősorban reprodukálhatóságuknak és előre jelezhető necrosis mintázatuknak köszönhető. A klinikai rekonstrukciók metabolikus és vascularis komplexitása azonban azt jelenti, hogy ezeknek a véletlenszerű mintázatú modelleknek korlátozott transzlációs értékük

van. A musculocutan flapek e tekintetben reprezentatívabb platformot kínálnak, mivel az izomkomponens nagyobb metabolikus igényt támaszt, jobban hasonlít az emberi myocutan lebenyekhez, valamint nagyobb ischaemiás toleranciával rendelkeznek. Ezért, míg a bőrmodellek továbbra is értékesek a felületi perfusio és necrosis vizsgálatában, az izom-bőrlebenyek különösen fontosak az ischaemia-reperfusió sérülések, a szisztémás válaszok és a klinikailag releváns rekonstrukciós (artériás és vénás anastomosis) esetek vizsgálatában ^{74,102,103} .

Megállapítottuk, hogy a musculocutan lebenyekben mind interpoláció, mind átültetés esetén a pediculus perfusió véráramlása csökken. Az alacsonyabb artériás véráramlás mögött az arteria és vena thoracica lateralis lebenyt ellátó ágának új anatómiai helyzete állhat. Lokális lebenyek esetében ez közel állt az eredeti anatómiai helyzetéhez, de maga a preparálás és a környező szövetek regenerációja mérsékelt szűkületet okozhatott az erekben. Amikor a lebenyeket új helyzetbe hozzuk, és a pediculus új pozícióba került a mellkas elülső falán, a véráramlás megváltozhatott. A musculus cutaneus maximus és efelett elhelyezkedő bőr nem kizárólag az a. thoracica lateralisra kapja a vérellátását, hanem a széli részeken a kollaterális keringés is jelentős. Az izom széli részeinek resectiójával elkerülhető egy ún. „steal” mechanizmus az izom részéről, mellyel a megnövekedett igénycsökkent ellátás eredményeként bőr-necrosist okozhat. Továbbá ismervén, hogy egy bőr-izomról van szó, a tőle superficiálisan elhelyezkedő bőr vérellátásában is nagy szerepe van. Elkerülendő a sablon által kijelölt lebeny széli részeinek „alápreparálása”, ezzel a teljes cutaneus maximus izom kinyerése. Túl nagy méretű izomtömeg átültetése a recipiens oldalról sem ígértes. A volumenugrás akadályozhatja az állatot a mozgásban, emellett a seroma-képződés lehetősége is exponenciálisan megnő.

Microvascularis anastomosisok készítése esetén fontos megtalálni az ideális helyet az anastomosis képzésére. Rossz keringésű, alacsony kaliberű érre történő anastomizáláskor előfordulhat „steal syndroma”, mely során a fogadó ér által ellátott terület válik ischaemiássá a lebenyátültetést követően. ¹⁴⁹⁻¹⁵⁰

Azokban az esetekben, amikor a lebenyt microvascularis anastomosisok képzésével a femoro-inguinális régióba transzplantáltuk, ez új anatómiai geometriát és környezetet jelentett. Az erek új eredése, megváltozott lefutása, átmeneti perfúziós hiánya mind hozzájárult az átmeneti keringés romláshoz. Bár a lebeny pediculusaiban a véráramlás alacsonyabb volt, ez elegendőnek tűnt a szöveti perfúzió fenntartásához, és nem okozott microcirculatio romlást. Fontos megjegyezni, hogy a lebeny vérellátása kizárólag a pediculus ereitől függ, amíg a seb mentén (varratvonal) nem alakul ki neovascularisatio.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Az érfal átvágásával endothel károsodást váltunk ki, amely következményes vazokonstriktiót okozva tovább ronthatja a lebeny vérellátását.¹⁵¹

A lebeny preparálása és a bemetszés elvégzése után az összes kollaterális záródott. Ezek hozzájárulhatnak az új perfúziós és microcirculatiós mintához. Az új pozícióba történt rögzítést, a lebeny kifeszülését követően ezek a kollaterálisok ismételten kinyíltak, a keringés megindult, a lebeny vitalitása javult. A 14 napos utánkövetési időszak hatással lehetett a megfigyelt véráramlás csökkenésére, mivel ez az időpont gyakran egybeesik a korai hyperaemia és a kezdődő angiogenesis átmenetével a vascularis remodeláció és érés felé. Ezenkívül a perfúzió korai csökkenése a szöveti atrophianak is tulajdonítható, amelyet ebben az esetben tovább súlyosbíthatott az idegek helyreállításának hiánya. A denervatio izomsorvadáshoz vezetett és csökkent anyagcsere-igényt okozott. Következésképpen a két hét után mért alacsonyabb perfúziós értékek nem feltétlenül jelzik a vascularisatio romlását, hanem inkább az érátalakítás és a szöveti atrophia együttes hatását tükrözik.

A követés későbbi időpontokra, például 28–42 napra történő kiterjesztése valószínűleg átfogóbb képet adna, mivel az érhálózatok idővel egyre érettebbé, hatékonyabbá és stabilabbá válnak, ami potenciálisan jobb eredményeket hozhat mind az erek minőségét, mind a funkcionális perfúziós kapacitást illetően.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Ennek a modellnek számos előnye van. Képzett mikrosebészek esetében a modell könnyen előkészíthető és szabványosítható, és nem okoz funkcionális problémákat az állatok számára, összehasonlítva más izom-bőrlebeny típusokkal, mint például a latissimus dorsi vagy más izom alapú lebenyek.^{72,73,76,77}

Az ellátó artéria (a. thoracalis lateralis) óvatosan mobilizálható, és elég hosszú ahhoz, hogy a lebenyt átültessük vagy áthelyezzük. Mivel ez a fajta lebeny kétoldalúan előkészíthető, lehetőséget nyújt a különböző lebenyműtét-típusok összehasonlítására, amint azt már bemutattuk. A technikának azonban van néhány hátránya: a lebeny mérete korlátozott, és a vastagsága is befolyásolja a szöveti defektusok kezelését.

