

# **DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Adipocutan lebenyek életképességének vizsgálata  
ischaemia-reperfúziós kísérletes sebészeti modellen**

**Dr. Molnár Ábel**

**Témavezető:**

**Prof. Dr. Németh Norbert**



**DEBRECENI EGYETEM**

**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2024**

## Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS .....	3
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	5
2.1. A plasztikai sebészet történetének rövid áttekintése .....	5
2.2. A lebeny típusok.....	7
2.3. A műtéti indikációk.....	11
2.4. A lebenyek és komplikációk .....	13
2.5. A lebenyek vitalitásának vizsgálómódszerei.....	15
2.5.1. A microcirculatio vizsgálómódszerei .....	15
2.5.2. A micro-rheologiai paraméterek „dióhéjban” .....	18
2.6. Az ischaemia-reperfusiós károsodásról röviden.....	20
3. CÉLKITŰZÉS .....	22
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	23
4.1. Kísérleti állatok, műtéti technika és kísérleti protokoll.....	23
4.2. Bőrhőmérséklet és microcirculatio mérése.....	24
4.3. Haematologiai és micro-rheologiai paraméterek vizsgálata.....	25
4.4. Szövettani vizsgálat.....	27
4.5. Statisztikai analízis .....	27
5. EREDMÉNYEK .....	28
5.1. Bőrhőmérséklet .....	28
5.2. Mikrokeringés .....	28
5.3. Haematologiai paraméterek.....	30
5.4. Vörösvérsejt aggregatio.....	31
5.5. Vörösvérsejt deformabilitás.....	32
5.6. Szövettani eredmények.....	34
5.7. Szövődményes eset.....	34
6. MEGBESZÉLÉS .....	36
7. Főbb eredmények és következtetések.....	42

8. Összefoglalás.....	43
Summary .....	44
9. Irodalomjegyzék.....	45
9.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke.....	45
9.2. Hitelesített publikációs lista .....	56
10. Tárgyszavak.....	58
11. Köszönetnyilvánítás .....	59
12. Függelék.....	60

## 1. BEVEZETÉS

A plasztikai sebészet egy rendkívül szerteágazó tudomány, mely kortól, nemtől függetlenül a teljes testfelületen végez beavatkozásokat (Buck, 2016). Nagy kihívás előtt áll, aki ezen tudományt egy rövidebb definícióval próbálná leírni, ugyanis az elmúlt évtizedekben rendkívüli mértékben differenciálódott szakmáról van szó. Nemcsak a szakterület definiálása nehéz, hanem a pontos spektrum meghatározása is, ugyanis számos más szakterülettel átfedő sebészeti tevékenységeket is magába foglal (pl. fül-orr-gégészet, fej-nyak sebészet, általános sebészet, szájsebészet). Mathes az alábbi, leginkább közelítő definíciót határozta meg a szakma rövid leírására: „*A plasztikai sebészet egy problémamegoldó sebészeti terület, amely anatómiai határok nélkül kezeli a lágyrészhányokat.*” (Chandra és mtsai, 2016).

A plasztikai sebészeti tevékenység alapvetően három csoportba sorolható. Beszélhetünk rekonstruktív, regeneratív, illetve esztétikai plasztikai sebészetről. Mindhárom ugyanazon princípiumokon alapul, úgymint a precizitás, kreativitás és atraumatikus műtéti technika (Neligan, 2017).

A plasztikai sebészet rekonstruktív ágában nagy szerepe van a lebenyes szövetszövetpótló eljárásoknak. Ezeknek a lebenyeknek a vitalitása és a műtét sikeressége nemcsak a jó sebészeti technikától függ, hanem fontos szerep hárul a preoperatív tervezésre, megfelelő indikáció felállítására és a helyes postoperatív kezelésre is. Fontos kiemelni, hogy a lebenyképzés egy olyan eljárás, amely során a mobilizálendő szövet vérellátása elkerülhetetlenül károsodik. Ahogy Zoltán János professzor a magyar plasztikai sebészet egyik alapművében, a *Cicatrix Optima* c. könyvében is írja: „*Csak a műtéti trauma minimálisra csökkentésével lehet életben tartani azokat a szöveteket, amelyek amúgy is az életképességük határán lebegnek*” (Zoltán, 1972). Egy apró műtéttechnikai, vagy tervezési hiba, de akár a beteg oldaláról egy nem várt tényező a lebenyek részleges, vagy teljes elhalásához vezethet. Az esetek döntő többségében a szövődmények fellépésekor a sebész a klinikai tapasztalatát felhasználva általában a szemére hagyatkozik. Jól ismertek azok a tünetek, melyek egy lebennyel kapcsolatos szövődmény fellépését jelzik: gyulladásszerű jelek, úgymint duzzanat, bőrpír, váladékozás, továbbá a lebeny lividitása, vagy sápadt külleme, hőmérsékletének változása, kapilláris újratelődésének változása, illetve a lebeny feszülése. Ezen kézzelfogható, makroszkópos jelek megjelenése idején a háttérben húzódó etiológiai tényező már nem minden esetben eliminálható, mindennemű korrekció és próbálkozás ellenére részleges vagy teljes lebeny elhalás következhet be.

A lebenyekkel kapcsolatos mikrokeringési, rheologiai tényezők és a sebgyógyulási folyamat mechanizmusai mára mélyrehatóan ismertek (Scholz és mtsai, 2008; Müller és mtsai, 1987; Nemeth és mtsai, 2014). Nemcsak a folyamatok működését ismerjük már molekuláris szinten, hanem az elmúlt évtizedekben több olyan diagnosztikus eszköz került kifejlesztésre, amely a betegágy mellett a mikrokeringési paraméterek mérésére, számszerűsítésére is alkalmas. Példaként említhető a teljesség igénye nélkül a Lézer Doppler flowmetria, transcutan oxigén és szén-dioxid tensio mérés, fluoreszcens angiographia, vagy a micro-rheologiai paraméterek vérmintából történő meghatározása is (Schabauer és mtsai, 1994; Trignano és mtsai, 2018; Yeoh, 2013). Mégis a klinikai tapasztalat az, hogy lebenyes szövetszövetpótló eljárásokkor hazánkban a plasztikai sebész inkább csak a szemére, semmint az előbb példaként említett eszközök használatára (is) hagyatkozik. Az okok ismertetése bőven meghaladná ezen disszertáció kereteit, el kell fogadnunk, hogy szakmai és gazdasági okok egyaránt szerepet játszanak a felvetett problémában. Pedig ezeknek a paramétereknek a regisztrálása és monitorozása fontos lehetőséget rejt magában: még azelőtt jelezhet egy esetleges szövődeményt, mielőtt az előbb részletezett (késői) makroszkópos jelenségek, potenciálisan irreverzibilis változások bekövetkeznének. Ezáltal megteremthetik a sebész számára a korai beavatkozás lehetőségét. Különösen fontos ez olyan eljárásokkor, amikor a lebenyes pótlás nagy felszín érint, vagy olyan lebenyek esetében, melyek intakt bőr alatt található és ezáltal közvetlenül, fizikális jelek alapján nem vizsgálhatók („buried flaps”) (Byung és mtsai, 2002), illetve abban az esetben is, amikor a rekonstrukciós eljárástól további műtétek vagy kezelések függenek (különösen fontos példa a malignus tumorok postoperatív onkológiai ellátása).

Jelen disszertáció ezen vizsgálómódszerek kísérletes és gyakorlati felhasználási lehetőségeit tárgyalja a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Műtéttani Tanszékén végzett adipocutan lágyéklebeny modell eredményeinek tükrében.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. A plasztikai sebészet történetének rövid áttekintése

A plasztikai sebészeti szakterület kialakulása egészen az ókorig nyúlik vissza. Már az időszámításunk előtti első évezredből származnak feljegyzések Indiából, ahol az orr pótlására nyeles lebennyel történő fedést alkalmaztak. Az ókori görög medicinában a kadáveren végzett első boncolások a pontos anatómiai viszonyok megismeréséhez vezettek, így megnyílt az út az arc, ajkak, fülek és orr területén végzett szövetpótlásokhoz (Fang és mtsai, 2014). Ezen időszak kiemelkedő alakja az indiai Sushruta, aki az általa feltalált és elkészített sebészi eszközökkel olyan korát megelőző beavatkozásokat végzett, mint az orr rekonstrukciója, vagy az ajak sérülésének helyreállítása. „Sushruta Samhita” művében részletesen közöl olyan eljárásokat, melyeket a mai modern sebészet alapjának tekintenek, nem véletlenül nevezik Sushrutát a „(plasztikai) sebészet atyjának” (Khushbir és mtsai, 2019).

A XVI. században Itáliában jelenik meg az indiaiak által már az ókorban leírt orrpótlás módosított változata, mely során a felkarról nyert közvetlen távoli lebenyes rekonstrukciót végeztek, melyet ma „olasz lebeny”-ként említünk. Ezen módszer kidolgozója Gaspare Tagliacozzi (1545-1599), aki az 1597-es könyvében (*De curatorum chirurgia per insitionem*, Velece) a következőt írja a plasztikai sebészetről: „...célja, hogy helyreállítsa, újraépítse és egészsé tegye azt, amit a természet adott, de a balszerencse elvett.” (Ménard és mtsai, 2019).

A rekonstrukciós plasztikai sebészeti műtétekben nagymértékű fejlődés a XVIII-XIX. századtól indult el. Mint a sebészet több más ágában, úgy a plasztikai sebészetben is a fejlődést az anesztézia több formájának megjelenése és az antiszeptikus alapelveinek létrejötte teremtette meg. A XIX. második felében a helyi lebenyes eljárások domináltak, melyek részeként számos sebész az orr, ajak, szemhéj területén végzett helyreállító beavatkozásokat (Al-Benna és mtsai, 2020). Ebből az időszakból Dieffenbach munkássága kiemelendő, aki széleskörű rekonstrukciós tevékenységet végzett többek között az orron és a fej-nyaki régión. Magyar vonatkozásként fontos megemlíteni Lumniczer Sándort (1821-1892), akinek az „*Orvos-sebészi értekezés a képlő sebészetről*” (Pest, 1884) című doktori disszertációja a magyar plasztikai sebészet első tanulmányának tekinthető.

A háborús időszakok igencsak „termékenyek” voltak a sebészek számára, hiszen a rengeteg sérült ellátása kellő tapasztalat megszerzését és a rekonstrukciós lehetőségek gyarapodását hozta (Davis, 1946). Különösen az I. és II. világháború időszaka emelendő ki ebből a szempontból. Példaként említhető hazánk neves iskolateremtő plasztikai sebésze, Prof.

Dr. Zoltán János (1921-2011), aki a koreai háború alatt végzett közel 800 műtete során szerzett tapasztalataira építve vált rekonstruktív plasztikai sebésszé.

A XX. század első felében a szabad bőr átültetésének (teljes vastagságú, illetve részvastag bőr) használata szélesítette a helyreállítás lehetőségeit (Tiersch-graft, Wolf-Krause graft), melynek használatához számos újonnan feltalált műszer (pl. Humby- és Padgett-féle dermatóm, bőrhálósító eszköz) járult hozzá (Santoni-Rugiu és Sykes, 2007). Ugyancsak erre az időszakra tehető a Gilles, illetve Filatov-féle hengerlebenyek megjelenése is, melyekkel tovább bővült a lehetőség a rekonstrukcióra. Az első lebenyes helyreállító próbálkozások még csak helyi (lokális) lebenyek voltak random vérellátással. Az anatómiai régiók pontos vaszkulaturájának megismerése tette lehetővé az éryeles lebenyek alkalmazását (pl. artéria nyeles, vagy fasciocutan lebenyek) (Boretto és mtsai, 2024). Ebből a szempontból kiemelendő Mathes és Nahai (1981), továbbá Cormack és Lamberty (1984) munkássága, akik az izomlebenyek, illetve a fasciocutan lebenyek vérellátásának klasszifikációját első ízben írták le (Mathes, Nahai, 1981; Cormack, Lamberty 1984). A lebenyes rekonstrukciók fénykora egyértelműen a XX. század második fele, ahol a 70-es évektől már megjelentek a perforátor és a szabadlebenyes műtéttechnikák is (Steel és mtsai, 2015). A plasztikai sebészeti szabadlebenyes rekonstrukció első alkalommal való alkalmazása Daniel és Taylor nevéhez fűződik (Daniel, Taylor, 1973).

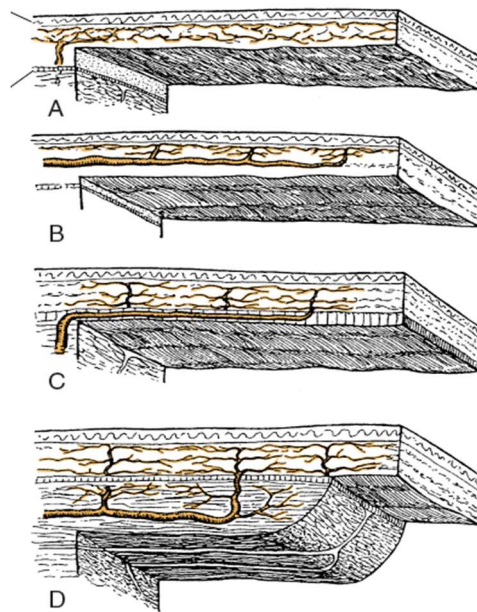
Ebben az időszakban számos, mai napig nagy jelentőségű tankönyv jelent meg a rekonstrukciós lehetőségekről, többek között leírásra kerültek a különböző lebenytípusok és azok felhasználási lehetőségei. Magyar vonatkozásban kiemelendő Prof. Dr. Zoltán János és Prof. Dr. Érczy Miklós munkássága, az általuk írt számos (tan)könyv (pl. „Cicatrix optima”, „A bőráttetés atlasza”, vagy a kétkötetes „Plasztikai sebészet”) ma alaplűnek tekintendű a plasztikai sebészet iránt érdeklűdűk számára.

A XX. század végén és a XXI. század elején látott robbanásszerű technikai és orvostudományi fejlődés korábban elképzelhetetlenek hitt lehetőségeket nyitott meg, úgymint a teljes arctranszplantáció, vagy kéztranszplantáció (Tasigiorgos és msai, 2018; Park és mtsai, 2019; Longo és mtsai 2023; Reece és mtsai, 2019).

## 2.2. A lebeny típusok

A rekonstruktív sebészet elsősorban a különböző eredetű szövethiányok pótlását foglalja magába, melynek célja a funkció és a megjelenés együttesének helyreállítása (Grover és mtsai; 1998). Ide értjük a teljesség igénye nélkül a craniofaciális sebészetet, emlősebészetet, kézsebészetet és a mikrosebészetet is.

Lebenyek azokat a különböző összetételű sebészileg elválasztott és képzett szöveteket nevezzük, melyek a donorterületről a recipiens területre kerülnek áthelyezésre, megtartva a lebeny kielégítő vérellátását, helyreállítva ezáltal a funkciót és az esztétikumot (Giele, 2008).



**1. ábra**

Példák a lebenyek vérellátására és összetételére (A: cutan random, B: cutan érnyeles, C: Fascio-cutan érnyeles, D: musculo-cutan érnyeles lebenyek)  
(Chu és mtsai, 2010)

A lebenyeket többféle módon tudjuk csoportosítani, úgymint vérellátás, szöveti összetétel, anatómiai klasszifikáció és lebeny konfiguráció (Baker, 2014). A lebenyek vérellátása alapján beszélhetünk random, vagy érnyeles vérellátású lebenyekről (1. ábra). Random vérellátás esetében nincs definiált forrás a vérellátásra, a lebeny ilyen esetben az adott anatómiai régióra jellemző kiterjedt (subdermalis) érhálózaton át kapja vérellátását. Érnyeles lebeny esetében pedig meghatározott, ismert anatómiai képlet (pl. nagyobb érképlet, perforátor) adja a lebeny vérellátását, mely által nagyobb méretű és megbízható vérellátású lebenyek képezhetők (1. ábra). Fontos kiemelni, hogy az érnyeles lebenyek esetében is mindig van random komponens, hiszen az érnél általában a lebeny vérellátásának egy nagyobb, de nem a teljes részét adja (Baker, 2008).

A lebeny szöveti összetétel alatt annak szöveti összetételét, komponenseit értjük, mely alapján megkülönböztetünk cutan, fascio-cutan, musculo-cutan, osteo-cutan, izom, csont, fascia, szalag, ín és az előbb felsoroltak kombinációjából származó lebenyeket. Utóbbi esetben kompozit lebenyről beszélünk. Kiemelendő, hogy a cutan, illetve adipocutan lebeny a plasztikai sebészeti nomenklaturában szinonima, hiszen a „bőrlebeny” tartalmazza az alatta fekvő subcutan réteg egy részét, vagy teljes egészét.

Az anatómiai klasszifikáció azt a régiót, anatómiai struktúrát jelöli meg, ahol a lebenyképzés zajlik (pl. latissimus dorsi (LD) lebeny, TRAM – Transverse Rectus Abdominis Myocutan lebeny, nasolabialis [NL] lebeny). Az áthelyezés „távolsága” szerint lokális, regionális és távoli lebenyeket különböztetünk meg. Lokális lebeny esetében a defektust közvetlen környezetéből fedjük, regionális lebeny során az adott anatómiai régióban, de távolabbra történik a mozgítás, míg a távoli lebenyek mai modern érában legtöbbször a szabad, vagy másnéven mikrovaszkuláris lebenyek, ahol a vérrellátást a kipreparált érnél, vagy érnyelek adják, melyek a defektus helyszínén mikrosebészeti technikával meghatározott ellátó érre-erekre kerülnek anasztomizálásra. Történelmi érdekesség, hogy a távoli lebenyek közé soroljuk a vándoroltatott (pl. henger) lebenyeket, illetve a közvetlen-távoli lebenyeket is (pl. kar-láb, kar-orr lebenyek), azonban ezek használata mára visszaszorult.

Műtéttechnikai szempontból a lebeny konfigurációja meghatározó, ez írja le azt a pontos mechanizmust, amely mentén történik a lebenyképzés és a defektusok pótlása. A lokális és a regionális lebenyeket a konfiguráció alapján rotációs, csúsztatott, transzpozíciós és szigetlebeny csoportokra tudjuk osztani (Chung, 2014). Utóbbi egyik speciális formája az érnyeles szigetlebeny.

A 2-7. ábrák random, lokális lebenyeken keresztül mutatják meg a konfigurációk alaptípusait.



**2. ábra**

Csúsztatott lebeny (A-T plasztika): A fedés a lebeny oldalirányú csúsztatásával valósul meg.

Mindkét oldalról történik a mozgítás.

