A KELOID ÉS A HIPERTRÓFIÁS HEG KEZELÉSÉNEK KLINIKAI ÉS KÓRSZÖVETTANI VIZSGÁLATAI ÉS A MEGELŐZÉS LEHETŐSÉGEI

DR. KELEMEN OTTÓ

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Program- és témavezető:
Prof. Dr. Rőth Erzsébet

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
SEBÉSZETI TANSZÉK

2008.

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés **5. oldal**

1.1 A téma kifejtése
1.2 A kísérletes modellek értékelése
1.2.1 A szövet-és sejttenyésztéses modellek
1.2.2 Az állatkísérletes modellek

2. A sebgyógyulás molekuláris biológiája **9. oldal**

2.1 Bevezetés
2.2 Az akut és a krónikus seb
2.3 A sebgyógyulás folyamata
2.3.1 Az inflammáció fázisa
2.3.2 A proliferáció fázisa
2.3.3 Az angiogenezis fázisa
2.3.4 A kontrakció fázisa
2.3.5 Az epitelizáció fázisa
2.3.6 A remodellizáció fázisa
2.3.7 A növekedési faktorok
2.3.8 A fontosabb mátrix vegyületek

3. Célkitűzések **23. oldal**

4. A kóros hegek klinikuma **25. oldal**

4.1 A Vancouver-klasszifikáció és pontrendszer
4.2 A kvantitatív mérő módszerek
4.3 A kóros hegek etiológiája
4.3.1 A hipertrófiás hegképződések okai és rizikófaktorai
4.3.2 A keloid képződés lehetséges okai
4.4 A kóros hegképződések megelőzése
4.4.1 A plasztikai sebészeti alapelvek és a műtéttechnikai szabályok
4.4.2 A prevenció módszerei
4.4.3 Összegzés

5. A polisziloxán-tapaszos kezelés 34. oldal

5.1 A polisziloxán-tapasz kémiai szerkezete és hatásmechanizmusa
5.2 A polisziloxán-tapasz klinikai alkalmazása: folyamatos vagy megszakított kezelés
5.3 A polisziloxán-tapaszos kezelési protokoll
5.4 Klinikai esetbemutatás

6. Az intralézionális szteroid kezelés 38.oldal

6.1 Az alkalmazott kortikoszteroid kémiai szerkezete és hatásmechanizmusa
6.2 Az intralézionális szteroid klinikai alkalmazásának szabályai
6.3 Az intralézionális szteroid kezelési protokoll
6.4 Klinikai esetbemutatás

7. A polisziloxán-tapaszos és az intralézionális szteroid kezelések klinikai vizsgálatai 41. oldal

7.1 Betegcsoport és módszer
7.2 A klinikai eredmények
7.3 A hipertrófiás hegek polisziloxán-tapaszos és intralézionális kezeléseinek eredménye
7.4 A keloidok polisziloxán-tapaszos és intralézionális szteroid kezeléseinek eredménye
7.5 A hipertrófiás hegek és a keloidok polisziloxán-tapaszos kezeléseinek összehasonlítása
7.6 A hipertrófiás hegek és a keloidok intralézionális szteroid kezeléseinek összehasonlítása
7.7 A betegek szubjektív panaszainak változása
7.8 Összegzés
7.8.1 Terápiás protokollok
7.8.2 Profilaktikus protokollok
7.8.3 Utánkövetési protokollok

8. A hipertrófiás heg és a keloid polisziloxán-tapaszos és intralézionális szteroid kezeléseinek morfológiai vizsgálatai: kórszövettani, immunhisztokémiai és transzmissziós elektronmikroszkópos eredmények 56. oldal

8.1 Bevezetés
8.1.1 Beteganyag és módszer
8.2 A kórszövettani vizsgálatok
8.2.1 A kórszövettani vizsgálatok eredményei

8.3 Az immunhisztokémiai vizsgálatok
8.3.1 Az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei
8.4 A transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálat
8.4.1 Az érett heg transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálata
8.4.2 A kezeletlen, a polisziloxán-tapasszal és az intraléziónális szteroiddal kezelt hipertrófiás hegek transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálata
8.4.3 A polisziloxán-tapasszal és az intraléziónális szteroiddal kezelt keloidok transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálata
8.5 Összegzés

9. Következtetések és új eredmények 77. oldal

10. Irodalomjegyzék 78. oldal

11. Közlemények és előadások jegyzéke 86. oldal

Köszönetnyilvánítások 98. oldal

1. Bevezetés

1.1. A téma kifejtése

A kóros hegképződések újkori kutatása három évszázadon átívelve, a XIX. század elejétől kezdődően, napjainkban is folyik. Jelentőségét és aktualitását több tényező együttesen határozza meg. A keloidok etiológiája a genetikai, a kísérletes és a klinikai vizsgálatok ellenére ismeretlen maradt. A hipertrófiás hegképződések a különféle és jól ismert prediszponáló és kockázati tényezők ellenére, a manuális szakmák egyre növekvő műtéti száma és az égéssérülések gyakorisága miatt nem veszített klinikai jelentőségéből. A sematikus metszésvezetés, mely az optimális feltárás célszerűségét szem előtt tartva nem veszi figyelembe az erővonalak irányát, valamint gyakran a nem adekvát és a traumatizáló műtéttechnika eredményezi a nagyszámú lineáris hipertrófiás heggel orvoshoz forduló beteget. ***J. Alibert*** francia sebész a daganatszerűen burjánzó hegeket a ***„kélé" (rákolló)*** görög szóból keloidnak nevezte el, mivel a határ nélkül növekvő amorf hegtömeg a rákollóra emlékeztette [5]. A *terminus technicus* a sebészet mérföldkövének számító, Párizsban *1806-ban megjelent* közleményében szerepelt először [4]. Az elmult 2 évszázad során több százezer, a kóros hegekkel foglalkozó közlemény követte. A múlt század második felében a klinikai és a kísérletes kutatások modernkori szakaszában új és újabb hegkezelő módszerek váltak rutinszerűen alkalmazottakká. Elsőként az 1960-as évektől a nyomáskezelés vált széles körben elterjedtté. Ezt követte az intralézionális szteroid injekciók beadása a perioperatív időszakban. A jól bevált módszerek kombinálásával – kiegészítve sugárkezeléssel - alapvetővé és kötelezővé vált a keloidok kezelésében a kombinált terápia, mivel már régóta bizonyított volt, hogy a csak műtéttel kezelt esetekben a recidíva aránya megközelítette a 100 %-ot. Később újabb módszerekkel egészítették ki a bázis kombinációt. Az 1980-as években fedezték fel a szilikon-polimér tartalmú tapaszok kedvező hatását a hegek érési folyamatára. A polisziloxánból előállított gél állapotú tapaszok a hidráció fokozásával fejtik ki kedvező hatásukat. A XX. század utolsó évtizedeiben adaptálták a legújabb technikákat a kóros hegképződések kezelésére. A kölönböző típusú lézer készülékekkel biztató eredményeket értek el. A krioterápia is bevetésre került, majd újabb lokálisan alkalmazható szereket fejlesztettek ki. Ezeket az adjuváns kezeléseket egyéb, alternatív eljárásokkal is ki lehet egészíteni a műtét utáni időszakban. Az újabb, az állatkísérletes modellekben bíztatóan hatásos szerek közül említést érdemel például az 5-fluoro-uracil [28] és az interferon [15]. Az immár változatos terápiás eljárások hatásosságának vizsgálata, az eredmények

összehasonlíthatósága érdekében szükség volt egy objektív kvalitatív heg osztályozó módszer kidolgozására. A világ vezető égés és plasztikai sebészeti centrumai nemzetközi konszenzussal létre hozták az úgynevezett ***Vancouver-hegskálát***, mely az említett kívánalmaknak megfelel, és ez a napjainkban alkalmazott standard hegértékelő módszer [51]. Szükséges ezenkívűl a hegek pontos mennyiségi mérése, valamint, a betegek szubjektív panaszainak meghatározása is. Az újabb és széleskörűen elterjedt, elfogadott módszerek kialakításával lehetővé vált a randomizált, prospektív klinikai tanulmányok végzése, ezáltal a hegkezelő módszerek tudományos értékelése, összehasonlító elemzése. A kísérletes kutatások és a klinikum kedvezőbb eredményei ellenére sem csökkent a kóros hegképződések problémakörének jelentősége. Az adekvát és az atraumatikus, az irharéteget kímélő műtéttechnika alkalmazása mellett is gyakori a kóros hegek képződése. Az etiológia azonban általában ismeretlen marad, mivel a különféle manuális szakmák beavatkozásai nyomán képződő ún. lineáris hipertrófiás hegek kialakulását okozó tényezők elemzése általában nem történik meg. A már kialakult, és a betegeknek komoly panaszokat okozó hegek kezelése különböző klinikai szakterületek által, sokszor rögtönzött döntések alapján történik, nem az Irodalomban szereplő terápiás ajánlások alapján, ill. nem a kóros hegek kezelésében jártas szakorvosok által. A klinikai tapasztalatok igazolják azt a feltevést, hogy a kórképek kialakulásában több tényező egyidejű és együttes hatása áll fenn. A multifaktoriális eredetet támasztják alá az experimentális eredmények is [66]. A celluláris és az extracelluláris, valamint a molekulárisszintű kutatások több, ma még ismeretlen faktor szerepét igazolhatják a jövőben [54]. ***1995. november 01. és 2004. október 31. közötti tíz éves időszakban több mint 500 esetben kezeltünk különböző típusú, rendkívül változatos kiterjedésű és megjelenésű és lokalizációjú kóros hegképződésben szenvedő betegeket***. A terápiás és a profilaktikus módszerek alkalmazásakor, valamint a hisztopatológiai, az immunhisztokémiai és az elektronmikroszkópos vizsgálatok végzésekor is azokra a problémákra kerestük a megoldást, amelyekkel a hegkezelések eredménytelenségei, kudarcai során szembesültünk. A célkitűzések meghatározása, részletezése előtt indokolt a kísérletes módszerek és modellek értékelése.

1.2. A kísérletes modellek értékelése

A legnagyobb kihívást a kóros hegek kezelésében manapság is a keloidok jelentik. Az ismeretlen etiológiájú, dermoproliferatív kórképek patofiziológiájának kutatásához, és a terápiás eredményt ígérő szerek kifejlesztéséhez is elengedhetetlenül szükségesek különféle kísérletes módszerek.

A kísérletes modellek két alapvető típusa:

- szövet- és sejttenyésztések
- állatkísérletek

1.2.1. A szövet- és sejttenyésztéses kísérletek

A keloidok szövetből kinyert fibroblaszt sejttenyészetek vizsgálata az egyik lehetséges módszer. Ezek a sejtek a felelősek a keloidokban képződő nagytömegű, éretlen kollagénrost lerakódásáért, valamint más, az extracelluláris mátrix kóros összetételét okozó anyagok: a chondroitoin-4-szulfát, a fibronektin, és az elasztin túlzott termelődéséért is. A szövetkultúrákkal végzett kísérletek előnyei: változatos kísérleti lehetőséget nyújtanak, a sejtek az egyéb, a kísérletet befolyásoló faktoroktól izolálhatóak, valamint az alkalmazott exogén faktorok hatása rövidebb idő alatt lemérhető [70]. Végül, de nem utolsósorban lényegesen olcsóbbak az állatkísérleteknél. Hátrányuk, hogy az in vitro körülmények lényegesen eltérnek a fiziológiástól, az eredmények emberre nem applikálhatóak. A legjelentősebb hátrányuk, hogy a profilaktikus módszerek alkalmazhatósága nem vizsgálható. Összegezve, megállapítható, hogy a módszer megfelelő a pathogenezis tanulmányozására, azzal a fenntartással, hogy a csak fibroblasztokat tartalmazó modellek nem képesek reprodukálni a komplex emberi sebgyógyulási folyamatot, de egy ígéretes terápiás ágens hatása lemérhető [35,55].

1.2.2. Az állatkísérletes modellek

A keloid képződés humán klinikai entitás, állatokban nem fordul elő, ezért egy megfelelő állat modell kifejlesztése komoly feladat volt a kutatók számára. Az emlősök között csak lovakban figyeltek meg másodlagos sebgyógyulás után egy keloidszerű elváltozást. A

kórszövettani vizsgálatok azonban döntően granulációs szövetszaporulatot, míg az utánkövetéses vizsgálatok a kórkép gyors és spontán regresszióját igazolták. A nagyszámú próbálkozás és megfigyelés ellenére állatokban keloid formációt nem sikerült sem előidézni, sem észlelni. A megoldást a megfelelő állati gazdaszervezetbe történő humán keloid sejtek implantációja jelentette. Erre a célra csak a tímuszhiányos (másnéven: meztelen) egerek és patkányok bizonyultak alkalmasnak [62].

A tímusz hiánya immmundeficiencíát okozott, mely előnyös volt a mindig szubkután beültetett szövetek túlélése miatt. Kezdetben egerekkel kísérleteztek, de a patkányok alkalmasabbnak bizonyultak, mivel a beültetett szövetek a beavatkozás után még 12 hónappal is vizsgálhatóak voltak, szemben az egerekben észlelt rövidebb túlélési idővel (maximum 240 nap). Az állatkísérletek előnyei: in vivo humán keloid szövet alkalmazható, az eredmények adaptálhatóak humán vonatkozásban, a potenciálisan effektív módszerek kiszűrhetőek, szájon át, szisztémás és lokális kezelések is végezhetőek, sorozat biopsziákkal ellenőrizhetőek. A módszer a humán klinikai vizsgálatoknál olcsóbb. Hátrányok: korlátozott ideig élnek túl a szövetek a rágcsálók bőr alatti szöveteiben, emiatt a kórszövettani és biokémiai hasonlóságok idővel eltűnnek. Az emberi sebgyógyulási folyamatot nem lehetséges az állatokban pontosan modellezni, és ez a módszer sem alkalmas a profilaktikus eljárások tesztelésére. Egy eredeti módszer biztonságosságának és hatásosságának humán kontrollált klinikai vizsgálatai előtt kötelező megbízható, és jól megjósolható állat modell-kísérleteket végezni [63].