Fontos megemlíteni, hogy az emberben nem létezik a maximus izom. Ezért az eredmények patkánymodellekre korlátozódnak.

7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Patkányban m. cutaneus maximus izom területén kialakítottunk egy jól standardizálható, jól reprodukálható kísérletes musculocutan-lebény modellt, amely nem okozott jelentős funkciókiesést. A standard lebények különböző típusként, mint lokális, interpolált pozíciójú, vagy átültetett szabadlebény formájában tanulmányozható.
2. A lebények perfúziójának komplex intra- és postoperatív követéses vizsgálatát végeztük. A lebényt ellátó érnél véráramlásának monitorozása a mikrokeringési mérésekkel együtt fontos adatokat nyújtott az intraoperatív pozicionálás optimalizálásához, az érnél feszülés- és megtörés-mentes alakításához. A videomikroszkópos vizsgálatok hasznosnak bizonyultak a lebények életképességének pontosabb monitorozásában a szövődmény lehetőségek szempontjából is kritikus korai postoperatív időszakban.
3. A két hetes követéses időszakban zajló akut fázis reakciókat tükrözték az általános haematologiai és a haemorheologiai eltérések, amelyek jellemzően a korai postoperatív időszakban voltak kimutathatóak. A microcirculációs változások és a vér micro-rheologiai eltérései összefüggést mutattak.
4. Szövetteni vizsgálatok során kimutattuk, hogy a lebények jelentős gyógyulási zavart nem szenvedtek. A granulációs folyamatok jelenléte a lebény új pozícióba történő integrációját mutatta. A varratvonal mentén neovascularisatio, a fonalak körül idegentest reakció jelent meg.
5. Kimutattuk, hogy az interpolált és átültetett lebények perfúziós és biomechanikai szempontból sérülékenyebbek lehetnek, ami zavart mikrokeringés, szöveti gyengeség és lassabb regeneráció képében is mutatkozhat. Mindez a gondos postoperatív monitorozás fontosságát támasztja alá a klinikai gyakorlat számára.

8. Összefoglalás

A kiterjedt lágyrészfektusok komplex ellátása nagy kihívást jelent. A mikrosebészet térhódításával lehetőség nyílt pedunculált lebeny interpolálására, illetve ér-anastomosisok révén, szabad lebeny átültetésére. A sikeres átültetés kulcsa az ischaemiás károsodások minimalizálása. Thromboticus események és ischaemia-reperfusiós károsodások a műtéti procedúra minden fázisában előfordulhatnak. Bár a major szövődmények ismertek, a microcirculatio, perfusio és micro-rheológiai paraméterek változásainak kapcsolata nem tisztázott. Ezen paraméterek vizsgálatához olyan kísérletes lebenymodell kidolgozására van szükség, mely jól reprodukálható, jelentős funkcióvesztést nem okoz és sokoldalú átültethetőséget tesz lehetővé.

Az általunk alkalmazott cutaneus maximus bőr-izom lebeny modell jól alkalmazható és szabványosítható a lebenyek pathophysiologiai kutatásaiban. A lebenyek jó gyógyhajlamot mutattak. Az átültetés jelentős funkcióvesztést nem okozott. A megváltozott szöveti perfusio és a microcirculatiós mintázat kielégítő volt a lebeny túléléséhez és a sebgyógyuláshoz.

Komplex monitorozási protokollunk a műtét során lehetővé tette a lebeny feszülésmentes pozicionálását, perfusió keringésének intraoperatív vizsgálatát. A Cytocam videomikroszkóp könnyű alkalmazhatósága a microcirculatio állapotának valós idejű megítélését tette lehetővé. A korai postoperatív időszakban kialakuló károsodások korai felismerése és adekvát kezelésével a major szövődmények elkerülhetőek. Mind a helyi, mind a forgatott lebenyek életben maradtak és a sebgyógyulás jól haladt, a microcirculatiós felvételeken hypoperfusio és látható vörösvérsejt-aggregátumok voltak láthatók, főként az interpolált lebenyekben.

Kutatásunkban kimutattuk, hogy a micro-rheológiai paraméterek (a vörösvérsejtek deformálhatósága és aggregációja) a haematologiai paraméterekkel együtt hatással vannak a helyi és rotált izom-bőrlebenyek korai sebgyógyulási szakaszára. A két hetes utánkövetési időszakban a változások az akut fázis reakciókat tükrözték.

A szövettani alapján gyógyulási zavart nem jelentkezett, a lebeny integrációja fiziológiásan zajlott. Az interpolált és átültetett lebenyek biomechanikai tulajdonságai romlottak, mely a megváltozott perfusio, elhúzódó regeneráció eredménye lehetett.

Összességében elmondható, hogy az alkalmazott modell alkalmasnak tűnik a szöveti perfusióra és a komplikációk megelőzésére fókuszáló további vizsgálatokhoz. Ezekhez a kísérleti műtétekhez megfelelő mikrosebészeti készségek szükségesek, a kielégítő eredmények elérése érdekében elengedhetetlen a megfelelő tanulási görbe.

