

**REPERFÚZIÓS KÁROSODÁSOK VIZSGÁLATA  
ALSÓVÉGTAGI REVASZKULARIZÁCIÓS MŰTÉTEK  
SORÁN**

**DR. ARATÓ ENDRE**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Klinikai doktori iskola vezetője:  
Prof. Dr. Nagy Judit

Program és témavezető:  
Prof. Dr. Róth Erzsébet

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum, Sebészeti Tanszék,  
Baranya Megyei Kórház

Pécs

2006

## BEVEZETÉS

A perifériás ereken végzett keringésjavító műtétek során a beavatkozások idejére a végtagot kirekesztjük a keringésből. Az érpálya rekonstrukciója után az eddig iszkémiás szöveteket egy megnövekedett volumenű és nyomású keringés terheli meg, amely a kirekesztés idejétől, az elzáródás magasságától és a szövetek általános állapotától függően reperfüziós károsodást idézhet elő. Ezek a klinikai szinten kevésbé monitorozható folyamatok döntően befolyásolják a műtétek eredményeit és a posztoperatív időszak lefolyását, ezért a csökkentésükre, vagy mérséklésükre irányuló törekvések mindenképpen alapvető fontosságúak a sebészi kutatásokban.

A hevenyen elzáródott verőerek érsebészeti rekanalizációja mára gyakorlatilag megoldott, a keringés helyreállításáért azonban időnként nagy árat kell fizetni. Az iszkémia–reperfüzió (I/R) során kaszkádszerű patofiziológiai folyamatok sorozata indul el, melyek végül sejthalálhoz vezethetnek, veszélyeztetve az egész szervezet integritását. A kritikus idejű, jelentős akut iszkémiát a keringés helyreállítása után (pl. embolektomia) jelentős izomduzzanattól eredő subfascialis ödéma követheti, mely nagy megterhelést jelent a nyirokkeringésre is, és gyulladás esetén akár maradandó ödémával kell számolnunk. A reperfüzió során meglepő módon tovább károsodhatnak a még életben maradt sejtek, előáll az ún. „oxigén paradoxon”, melynek kialakításában az oxigéneredetű szabadgyökök jelentős szereppel bírnak. Az akut artériás történések vagy az érpálya hirtelen elzáródását, vagy vérzést okozhatnak, és a következményeik annál súlyosabbak, minél később kerülnek felismerésre és ellátásra. Az érpálya elzáródását és következményes iszkémiát okozhat embolia (trombus, tumor, zsír, idegentest), artériás trombózis (sztenotikus arteriopátia vagy trauma következtében alakul ki), arteriaspasmus, külső kompresszió (létrejöhethet anatómiai rendellenesség vagy trauma következtében).

## AZ ÉRTEKEZÉS CÉLKITŰZÉSEI

A verőereken végzett sebészeti beavatkozásokat követő iszkémiás-reperfüziós károsodások a szöveti iszkémia időtartamától, az érintett szövetek mennyiségétől, és a szervezet általános állapotától függően befolyásolják a műtéti szövődmények kockázatának kialakulását. Bár az elmúlt évtizedekben a műtéti technika igen jelentős fejlődésen ment keresztül, a fejlett ipari országokhoz hasonlóan a civilizációs betegségek (diabétesz, hipertónia, ateroszklerózis) incidenciájának exponenciális növekedése a hazai érsebészetet is egyre komolyabb kihívás elé állítja. A betegek alacsony prevenció-s compliancája miatt a már előrehaladott stádiumú betegek esetében a korszerű technikák mellett is a szövődmények gyakorisága növekszik. Vizsgálataink célkitűzése volt a revaszkularizációs műtétek során kialakuló reperfüziós károsodások jellegének, mértékének és karakterisztikájának pontos megfigyelése, antioxidáns kezeléssel ennek csökkentése, valamint a reperfüzió következményeként kialakult alsóvégtagi compartment szindróma konzervatív és sebészi kezelési stratégiájának meghatározása.

1. Tanulmányunk első részében **akut iszkémia (embólia, trombózis) miatt végzett perifériás revaszkularizációs műtéteket követő reperfúziós károsodásokat** vizsgáltuk. A reperfúziós sérülést a prooxidáns és az antioxidáns rendszerek meghatározásával, valamint a leukociták aktivációjának mértékével kívántuk jellemezni. Egyhetes posztoperatív követéssel mind a korai, mind a késői reperfúzió időszakának kórfolyamatait monitoroztuk. A vizsgálat célja a reperfúzió mechanizmusának megismerésével a magas rizikójú (hosszú iszkémiás idő) betegek optimális terápiájának, és obszervációjának megtervezése.

2. Munkánk második részében **az antioxidáns E-vitamin hatásait vizsgáltuk az elektív alsóvégtagi revaszkularizációs műtéteket követő reperfúziós folyamatokban.** Méréseinkkel arra kerestünk választ, hogy az E-vitamin milyen mértékben képes befolyásolni az iszkémia-reperfúziót követő intracelluláris oxidatív egyensúlyeltolódást, továbbá, hogy mennyiben képes csökkenteni, esetleg meggátolni a reperfúziót követő fehérvérsejt aktivációt és a következményes lokális gyulladásos folyamatokat.

3. Vizsgálataink harmadik részében alsóvégtagi rekanalizációs műtéten átesett, **fenyegető compartment szindróma** miatt obszervált betegek **esetében kívántunk terápiás és prognosztikai irányokat meghatározni a folyamatos fasciarekesz nyomás mérésével, és a szöveti oxigénszaturáció monitorizálásával.** Célunk volt a klinikai gyakorlatban korábban alkalmazott empirikus terápiás irányelvek mellett mért paramétereken alapuló (evidence based medicine) műtéti indikációs stratégia kidolgozása. Azokat a nyomás és szaturációs értékeket kívántuk megadni, melyek esetében a sebészi beavatkozás –fasciotómia– egyértelműen indokolttá válik, és a konzervatív terápia folytatása elégtelen a végtag megmentéséhez.

## **1. OXIDATÍV STRESSZ PARAMÉTEREK MONITOROZÁSA AKUT ALSÓVÉGTAGI REVASZKULARIZÁCIÓS MŰTÉTEK SORÁN**

### **VIZSGÁLT BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

A vizsgálatban résztvevő betegek a Baranya Megyei Kórház Sebészeti Tanszékén kerültek műtetre, a laboratóriumi méréseket a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Oktató és Kutató Intézetében végeztük.

Prospektív, randomizált tanulmányunkba 10 felnőtt, kritikus végtagiszkémia miatt alsóvégtagi revaszkularizációs műtéten átesett beteget vontunk be. A betegek átlagéletkora  $58,1 \pm 7,3$  év volt. Az iszkémia oka 8 esetben tiszta embólia (egy iliaca, egy aorto-biiliacalis, hat a femoralis superficialis-profunda oszlásban lévő embolus), egy esetben infrarenalis aorta aneurizma ruptura, egy esetben pedig femoralis szintű akut artériás trombózis volt.

Perifériás vérmintavétel történt a műtét előtt, majd a reperfúziót követően 2 és 24 óra múlva, valamint 1 hét után. A fehérvérsejtek szabadgyök termelését phorbol miristate acetáttal (PMA) indukáltuk és luminometriás módszerrel vizsgáltuk. Mértük az indukció és a szabadgyök termelés megindulása között eltelt időt, a szabadgyök termelés sebességét és a szabadgyök termelés fehérvérsejtszámra vonatkoztatott csúcsértékét. Meghatároztuk az antioxidáns enzimek közül a szuperoxid dizmutáz (SOD) enzim aktivitását és a redukált glutathion (GSH) koncentrációját. A lipidperoxidáció mértékét a malondialdehid (MDA)

mennyiségével jellemeztük. Az adhéziós molekulák expresszióját áramlási citometriás módszerrel határoztuk meg.

## EREDMÉNYEK

A fehérvérsejtek száma az egészséges csoportban  $6,5 \pm 0,34 \times 10^3$  volt, míg műtét előtt a beteg csoportban  $11,5 \pm 1,9 \times 10^3$  ( $p < 0,05$ ) és az egyhetes vizsgálati periódus alatt lényegesen nem változott. Az egységnyi fehérvérsejt számra korrigált szuperoxid produkció a műtétre váró és az egészséges csoportban szignifikáns különbséget mutatott (egészséges:  $10,85 \pm 2,64$  U/ $10^3$  sejt; műtétre váró:  $93,44 \pm 20,15$  U/ $10^3$ ,  $p < 0,01$ ). A beteg csoportban ez az érték az egy hetes megfigyelési idő alatt folyamatosan emelkedett. A PMA határára a szabadgyök produkció a beteg csoportban szignifikánsan rövidebb idő után indul meg ( $135 \pm 40,09$  sec), mint az egészséges csoportban ( $383,14 \pm 78,14$  sec,  $p < 0,01$ ) és ez az érték a korai reperfúzióban tovább rövidül. Ez a változás a műtét után 24 órával elérte a műtét előtti szintet, de szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott az egészséges csoportban mértnél.