(hystologia: nodularis basalioma)

(Saját eset képanyaga, Szent István Kórház, Budapest)



**3. ábra**

Cranialisan nyelezett transzpozíciós lebeny (nasolabialis transzpozíciós lebeny): A lebeny átmozgatása „áthelyezéssel”, vízszintes és függőleges irányú mozgással történik, általában ép bőr áthidalásával.  
(hystologia: nodularis basalioma)  
(Saját eset képanyaga, Szent István Kórház, Budapest)



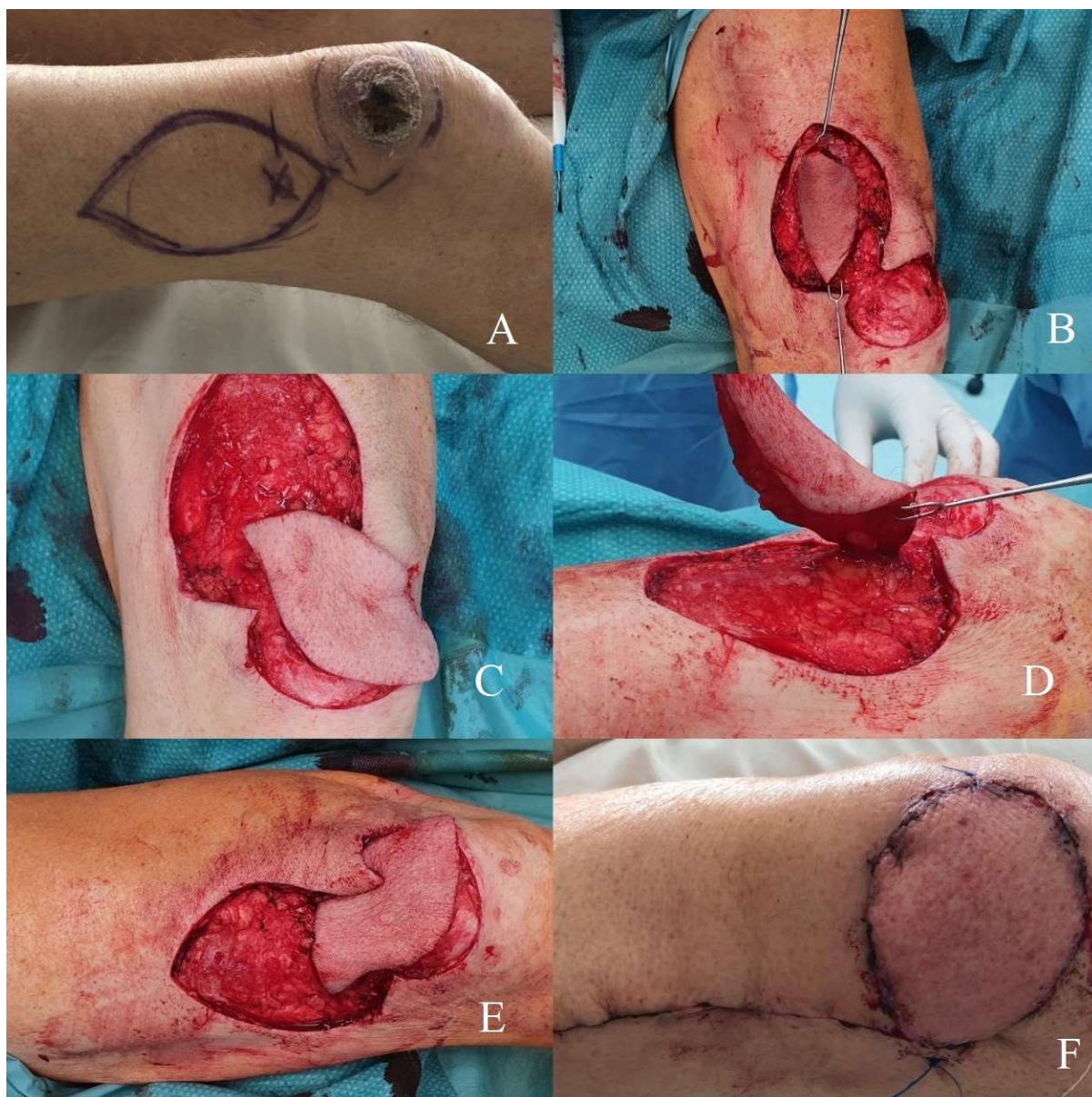
**4. ábra**

Rotációs (elforgatott) lebeny lábszáron:  
A lebeny egy meghatározott pont körül végez forgó jellegű mozgást.  
(hystologia: superficialis basalioma)  
(Saját eset képanyaga, Szent István Kórház, Budapest)



**5. ábra**

Szigetlebeny (V-Y lebeny): A lebeny szigetszerűen kerül leválasztásra környezetétől.  
A vérellátást a subcutison keresztül futó erek biztosítják (centrális subcutis nyelű lebeny).  
(hystologia: spinocellularis carcinoma)  
(Saját eset képanyaga, Szent István Kórház, Budapest)

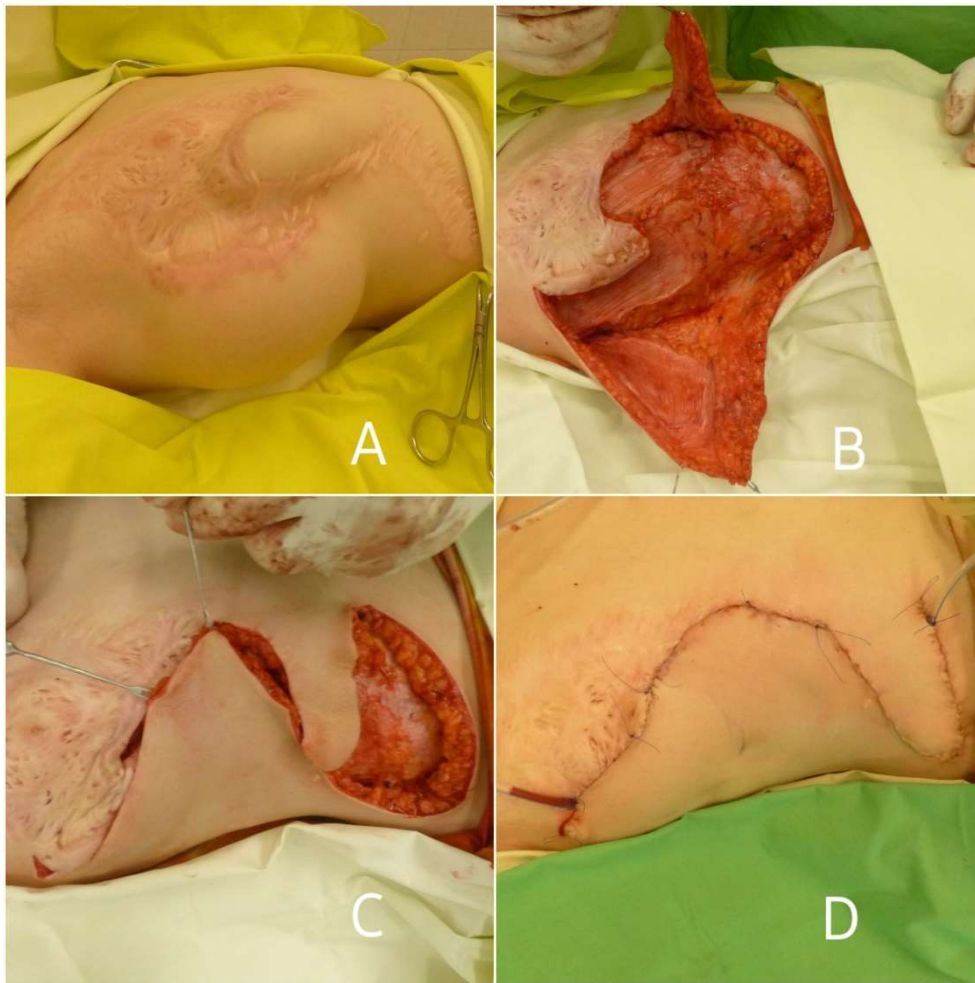


### 6. ábra

Rekonstrukciós lehetőség érnyeles (artéria) szigetlebeny alkalmazásával (ún. propeller lebeny).  
 Lebenyes rekonstrukció alkalmazása gyakori nagyméretű tumorok excízióját követően. A képen látható idős férfibeteg jobb térd felett szövettanilag igazolt laphám tumor figyelhető meg (A). Az excízió biztonsági zónáját is figyelembe véve a várható defektus mérete miatt rekonstrukció csak lebenyes módszer révén valósítható meg.

A preoperatív műtéti rajz a szigetlebeny határait jelöli, a csillag az akusztikus doppler ultrahang készülékkel azonosított perforátorra mutat (B). A műtét során készült képek jól mutatják a felemelt és mobilizált lebenyt (C-E), illetve a vékony nyelet, mely a tápláló perforátor ellátó ereket tartalmazza (D). Az utolsó képen a műtét utáni állapot látható, kellő keringésű és vitalitású a lebeny (F).

(Saját képanyag, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest)



**7. ábra**

Égési eredetű húzóhegek korrekciója szövetátgítók felhasználásával, lebenyes pótlással. Lebenyes rekonstrukció alkalmazása gyakori kiterjedt égési sérülést követően kialakult heggesedés korrekciójára. A fiatal gyermek mellkasának jobb oldalán panaszokat okozó égési eredetű húzóhegek láthatók, melyek környezetébe szövetátgítók (2db expander implantátum) kerültek előzetesen beültetésre (A). A szövetátgítók és a hegyszövet eltávolítását követően lateralisán, illetve inferior irányba nyelezett fasciocutan transzpozíciós (áthelyezett) lebenyek kerültek preparálásra (B). A C jelű képen a pozicionált lebenyek láthatóak, melyet követően extra hegyszövet került eltávolításra. A D jelű képen a közvetlen műtét utáni eredmény látható. (Saját kép- és esetanyag, MRE Bethesda Gyermekkorház, Budapest)

### 2.3. A műtéti indikációk

A lebenyes bőrpótló eljárások indikációja alapvetően minden olyan szituáció, amikor a szöveti defektus primeren nem zárható (Zoltán, 1984). Bár bizonyos helyzetekben szabad bőráttöltés, vagy konzervatív sebkezelés révén per secundam sebgyógyulás is megoldást nyújthat, a plasztikai sebészeti alapelvek szerint a kiterjedt, mély szöveti defektusok (lehetőség

szerinti) mihamarabbi, primer vagy halasztott lebenyes fedése eredményezi a legjobb funkcionális és esztétikai eredményt (Zoltán, 1984). Lebenyes helyreállító műtéteket elsősorban tumoros, gyulladós, traumás, illetve kongenitális kórképek miatt kialakuló szövethiányok pótlására alkalmazunk (Janis, 2022). Időbeli osztályozás alapján primer (azonnali), primer halasztott (keletkezett defektus 1 héten belüli zárása), secunder (krónikus defektus zárása), illetve terciér (korábbi sikertelen lebenyplasztika korrekciója) lebenyplasztikákról beszélhetünk.

Abszolút indikációt képez a lebenyes rekonstrukcióra, ha a defektus alapjának vérellátása nem teszi a lehetővé a bőrátültetés alkalmazását, továbbá, ha fontos anatómiai képletek (ín, izom, csont, ideg, ér) exponálódnak (Neligan, 2017). Relatív indikációt képez a kontúrhiány, funkció javítás és az esztétikai igény. A lebeny általi rekonstrukciós műtétet konraindikálhatja, ha a defektus területén magas az infekció kockázata (pl. traumás sebek), ha a befogadó terület vérellátása, sebalapja nem megfelelő, illetve a beteg rossz általános állapota, társbetegségei, továbbá a compliance hiánya is gátat szabhat a helyreállító műtétnek (Buck, 2016). Műtéti kontraindikációt szemléltető példa az 8. ábrán látható.



**8. ábra**

Lebenyes rekonstrukcióra nem alkalmas defektus a bal alsó végtagon.

Traumás eredetű követően kialakult septicus folyamat – fasciitis necrotisans eredményeképpen alakult ki a képen látható defektus. Többszöri necrectomia utáni állapot látható. A seb septicus volta, illetve keringési statusa, továbbá a donorterület hiánya kontraindikálja a(z) (azonnali) lebenyes rekonstrukciót.

A képen látható beteg esetében konzervatív sebkezelés, negatív nyomásterápia révén feltisztult sebalapokat követően többszörös bőrátültetés alkalmazása történt.

(Saját eset képanyaga, Szent István Kórház, Budapest)

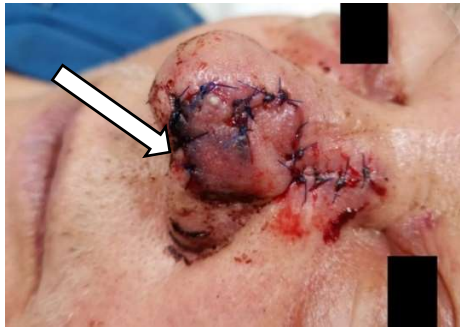
## 2.4. A lebenyek és komplikációk

A lebenyekkel kapcsolatos szövődmények három fő csoportba sorolhatók: preoperatív, intraoperatív és posztoperatív okok (Brown és mtsai, 2003). Más besorolás szerint lebeny necrosis oka extrinsic, vagy intrinsic tényező lehet. Előbbi csoportba tartozó rizikófaktorokat gondos preoperatív előkészítéssel és postoperatív kezeléssel minimalizálhatjuk (Kerrigan, 1983).

Preoperatív elkövetett hiba lehet a nem megfelelő lebeny tervezés, például a lebeny méretarányainak (különösen hossz-szélesség) helytelen megválasztása, vagy a nem jól felállított műtéti indikáció. Szintén preoperatív ok lehet, ha korábban traumatizált, sebészileg (többször) kezelt, vagy irradiált, heges szövetek kerülnek felhasználásra lebenyes pótlás donorterületeként. Végző soron meg kell említeni, hogy a beteg oldaláról számos olyan alapbetegség is szerepet játszhat szövődmények létrejöttében, melyek figyelembevétele nagyon fontos a műtét kimenetele szempontjából: hipertensio, diabetes, véralvadási zavarok, immunhiányos állapot, autoimmun betegségek és tumoros állapotok (Nesbit, 2015). A gondos preoperatív kivizsgálás mindezek miatt létfontosságú a betegszelekció szempontjából, ugyanis nem ismert, háttérben húzódo betegségek (például véralvadási zavar) váratlan szövődményekhez vezethetnek (Davison, 2009). A rizikófaktorok közül külön kiemelendő a dohányzás, amely esetében 2-4x nagyobb eséllyel várható komplikáció a nemdohányzókhöz viszonyítva (Kroll, 1994). Ez igaz a legtöbb plasztikai sebészeti beavatkozásra.

Intraoperatív okok alatt a műtéttechnikai hibákat értjük. Leggyakoribb eset, amikor a lebenyt ellátó artéria/véna megsérül, ez lehet az ér direkt sérülése, vagy indirekt károsodás: csavarodás, összenyomódás, megtöretés. Szintén gyakori ok a lebeny túlzott feszülése. Ezek a technikai hibák végző soron vénás pangás, illetve vénás és artériás trombózis révén vezetnek keringési elégtelenséghez és szöveti elhaláshoz. Ez egyaránt igaz a helyi, regionális, illetve a szabadlebenyekre (távoli lebeny) is.

A postoperatív okok megegyeznek a legtöbb sebészeti beavatkozást követő lehetséges szövődményekkel: haematoma képződés, infekció, trombózis, illetve a különböző eredetű dehiscenciák és sebgyógyulási zavarok (hypertrophiás heg, keloid-képződés). A lebenyekkel kapcsolatos komplikációkat a 9-13. ábrák szemléltetik.



**9. ábra**

Orron végzett bilobált (kettős) lebenynél fellépő oedema, a primer lebenynél lividitás (fehér nyíllal jelölve). Potenciális ok: lebeny feszülés, melynek valószínű oka lehet a lebeny alatt kialakult haematoma.



**10. ábra**

Rotációs skalplebeny utáni totális dehiscencia.  
Potenciális ok: rossz lebeny tervezés.  
A nem megfelelő méretarányok miatt fellépő feszülés és következményes dehiscencia.



**11. ábra**

Arci V-Y lebeny után infekcióra utaló jelek (bőrpír és duzzanat).  
Potenciális ok: antisepsis hiánya.



**12. ábra**

IV. stádiumú emlőtumor primer rekonstrukciós műtéte: csúsztatott lebeny részleges necrosis.  
Potenciális ok: rossz lebenytervezés, nem megfelelő hossz-szélesség arány, mely a lebeny distalis felén keringési elégtelenséghez vezetett.



**13. ábra**

Szövődmény érnyeles lebeny esetében.  
Tarkótáji defektus fedésére alkalmazott m. trapezius érnyeles bőr-izomlebenynél fellépő necrosis.  
Potenciális ok: érnél megtöretés, érnélben fellépő trombózis

(Saját képanyag, Szent István Kórház, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest)

## 2.5. A lebenyek vitalitásának vizsgálómódszerei

### 2.5.1. A microcirculatio vizsgálómódszerei

A lebenyek vitalitásának vizsgálatára számos módszer áll rendelkezésre (I. táblázat). Ezek az eszközök a preoperatív tervezésben és az utánkövetésben is hasznos információt nyújthatnak. Ugyanakkor jelentős különbségek vannak a mérési módszerek között, továbbra sincs valódi „gold standard” vizsgáló eszköz. A jelenleg használt eszközöket alapvetően kétféle módon kategorizálhatjuk: léteznek intermittáló és folyamatos mérési elven működő, illetve invazív és non-invazív műszerek (Chao és mtsai, 2013) (I. táblázat).

**I. táblázat:** A lebenyek mikrokeringését ellenőrző módszerek összehasonlítása (Chao és mtsai, 2013 alapján)

Mérőeszköz	Mérés módja	Mérés gyakorisága	Detektált szövődmény	Invazivitás	Mély érnél esetén alkalmazható
Akusztikus Doppler Ultrahang	indirekt	intermittáló	A	nem	nem
Color Duplex Ultrahang	direkt	intermittáló	A,V	nem	igen
Flow coupler	direkt	folyamatos	V	igen	igen
Implantálható Doppler	direkt	folyamatos	A, V	igen	igen
Laser Doppler Flowmetria	indirekt	folyamatos	A,V	nem	igen
Spektroszkópia	indirekt	folyamatos	A,V	nem	nem

A: arteria V: vena

A lebenyek preoperatív tervezéséhez és postoperatív ellenőrzéshez elterjedt mérőműszer az akusztikus doppler ultrahang. Viszonylag egyszerűen használható ultrahangot kibocsájtó eszköz, mely akusztikus visszajelzés révén jelez áramlást. Az ellátó érnél indentifikálásában és lokalizálásában létfontosságú, azonban intra- és postoperatív monitorizálásra csak limitáltan alkalmas. Nem lehet általa artériás és vénás elégtelenség között differenciálni, illetve önmagában a lebeny vérellátásának romlását sem képes még gyakorlott kezek között sem időben jelezni. Ugyanakkor megmutatja, hogy az érnélben, vagy az anasztomózisban detektálható-e áramlás, így kiegészítő eszközként használható a postoperatív megfigyelésben is.

A bőrhőmérsékleti adatok fontos információt nyújthatnak a lebenyek keringéséről (Kraemer és mtsai, 2011; Perng és mtsai, 2018; Issing és mtsai, 1996; Rabbani és mtsai, 2021). A felszíni bőrhőmérséklet mérés (infravörös szenzor) mellett komplexebb lehetőség az infravörös hőkamerák alkalmazása, mely szoftveresen feldolgozva „hőtérképet” képez le, mely

képes ábrázolni a lebeny ellátó ereiben, ereiben a véráramlást, vagy annak hiányát, így előre jelezve a komplikációkat (Tenorio és mtsai, 2009).

A Color Duplex Ultrahang szenzitív vizsgálómódszer, vizuálisan megjeleníthetőek az erek és mérhető bennük az áramlás is, ugyanakkor a mérés kizárólag intermittáló, illetve további hátrány, hogy drága mérőműszerről van szó, aminek a használata a legtöbb esetben radiológus bevonását is igényli (Vakharia és mtsai, 2012).

A flow coupler a mikroér anasztomózis képzés során használt „kapcsoló” módosított változata, mely ultrahangot használva az anasztomózis szintjén képes az áramlás mérésére. Hátránya, hogy invazív, illetve elsősorban a vénás anasztomózisok mérésére alkalmas (Chao és mtsai, 2013).

Az implantálható doppler ultrahang szintén egy invazív eszköz, amely közvetlenül az anasztomózis szintjén képest az áramlást mérni. Mély, cutan komponens nélküli lebenyek mérésére is jól alkalmazható, ugyanakkor hátránya, hogy az anasztomózisra való felhelyezése kissé körülményes, szélsőséges esetben az ér megtöretése, leszorítása által iatrogén károsodást okozhat a lebeny vérellátásában, ezért gyakorlott sebész szükséges használatához (Chad és mtsai, 2014). Hátránya továbbá, hogy az ultrahang „hurok” könnyen elmozdulhat, ezáltal fals pozitív mérési eredményt mutatva szükségtelen revíziós műtéthez vezethet.

A lézer doppler flowmetria mára egyre gyakrabban használt vitalitást jelző eszköz. Működési elve, hogy egy optikai szálon keresztül lézertényt bocsájt a bőrön keresztül a szövetek közé, amely a vér (mozgó) alakos sejtjeiről visszaverődve detektálható, így mérhetővé teszi a szöveti perfúziót. A lézertény a mért területen kb. 0,8 mm-ig hatol le (Hallock, 2011). A mérési eredmény nem abszolút értékű, hanem egy relatív BFU (Blood Flux Unit) érték kerül meghatározásra, így fontos a kiindulási (pre- és közvetlen postoperatív) értékek regisztrálása. Jól használható a cutan komponens tartalmazó lebenyek ellenőrzésére, non-invazív, hiszen a lebeny felszínére rögzítve mér, illetve relatíve könnyen kezelhető. Külön kiemelendő, hogy bizonyos körülmények között artériás és vénás keringési zavar differenciálására is alkalmas (Gazyakan és mtsai, 2019). Hátrányként említhető, hogy a műszer kalibrálása kissé körülményes, a szenzor fej rögzítése bizonyos felszíneken nehezen kivitelezhető, továbbá sokszor nem határozható meg olyan cut-off BFU érték, amely a keringési zavar jelenlétének határát jelezné. A lebenyek vizsgálata mellett a bőrgyógyászatban is széleskörben használható olyan kórképekben, ahol a bőr keringési zavarával számolhatunk (pl. gyulladásoos kórképek, gyógyszerhatás, diabetes) (Eun, 1995). Megemlítendő továbbá, hogy a plasztikai sebészet másik ágában, az égéssebészetben is leírták hasznosságát az égési sérülés mélységének megítélésére (Park, 1998).