Summary

The complex management of extensive soft tissue defects presents a significant challenge. With the advancement of microsurgery, possibilities have opened for the interpolation of pedicled flaps, as well as free flap transplantation via vascular anastomoses. The key to successful transplantation is the minimization of ischemic damage. Thrombotic events and ischemia-reperfusion injuries can occur at every phase of the surgical procedure. Although major complications are well-known, the relationship between changes in microcirculation, perfusion, and microrheological parameters is not yet fully understood. To investigate these parameters, it is necessary to develop an experimental flap model that is highly reproducible, does not cause significant functional loss, and allows for versatile transplantability.

The cutaneous maximus skin-muscle flap model we utilized is well-applicable and can be standardized in flap pathophysiological research. The flaps showed good healing tendencies. Transplantation did not cause significant loss of function. The altered tissue perfusion and microcirculatory patterns were sufficient for flap survival and the normal wound healing process.

Our complex monitoring protocol enabled the tension-free positioning of the flap and the intraoperative examination of its perfusion during surgery. The ease of use of the Cytocam videomicroscope allowed for real-time assessment of the state of microcirculation. By early recognition and adequate treatment of damages developing in the early postoperative period, major complications can be avoided. Both local and rotated flaps survived and wound healing progressed well; however, hypoperfusion and visible red blood cell aggregates were observed on microcirculatory recordings, especially in the interpolated flaps.

In our research, we demonstrated that microrheological parameters (deformability and aggregation of red blood cells), together with hematological parameters, influence the early wound healing phase of local and rotated muscle-skin flaps. During the two-week follow-up period, changes reflected acute phase reactions. Based on histology, no healing disorders were reported; the integration of the flap proceeded physiologically. The biomechanical properties of the interpolated and transplanted flaps deteriorated which may have been the result of altered perfusion and prolonged regeneration.

In summary, the applied model appears suitable for further flap-pathophysiological studies focusing on tissue perfusion and the prevention of complications. However, it is important to mention that for these experimental surgeries, appropriate learning curve is essential.

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Wei, Fu-Chan, and Samir Mardini. Flaps and reconstructive surgery e-book: Flaps and reconstructive surgery e-book. Elsevier Health Sciences, 2016.
2. Buncke GM. History of Microsurgery: The Legacy of Harry J. Buncke, MD. *Semin Plast Surg.* 2022;36(4):211-220.
3. Zhang AY, Meine JG. Flaps and grafts reconstruction. *Dermatol Clin.* 2011;29(2):217-230
4. Ho AL, Lyonel Carre A, Patel KM. Oncologic reconstruction: General principles and techniques. *J Surg Oncol.* 2016;113(8):852-864.
5. Godina, Marko. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(3):285-292.
6. Barret JP. Burns reconstruction. *BMJ* 2004;329(7460):274-276.
7. Ghali S, Bhatt KA, Dempsey MP, Jones DM, Singh S, Arabi S, Butler PE, Gallo RL, Gurtner GC. Treating chronic wound infections with genetically modified free flaps. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(4):1157-1168.
8. Berger LE, Spoer, DL, Huffman SS, Garrett RW, Khayat E, DiBello JR, Zolper EG, Akbari CM, Evans KK, Attinger CE. The role of local flaps in foot and ankle reconstruction: An assessment of outcomes across 206 patients with chronic wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2025;155(1):195-202.
9. JJiao X, Cui C, Ng SK, Jiang Z, Tu C, Zhou J, Lu X, Ouyang X, Luo T, Li K, Zhang Y. The modified bilobed flap for reconstructing sacral decubitus ulcers. *Burns Trauma.* 2020;8:tkaa012
10. Gautam AK, Allen RJ Jr, LoTempio MM, Mountcastle TS, Levine JL, Allen RJ, Chiu ES. Congenital breast deformity reconstruction using perforator flaps. *Ann Plast Surg* 2007;58(4):353-358.
11. Chih-Hung L, Mardini S, Wei FC, Lin YT, Chen CT. Free flap reconstruction of foot and ankle defects in pediatric patients: long-term outcome in 91 cases. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7):2478-2487.
12. Eckardt A, Meyer A, Laas U, Hausamen JE. Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(1):11-15.
13. Ciresi KF, Mathes SJ. The classification of flaps. *Orthop Clin North Am.* 1993;24(3):383-391.

14. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg*. 1973;26(3):202-213.
15. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg*. 1965;35:177-182.
16. Bui DT, Cordeiro PG, Hu QY, Disa JJ, Pusic A, Mehrara BJ. Free flap reexploration: indications, treatment, and outcomes in 1193 free flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(7):2092-2100.
17. Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, Baldwin BJ. Choice of flap and incidence of free flap success. *Plast Reconstr Surg* 1996;98(3):459-463.
18. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Ann Plast Surg* 2003;50(1):90-99.
19. Koshima I, Yamamoto T, Narushima M, Mihara M, Iida T. Perforator flaps and supermicrosurgery. *Clin Plast Surg* 2010;37(4):683-689.
20. Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 1981;81(1):22-29.
21. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol*. 1983;245(2):G285-289.
22. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*. 1969;244(22):6049-6055.
23. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(5):1404-1407.
24. Ambrosio G et al. Evidence for a reversible microvascular injury in the late phase of reperfusion following myocardial ischemia. *Circ Res*. 1989;65:1291-1303
25. Prohaska J, Sequeira Campos MB, Cook C. Rotation Flaps. 2023 Aug 16. In: StatPearls [Internet].
26. Nahabedian MY, Patel K. Autologous flap breast reconstruction: Surgical algorithm and patient selection. *J Surg Oncol*. 2016;113(8):865-874.
27. Patel SA, Keller A. A theoretical model describing arterial flow in the DIEP flap related to number and size of perforator vessels. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(11):1316-1320.
28. Bekara F, Herlin C, Mojallal A, Sinna R, Ayestaray B, Letois F, Chavoain JP, Garrido I., Grolleau JL, Chaput B. A systematic review and meta-analysis of perforator-pedicled