A GSH és a thiol csoportok koncentrációjában a műtétre váró és az egészséges kontroll csoport között nem volt szignifikáns különbség. A reperfúzió korai szakaszában a GSH szignifikáns módon csökkent ( $p < 0,01$ ) és ezzel párhuzamosan csökkent az -SH csoportok mennyisége is. A SOD aktivitásban a két csoport között rendkívül nagy különbség mutatkozott (egészséges:  $894,34 \pm 86,85$  U/ml, beteg:  $415,43 \pm 75,22$  U/ml), és 24 óra múlva, még ehhez az igen alacsony értékhez képest is szignifikánsan tovább csökkent ( $p < 0,05$ ). Méréseink szerint ezek a változások egy hét múlva elérték a műtét előtti szintet, de ez a SOD esetében nem jelentette a kontroll értékhez történő visszatérést.

A membránkárosodást, lipidperoxidációt jelző malondialdehid plazmaszintjének értékei szignifikánsan emelkedtek a műtét után, a reperfúzió alatt, és ezek a magas értékek maradtak az egy hetes posztoperatív szak alatt. A plazma MPO szint szignifikánsan megemelkedik a műtétet követően, 24 óra múlva enyhe csökkenést mutat, majd a késői reperfúzióban ismét emelkedik. A granulociták CD 18 és CD 11a sejt felszíni adhéziós molekulák mennyiségének változása azt mutatja, hogy a kiindulási értékhez képest a műtét után 2 órával mindkét marker expressziója szignifikánsan csökkent, azonban a késői reperfúzió során fokozatos emelkedést mutattak, majd egy hét múlva mérsékelten meghaladták a műtét előtti értéket. Egészséges populációban (kontroll csoport) a granulociták CD11a és CD18 expressziója:  $172,5 \pm 29,3$  AU és  $306,7 \pm 90,2$  AU. A további vizsgált adhéziós molekulák (CD11, CD11b, CD18, CD49d, és CD97) mennyiségének változásai a megfigyelt periódusban eltéréseket nem mutattak.

## **2. AZ E-VITAMIN HATÁSA A VERŐEREKEN VÉGZETT MŰTÉTEKET KÖVETŐ ISZKÉMIÁS-REPERFÚZIÓS KÁROSODÁS MÉRTÉKÉRE**

### VIZSGÁLT BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Prospektív, randomizált vizsgálatunkba bevont betegeinknél angiográfiával és Doppler vizsgálattal igazolt krónikus obliteratív verőérbetegség, és következményes perifériás iszkémiá miatt alsóvégtagi revaszkularizációs műtétet végeztünk. A vizsgált betegeknél az érelzáródás az artéria femoralis superficialison volt, így minden beavatkozás során a végtag keringésének kirekesztése az artéria femoralis communis magasságában volt. A dizbáziás végtag vérellátását az intakt artéria profunda femoris biztosította. A műtét típusa minden

beteg esetében azonos volt (femoro-popliteális supragenuális műanyag graft áthidalás, illetve az AFS trombendarterektomiája), így az iszkémia időtartama ( $42,8 \pm 16,3$  perc), és az iszkémia által érintett szövetmennyiség minden esetben közel azonos volt. A tanulmányba csak azokat a betegeket vontuk be, akiknél trófikus zavart nem észleltünk, gyulladásos folyamatok nem zajlottak. Az E-vitaminnal kezelt betegeknek (1 csoport) a műtétet megelőző naptól a posztoperatív 7. napig per os  $1 \times 200$  mg E-vitamint adtunk. A második csoportba tartozó betegeknek nem adtunk E-vitamint, az alkalmazott műtét ugyanaz volt.

A mintavételi protokoll és a vizsgált paraméterek megegyeznek az előző fejezetével. Vizsgáltuk a fehérvérsejtek szabadgyök termelését, mértük az indukció és a szabadgyök termelés megindulása között eltelt időt, a szabadgyök termelés sebességét és a szabadgyök termelés fehérvérsejtszámra vonatkoztatott csúcsertékét. Meghatároztuk az antioxidáns enzimek közül a szuperoxid dizmutáz (SOD) enzim aktivitását és a redukált glutathion (GSH) koncentrációját. A lipidperoxidáció mértékét a malondialdehid (MDA) mennyiségével jellemeztük. A fehérvérsejt adhéziós molekulák expresszióját áramlási citometriás módszerrel határoztuk meg.

## EREDMÉNYEK

A fehérvérsejt szám az akut műtétek során minden vizsgált időpontban szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontroll csoportban mért, de szignifikánsan nem különbözik az elektív csoportban mért kiindulási értékektől. Így, a három csoportban tapasztalt funkcionális változások valószínűleg nem tekinthetők az eltérő fehérvérsejt szám következményeinek.

A PMA -val indukált szabadgyök produkció az elektív műtétnek kitett betegek vérében nem különbözött szignifikánsan az egészséges önkéntesek vérében mérttől. Az akut műtétek (akut embolektómia) esetében a teljes vérében mért PMA-val indukált szabadgyök produkció már műtét előtt ötszöröse volt a normálértéknek és ez az érték a vizsgálati periódus alatt folyamatosan nőtt. Az E-vitaminnal kezelt csoportban a gyöktermelés mértéke a műtét után csökkent az E-vitaminnal nem kezelt csoportban mérthez képest, de ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Az elektív csoportokban a gyöktermelés mértéke egyetlen vizsgált időpontban sem bizonyult kórosnak.

Az induktor (PMA) alkalmazása és a szabadgyök produkció megindulása között eltelt időt "lag time"- az akut műtéten átesett betegekben szignifikánsan rövidebb, mint a többi csoportban. Ez az idő a kiindulási értékhez képest szignifikánsan rövidül a műtét után közvetlenül és egy hét múlva az akut műtéten átesett csoportban. A többi csoportban ez a jelenség nem figyelhető meg.

Az akut műtétek során, a gyöktermelési görbe felszálló szárának meredeksége szignifikánsan magasabb volt, mint a két elektív műtéti csoportban, illetve a kontroll csoportban. A műtét után az akut csoportban statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltünk meg a kiindulási értékhez képest, míg az E-vitaminnal kezelt csoportban jelentős csökkenést tapasztaltunk, de ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

A szuperoxid dizmutáz (SOD) enzim aktivitása a kontroll csoporthoz képest valamennyi műtétes csoportban szignifikánsan alacsonyabb már a műtét előtt is. Az elektív csoportokban a kiinduláskor mért érték a megfigyelési periódus alatt csak kismértékű ingadozást mutatott, szignifikáns változás nem történt. Az akut csoportban a SOD aktivitás már a műtét előtt szignifikánsan alacsonyabb, mint az E-vitaminnal kezelt csoportban és ez a különbség a

reperfúzió alatt és 24 óra múlva is fennáll. Az akut csoportban ez az alacsony érték tovább csökken 24 órával a műtét után a műtét előtt mért értékhez képest.

A redukált glutathion mennyisége hemolizátumban a műtét előtt nem különbözik a három műtött és az egészséges csoport között. Az akut és az E-vitaminnal nem kezelt műtött csoportokban a redukált glutathion mennyisége kismértékben, de szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest a műtét után.

A thiolcsoportok koncentrációja a szérumban csak az akut és E-vitamint nem szedő elektív műtött csoportban csökkent szignifikánsan a műtét után közvetlenül a kontroll, és a műtét előtti értékhez képest egyaránt. A műtét után a reperfúzió időszakában a thiolcsoport koncentráció az E-vitamint nem szedők plazmájában szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az E-vitaminnal kezelt csoportban.

A plazma mieloperoxidáz aktivitás valamennyi csoportban magasabb volt, mint azt a kontroll csoportnál tapasztaltuk.

Az általunk vizsgált időszakban a granulocita, limfocita és a monocita populációban mértük a CD11a, CD11b, CD18 és CD49d adhézions molekulák expresszióját. A CD11b és CD18 markerek a műtétet követő korai reperfúzió alatt jelentősen csökkentek, majd fokozatosan a 7. napig emelkedtek. Karakterisztikájuk megegyezik az akut műtétek esetében tapasztaltakkal. Az E-vitaminnal kezelt csoportban a korai reperfúzióban kisebb mértékű expressziót figyeltünk meg, amely a 7 napon magasabb volt, mint a nem kezelt csoportban. A CD49d adhézions molekula expressziója az E-vitaminnal kezelt csoportban az egész periódusban magasabb volt, mint a nem kezelt betegek esetében. A vizsgált leukocita populációkban a granulociták aránya a követési időszakban nem változott, viszont a műtétet követő napon szignifikáns limfocita arány csökkenés és monocita arány növekedés volt tapasztalható.