2. A sebgyógyulás molekuláris biológiája

2.1 Bevezetés

A sebgyógyulás folyamatának vizsgálata, a molekuláris szintű kutatás, az egyik legtöbb új ismeretet eredményező terület volt az elmúlt évtized során. Ez a folyamatos fejlődés a klinikai gyakorlatba új szemléletet és új, már elfogadott, ill. még kutatás alatt álló, de ígéretes módszereket hozott. A kóros hegképződés folyamatának megértéséhez és vizsgálataihoz elengedhetetlenül fontos és szükséges a sebgyógyulás legújabb eredményeinek molekuláris biológiai tárgyalása. Az akut és a krónikus sebek között, azok pontos definíciójával kell különbséget tenni. Napjaink állásfoglalása szerint a sikeres sebgyógyulás alapvetően a megfelelő angiogenezisen, azaz az új kapillárisok és a sarjszövet képződésén múlik. A sebgyógyulás stádiumainak szinte túlhaladottnak tekinthető beosztása szerint a folyamat egymással szorosan összekapcsolódó szakaszai az inflammáció, a proliferáció és a remodelláció. Ezeket a fázisokat feleltették meg régebben a regeneráció és a reparáció fázisainak is. Az egységes, jól áttekinthető és az újabb ismereteket tükröző stádium felosztás tovább bővült, elsősorban az angiogenezis fázisainak részletes meghatározásával. Ezek az új beosztások és elnevezések reprezentálják az ismeretanyag növekedését. Ennek megfelelően megkülönböztetjük az angiogenezis kezdeti, majd az ezt követő kibővülési szakaszát, továbbá a vaszkuláris proliferáció és a stabilizáció, végül az angiogenezis szupressziójának a stádiumait. A kapillárisok újdonképződését bonyolult, egymással szoros kölcsönhatásban lévő molekulák szabályozzák, melyek között az angiogén növekedési faktoroknak van meghatározó szerepük. Az extracelluláris mátrix felépítésében az ún. mátrix proteinek a legfontosabbak, a collagén I és III típusa, a fibronectin és a tenascin. A mátrix cytokinek régóta ismertek voltak, azonban csak a közelmúlt eredményei igazolták az extracelluláris mátrix többszörös bioaktív szerepét a sebgyógyulásban. Az akut sebgyógyulás kászkádjának beindításában és annak kontrollálásában, valamint az ún. mátrix-dependens modulátor (MDM) révén a migráció stimuláló faktor (MSF) szabályozásában, továbbá a csökkent sebgyógyulási mechanizmusok jelzésében van jelentősége. A sejt és szöveti szintű reguláló folyamatok receptor-közvetített jelátadáson, a speciális proteinek reexpresszióján, cytokine termelésen, valamint mechanikus és kémiai jelátadáson, a sejtek interakcióján és topográfiai jellemzőin keresztül valósulnak meg. A normál sebgyógyulás szakaszai stimuláló és szuprimáló faktorok kényes egyensúlyának köszönhetően zajlanak le. A sebgyógyulási zavarokkal foglalkozó klinikus számára a

konvencionális sebkezelések ez ideig főleg „passzív„ intervenciókból álltak, mint pl. antimikróbás ágensek adása, antiszeptikus kötések és tehermentesítő eszközök alkalmazása. A sebgyógyulás molekuláris folyamatainak és szabályozásának megismerésével és a sebgyógyulást gyorsító kísérletes módszerek megértésével, és az ígéretes farmakológiai kezelésekben való aktív részvétellel érhető csak el szemléletváltozás a mindennapi klinikai gyakorlatban [19,68].

2.2 Az akut és a krónikus seb

Az akut azaz heveny seb egy jól szabályozott, soklépcsős folyamatban gyógyul meg, optimális esetben a keletkezésétől számított 7 nap alatt (az elsődleges sebgyógyulás: „sanatio per primam intentionem„). A sebgyógyulás szakaszai egymásba kapcsolódó, sejtes és molekuláris folyamatok kaszkádját alkotják a következő sorrendben: véralvadás, gyulladás, ér újdonképződés, hámosodás és remodellizáció. A sérült szövetek integritását és működését ez a folyamat állítja helyre.

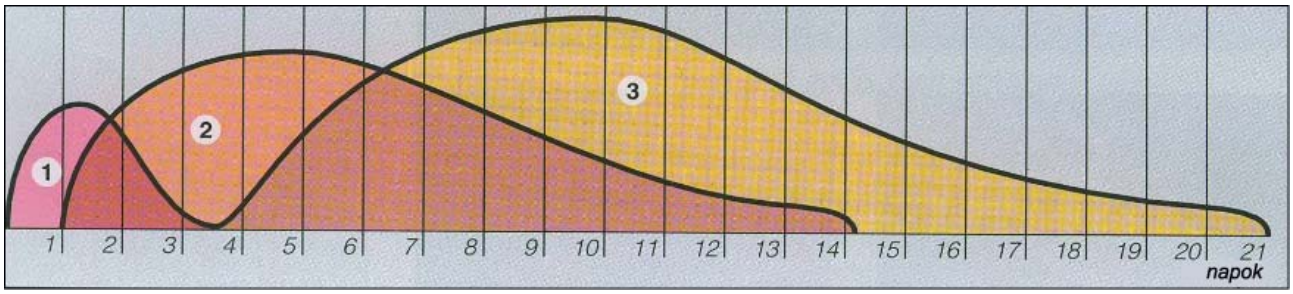
A krónikus azaz idült sebek esetében a seb 4-6 hetes adekvát konzervatív kezelésre sem szanálódik. A kritikus sejtek elöregednek, és nem képesek megfelelő választ adni a növekedési faktorokra. Különböző kutatások igazolták, hogy az ilyen sejtkultúrák növekedési faktorokkal történt kezelése során nem volt szignifikáns a sejtek szaporodása. Igazolták a hámsejtek csökkent mitózis aktivitását és migrációs kapacitását is. Tapasztalaton alapuló megfigyelés, hogy azoknál a krónikus sebeknél, ahol a sebszéli hámosodás a 0.5 cm/hét értéket nem érte el, gyógyulás az adekvát sebkezelés ellenére sem várható. A két alapvető seb típus mellett meg kell különböztetni egy harmadik, ún. átmeneti csoportot is, melyre az elhúzódó, a zavart szenvedett azaz a szövődményes sebgyógyulás a jellemző. A másodlagos sebgyógyulás („sanatio per secundam intentionem„) jelentőségét a szinte kivétel nélkül kialakuló kóros hegek jelentik [52].

2.3 A sebgyógyulás folyamata

2.3.1 *Az inflammáció fázisa*

A sebgyógyulási folyamat legelső szakasza, mely a sérülést követően a károsodott erek összehúzódásával azonnal kezdetét veszi. Az endotélben thromboplasztikus anyagok termelődnek és ürülnek ki a sebüregbe, aminek következtében a vérlemezkék

összecsapzódnak, és egy kezdeti véralvadási dugót alkotnak. A véralvadási és a komplement kaszkád egyaránt aktiválódik, az intrinsic és extrinsic alvadási út egyaránt aktiválja a prothrombin > thrombin és a fibrinogén > fibrin átalakulást, mely polymerizálódva stabilizálja a véralvadékot. A thrombus kialakulásával a hemosztázis teljes. Az aggregálódott thrombociták kemoaktív anyagokat választanak ki, melyek serkentik a gyulladásos sejteket és aktiválják a fibroblasztokat is, továbbá fokozzák az endotél sejtek működését és a vazokonstrikciót. A trombocita aggregációt integrin receptorok szabályozzák, mint a GP II/béta és a GP III/alfa, és az alfaII-béta3 integrinek. A sebgyógyulás pár percen belül elkezdődött, és a kezdeti, átmeneti vazokonstrikciós folyamaton túl a lokális kis erek már másodlagosan kitágulnak a véralvadási és komplement rendszer hatására. A Hageman-faktor okozza a bradykinin termelődését, míg a komplement rendszerben a C3a és C5a anaphyla-toxinok szaporodnak fel. Együttes hatásukra tovább fokozódik az erek permeábilitása, és a neutrofil granulociták és a monociták migrációja [22]. Komplement hatásra stimulálódik a hisztamin és a leukotrien C4 és D4 kiürülése a hízósejtekből. Az endotél sejtek összekapcsolódnak, fokozzák a gyulladásos sejtek sebüregbe jutását. A fehérvérsejtek kiválasztása egyre fokozottabb a plazma fehérjékkel együtt. A korai neutrofil sejtek infiltrálják a sebet és megtisztítják a sejttörmeléktől és az idegentestektől, és a baktériumoktól. Az aktivált complement fragmentumok segítik elő a baktériumok opszonizációját. A folyamat 2-3 napig tart, ezt követően a neutrofil sejtek átadják helyüket a monocitáknak, melyek makrofággá transzformálódnak. A makrofágok nemcsak a mikroorganizmusokat és a szöveti debriszt fagocitálják, hanem növekedési faktorokat is kiválasztanak. Ezek hatására migrálnak az endotél sejtek, a fibroblasztok és a keratinociták a sebüregbe. A monociták és a makrofágok depléciója okozza a sebgyógyulás változását, ha a debridement szegényes vagy késleltetett, nem alakul ki a fibroblaszt proliferáció és az angiogenezis sem.



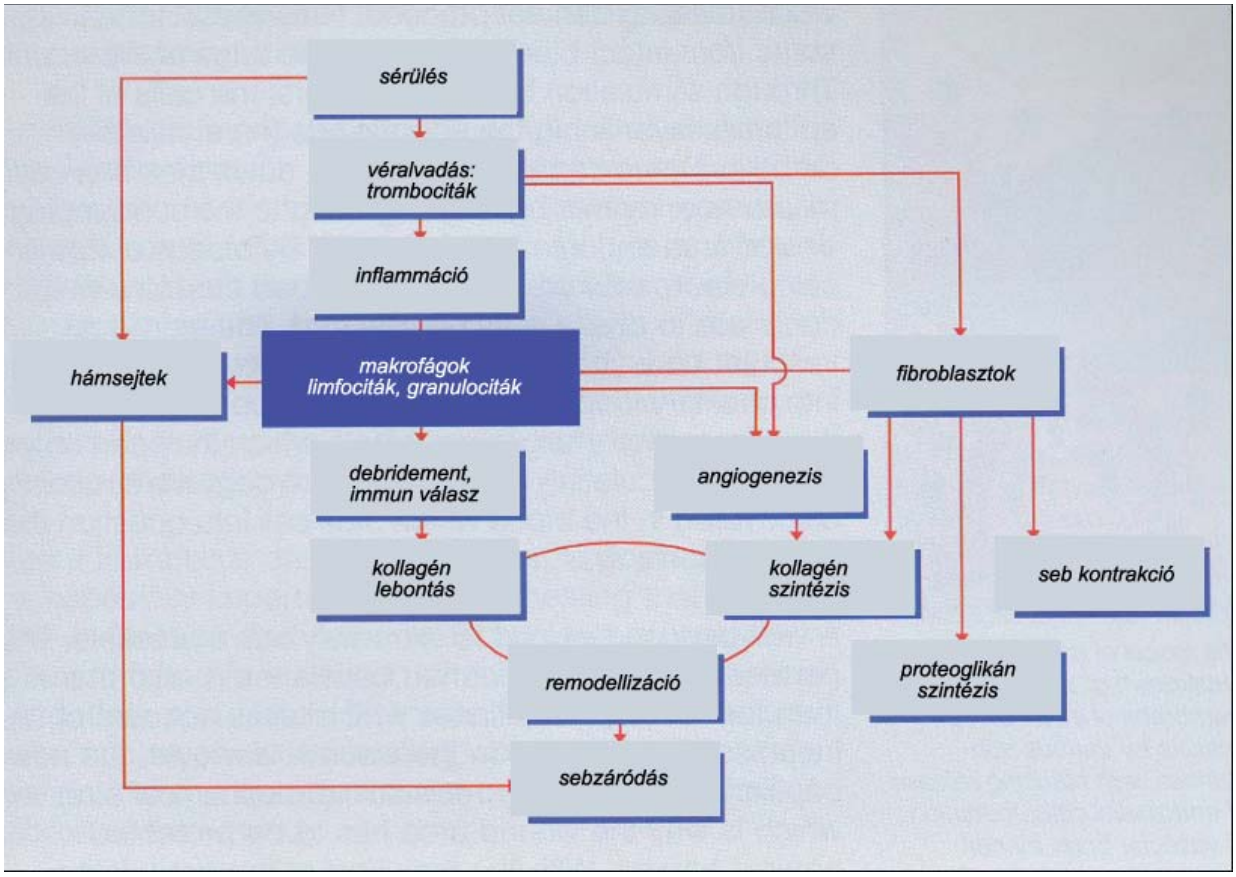
1. ábra: A sebgyógyulás fázisai: 1) inflammációs, 2) proliferációs, 3) differenciálódás és remodellizáció.