- propeller flaps in lower extremity defects: identification of risk factors for complications. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):314–331.
29. Gong X, Cui J, Jiang Z, Lu L, Li X. Risk factors for pedicled flap necrosis in hand soft tissue reconstruction: a multivariate logistic regression analysis. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):E127–E131.
 30. Salgado CJ, Moran SL, Mardini S. Flap monitoring and patient management. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(6Suppl):e295-e302.
 31. Chao AH, Lamp S. Current approaches to free flap monitoring. *Plast Surg Nurs.* 2014;34(2):52-56.
 32. Mlodinow AS, Fine NA, Khavanin N, Kim JY. Risk factors for mastectomy flap necrosis following immediate tissue expander breast reconstruction. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(5):322-326.
 33. Kusza K, Siemionow M. Is the knowledge on tissue microcirculation important for microsurgeon? *Microsurgery.* 2011;31(7):572-579.
 34. Hanasono MM, Butler CE. Prevention and treatment of thrombosis in microvascular surgery. *J Reconstr Microsurg.* 2008;24(5):305-314.
 35. Henderson PW, Fernandez JG, Cemal Y, Mehrara BJ, Pusic AL, McCarthy CM, Matros E, Cordeiro PG, Disa JJ. Successful salvage of late anastomotic thrombosis after free tissue transfer. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(4):316-324.
 36. Chao AH, Coriddi M. The Impact of Intraoperative Microvascular Compromise on Outcomes in Microsurgical Breast Reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2015;31(7):493-499.
 37. He J, Khan UZ, Qing L, Wu P, Tang J. Improving the ischemia-reperfusion injury in vascularized composite allotransplantation: Clinical experience and experimental implications. *Front Immunol.* 2022;16:13:998952.
 38. Chen K-T, Mardini S, Chuang DC-C, Lin CH, Cheng MH, Lin YT, Huang WC, Tsao CK, Wei FC. Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(1):187-195.
 39. Noori O, Pereira JL, Stamou D, Ch'ng S, Varey AH. Vasopressors improve outcomes in autologous free tissue transfer: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;81:151-163.
 40. Biermann N, Chak JC, Wiesmeier A, Klein SM, Ruewe M, Spoerl S, Kruppa P, Prantl L, Anker AM. Evidence-Based Approaches to Anticoagulation in Reconstructive Microsurgery-A Systematic Literature Review. *Life (Basel).* 2024;14(1):82.

41. Noori O, Pereira JL, Stamou D, Ch'ng S, Varey AH. Vasopressors improve outcomes in autologous free tissue transfer: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;81:151-163.
42. Dawoud BES, Kent S, Tabbenor O, Markose G, Java K, Kyzas P. Does anticoagulation improve outcomes of microvascular free flap reconstruction following head and neck surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022;60(10):1292-1302.
43. Lin YE, Chen MC. Dextran-40 Reduces Partial Flap Failure: A Systematic Review and Meta-analysis for Antithrombotics after Free Flaps. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12(5):e5812
44. Koh KS, Park SW, Oh TS, Choi JW. Flap preconditioning by pressure-controlled cupping in a rat model. *J Surg Res.* 2016;204(2):319-325.
45. Mohan AT, Zhu L, Michalak GJ, Laungani AT, Vercnocke AJ, Moran SL, Saint-Cyr M. Preconditioning with Foam-mediated External Suction on Flap Microvasculature and Perfusion in a Rodent Model. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e2739.
46. Doğan F, Özyazgan İ. Flap Preconditioning by Electrical Stimulation as an Alternative to Surgical Delay: Experimental Study. *Ann Plast Surg.* 2015;75(5):560-564.
47. Qi Z, Gao CJ, Wang YB, Ma XM, Zhao L, Liu FJ, Liu XH, Sun XJ, Wang XJ. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(20):3904-3909.
48. Halani SH, Hembd AS, Li X, Kirby B, Beard CC, Haddock NT, Suszynski TM. Flap Monitoring Using Transcutaneous Oxygen or Carbon Dioxide Measurements. *J Hand Microsurg.* 2020;14(1):10-18.
49. Patel UA, Lin AC. Flap outcomes when training residents in microvascular anastomosis in the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):407-410.
50. Chen HC, Coskunfirat OK, Ozkan O, Mardini S, Cigna E, Salgado CJ, Spanio S. Guidelines for the optimization of microsurgery in atherosclerotic patients. *Microsurgery.* 2006;26(5):356-362.
51. Senchenkov A, Lemaine V, Tran NV. Management of perioperative microvascular thrombotic complications - The use of multiagent anticoagulation algorithm in 395 consecutive free flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(9):1293-1303.
52. Puckett CL, Winters RR, Geter RK, Goebel D. Studies of pathologic vasoconstriction (vasospasm) in microvascular surgery. *J Hand Surg Am.* 1985;10:343-349.