### **3. A REPERFÚZIÓS KÁROSODÁSOK KLINIKAI MANIFESZTÁCIÓJA A COMPARTMENT SZINDRÓMÁBAN**

#### **VIZSGÁLT BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

Vizsgálatainkba 16 beteget vontunk be (12 ffi, 4 nő; átlagéletkor: 62,7 ±9,5 év), akiknél súlyos, 4 órán túli kritikus alsóvégtagi iszkémia miatt végeztünk revaszkularizációs műtétet. Az akut iszkémia okai közt 5 iliaca embolia szerepelt, míg a többi elzáródás femorális szintű volt (szintén embolia illetve artériás trombózis). A tiszta emboliában szenvedő betegeknél Fogarty szerinti embolektómiát végeztünk. A fennmaradó 4 artériás trombózisban intraoperatív angiográfia segítségével teljes rekonstrukció történt femoro-popliteális supragenuális műanyag áthidalással. A műtéteket követően valamennyi betegnél perifériás pulzusok jelentek meg. A betegek a műtét idején testsúlytól függően 5-10 000 NE Heparint kaptak intravénásan. A posztoperatív szakban valamennyien LMWH profilaxisban részesültek (2x5000 NE Fragmin sc). Naponta 500 ml ISOHAES infúziót adtunk a betegeknél a mikrocirkuláció javítására. A műtétet követő napon rutinszerűen laborvizsgálatok történtek (vérkép, ionok, Astrup, CN, kreatinin, vizeletvizsgálat, májfunkciók, CK, serum és vizelet mioglobulin). A revaszkularizációt követően már a műtét másnapján különböző szintű, de jelentős lábszári duzzanatot észleltünk a betegeknél, mely a következő napokban kritikussá vált. A szekunder keringéskárosodást jól monitorizálták a fent említett laborvizsgálatok is. A jelentős végtagfájdalom, parézis, paresztézia, pulzusstátusz

megítélhetelensége és a biokémia elváltozások fasciotomia indikációját jelentették. Ezt követően végeztük el a tibialis anterior rekesz nyomásmérését, illetve a lábszár oxigénszaturációs vizsgálatát.

#### AZ ALSÓVÉGTAGI FASCIAREKESZ NYOMÁSÁNAK MÉRÉSE

A szubjektív elemek kiküszöbölésére a fasciotomia indikációjának felállításában a compartement nyomásmérés megbízható módszernek tűnik az irodalmi adatok ismeretében. Ehhez standard, reprodukálható mérési metodikákat kellett kialakítani a fasciarekesz nyomásának méréséhez. Az intracompartmentalis nyomás (ICP) mérése nagy segítséget nyújt a fasciotomia indikációjának felállításában.

A vázizomzatban a kritikus kapilláris végnomás egészséges emberben 40 Hgmm körüli. Ennek ismeretében, ha az ICP meghaladja a 40 Hgmm-t, a kapilláris perfúzió megszűnik, így sürgős fasciotomia válik indokolttá.

Osztályunkon elsőként vezettük be és közöltük a KODIAG digitális nyomásmérő eszköz használatát. (BRAUN, AESCULAP. Gyártó: MIPM Mammendorfer Institut für Physik und Medizin GmbH Oskar-von-Miller-Strasse 6, Mammendorf, Németország.)

A hanyattfekvő betegen a lábszár laterális részének dezinficiálása után fémmandrinos műanyagkanült vezetünk a musculus tibialis anteriorba. Ezt követően a mandrint eltávolítjuk. Ezután csatlakoztatjuk a szondát a KODIAG készülékhez, melynek LCD kijelzőjén „0” áll. A műanyagkanült ezután óvatosan lehúzzuk az izomzatban rögzülő szondáról, melyet követően leolvashatjuk a szöveti nyomást Hgmm-ben.

#### SZÖVETI OXIGÉNSZATURÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA (NIRS, INSPECTRA)

A szöveti oxigénszaturáció meghatározását InSpectra Tissue Spectrometer (Model 325; Hutchinson Technology Inc., Arnhem, Netherlands) segítségével végeztük. Az InSpectra szöveti spektrométer a hemoglobin fényabszorpciós karakterisztikáját detektálja a közeli infravörös tartományban (near-infrared spectroscopy; hullámhossz: 680-800 nm). A szövetekből visszaverődő és a műszer által érzékelt fény abszorpciós spektrumát döntően az oxihemoglobin és a deoxihemoglobin koncentrációja határozza meg.

A detektort a gastrocnemius izom hasára helyeztük, majd kalibrálást követően folyamatosan regisztráltuk a szaturáció értékeit. A NIRS noninvazív módszer a szöveti perfúzió megítélésére. Az INSPECTRA a különböző rétegmélységekben történt mérés miatt érzékeli az arteriolák, kapillárisok, venulák és a szöveti ágy Hgb tartalmát. Ez a jelentős különbség a pulzoximetriához képest, amely csak a pulzatis réteg Hgb tartalmát határozza meg.

A módszer alkalmas egyszeri és folyamatos szöveti perfúzió noninvazív meghatározására. Minden perfúziós változás detektálására képes az elektróda alatti területen, így a gyakorlati alkalmazásában nagy hasznunkra lehet a perifériás obliteratív verőérbetegségek diagnosztikájában (a terhelésre változó perfúzió mérése), műtéti perfúzió illetve reperfüzió érzékelésére, a fasciotomia indikációjának felállításában, illetve sikerességének detektálásában.

#### EREDMÉNYEK

##### ALSÓVÉGTAGI FASCIAREKESZ NYOMÁS MÉRÉSE ÉS SZÖVETI OXIGÉNSZATURÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA

Az adatok kiértékelésében az alábbi, irodalomban elfogadott normál értékeket vettük alapul. Az intracompartmentalis nyomást (ICP) 40 Hgmm felett abszolút kórosnak vettük, itt a fasciotomia egyértelműen indokolt. Az oxigénszaturációt (StO<sub>2</sub>) S. Cohn és munkatársai

ajánlásának megfelelően 87 %- nál vettük normálisnak. (a normál szöveti perfúziót thenáron vizsgálták 707 betegnél). 12 betegnél az ICP meghaladta a kritikus 40 Hgmm-t. Ebben a betegcsoportban az StO<sub>2</sub> 50-53 %-ra esett a teljes rekanalizáció ellenére. Ezt követően urgens, félig nyílt fasciotomiát végeztünk. A fasciotomiát követően folyamatos monitorizálást folytattunk. A StO<sub>2</sub> néhány óra múlva már megközelítette a normálértéket, az ICP azonban még másnap sem normalizálódott, bár jelentős csökkenést mutatott. 4 betegnél, ahol klinikailag szintén compartment szindróma volt valószínűsíthető, a vizsgálatok nem támasztották alá a sürgős fasciotómia szükségességét. Az ICP 25-35 Hgmm volt, míg a StO<sub>2</sub> megközelítette a normálisat. Ebben a csoportban szoros obszervációt folytattunk egybevetve a klinikai, biokémiai és mérési eredményeket. Végülis ezeknél a betegeknek fasciotómiára nem került sor és néhány napot követően mind a laboratóriumi, mind a nyomás,- és perfúziós viszonyok normalizálódtak.

## A HARÁNTCSÍKOLT IZOM STRUKTURÁLIS ÉS ULTRASTRUKTÚRÁLIS VÁLTOZÁSAINAK VIZSGÁLATA

Három beteg izommintája került feldolgozásra. Ezeket az 1x1 cm-es darabokat fasciotomia során, a m. tibialis anteriorból távolítottuk el.

A minták egyik részét izopentánba helyeztük, folyékony nitrogénnel lefagyasztottuk, majd krioszáttal 10 m<sup>2</sup>-es metszeteket készítettünk.

Fénymikroszkópos értékelésre Hematoxilín-eosin (HE), PAS, Oil-red, módosított Gömöri (mGm), és enzimhisztokémiai festéseket (ATP-aze, savas foszfátáz, NADH, SDH, COX) alkalmaztunk.

A minták másik részét glutáraldehides fixálás és műgyantába ágyazást követően elektronmikroszkópos vizsgálatnak vetettük alá.

## A HARÁNTCSÍKOLT IZOM VÁLTOZÁSAI ISZKÉMIA SORÁN

### FÉNYMIKROSKÓPOS ÉRTÉKELEÉS

Mindegyik esetben a fénymikroszkópos vizsgálat miopatiás eltéréseket mutatott. Közepes fokú rostméret-változás, elszórtan atrófiás rostok, I-es rost predominancia, II/B rost arány csökkenése, helyenként mérsékelt kötőszövet szaporulat volt megfigyelhető. Mindegyik esetben előfordultak töredezett vörös rostok (RRF), melyek kóros mitokondriumok felszaporodását tükrözték. Ezek száma változó volt 1-5% közötti. A töredezett vörös rostokban a szukcinát dehidrogenáz (SDH) és citokróm oxidáz (COX) aktivitás megtartott, vagy fokozott volt, egyik esetben sem volt COX aktivitás-hiány.

### ELEKTRONMIKROSKÓPOS VIZSGÁLATOK

Változó súlyosságú, nem specifikus eltéréseket találtunk. Két enyhébb esetben a miofibrillumok mérsékelt fokú károsodása (filamentumok körülírt, széttöredezettsége) mellett kifejezett, a sarcoplazmás retikulum (SR) mérsékelt duzzadása, szubsarkolemmális mitokondrium és mérsékelt fokú glikogén szaporulat és intracellularis ödéma volt látható. Egy esetben a fibrillumok súlyos károsodása mellett extrém mennyiségű, súlyosan károsodott (duzzadt, széttöredezett krisztarendszerű) mitokondriumokat láttunk, melyet kifejezett intracellularis ödéma, lipid- és glikogén szaporulat kísért.



## AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ EREDMÉNYEI

1. Az értekezés első részében akut iszkémia (embólia, trombózis) miatt végzett perifériás revaszkularizációs műtéteket követő reperfúziós károsodások kialakulását és lefolyását vizsgáltuk. Az általunk vizsgált perioperatív időszakban a szervezet prooxidáns és antioxidáns rendszerének változásai jellegzetes karakterisztikát mutattak.

**Elsőként vizsgáltuk akut verőérelzáródás miatt végzett revaszkularizációs műtétet követően az oxidatív egyensúly változásait hosszú követéssel (7 nap), az irodalomban található korábbi hasonló vizsgálatok eredményei az első 12-24 órára vonatkoztak. Az iszkémiát követő korai reperfúzió során kifejezett szabadgyök képződést, és az antioxidáns védelmi rendszerek csökkenését figyeltük meg, majd a késői reperfúzióban a gyökképződés elhúzódó csökkenését és az antioxidáns enzimek plazmaszintjének fokozatos emelkedését láttuk.**

**Akut klinikai érbetegeken elsőként monitoroztuk a leukocita adhéziós molekulák expressziójának változásait.** Kimutattuk, hogy a leukociták aktivációját jelző adhéziós molekulák expresziója a korai reperfúzió alatt szignifikánsan csökken, majd a 7. napig fokozatosan emelkedik.

Vizsgálataink eredményei segítik a magas kockázatú betegek – hosszú iszkémiás idő, magas szintű elzáródás, döntően főtörzsi keringés, gyenge kollaterális keringés – prognosztikai megítélését, és terápiás protokollok tervezését. Mindenképpen szoros monitorozást, megfigyelést tesznek szükségessé az első 24 esetleg 48 órában.

2. Az értekezés második kísérletsorozatában az antioxidáns E-vitamin hatásait vizsgáltuk az elektív, alsóvégtagi revaszkularizációs műtéteket követő reperfúziós folyamatokban.

**Munkánkban elsőként mutattuk ki, hogy a perioperatív szakban – a műtétet megelőző naptól a poszoperatív 7. napig – alkalmazott 200 mg E-vitamin jelentősen csökkentette az iszkémia-reperfúzió következtében kialakuló oxidatív stressz mértékét, valamint a prooxidáns-antioxidáns egyensúly felborulását.** Vizsgálatainkkal elsőként igazoltuk, hogy az E-vitamin elektív revaszkularizációs műtétek során szignifikánsan **csökkentette a reperfúziót követő fehérvérsejt aktivációt** és a következményes lokális gyulladásos folyamatokat.

3. Értekezésünk harmadik részében **alsóvégtagi rekanalizációs műtéten átesett, fenyegető compartment szindróma miatt kezelt betegek esetében vizsgáltuk a fasciarekesz nyomás,- és a szöveti oxigénszaturáció értékeinek változását.** A noninvazív szöveti oxigénszaturáció meghatározást, és a minimálisan invazív izomrekesz nyomás mérését először alkalmaztuk a compartment szindróma sebészi kezelésének indikációjának felállításában. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a 40 Hgmm-es, illetve e feletti rekesznyomás érték esetében a végtag mikrokeringését jelző szöveti oxigénszaturáció a kritikus 50% alá esett, amelynél a szövetelhalás és a következményes szisztémás károsodások megelőzése miatt a fasciotomia egyértelműen indokolt.

Vizsgálataink újszerűsége, hogy a klinikai gyakorlatban korábban alkalmazott empirikus terápiás irányelvek mellett **mért paramétereken alapuló (evidence based medicine) műtéti indikációs stratégiát állítottunk fel.** Az általunk meghatározott nyomás és szaturációs értékek segítséget nyújtanak a betegség konzervatív és sebészi kezelési stratégiájának felállításában.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm munkahelyi vezetőmnek, prof dr Kollár Lajosnak, a PTE ÁOK Sebészeti Tanszék Igazgatójának, hogy lehetőséget biztosított számomra a kutatómunkához, és mindvégig lelkesen támogatta, és szakmailag segítette e dolgozat létrejöttét.

Köszönöm prof dr Róth Erzsébetnek, témavezetőmnek, a PTE ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet Igazgatójának végtelen türelmét és segítségét, mellyel tudományos szemléletet és látásmódot igyekezett kiépíteni bennem.

Külön köszönettel tartozom dr Jancsó Gábor adjunktus úrnak és Kürthy Mária biológusnőnek, a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet munkatársainak, akikkel a hosszú munkakapcsolat és közös publikációk során szoros baráti viszony alakult ki, és önzetlen segítségük nélkül e munka aligha jöhetett volna létre.

Köszönöm dr Lantos Jánosnak, a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet docensének a laboratóriumi mérések és azok kiértékelése során tanúsított fáradhatatlan segítségét.

Köszönöm dr Pál Endrének a Baranya Megyei Kórház neurológus főorvosának, dr Merkl Hajnalka tanársegédnőnek, a Neurológiai Klinika dolgozójának, valamint prof dr Seress Lászlónak a Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium vezetőjének a hisztológiai és elektronmikroszkópos metszetek elkészítését, kiértékelését.

Köszönöm dr Verzár Zsófia főorvosnőnek, a Baranya Megyei Kórház KAIBO vezetőjének és munkatársainak közös betegeink magasszintű és lelkiismeretes ellátását.

Köszönöm a Baranya Megyei Kórház Sebészeti Tanszék valamennyi dolgozójának, hogy napi munkámat baráti légkörben, támogatásukkal végezhettem.

Végül, de nem utolsósorban megköszönöm feleségemnek, gyermekeimnek a türelmüket, aggódó szeretetüket.

**PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK**  
**PUBLICATIONS**

**EREDETI KÖZLEMÉNYEK**  
**ORIGINAL PAPERS**

- 1. Arató E,** Jancsó G, Kürthy M, Pál E, Merkli H, Kollár L, Róth E.  
Az alsóvégtagi revaszkularizációs szindrómáról  
Érbetegségek, 2004; 4:115-121.
- 2. Arató E,** M. Kürthy, G. Jancsó, H. Merkli, E. Pál, L. Kollár, E. Róth  
The revascularization syndrome of the lower limbs  
Perfusion, 2005; 5:168-176 **IF.: 0.167**
- 3. Arató E,** Kürthy M, Jancsó G, Sínay L, Kasza G, Gasz B, Fehér I, Kollár L, Róth E.  
Alsóvégtagi revaszkularizációs műtéteket követő oxidatív stressz vizsgálata  
Magyar Sebészet, 2006; 1: 50-57
- 4. Arató E,** Rozsos I, Kasza G, Kollár L.  
A transperitonealisan végzett aorto-iliacalis érrekonstrukciók általános sebészeti szövődményei  
Érbetegségek, 2002; 3: 75-77
- 5. Arató E,** Kollár L, Szilágyi K, Grexa E, Hegedűs G.  
A tenyér artériás árkádjának ritka benignus daganata  
Érbetegségek, 2003; 2: 41-44
- 6. Arató E,** Kollár L, Szilágyi K.  
Sapheno-peritonealis shunt- új műtéti technika a refracter ascites kezelésében  
Érbetegségek, 2004; 1: 9-13
- 7. Arató E,** Kollár L, Szilágyi K, Litter E, Schmidt E.  
A peritoneo-venosus shuntok vezetőképességének vizsgálati lehetőségei  
Magyar Sebészet, 2004; 1:31-36
- 8. Arató E,** Kollár L, Szilágyi K.  
Our experience with saphenoperitoneal shunt for patients with refractory ascites  
Perfusion, 2004; 7-8: 2070-276 **IF.: 0.167**
- 9. Arató E,** Kollár L, Szilágyi K, Kasza G, Verzár Zs, Grexa E, Hegedűs G.  
A rare benign tumor of the palmar arterial arch  
Perfusion, 2005; 9:268-272 **IF.: 0.167**
- 10. Verzár Zs,** Keresztfalvi A, Ghosh S, Szekeres A, Bertalan A, **Arató E,** Kollár L.  
Risks of Carotid Endarterectomy Anaesthesia: Comparison of four different methods  
Perfusion, 2006; 5: 166-170 **IF.: 0.167**
- 11. Benkő K J,** **Arató E.**

Lábszártörések kezelésében szerzett tapasztalataink osztályunk 10 éves beteganyagának tükrében

Orvosi Hetilap, 1992; 26: 1393-1395

**12. Benkő K J, Arató E, Jillek T.**

Calcinosis tumoralis- ritkán előforduló jóindulatú lágyrészmészesedés

Orvosi Hetilap, 1995; 52: 3335

**13. G Jancso, B Cserepes, B Gasz, L Benko, B Borsiczky, A Ferenc, M Kurthy, B Racz, J Lantos, J Gal, E Arato, E Roth.**

Expression and protective role of heme oxygenase-1 in the delayed myocardial preconditioning

Annals of the New York Academie of Sciences (accepted for publication) **IF.: 1.892**

**14. B Cserepes, G Jancso, B Gasz, B Racz, A Ferenc, L Benko, B Borsiczky, M Kurthy, R Furedi, S Ferencz, J Lantos, J Gal, E Arato, A Miseta, E Roth.**

Cardioprotective Action Of Urocortin In Early Pre- And Postconditioning.