A spektroszkópia az orvostudomány több más területén is használt vizsgálómódszer. A lebenyek esetében a látható, illetve az infravörös fényhez közeli tartományban működő spektroszkópok használhatók, melyekkel közvetetten az adott szövet oxigén szaturációja és a teljes hemoglobinn koncentráció mérhető (Zhu és mtsai, 2014). Non-invazív, folytonos mérésre alkalmas eszköz, melynek használata egyszerű. Hátránya, hogy mély, „beágyazott” lebenyek mérésére nem alkalmas.

A fent említett eljárások mellett megemlítendő még a fluoreszcens festékek használata, illetve a transcutan oxigén és szén-dioxid mérés is (Patil és mtsai, 2022). A fluoreszcens festékek közül az indocianin-zöld (ICG) használata gyakori a lebenyek perfúziójának vizsgálatakor, melynek detektálása infravörös fényt használó angiográfia révén valósítható meg. Tekintettel arra, hogy az ICG metabolizmus nélkül az epébe távozik, az intravasculáris térbe bejuttatva rövid ideig fluoreszcens angiográfia által vizsgálhatóvá teszi az egyes szövetek perfúzióját. Rendkívül szenzitív módszer az angioszómák lokalizálására, a vérellátás anatómiai variációinak ellenőrzésére, azonban folyamatos utánkövetésre nem alkalmas. Ugyanakkor nagy méretű lebenyek preoperatív tervezésében és intraoperatív perfúzió ellenőrzésére egyre gyakrabban használt eszköz (Zenn és mtsai, 2011; Driessen és mtsai, 2020). A plasztikai sebészet mellett az általános sebészetben is egyre elterjedtebb a használata, például tumor sebészet, colorectalis és bariátriai sebészet (Morales-Conde és mtsai, 2022). Nem csak az ICG, hanem egyéb más fluoreszcens festékek is alkalmazhatók, pl. nátrium-fluoreszcein festékek, melyek relatíve olcsó technikával, Wood-lámpával láthatóvá teszik a lebenyek perfúzióját. Losken és mtsai. klinikai tanulmányukban igazolták, hogy fluoreszcens festék használata alkalmas lehet emlőtumor eltávolítást követően a bőrlebeny (SSM – skin sparing mastectomy bőrlebeny) keringésének vizsgálatára, így az azonnali rekonstrukciós műtét során az alulperfundált szövetek eltávolításával a későbbi szövődmények megelőzhetőek (Losken és mtsai, 2008).

A transcutan oxigén és szén-dioxid mérés a lézer dopplerhez hasonlóan non-invazív, folyamatos monitorozásra alkalmas eszköz, mely az oxigén és a szén-dioxid parciális nyomását képes a bőrhöz rögzített mérőfejen keresztül folyamatosan jelezni. Yoshiro Abe és mtsai. kísérletükben arra a következtetésre jutottak, hogy meghatározható a parciális szén-dioxid tensio ( $p\text{CO}_2$ ) esetén egy cut-off érték, mely felett a szabad lebeny esetében keringési elégtelenség állhat fent, ami revíziós műtétet tehet szükségessé (Yoshiro és mtsai, 2013).

## 2.5.2. A micro-rheologiai paraméterek „dióhéjban”

A haemorheologia a vér áramlási tulajdonságaival foglalkozó tudomány. Tárgykörébe számos olyan tényező vizsgálata beletartozik, mely hatással van a vér áramlására, úgy, mint a teljes vér viszkozitás, a vörösvérsejtek deformabilitása és aggregációja, haematocrit, hőmérséklet, vagy a pH. Ezek közül micro-rheologiai tényezőknek a vörösvérsejt deformabilitást és a vörösvérsejt aggregációt tartjuk (Baskurt és Meiselman, 2003; Németh, 2020) (II. táblázat).

**II. táblázat.** A vér viszkozitását meghatározó fő paraméterek és tényezők (Németh N.: Haemorheologiai alapismeretek, 2020, p. 30.).

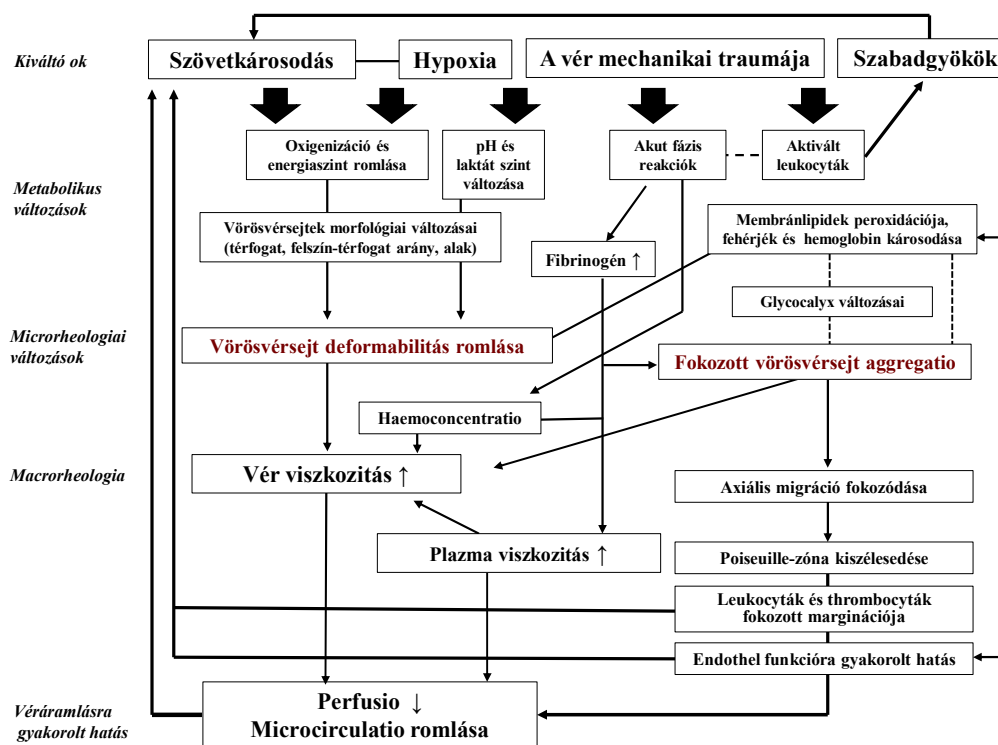
Meghatározó tényező	Befolyásoló faktorok, jellegzetességek
plazma viszkozitás	hidráltási állapot nagy méretű, elágazó térszerkezetű plazmafehérjék (főként fibrinogén) koncentrációja triglicerid szint
haematocrit	vörösvérsejtszám átlagos corpuscularis térfogat (MCV)
vörösvérsejt deformabilitás	abszolút sejttérfogat felszín-térfogat arány sejt morfológia intracelluláris viszkozitás sejtmembrán viszkozitás, elasztikus tulajdonságok
vörösvérsejt aggregatio	a plazma, mint szuszpenziós közeg makromolekula összetétele (főként fibrinogén koncentráció) vörösvérsejtek felszíni sajátságai (glycocalyx összetétel) a sejt alak és mechanikus jellemzői sebesség-gradiens

A vörösvérsejtek deformabilitása alatt definíció szerint a sejtek nyíróerő hatására bekövetkező passzív alakváltozási képességét értjük. A deformabilitást több együttes tényező határozza meg. Ide sorolható elsősorban a vörösvérsejtek abszolút térfogata és felület-térfogat aránya. Szintén meghatározó a vörösvérsejtek belső viszkozitása, melyet a haemoglobin koncentráció határoz meg (Hartert, 1969). Mindezek mellett az erythrocyták membránjának van egy mérhető viszkozitása, mely szintén szerepet játszik a deformabilitásban, és nem szabad megfeledkezni a sejtek morfológiáról sem, lehet itt gondolni különböző öröklött, vagy szerzett megbetegedésekre (pl. spherocytosis, sarlósejtes anaemia), melyek szintén befolyásolják a vörösvérsejtek passzív alakváltozási képességét (Meiselman, 1981; Hochmut és Waugh, 1987; Ehrly, 1991; Stoltz, 1985; Reinhart, 1995; Stuart és mtsai, 1990; Scharte és mtsai, 2003; Hosseini és mtsai, 2012). Ismert jelenség, hogy a vörösvérsejtek térfogata különböző ozmolaritású környezetben megváltozik. Ez a jelenség felhasználható a sejtek stressztűrő

képességének vizsgálatára, mely jól korrelál a vörösvérsejt deformabilitás változásával. A vörösvérsejtek deformabilitásának nagy fiziológiai jelentősége van. Egyrészt a gyorsabb áramlású érszakaszokon (tömeges áramlás szakasza) az elongatio (elnyúlás) révén a sejtek áramlási orientációt tudnak felvenni, mellyel csökken a teljes vér viszkozitása, másrészt pedig lehetővé teszi a sejtek számára a szűk kapilláris szakaszon (egyenkénti áramlás szakasza - melyek átmérője kisebb az átlagos vörösvérsejt átmérőnél) való áthaladást (Tóth és Juricskay, 1999; Baskurt, 2007; Viallat és mtsai, 2014).

A vörösvérsejtek aggregatiója a másik fontos paraméter, melyet a micro-rheologia tárgykörébe sorolunk. Aggregatio alatt az erythrocyták reverzibilis összekapcsolódását értjük, mely egy fiziológiásan is megfigyelhető folyamat (Baskurt, Meiselman 2013; Meiselman és mtsai 2007). A folyamatot meghatározza a szuszpendáló fázis összetétele, egyes vörösvérsejt tulajdonságok (felszíni sajátságok, mechanikai tényezők), illetve a sejtekre kifejtett nyíróerő (Kim és mtsai, 2016; Baskurt, Meiselman 2013; Donner és mtsai, 1989; Madl és mtsai 1993; Baskurt és mtsai, 1997).

A micro-rheologiai paraméterek (vörösvérsejt deformabilitás és aggregatio) követésének a lebenyek perfúziója tekintetében nagy jelentősége van. A romló deformabilitás és fokozódó aggregatio a vér viszkozitás emelkedéséhez, romló perfúzióhoz vezethet (14. ábra).



14. ábra

A micro- és macrorheologiai paraméterek, a microcirculatio és a perfusio romlásának összefüggései (Németh N.: Haemorheologiai alapismerek, 2020, p. 106.)

## 2.6. Az ischaemia-reperfüsiós károsodásról röviden

Ischaemia-reperfüsiós (IR) károsodás alatt az átmeneti vérellátási zavar (tápanyag és oxigénhiány) utáni, reperfüsió során kialakuló szöveti károsodást értjük. A károsodás összetett biokémiai folyamatok eredményeként jön létre. Az IR károsodás számos szituációban megfigyelhető, mint például a myocardialis infarctus, stroke, végtagi artériás occlusio és az érnyeles lebenyek (illetve önmagában a szabad lebenyes rekonstrukciók mindegyike) esetében (Algoet és mtsai, 2022; Zhang és mtsai, 2022; Apichartpiyakul és mtsai, 2022).

A folyamat alapja, hogy az ischaemiás periódus következtében aktiválódó gyulladásozó folyamat, továbbá az azt követő reperfüsió (reoxigenizáció) a szabad oxigéngyökök számának emelkedését okozza, miközben a károsodott szövet csökkent antioxidáns kapacitása ezeket nem képes ellensúlyozni, így szöveti károsodás lép fel. Elsősorban szuperoxid és hydroxil gyökök a folyamat fő okozói (Yapca és mtsai, 2013). A szabad gyökök egy sor olyan folyamatot indítanak be, mely a sejtek károsodásához vezetnek. Ezen mechanizmusok közé a lipidperoxidáció és következményes membránkárosodás, közvetlen DNS károsodás, illetve a további szabadgyök képződés sorolható (Francis és Baynosa, 2017; Beyersdorf, 2001; Tang, 2019). A DNS károsodás ráadásul önmagában fokozza a sejtek apoptózisát, így ez is szerepet játszik a szöveti károsodásban (Burns és mtsai, 1998). Bizonyított továbbá, hogy az IR során a közvetlen szöveti károsodás mellett a mikrokeringés is romlik. Lu-Jean Fent és mtsai. állatkísérletes kutatásukban igazolták, hogy a vasoconstrictor hatású thromboxan szintje szignifikánsan meghaladja a vasodilatatív hatású prostaglandin E2 és a prostacyclin szintjét, amely a microcirculatio „globális” romlásához vezet. Ennek szintén nagy jelentősége van a lebenyek károsodásában az IR során (Jean-Feng, 1988).

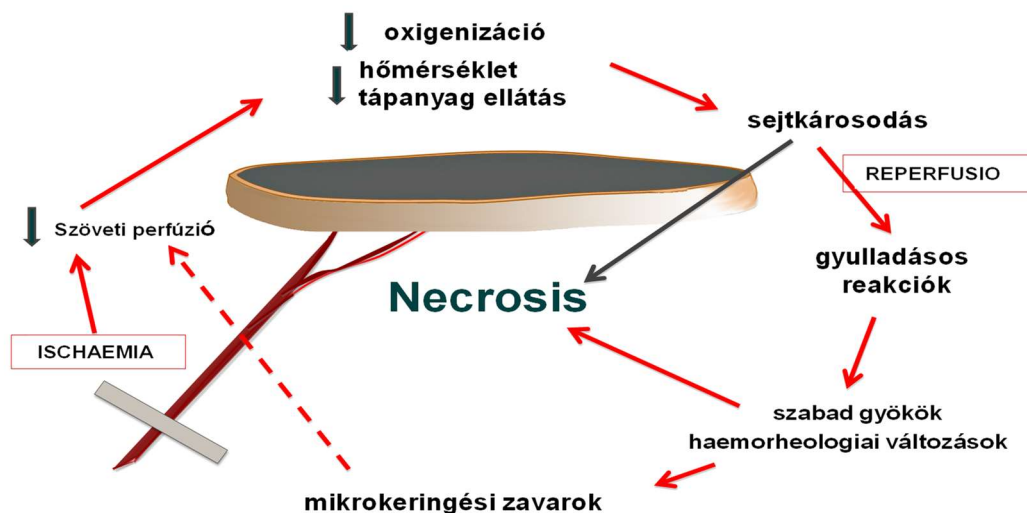
Végsozó soron az előbbi folyamatok következtében az IR károsodás nagyobb kárt tehet a szövetben, amit eredetileg az ischaemia önmagában okozott volna (Parks és mtsai, 1988). A lebenyek keringési zavarának korai felismerése azért is nagy jelentőségű, mert számos tanulmány foglalkozik az IR károsodást befolyásoló kezelési lehetőségekkel (antioxidáns, vagy NO donor kezelés, neutrophil inhibitorok, apoptózis inhibitorok), így a jövőben a korai felismeréssel egyidőben alkalmazható kezelések ellensúlyozhatják az IR károsodás következményeit és javíthatják a lebenyek túlélési rátáját (Marieke és mtsai, 2009; Beyersford, 2001; Kilic és mtsai 2021; Elsurer és mtsai 2020).

A preparatio, a transpositio és az (auto)transplantatio során a lebenyek hypoperfüsiót és ischaemia-reperfüsiót szenvedhetnek, amely befolyásolhatja a sebgyógyulás folyamatát (III. táblázat).

**III. táblázat:** A lebeny ischaemia és a necrosis lehetséges okainak áttekintése

Preoperatív okok	Intraoperatív okok	Postoperatív okok
<ul style="list-style-type: none"> <li>- rossz lebeny tervezés</li> <li>- inadekvát lebeny méret, rossz vérellátású területről képzett lebeny</li> <li>- irradiált, vagy traumatizált területeken tervezett lebenyek</li> <li>- rizikófaktor a beteg részéről: hypertensio, dohányzás, rossz általános egészségi állapot (malnutritio, hypoproteinaemia, vashiány)</li> </ul>	<p>Leggyakrabban műtéttechnikai hibák:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- az ellátó ér megsértése műtét során</li> <li>- a lebeny túlzott feszülése</li> <li>- az érnél megtöretése és csavarodása</li> </ul> <p>melyek korai vénás pangáshoz és artériás/vénás thrombosis-hoz vezethetnek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- haematoma</li> <li>- thrombosis (vénás és/vagy artériás)</li> <li>- infectio</li> <li>- donorhely sebgyógyulási zavarai (szignifikáns hegesedés, seb dehiscencia)</li> </ul>

A 15. ábra a lebeny-necrosishoz vezető folyamatok „ördögi körét” ábrázolja. Az ischaemia és a csökkent szöveti perfúzió romló oxigenizációhoz és csökkent tápanyag-ellátáshoz vezet, amely a sejtek károsodását, a szövetelhalást eredményezi. A reperfusio során a gyulladásos folyamat felerősödik, a keletkező szabadgyökök további szöveti károsodáshoz vezethetnek. Mindemellett a kedvezőtlen haemorheológiai változások (pl. romló vörösvérsejt deformabilitás, fokozódó vörösvérsejt aggregatio, microvascularis thrombosis, szabadgyökök károsító hatása) a mikrokeringést tovább rontva a szöveti perfúzió csökkenését eredményezik, így zárva az „ördögi kört”.



**15. ábra**

Sematikus rajz a lebeny necrosis-hoz vezető hatások, valamint a haemorheológiai és mikrokeringési zavarok lehetséges „ördögi köréről” ischaemia-reperfusio során.  
(Magyar és mtsai, 2021 – Klárik Z. rajzával)

### 3. CÉLKITŰZÉS

1. Olyan adipocutan lebeny modell kialakítására törekedtünk, amely alkalmas arra, hogy a lebenyek vitalitása intra- és postoperatív időszakban könnyen vizsgálható legyen és jól modellezze a klinikumban alkalmazott lebenyek viselkedését, beleértve az ischaemiás károsodást és az ebből fakadó szövődeményeket.
2. Az adipocutan lágyéklebeny 1 órás ischaemia-reperfusio folyamatának non-invazív intra- és postoperatív vizsgálatát tűztük ki célul, feltételezve, hogy a microcirculációs BFU (Blood Flux Unit) értékek eltérnek a lebenyek különböző területein és képesek előjelezni a postoperatív komplikációkat.
3. A mikrokeringés mellett micro-rheológiai paraméterek vizsgálata is célunk volt. Feltételeztük, hogy a micro-rheológiai vizsgálatok informatívak lehetnek a lebenyek preparálása, repositiója során bekövetkező hypoperfusio és/vagy ischaemia-reperfusio pathophysiológiájának jobb megértésében, összefüggésben a sebgyógyulás folyamatával is.
4. Szövetteni vizsgálatok segítségével célunk volt az ischaemia-reperfusión átesett és intakt lebenyek közötti mutatkozó mikroszkópos eltérések összehasonlítása, keresve a perfusió zavarokat mutató szöveti területek határát.

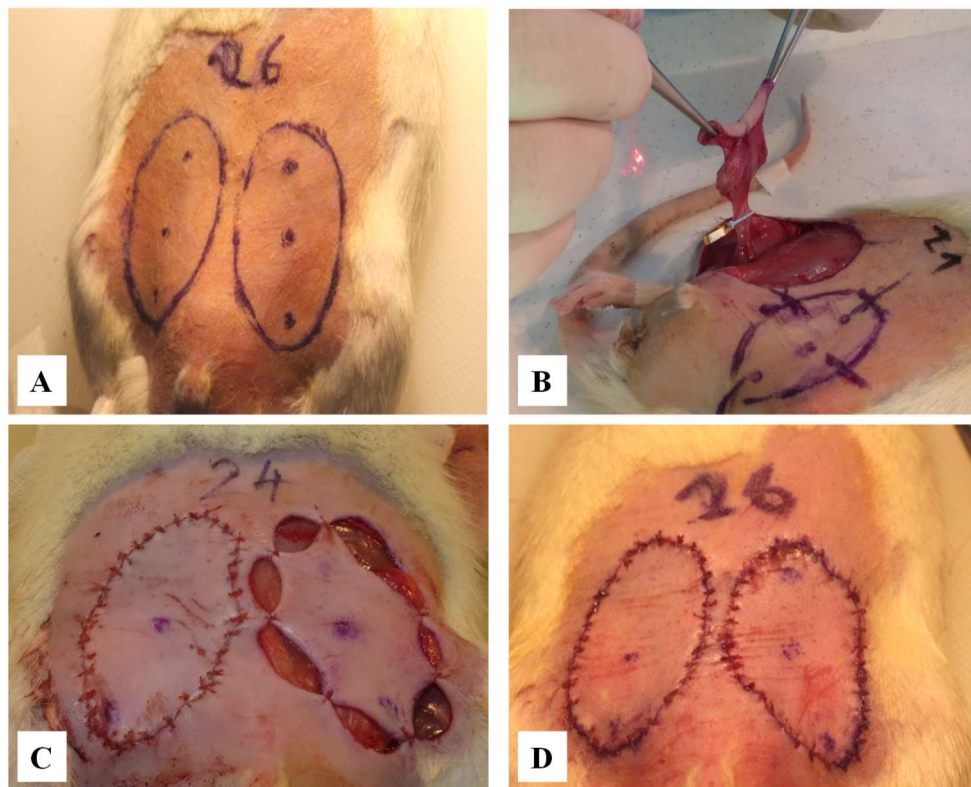
## 4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

### 4.1. Kísérleti állatok, műtéti technika és kísérleti protokoll

Kísérletünket (engedély nyilvántartási szám: 20/2011/DEMÁB, Debreceni Egyetem Állatjóléti Bizottság) a hatályos állatvédelmi törvény (1998. évi XVIII. törvény az állatok védelméről és kíméletéről) és EU szabályozás (2010/63 irányelv) betartásával végeztük.