(Compendium Wounds and Wound Management, Paul Hartmann AG, Heidenheim, 1999, 24. oldal)

2.3.2 *A proliferáció fázisa*

Ez a szakasz a fibrin és a fibrinogén mátrix lerakódásával kezdődik és a fibroblasztok aktíválódásával és szaporodásával folytatódik. A kezdeti fibrin-fibrinogén mátrix tele van trombocitákkal és makrofágokkal. Ezek a makrofágok és a lokális extracelluláris mátrix is növekedési faktorokat termelnek, melyek tovább fokozzák a fibroblasztok működését. A sebüregbe vándorló fibroblasztok felhasználják az újonnan lerakódó fibrint és fibronectint, mint „állványzatot". Fehérje szintézisük tovább fokozódik, újabb növekedési faktorokat termelnek. A 3.-5. napon a fertőzésmentes sebben a fibroblasztok a meghatározó sejtes elemek. Az extracelluláris mátrix anyagainak szintézise folytatódik, és a lerakódásukat integrin és egyéb sejtmembrán receptorok is szabályozzák. Az integrinek transzmembrán fehérjék, melyek extracelluláris membránnal és intracelluláris területtel is bírnak. Heterodimér szerkezetükre jellemző, hogy egy alfa és egy béta alegység alkot egy aktív protein receptort. A ligandok magukban foglalnak növekedési faktorokat, extracelluláris szerkezeti elemeket is (kollagén, elasztin). A ligand kötés után az integrin receptor citoplazmájának szerkezeti változása jön létre, foszforilálódás útján. Ezek a változások jellegzetesen egy jelátadási kaszkád hatására egy végső transzkripciós faktor szintézist hoznak létre. Ritkábban új sejt működések jelennek meg, és a sejtek viselkedését regulálják. A kezdeti mátrix átmeneti, fibrin és glycosamino-glycan (GAG) és hyaluronsav alkotja. Nagy víztartalma miatt a hyaluronsav a sejtek migrációját fokozza. Az adhéziós glykoproteinek, a fibronectin, a laminin, a tenascin mind-mind jelen vannak, és az extracelluláris mátrixban a celluláris összekapcsolódásokat és migrációkat segítik elő. Az integrinek a sejtek felszínén kötik meg a glycoproteineket a mátrix számára. A fibroblasztok megjelenésével a hyaluronidáz elkezdi megemészteni a hyaluronsavban gazdag átmeneti mátrixot és a nagyobb szulfopolyszacharidákat is. Ezzel a folyamattal párhuzamosan kollagén rakódik le, a fibronectinhez kötődve, a GAG „állványzat" és váz széteső tömbjébe. A kollagén I és III fibrillumok töltik ki az extracelluláris mátrixot, mint legnagyobb mennyiségben jelenlévő és legjelentősebb struktúra építő fehérjék. A kollagén I és III aránya 4:1 (az ép bőrben és a sebüregben). Az érésnek induló hegben a kolagén III aránya egyre csökken. 19 kollagén típus ismert, a legtöbbjüket a különböző eredetű fibroblasztok szintetizálják, de néhány típust hámsejtek is képesek előállítani. A kollagének közös jellemzője egy jobbra csavarodó triplex hélix. Egyedi szerkezeti tulajdonságuk, mely megkülönbözteti őket egymástól, a hármas hélixet megszakító szegmentumok jelenléte. Az irhaeredetű kollagén, mely a legnagyobb szerkezeti alkotóelem a sebgyógyulás folyamatában, egy extracelluláris rosthálózatot alkot. Ez a

struktúra egy komplex extra- és intracelluláris mechanizmus hatására épül fel, mivel a különböző géneken megtalálható transzkripciók hangolják össze. A transzkripicó a sejtmagban mRNS révén valósul meg. A durva felszínű endoplazmatikus retikulumban 5 változat fordul elő, a különféle triplex hélixek kialakulásához. A jeladó peptid kiválasztódik, a proline és a lysine maradékok hydroxilációja után. Majd N-kötött oligo-szacharidák és galaktóz kapcsolódik a hydroxylysine maradékhoz. A három egyszerű fehérjelánc, melyet pro-alfa láncnak neveznek, diszulfid kötésben alkot jobbra csavarodó hármas hélix prokollagént. Mindegyik pro-alfa láncot egy-egy gén kódolja. A legtöbb kollagén típus 3 meghatározó láncból áll (II, II, VII, X, XII). Azonban néhány típusuk 2 különböző pro-alfa láncból áll, melyet 2 különböző gén kódol, és 2 egyforma és 1 különböző láncból hozza létre a hármas hélixet (I, IV, V). A kollagén VI, IX és XI 3-3 különböző pro-alfa láncból áll. A triplex hélix kialakulása után az endoplazmatikus retikulumban a prokollagének a Golgi-apparátusba szállítódnak, itt további hydroxiláció történik az exocitozis előtt. Az extracelluláris mátrixban N- és C-végződésű propeptidekből tropokollagén jön létre. A tropokollagén molekulák a lysil-oxidáz hatására kollagén fibrillumokat alkotnak. További rostocskákkal interakcióba kerülve, rostokat hoznak létre. Például a bőrre jellemző



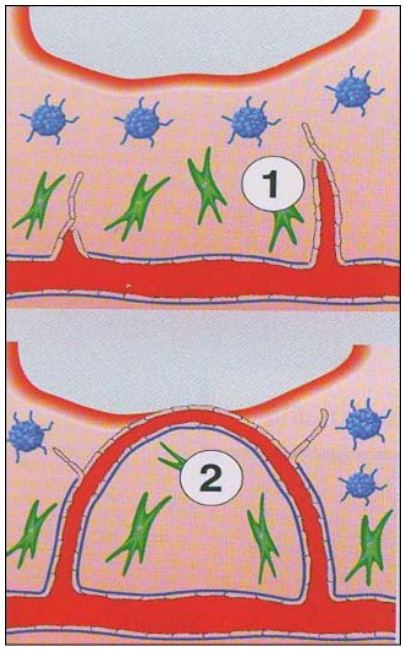
2. ábra: **A makrofágok szerepe a sebgyógyulásban**

(R.A.Hatz- R.Niedner: Wound healing and wound management, Springer, 1994, 6. old.)

kollagén I és VI típusokat, melyeket elektronmikroszkóppal lehetséges vizsgálni [39,40].

2.3.3 Az angiogenezis

Az angiogenezis és a granuláció a legfontosabb és legkritikusabb szakasza sebgyógyulás folyamatának, ezért a molekuláris mechanizmusok részletezése elengedhetetlen. Már a sebzés létrejöttekor elkezdődik az a komplex folyamat, mely a proliferatív fázisban válik a legkifejezettebbé, és a seb neovaszkularizációját foglalja magába. A legújabb kutatások eredményei alapján a sebgyógyulás ezen fázisát 5 kisebb, jól meghatározott, egymástól elkülöníthető, de szervesen összekapcsolódó alfázisra bontják. Az angiogenezis kezdetét követi annak kibővülése, majd a vaszkuláris proliferáció és stabilizáció szakaszai következnek, amit az angiogenezis szupressziója zár le.



3.ábra: **Az angiogenezis modellje: 1) endotél sejtek szaporodása, 2) kapilláris hurkok képződése. (Compendium Wounds and Wound Management, Paul Hartmann AG, Heidenheim, 1999, 30. oldal)**

Az angiogenezis létrejöttében, szabályozásában központi és meghatározó szerepük a növekedési faktoroknak van. A legújabb irodalmi adatok további proangiogén faktorokról számolnak be. Felismerésre került a thrombin és a fibrinogén fragmentumok szerepe, a thymosin-béta-4, és számos más peptid szerkezetű, növekedési faktor csoportba sorolt molekula. A legfontosabb angiogén növekedési faktorok a vérlemezkékben és a gyulladásos sejtekben raktározódnak és szükség esetén az extracelluláris mátrixban sequestrálódnak. Napjainkban több mint 20 különféle angiogén hatású növekedési faktor ismert, köztük a legjelentősebbek a VEGF, a VPF, az AFGF, a progranulin és a leptin. Falkman és Klagsburn határozták meg először a FGF-1 és FGF-2 angiogen faktorokat

[44]. Az FGF a dermiszből és a kötőszövetből származó, aktívált makrofágokból származik. Különleges jellemzőjük, más növekedési faktoroktól eltérően, hogy nem szekréció révén választódnak ki, mert ehhez a folyamathoz hiányzik egy transzmembrán fehérje. Más mechanizmus révén választódnak ki, főleg a sérült sejtek hatására. A VEGF indukálja leginkább a granulációt, stimulálja az angiogenezist és az erek permeábilitását is. A sejtek traumája, a következményes hypoxia elindítja a VEGF szekrécióját. Az angiopoetineket is a növekedési faktorok közé sorolják, mivel az endoteliumon hatnak. Az ANG-1 agonista, míg az ANG-2 antagonista hatást fejt ki a Tie-2 receptorokon keresztül az angiogenezis folyamatára.

2.3.4 *A kontrakció fázisa*

Döntően a nyitott sebekre jellemző, de a zárt sebekben is felismerhető. A kontrakció folyamata során az ép, a környező bőr körkörösen húzódik a seb felé. A seb összehúzódása megkisebbíti a sebet, újabb szövetek képződése nélkül. Ez a helyreállító komponens teszi lehetővé a seb záródásának felgyorsulását. A humán bőr és a muszkulo-szkeletális szint között kialakult egy ún. mio-faszciális réteg, mely jellemzően kis ellenállású, és elősegíti a bőr elmozdulását. A kontrakció mennyisége és foka a seb nagyságától és a bőr mobilitásától függ. Az emberi testen legnagyobb a törzsön és a gáttájékon, kisebb a végtagokon a fejen és a nyakon. A sebek záródásának mintegy 80 %-a jön létre a kontrakciók által. A pontos mechanizmusa még nem teljesen ismert. A sebszéleket összehúzó erőket valószínűleg a myofibroblasztok hozzák létre. A sejtek alfa-simaizmot és actint is tartalmaznak. Hatásukat egyrészt az extracelluláris mátrixon keresztül fejtik ki, másrészt intrinsic celluláris erőkön át. Ha a folyamat kóros mértékűvé válik, heg kontrakturák alakulnak ki, következményes funkcionális kiesésekkel. Leggyakrabban felül fertőződött sebek esetében, valamint izületek felett észlelhetőek.

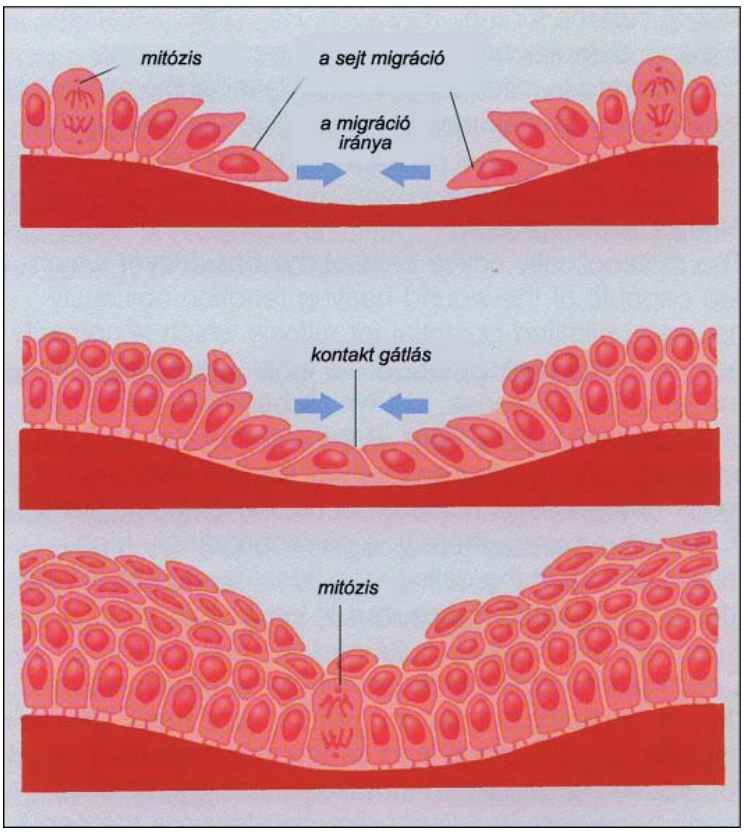
2.3.5 *Az epitelizáció fázisa*

A sebszélekben az irharéteg fokozatosan megvastagodik, a marginális bazális sejtek növekedésnek indulnak, majd később lassan a sebüregbe vándorolnak. A migrációt az epitél sejtek kezdik. Amíg az epidermisz folytonossága még nem jön létre, az epitél sejtek nem indulnak osztódásnak. Az újabb epitél sejtek a bazális sejtekből alakulnak ki, melyek a sebszéli zónákba vándoroltak. Az újonnan keletkező sejtek a sebágyat kitöltő extracelluláris mátrixon, mint egy lepedőn vándorolnak át, és fokozatosan elsimítják a seb

felszínét. A sejtek adhéziós glykoproteinjei közül a legfontosabbak a tenascin és a fibronectin. Ezek a molekulák teszik lehetővé a hámsejtek vándorlását a mátrixban. Az epitél réteg kialakulását követően a keratinociták és a fibroblasztok laminint és kollagén IV-t választanak ki a bazális membrán felépüléséhez. Később a keratinociták oszlopszerűvé válnak, elválasztják az epidermiszt a mátrixtól, így védve meg a sebet egy esetleges újabb mikroorganizmus okozta kontaminációtól és folyadék veszteségtől is. A kutatások során megfigyelték, hogy a keratinociták idegentest okozta stimulációra is migrációval vándorolnak. Ez a jelenség magyarázza bizonyos varróanyagok esetében a keratinizáció kórossá válását, és a fibrotikus szövődményeket.