53. Wei FC, Mardini S. *Flaps and Reconstructive Surgery*. Elsevier, 2009.
54. Russell RC, Nightingale MG, McC. O'Brien B. The effects of tension on microvascular anastomoses. *Chir Plast*. 1980;5:223-233.
55. Nikolis A, Christopoulos A, Saint-Cyr M, Cordoba C, Guertin L, Harris PG. Recurrent venous thrombosis following free flap surgery: The role of heparin-induced thrombocytopenia. *Can J Plast Surg*. 2003;11(1):37-40.
56. Annacontini L, Parisi D, Portincasa A. Free flap complications: common causes for reexploration. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(2):681-682.
57. Glass GE, Nanchahal J. Why haematomas cause flap failure: an evidence-based paradigm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(7):903-910.
58. Boissiere F, Gandolfi S, Riot S, Kerfant N, Jenzeri A, Hendriks S, Grolleau JL, Khechimi M, Herlin C, Chaput B. Flap Venous Congestion and Salvage Techniques: A Systematic Literature Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(1):e3327.
59. Myers B. Understanding flap necrosis. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(6):813-814.
60. Ouyang SB, Wu ZH, Zhang YP, Lu XL. Comprehensive analysis of risk factors for flap necrosis in free flap reconstruction of postoperative tissue defects in oral and maxillofacial tumors. *Sci Rep*. 2024;14(1):18676.
61. Huang RS, Benour A, Wong Riff K WY. Survival and infection rates of microvascular free flaps in pediatric mandibular reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Microsurgery*. 2024;44(5):e31200.
62. Chiu TH, Tsao CK, Chang SN, Lin JW, Hwang JJ. Clinical consequences of head and neck free-flap reconstructions in the DM population. *Sci Rep*. 2021;11(1):6034.
63. Hassan B, Abou Koura A, Makarem A, Abi Mosleh K, Dimassi H, Tamim H, Ibrahim A. Predictors of surgical site infection following reconstructive flap surgery: A multi-institutional analysis of 37,177 patients. *Front Surg*. 2023;10:1080143.
64. Goormans F, van Mierlo A, Spriet I, Van de Vyvere G, Knockaert B, Willaert R. Antibiotic Prophylaxis in Patients Undergoing Oncologic Head and Neck Surgery with Free Flap Reconstruction: Still a Matter of Debate. *Antibiotics (Basel)*. 2025 ;14(11):1160.
65. Hodea FV, Hariga CS, Bordeanu-Diaconescu EM, Cretu A, Dumitru CS, Ratoiu VA, Lascar I, Grosu-Bularda A. Assessing Donor Site Morbidity and Impact on Quality of Life in Free Flap Microsurgery: An Overview. *Life (Basel)*. 2024;15(1):36.
66. Rogoń I, Rogoń A, Kaczmarek M, Bujnowski A, Wtorek J, Lachowski F, Jankau J. Flap Monitoring Techniques: A Review. *J Clin Med*. 2024;13(18):5467.

67. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(1):40.
68. Hutchings S, Watts S, Kirkman E. The Cytocam video microscope. A new method for visualising the microcirculation using Incident Dark Field technology. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):261-271.
69. Gilbert-Kawai E, Coppel J, Bountziouka V, Ince C, Martin D; Caudwell Xtreme Everest and Xtreme Everest 2 Research Groups. A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes. *BMC Med Imaging.* 2016;16:10.
70. Green CJ, Knight J, Precious S, Simpkin S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab Anim.* 1981;15(2):163-170.
71. Flecknell, P. *Laboratory Animal Anaesthesia*, 4th ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2015; pp. 163–165.
72. Zhang F, Sones WD, Lineaweaver WC. Microsurgical flap models in the rat. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(3):211–221.
73. Schmauss D, Weinzierl A, Schmauss V, Harder Y. Common rodent flap models in experimental surgery. *Eur Surg Res.* 2018;59(3-4):255–264.
74. Kelly CP, Gupta A, Keskin M, Jackson IT. A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(9):1553-1556.
75. Pap-Szekeres J, Cserni G, Furka I, Svebis M, Cserni T, Brath E, Nemeth N, Miko I. Transplantation and microsurgical anastomosis of free omental grafts: experimental animal model of a new operative technique in dogs. *Microsurgery.* 2003;23(5):414–418.
76. Tamas R, Nemeth N, Brath E, Sasvari M, Nyakas C, Debreczeni B, Miko I, Furka I. Hemorheological, morphological, and oxidative changes during ischemia-reperfusion of latissimus dorsi muscle flaps in a canine model. *Microsurgery.* 2010;30(4):282-288.
77. Camargo CP, Margarido NF, Guandelini E, Vieira GA, Jacomo AL, Gemperli R. Description of a new experimental model skin flap for studying skin viability in rats. *Acta Cir Bras.* 2014;29(3):166–170.
78. Klarik Z, Tamas R, Toth E, Kiss F, Kovacs EL, Jäckel M, Furka I, Nemeth N. Intra and postoperative evaluations of microcirculation and micro-rheological parameters in a rat model of musculocutaneous flap ischemia-reperfusion. *Acta Cir Bras.* 2015;30(8):551-560.