Tizenhét hím Crl:WI (Charles River Laboratories - Wistar han) patkányt használtunk fel kísérletünk során (Toxi-Coop Kft., Magyarország), melyek testtömege  $399,5 \pm 70,7$  g volt. Az anesztézia során nátrium-thiopentált alkalmaztunk (60 mg/kg dózisban, intraperitonealis alkalmazás).

Műanyag sablon felhasználásával előzetes kirajzolás mentén mindkét oldalon ellipszis alakú adipocutan lágyéklebenyt preparáltunk, melyek területe  $8,24 \text{ cm}^2$  volt. A kimetszési vonalak mellett kijelölésre kerültek a mérési pontok a hőmérsékleti és a microcirculációs paraméterek regisztrálása számára a lebeny cranialis, centralis és caudalis részén (16. ábra, A).



**16. ábra**

A kísérletes műtét fő lépései.

- A:** a lágyéklebeny sablon szerinti kirajzolása mindkét oldalon, jelölve a Lézer Doppleres mérési pontokat (cranialis, centralis, caudalis régiók), **B:** bőrmetszés, atraumatikus preparálás, a lebeny megemelése, a pediculus (benne a. et v. epigastrica inferior superficialis) microvascularis klippel való leszorítása az I/R csoportban, **C:** feszülésmentes bőröltések elkészítése, **D:** a visszavart lebenyek.

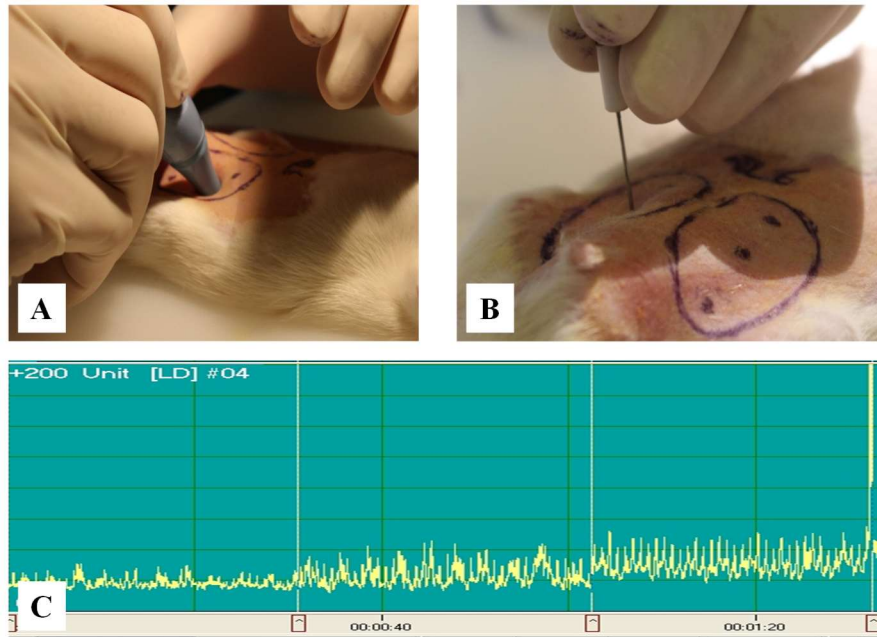
A kontroll csoportban (n=10) a kipreparálást követő 1 óra elteltével a lebenyeket repozícionáltuk és feszülésmentesen suturáztuk 32 db csomós öltéssel (4/0 Dexon). Az ischaemia-reperfusio (I/R) csoportban (n=7) az ellátó nyelet - mely az a. epigastrica inferior superficialist tartalmazta - microvascularis klippel lezártuk. 60 percnyi ischaemiát követően a klippeket eltávolítottuk, a lebenyeket repozícionáltuk és a kontroll csoportnál alkalmazott technikával suturáztuk (16. ábra).

Bőrhőmérsékleti és microcirculációs paramétereiket a lebeny cranialis, centrális és caudális részén regisztráltuk (a bejelölési pontoknak megfelelően) a bemetszés előtt (alap), a preparálást követően, az ischaemia végén (I-60/R-0), 5 perccel a klippek eltávolítása után (R-5), a suturázást követően, majd az 1., 3., 5., 7., és 14. postoperatív napokon.

A napi sebellenőrzések mellett az 1., 3. és 5. postoperatív napon Flunixin-t alkalmaztunk (2 mg/kg s.c.) fájdalomcsillapítás céljából. Az autophagia megelőzésére műanyag gallért használtunk az első néhány postoperatív napon. Sutura insuffitientia esetén anesthesia alkalmazása mellett debridálást és resuturát végeztünk. A 14. postoperatív napon a lebenyeket kimetszettük és szövettani feldolgozásra küldtük.

#### **4.2. Bőrhőmérséklet és microcirculatio mérése**

A bőr hőmérsékletét infravörös hőmérővel mértük (10. ábra). A bőr mikrokeringésének mérésére Lézer Doppler (LD) flowmétert használtunk (LD-01 Laser Doppler Tissue Flowmeter, Experimetria Ft., Magyarország), standard tűszennel (MNP100XP pencil probe, Oxford Optronix Ltd., UK). Az eszköz egy relatív mikrokeringési paramétert, az úgynevezett blood flux unit-ot (BFU) méri, amely az egységnyi területen (kb. 1 mm<sup>3</sup>) a véráramban lévő vörösvérsejt mennyiség elmozdulását (sebességét) integrálja. A mérőtű stabilizálását követően kb. 10-20 mp-es, műtermék nélküli mérési értékeket regisztráltuk és elemeztük az átlagos BFU értékeket (17. ábra).



**17. ábra**

A: A bőrhőmérséklet mérése infravörös hőmérővel, B: a lézer Doppler „pencil” mérőfeje a mérési ponton, C: reprezentatív mikrokeringési regisztrátum a különböző mérési pontokon (balról jobbra: caudalis, centralis, cranialis)

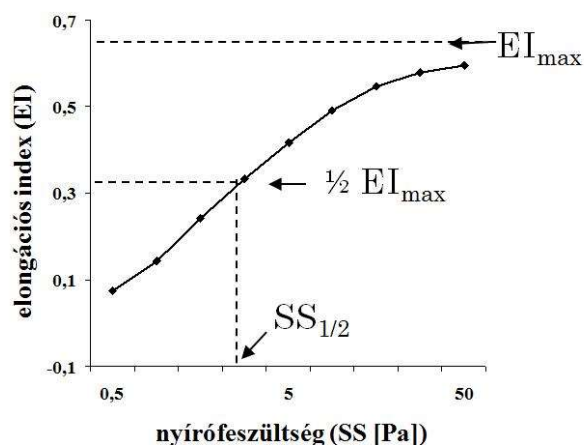
#### 4.3. Haematologiai és micro-rheologiai paraméterek vizsgálata

A műtétet megelőzően, majd az 1., 3., 5., 7. és 14. postoperatív napokon lateralis farokvénából vérmintákat vettünk a laborparaméterek vizsgálatára (antikoaguláns: K<sub>3</sub>-EDTA 1.5 mg/ml). A kvalitatív és kvantitatív haematologiai paramétereket Sysmex F-800 sejtszámláló automatával végeztük (TOA Medical Electronics Corp. Lt., Japán).

A vörösvérsejt aggregációt Myrenne MA-1 erythrocyta aggregométerrel mértük (Myrenne GmbH, Germany). A Myrenne MA-1 fénytranszmisszió alapuló mérést tesz lehetővé (18. ábra). A rendszer 600 s<sup>-1</sup> nyírófeszültséget kifejtve képes a vörösvérsejt aggregátumokat teljes mértékben diszperzálni. Ezt követően 5, vagy 10 s-on keresztül stasis mellett - M0 üzemmód - infravörös fénytranszmisszió révén méri az vörösvérsejt aggregációt, melyet az aggregációs index meghatározásával számszerűsít. M1 üzemmód esetében a diszperziót követően konstans 3 s<sup>-1</sup> nyírófeszültséget kifejtve mér, hasonlóan 5, vagy 10 s időtartamig. Így összesen 4 aggregációs index paramétert képes az eszköz számolni: M5s, M10s, M<sub>1</sub>5s, M<sub>1</sub>10s. A magasabb index érték fokozott vörösvérsejt aggregációra utal. A mérés kivitelezéséhez 35 ml-nyi hígítatlan vérmintára van szükség.

A vörösvérsejt deformabilitást LoRRca MaxSis Osmoscan eszközzel mértük (Mechatronics BS, Hollandia). Az eszköz a deformabilitást a kibocsájtott lézerefény diffrakciója alapján méri (Hardeman, 2007). A működési elve, hogy az oldatra az eszköz meghatározott nyíróerőt fejt ki (ún. Couette típusú, két hengert alkalmazó rendszer), miközben folyamatos lézerefényt kibocsájtva annak visszaverődését méri. A visszaverődést CCD videokamerával rögzíti és az így kapott diffraktogramm alapján számítható az úgynevezett elongációs index (EI), mely a sejtek elnyújthatóságát számszerűsíti. Az elongációs index a diffraktogramm hosszúsági (A) és szélességi (B) adatai alapján számítható az  $EI = (A-B / A+B)$  egyenlet alapján. A magasabb EI értékek a vörösvérsejtek megfelelő deformabilitására utalnak, míg a csökkent EI érték romló deformabilitást jelez (Hardeman, M.R. et al., 2007). A méréshez 5 µl vérmintát használtunk fel, melyet 1 ml izotóniás polyvinyl-pirrolidon (PVP) oldattal szuszpendáltunk (360 kDa PVP, viszkozitás 27 mPas, osmolalitás = 290-300 mOsm/kg, pH ~7.3). Az EI értéket 0.3 - 30 Pa nyírófeszültség értékek mellett határoztuk meg. Az elongációs index ábrázolható a nyírófeszültség függvényében. Az így kapott görbe fontos információt nyújt a vörösvérsejtek deformabilitásáról (Hardeman, 2007).

Ezen görbe elemzésénél kiszámoltuk a vörösvérsejtek maximális elnyújthatóságának értékét ( $EI_{max}$ ), továbbá ennek feléhez tartozó nyírófeszültség értékeket ( $SS_{1/2}$ ) a Lineweaver-Burke analízisnek megfelelően:  $1/EI = SS_{1/2} / EI_{max} \times 1/SS + 1/EI_{max}$ . Az így kapott paraméterekből továbbá kalkulálható az  $EI_{max} / SS_{1/2}$  hányados, ami lehetővé teszi a görbék összehasonlítását (Baskurt és mtsai, 2009) (18. ábra).



**18. ábra**

A maximális elongációs index ( $EI_{max}$ ) és ennek feléhez tartozó nyírófeszültség ( $SS_{1/2}$  [Pa]) az ektacytometriás mérések során nyert elongációs index – nyírófeszültség görbék parametrizálásaként (Németh N.: Haemorheologiai alapismeretek, 2020, p. 55.)

#### **4.4. Szövetteni vizsgálat**

A 2 hetes követési periódust követően a patkányokat túllattuk, majd a lebenyeket kimetszettük szövetteni vizsgálatra. A kimetszett szövet tartalmazta a lebenyt, a varratvonalat, illetve a környező 2 mm-es intakt bőrt is. A kimetszett mintákat 10%-os formaldehidbe helyezve a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetébe küldtük, ahol paraffinba ágyazva 4 µm-es metszeteket készítettek. A feldolgozás során hematoxillin és eozin festés történt (H&E).

#### **4.5. Statisztikai analízis**

A kísérletekhez szükséges esetszám meghatározásához a Mead-egyenletet használtuk (Mead's source equation).

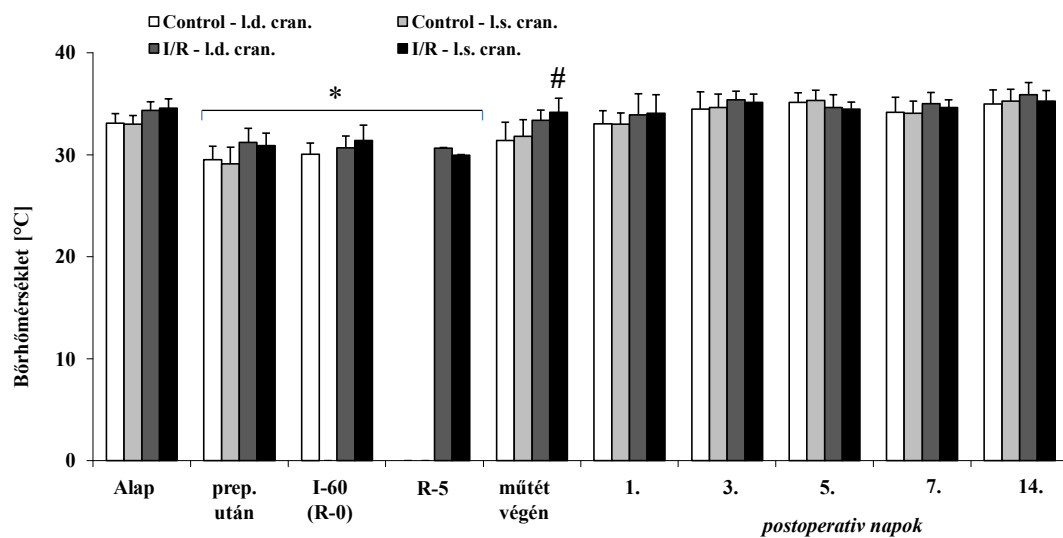
Az adatok átlag ± szórás (S.D.) formájában kerültek feltüntetésre. A csoportok közötti és a csoporton belüli értékek összehasonlításra egyirányú ANOVA (Bonferroni, vagy Dunn módszer) tesztek alkalmaztunk. A csoporton belüli egyszerű összehasonlításra (adott időpontokban mért adatok összehasonlítása) Student t-tesztet, vagy Mann-Whitney non-parametrikus tesztet végeztünk az adatok eloszlásának normalitásától függően.

Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05 alatti p értéket fogadtuk el.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Bőrhőmérséklet

A bőrhőmérsékleti értékek mérsékelten csökkentek a műtési periódus alatt. Összehasonlítva a lebenyek cranialis, centralis és caudalis régióit, nem találtunk szignifikáns eltérést. A lebenyek repozicionálását követően a bőrhőmérsékleti értékek a kiindulási (alap) értékek szintjére tértek vissza. Az I/R csoportban a lokális hőmérsékleti értékek a cranialis régióban szignifikánsan magasabbak voltak a műtét végére a sebzárást követően (19. ábra).



**19. ábra**

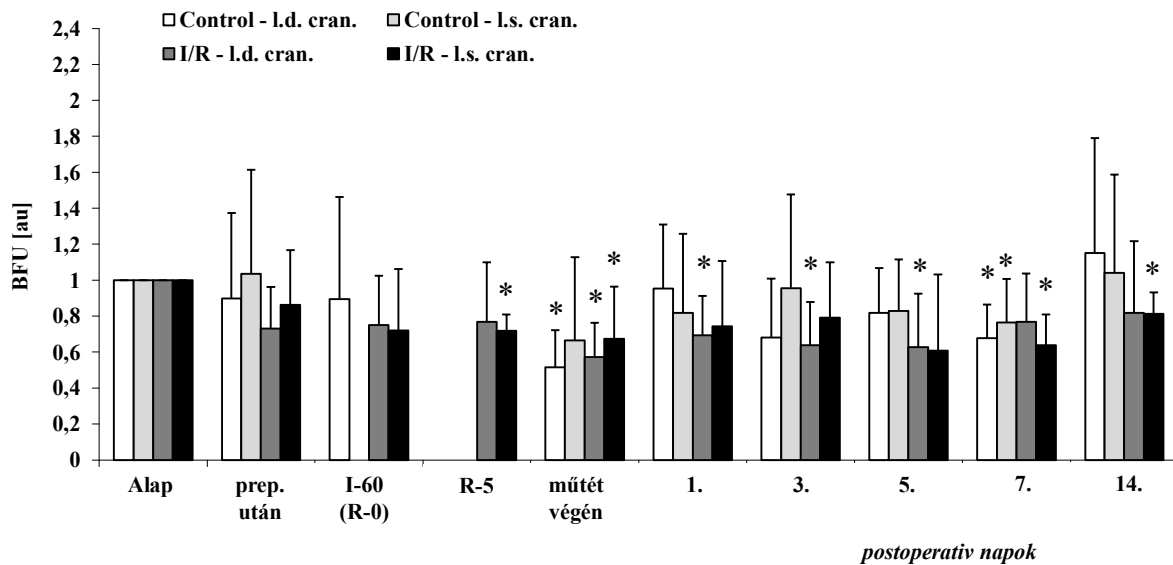
Bőrhőmérsékleti értékek (°C) a jobb és bal cranialis régióban a Kontroll (Control) és az Ischaemia-Reperfusio (I/R) csoportban.

Alap = műtét előtt; I-60 = a 60 perces ischaemiás periódust követően; R-5 = 5 perccel a reperfuziót követően  
átlag ± S.D.; \*p<0,05 vs. alap; #p<0,05 vs. kontroll

### 5.2. Mikrokeringés

A 20-22. ábrák a BFU értékek változásait mutatják. Minden lebeny esetében a BFU értékek csökkenése volt megfigyelhető a preparálást követően. Az eltérések figyelemre méltóbbak voltak a lebenyek cranialis részén. Az ischaemiát követően a reperfusio korai szakaszában az értékek továbbra is alacsonyok maradtak. Hasonlóan alacsony értékeket figyeltünk meg a műtét végén, a sebzárást követően is. Ezek az értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az alap értékekhez viszonyítva mindkét csoport esetében, az összes lebeny régiót tekintve.

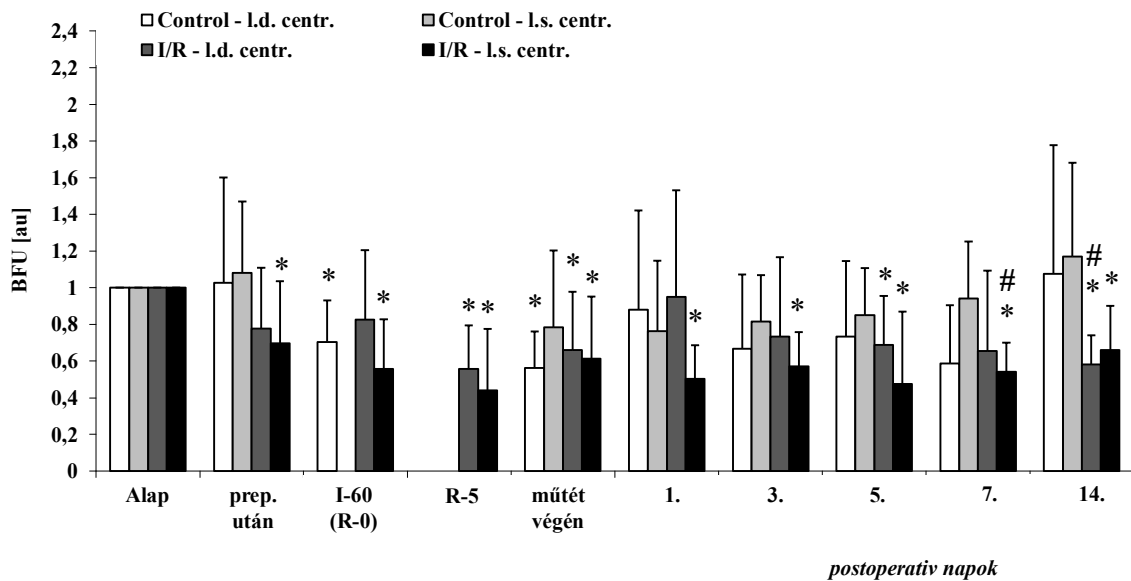
A korai postoperatív időszakban a BFU értékek az I/R csoportban alacsonyabbak voltak a kontroll csoport értékeihez viszonyítva. Ezek a különbségek a 3. napon a cranialis régióban ( $p=0,015$ ), a 7. és 14. postoperatív napon a centralis régióban ( $p=0,035$  és  $p=0,045$ ) voltak szignifikánsak, illetve az 5. postoperatív napon a szignifikancia küszöböt majdnem elérték (centralis terület,  $p=0,061$ ).



20. ábra

Mikrokeringési BFU (blood flux unit) értékek a lebeny cranialis (distalis) részén a Kontroll (Control) és az Ischaemia-Reperfusio (I/R) csoportban.