2.3.6 A remodellizáció fázisa

A sejtes elemek számára az extracelluláris mátrix szerkezete jelenti azt az alapvázat, amelyre akár a sebgyógyulási folyamat során, akár más, élettani regeneratív folyamat során az új struktúrák felépülnek. Az extracelluláris mátrix a sebgyógyulás fázisainak megfelelően dinamikusan változik, átalakul. Az átalakulását szabályozó molekuláris folyamatok rendkívül komplexek, felderítésük a jövő kutatásinak feladata lesz. A legfrissebb ismeretek szerint a mátrix szabályozásában a szintézis, a lerakódás és felépülés, ill. a degradáció egyensúlya valósul meg. A mátrixot döntően a kollagén rostok alkotják, ennek megfelelően a lysil-oxyd a legfontosabb intermolekuláris kollagén keresztkötő enzim. A kollagén rostok szilárdsága adja a seb mechanikai teherbírását. A kollagenáz, a gelatináz és a stromelysin a legjelentősebb metallo-proteinázok (MMP), melyek az extracelluláris mátrix alkotó elemeit degradálják. Ezek a proteinázok szintén fontos szerepet játszanak a malignus tumorok inváziójában, ezért a kóros hegképződések mellett az onkoterápiás kutatások középpontjába is belekerültek. A kollagén lerakódás és lebontás egyensúlya a metallo-proteinázok aktivitásától függ. A TIMP mátrix metallo-proteinázokat gátló protein, amely specifikus hatása által inaktiválja az enzimeket. A kóros hegképződésekben (a keloidokban és a hipertrófiás hegekben egyaránt) megfigyelhető excesszív kollagén képződés és lerakódás oka lehet az MMP-TIMP funkcionális egyensúlyának zavara. Az extracelluláris mátrix remodellizációja során ennek a szabályozásnak van meghatározó szerepe, ezért a legújabb kutatások erre irányulnak. A humán sebgyógyulás következménye hegképződés lesz, a hegek morfológiai meghatározása a szöveti szerkezet hiányának pótlását jelenti, a szomszédos ép szövetekhez viszonyítva. A molekuláris meghatározás a kollagén rostok lerakódását



4.ábra: Reepitelizáció: a sejtek osztódása és migrációja.
(Compendium Wounds and Wound Management, Paul Hartmann AG, Heidenheim, 1999, 34. oldal)

jelenti, melyeket a fibroblasztok termelnek és választanak ki, a sérülést követő harmadik napon elkezdődő folyamat során. A kollagéndús mátrix képződésével a sebágy kitöltődik. A heg specifikus kollagének tömött, speciális szerkezetű, kifejezetten denz rostok, ellentétben az ép irharétegben megtalálható retikuláris kollagén rostokkal. A heg átalakulása, az ún. érési folyamata nagyon lassú, 6 hónaptól másfél- két évig is eltarthat. A korai heg vörös, markánsan élénk színű a kapilláris hálózatok miatt. Több hónap elteltével az erezettség csökken, ezzel párhuzamosan a heg színe halványul, makroszkópos morfológiája számottevően megváltozik. Végső színe az esetek döntő többségében a környező ép bőr színétől eltér, mivel kevesebb pigmentet tartalmaz. Ritkán a hegek hiperpigmentálttá válnak, és sötétebb színűek mint a szomszédos ép bőr (pigmentált, sötétbőrű betegekben és sokat napozó fehérbőrű betegekben gyakori jelenség). A remodellizáció folyamán a hegek egyre szilárdabbá válnak, az első héttől a nyolcadik hét közötti periódusban a leggyorsabb a megszilárdulás, de a lelassuló folyamat közel egy évig is elhúzódhat. A hegek végső szilárdsága azonban csak az ép bőr szilárdságának 80 %-t éri el. Végeredményben a heg rugalmatlanabb lesz az ép bőrnél, és nem tartalmaz sem szőrtüszőket, sem egyéb bőrfüggelékeket, de létre jön a szövetek integritása [34].

2.3.7 A növekedési faktorok

A növekedési faktoroknak (growth factors) különleges és kulcs szerepe van a sebgyógyulásban. Ezek a polypeptid típusú vegyületek az aktiválódott sejtekben termelődnek. Paracrine és antacrine hatással is bírnak, szabályozzák a különféle fehérjék termelődését. Ismert az angiogenezis során képződő új sejtekre gyakorolt kemoaktív hatásuk, továbbá bonyolult feed back mechanizmusokkal regulálják a sebgyógyulás enzimatikus folyamatait. Biológiai szerepük egyre hangsúlyosabbá válik, az újabb kutatási eredményeknek köszönhetően. Ugyanis hatásukat a cél sejtekre nem közvetlenül, hanem egy ún. funkcionális jeladó, azaz szignál receptor révén fejtik ki. A legtöbbet vizsgált növekedési faktoroknak több fajta receptor kötődésére derült fény. A receptor kapcsolódási képesség és aktivitás jellemzőinek megértése révén válik érthetővé a célsejtekre gyakorolt hatás. A sebgyógyulási folyamat kisiklási pontjainak, végeredményben a kóros sebgyógyulási folyamatoknak és a következményes kóros hegképződéseknek a felderítését eredményezheti, terápiás konzekvenciával. A közeli jövőben így válik lehetővé a sebgyógyulási zavarok kezelése, speciális receptorok serkentésével vagy gátlásával, farmakológiai ligandok alkalmazása által.

PDGF (platelet-derived growth factor): A thrombocita-eredetű növekedési faktor az alfa-granulocitákból választódik ki a sérülést követő néhány órán belül. Jelentős potenciáló és mitogén hatással bír a neutrofil granulocitákra, a makrofágokra és a fibroblasztokra is. Az aktívált makrofágok, endotél sejtek és fibroblasztok szintén szintetizálnak és szekretálnak PDGF-t a gyulladásos szakaszban. Később a fibroblasztokra gyakorolt hatásai eredményezik az extracelluláris mátrix vázának felépülését. Ennek a folyamatnak a kezdetén nem kollagén rostok, hanem GAG (glukóz-amino-glikán) és adhéziós fehérjék termelődését fokozza. Majd a fibroblaszt-eredetű kollagenázt serkent. A citokinekre gyakorolt hatásai révén a remodellizáció szakaszában is fontos szerepe van.

TGF-béta (transforming growth factor-β): Közvetlenül stimulálja a kollagén szintézisét, és gátolja a fibroblasztok hatására létrejövő extracelluláris mátrix degradációt. Makrofágok és thormbociták mellett fibroblasztok, és nem elhanyagolható mennyiségben keratinociták is termelik. Jelentős a kemoaktív (kemokinezis és kemotaxis) hatása a sebágyban elhelyezkedő fibroblasztokra és makrofágokra, monocitákra is. Autocrin módon a saját szintézisét és szekrécióját is fokozza. A TGF-β egy fibrotikus hatású növekedési faktor, amely gyorsítja a sebgyógyulást. Kóros mértékben már fokozott fibrózist okozhat a

sebgyógyulás folyamán, de a patológiás TGF-β aktivitás különböző szervrendszerek fibrózisáért is felelős (szív, tüdő, agy, máj, vese). Feltételezett szerepe van az intesztinális adhéziók kialakulásában is. Mivel az extracelluláris mátrix működését fokozza, a kollagén, az elasztin és a glukozamino-glikánok szintézise növekszik. Az integrin kiválasztást megnövelve, a sejtes elemek és a mátrix rostos elemeinek interakcióit gátolja. Továbbá a metallo-proteinázok és a TIMP expresszió gátlása révén növeli az extracelluláris mátrix akkumulációját. Hatásmechanizmusainak közös eredménye: a fibrózis fokozódása [17].

FGF-2 (fibroblast growth factor 2): Mind az alkalikus, mind a savas FGF fokozza az angiogenezist. Endotél sejtek, fibroblasztok és makrofágok termelik az FGF-1 és FGF-2 faktorokat. Ezek a növekedési faktorok a heparinhoz és a GAG-típusú heparin-szulfáthoz kötődnek le az extracelluláris mátrixban. A bazális membrán szolgál raktárként az FGF-2 számára, mely a membrán heparin tartalmú alkotórészeinek degradációjából szabadul fel. A fibroblaszt eredetű növekedési faktorok stimulálják az endotél sejteket, amelyek ennek hatására osztódásnak indulnak és új kapillárisokat formálnak.

VEGF (vascular endothelial growth factor): Paracrin hatásával stimulálja az endotél sejtek proliferációját. Nagyon hatásos angiogenetikus növekedési faktor, melyet a makrofágok, a vérlemezkék és a fibroblasztok, kisebb mértékben a keratinociták is teremelnek. A fokozódó szöveti hypoxia is stimulálja kiválasztódásukat.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor): A granulocita és makrofág kolónia stimuláló faktor az egyik legfontosabb angiogenezist serkentő növekedési faktor, mivel a sebgyógyulás minden fázisában hatással van a sejtekre. Elsődlegesen a csontvelő makrofág és granulocita teremlését fpokozza, másodlagosan a fibroblasztok, endotél sejtek és keratinociták proliferációját és differenciálódását segíti elő. A sarjszövet képződését és a sebszélek kontrakcióját is erősíti. Protektív hatású a bakteriális kontaminációkkal szemben.

Egyéb növekedési faktorok (EGF, KGF-2, IGF, interferon-gamma): Az epitelizációt döntően kettő faktor serkenti, az **EGF** (epidermal growth factor) és a KGF-2 (keratinocyta growth factor, amely azonos a régebbi nevén a FGF-10 faktorral). Az autocrin hatású EGF-t a keratinociták, míg a paracrin hatású KGF-t a fibroblasztok termelik. Mindkettő stimulálja a keratinociták osztódását és differenciálódását.A granuláció és az epitelizáció fokozódik hatásukra. A **KGF-2** gátolja meg a VEGF indukálta ér permeábilitás növekedést,

és a következményes ödémát. További növekedési faktorok hatnak még a sebgyógyulásra. Az IGF (insulinlike growth factor) a fibroblasztok kollagén szintézisét növeli, egyéb funkciói szinergisták a fibroblaszt –és a thrombocita-eredetű növekedési faktorokéval [38]. Az interferon-gamma legfontosabb szerepe a kollagén szintézis csökkentése. A különféle interleukinok (IL-1, IL-6 és IL-8) a gyulladásos fázis sejtjeire hatnak elsősorban. Mai ismereteink alapján összegzésül elmondhatjuk, hogy a kiterjedt kutatásoknak köszönhetően szinte hónapról-hónapra újabb és újabb növekedési faktorok kerülnek felfedezésre, tovább gyarapítva a sebgyógyulás összetett folyamatáról kialakított tudásunkat [60] (1. táblázat).

1. táblázat: A legfontosabb növekedési faktorok (csoport, elnevezés/rövidítés, hatás)

A., ***Mátrix depoziciós faktorok***	Transforming growth factor β 1	TGF- β 1	a mátrix depozíció stimulálása
	Transforming growth factor β 3	TGF- β 3	a mátrix depozíció stimulálása, és a hegképződés gátlása
B., **Mitogén faktorok**	Platelet-derived growth factor A chain	PDGF-A	Mitogén hatás a fibroblasztokra és a sarjszövetre, és chemotaxis
	Insulin-like growth factor 1	IGF-1	mitogén hatás a fibroblasztokra
	Keratinocyte growth factor	KGF	mitogén a karetinocitákra
	Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor	HBEGF	mitogén a keratinocitákra és a fibroblasztokra
	Transforming growth factor α	TGF- α	mitogén a keratinocitákra és a fibroblasztokra
C., ***Angiogen faktorok***	Vascular endothelial growth factor	VEGF	angiogenezis stimulálás
	Hepatocyte growth factor	HGF	angiogenezis stimulálás
	Basic fibroblast growth factor	bFGF	angiogenezis stimulálás
	Secreted protein acidic and rich in cysteine	SPARC	Angiogenezis stimulálás és gátlás
	Interleukin 6	IL-6	angiogenezis stimulálás és inflammatorikus cytokine
	Interleukin 8	IL-8	angiogenezis stiumulálás és inflammatorikus cytokine
D., ***Inflammatorikus cytokinek***	Granulocyte colony-stimulating factor	G-SCF	a neutrophil granulociták stimulálása és érése
	Tumor necrosis factor α	TNF- α	Inflammatorikus cytokine
	Interleukin 6 és 8	IL-6, IL-8	Inflammatorikus cytokine

2.3.8 A fontosabb mátrix vegyületek

Sérülés és mátrix destrukció esetén az előzőleg megkötött, és inaktív állapotban az extracelluláris mátrixban található növekedési faktorok aktiválódnak. A növekedési faktorok ún. mátrix fehérjéhez kötve vannak inaktív állapotban. A TGF-béta egy proteoglikánhoz, a decorinhoz kötődik inaktív állapotában. Sérülés esetén a növekedési faktor az inaktiváló proteinről leválik. A leválást az ún. LAP (latency associated protein) végzi, melynek hatására a növekedési faktor az extracelluláris mátrixbók kiürül. Savas környezetben, amit a seb hipoxiás állapota fokoz, a LAP-hoz átmenetileg kötődött növekedési faktor prompt aktiválódik. A feleslegessé vált LAP-ot a metallo-proteinázok oldják fel és távolítják el. A TGF-β azonnal a fibroblasztokban, és az endotél sejtekben megtalálható serine-threonine receptorához kötődik. Kétféle receptor ismert, a TGF-béta R1 és a TGF-β R2. Ezek a receptorok egymással heterodimér komplexumot alkotnak, és a növekedési faktor rajtuk keresztül fejti ki hatását a célsejtekre. Hasonló mechanizmussal alakul ki a FGF és a PDGF kötődése is a glukózamino-glikán típusú vegyületekhez. Az extracelluláris mátrixban elhelyezkedő proteinek szerepe tehát a növekedési faktorok megkötése, ezáltal az extracelluláris mátrix alkotó elemei részt vesznek a sebgyógyulási folyamatban, és irányítják azt [19].