Annals of the New York Academie of Sciences (accepted for publication) **IF.: 1.892**

**Eredeti közlemények impakt faktora: 4, 452**

## IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK ABSTRACTS

**1. Arató E, Lelkes J.**

Hysterektomia és aorto-biiliacalis helyreállító érműtét DM-os betegnél

Magyar Sebészet Supplementum 1992. (MST 47.Kongresszus Debrecen )

**2. Lelkes J, Arató E.**

A diabetes mellitus syndroma mint érsebészeti kockázati tényező.

Magyar Sebészet 47.évf. Supplementum 1994; 61 (MST 48.Kongresszus Bp.)

**3. Arató E, Szilágyi K, Kollár L.**

Kezdeti eredményeink sapheno-peritonealis shunt alkalmazásával a refracter ascites kezelésében

MST 56. Kongresszusa, Budapest

Magyar Sebészet Suppl. 2002; 3: 210

**4. Arató E, Kollár L, Szilágyi K.**

A tenyér artériás árkádjának ritka benignus daganata

Szegedi Angiologiai Napok

Érbetegségek Supplementum, 2003; 43

**5. Arató E, Szilágyi K, Kollár L.**

A peritoneo-venosus shuntok vezetőképességének vizsgálati lehetőségei

MST Kísérletes Sebész Szekció XIX. Kongresszus, Siófok

Magyar Sebészet, 2003; 3-4: 161

- 6. Varga Z, Arató E, Kiss G.**  
A hasúri nyomás mérésének szerepe az ascites kezelése során  
MST 57. Kongresszusa, Pécs  
Magyar Sebészet Supplementum, 2004; 3: 120
- 7. Arató E, Kollár L, Szilágyi K.**  
Alternative options for examination of the conductivity of peritoneovenous shunts  
Magyar Gastroenterologiai Társaság 46. Naggyűlés  
14. Hírlevél Abstract, 2004; 14: 76
- 8. Arató E, Szilágyi K, Kollár L, Schmidt E, Litter I, Jancsó G, Róth E.**  
Possibilities for follow-up the function of peritoneo-saphenous shunt  
ESSR 39th Congress. May Athens 2004  
European Surgical Research Supplementum, 2004; 36 (S1): 148 **IF.: 0,939**
- 9. Arató E, Kollár L.**  
Diagnosztikai és ellátási taktika alsóvégtagi revaszkularizációs szindrómában szenvedő betegeinknél  
MST 57. Kongresszusa, Pécs  
Magyar Sebészet Supplementum, 2004; 3: 181
- 10. Kürthy M, Arató E, Jancsó G, Gasz B, Kollár L, Róth E.**  
A thrombocyt funkció és az antioxidáns státusz követése akut verőér elzáródást követően.  
4. Magyar Mikrokeringés Kongresszus, Balatonkenese  
Érbetegségek Supplementum , 2005; 1:5
- 11. Kürthy M, Arató E, Jancsó G, Lantos J, Fehér I, Kollár L, Róth E.**  
Egyes és kettéstípusú diabéteszes perifériás érbetegek thrombocyt funkciója és szabadgyök termelése; in vitro inzulin hatása  
Cardiologia Hungarica Supplementum, 2005; 35: A 23
- 12. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Gasz B, Sinay L, Kollár L, Róth E.**  
Oxidative stress, and leukocyte activation after lower limb revascularization surgery.  
European Surgical Research-40th Congress, Konya Turkey  
European Surgical Research Suppl., 2005; 37(S1): 77 **IF.: 0,939**
- 13. Kürthy M, Arató E, Jancsó G, Lantos J, Fehér I, Ferencz A, Róth E.**  
Thrombocyte function and free radical production of type 1 and type 2 diabetic patients with peripheral arterial diseases; the effect of insulin in vitro.  
Annual Meeting of the EASD, Athen  
Diabetologia Volumen Supplement, 2005; 48:411 **IF.: 5,689**
- 14. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Kasza G, Sinay L, Fehér I, Kollár L, Róth E.**  
Az antioxidáns-prooxidáns státusz változása akut alsóvégtagi revaszkularizációs műtéteket követően.  
MST Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Hajdúszoboszló  
Magyar Sebészet Suppl. 2005; 4:279

- 15.** Kürthy M, **Arató E**, Jancsó G, Lantos J, Ferencz A, Fehér I, Róth E, Kollár L.  
In vitro inzulin hatása 1-es és 2-es típusú, perifériás érszövődeményekkel komplikált  
diabéteszes betegek thrombocytá funkciójára és szabadgyök termelésére  
Angiológiai Napok, Pécs  
Érbetegségek Supplementum, 2005; 2: 39
- 16.** **Arató E**, Kürthy M, Jancsó G, Kasza G, Sínay L, Rozsos I, Kollár L, Róth E.  
Az oxidatív stressz szerepe az alsóvégtagi revaszkularizációs szindrómában  
Angiológiai Napok, Pécs  
Érbetegségek Supplementum, 2005; 2: 39
- 17.** Verzár Zs, Ghosh S, Bertalan A, **Arató E**, Kollár L.  
NIRS (Inspectra) gyakorlati alkalmazása érsebészeti megbetegedéseknél  
Angiológiai Napok, Pécs  
Érbetegségek Supplementum, 2005; 2: 8
- 18.** **Arató E**, Szilágyi K, Kollár L.  
Tapasztalataink SP shunt alkalmazásával a refracter ascites kezelésében  
Magyar Gastroenterológiai Társaság 47. Naggyűlés Hírlevél Abstract, 2005; 15:77
- 19.** **Arató E**, Szilágyi K, Kollár L.  
Our experience with saphenoperitoneal shunt for patients with refractory ascites  
47 th Annual Meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology  
Zeitschrift für Gastroenterologie 2005; 5: 88. **IF 1,076**
- 20.** Kasza G, Rozsos I, **Arató E**, Kollár L.  
Stentgarft implantációs sikertelenség hagyományos reszekció (konverzió) és vagy hibrid  
endovaszkuláris befejezés.  
Angiologiai Napok, Pécs  
Érbetegségek Supplementum 2005; 2:19
- 21.** **Arató E**, Kürthy M, Jancsó G, Sínay L, Kasza G, Kollár L, Róth E.  
Monitoring of prooxidant-antioxidant state following limb revascularization surgery.  
Annual Meeting of the German Society for microcirculation and Vascular Biology Rostock  
J. Vascular Research 2006; 43:27-60 **IF.: 2,613**
- 22.** Kürthy M, **Arató E**, Jancsó G, Lantos J, Cserepes B, Ferencz S, Füredi R, Róth E.  
Thrombocyte function following revascularisation surgery of lower limb revascularization  
European Surgical Research - 41th Congress of European Surgical Research, Rostock  
European Surgical Research 2006; 38: S(1) (P41) 131. **IF.:0,939**
- 23.** **Arató E**, Kürthy M, Jancsó G, Sínay L, Kasza G, Benkő L, Kollár L, Róth E.  
Az antioxidáns-prooxidáns rendszer és a thrombocita funkció változásainak vizsgálata  
alsóvégtagi revaszkularizációs műtétek során.  
Magyar Haemorheológiai Társaság XV. Kongresszusa, Balatonkenese  
Érbetegségek 2006; 3: 102
- 24.** Kürthy M, **Arató E**, Jancsó G, Cserepes B, Ferencz S, Lantos J, Kollár L, Róth E.

Diabéteszes perifériás érbetegek thrombocyt funkciója és szabadgyök termelése, in vitro inzulin hatása

Magyar Haemorheologiai Társaság XV. Kongresszusa, Balatonkenese  
Érbetegségek 2006; 3: 100

**25.** Sinay L, **Arató E**, Kasza G, Rozsos I, Kollár L, Litter I.

Haemorheologiai paraméterek és fibrinogén-szint változás diabetes-láb szindrómás betegeknél.

Magyar Haemorheologiai Társaság XV. Kongresszusa, Balatonkenese  
Érbetegségek 2006; 3: 102

**26.** **Arató E**, Kürthy M, Jancsó G, Sínay L, Kasza G, Verzár Zs, Bertalan A, Kollár L, Róth E.

A kritikus végtagiszkémia miatt operált betegek oxidatív stressz paraméter illetve thrombocyt funkció változásainak vizsgálata

MST 58. Kongresszusa, Budapest  
Magyar Sebészet 2006; 59: 200.

**27.** Sínay L, **Arató E**, Jancsó G, Kasza G, Bertalan A, Verzár Zs, Kollár L.

Az alsóvégtagi revaszkularizációs szindróma kialakulása akut artériás rekonstrukciókat követően

MST 58. Kongresszusa, Budapest  
Magyar Sebészet 2006; 59: 295

**28.** Varga Z, Szilágyi K\*, Molnár G, **Arató E**, Kollár L.

A hasúri nyomás mérésének szerepe a sebési tevékenység során

MST 58. Kongresszusa, Budapest  
Magyar Sebészet 2006; 59: 319

**29.** Kasza G, Kollár L, **Arató E**, Róth E, Gömöri É.

Comparative histological examination of acut, subacut and chronic vascular laesions after stent implantation in human and dog artery

The 55<sup>th</sup> International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. St. Petersburg, Russian Federation  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery Journal. 2006; 5:117 .