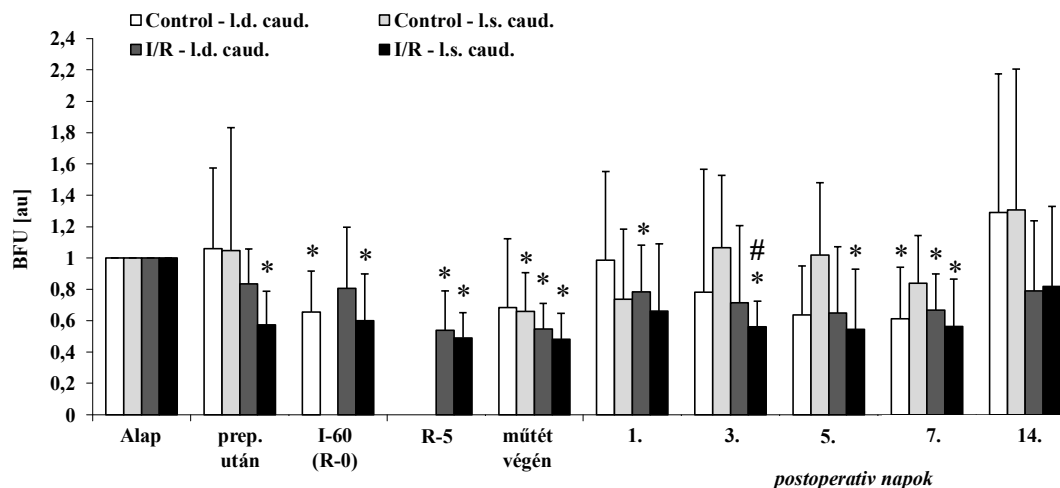
Alap = műtét előtt; I-60 = a 60 perces ischaemiás periódust követően; R-5 = 5 perccel a reperfuziót követően  
 átlag  $\pm$  S.D.; \* $p<0,05$  vs. alap; # $p<0,05$  vs. kontroll



21. ábra

Mikrokeringési BFU (blood flux unit) értékek a lebeny centrális részén a Kontroll (Control) és az Ischaemia-Reperfusio (I/R) csoportban.

Alap = műtét előtt; I-60 = a 60 perces ischaemiás periódust követően; R-5 = 5 perccel a reperfuziót követően  
 átlag  $\pm$  S.D.; \* $p<0,05$  vs. alap; # $p<0,05$  vs. kontroll



**22. ábra**

Mikrokeringési BFU (blood flux unit) értékek a lebény caudalis (proximalis) részén a Kontroll (Control) és az Ischaemia-Reperfusio (I/R) csoportban.

Alap = műtét előtt; I-60 = a 60 perces ischaemiás periódust követően; R-5 = 5 perccel a reperfuziót követően  
 átlag  $\pm$  S.D.; \* $p < 0,05$  vs. alap; # $p < 0,05$  vs. kontroll

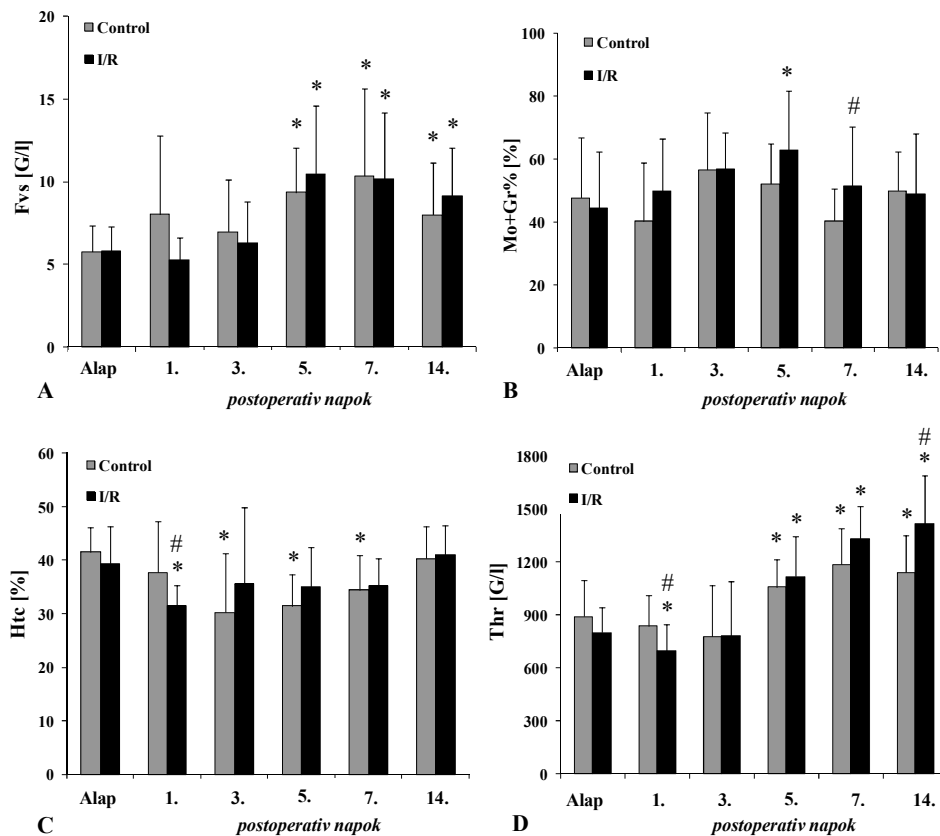
### 5.3. Haematologiai paraméterek

A haematologiai paraméterek változásait a 23. ábra mutatja. A teljes fehérvérsejt szám (Fvs [G/l]) mérsékelt emelkedést mutatott a kontroll csoportban az első postoperatív napon. Ezt követően mindkét csoportban szignifikáns emelkedést láttunk az 5-14. postoperatív napok között a következők szerint. Az 5. postoperatív napon  $p < 0,001$  vs. alap mindkét csoportban; a 7. postoperatív napon a kontroll csoportban  $p < 0,002$  vs. alap, az I/R csoportban  $p < 0,001$  vs. kontroll; illetve a 14. postoperatív napon a kontroll csoportban  $p = 0,008$ , az I/R csoportban  $p < 0,001$  vs. alap értékek. A monocyta+granulocyta arány (%) emelkedést mutatott a 3-5. postoperatív napokon (az I/R csoportban  $p = 0,007$  vs. alap, és  $p = 0,051$  vs. kontroll). Az utánkövetés második hetére az értékek normalizálódtak (7. napon az I/R csoportban  $p = 0,047$  vs. kontroll).

A haematokrit értékek (Htc [%]) csökkenést mutattak az első postoperatív héten, amely a rendszeres vérvételekre vezethető vissza (1. nap: I/R csoportban  $p < 0,001$  vs. alap és  $p = 0,031$  vs. kontroll; 3., 5. és 7. napokon: a kontroll csoportban  $p < 0,001$  vs. alap). A haematokrit értékek a 14. postoperatív napra érdemi csoportok közötti különbségek nélkül az alap paraméterek szintjére rendeződtek.

A thrombocyta szám (Thr [G/l]) az első postoperatív napon az I/R csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p = 0,033$  vs. alap és  $p = 0,009$  vs. kontroll), majd jelentős

emelkedés volt megfigyelhető a megfigyelési időszak második hetére mindkét csoportban. Az 5. postoperatív napra az emelkedés mértéke hasonló volt mindkét csoportban (kontroll:  $p=0,006$ ; az I/R csoportban  $p<0,001$  vs. alap). A 7. postoperatív napon az I/R csoport értékei jelentősen meghaladták a kontroll csoport értékeit ( $p<0,001$  vs. alap mindkét csoportban). A 14. postoperatív napon az I/R csoport értékei tovább emelkedtek ( $p<0,001$  vs. alap és  $p=0,003$  vs. kontroll), miközben a kontroll értékek hasonlóak voltak a 7. nap adataihoz ( $p<0,001$  vs. alap).



23. ábra

Haematologiai paraméterek a Kontroll (Control) és az Ischaemia-Reperfusio (I/R) csoportban.

Fvs – fehérvérsejt szám (G/l), Htc – haematocrit (%),

Mo+Gr – monocyta-granulocyta arány (%), Thr – thrombocyta szám (G/l)

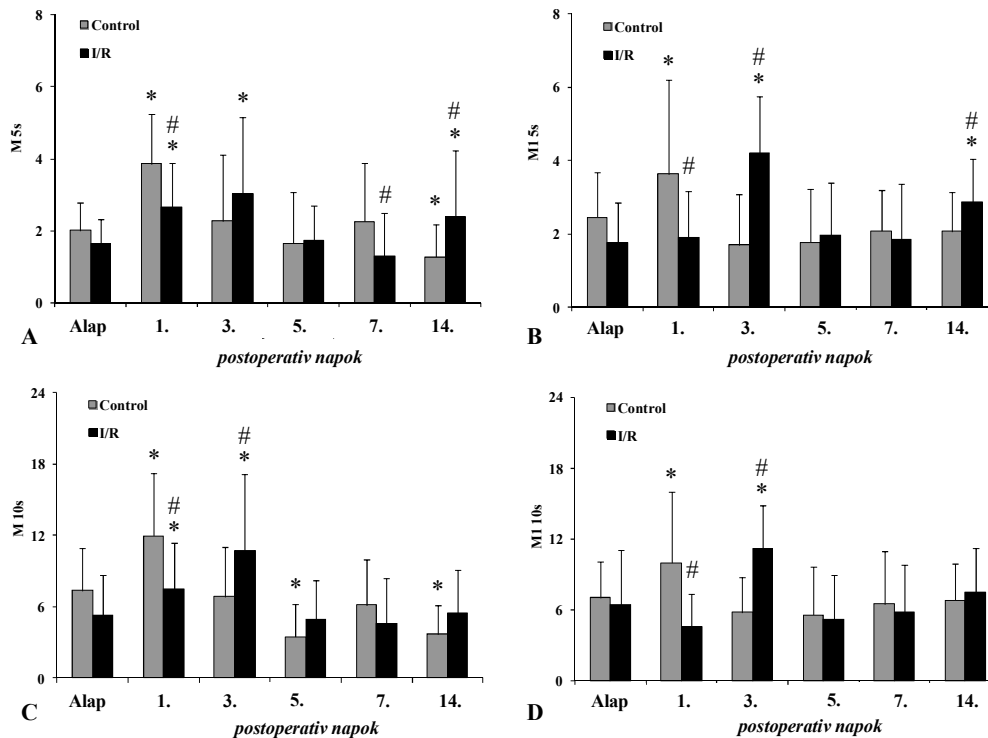
átlag  $\pm$  S.D.; \* $p<0,05$  vs. alap; # $p<0,05$  vs. kontroll

#### 5.4. Vörösvérsejt aggregatio

Az 24. ábra a Myrenne MA-1 aggregométer által meghatározott vörösvérsejt aggregációs paramétereket mutatja. Általánosságban emelkedett index értékeket láttunk az 1. és 3. postoperatív napokon, amelyet csökkenés követett.

Az első postoperatív napon a kontroll csoportban nagyobb mértékű emelkedés volt látható (M 5s:  $p<0,001$ , M1 5s:  $p<0,011$ , M 10s:  $p<0,001$  és M1 10s:  $p=0,006$  vs. alap) az I/R

csoport mérsékelt emelkedéséhez viszonyítva (M 5s:  $p < 0,001$  vs. alap, M 10s:  $p = 0,011$  vs. alap és  $p < 0,001$  vs. kontroll, M1 10s:  $p < 0,001$  vs. kontroll). A 3. postoperatív napra az I/R csoport értékei emelkedést mutattak (M 5s:  $p = 0,002$  vs. alap, M1 5s:  $p < 0,001$  vs. alap és kontroll, M 10s:  $p = 0,002$  vs. alap és  $p = 0,001$  vs. kontroll, M1 10s:  $p = 0,002$  vs. alap és  $p < 0,001$  vs. kontroll). Az I/R csoport értékei a 14. napra szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoport értékeihez viszonyítva (M 5s:  $p = 0,042$  vs. alap és  $p = 0,012$  vs. kontroll, M1 5s:  $p < 0,001$  vs. alap és  $p = 0,033$  vs. kontroll) (24. ábra).



24. ábra

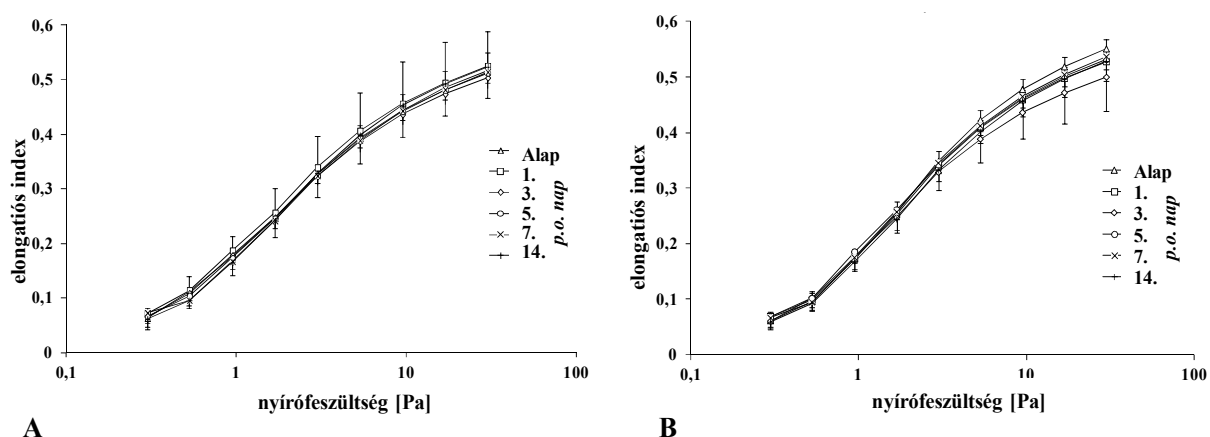
A vörösvérsejt aggregációs értékek (M 5s, M1 5s, M 10s és M1 10s) a Kontroll (Control) és az Ischaemia-Reperfusio (I/R) csoportban a kéthetes postoperatív utánkötési periódus során. átlag ± S.D.; \* $p < 0,05$  vs. alap; # $p < 0,05$  vs. kontroll

## 5.5. Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejt deformabilitási értékek vizsgálata során azt találtuk, hogy a deformabilitás az 1-5. postoperatív napokon jelentősen romlott főképpen az I/R csoportban (25. ábra).

Az elongatíós érték csökkenése (3 Pa mellett) szignifikáns volt a 3. ( $p = 0,002$  vs. alap), az 5. ( $p = 0,007$  vs. kontroll), a 7. ( $p < 0,001$  vs. kontroll), és a 14. ( $p = 0,018$  vs. alap) postoperatív napokon. A számított  $EI_{max}$  a Kontroll csoport esetében kezdeti emelkedést mutatott az 1. postoperatív napon ( $p = 0,006$  vs. alap) és csökkenést a 3. postoperatív napon ( $p < 0,001$  vs. alap).

Eközben az I/R csoport csökkenést mutatott az 1. ( $p=0,008$  vs. kontroll) és a 3. postoperatív napokon. ugyanakkor az 5. és a 7. postoperatív az  $EI_{max}$  értékek magasabbak voltak a kontroll csoport értékeihez viszonyítva ( $p=0,027$  és  $p=0,007$ ). Az  $SS_{1/2}$  értékek összességében stabilak voltak a kontroll csoportban egy mérsékelt emelkedést mutató szakasz (1-3. postoperatív napok) kivételével. Az I/R csoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak az alap értékekhez viszonyítva a 3. ( $p=0,05$ ) és az 5. ( $p=0,009$ ) postoperatív napokon. Az előző két paraméter hányadosa ( $EI_{max}/SS_{1/2}$ ) nem mutatott érdemi eltérést a megfigyelési időszak alatt (IV. táblázat).



**25. ábra**

A vörösvérsejt deformabilitás változásai (elongációs index a nyírófeszültség függvényében) a Kontroll (A) és az Ischaemia-Reperfusio (B) csoportban. átlag  $\pm$  S.D.

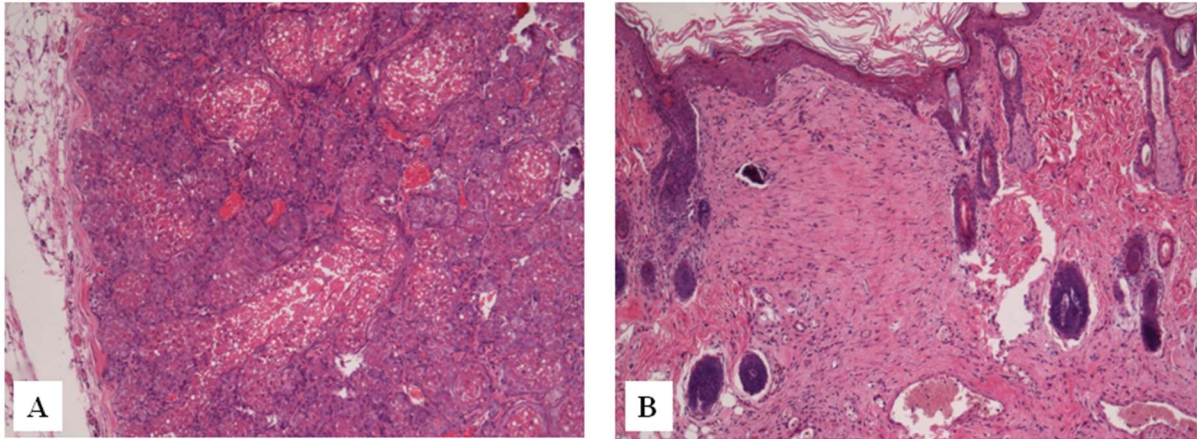
**IV. táblázat:** A vörösvérsejt deformabilitási paraméterek változásai: elongációs index (EI) 3 Pa-nál, maximális EI ( $EI_{max}$ ),  $EI_{max}$  feléhez tartozó nyírófeszültség ( $SS_{1/2}$  [Pa]), valamint ezek hányadosa.

	Csoport	Alap	postoperatív napok				
			1.	3.	5.	7.	14 <sup>th</sup>
EI at 3 Pa	Kontroll	0,326 $\pm$ 0,071	0,339 $\pm$ 0,017	0,322 $\pm$ 0,038	0,326 $\pm$ 0,016	0,324 $\pm$ 0,016	0,328 $\pm$ 0,014
	I/R	0,348 $\pm$ 0,018	0,339 $\pm$ 0,028	0,329 $\pm$ 0,032*	0,342 $\pm$ 0,012#	0,345 $\pm$ 0,012#	0,332 $\pm$ 0,019*
$EI_{max}$	Kontroll	0,545 $\pm$ 0,093	0,555 $\pm$ 0,015*	0,530 $\pm$ 0,035*	0,542 $\pm$ 0,021	0,545 $\pm$ 0,033	0,562 $\pm$ 0,031
	I/R	0,593 $\pm$ 0,016#	0,565 $\pm$ 0,034#	0,531 $\pm$ 0,071	0,560 $\pm$ 0,018#	0,569 $\pm$ 0,011#	0,568 $\pm$ 0,027
$SS_{1/2}$ [Pa]	Kontroll	2,19 $\pm$ 0,58	1,99 $\pm$ 0,26	2 $\pm$ 0,42	2,06 $\pm$ 0,29	2,13 $\pm$ 0,21	2,23 $\pm$ 0,21
	I/R	2,22 $\pm$ 0,29	2,1 $\pm$ 0,31	1,94 $\pm$ 0,51*	1,94 $\pm$ 0,15*	2,04 $\pm$ 0,15	2,25 $\pm$ 0,35
$EI_{max}/SS_{1/2}$ [Pa <sup>-1</sup> ]	Kontroll	0,268 $\pm$ 0,077	0,285 $\pm$ 0,035	0,276 $\pm$ 0,057	0,267 $\pm$ 0,034	0,257 $\pm$ 0,019	0,253 $\pm$ 0,021
	I/R	0,271 $\pm$ 0,033	0,274 $\pm$ 0,046	0,282 $\pm$ 0,051	0,291 $\pm$ 0,022	0,280 $\pm$ 0,024	0,257 $\pm$ 0,033

átlag  $\pm$  S.D.; \* $p<0,05$  vs. alap; # $p<0,05$  vs. kontroll

## 5.6. Szöveti eredmények

A szövettani vizsgálat során normál gyógyulási folyamat volt megfigyelhető a varratvonal mentén kialakuló granulációs szövetrel. Az I/R csoport néhány lebenye esetében hypertrophizált inguinalis emlőmirigyek is megfigyelhetők voltak a subcutan rétegben (26. ábra).



**26. ábra**

Ischaemia-reperfúziós károsodást szenvedett lebeny reprezentatív szövettani képe.