A ***fibronectin*** a proliferatív fázis esszenciális molekulája. Ez a glykoprotein elsősorban a sejtek felszínén található meg, de jelentős mennyiségben van az ECM-ban és a extracelluláris folyadékban is. A sejtek és a fibrin tartalmú, korai mátrix közötti összekapcsolódást segíti elő. Másodlagos szerepe a sejtekre gyakorolt kemotaktikus hatás, mely a proliferatív fázisban a sejtek migrációját irányítja. A fibronectin moduláris szerkezetét több proteáz rezisztens funkcionális domain hozza létre. A funkcionális domain elnevezést a specifikus mátrix molekulákat megkötő képessége miatt kapta, mivel az integrin típusú mátrix receptorok családjába tartozik.

A ***Chondroitin-4-szulfát*** jelentős molekulasúlyú fehérjemagból áll, mely kovalensen kötődik legalább egy glukózamino-glykánhoz, de nagysága lehetővé teszi egyszerre több molekula megkötését is. A glukózamino-glykánok mucopolyszacharida típusú vegyületek, melyek a kollagén fibrillumok polyymerizációját teszik lehetővé.

A ***kollagén I és III*** rosttípusok dominálnak a sebgyógyulás kezdetétől annak befejeződéséig, ill. kóros hegképződések során is, mivel a képződő heg szerkezeti vázát alkotják. Önmagában felelős a létrejövő heg húzó szilárdságáért. A kollagén V típusnak csak a neovaszkularizáció időszakakában van szerepe, mivel ekkor az endotél sejtek stabilizálását végzi. A sebgyógyulás végén a kollagén III 60 %-os aránya a felére csökken le [45].

A ***hyaluronsav*** a sarjszövet fő alkotó eleme, majd az ECM egyik „töltő" anyaga. Szintje a proliferációs fázis kezdetétől növekszik, majd fokozatosan a sebgyógyulás 5.-6. napján stabilizálódik. Metabolizmusa szorosan összefügg a chondroitin-4-szulfát szintjétől. Stimulálja a sejtes elemek migrációját. A sebgyógyulás lezajlása után csak a dermisz papilláris rétegében mutatható ki.

A ***proteoglykánok*** (tenascin, versican, stb.) hatásukat a reparációs fázisban fejtik ki. Biztosítják az újjá alakuló szövetek rugalmasságát. A fibroblasztokban termelődnek. Kóros mennyiségben mutathatók ki a hipertrófiás hegekben és a keloidokban is [44] .

3. Célkitűzések

A célkitűzéseinket a klinikai tapasztalatok részletes elemzése után határoztuk meg, hangsúlyozottan a klinikai terápiás kérdéskörökre kerestük, - a reményeink szerint majd a hegkezelési gyakorlatba beilleszthető - válaszokat. Egyrészt vizsgáltuk az elsődlegesen választandó hegkezelő módszerekkel, a polisziloxán-tapasz (a továbbiakban: ***PSZT)*** és az intralézionális szteroid (a továbbiakban: ***ILSZ***) kezelésekkel elért klinikai eredményeket, összehasonlítva a betegcsoportokat. Másrészt az eltávolított különféle kóros hegeket részletes kórszövettani, immunhisztokémiai és transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatoknak vetettük alá, vizsgálandó a celluláris elemek, valamint az extracelluláris mátrix összetételének változásait. A sejtes elemekre vonatkozó vizsgálataink középpontjában a fibroblasztok és a myofibroblasztok aktivitásának, anyagcseréjének változása állt. Az extracelluláris alkotó elemek közül a kollagén rosttípusok mennyiségi és szerkezeti a változásait vizsgáltuk.

A fenti vizsgálatok alapján meghatározott legfontosabb kérdéseink:

1. Igazolható-e az érett irhaeredetű kollagén rostok képződése és szabályos alakzatba strukturálódása a két általánosan elfogadott módszer hatására?

2. A transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatokkal kerestük a választ arra, hogy a kóros hegképződések folyamatában a polisziloxán-tapaszos és az intralézionális szteroid kezelések milyen intracelluláris (molekuláris szintű) változásokat indukálnak?

3. Továbbá összevetetttük a makroszkópikus azaz a klinikai morfológiai, és a fénymikroszkópos sejtszintű változásokat a különbözőképpen kezelt keloidok és a hipertrófiás hegek esetében.

4. Kiváncsiak voltunk rá, hogy az említett vizsgálatok eredményeit összehasonlítva, azok megerősítik-e a klinikai gyakorlatban jól bevált és általánosan elfogadott hegkezelő módszerek helyét, vagy át kell értékelni azokat, és további vizsgálatokkal kell meghatározni szerepüket az első-, és a másodvonalbeli protokollokban?

5. Végül célul tűztük ki a napjainkban még hiányzó, de a kezelés alapelveinek megfelelő, ahhoz szervesen kapcsolódó utánkövetési, továbbá prevenciós protokollok kidolgozását.

6. A hegek makroszkópos morfológiájában észlelt változások során egyidejűleg milyen celluláris és kötőszöveti jelenségek észlelhetőek? Milyen következtetések vonhatóak le a klinikai gyakorlat számára?

7. Melyik első-, és melyik a másodvonalbeli választandó terápiás módszer a hipertrófiás hegek, ill. a keloidok esetében?

4. A kóros hegek klinikuma

A hegek osztályozását jelentősen megnehezíti a változatos etiológia és a nagyszámú prediszponáló tényező által befolyásolt hegképződés. A kiváltó noxa okozta szöveti sérülés reparációs és regenerációs folyamat után gyógyul hegképződéssel.A hegek jellemzői kialakulásuktól kezdődően, egy, általában 12-18 hónapig tartó folyamat során spontán, fokozatosan változnak. Az egységes és a lehető legpontosabb klinikai értékelés céljára különböző, tapasztalon alapuló módszereket dolgoztak ki, melyek közül nemzetközi konszenzus alapján az ún. Vancouver-hegskála vált általánosan elfogadottá az 1990-es évek elején. Meghatározását a világ vezető égéssebészeti osztályai végezték el az ún. „***Burn Scar Index***" továbbfejlesztésével, annak érdekében, hogy a klinikai kezelések és a kutatások eredményei tudományos igényeknek megfelelően értékelhetőek legyenek [10].

4.1 A Vancouver-klasszifikáció és pontrendszer

Napjainkban 6 hegtípust különböztetünk meg. Az eltelt évtized során a hegskálával szemben komoly kritikai észrevételeket közöltek. A módszer nem teljesen objektív, továbbá a klinikai gyakorlatban gyakran fordulnak elő a rendszerbe be nem sorolható hegek. Továbbfejlesztése és tökéletesítése indokolt a közel jövőben.

2. táblázat : A VANCOUVER-HEGSKÁLA

1. *Érett heg*
2. *Éretlen heg*
3. *Lineáris (sebészi) hipertrófiás heg*
4. *Kiterjedt (égési) hipertrófiás heg*
5. *Minor keloid*
6. *Major keloid*

A Vancouver-klasszifikáció előnyei: egyszerű, gyors, fájdalommentes (nem invazív), olcsó, ismételhető, összehasonlítható, reprodukálható és megbízhatóan jelzi a változásokat (2.táblázat). A hegkezelés során a pontozással igazolható a heg aktivitásának a változása, a remisszió kialakulása, vagy éppen ellenkezőleg, egy recurráló burjánzási folyamat is. Azonban a pontrendszer egyes elemeinek megítélése eltérő lehet [10, 56].

3. táblázat: A Vancuover-index: az „MPHV” pontrendszer

1. ***Pigmentáció*** (M = melanin)
   - Normál: 0 (a szín alig, vagy nem tér el az ép bőr színétől)
   - Hipopigmentált: 1 (világosabb színü, mint az ép bőr)
   - Kevert pigmentáció: 2 (világosabb és sötétebb területek váltakoznak)
   - Hiperpigmentált: 3 (sötétebb színű, mint az ép bőr)

2. ***Vaszkularitás*** *(V = vascularity)*
   - Normál: 0 (a szín alig, vagy nem tér el az ép bőr színétől)
   - Rózsaszín: 1
   - Piros: 2
   - Vörös: 3

3. ***Rugalmasság*** *(P = pliability):*
   - Normál: 0
   - Enyhe: 1 (rugalmas tapintat, minimális ellenállás érezhető)
   - Mérsékelt: 2 (nyomásnak engedő)
   - Kemény: 3 (rugalmatlan: a nyomásnak ellenálló)
   - Húr: 4 (pálcaszerűen kemény és feszülő)
   - Kontraktúra: 5 (hegzsugorodás deformitással és/vagy funkcionális kieséssel)

4. ***Magasság*** *(H = height)*
   - Az ép bőr szintjében: 0
   - < 2 mm: 1
   - < 2-5 mm: 2
   - > 5 mm: 3

A kezelések során végzett pontozások, és így azok értékelései sem teljesen objektivek. Napjainkban azonban más, pontosabb és objektívebb értékelő módszer nem áll a klinikusok rendelkezésére (3.táblázat). Továbbfejlesztése a tapasztalaton alapuló orvostudomány alapelvei szerint indokolt, a gold standard módszer meghatározása érdekében [12].

4.2 A kvantitatív mérőmódszerek

A Vancouver-hegskálával szemben megfogalmazott kritikák a módszer objektivitására és érzékenységére vonatkoztak, de ezen túlmutatóan jelezték a standard kvantitatív mérések igényét is. A terápiás eredmények és a szignifikancia meghatározása érdekében szükség van objektív mennyiségi mérésekre is [53].

A *digitális fotódokumentáció*: előnye, hogy a kiterjedt, polimorf égési hegek is pontosan és részletesen rögzíthetőek. A képek alapján azonban a kezelések hatásosságát nem lehet teljesen objektíven lemérni, és a különböző páciensek eredményeit sem lehet összevetni. A módszer alkalmas a makroszkópos heg jellemzők változásának dokumentálására, de csak 2 dimenzióban.

Az *ultraszonográfia* kiválóan alkalmas a pontos térfogatmérésre. A hosszúság, a szélesség, és a vastagság adataiból a heg térfogatának változása pontosan kiszámítható.

*A **számítógépes képalkotások*** során a programok értékelik ki a háromdimenziós imaging és a range scanning technika adatait. A drága, műszer- és időigényes módszer rutinszerű elterjedése jelenleg nem várható. A jövő abszolút pontos mérőmódszerei [56].

4.3 A kóros hegek etiológiája

4.3.1 A hipertrófiás hegképződések okai és rizikófaktorai

A hipertrófiás hegképződés meghatározása ***Mancini*** (1962) nevéhez fűződik. A heg a bőr felszínéből kiemelkedővé válik, de nem haladja meg az eredeti sebzés határait. Míg az égési hipertrófiás hegek esetében az irha károsodásának mélysége és súlyossága a meghatározó, addig a lineáris hipertrófiás hegek esetében a műtét vagy trauma utáni 4- 6. héten meginduló hegburjánzás elsődleges sebgyógyulás után jön létre, a sebszélek feszülése következtében [7]. Bármely testrészen kialakulhat, azonban a klinikai tapasztalatok alapján elsősorban a nagy és összetett mozgásingereknek kitett testtájakon a leggyakoribb (4. táblázat).

4. táblázat: A kiváltó és kockázati tényezők

1. *Műtéttechnikai okok*
2. *Sebgyógyulási zavarok*
3. *Életkor*
4. *Rassz*
5. *Bőrtípus*
6. *Egyéb*

A másodlagos sebgyógyulást követően szinte kivétel nélkül kialakulnak a különböző súlyosságú és változatos morfológiájú, rendkivűl heterogén makroszkópos képet mutató hipertrófiás hegek (5. táblázat).

5. táblázat: A sebgyógyulási zavarok okai

1. *Hematómák*
2. *Szerómák*
3. *Chilómák*
4. *Infekciók, szuppurációk*
5. *Egyéb folyadék- vagy váladékgyülemek*
6. *Nekrózisok*

4.3.2 A keloid képződés lehetséges okai

A sebészek rémének is nevezett keloidok kezelése manapság is a legnagyobb kihívás plasztikai sebészet számára. A dermoproliferatív kórfolyamatok ennek a klinikai entitásnak is domináns jellemzői, azonban ezek teljesen eltérnek a hipertrófiás hegekben észleltektől. A magas recidíva ráta miatt szemimalignus kórképnek minősülnek [69]. A legújabb irodalmi adatok szerint a keloidok etiológiájának kutatása 3 fő területen: sejtbiológiai, biokémiai [46] és a genetikai [1,30] területén folyik. A régóta jól ismert prediszponáló tényezők sem a kezelésben, sem a kutatásban nem hoztak érdemi eredményt [3,13,18,41,50] (6. táblázat).