79. Ballestín A, Casado JG, Abellán E, Vela FJ, Álvarez V, Usón A, López E, Marinaro F, Blázquez R, Sánchez-Margallo FM. Ischemia-reperfusion injury in a rat microvascular skin free flap model: A histological, genetic, and blood flow study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209624.
80. Mücke T, Hapfelmeier A, Schmidt LH, Fichter AM, Kanatas A, Wolff KD, Ritschl LM. A comparative analysis using flowmeter, laser-Doppler |spectrophotometry, and indocyanine green-videoangiography for detection of vascular stenosis in free flaps. *Sci Rep*. 2020;10(1):939.
81. Molnar A, Magyar Z, Nachmias DB, Mann D, Szabo B, Toth L, Nemeth N. Effect of short-term ischemia on microcirculation and wound healing of adipocutaneous flaps in the rat. *Acta Cir Bras*. 2020;34(12):e201901203.
82. Magyar Z, Molnar A, Nachmias DB, Mann D, Sogor V, Mester A, Peto K, Nemeth N. Impact of groin flap ischemiareperfusion on red blood cell micro-rheological parameters in a follow-up study on rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;79(2):245–255.
83. Dastagir K, Gamrekelashvili J, Dastagir N, Limbourg A, Kijas D, Kapanadze T, Vogt PM, Limbourg FP. A new fasciocutaneous flap model identifies a critical role for endothelial Notch signaling in wound healing and flap survival. *Sci Rep*. 2023;13(1):12542.
84. Ersan M, Kaya B, Özdemir A, Durdurur Cin A, Ergün H. Challenges in flap monitoring with indocyanine green angiography in experimental models. *Heliyon*. 2024;10(16):e36034.
85. Yoon AP, Jones NF. Critical time for neovascularization/angiogenesis to allow free flap survival after delayed postoperative anastomotic compromise without surgical intervention: A review of the literature. *Microsurgery*. 2016;36(7):604-612.
86. Jończyk J, Jankau J. Accordion: a useful and workable classification of complications after breast reconstructive surgery. *Plast Surg (Oakv)*. 2022;30(3):197-203.
87. Apichartpiyakul P, Mani R, Arworn S, Rerkasem K. Ischemia/reperfusion: a potential cause of tissue necrosis. In: T.ot L, Meaume S, Akita S, Del Marmol V, Probst S, editors. *Skin necrosis*. Cham: Springer; 2024. p. 15-21.
88. Starkman SJ, Williams CT, Sherris DA. Flap basics I: rotation and transposition flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):313-321.
89. Liu S, Xiong X, Chen L, Hu J, Luo P, Ou Z, Zhang F. Targeting programmed cell death in flap ischemia/reperfusion injury. *Biomolecules*. 2025;15(7):911.

90. Zhang F, Pang Y, Buntic R, Jones M, Cai Z, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Effect of sequence, timing of vascular anastomosis, and clamp removal on survival of microsurgical flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2002;18(8):697-702.
91. Braün SA, Mine R, Syed SA, Ta KT, Chao RP, Ciesielski TE, Perez-Morel A, Thomson JG. The optimal sequence of microvascular repair during prolonged clamping in free flap transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(1):233-241.
92. Pandya AN, Vaingankar N, Grant I, James NK. End-to-side venous anastomoses... a patency test. *Br J Plast Surg.* 2003;56(8):810-811.
93. Cannon CZ, Kissling GE, Hoenerhoff MJ, King-Herbert AP, Blankenship-Paris T. Evaluation of dosages and routes of administration of tramadol analgesia in rats using hot-plate and tail-flick tests. *Lab Anim (NY).* 2010;39(11):342-351.
94. Lundell A, Bergqvist D, Mattsson E, Nilsson B. Volume blood flow measurements with a transit time flowmeter: an in vivo and in vitro variability and validation study. *Clin Physiol.* 1993;13(5):547-557.
95. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
96. Hardeman M, Goedhart P, Shin S. Methods in hemorheology. In *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*; Baskurt, O.K., Hardeman, M.R., Rampling, M.W., Meiselman, H.J., Eds.; IOS Press: Amsterdam, The Netherlands, 2007; pp. 242-266.
97. 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; International Expert Panel for Standardization of Hemorheological Methods. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(2):75-97.
98. 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.
99. Baskurt OK, Meiselman HJ. Data reduction methods for ektacytometry in clinical hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;54(1):99-107.
100. Godo ZA, Fazekas LA, Fritsch G, Szabo B, Nemeth N. A Custom-Developed Device for Testing Tensile Strength and Elasticity of Vascular and Intestinal Tissue Samples for Anastomosis Regeneration Research. *Sensors (Basel).* 2024;24(18):5984.
101. Mead R. *The Design of Experiments: Statistical Principles for Practical Applications*; Cambridge University Press: New York, NY, USA, 1988.

102. Li X, Cooley BC, Gruel SM, Ye Z, Gould JS. Free flap transfer of the cutaneous maximus muscle in the rat: comparison to the latissimus dorsi muscle flap. *Microsurgery*. 1992;13(4):208-213.
103. Mutaf M, Tasaki Y, Tanaka K, Fujii T. The rat saphenous flap: a fasciocutaneous free flap model without panniculus carnosus. *Ann Plast Surg*. 1995;35(4):402-408.
104. Tsur H, Daniller A, Strauch B. Neovascularization of skin flaps: route and timing. *Plast Reconstr Surg*. 1980;66(1):85-90.
105. Berkane Y, Kostyra DM, Chrelias T, Randolph MA, Lellouch AG, Cetrulo CL Jr., Uygun K, Uygun BE, Bertheuil N, Duisit J. The autonomization principle in vascularized flaps: an alternative strategy for composite tissue scaffold in vivo revascularization. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(12):1440.
106. Kumar K, Jaffe W, London NJ, Varma SK. Free flap neovascularization: myth or reality? *J Reconstr Microsurg*. 2004;20(1):31-34.
107. Wu JX, Chen L, Ding F, Gu YD. A rat model study of atrophy of denervated musculature of the hand being faster than that of denervated muscles of the arm. *J Muscle Res Cell Motil*. 2013;34(1):15-22.
108. Wen L, Yan W, Zhu L, Tang C, Wang G. The role of blood flow in vessel remodeling and its regulatory mechanism during developmental angiogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(6):162.
109. Manning D, Rivera EJ, Santana LF. The life cycle of a capillary: Mechanisms of angiogenesis and rarefaction in microvascular physiology and pathologies. *Vascul Pharmacol*. 2024;156:107393.
110. Qiu D, Wang X, Wang X, Jiao Y, Li Y, Jiang D. Risk Factors for Necrosis of Skin Flap-like Wounds after ED Debridement and Suture. *Am J Emerg Med*. 2019;37(5):828-831.
111. Savas SA, Gorgulu T, Bassorgun CI, Akcal A. A New Lateral Thoracic Artery Perforator Flap Design with Multiple Vascular Territories in Rats. *J Surg Res*. 2017;209:70-78.
112. 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.
113. Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;53(1-2):23-37.
114. Ghattaura A, Henton J, Jallali N, Rajapakse Y, Savidge C, Allen S, Searle AE, Harris PA, James SE. One hundred cases of abdominal-based free flaps in breast reconstruction. *The*