**A:** hypertrophizált subcutan inguinalis emlőmirigy **B:** a bőrmetszés területe

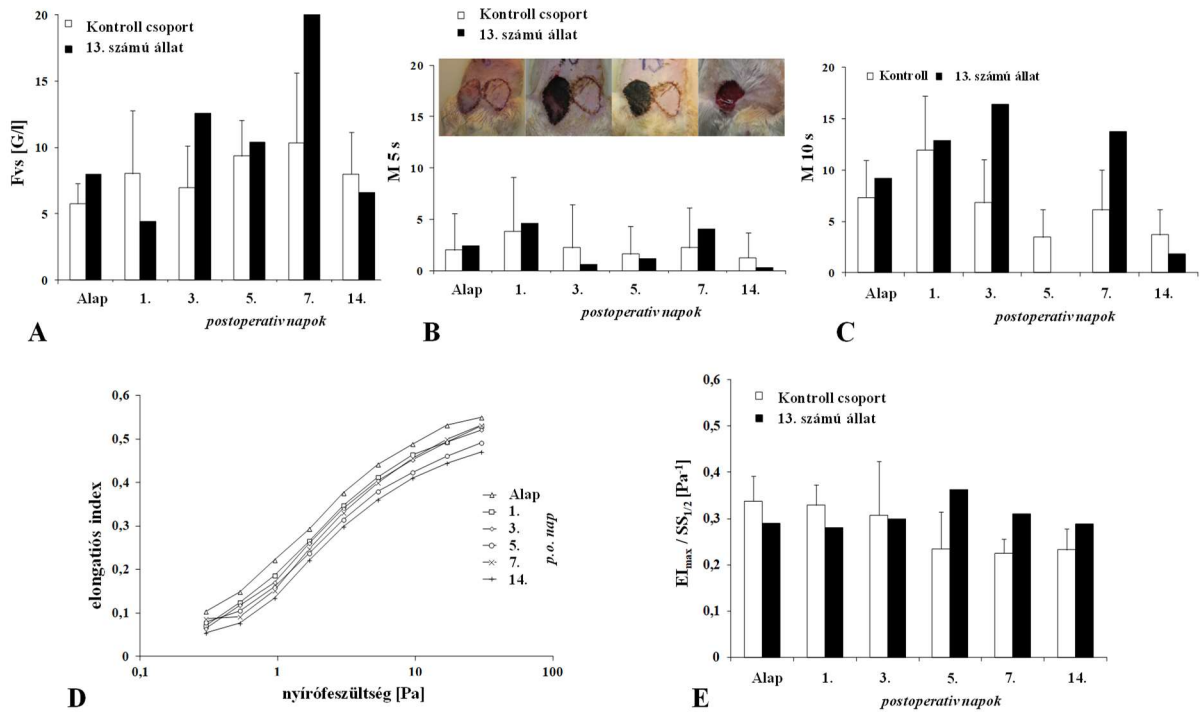
H&E festés, eredeti nagyítás:100x

## 5.7. Szövődményes eset

A kontroll csoport egyik állata esetében (13. sorszám) egyoldali lebeny necrosis figyeltünk meg a jobb oldalon. Már az 1. postoperatív nap során a lebeny lividitása és oedemája szembetűnő volt. A 3. napon marginális necrosist láttunk a lebeny felső pólusánál. Az 5. napon a necrosis a lebeny kb. 70%-át érintette, mely az első postoperatív hét végére komplettálódott. A második hétre a necros levált, mely alatt granulációs szövet képződését láttuk.

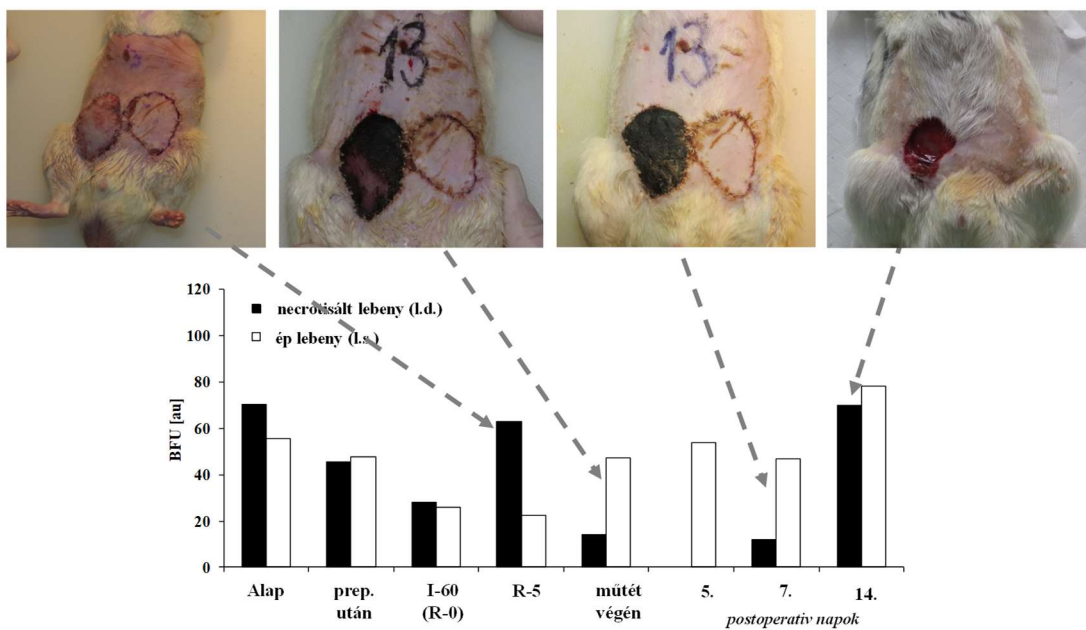
Jelen állat esetében emelkedett fehérvérsejtszámot figyeltünk meg a Kontroll csoport többi állatához viszonyítva. A hemoglobin és a haematokrit értékek szintén magasabbak voltak a többi kontroll csoporthoz tartozó állathoz viszonyítva. Továbbá jelen állat mutatta a legmagasabb thrombocyta számot az összes kísérleti állat közül. Az aggregációs index értékek emelkedettek voltak az első postoperatív héten. A deformabilitás értékei pedig jelentősen romlottak az 5. és a 14. postoperatív nap között (27. ábra). A BFU értékek esetében kezdeti emelkedést láttunk ugyanezen állat intakt lebenyének értékeihez viszonyítva, melyet jelentős romlás követett a necrosis kialakulásával párhuzamosan. Az 5. postoperatív napon nem volt

detektálható áramlás a necrotizált lebenyben. Ezt követően a granulációs szövet megjelenésével ismét normál BFU értékeket láttunk (28. ábra).



27. ábra

A 13. kísérleti állat paramétereinek összevetése a többi, csoporton belüli állat eredményeivel. A lebeny duzzanatát követően thrombosis és necrosis alakult ki, melyet hegképződés követett. A: fehérvérsejtszám, B,C: vörösvérsejt aggregációs paraméterek, D,E: vörösvérsejt deformabilitás paraméterek



28. ábra

A 13. számú állat mikrokeringési BFU (blood flux unit) értékei a necrotizált és az ellenoldali intakt lebenyen.

## 6. MEGBESZÉLÉS

A patkányokat széleskörűen használják a plasztikai és rekonstruktív sebészeti kutatások során (Ozokan és mtsai, 2006; Oksar és mtsai, 2001; Zhang és mtsai, 1996; Uslu, 2020). Az ilyen kísérletek természetüknél fogva szükségesek a sebészeti patofiziológiai kutatásokban, ugyanakkor a gyakorlati alkalmazhatóságuk sok esetben limitált. A patkányoknál használt adipocutan lágyéklebény egy kifejezetten egyszerű modell, mely hasonlóságokat és különbségeket is mutat az emberi vaszkulatúrával (Petry és mtsai, 1984; Nakajuma és mtsai, 1986; Miles és mtsai, 1997; Casal és mtsai, 2017; Taylor és mtsai, 1992). Patkányoknál az inguinalis angioszóma vérellátását az a. epigastrica inferior superficialis adja. Ezek az erek az a. thoracoepigastrica és az a. epigastrica inferior ágaival több perforáns ág révén anasztomizálnak. Az inguinalis lebény képzése során ezen anasztomózisok átvágásra kerülnek, így a lágyéklebény kizárólag az a. epigastrica inferior superficialis-ból kapja a vérellátását.

A lebények túlélése az adekvát vérellátáson alapszik, amely megfelelő oxigenizációt és tápanyagellátást biztosít számukra (O'Brien, 1987; Salgado és mtsai, 2009; Van den Heuvel, 2009). Az oxigén- és tápanyagellátás zavara ischaemiához és sejthalálhoz vezet. Az ischaemia időszaka alatt számos változás figyelhető meg, mely befolyásolja a lebényeket, úgymint endothelialis károsodás, kapilláris trombózis, több egyéb tényező mellett (Siemionow és mtsai, 2004; Miles és mtsai, 1997; Hjortdal és mtsai, 1994; Matsumoto és mtsai, 2017). Utóbbiak mindegyike hatással van a sebgyógyulásra és a lebény vitalitására is. A reperfusio folyamata során a celluláris hypoxiás károsodás mellett a gyulladáshoz vezető reakciók és a szabadgyök képződés további szövetkárosodáshoz vezet, mely során haemorheológiai eltérések figyelhetők meg sok más eltérés mellett (Baskurt, 2007; Eltzscig és mtsai, 2011; Yellon, 2007; Wang, 2009). A micro-rheológiai változások további mikrokeringési zavarokhoz vezetnek, melyek ismételten a szöveti keringés romlását eredményezik (Baskurt, 2007; Kusza és mtsai, 2011; Van den Heuvel és mtsai, 2009; Wang, 2009).

A sebgyógyulás első 4 hetében a kollagenogenesis gyors, melynek eredményeképpen a seb szakítószilárdsága gyorsan erősödik. Az ezt követő két fázis az érés és a remodelláció a sebgyógyulás során (Velnar, 2009). A mikrokeringésnek fontos szerep jut a lebény vitalitását tekintve a sebgyógyulás folyamatában. Ahogy Kusza és Siemionow cikkükben megemlíti „...a különböző típusú szövetek eltérő mikrokeringési válaszána ismerete fel kell, hogy keltse a mikrosebészek és egyéb szakemberek érdeklődését az ischaemia és reperfusió károsodás témakörében annak érdekében, hogy javuljanak az eredmények a nagy terhelésnek és kedvezőtlen perioperatív tényezőknek kitett páciensek esetében” (Kusza és mtsai, 2011).

Számos tényező vezethet a lebenyek károsodásához, ezek közül a leggyakoribb az erek műtét során elszenvedett károsodása. A lebenyek vitalitásának ellenőrzésére több vizsgálómódszer áll rendelkezésre. Ide sorolható a fluoreszcens festék használata Wood lámpával, szöveti pH és transcutan oxigénnyomás mérés, felületi hőmérséklet mérés, Doppler Ultrahang vagy a Lézer Doppler Flowmetria (monitor, scan, confocalis laser scan) (Leahy, 2012; Chao és mtsai, 2013; Selber és mtsai, 2013; Tschumi és mtsai, 2015; Pafitanis és mtsai, 2017; Németh és mtsai, 2017; Kohlert és mtsai, 2019; Mücke, 2017; Eskiizmir, 2018). A transit-ido flowmetria, mely egy nem doppler elven működő UH technológia, nagy segédletet nyújthat a sebész számára döntéshozatalban a **microvascularis** szabadlebenyes beavatkozások során, mivel a rendszer képes kimutatni a nagyobb áramlást a concomittans vénákban, illetve azonosítani az anasztomózis elégtelenséget (Selber és mtsai, 2013). Továbbá a Lézer Doppler Flowmetria, Intravitális Videomikroszkópia technikák a kontrasztos ultrahang technikák mellett hasznos információt nyújthatnak a lebenyek vérkeringéséről (Geis és mtsai, 2016; Jung és mtsai, 2013; Wallmichrath és mtsai, 2015). A Lézer Doppler Flowmetria a kapilláris áramlást jellemzi azáltal, hogy a vörösvérsejtekről visszaverődő lézerefény elmozdulását méri. Számos klinikai tanulmány igazolta a hasznosságát a lebenyes rekonstrukciók során, mely által megnyílik a korai beavatkozás lehetősége a klinikus számára, hogy a lebeny esetleges elhalását megelőzze (Smit, 2010). Ebből a szempontból az intra- és postoperatív monitorizálásnak kiemelkedő jelentősége van. Korábbi állatkísérletes modellek igazolták, hogy ez a módszer alkalmas a postoperatív komplikációk követésére.

A bőr igen jól tolerálja az ischaemiás periódust. Kísérletünk során egy rövid, 1 órás ischaemiás periódust választottunk. Más tanulmányok lényegesen hosszabb, 4-8 órán keresztül tartó ischaemiás időt alkalmaztak (Ballestín és mtsai, 2018). Fontos kiemelni, hogy a különböző szövetek ischaemia-toleranciája eltérő. Az általunk alkalmazott modellben a lágýeklebenyt ellátó ér endothel rétege rövidebb toleranciával bír az ischaemiával szemben. Kísérletünk során eltéréseket találtunk a Lézer Doppler adatok elemzése során, mely arra utal, hogy még egy 1 órás ischaemia is befolyásolja (rontja) a lebeny vérellátását.

A szövettani vizsgálat során talált eltérések (hypertrophizált inguinalis emlőmirigyek a subcutan rétegben) rámutatnak az időfaktor fontosságára: az ischaemiás periódus lerövidítése létfontosságú a postoperatív komplikációk esélyének csökkentése szempontjából. Kísérletünk során hím patkányokat használtunk. A nőtény patkányokkal szemben a hím patkányok emlőmirigyei dominánsan lobuloalveolarisak és alacsonyabb ductus-számmal, de nagyobb számú alveolussal rendelkeznek, amelyeknél gyakoribb a ductalis és alveolaris epithelialis apoptózis (Lucas és mtsai, 2007; Wang és mtsai, 2006). Ismert, hogy a sejtekben és a

szövetekben a hypoxia hatásai a hypoxia-indukálta faktor  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) által szabályozottak. Normoxia esetében ezen heterodimér transzkripciós faktor alfa egysége csökkent számban van jelen, míg a hypoxia stabilizálja a HIF- $1\alpha$ -t. Az emlőmirigyekben a HIF- $1\alpha$  stimulálja a glükóz felvételt a GLUT1 mechanizmuson keresztül, fokozza az anaerob glikolízist, az angiogenezist a VEGF fokozott expressziója által, továbbá fokozza az emlőmirigy fejlődését és a laktációt is.

Számos gyógyszer került kísérletes körülmények között kipróbálásra a lebeny-ischaemia megelőzésére. Park és mtsai közleményükben arról írnak, hogy a preoperatív alkalmazott Botulinum toxin emelheti a lebeny érnélében a véráramlást (áramlási sebességet), ezáltal csökkentheti az ér eredetű lebenykárosodást (Park és mtsai, 2014). Sen és mtsai. omeprazolt használtak kísérletük során és azt találták, hogy a lebenyműtétek során a gastrin koncentrációjának emelkedése javította a lebenyek túlélését (Sen és mtsai, 2019). Wallmichrath és mtsai. bemutatták, hogy a heparin és rekombináns szöveti plazminogén aktivátor védő hatást fejthet ki a lebeny keringési elégtelenséggel szemben a patkányoknál végzett adipocután szabadlebenyek esetében (Wallmichrath és mtsai, 2015). Uslu kísérletes modellben a dipiridamol antiaggregatio által okozott előnyös hatását igazolta a lebeny túlélés szempontjából (Uslu és mtsai, 2020), Ersan és mtsai. a taurin antioxidáns hatása általi előnyös hatásról számoltak be, mely csökkentette a fellépő lebeny necrosist (Ersan és mtsai, 2023).

Farmakológiai intervenció mellett számos további technika áll(hat) a sebész rendelkezésére ischaemia-prekondicionálás terén, amellyel számos tanulmány foglalkozik (Koh és mtsai, 2016; Dogan és mtsai, 2015; Rhodius és mtsai, 2018; Xiao és mtsai, 2022; Akcal és mtsai, 2016; Matsumura és mtsai, 2001). A prekondicionálási eljárások lényege, hogy a lebenyt ellátó érnélben művileg, esetenként repetitíve előidézett ischaemia növeli az I/R károsodásokkal szembeni toleranciát a szövetek alkalmazkodása által. Ez utóbbi háttérben számos mechanizmus állhat (pl. csökkenő proinflammatorikus cytokin koncentráció, vasodilatációt okozó ágensek emelkedő száma, endothel remodeláció) (Lee, 2022). Az ischaemiás idő minimalizálása, a megfelelő műtéttechnika alkalmazása mellett ezen additív prekondicionálási eljárások és gyógyszeres kezelések tovább csökkenthetik a lebenyes eljárások szövődmény arányát.

Patkánymodellünkben a mikrokeringési és felületi hőmérsékleti mérések mellett micro-rheologiai paramétereket is vizsgáltunk. Azt feltételeztük, hogy a micro-rheologiai vizsgálatok informatívak lehetnek a tekintetben, hogy jobban megértsük a lebenyek hypoperfúziójának és/vagy ischaemia-reperfúziós károsodásának patofiziológiáját. Nagyszámú lebenyes patkánymodell létezik, amelyek alkalmasak gyakorlati és kísérleti célokra egyaránt a lebenyek vizsgálatára (Cooley és mtsai, 1995; Petry és mtsai, 1984; Tilgner és mtsai, 1988; Zhang és

mtsai, 2001). Kísérletünkben az adipocutan lágyéklebenyt vizsgáltuk meg, amely vérellátását az a. és v. epigastrica inferior superficialisból kapja (Zhang és mtsai, 2001).

Az akut fázis reakció haematologiai és haemorheologiai jelei megfigyelhetőek voltak mindkét csoportban, de dinamikájuk és mértékük eltérő volt. Az anesztézia, immobilizáció, a szövet preparálása és a sebgyógyulás mindegyike hozzájárul az akut fázis reakció kialakulásához. A gyulladós reakciók tekintetében fontos megjegyezni, hogy mindegyik állat esetében a kb. 21-22 cm összhosszúságú sebvonal még a gyógyulás fázisában volt (két ellipszoid lebeny, kb. 10,8 cm körfogattal oldalanként). Az ischaemia által érintett lebenyek nagyobb gyulladós reakciót váltottak ki, mely a haematologiai és micro-rheologiai változásokban is megmutatkozott; aktivált leukocyták, akut fázis reakció, amelyek ismerten befolyásolják a vörösvérsejt deformabilitást, továbbá a vörösvérsejt aggregatiót (Anaya-Prado és mtsai, 2002; Baskurt, 2007; Eltzhig és mtsai, 2011; Tamás és mtsai, 2010).

Egy korábbi kutyákon végzett tanulmányban kimutatták, hogy a latissimus dorsi myocutan lebeny esetében alkalmazott 1 órás ischaemia szignifikánsan emelte a vörösvérsejt aggregatiót és a haematokrit értéket az első órában (Tamás és mtsai, 2010). Ezek az elváltozások nem voltak megfigyelhetőek a lebeny-ischaemia nélküli állatokból vett vérmintákban. Az eredmények megmutatták továbbá, hogy a TBARS és a GSH koncentráció változása jól korrelált az oxidatív károsodással a reperfusio folyamata során (előbbieket lipidperoxidáció degradációs termékek, utóbbi a sejtekben fellelhető egyik legfontosabb alacsony molekulású antioxidáns). A 7. postoperatív napra az I/R lebenyek makroszkóposan induráltak voltak, szemben a kontroll állatok intakt lebenyeivel (Tamás és mtsai, 2010).

Klarik és mtsai. patkánymodellükben vizsgálták a haemorheologiai (vörösvérsejt deformabilitás és aggregatio) és mikrokeringési (Lézer Doppler Flowmetria) változásokat kétórás ischaemiát követően latissimus dorsi – cutan maximus musclocutan lebeny esetében (Klarik és mtsai, 2015). Azt találták egyéb nem specifikus akut fázis által kiváltott micro-rheologiai változások mellett, hogy az I/R a mikrokeringési paraméterek romlását eredményezte. A mikrokeringési paraméterek követése létfontosságúnak bizonyult a postoperatív komplikációk, úgymint a trombózis és következményes lebenyelhalás előjelzésében (Klarik és mtsai, 2015).

Ezen kutatási eredmények jól mutatják, hogy az ischaemia-reperfusio másként hat a különböző típusú lebenyekre. Ez elsősorban a szövetek eltérő ischaemiával szembeni toleranciájával magyarázható. A micro-rheologiai paraméterek szintén hasznos információt nyújtanak a lebenyes kísérletek során. Az intraoperatív alkalmazott Lézer Doppler mérés

informatív lehet a postoperatív komplikációk előjelzésében, úgymint a trombózis, vagy necrosis.