**30.** Benkő L, Danis J, Jancsó G, Cserepes B, Kasza G, **Arató E**, Kollár L, Róth E.

Öntáguló stent, mint új lehetőség az akut nyelőcső várixvérzés kezelésében az állatkísérletes és humán eredmények tükrében

MST 58. Kongresszusa, Budapest  
Magyar Sebészet 2006; 59:206

**31.** Kürthy M, **Arató E**, Jancsó G, Lantos J, cserepes B, Ferencz S, Sinay L, Róth E

Thrombocyte function int he perioperative phase of acute and elective revascularization surgery

Experimental & Clinical Cardiology 2006; 3: 256

**Lektorált folyóiratokban megjelent idézhető absztraktok impakt faktora: 12,195**

ELŐADÁSOK, POSZTEREK  
LECTURES, POSTERS

- 1. Arató E, Benkő K J, Pap Gy.**  
A Klatskin tumorról, adatok a terápiás lehetőségekhez  
Somogyi Orvos napok Siófok, 1987.
- 2. Arató E, Gecser G.**  
Septicus kézsebészeti eseteink osztályunk anyagában  
Fiatal Sebészek Fóruma Budapest, 1988.
- 3. Arató E, Lelkes J, Gecser G.**  
Recidiv pulmonális embóliát okozó ritka eset érsebészeti ellátása  
Angiológiai Kongresszus, Kaposvár 1991.
- 4. Arató E, Lelkes J.**  
Hysterectomia és aorto-biiliacalis helyreállító érműtét DM-os betegnél  
Magyar Sebész Társaság 47. Kongresszusa Debrecen, 1992.
- 5. Arató E, Lelkes J, Benkő K. J.**  
Összehangolt nőgyógyászati és érsebészeti műtét diabeteses betegnél  
Orvosnapok Szigetvár, 1993.
- 6. Arató E, Lelkes J, Benkő K. J.**  
Érsebészeti tevékenység városi kórházunkban  
Magyar Sebész Társaság Dél-dunántúli Csoport, Tamási, 1994.
- 7. Arató E, Benkő K. J.**  
Érsebészeti tevékenység az időskorban  
Szigetvár Orvosnapok 1995.
- 8. Arató E, Szilágyi K, Kollár L.**  
Kezdeti eredményeink sapheno-peritonealis shunt alkalmazásával a refracter ascites  
kezelésében  
MST Kongresszusa, Budapest, 2002.
- 9. Arató E, Szilágyi K, Kollár L.**  
Változások a sérvsebészetben.  
Orvosklub, Pécs 2002.
- 10. Arató E, Kollár L, Szilágyi K.**  
A tenyér artériás árkádjának ritka benignus daganata  
Szegedi Angiológiai Napok Szeged, 2003.
- 11. Arató E, Szilágyi K, Kollár L.**  
A peritoneo-venosus shuntok vezetőképességének vizsgálati lehetőségei  
MST Kísérletes Sebész Szekció XIX. Kongresszus 2003.



- 12. Arató E, Kollár L, Szilágyi K.**  
Alternative options for examination of the conductibility of peritoneovenous shunts  
Magyar Gastroenterologiai Társaság 46. Naggyűlés, 2004.
- 13. Arató E, Szilágyi K, Kollár L, Schmidt E, Litter I, Jancsó G, Róth E.**  
Possibilities for follow-up the function of peritoneo-saphenous shunt  
39th Congress of European Surgical Research Athens 2004. May
- 14. Arató E, Kollár L.**  
Diagnosztikai és ellátási taktika alsóvégtagi revaszkularizációs szindrómában szenvedő betegeinknél  
Magyar Sebészeti Társaság MST 57. Kongresszusa 2004.
- 15. Arató E, Szilágyi K, Kollár L.**  
Tapasztalataink SP shunt alkalmazásával a refrakter ascites kezelésében  
Magyar Gastroenterologiai Társaság 47. Naggyűlés, 2005.
- 16. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Kasza G, Sinay L, Fehér I, Kollár L, Róth E.**  
Az antioxidáns-prooxidáns státusz változása akut alsóvégtagi revaszkularizációs műtéteket követően.  
Magyar Sebészeti Társaság Kísérletes Seb. Kongr. Hajdúszoboszló 2005.
- 17. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Kasza G, Sinay L, Rozsos I, Kollár L, Róth E.**  
Az oxidatív stressz szerepe az alsóvégtagi revaszkularizációs szindrómában  
Angiológiai Napok Pécs 2005.
- 18. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Gasz B, Sinay L, Kollár L, Róth E.**  
Oxidative stress and leukocyte activation after lower limb revascularization surgery.  
40th Congress European Surgical Research ESSR Konya (Turkey) 2005.
- 19. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Sinay L, Kasza G, Kollár L, Róth E.**  
Monitoring of prooxidant-antioxidant state following limb revascularization surgery.  
41st Congress European Surgical Research Rostock (Germany) 2006.
- 20. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Sinay L, Kasza G, Benkő L, Kollár L, Róth E.**  
Az antioxidáns-prooxidáns rendszer és a trombocita funkció változásainak vizsgálata alsóvégtagi revaszkularizációs műtétek során.  
Magyar Haemorheologiai Társaság XV. Kongresszusa Balatonkenese 2006.
- 21. Arató E, Kürthy M, Jancsó G, Sinay L, Kasza G, Verzár Zs, Bertalan A, Kollár L, Róth E.**  
A kritikus végtagiszkémia miatt operált betegek oxidatív stressz paraméter illetve trombocita funkció változásainak vizsgálata  
Magyar Sebészeti Társaság 58. Kongresszusa Bp. 2006. szept.

**Kumulatív impakt faktor összesen: 4,452+ 12,195= 16,647**

# **MONITORING OF REPERFUSION INJURY DURING LOWER LIMB REVASCULARIZATION SURGERY**

**DR. ENDRE ARATÓ**

(Ph.D.) thesis

Supervisor:  
Prof. Dr Róth Erzsébet

University of Pécs, Faculty of Medicine,  
Department of General and Vascular Surgery, Baranya County Hospital

2006

## INTRODUCTION

During peripheral vascular surgeries, done to improve circulation, while procedure is going on, involved vessels are clamped. After revascularization procedure, a blood circulation of higher volume and pressure will affect the system; this might cause reperfusion injury which is in direct relationship with the level of occlusion, duration of the procedure, and general condition of the tissue. In clinical experiences these parameters can hardly be monitored, but it is important to notice that they can highly affect the post operative results, so attempt to stop or reduce these parameters requires great attention in surgical studies.

Today's clinical experience can easily solve the question of recanalization of roughly occluded arteries, but sometimes it requires high attempt. During ischemia-reperfusion (I/R) a cascade of pathophysiological process starts, which usually ends up by cell death, while applying a general distress to the body.

In a critical period, of post acute ischemic revascularization (e.g. embolectomy), subfascial edema happens which is originated by muscle swelling. This might highly affect the lymphatic circulation as well. If infection is present the long lasting edema can be followed. Surprisingly after reperfusion the injury to unaffected tissues might still continue, at the same time a so called "oxygen paradoxon" may come into existence in which oxygen derivative free radicals play an important role. In acute arterial cases either sudden occlusions or acute bleedings are dominant, in both cases; late diagnosis can cause greater and irrevocable results. Followings are the main causes for acute occlusion of arterial system: embolus (thrombus, tumor, fat, foreign body), arterial thrombosis (arteriopathy of stenosis, or trauma origin), arterial spasm, and external compression (anatomic anomaly, or traumatic)

## AIMS OF OUR STUDIES

Post operative vascular ischemia-reperfusion injuries attitude, is mainly up to ischemia duration, amount of involved tissue, and tissue's general condition, as mentioned these highly affect the post operative side effects and risk factors. Although during last decades, techniques in vascular surgery have performed a great development, but at the same time, mainly in developed countries, civilization dependent diseases (Diabetes, Hypertonia, and atherosclerosis) have shown a dramatic progression. This poses a great challenge for vascular surgery field. Since patients' prevention compliance is usually low, in advanced cases, even beside modern technique applications, complications are frequent. Our main goal has been to monitor reperfusion injuries exact character, degree, and characterization during revascularization surgery, and to decrease it by antioxidant therapy. Our next goal is to introduce a protocol for post reperfusion compartment syndrome conservative and surgical treatment.

1. In the first part of our study we monitored the **reperfusion injuries in those patients undergone revascularization surgery for acute ischemia (embolus, thrombosis)**. Reperfusion injuries have been characterized by prooxidant and antioxidant systems assay as

well as leukocyte activation. A week of monitoring as early post operative period as well as late post operative complication has been considered. We tried to figure out reasonable method for treatment and observation of patients with high ischemic risk.

2. Study's second part is focused on the **E-vitamin's antioxidant effect on reperfusion procedure, after elective lower limb revascularization in a selected group**. With these measurements we tried to find out how effective is the E-vitamin to reestablish the intracellular oxidative balance in an ischemic-reperfusion model, at the same time we monitored its efficacy on reducing or stopping leukocyte activation resulting inflammation regression.