- impact of preoperative computed tomographic angiography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(10):1597-1601.
115. Deramo P, Rose J. Flaps: Muscle and Musculocutaneous. 2023. In: StatPearls [Internet].
 116. Nemeth N, Szabo A. Microcirculation. In *Advances in Experimental Surgery*; Huifang, C., Martins, P., Eds.; Nova Science Publishers: Hauppauge, NY, USA, 2018; Volume 2, pp. 317-357.
 117. Gierek M, Bergler-Czop B, Słaboń A, Łabuś W, Ochała-Gierek G. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a new device in the diagnosis and monitoring of surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(2):253-258.
 118. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):206-210.
 119. Bryda EC. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Mo Med*. 2013;110(3):207-211.
 120. Parker CC, Chen H, Flagel SB, Geurts AM, Richards JB, Robinson TE, Solberg Woods LC, Palmer AA. Rats are the smart choice: Rationale for a renewed focus on rats in behavioral genetics. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B(0 0):250-258.
 121. Grant RT: Direct observation of skeletal muscle blood vessels (rat cremaster). *J Physiol* 1964;172(1):123-137.
 122. Acland RD, Anderson G, Siemionow M, McCabe S: Direct in vivo observations of embolic events in the microcirculation distal to a small-vessel anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(2):280-288.
 123. McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA: The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177-182.
 124. Lineaweaver WC. The history of reconstructive microsurgery a conceptual approach. *SGH Proc* 1998;7:36-47.
 125. Khouri RK, Shaw WW. Reconstruction of the lower extremity with microvascular free flaps: a 10-year experience with 304 consecutive cases. *J Trauma* 1989;29:1086-1094.
 126. Oliva A, Lineaweaver WC, Buncke HJ, Buncke GM, Siko P, Jackson RL, Samaha FJ, Alpert BS. Salvage of wounds following failed tissue transplantation. *J Reconstr Microsurg* 1993;9(4):257-263.
 127. Buncke HJ. Microsurgical research - a personal experience. *Microsurgery*. 1995;16(4):186-190.
 128. Black KS, Hewitt CW, Grisham GR, Caiozzo VJ, Howard EB, Achauer BM. Two new composite tissue allograft model in rats to study neuromuscular functional return. *Transplant Proc* 1987;19(1 Pt 2):1118-1119.

129. Tonken HP, Zhang F, Sudekum AE, Siko PP, Newlin L, Partington MT, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Microvascular transplant of the gastrocnemius muscle in rats. *Microsurgery* 1993;14(2):120-124.
130. Tilgner A, Herrberger U, Oswald P. Myocutaneous flap models in the rat: anatomy, histology and operative technique of the latissimus dorsi myocutaneous flap. *Z Versuchstierkd* 1988;31(5):225-232.
131. de la Pena JA, Lineaweaver W, Buncke HJ. Microvascular transfers of latissimus dorsi and serratus anterior muscles in rats. *Microsurgery* 1988;9(1):18-20.
132. Angel MF, Khazanchi RK, O'Brien BM. The anatomy of the subscapular artery and its effects on flap design in the rabbit. *Ann Plast Surg* 1990;24(2):152-155.
133. Shehan BP, Wellard RM, Craik DJ, Adam WR. ¹³³Cs relaxation times in rat tissues. *J Magn Reson B*. 1995;107(2):179-185.
134. Wolff KD, Stiller D. Functional aspects of free muscle transplantation: atrophy, reinnervation, and metabolism. *J Reconstr Microsurg* 1992;8(2):137-142.
135. Zhang F, Kao SD, Walker R, Lineaweaver WC. Pectoralis major muscle free flap in the rat model. *Microsurgery* 1994;15(12):853-856.
136. Zhang F, Lineaweaver WC, Kao S, Tonken H, Degnan K, Newlin L, Buncke HJ. Microvascular transfer of the rectus abdominis muscle and myocutaneous flap in rats. *Microsurgery* 1993;14(6):420-423.
137. Lineaweaver WC. Re: The rat rectus abdominis myocutaneous flap: a true myocutaneous flap model. *Ann Plast Surg* 1994;32(4):447-448.
138. Schaverien MV, Dean RA, Myers JN, Fang L, Largo RD, Yu P. Outcomes of microvascular flap reconstruction of the head and neck in patients receiving systemic immunosuppressive therapy for organ transplantation. *J Surg Oncol*. 2018;117(7):1575-1583.
139. Lee JH, You HJ, Lee TY, Kang HJ. Current Status of Experimental Animal Skin Flap Models: Ischemic Preconditioning and Molecular Factors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5234.
140. Dunn RM, Mancoll J. Flap models in the rat: a review and reappraisal. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90(2):319-328.
141. Schmauss D, Weinzierl A, Schmauss V, Harder Y. Common Rodent Flap Models in Experimental Surgery. *Eur Surg Res*. 2018;59(3-4):255-264.
142. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty*. 2009;9:e9.