Kísérletünk során lebeny elégtelenséggel is szembesültünk. A 13. számú kísérleti állat esetében bekövetkezett egyoldali necrosis hátterében trombózis állhatott, mely a korai postoperatív időszakban a lebeny érnélének torziója által következhetett be (O'Brien és mtsai, 1987). Érdekes módon ezen állat a kontroll csoportba tartozott, ahol nem alkalmaztunk mikrovaskuláris klipet, nem volt indukált ischaemia. Azt feltételezzük, hogy a repozíció során következhetett be az érnél torziója, vagy megtöretése. A laborparaméterek a makroszkóposan megfigyelhető folyamattal (gyulladás, marginális, majd kiterjedt necrosis, lelködő nekrotikus szövet, illetve granuláció) párhuzamosan változtak. Ezen eredmények a gyulladásos reakciókkal magyarázhatók, amely során a necrosis feloldódása volt látható a megfigyelési időszak alatt.

A lebenyes szövetpótlás a plasztikai rekonstruktív sebészetben az egyik leggyakrabban végzett beavatkozás. A lebenyek életképességét számos tényező határozza meg. Tekintettel arra, hogy a lebenyképzés során, annak természetéből fakadóan romlik a mobilizált szövetek keringése, a sebésznek minden tőle telhetőt meg kell tennie, hogy optimális lebeny túlélést és sebgyógyulást érjen el. Ehhez megfelelő műtéti tervezésre, precíz műtéti technikára, és adekvát posztoperatív ellátásra van szükség.

A lebenyképzés során fontos szerepe van a kellő anatómiai ismereteknek. Az angioszómák és perforoszómák figyelembevételével történő lebeny-tervezés a sikeres rekonstrukció alapfeltétele az érnélés lebenyek esetében (Saint-Cyr és mtsai, 2009). Ismert, hogy a lebenyek különböző területein a perfúzió nagy variabilitást mutat (Pignatti és mtsai, 2020; Park és mtsai, 2022). Kísérletünk során a mikrokeringést a lebenyek különböző területein (proximalis, centrális, distalis) mértük. Az ellátó érhez mért távolság függvényében eltérő BFU értékeket kaptunk. Ez jól mutatja, hogy a megfelelő lebeny konfiguráció (hossz-szélességi arány, érnélőtől mért távolság az anatómiai lokalizáció függvényében) és vérrellátás kialakításának a lebeny-tervezésben és ezáltal a műtét sikerességében nagy szerepe van.

A lebenyek postoperatív követésére alkalmas számos vizsgálómódszer került ismertetésre az előbbieken (Chao és mtsai, 2013). A sokféle vizsgálómódszer ellenére továbbra sincs olyan gold standard eljárás, mely teljes biztonsággal tudna információt adni a lebeny vitalitásáról.

Tushar és munkatársai kísérletük során arra a következtetésre jutottak, hogy intraoperatív végzett fluoreszcens festék használatával a lebeny vitalitása pontosabban meghatározható, mintha csak a vitalitás klinikai jeleit vizsgálnánk (pozitív prediktív érték

99.03%, szemben a klinikum alapján meghatározott vitalitás 95.7% értékével (Tushar és mtsai, 2022). Ez jól mutatja, hogy az additív vizsgálómódszereknek nagy haszna lehet a klinikumban.

A műszeres vizsgálómódszerek mellett – ahogy vizsgálatunkból is látszik – vérvételből meghatározott paraméterek is fontos információt nyújthatnak a lebenyek vitalitásáról, az ischaemia folyamatáról. Nemcsak micro-rheologiai paraméterek, hanem más biomarkerek is jelezhetnek lebenyekkel kapcsolatos szövődményeket. Livaoglu és mtsai. nyulakon végzett kutatásuk során az ischaemia és ischaemia által módosult albumin (IMA) szintje közötti összefüggést vizsgálták meg izomlebenyek esetében. Egyenes hasizom lebenyt vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy az IMA, mint biokémiai marker követése alkalmas az ischaemiás folyamatok jelzésére izomlebeny alkalmazása során (Livaoglu és mtsai, 2011). Az IMA egyéb más ischaemiás betegségek során is jól követhető biomarker.

Függetlenül a vizsgálómódszerek működési mechanizmusától elmondható, hogy kiegészítő információval szolgálnak a sebész számára a lebeny életképességét illetően. A módszer megválasztásánál számos tényezőt kell a sebésznek számításba venni: költség, mérési pontosság, az adatok interpretálási lehetősége, a mérés invazivitása, továbbá a mérés műszer és személyi igénye. Kísérleteink során Lézer Doppler Flowmetriát, mikro-makrokeringési és rheologiai paramétereket is vizsgáltunk. Úgy találtuk, hogy a LD eszköz intra- és postoperatív vitalitás meghatározásra is alkalmas, és előjelezheti a komplikációkat esetlegesen még a klinikai tünetek jelentkezése előtt. Az eszköz kifejezett előnye, hogy működtetése nem igényli fogyóeszköz használatát, így egyszeri beruházást követően számottevő fenntartási költségek nélkül használható. Megfelelően felhelyezett szenzor esetében szakképzett ápoló személyzetre bízható a kezelése és az adatok rögzítése, így a keringési zavarok a hospitalizált betegek esetében időben felismerhetőek. A micro-rheologiai paraméterek ismertén jól jelzik a lokális és globális keringési zavarokat. Mindezek miatt fontos kiegészítő információt nyújthatnak a sebész számára a rekonstrukciós sebészetben. A fent ismertetett módszerek klinikai gyakorlatba való bevezetésének igénye indokolja az állatkísérletek folytatását.

## 7. Főbb eredmények és következtetések

1. Egy könnyen kivitelezhető, jól reprodukálható bilaterális adipocutan érnyeles lebeny modellt alakítottunk ki patkányokon, amely jól modellezi a klinikumban is alkalmazott érnyeles lebenyek viselkedését, alkalmas az ischaemia-reperfusio okozta károsodások és a sebgyógyulást befolyásoló más tényezők követéses vizsgálatára.
2. A Lézer Doppler szöveti áramlásmérővel monitorozott mikrokeringési paraméterek már 1 órás ischaemiás periódust követő reperfusio során is jelezték a szöveti perfusio romlását. A sebgyógyulás különbségei a kontroll és az ischaemia-reperfusio csoportok között jól követhetőek voltak a lokális bőrhőmérséklet és a microcirculációs paraméterek vizsgálatával. A Laser Doppler szöveti áramlásmérés érzékenyen jelezte a lebeny necrosis kialakulásának kezdetét is a szövődményes esetben.
3. A korai postoperatív időszakban a lebenyek sebgyógyulása során a micro-rheológiai paraméterek változást mutattak (romló vörösvérsejt deformabilitás, fokozódó vörösvérsejt aggregatio). Az ischaemia-reperfusio a 3. és 5. postoperatív napra erősítette fel ezeket az eltéréseket. A szövődményes lebeny necrosis esetében e paraméterek romlása kifejezettebb mértékű volt.
4. A szövettani vizsgálatok során az I/R csoport egyes eseteiben hypertrophizált subcutan emlőmirigyeket találtunk, feltételezhetően a hypoxia indukálta transzkripciós faktorok hatása által. Ezen elváltozások is felhívják a figyelmet az ischaemiás idő minimalizálásának jelentőségére.

## 8. Összefoglalás

A lebenyes rekonstrukciók gyakran alkalmazott technikák mély, illetve kiterjedt lágyszöveti defektusok fedésére. A lebeny életképessége kulcsfontosságú a rekonstrukció sikeressége céljából. A lebeny vitalitás megállapításának leggyakrabban alkalmazott módszere a fizikális jelek vizsgálata, úgy, mint hőmérséklet, tapintat, oedema, szín, vagy a kapilláris újratelődés. Bár ezek a jelek fontos információt nyújtanak a sebész számára, sokszor már akkor jelentkeznek, amikor a háttérben irreverzibilis elváltozások következtek be, pl. artériás/vénás trombózis. Kutatásunk során célunk a lebenyek életképességének vizsgálata volt mikrokeringési és micro-rheológiai paraméterek rögzítésével annak megállapítására, hogy alkalmasak-e a lebenyek vitalitásának követésére, illetve szövődmény előjelzésére.

Wistar patkányokat vizsgáltunk, melyeknél adipocutan lágýklebenyt képeztünk. A kontroll csoportban a lebenyeket kipreparáltuk, megemeltük, majd ezt követően a lebenyeket repozicionáltuk és suturáztuk. Az I/R csoportban a lebenyek megemelését követően az ellátó eret 1 órán keresztül leszorítottuk, majd ezt követően a klippeket felengedtük, és a lebenyeket repozicionálva suturáztuk. A lebenyek három régiójában (cranialis, centralis, caudalis) bőrhőmérsékletet mértünk és microcirculációs értékeket (blood flux unit, BFU) monitoroztunk a műtét előtt, a preparálás végén, az ischaemia után, a műtét végén, valamint az 1., 3., 5., 7. és 14. postoperatív (p.o.) napon. Emellett micro-rheológiai paramétereket is vizsgáltunk a lateralis farokvénából vett vérmintákból az műtét előtt, valamint az 1., 3., 5., 7. és 14. p.o. napon (haematológiai paraméterek, vörösvérsejt aggregatio és deformabilitás).

Nem találtunk szignifikáns különbséget a bőrhőmérsékleti adatok tekintetében a különböző lebeny régiók között. A BFU értékek mindkét csoport tekintetében alacsonyabbak voltak az alap értékekhez mérten a műtét során, illetve közvetlenül a műtétet követően. A korai postoperatív időszakban a BFU értékek az I/R csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoporthoz viszonyítva. Egy szövődményes esetben a Laser Doppler szöveti áramlásmérés jól tükrözte és előre jelezte a p.o. komplikációt (necrosis). Általánosságban emelkedett vörösvérsejt aggregatiót észleltünk az 1. és 3. postoperatív napokon. Az 5. postoperatív napot követően a vörösvérsejt aggregatio csökkenését észleltük. A vörösvérsejt deformabilitás romlását észleltük az 1-3. postoperatív napokon, mely az I/R csoportban kifejezettebb volt.

Összefoglalva, egy órás ischaemia esetében – amely nem feltétlenül eredményez szövetelhalást – is megfigyelhetőek voltak a mikrokeringési és micro-rheológiai paraméterek eltérései. Ezen értékek követése fontos információt nyújt a lebenyek vitalitásáról. Akár több paramétert együttesen vizsgálva, akár egyes módszereket alkalmazva prediktív értékkel bírhatnak a vitalitás tekintetében. Jelen modell alkalmas lehet további lebeny-vitalitást ellenőrző módszerek vizsgálatára.

## Summary

Flap reconstruction is a commonly used method to cover large and/or deep soft tissue defects. Flap viability is the crucial factor for a successful reconstruction. The vitality of the flap can be evaluated using different methods. The commonly used method is looking at the physical signs, for example: color, temperature, oedema or capillary refill time. Although the macroscopic signs give very important information for the surgeon, the visible signs of a flap circulatory failure often can be seen after irreversible changes have occurred (e. arterial/venous thrombosis). During our research our aim was to determine flap viability by measuring micro-circulatory and micro-rheological parameters to evaluate how they follow the circulatory changes of the flap and to see if they are capable of predicting flap failure (disturbance of circulation).

Adipocutaneous inguinal flaps of Whistar rats have been created and were divided into two groups. The flaps of the control group were only elevated and sutured, whereas in the ischaemia-reperfusion (I/R) group the flaps were elevated and the supplying vessel was clamped for one hour. After the ischemic time the flaps were repositioned and sutured. We monitored temperature and micro-circulatory data (BFU-Blood Flux Unit) on the flap's proximal, central and distal areas before the surgery, after the preparation, after the ischemic time, at the end of the operation and during the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> postoperative days. Also, micro-rheological parameters were measured using blood samples from the tail-vein of the rats (hematological parameters, red blood cell deformability and aggregation) before the surgery and on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> postoperative days.

We have not found significant differences in the temperature data regarding the flap regions. The BFU values were decreased in both groups compared to base values at the end of the preparations and after the surgery. In the early postoperative period, the BFU values in the I/R group were significantly lower compared to the control group. Generally, we saw elevated red blood cell aggregation between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> postoperative days, after the 5<sup>th</sup> day we saw decrease in the aggregation. Red blood cell deformability values showed worsened deformability during the 1<sup>st</sup> - 3<sup>rd</sup> postoperative days, especially in the I/R group.

Our study concluded that even a short time ischemia – that does not necessarily cause flap necrosis – causes alterations in microcirculatory and micro-rheological parameters. Following these parameters give important information about flap viability. Either by examining several parameters together or by applying a single method, they can have a predictive value in terms of vitality. The present model may be suitable for the examination of further flap monitoring methods.

## 9. Irodalomjegyzék

### 9.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Abe Y., Hashimoto I., Goishi K., Kashiwagi K., Yamano M., Nakanishi H. Transcutaneous pCO<sub>2</sub> measurement at low temperature for reliable and continuous free flap monitoring: experimental and clinical study. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2023;1(2):1-8.
2. Akcal A., Sirvan S.S., Karsidag S., Gorgulu T., Akcal M.A., Ozagari A., Tatlıdede S. Combination of ischemic preconditioning and postconditioning can minimise skin flap loss: experimental study. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 2016;50(4):233-238.
3. Al-Benna S., Bruce-Chwatt A., Gohritz A. The origins of modern plastic surgery. *J. Plast. Reconstr. Aesth. Surg.* 2020;73(11):2086-2102.
4. Algoet M., Janssens S., Himmelreich U., Gsell W., Pusovnik M., Eynde J.F., Oosterlinck W. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2023;33(6):357-366.
5. Anaya-Prado R., Toledo-Pereyra L.H., Lentsch A.B., Ward P.A. Ischemia/reperfusion injury, *J. Surg. Res.* 2002;105(2):248-258.
6. Apichartpiyakul P., Shinlapawittayatorn K., Rerkasem K., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Mechanisms and interventions on acute lower limb ischemia/reperfusion injury: A review and insights from cell to clinical investigations. *Ann. Vasc. Surg.* 2022;86:452-481.
7. Baker S.R. *Local Flaps in Facial Reconstruction*, 4th Edition. Elsevier, 2022.
8. Ballestin A., Casado J.G., Abellán E., Vela F.J., Álvarez V., Usón A., López E., Mariano F., Blázquez R., Sánchez-Margallo F.M. Ischemia-reperfusion injury in a rat microvascular skin free flap model: a histological, genetic and blood flow study. *13(12):e0209624*
9. Baskurt O.K. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*, IOS Press, 2007
10. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003;29:435-450.
11. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;53(1-2):23-37.
12. Baskurt O.K., Temiz A., Meiselman H.J. Red blood cell aggregation in experimental sepsis. *J. Lab. Clin. Med.* 1997;130(2):183-190.

13. Baskurt, O.K., Hardeman, M.R., Uyklu, M., Ulker, P., Cengiz, M., Nemeth, N., Meiselman, H.J. Parametrization of red blood cell elongation index-shear stress curves obtained by ektacytometry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009;69(7):777-788.
14. Beyersdorf F. Ischemia reperfusion injury in cardiac surgery. Landes Bioscience. 2001
15. Boretto J.G., De Cicco F.L. Fasciocutaneous flaps. Treasure Island (FL), Statpearls Publishing, 2024
16. Brown J.S., Devine J.C., Magennis P., Sillifant P., Rogers S.N., Vaughan E.D. Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer. *Brit. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003;41(1):16-20.
17. Buck D.W. Review of Plastic Surgery, Elsevier, 2016
18. Burns A.T., Davies D.R., McLaren A.J., Cerundolo L., Morris P.J., Fuggle S.V. Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts *Transplantation.* 1998;66(7):872-876.
19. Byung C. C., Shin D.S., Byun J.S., Park J.W., Baik B.S. Monitoring flap for buried free tissue transfer: its importance and reliability. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002;110(5):1249-1258.
20. Casal D., Pais D., Iria I., Videira P.A., Mota-Silva E., Alves S., Mascarenhas-Lemos L., Pen C., Vassilenko V., Goyri-O'Neill J. Blood supply to the integument of the abdomen of the rat: A surgical perspective. *Plast. Reconstr. Surg. Global Open* 2017;5(9):e1454.
21. Chad M., Ooi A.S.H., Inbal A., Chang D.W. Implantable Doppler monitoring of buried free flaps during vascularized lymph node transfer. *J. Surg. Oncol.* 2017;116(3):371-377.
22. Chandra R., Agarwal R., Agarwal D. Redefining plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2016;4(5):e706.
23. Chao A.H., Meyerson J., Povolski S.P., Kocak E. A review of devices used in the monitoring of microvascular free tissue transfers. *Expert Rev. Med. Devices.* 2013;10(5):649-660.
24. Chu E.A., Byrne P.J., Odland R.M., Goding G.S. Skin flap physiology and wound healing. In: Flint P.W., Cummings C.W. (eds) *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, Fifth ed., Mosby/Elsevier, Philadelphia, 2010. p. 1063.
25. Chung K.C. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, Wolters Kluwer, 2014
26. Cooley B.C., Werker P.M. Review article of rat muscle and myocutaneous flap models. *J. Reconstr. Microsurg.* 1995;11(1):83-85.
27. Cormack G.C., Lamberty B.G. A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *Br. J. Plast. Surg.* 1984;37(1):80-87.

28. Daniel R.K., Taylor G.I. Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses. A clinical technique. *Plast. Reconstr. Surg.* 1973;52(2):111-117.
29. Davis J.S. Plastic Surgery in World War I and in World War II. *Ann. Surg.* 1946;123:610-621.
30. Davison S.P., Kessler C.M., Al-Attar A. Microvascular free flap failure caused by unrecognized hypercoagulability. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009;124(2):490-495.
31. Dogan F., Ozyazgan I. Flap preconditioning by electrical stimulation as an alternative to surgical delay: Experimental study. *Ann. Plast. Surg.* 2015;75(5):560-564.
32. Donner M., Mills P., Stoltz J.F. Influence of plasma proteins on erythrocyte aggregation. *Clin. Hemorheol.* 1989;9:715-721.
33. Driessen C., Arnardottir T.H., Lorenzo A.R., Mani M.R. How should indocyanine green dye angiography be assessed to best predict mastectomy skin flap necrosis? A systematic review. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2020;73(6):1031-1042.
34. Ehrly A.M. *Therapeutic Hemorheology.* Springer-Verlag Berlin, 1991
35. Eksiizmir G., Toker G.T., Ozgur E., Tarhan S. Hemodynamic changes in paramedian forehead flap. *J. Craniofac. Surg.* 2018;29(1):159-162.
36. Elsurer C., Onal M., Selimoglu N., Erdur O., Yilmaz M., Erdogan E., Kal O., Celik J.B., Onal O. Postconditioning ozone alleviates ischemia-reperfusion injury and enhances flap endurance in rats. *J. Invest. Surg.* 2020;33(1):15-24.
37. Eltzschig H.K., Eckle T. Ischaemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nat. Med.* 2011;17(11):1391-1401.
38. Ersan M., Kaya B., Özdemir A., Isik Z., Tunc A.S., Mamuk S., Durdurur A., Gultan S.M., Ergun H. The effect of taurine on flap perfusion and viability in random pattern flaps in rats. *Injury* 2023;54(7):110791.
39. Eun H.C. Evaluation of skin blood flow by Laser Doppler Flowmetry. *Clin. Dermatol.* 1995;13(4):337-347.
40. Fang F., Chung K.C. An evolutionary perspective on the history of flap reconstruction in the upper extremity. *Hand Clin.* 2014;30(2):109-222.
41. Francis A., Baynosa R. Ischaemia Reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb. Med.* 2017;47(2):110-117.
42. Gazyakan E., Huang-Kai K., Ming-Huei C., Holger E. Laser Doppler to differentiate between arterial from venous occlusion in free tissue transfer. *Plast. Surg. (Oakv.)* 2019;27(4):297-304.