3. In our study's final part we monitored a group of **postoperatively observed patients, with high risk of compartment syndrome**. We applied continues monitorisation of fascia pressure and tissue oxygen saturation to figure out a reasonable treatment, and diagnostic protocol for such a patient group. Up on the measured parameters (evidence based medicine) and parallel to generally known criteria's we aimed to find a new line of clinical indications for surgical treatment in this group. We applied respectively, measure of intracompartmental pressures and tissue saturations with NIRS techniques, in circumstances under which surgical treatment (fasciotomy) is certainly needed and conservative therapy is no more successful to save the limb.

## **1. MONITORIZATION OF STRESS PARAMETERS DURING ACUTE LOWER LIMB REVASCULARIZATION SURGERY**

### **PATIENTS AND METHODS**

All the patients taking part in this study has been operated in Department of General and Vascular Surgery, Baranya County Hospital. We made laboratory measurements in the Department of Surgical Research and Techniques of Pécs University.

10 adult patients suffering from critical lower limb ischemia and undergone revascularization operation have been involved in a prospective randomized study. The average age was  $58,1 \pm 7,3$ . In 8 cases the ischemia was embolus originating (one art.iliaca, one aorto-byiliacal, and six at the superficial and deep femoral art. bifurcation), in one of the cases rupture of infra renal aorta, and in the last case acute arterial thrombosis at the level of femoral art were the causatives of ischemia.

Peripheral blood samples have been taken before operation and at 2 and 24 hour as well as a week after operation. Leukocyte free radical activation has been evaluated by detection of phorbol miristate acetate (PMA); this has been monitored by luminometric method. We measured the time interval between induction and production of free radicals, free radicals production acceleration and its peak production respected to the measure of leukocytes. Among the antioxidant enzymes, we determined the superoxide dismutase (SOD) activation, and glutathion (GSH) concentrations. Lipidperoxidation measure has been demonstrated by malondialdehyd (MDA) level. The expression of leukocyte adhesion molecules has been determined by flowcytometry technique.

## RESULTS

The level of leukocytes in the healthy group was  $6,5 \pm 0,34 \times 10^3$ , the same parameter in study group, preoperatively proved to be  $11,5 \pm 1,9 \times 10^3$  ( $p < 0,05$ ), this parameter did not show any remarkable change within post operative first week. Superoxide production respectively to leukocyte level, showed a significant variation (control group:  $10,85 \pm 2,64 \text{ U}/10^3$  preoperative, study group:  $93,44 \pm 20,15 \text{ U}/10^3$ ,  $p < 0,01$ ). In the study group this parameter within the first post operative week continuously elevated. By the influence of PMA free radical production in the study group has started significantly faster ( $135 \pm 40,09 \text{ sec}$ ), comparing to the control group ( $383,14 \pm 78,14 \text{ sec}$ ,  $p < 0,01$ ), this value during early reperfusion kept decreasing constantly. This change, by post operative 24 hr, has reached the preoperative value, but still measured much lower comparing to control group.

The GSH and thiol group measurements have not shown remarkable differences between the two groups. During early reperfusion period GSH level dramatically diminished ( $p < 0,01$ ) at the same time  $-SH$  groups levels also decreased. Regarding SOD activation a notable difference has been noticed between the two groups (control:  $894,34 \pm 86,85 \text{ U/ml}$ , study group:  $415,43 \pm 75,22 \text{ U/ml}$ ), and after 24 hrs a significant reduction has followed ( $p < 0,05$ ). According to our measurements these changes had reached the preoperative level after a week, but this did not exist in the case of SOD.

Malondialdehyd plasma level has shown significant elevation after the operation and during reperfusion, it remained almost constant during first post operative week, this determines lipidperoxidation and membrane impairment. The plasma MPO level also showed a significant elevation which decreased after 24 hrs, but elevated again during late reperfusion. Comparing to the base level both parameters diminished by 2nd hrs of post operation period, but during late reperfusion elevated again, and after one week were slightly above the base level (before operation). In control group the granulocytes CD11a and CD18 expressions were respectively:  $172,5 \pm 29,3 \text{ AU}$  and  $306,7 \pm 90,2 \text{ AU}$ . Further evaluation of adhesion molecules quantitative changes (CD11, CD11b, CD18, CD49d, and CD97) has not shown any difference.

## **2. THE EFFECT OF VITAMIN-E ON THE ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY FOLLOWING PERIPHERIAL REVASCULARISATION SURGERY**

### PATIENTS AND METHODS

Observed group has taken part in a prospective randomized procedure, during which chronic obliterative arteriosclerosis has proved by angiography and Doppler techniques, in this group respected to peripheral limb ischemia, lower limb revascularization surgery happened. All patients have proved stenosis at the level of femoral superficial art. So arterial clamping at the level of common femoral artery was done in all cases. Affected limbs blood supply was intact only through deep femoral art. The operating technique was similar in all cases (femoro-popliteal supragenaal graft bypass and AFS thrombendarterectomy), in such a way duration of ischemia ( $42,8 \pm 16,3 \text{ min}$ ) and amount of involved tissue was almost the same in all cases. Trophic disorder was not present in any of the selected cases; there was no evidence of

infection, or inflammation going on. Group 1 patients (treated with vitamin-E) received 1x200 mg vitamin-E per day since the day before the operation till the 7th post operative day. Patients in the second group did not received vitamin-E; the operation technique was the same.

Sample taking method and parameters are the same as previously mentioned techniques. We monitored the production of free radicals by WBCs; we measured the time interval between induction phase and free radicals production period, the acceleration of free radicals production and its peak value respectively to the measure of leukocytes. Among antioxidant enzymes, we determined the superoxide dismutase (SOD) enzyme activation and glutathione (GSH) concentration. Lipidperoxidation measures have been defined by the level of malondialdehyd (MDA). WBC adhesion molecules expressions has been detected by electro cytometry technique

## RESULTS

During acute operations, at any time, the level of measured WBCs, were significantly higher in the operated group comparing to the control group, but there was no significant difference to the WBC level in the electively operated group (base level). So probably the differences observed between above mentioned groups, are not up on WBC measured amount.

Free radical production, inducted by the effect of PMA in the electively operated group was almost the same as the measured level of the same parameter in the control group. In the case of acute operations (embolectomy) the measured level of free radical production, inducted by PMA, even before operation was five times higher than the normal level, this parameter increased continuously during the monitoring period. In the first group (treated by vitamin-E) radical production after operation reduced, comparing to the second group, but statistically it could not be proved significant. In the electively operated group, the free radical production was not proved pathologic, not even in a single case.

The time interval between (PMA) inductor use free radicals production initiation which is called "lag time", in the case of acutely operated patients was significantly shorter comparing to other groups. These measures became significantly shorter immediately after operation and a week after that in this group, comparing to the base level. In the other groups this phenomenon was not observed.

In the acutely operated group's free radical production diagram, the elevating curve proves more gradient and more elevated comparing to the other two groups. In the same group during post operative period this value shows a statistically significant elevation comparing to the base level, while in the first group (treated with vitamin-E) its decrease was notable. Although this difference statistically was not proved significant.

In both operative groups superoxide dismutase (SOD) enzyme activation was significantly lower comparing to the control group, even before the operation. In elective group the measured value at the base remained almost the same, during the observation period notable change was not registered.

In the acute group SOD activation even before operation was significantly higher than the group treated with vitamin-E, this difference was registered during reperfusion and 24 hrs later as well. In the acute group this low level shows further decreasing tendency within first 24hrs post operative period, comparing to measured preoperative value.

The level of glutathion in the hemolized blood is the same preoperatively in all groups. In the acute and vitamin-E non treated groups, level of glutathione , comparing to base level has slightly but significantly reduced after operation.

Thiol groups concentration in the serum post operatively (early period) reduced significantly just in the case of acute and non vitamin-E treated groups respectively to preoperative value. During the post operative reperfusion period, thiol group plasma concentration was significantly lower in non vitamin-E treated group than vitamin-E treated group. Plasma myeloperoxidase activation was basically higher in all groups comparing to control group.

During our study expression of adhesion molecules CD11a, CD11b, CD18 and CD49d of granulocytes, lymphocytes and monocytes have been monitored. During early post operative reperfusion period, CD11b and CD18 decreased dramatically, and then elevated continuously for 7 days. Their characterization is almost the same as the acute cases. In the vitamin-E treated group, during early post operative reperfusion period there was a minimal expression noticed, by the 7th day it was higher than the non treated group.

During the whole period CD49d showed constantly higher expression, in vitamin-E treated group than non vitamin-E treated group. Among the population of monitored leukocytes there was no significant change in the granulocyte group, while on the post operative day a significant lymphocyte reduction and monocyte elevation was noticed.