143. Moore FD. The significance of weight changes after trauma. *Ann Surg.* 1955;141(1):141-144.
144. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008;109(2):318-338.
145. Kraemer R, Lorenzen J, Knobloch K, Papst S, Kabbani M, Koennecker S, Vogt PM. Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(10):1353-1358.
146. Petruska JC. Identification and characterization of a potentially novel dorsal cutaneous muscle in rodents. *bioRxiv [Preprint].* 2024:2024.01.30.577894.
147. Ulusal BG, Cheng MH, Wei FC, Ho-Asjoe M, Song D. Breast reconstruction using the entire transverse abdominal adipocutaneous flap based on unilateral superficial or deep inferior epigastric vessels. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(5):1395-1403.
148. Schaffer C, Haselbach D, Schiraldi L, Sörelis K, Kalbermatten DF, Raffoul W, di Summa PG. Abdominal-based adipocutaneous advancement flap for reconstructing inguinal defects with contraindications to standard reconstructive approaches: a simple and safe salvage reconstructive option. *Arch Plast Surg.* 2021;48(4):395-403.
149. Karamitros G, Iliadis I, Pensy RA, Lamaris GA. Steal Syndrome in Free Flap Microvascular Reconstruction of the Lower Extremity: Systematic Review of Incidence, Risk Factors, and Surgical Management. *Bioengineering (Basel).* 2025;12(6):647.
150. Tosenovský P, Zálesák B, Janousek L, Koznar B. Microvascular steal syndrome in the pedal bypass and free muscle transfer? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(5):562-564.
151. Loscalzo J. Endothelial injury, vasoconstriction, and its prevention. *Tex Heart Inst J.* 1995;22(2):180-184.

9.2. 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/4/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kincses Gergő
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kincses, G.**, Fazekas, L., Varga, Á., Mátrai, Á. A., Flaskó, A., Adorján, D. M., Molnár, Á., Deák, Á., Németh, N.: A refined experimental model for local, interpolated flap, and free tissue transfer studies using musculus cutaneus maximus-based musculocutaneous flap in the rat.
Acta Cir. Bras. 40, 1-11, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/acb408125>
IF: 1.3 (2024)
2. **Kincses, G.**, Fazekas, L., Varga, Á., Mátrai, Á. A., Nguyen, X. L., Barabási, K., Flaskó, A., Juhász, T., Molnár, Á., Németh, N.: Following-Up Micro-Rheological and Microcirculatory Alterations During the Early Wound Healing Phase of Local and Rotated Musculocutaneous Flaps in Rats.
Life (Basel). 15, 1-14, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/life15091424>
IF: 3.4 (2024)

További közlemények

3. Flaskó, A., Fazekas, L., **Kincses, G.**, Varga, Á., Mátrai, Á. A., Csóka, L. D., Záhorszki, S., Tóth, A. Z., Fillér, C., Juhász, T., Molnár, Á., Németh, N.: Tissue perfusion and its influencing factors in epigastric adipocutaneous flaps affected by ischemia-reperfusion in rats.
Acta Cir. Bras. 41, 1-13, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/acb410226>
IF: 1.3 (2024)





4. Flaskó, A., Fazekas, L., **Kincses, G.**, Varga, Á., Mátrai, Á. A., Czirják, I., Dodity, N., Bácskay, I., Pető, Á., Reglődi, D., Fillér, C., Juhász, T., Németh, N.: Impacts of PACAP 1-38 and BGP-15 on the Healing of Fasciocutaneous Groin Flaps Affected by Ischemia-Reperfusion in Rats. *Biomedicines*. 13 (9), 1-18, 2025.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13092129>

IF: 3.9 (2024)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,9

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,7

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

Debrecen, 2026.01.09.



10. TÁRGYSZAVAK

cytocam

cytocam

cutaneus maximus izom

great cutaneal muscle

izom-bőr lebeny

musculocutaneous flap

mikrosebészet

microsurgery

microvascularis anastomosis

microvascular anastomosis

szabad lebeny

free flap

szakítószilárdság

tensile strength

haemorheologia

haemorheology

vörösvérsejt deformabilitás

red blood cell deformability

vörösvérsejt aggregatio

red blood cell aggregation

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Németh Norbert tanszékvezető Úrnak, aki kiemelkedő szakértelmével és segítségével mindvégig támogatta munkámat. Köszönöm, hogy lehetőséget kaphattam kutatásom véghezviteléhez. Hálás vagyok a szakmai iránymutatásért, amely nélkül ez az értekezés nem jöhetett volna létre.

Köszönöm Prof. Dr. Furka Istvánnak (1935-2021), hogy szilárd mikrosebészeti alapokkal indulhattam.

Köszönettel tartozom Dr. Fazekas Lászlónak, aki jelentős segítségemre volt az állatkísérletek kivitelezésében.

Köszönöm Dr. Pető Katalin Tanárnőnek, Dr. Deák Ádám adjunktus Úrnak, Dr. Varga Ádámnak, Dr. Mátrai Ádám Attilának, Dr. Bedőcs-Baráth Barbarának, Füzesi Róbertnek, hogy segítettek, munkámat támogatták.

Köszönetet szeretnék mondani a Sebészeti Műtéttani Tanszék valamennyi Munkatársának, hogy baráti környezetben végezhettem kutatásomat.

Köszönettel tartozom Dr. Tóth Dezső tanár Úrnak, hogy klinikum mellett lehetőséget nyújtott tudományos előmenetelemhez és szakmai inspirációt adott kutatásom alapjához.

Disszertációm nem készülhetett volna el a Családom, valamint a Barátaim szeretete, támogatása és ösztönzése nélkül, melyért mindig hálás leszek. Köszönöm Feleségemnek, Kislányomnak, Édesanyámnak, Édesapámnak és Testvéremnek, hogy mindig velem voltak, támogattak, ösztönöztek, illetve megteremtették a biztos hátteret, hogy most itt lehessenek.

12. FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények másolatai