6. táblázat: A keloid hajlamosító tényezői

1. *Lokalizáció*
2. *Rassz*
3. *Bőrtípus*
1. *Familiáris halmozódás*
2. *Kötőszöveti betegségek*
3. *Endokrinolóogiai betegségek és faktorok*
4. *Metabolikus zavarok*
5. *Immunológiai zavarok*
6. *Nem*
7. *Genetikai malformációk*
8. *Egyéb, ritkábban előforduló tényezők*

4.4 A kóros hegképződések megelőzése

A kóros hegek kialakulásának megelőzése speciális és összetett követelményrendszeren alapul, amelynek elméleti elsajátításával a megfelelő és elvárt klinikusi szemlélet, továbbá rutinszerű és pontos gyakorlati alkalmazásával az optimálishoz közelítő heg érhető el. A manuális klinikai szakágak képviselői számára alapvető fontosságú mindennapi műtéti tevékenységük során a szabályok betartása. ***A profilaxis céljára ugyanazokat a módszereket alkalmazzuk, mint a terápia során***, tehát nem állnak rendelkezésre külön preventív módszerek. Ezek a napjainkban még hiányzó és meghatározásra váró, tapasztalaton alapuló protokollok különböznek a terápiás protokolloktól. Kihangsúlyozandó, hogy hatékony profilaxis az alábbiakban részletezendő szempontok mellett is csak megfelelően tájékoztatott, jól együttműködő, a szakorvosi utasításokat messzemenően betartó betegekkel érhető el. A friss hegek mechanikus irritációtól, természetes és/vagy mesterséges napfénytől való óvása, és a fizikai ill. sport aktívítás felfüggesztése, valamint egyéb, individuális előírások betartása [Czeti István] alapvető feltételei a kívánt műtéti eredmény elérésének [25].

4.4.1 A plasztikai sebészeti alapelvek és a műtéttechnikai szabályok

Az általános műtéttechnikai alapszabályokat a plasztikai sebészet speciális módszereivel együtt kell alkalmazni, a legegyszerűbb műtét esetén is. Összetett beavatkozásokat csak a hegkezelésben kellő tapasztalattal rendelkező szakorvosok végezzenek, lehetőség szerint plasztikai sebész közreműködésével, interdiszcplináris együttműködés formájában. Rekurráló és/vagy terápiarezisztens esetekben centrumokban indokolt a beteg kezelése. Bármelyik manuális szakma rutin műtéte során előfordulhat nem adekvát technikai mozzanat, mely később kóros heg kialakulásához vezet. A hegkorrekciós műtétek végzéséhez plasztikai sebészeti ismeretek szükségesek [Zoltán János] [73].

7. táblázat: A hegkorrekciós műtéttípusok

1. *Az egyszerű hegkimetszés*
2. *Az egyszerű hegkimetszés és a sebszélek mobilizálása*
3. *Szubepidermális hegkimetszés*
4. *Hegkimetszés és a bőr szabad átültetései*
5. *Hegkimetszés és a lokális lebenyplasztikák*
6. *Szukcesszív hegkimetszés*

4.4.2 A prevenció módszerei

A kóros hegek megelőzése érdekében a rendelkezésünkre álló valamennyi elfogadott módszer alkalmazható, a jól bevált és általánosan alkalmazott, első vonalbeli eljárásoktól kezdve az adjuváns és az alternatív módszerekig. A keloidok elleni küzdelemben minden eszközt be kell vetni a siker érdekében. A módszerek kiválasztását és kombinálását tapasztalt szakorvos végezze, a megszabott utánkövetési időszakig, ill. a teljes gyógyulásig. A kidolgozott és ismertetésre kerülő protokollok pontos útmutatást nyújtanak.

A tradicionális ***polisziloxán-tapasszal*** szerzett tapasztalatok felhasználásával a módszer továbbfejlesztése folyamatos. A kezdetben használt egyoldalas, vastagabb, és a tapadását mintegy 7-10 napon belül elveszítő típusokat követték az újabb, kétoldalas, azaz mindkét felszínen alkalmazható, vékonyabb, rugalmasabb, kifejezetten hipoallergén, kellemes tapintatú és díszkomfort érzést nem okozó tapaszok újabb generációi. A kívánt

alakra és méretre szabható táblák után elérhetővé váltak az egyes szervek és testtájak felszínein végzett műtétekhez készített, speciális alakú tapaszok is. Az emlő bimbóudvarnak és a bimbónak megfelelően köralakban kivágottak, ill. a fordított T-technikával végzett emlőplasztikák, továbbá a hagyományos hasplasztikák sajátos lefutású hegeinek megfelelően kialakítottak. Az egyenetlen anatómiai felszínek kezelését polisziloxán-géllel lehetett megoldani. A gélek molekulasúlyának változtatásával egyre vékonyabb rétegben felvihető készítmények jelentek meg. Hasonlóan a könnyű és egyszerű alkalmazást teszik lehetővé a legújabb stiftek és spray-k. A biológiai sebgyógyulás lezajlása után, a posztoperatív 7. naptól indokolt alkalmazásuk. A páciens kóros hegképződésre terhelő kórelőzménye, vagy rizikó és hajlamosító faktorok fennállása esetén, ill. esztétikai javallattal végzett műtétek után első vonalbeli profilaktikus módszerként alkalmazandók. A prevenció időtartamát a heg állapotának változása szabja meg, és minden esetben egyéni szempontok szerint kell meghatározni [51,31].

Az intralézionális szteroid profilaktikus alkalmazásának indikációi a következők: minor és major keloidok esetében intraoperatív alkalmazásuk is kötelező, majd a kombinált medikáció befejezése után, az ellenőrző vizsgálatok lelete alapján dönthet a kezelőorvos a további lokális szteroid adás szükségességéről. Saját gyakorlatban a posztoperatív 2. héttől kezdődően végezzük az intralézionális szteroid kezelést, majd a heg állapota szabja meg a további teendőket. Keloidok esetén polisziloxán-tapasszal és/vagy nyomási kezeléssel történő kombinálása kötelező [64]. A javallatok másik csoportját a kiújult hipertrófiás hegek jelenthetik. Az alkalmazások szabályai megegyeznek a keloidokra vonatkozókkal
[14,64,67].

A sugárkezelés a keloidok komplex kezelésének az egyik legfontos eleme. Az adható, és a szomszédságban, vagy a hegek alatt elhelyezkedő szervek károsodását ill. a beteg egészségkárosodását nem okozó sugárdózis pontosan meghatározott. Recidív keloidok esetén a kimerített sugárdózis miatt további sugárkezelésre nincsen lehetőség, ezért esetükben preventív alkalmazásról nem beszélhetünk. Ezzel szemben a recidív hipertrófiás hegek műtéte után gyakran indokolt. Javallatának felállításához pontos kivizsgálás és a kiújulást okozó tényező(k) elemzése szükséges. A profilaktikus alkalmazás szabályai ebben az esetben megegyeznek a terápiás szabályokkal, tehát a kezelést a műtét után néhány órával, de legkésőbb 24 órán belül el kell kezdeni. A radioterápia preventív hatása is dózisfüggő, a frakcionált ill. a brachyterápia eredményei

között szignifikáns különbség nincsen. Gyakran általános érzéstelenítésben történnek a szekunder, összetett helyreállító műtétek. Az altatott és gyakran komoly kísérő betegségekben is szenvedő betegek szállítása néhány órával a narkózis után biztonságosan nem oldható meg. Ilyen esetekben kivételesen elfogadható a műtét utáni első 24 órán belül elkezdett radioterápia. Más esetekben előre meg kell szervezni a korai kezelés személyi és tárgyi feltételeit. A standard módszerek egyidejű alkalmazása, kombinálásuk indokolt. A műtét során felhelyezett sebegyesítő tapaszokat a radiológusnak el kellene távolítania, annak érdekében, hogy a sebvonal pontos lefutását megállapíthassa. Ezt elkerülendő, a műtét végén az operáló sebész színes markerrel jelezze a tapaszokon a seb helyzetét, kiterjedését. Másodlagos fedőkötés felhelyezése is szükséges [32,36,42,57].

A kompressziós hegkezelésre alkalmas segédeszközök fejlesztése is töretlenül folytatódik. A klinikailag bizonyítottan hatásos nyomásértékek elérése a kényelmes, méretre vágható csőkötszerek, vagy a speciális ruhadarabok (zoknik, kesztyűk, mellények, nadrágok) viselésével lehetséges. A módszert elsősorban a kiterjedt, égési hipertrófiás hegek kezelésre alkalmazzuk. Hatását kissé lassabban fejti ki, mint a polisziloxán-tapasz, ezért általában több hónapos, gyakran fél évig tartó prevenció szükséges. Tapasszal történő kombinálásakor gyors, az esetek többségében látványos eredmény érhető el [2,9,43,58,71].

Az adjuváns és az alternatív módszerek között van a lézer- [6,16], és a krioterápia [33,59] helye. Kellő számú és tudományosan értékelhető tanulmány hiányában még a terápiás a protokollokban sem pontosan meghatározott a helyük. A legújabb, komputer vezérelt, pulzáló festéklézerekkel biztató eredmények születtek. Ennek ellenére a terápiás és a preventív javallatok egyaránt korlátozottak. Egyedüli kezelésként végezve nagyon magas a recidívák száma [49]. A legígéretesebb eredményeket az intralézionális szteroiddal történt kombinációról közölték [23]. Szoros interdiszciplináris utánkövetés indokolt. A hipertrófiás hegek vonatkozásában kifejezetten korlátozott a szerepük, mivel a definitív eredmény elérésében ill. megőrzésében más, már ismertetett módszereknek van döntő jelentőségük. A krioterápia profilaktikus jelentősége is csekély, mivel a mellékhatások gyakoriak és súlyosak [74]. Az alternatív módszerek heterogén összetételű csoportjába a legváltozatosabb eljárások tartoznak [2,8,21,24,26,27]. Leggyakrabban a helyileg alkalmazható, a sebgyógyulás fibrózis fázisában élettani szereppel bíró ill. arra hatással lévő vegyületeket kombinálnak egymással, különféle kenőcsök és gélek

formájában [11,37,48]. Tapasztalataink szerint profilaktikus hatásuk minimális, legjelentősebb a páciensek szubjektív panaszainak mérséklődése az éretlen hegek és a rövid ideje fennálló lineáris hipertrófiás hegek esetében. Az említett hegek élettani érési folyamata nem szenvedett zavart, kóros hegképződés még nem fenyeget. Kórosan aktív lineáris és égési, valamint recidív hipertrófiás hegekre az alternatív eljárások mérhető hatással nincsenek, pl.: hegzsugorodás kialakulását meggátolni nem képesek.

4.4.3 Összegzés

A kóros hegek profilaxisában a klinikus szemlélete és tapasztalata a meghatározó.
A primér prevenciót a modern sebészi technológiáknak és az atraumatikus és plasztikai sebészeti műtéttechnikáknak az együttes és hatékony alkalmazása jelenti.
A szekunder prevenciót az elsődleges (per primam intentionem) sebgyógyulást követően az általánosan elfogadott és alkalmazott terápiás módszerek biztosítják.
Végül ***a megelőzés harmadik (tercier) szintjét*** a kóros hegek korrekciós műtétei után végzett komplex kezelések adják. A legelső, a kezdő lépése a megelőzésnek mégis az a tudatosan megtervezett metszésvezetés, melyre nem a sematikus, a régóta megszokott sebészi tevékenység, hanem az elemző és előremutató gondolkodás és cselekvés a jellemző [72].

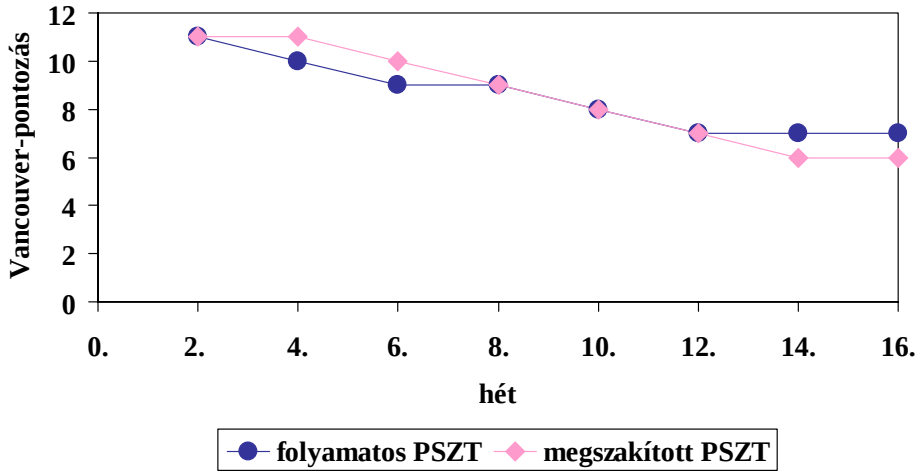
5. A polisziloxán-tapaszos kezelés

5.1 A polisziloxán-tapasz kémiai szerkezete és hatásmechanizmusa

A polisziloxán egy nagy molekulasulyú szilikonpolimer vegyület. ***Perkins*** és munkacsoportja számolt be a szilikongél tartalmú tapasznak [9] a hipertrófiás hegek érési folyamatára gyakorolt kedvező hatásáról (1982). Az akkor már rutinszerűen alkalmazott kompressziós eljárásoknál hatásosabb módszer után kutatva vizsgálták a szilikon poliméreket. A vizsgált anyagok közül a polisziloxán bizonyult a leghatásosabbnak (Spenco Medical Corporation, MD-3071 kóddal jelzett terméke). A 1980-as évek második felétől a további kutatásoknak és fejlesztéseknek köszönhetően széleskörben elterjedt a használata (Dow Corning X7-9119 kóddal jelzett terméke, mint Silastic®, „silicone gel sheeting”). Tanulmányozták a PSZT mechanikai, bakteriológiai, vízáteresztő, hőmérsékleti, tapadási és elektronmikroszkópos kémiai tulajdonságait, a pontos hatásmechanizmus felderítésére, mivel a nyomásértékek változása nem volt szignifikáns és nem magyarázta terápiás hatását. A mechanikai tulajdonságai, a rugalmassága és nyújthatósága megközelíti az ép bőr hasonló paramétereit. Ez előnyös az ízületek felett és a közelükben végzett kezeléseknél, mivel kellő mozgásterjedelmet tesz lehetővé. A permeábilitási vizsgálatok során igazolták, hogy ellenálló a bakteriális migrációval szemben. A pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok bizonyították, hogy a szilikon molekulák nem diffundálnak a kezelt bőr rétegeibe, csak a bőr felszínén voltak nyomokban kimutathatóak. A PSZT pontos hatásmechanizmusára a választ a vízáteresztő képességre vonatkozó tanulmányok adták meg. Az ép bőr evaporizációját a tapasz 50 %-kal csökkenti [20]. A sebgyógyulás molekuláris folyamatai során az extracelluláris mátrix víztartalmának fokozódása egy negatív feed back-et jelent az aktív fibroblasztok működésére. Ennek következtében csökken a TGF és más növekedési faktorok expressziója, a kollagénrost termelődés, továbbá az azokat megkötő proteoglikánok szekréciója is. Mivel a remodelling fázisban a celluláris elemek és a mátrix vegyületek közötti összetett folyamatok többszörösen kapcsolódnak egymáshoz, ennek köszönhetően multiplex inhibitor hatás alakul ki [20,47].