43. Geis S., Prantl L., Schoeneich M., Lamby P., Klein S., Dolderer J., Mueller S., Jung E.M. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) - an unique monitoring technique to assess microvascularization after buried flap transplantation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016;62(3):205-214.
44. Giele H. *Oxford Specialist Handbook in Plastic Surgery*, Oxford, 2008
45. Grover R., Sanders R. *Plastic Surgery*. *BMJ*. 1998;317(7155):397–400.
46. Hallock G.G. Acoustic Doppler Sonography, Color Duplex Ultrasound, and Laser Doppler Flowmetry as Tools for Successful Autologous Breast Reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 2011;38(2):203-211.
47. Hardeman M.R., Goedhart P.T., Shin S. Methods in hemorheology. In: Baskurt O.K., Hardeman M.R., Rampling M.W., Meiselman H.J. *Handbook of Hemorheology and Haemodynamics*, 2007, Amsterdam, The Netherlands, IOS Press, pp. 242-266.
48. Hartert H.H., Copley A.L. *Theoretical and clinical hemorheology*. Springer-Verlag Berlin, 1969
49. Hjortdal V.E., Sinclair T., Kerrigan C.L., Solymoss S. Arterial ischaemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;93(2):375-385.
50. Hochmuth R.M., Waugh R.E. Erythrocyte membrane elasticity and viscosity. *Annu Rev. Physiol.* 1987;49:209-219.
51. Hosseini S.M. Feng J.J. How malaria parasites reduce the deformability of infected red blood cells. *Biophys. J.* 2012;103(1):1-10.
52. Issing W.J., Naumann C. Evaluation of pedicled skin flap viability by pH, temperature and fluorescein: an experimental study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 1996;24(5):305-309.
53. Janis J. *Essentials of Plastic Surgery*. Thieme, 2022
54. Jean-Feng L. Vasoactive prostaglandins in the impending no-reflow state. Evidence for a primary disturbance in microvascular tone. *Plast. Reconstr. Surg.* 1988;81(5):755-767.
55. Jung F., Leithauser B., Landgraf H., Junger M., Franzeck U., Pries A., Sternitzky R., Franke R.P., Froconi S., Ehrly A.M. Laser doppler flux measurement for the assessment of cutaneous microcirculation – critical remarks. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;55(4):411-416.
56. Kerrigan C.L. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast. Reconstr. Surg.* 1983;72(6):766-777.
57. Kerrigan C.L., Zelt R.G., Thomson J.G., Diano E. The pig as an experimental animal in plastic surgery research for the study of skin flaps, myocutaneous flaps and fasciocutaneous flaps. *Lab. Anim. Sci.* 1986;36(4):408-412.

58. Khushbir B., Aggarwal S., Sharma V. Sushruta: Father of Plastic Surgery in Benares, *J. Med. Biogr.* 2019;27(1):2-3.
59. Kilic F., Eskitascioglu T., Aydin A., Cakici O.U. Ameliorating effects of beta-Glukan on epigastric artery island flap ischemia-reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 2021;261:282-292.
60. Kim J.H., Lee H., Lee B.K., Shin S. Influence of shear stress on erythrocyte aggregation *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016;62(2):165-171.
61. Klarik Z., Tamas R., Toth E., Kiss F., Kovacs E.L., Jackel 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.
62. Koh K.S., Park S.W., Oh T.S., Choi J.W. Flap preconditioning by pressure-controlled cupping in a rat model. *J. Surg. Res.* 2016;204(2):319-325.
63. Kohlert S., Quimby A.E., Saman M., Ducic Y. Postoperative free-flap monitoring techniques, *Semin. Plast. Surg.* 2019;33(1):13-16.
64. Kraemer R., Lorenzen J., Knobloch K., Papst S., Kabbani M., Koennecker S., Vogt P.M. Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assesment, *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2011;64(1):1353-1358.
65. Kroll S.S. Necrosis of abdominoplasty and other secondary flaps after TRAM flap breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;94(5):637-643.
66. Kusza K., Siemionow M. Is the knowledge on tissue microcirculation important for microsurgeon? *Microsurgery* 2011;31(7):572-579.
67. Leahy M.J. *Microcirculation imaging*, Wiley-Blackwell, 2012
68. Lee, J-H., You, H-J., Lee, T-Y., Kang, H.J. Current status of experimental animal skin flap models: Ischemic predonditioning and molecular factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):5234.
69. Livaoglu M., Arvas L., Karacal N., Mentese A., Karahan S.C., Sözen E. Relation between serum ischaemia modified albumin levels and rectus abdominis muscle flap viability, *J. Craniofac. Surg.* 2011;22(3):826-829.
70. Longo B., Pomahac B., Giacalone M., Cardillo M., Cervelli V. 18 years of face transplantation: Adverse outcomes and challenges. *J. Plast. Reconstr. Aesth. Surg.* 2023;87:187-199.
71. Losken A., Styblo T.M., Schaefer T.G., Carlson G.W. The use of fluorescein dye as a predictor of mastectomy skin flap viability following autologous tissue reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* 2008;61(1):24-29.

72. Lucas J.N., Rudmann D.G., Credille K.M., Irizarry A.R., Peter A., Snyder P.W. The rat mammary gland: morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics. *Toxicol. Pathol.* 2007;35(2):199-207.
73. Madl C. Koppensteiner R., Wendelin B., Effect of immunoglobulin administration on blood rheology in patients with septic shock. *Circ. Shock.* 1993;40(4):264-267.
74. Mathes S.J., Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast. Reconstr. Surg.* 1981;67(2):177-187.
75. Matsumoto N.M., Aoki M., Nakao J., Peng W.-X., Takami Y., Umezawa H., Akaishi S., Ohashi R., Naito Z., Ogawa R. Experimental rat skin flap model that distinguishes between venous congestion and arterial ischemia: the reverse u-shaped bipediced superficial inferior epigastric artery and venous system flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017;139(1):79-84.
76. Matsumura H., Yoshizawa N., Vedder N.B., Watanabe K. Preconditioning of the distal portion of a rat random-pattern skin flap. *Br. J. Plast. Surg.* 2001;54(1):58-61.
77. Meiselman H.J. Morphological determinants of red cell deformability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1981;156:27-34.
78. Meiselman H.J., Neu B., Rampling M.W., Baskurt O.K. RBC aggregation: laboratory data and models. *Indian J. Exp. Biol.* 2007;45(1):9-17.
79. Ménard S. An unknown renaissance of Portrait of Tagliacozzi (1545-1599), the founder of plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2019;7(1):e2006.
80. Miles D.A., Crosby N.L., Clapson J.B. The role of the venous system in the abdominal flap of the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;99(7):2030-2033.
81. Morales-Conde S., Licardie E., Alarcon I., Balla A. Indocyanine Green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cir. Esp. (Engl. Ed.)* 2022;100(9):534-554.
82. Mücke T., Fichter A.M., Schmidt L.H., Mitchell D.A., Wolff K.-D., Ritschl L.M. Indocyanine green videoangiography-assisted prediction of flap necrosis in the rat epigastric flap using the flow 800® tool. *Microsurgery* 2017;37(3):235-242.
83. Müller R., Musikic P. Hemorheology in surgery-a review. *Angiology.* 1987;38(8):581-592.
84. Nakajima H., Fujino T., Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Ann. Plast. Surg.* 1986;16(1):1-19.

85. Neligan P. Plastic Surgery. 6-volume set, 4th edition, Elsevier, 2017
86. Németh N. Haemorheologiai alapismeterek. Debreceni Egyetemi Kiadó, 2020. ISBN: 978 963 318 875 0
87. Németh N., Furka I., Mikó I. Hemorheological changes in ischemia-reperfusion: an overview on our experimental surgical data. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014;57(3):215-225.
88. Németh N., Szabó A. Microcirculation. In: *Advances in experimental surgery*, Volume 2, Nova Science Publishers, 317-357, 2017 ISBN: 978 153 612 773 7
89. Nesbit R. D. Random skin flaps. 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1284569>
90. O'Brien B. *Reconstructive microsurgery*. Churchill Livingstone, 1987
91. Oksar H.S., Coscunfirat O.K., Ozgentas H.E. Perforator-based flap in the rats: a new experimental model. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108(1):125-131.
92. Ozkan O., Koshima I., Gonda K. A supermicrosurgical flap model in the rat: a free true abdominal perforator flap with a short pedicle *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;117(2):479-485.
93. Pafitanis G., Raveendran M., Myers S., Ghanem A.M. Flowmetry evolution in microvascular surgery: A systematic review. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2017;70(9):1242-1251.
94. Park B.Y., Kim H.K., Kim W.S., Bae T.H. The effect of botulinum toxin B pretreatment to the blood flow in the microvascular anastomosis *Ann. Plast. Surg.* 2014;72(2):214-219.
95. Park D.H., Hwang J.W., Jang K.S., Han D.G., Ahn K.Y., Baik B.S. Use of laser doppler flowmetry for estimation of the depth of burns. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;101(6):1516-1523.
96. Park J.W., Lee M.K., Woo K.J. Influence of vertical location and spacing of perforators on perfusion in deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction: quantitative analysis using indocyanine green angiography. *Gland. Surg.* 2022;11(12):1851-1863.
97. Park S.H., Eun S.-C., Kwon S.T. Hand transplantation: Current status and immunological obstacles. *Exp. Clin. Transplant.* 2019;17(1):97-104.
98. Parks D.A., Williams T.K., Beckman J.S. Conversion of xantin dehydrogenase to oxigenase in ischemic rat intestine: A reevaluation. *Am. J. Physiol.* 1988;254(5 Pt 1):G768-774.

99. Parrow N.L., Violet P.C., Tu H., Nichols J., Pittman C.A., Fitzhugh C., Flemming R.E., Mohandas N., Tisdale J.F., Levine M. Measuring deformability and red cell heterogeneity in blood by ektacytometry. *J. Vis. Exp.* 2018;(131):56910.
100. Patial T., Kaur A., Mittal R. Use of intra operative fluorescein dye for prediction of flap viability. *Pol. Przegl. Chir.* 2022;95(4):1-5.
101. Perng C.K., Ma H., Chiu Y.J., Lin P.H., Tsai C.H. Detection of free flap pedicle thrombosis by infrared surface temperature imaging. *J. Surg. Res.* 2018;229:169-176.
102. Petry J.J., Wortham K.A. The anatomy of the epigastric flap in the experimental rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 1984;74(3):410-413.
103. Pignatti M., Pinto V., Skogh A.C.D., Giorgini F.A., Cipriani R., Santis G.D., Hallock G.G. How to design and harvest a propeller flap. *Semin. Plast. Surg.* 2020;34(3):152-160.
104. Rabbani M.J., Bhati A.Z., Shahzad A. Flap monitoring using Thermal Imaging Camera: A contactless method. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2021;30(6):703-706.
105. Reece E., Ackah R. Hand transplantation: The benefits, risks, outcomes and the future. *Tex. Heart Inst. J.* 2019;46(1):63-64.
106. Reinhart W.H. [Hemorheology: blood flow hematology]. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1995; 125(9):387-395.
107. Rhodius P., Haddad A., Matsumine H., Sakthivel D., Ackermann M., Sinha I., Orgill D.P., Giatsidis D. Noninvasive flap preconditioning by foam-mediated external suction improves the survival of fasciocutaneous axial-pattern flaps in a type 2 diabetic murine model. *Plast. Reconstr. Surg.* 2018;142(6):872-883.
108. Saint-Cyr M., Wong C., Schaverien M., Mojallal A., Rohrich R.J. The perforasome theory: Vascular anatomy and clinical implications. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009;124(5):1529-1544.
109. Salgado C.J., Moran S.L., Mardini S. Flap monitoring and patient management. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009;124(6):295-302.
110. Santoni-Rugiu P., Sykes P.J. *A History of Plastic Surgery*, Springer, 2007
111. Schabauer A.M., Rooke T.W. Cutaneous laser doppler flowmetry: applications and findings. *Mayo Clin. Proc.* 1994;69(6):564-574.
112. Scharte M., Fink M.P. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit. Care Med.* 2003;31(12):S651-657.
113. Scholz T., Evans G.R. – Flap microcirculation: effects of tissue manipulation and in situ preparation during soft tissue harvest. *J. Reconstr. Microsurg.* 2008;24(4):277-283.

114. Selber J.C., Garvey P.B., Clemens M.W., Chang E.I., Zhang H., Hanasono M.M. A prospective study of transit-time flow volume measurement for intraoperative evaluation and optimization of free flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 2013;131(2):270-281.
115. Sen H., Oruc M., Isik V.M., Sadic M., Sayar H., Cetil R., Korkmaz M., Kocer U. The effect of omeprazole usage on the viability of random pattern skin flaps in rats. *Ann. Plast. Surg.* 2017;78(6):5-9.
116. Siemionow M., Arslan E. Ischemia reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery.* 2004;24(6):468-475.
117. Smit J.M., Zeebregts C.J., Acosta R., Werker P.M.N. Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010;125(1):177-185.
118. Steel B.J., Cope M.R. A brief history of vascularized free flap in the oral and maxillofacial region. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015;73(4):786e1-11.
119. Stoltz J.F. Hemorheology: Patophysiological significance. *Acta Med. Port.* 1985;6(7-8):S4-13.
120. Stuart J., Nash G.B. Red blood cell deformability and haematological disorders. *Blood Rev.* 1990;4(3):141-147.
121. Tamás R., Németh N., Bráth E., Sasvári M., Nyakas Cs., Debreczeni B., Mikó 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.
122. Tang J., Zhuang S. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury. *Clin. Sci. (London).* 2019;133(4):597-609.
123. Tasigiorgos S., Kollar B., Krezdorn N., Bueno E.M., Tullius S.G., Pomahac B. Face transplantation - Current status and future developments. *Transpl. Int.* 2018;31(7):677-688.
124. Taylor G.I., Minabe T. The angiosomes of the mammals and other vertebrates. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992;89(2):181-215.
125. Tenorio X., Mahajan A.L., Wettstein R., Harder Y., Pawlovski M., Pittet B. Early detection of flap failure using a new thermographic device. *J. Surg. Res.* 2009;151(1):15-21.
126. 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.

127. Tóth K., Juricskay I. Rheologiai alapfogalmak. In: Bernát S.I., Pongrácz E., A klinikai haemorheologia alapjai, Budapest, Kornétás Kiadó, pp. 13-24., 1999
128. Trignano E., Fallico N., Fiorot L., Bolletta A., Maffei M., Ciudad P., Maruccia M., Chen H.C., Campus G.V. Flap monitoring with continuous oxygen partial tension measurement in breast reconstructive surgery: A preliminary report. *Microsurgery*. 2018;38(4):402-406.
129. Tschumi C., Jafari S.M.S., Rothenberger J., Van de Ville D., Keel M., Krause F., Shafiqhi M. Post-operative monitoring of free muscle transfers by Laser Doppler imaging: A prospective study. *Microsurgery*. 2015;35(7):528-535.
130. Uslu A.B. Effect of dipyridamole on random pattern skin flap viability in rats. *J. Plast. Surg. Hand Surg*. 2020;54(4):240-247.
131. Vakharia K.T., Henstrom D., Lindsay R., Cunnane M.B., Cheney M., Hadlock T. Effective Monitoring of the Buried Free Flap in Facial Reanimation. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2012;146(3):372-376.
132. Van den Heuvel M.G.W. Review: Ischemia-Reperfusion injury in flap surgery. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. 2009;62(6):721-726.
133. Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res*. 2009;37(5):1528-1542.
134. Viallat A., Abkarian M. Red blood cell: From it's mechanics to it's motion in shear flow. *Int. J. Lab. Hematol*. 2014;36(3):237-243.
135. Wallmichrath J., Birk C., Baumeister R.G.H., Engelhardt T.O., Giunta R.E., Frick A. Examination of the protective effects of heparin and recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) in compromised adipocutaneous free flaps in the rat model using intravital video microscopy. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2015;59(3):185-195.
136. Wang W.Z. Investigation of reperfusion injury and ischemic preconditioning in microsurgery. *Microsurgery*. 2009;29(1):72-79.
137. Wang X.-J., Bartolucci-Page E., Fenton S.E., You L. Altered mammary gland development in male rats exposed to genistein and methoxychlor. *Toxicol. Sci*. 2006;91(1):93-103.
138. Xiao W., Ng S., Li H., Min P., Feng S., Su W., Zhang Y. An innovative and economical device for ischemic preconditioning of the forehead flap prior to pedicle division: A comparative study. *J. Reconstr. Microsurg*. 2022;38(9):703-710.
139. Yapca O.E., Borekci B., Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *Eurasion J. Med*. 2013;45(2):126-127.

140. Yellon D.M. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(11):1121-1135.
141. Yeoh M.S., Kim D.D., Ghali G.E. Fluorescence angiography in the assesment of flap perfusion and vitality. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2013;25(1):61-66.
142. Zenn M.R. Fluorescent Angiography. *Clin. Plast. Surg.* 2011;38(2):293-300.
143. Zhang F., Lineaweaver W.C., Kao S.D., Walker R., Tonken H.P. Manual of experimental muscle flap and organ transplantation models in the rat. *Microsurgery.* 1996;17:477-478.
144. Zhang F., Sones W.D., Lineaweaver W.C. Microsurgical flap models in the rat. *J. Reconstr. Microsurg.* 2001;17(3):211-221.
145. Zhang Q., Jia M., Wang Y., Wang Q., Wu J. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurochem. Res.* 2022;47(12):3525-3542.
146. Zhu C., Chen S., Chui C.H.-K., Tan B.-K., Liu Q. Early prediction of skin viability using visible diffuse reflectance spectroscopy and autofluorescence spectroscopy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014;134(2):240-247.
147. Zoltán J. A bőrátültetés atlasza. *Medicina*, 1984
148. Zoltán J. *Cicatrix Optima*, *Medicina*, 1974.

## 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/348/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Molnár Ábel

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Magyar, Z., **Molnár, Á.**, Nachmias, B. D., Mann, D., Somogyi, V., Mester, A., Pető, K., Németh, N.:  
Impact of groin flap ischemia-reperfusion on red blood cell micro-rheological parameters in a follow-up study on rats.  
*Clin. Hemorheol. Microcirc.* 79 (2), 245-255, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-170277>  
IF: 2.411
2. **Molnár, Á.**, Magyar, Z., Nachmias, B. D., Mann, D., Szabó, B., Tóth, L., Németh, N.: Effect of short-term ischemia on microcirculation and wound healing of adipocutaneous flaps in the rat.  
*Acta Cir. Bras.* 34 (12), 1-9, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865020190120000003>  
IF: 0.974

### További közlemények

3. Berhész, M., Németh, N., Pető, K., Deák, Á., Hajdu, E., **Molnár, Á.**, Árkosy, P., Szabó, J., Fülecsi, B.: Hemodynamic consequences of intravenously given E. coli suspension: observations in a fulminant sepsis model in pigs, a descriptive case-control study.  
*Eur. J. Med. Res.* 24 (1), 1-6, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-019-0372-y>  
IF: 1.826
4. Molnár, L., Németh, N., Berhész, M., Hajdu, E., Papp, L., **Molnár, Á.**, Szabó, J., Deák, Á., Fülecsi, B.: Assessment of cerebral circulation in a porcine model of intravenously given E. coli induced fulminant sepsis.  
*BMC Anesthesiol.* 17 (98), 1-9, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-017-0389-3DOI>  
IF: 1.788





5. Németh, N., Berhész, M., Kiss, F., Hajdu, E., Deák, Á., **Molnár, Á.**, Szabó, J., Fülesdi, B.: Early hemorheological changes in a porcine model of intravenously given E. coli induced fulminant sepsis.  
*Clin. Hemorheol. Microcirc.* 61 (3), 479-496, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-141914>  
IF: 1.815
6. Kiss, F., Molnár, L., Hajdu, E., Deák, Á., **Molnár, Á.**, Berhész, M., Szabó, J., Németh, N., Fülesdi, B.: Skin microcirculatory changes reflect early the circulatory deterioration in a fulminant sepsis model in the pig.  
*Acta Cir. Bras.* 30 (7), 470-477, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-865020150070000004>  
IF: 0.58

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,394**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3,385**

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

Debrecen, 2023.07.12.



## 10. Tárgyszavak

adipocutan lebeny

adipocutan flap

haemorheologia

hemorheology

ischaemia-reperfusio

ischemia-reperfusion

lágýéklebeny

groin flap

microcirculatio

microcirculation

mikrosebészet

microsurgery

rekonstrukciós sebészet

reconstructive surgery

sebgyógyulás

wound healing

## 11. Köszönetnyilvánítás

Kiemelt köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Németh Norbert Professzor Úrnak, aki a kezdetek óta szárnyai alá vett és támogatta a tudományos életben történő előre haladásomat. Az első pillanatban látta ambícióimat és rögtön teljes támogatását élvezhettem, amiért rendkívül hálás vagyok.

Köszönetemet szeretném kifejezni a Debreceni Egyetem Sebészeti Műtéttani Tanszék valamennyi munkatársának, akik befogadtak és már hallgató korom óta Kollégájként kezeltek. Nélkülük nem jöhetett volna létre a disszertációm.

A tanszéki munkatársak közül külön köszönetemet szeretném kifejezni a jelen kutatásban résztvevő kollégáknak: Dr. Magyar Zsuzsannának, Dr. Somogyi Viktóriának, Dr. Deák Ádámnak, továbbá Gödény Györgyné műtői asszisztensnek és Füzesi Róbert technikai munkatársnak.

Köszönöm az együttműködést azon kollégáimnak is, akik a kutatások során a társintézmények oldaláról csatlakoztak a közös munkához (DE ÁOK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Pathológiai Intézet, Élettani Intézet).

Köszönetemet szeretném kifejezni a Családomnak is karrierem támogatásában.

Végül, de nem utolsó sorban köszönettel tartozom munkahelyeimnek, a Bethesda Gyermekkorháznak, illetve a DE KK Bőrgyógyászati Klinikájának, amiért támogatták a tudományos irányban történő tevékenységeimet.

## 12. Függelék

**Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények másolatai**