### **3. THE CLINICAL MANIFESTATION OF REPERFUSION INJURY IN THE COMPARTMENT SYNDROME**

#### **PATIENTS AND METHODS**

16 adult patients all suffering from acute critical ischemia of lower limb, for more than 4 hrs have taken part in our study (12 M and 4 F, average:  $62,7 \pm 9,5$  yrs), all undergone revascularization surgery. Ischemia causative origin in five cases was embolus at iliac artery level, in rest of the cases occlusion was at the level of femoral artery (embolus or thrombosis). In all embolization cases, embolectomy with Fogarty catheter was the solution of choice. In rest of the cases (4 thromboses), intraoperative angiography and femoropopliteal suprageneal graft bypass was performed. Post operatively in all cases, peripheral pulsation was detectable. During operation all patients had received 5-10 000 IU Heparin respectively to body weight, postoperatively LMWH (Low Molecular Weight Heparin) prophylaxis therapy (2x5000 IU Fragmin sc) was applied.

For the aim of further microcirculation improvement, patients also received daily infusion of 500 ml ISOHAES. On the first day after operation routine lab test was performed in all cases (CBC, ions, blood gas, and CN, Creatinin, urine test, liver function, and CK, serum and urine myoglobin). On the post operative day different scales of edema and muscle swelling was noticed at the level of foreleg, in some of the critical cases. Secondary injuries were obvious in lab results as well. Notable pain, paresis, parestesia, pulse absence, and biochemical changes were all considered indications for fasciotomy. At this stage, we monitored the m. tibialis anterior intracompartmental pressure, and oxygen saturation of foreleg.

## MEASUREMENT OF FASCIA COMPARTMENT PRESSURE IN FORELEG

Regardless to objective signs, and symptoms, fascia compartment pressure measurement proved to be a capable method for diagnosis and indication of compartment syndrome. For such procedure we had to insure a standard and enforceable technique. Regarding fasciotomy indications, fascia pressure measures, have a great role in making correct statements.

In a healthy human, capillary's critical end pressure is around 40 Hgmm. If ICP reaches or precede this level, then capillary perfusion stops, it poses a certain indication for fasciotomy. In our department we used a so called KODIAG digital manometer (BRAUN, AESCULAP. produced: MIPM Mammendorfer Institute für Physik und Medizin GmbH Oskar-von-Miller-Strasse 6, Mammendorf, Germany.)

For measuring the pressure, after foreleg disinfection, we insert a canule into body of tibialis ant. muscle. After removing the guiding gauge, we connect the canule to KODIAG device, at this time LCD monitor is fixed on „0“. Then we pull the canule back from the catheter which is fixed into the muscle, in this way tissue pressure would be determined in Hgmm.

## DETERMINATION OF TISSUE OXYGEN SATURATION. (NIRS, INSPECTRA)

Determination of the tissue oxygenation is done by the use of Inspectra Tissue Spectrometer (Model 325, Huthcinson Technology Inc., and Arnhem, Netherlands) Inspectra spectrometer can detect the value of hemoglobin light absorption characteristic, within near infrared borders. (Near infrared spectroscopy; wavelength 680-800 nm). The light deflected from tissue and absorbed by the spectroscopy, can confirm the exact oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin concentrations.

We placed the detector on the body of the gastrocnemius muscle and during calibration, continuous value registration applied. NIRS has been proved as a noninvasive method for evaluation of tissue perfusion. Since, light deflection happens in different layers, so its absorption by INSPECTRA and the final evaluation can figure out the Hgb content of the arterioles, capillaries, venules and tissue beds. This is the advantage of this method comparing to pulseoxymeter, by which only pulsating blood oxygen content can be detected. We found this method useful for the tissue perfusion evaluation of single, or permanent use.

It's capable for detection of all perfusion changes happening in the area under detector segment, so in clinical practice it's useful in diagnosis of obliterative atherosclerosis (measurement of perfusion changes under stress), determination of operative perfusion and reperfusion, confirm indications for fasciotomy, and detection of its effectiveness.

## EXPERIMENTS ON SKELETAL MUSCLE STRUCTURAL AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES

A muscle specimen from 3 patients was taken under this procedure. These specimens, as wide as 1x1 cm have been removed from tibialis ant. muscle during fasciotomy procedure. A side of specimen has been placed in isopentane, got frozen by liquid nitrogen, and then cross sections of 10  $\mu$ m wide has been made by cryostat. To view under light microscope Hematoxylin-eosin (HE), PAS, Oil-red, modified Gömöri (mGm), enzyme histochemical dyes (ATP-ase, acid phosphatase, NADH, SDH, and COX) has been used. The other side of the specimens, for evaluation by electron microscopy, has taken under fixation by wax.

## OUR RESULTS

### DETERMINATION OF MUSCLE COMPARTMENT PRESSURE AND TISSUE OXYGEN SATURATION IN LOWER LIMB



For evaluation of our data, we considered accepted literature's normal values as the base. We considered intracompartment pressure (ICP) of above 40 Hgmm as absolute pathologic; at this stage fasciotomy is certainly indicated. According to Cohn et al (They examined normal tissue perfusion in the thenar region in 707 patients) we considered 87% as normal oxygen saturation level. In 12 patients ICP exceeded the critical pressure of 40 Hgmm. Nevertheless, the complete recanalization in this group, the StO<sub>2</sub> was 50-53 %. At this stage urgent fasciotomy was performed. After fasciotomy continuous monitorization was the next step. Within few hours StO<sub>2</sub> level got close to normal level, but ICP in contempt of significant drop, was not close to the normal parameters even by next day. Experiments did not show urgency for fasciotomy in 4 patients, in these patients clinical manifestation of compartment syndrome was proved.

In this group ICP level was 25-35 Hgmm, at the same time StO<sub>2</sub> was almost within normal borders. Intensive clinical, biochemical and experimental observation applied to all members of this group. Fasciotomy was not performed in this group, within few days' lab results, Compartment pressure and perfusion parameters became normal.

#### SKELETAL MUSCLE CHANGES DURING ISCHEMIA

Light microscopy has shown myopathic variations in all cases. Mild fiber size changes, sporadically atrophic fibers, predominance of type I. fibers, diminishing of type II/B fibers, and mild patchy proliferation of connective tissue; all has been diagnosed by this technique. In almost all cases presence of fragmented red fibers (RRF) was notable, this shows the pathologic mitochondrial accession. Their number altered between 1-5%. Succin dehydrogenase (SDH) level and Cytochrom oxydase activation in fragmented red fibers were either constant or slightly elevated. COX activation was noticed in all of the cases.

An examination by electron microscope has shown a variation of nonspecific changes. In two milder instances, myofibrils moderate impairment (separated filaments, fragmentation), as well as mild swelling of sarcoplasmic reticulum, subsarcolemmal mitochondria and moderate glycogen proliferation, and intracellular edema was observed. In one of the cases other than extreme fiber impairments, huge amount of injured mitochondria (swelling, fragmented crista system) was noticed, expressly high intracellular edema, lipid and glycogen accession were also present.

#### NOVEL FINDINGS

1. Our studies have primarily monitored ischemic-reperfusion injuries development and procession in those patients undergone acute peripheral revascularization surgery, acute ischemic cause was either emboly or thrombosis. Our measurements during preoperative period, has proved characteristic changes in prooxidant and antioxidant systems.

**We measured the oxidative balance changes for 7 days, postoperatively, in a group of patients undergone revascularization surgery**, (ischemic origin of sudden onset), belong to the first 12-24hrs post operative period. We also specifically monitored free radical productions, and decreasing antioxidant defense mechanism during early reperfusion period. Then during late post reperfusion period, free radicals remarkable drop, and continuous elevation in plasma antioxidant enzymes concentration was noticed.

**In clinically acute cases, we primarily monitored expression changes, in leukocyte adhesion molecules.** We noticed that adhesion molecules expression which is a marker for leukocytes activation, significantly diminished during early reperfusion, and then during next 7 days gradually elevated.

Our results and measures can be useful in building up strategies for treatment, as well as determination of prognosis in high risk patients (long ischemic period, occlusion at higher level, main circulation occlusion, and delicate collateral circulation). In such cases, especially within first 24-to-48 hours, intensive monitorization and observation are required.

2. Second part of our study has focused on vitamin-E antioxidant effect, during reperfusion procedure after lower limb elective revascularization surgery.

For the first time, we could prove that preoperative daily administration of 200mg E-vitamin (from the preoperative day till post operative 7th day), could significantly decrease the "ischemic-reperfusion" injury, oxidative extent, as well as prooxydant-antioxydant balance discord.

According to our experiments, we also could prove as the first, that pre and postoperative administration of vitamin-E in the case of elective revascularization surgeries, could remarkably diminish the leukocytes activation during post operative period, as a result inflammation incidences decreased as well.

3. By the final part of our study, **muscle compartment pressure, and tissue oxygen saturation changes has been monitored, in a group of patients undergone recanalization surgery of lower limb, with high risk of compartment syndrome.**

For the first time we applied two monitoring methods of, noninvasive tissue oxygen saturation and minimally invasive muscle compartment pressure measurements, for surgical diagnosis and treatment of compartment syndrome.

Our experiments show that by elevation of compartment pressure to 40 Hgmm and above that, oxygen saturation of microcirculation will drop below the critical level of 50%, at such stage fasciotomy is certainly indicated to prevent tissue necrosis and following systemic impairments.

In our experiments beside routine therapeutic protocols, **measured parameters (evidence based medicine) play an important role, in diagnosis, surgical indication and therapeutic strategy** of compartment syndrome. Our measurements of pressure and saturation, help in making correct decision regarding conservative or surgical treatment.