5.2 A polisziloxán-tapasz klinikai alkalmazása: folyamatos vagy megszakított kezelés

A rutinszerűen és sikeresen alkalmazott öntapadó, hipoallergén, rugalmas tapaszok lehetnek egy- vagy kétoldalasak, annak megfelelően, hogy csak egyik, vagy mindkét felszínük ragasztható. Az inkongruens anatómiai felszínekre kenőcs, gél, spray formájában vihető fel. Az újabb gélek újfajta szilikonpolimer tartalmuknak köszönhetően rövid idő alatt megszilárdulnak, kiegészítő fedőkötést nem igényelnek, ellentétben a régebbi készítményekkel, melyeknél fóliakötést kellett felhelyezni. A tapaszt legalább 10-12 órán át kell naponta folyamatosan viselni, ha ún. intermittáló kezelést végzünk. Egyes intézetekben a tapasz folyamatos 24 órás viselését javasolják. Tapasztalataink szerint a megszakítás nélküli kezelés rövidebb ideig hatásos, effektusa a 8.-10. hét között hirtelen lecsökken és fokozatosan megszűnik, mivel a hegek terápiarezisztenssé válnak az esetek 72%-ban. Ezzel szemben a megszakításokkal végzett kezelésekkel még a 16. hét után is észlelhető gyengülő terápiás válasz (5. ábra). A minimális kezelési időtartam az irodalmi adatok szerint 8-12 hét [65]. Munkánk kezdetén végeztük el azt a kontrollált és randomizált vizsgálatot, mely a folyamatos (p_1) ill. megszakításokkal (p_2) viselt PSZT hatásosságát mérte. A 4-4 hónapos kezelések eredményei igazolták azt a megfigyelésen alapuló tényt, hogy a folyamatos PSZT kezelés során korábban jelennek meg a terápiarezisztens esetek. Jelentős különbség azonban nem volt mérhető a két módszer között. Mindkét betegcsoportban megszakított kezeléseket végeztünk.



5. ábra: A folyamatos és a megszakításokkal végzett polisziloxán-tapaszos kezelések eredményeinek összehasonlítása (n=12+12=24)

A tapasz a heg szélét minden irányban 2-2- centiméterrel haladja meg, egyenletesen, gyűrődés nélkül feküdjön fel a hegfelszínére, ha az kissé egyenetlen, akkor célszerű külső rögzítőtapaszokkal stabilizálni, elsősorban akkor, ha használata alvás közben történik.

5.3 A polisziloxán-tapaszos kezelési protokoll

A betegek kizárólag meghatározott típusú tapaszt viseltek (Epiderm®, Biodermis Corp., USA), naponta folyamatosan 12 órán keresztül. A megfelelő nagyságú és alakú tapaszok a hegek szélét minden irányban 2-2- centiméterrel meghaladták. A betegeket a tapaszok használatára betanítottuk, a kezelésről és annak dokumentációjáról tájékoztattuk.
Az ellenőrző vizsgálatok 2 hetente történtek. Digitális fotódokumentáció, Vancouver-pontozás mellett a szubjektív panaszok változását is rögzítettük. Mellékhatás nem fordult elő, a kezelést egy esetben sem kellett félbeszakítani.

5.4 Klinikai esetbemutatás

A 32 éves multipara nőbetegnél a szoptatások következtében III. fokban megereszkedett emlők állapota miatt mellfelvarrást végeztek fordított-T műtéttechnikával (más intézetben). Az éretlen hegek a posztoperatív 3. hónapban burjánzásnak indultak (6.ábra). Gyárilag kialakított, speciális formájú polisziloxán-tapasszal (ún. mamma patch) végeztük a lineáris hipertrófiás hegek intermittáló kezelését.

6. ábra: Periareoláris hipertrofiás heg polisziloxán- tapaszos kezelés kezdetekor (pop. 3. hónap)

7. ábra: Periareoláris hipertrofiás heg polisziloxán- tapaszos kezelés : 10. hét

A PSZT kezelés 10. hetében nagyfokú javulást észleltünk, mellyel együtt a beteg szubjektív panaszai is gyakorlatilag megszűntek. Az invert-T alakú heg vertikális területében figyelhető meg a legjelentősebb terápiás válasz, a heg elsimult, színe hasonlít a szomszédos ép bőr színéhez. A gravitáció és a mozgásingerek hatásai miatt a bimbóudvar körüli heg proximális részén mérsékeltebb a regresszió (7.ábra). Az átlagos, ún. középnagy emlőnagyságot meghaladó emlő esetében kisebbítéses emlőplasztika elvégzése lett volna indokolt, azonban ezt a beteg elutasította. Az átlagosnál nagyobb súlyú és térfogatú emlőre az átlagosnál nagyobb nehézkedési erő s következményes mozgásingerek hatottak, melyeket speciális, kompressziót is kifejtő melltartó viselésével és a sporttevékenység felfüggesztésével sem lehetett teljesen kiküszöbölni.

6. Az intralézionális szteroid

6.1 Az alkalmazott kortikoszteroid kémiai szerkezete és hatásmechanizmusa

A kortikoszteroidok csoportjába tartozó ***triamcinolum acetonidum*** (Inj.Kenalog®, Krka, Eu.) bizonyult a leghatásosabbnak a kóros hegek kezelésére. A kezelés hatásosságát az 1960-as és 70-es években közölt nagyszámú, különféle kortikoszteroiddal végzett összehasonlító tanulmány igazolta. Hatására jelentősen csökken a kóros hegek éretlen kollagénrost tartalma, aminek következtében az extracelluláris mátrix szerkezete megváltozik. Hatásosan és gyorsan gátolja a fibroblasztok működését, aminek következtében a sejtek metabolikus aktivitása jelentősen lecsökken, és fokozatosan inaktív fibrocitává transzformálódnak. A dermisz eredetű fibroblaszt sejtkultúrákkal végzett kísérletekkel bizonyították a növekedési faktorok szintjének szignifikáns csökkenését [17,38]. Az intralézionális alkalmazás következtében prompt celluláris hatás alakul ki. A sebgyógyulás folyamatának mindegyik fázisát gátolja. Meghatározott, szteroid túlprodukcióval járó kórképekben, vagy hosszantartó szisztémás szteroid kezelést igénylő betegségekben (autoimmun, stb.) hatására elhúzódó sebgyógyulás és/vagy rossz sebgyógyulási hajlam alakul ki. Lokálisan alkalmazva is előfordulnak jellegzetes mellékhatások: az ép bőr atrófiája, a szubkután szövetek (elsősorban a szubkután zsírszövet) pusztulása, továbbá teleangiektáziák, és lilás elszíneződések megjelenése. Túladagolás esetén kifekélyződés is előfordulhat.

6.2 A klinikai alkalmazás szabályai

A kezelés megtervezése és kivitelezése mindig individuális szempontok alapján történik. Meghatározza a beteg életkora, kísérő betegségei, a heg típusa és elhelyezkedése és kiterjedése. A várható kezelési időtartam, és gyógyszerdózis, továbbá a lokális és/vagy szisztémás mellékhatások előfordulásának valószínűsége. Az injekció beadásának többféle technikája ismert: többszörös szúrás, befűző módszer, legyező vagy páfrány technika, etc. Gyakorlott kézben is a legbiztonságosabb a lineárisan befűző eljárás, ugyanis így küszöbölhető ki a szteroidnak az ép környező szövetekbe történő kijutása, aminek súlyos lokális szövődmények lehetnek, amelyek a kezelés és a tervezett hegkorrekciós műtét várható esztétikai eredményét is befolyásolják, rontják [29,67,61].

6.3 Az intralézionális szteroid kezelési protokoll

Intézetünkben, a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Tanszékén triamcinolonum acetonidum (***Inj. Kenalog***) 2 %-os Lidocain oldattal 10 %-ra hígított oldatát alkalmazzuk. Egy ampulla Kenalog 40 mg hatóanyagot tartalmaz, majd hígítás után 4 mg/ml-t. Az oldatból „befűző" azaz lineáris technikával 1-1 millilitert adunk be négyzetcentiméterenként 12 G és 18 G méret között változó injekciós tűvel. A multiplex szúrással történő beadás a beteg számára nagyobb fájdalommal jár, és szövődmények (elsősorban bevérzések) is gyakrabban alakulnak ki. A tű méretének kiválasztása a heg állapotától függ. A kezeléseket a terápiás válasznak megfelelően, általában 2 hetente végezzük. Kizárólag major keloidok esetében fordult elő, hogy a kezelés ellenére súlyosbodtak a beteg szubjektív panaszai, emiatt a kezelést hetente ismételni kellett.

6.4 Klinikai esetbemutatás

32 éves nőbetegnél - első vizsgálatát 1.5 évvel megelőzően - T-alakú, nyaki haránt és medián szternotómiás metszésekből végezték a csecsemőmirigy eltávolítását. A heg nagyrésze spontán remisszióba került, azonban a vertikális és a haránt irányú hegek találkozási pontjánál ismételten (sport ill. napfényexpozició hatásaira) hegburjánzás alakult ki, mely súlyos szubjektív és esztétikai panaszokat is okozott (8.ábra). Az elülső mellkas felszínén haladó erővonalak figyelembe vételével, a median szternotómiás heg burjánzása lett volna megjósolható, azonban ez alkati adottságok miatt mégsem jött létre.

8. ábra: Tímusz eltávolítás után kialakult hipertrofiás heg. Intralézionális szteroid kezelés kezdete (posztop. 1.5 év).

Az ILSZ kezelést ebben az esetben 4 hetente végeztük, annak érdekében, hogy a kis kiterjedésű heg környezetében a lokális szövődmények kockázatát minimálisra csökkentsük.

9. ábra: Tímusz eltávolítás után kialakult hipertrofiás heg, intralézionális szteroid kezelés : 10. hét (2. Kenalog inj. után)

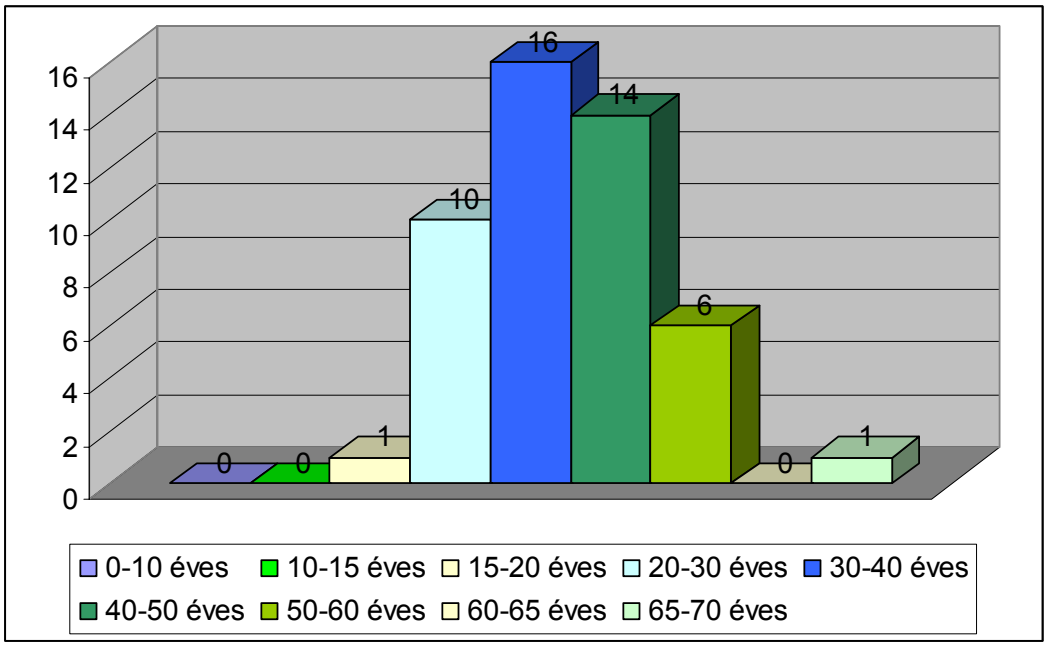
Kiváló terápiás választ kaptunk, amit jó bizonyít a heg könnyű ráncolhatóságán túl annak halvány színe és elsimult állapota is (9.ábra).

7. A polisziloxán-tapaszos és az intralézionális szteroid kezelések klinikai vizsgálatai

7. 1 Betegcsoport és módszer

Intézetünkben, a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Tanszékén 2001. Április 01. és 2004. Március 31. közötti 4 éves időszakban több mint 250 beteget kezeltünk kóros heg okozta panaszokkal. Vizsgálatainkat az említett betegcsoportból válogatott, jól együttműködő betegekkel végeztük, akik közül kettő-kettő keloidban, ill. lineáris hipertrófiás hegben szenvedő csoportot alakítottunk ki. Mindegyik betegcsoportban 12-12 pácienst kezeltünk (összesen 48 főt) az ismertetett protokollok szerint. A kontroll vizsgálatokat 2 hetente végeztük, 4 hónapon keresztül. A betegcsoportjainkban a nemek megoszlása a következő volt: férfi:nő=1:2. A betegek átlagéletkora 43 év volt. A legfiatalabb beteg 17 éves, a legidősebb beteg 67 éves volt. A betegek több mint a fele a 30 és 50 évesek korcsoportjából került ki (8.táblázat). A fontos kockázati és/vagy prediszponáló faktorokat, beleértve a kísérő betegségeket is, továbbá a hegek lokalizáció szerinti megoszlását külön-külön összefoglaltuk (9.táblázat).

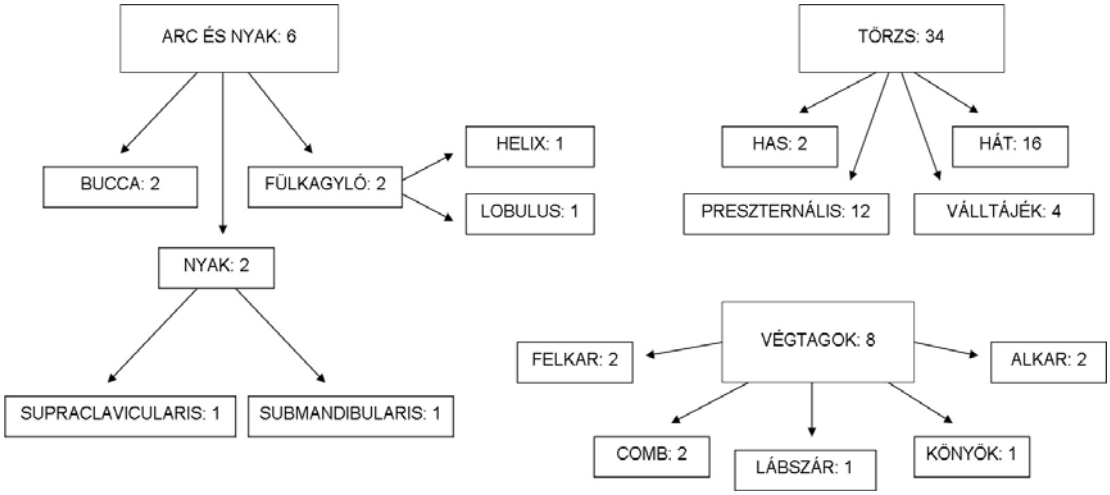
8. táblázat: A betegek életkor szerinti megoszlása (n=48)



Kizártuk a diabéteszes és az autoimmun betegségben szenvedő pácienseket, továbbá a kísérő betegségeik miatt szisztémás vagy helyi szteroid/ non-szteroid kezelésben

részesülő betegeket is. A betegek kezelése mindegyik csoportban 100 %-ban befejeződött, köszönhetően a kiemelkedően jó kooperációnak.

9. táblázat: A hegek lokalizáció szerinti megoszlása



A kóros hegképződések leggyakrabban előforduló formái a lineáris hipertrófiás hegek. Tapasztalatunk szerint a betegek száma fokozatosan növekszik (a 2004. december 31. után is folyamatos növekedést regisztráltunk), elsősorban a különféle manuális szakmák emelkedő műtéti számának köszönhetően. A legváltozatosabb lokalizációjú szükségszerű és/vagy célszerű feltárások metszésvezetési iránya nagyon sok esetben nem felel meg a plasztikai sebészet metszésvezetési szabályainak. Ezenkívül a kóros hegek kialakulását befolyásolja a helytelen varróanyag választás és használat (a varróanyag típusa és vastagsága, a varrattechnika, a varratszedés időpontja), valamint a műtét technikai kivitelezése, különösen nagy jelentőségű a durva technika, a nagy kiterjedésű elektrokoagulációk, amelyek nagy szövetelhalásokat okoznak, a feszülés alatt végzett sebegyesítés, és az adekvát utókezelés (stripek használata, megfelelő időközökben elvégzett kötéscserék) elmulasztása, etc. Megállapítottuk, hogy a beavatkozások kezdő mozzanatától a legutolsóig bármely ponton történhet olyan inadekvát manipuláció, amely törvényszerűen vezet kóros hegképződéshez, nagyon sokszor észlelhető sebgyógyulási zavar megjelenése nélkül. Fokozott kockázati tényezőt jelentenek a fakultatív szeptikus vagy szeptikus környezetben végzett műtétek. Ilyen esetekben a szisztémás antibiotikus profilaxis alkalmazása mellett a műtéti terület ismételt dezinficíálása, majd élettani NaCl-oldatos átöblítései és drenázsai szükségesek, gyakori posztoperatív sebellenőrzésekkel.

10. táblázat: A rizikó és a prediszponáló tényezők megoszlása

1. *Predilekciós elhelyezkedés: 18*
    - *Szegcsont: 12*
    - *Váll: 4*
    - *Fül: 2*
2. *Műtéttechnikai hibák: 21*
3. *Sebgyógyulási zavar: 12*
4. *Bőrbetegségek, bőrgyulladások: 8*
    - *Szeborrea: 4*
    - *Akne: 2*
    - *Egyéb: 2*
5. *Rassz: 4 (sötétbőrű)*
6. *Helytelen hegkezelés: 4*
    - *Lézeres: 3*
    - *Krio: 1*
7. *Pubertás: 1*
8. *Graviditás: 1*
9. *Anyagcsere betegségek: 4*
10. *Endokrin betegségek: 2*
11. *Vakcináció után: 2 (BCG-oltás)*

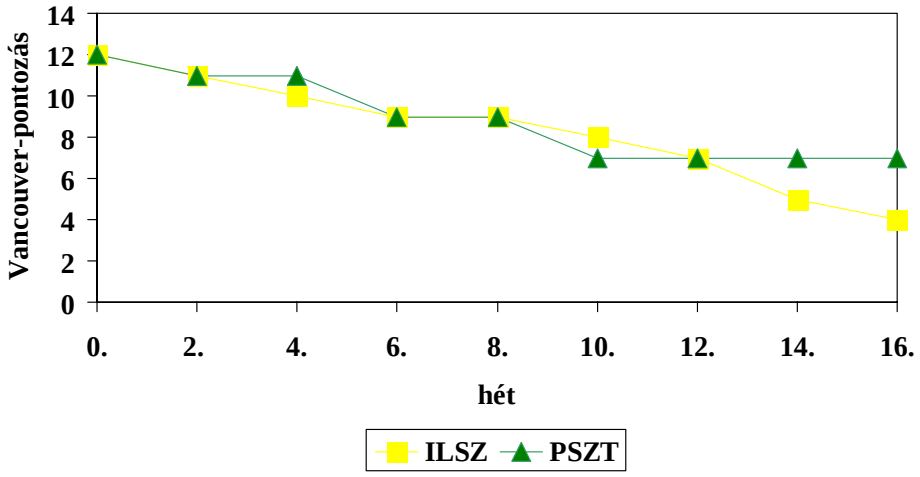
A kezelések megszakítását igénylő mellékhatások és szövődmények egyik csoportban sem fordultak elő. A polisziloxán-tapaszos csoportban egy-egy spontán, néhány nap alatt megszűnt szubjektív panaszon (a tapasz viselése okozta díszkomfort érzés) kívül más, objektívizálható mellékhatás nem volt észlelhető. Az intralézionális szteroidos csoportban a kezelések utolsó harmadában a hegek közvetlen szomszédságában lévő ép bőrben enyhe atrófia, és kísérő livídes elszíneződés jelent meg három esetben. Súlyosabb lokális szövődményt, értágulatokat, kifekélyesedést, vagy értékelhető kontúrhiánnyal járó szubkutisz sorvadást nem észleltünk.

7.2 A klinikai vizsgálatok

A két standard módszer terápiás eredményeit először külön-külön elemeztük hegtípusonként. Mennyire volt hatásos az intralézionális szteroid, és mennyire a polisziloxán-tapaszos kezelés a keloidok esetében? Hasonlóképpen: az intralézionális szteroid vagy a polisziloxán-tapasz volt-e effektívebb a hipertrófiás hegek esetében?
Ezt követően a két módszer hatásosságát hegtípusonként hasonlítottuk össze: az intralézionális szteroid kezelésnek a keloidok vagy a hipertrófiás hegek esetében volt-e eredményesebb? Illetve a polisziloxán-tapaszos kezelés melyik hegtípusnál bizonyult hatásosabbnak? A kettős („ kereszt”) összehasonlító értékelés segített a módszerek helyét a különböző protokollokban meghatározni.

7.3 A hipertrófiás hegek polisziloxán-tapaszos és intralézionális szteroid kezelésének eredménye

Az intralézionális szteroidra kapott terápiás válasz gyorsabb és kifejezettebb, mint a tapaszos kezelés esetében, de mindkét kezelés esetében a terápiás válasz jelentős volt.



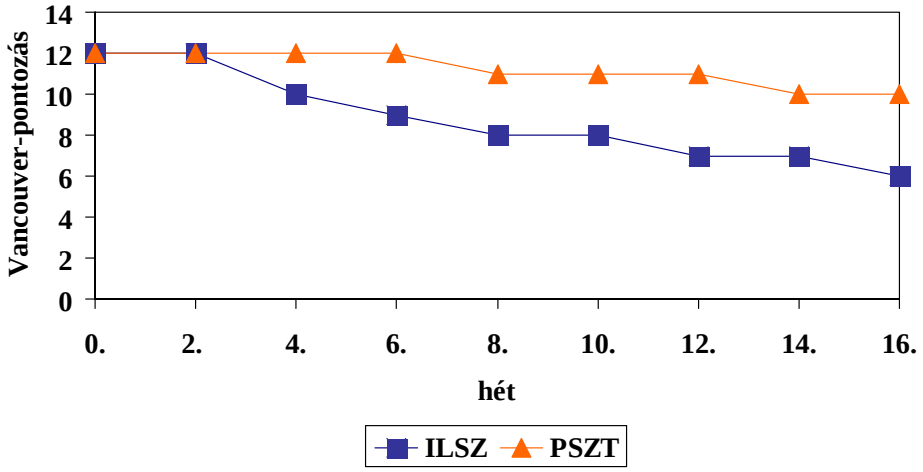
10. ábra: A hipertrófiás hegek PSZT és ILSZ kezelésének összehasonlítása (n=12+12=24)

A fotókkal igazolt a jelentős remisszió, melynek legjellegzetesebb klinikai tünete a hegfelszínén a hám könnyű ráncolhatósága. A polisziloxán-tapaszos terápia hatástalanná válik a 12.-14. hét között. A 8. hét után a jól reagáló hegekbe nem történt további intralézionális szteroid adás (elkerülendő a nemkívánatos helyi szövődményeket), ennek

ellenére a gyógyszer terápiás hatása a későbbiekben is a heg aktivítási tünetek kifejezett csökkenésében mérhető volt (10. ábra).

7.4 A keloidok polisziloxán-tapaszos és intralézionális szteroid kezelésének eredménye

A két görbe lefutását összehasonlítva megállapítható, hogy az intralézionális szteroid kezelésre adott terápiás válasz gyorsabban alakul ki, mint a polisziloxán-tapasz esetében.

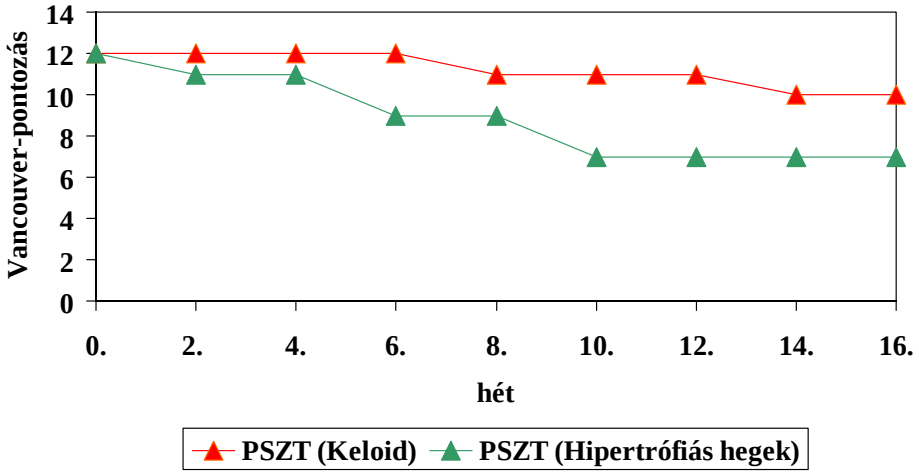


11. ábra: A keloidok PSZT és ILSZ kezelésének összehasonlítása (n=12+12=24)

Az szteroidos keloid kezelések eredménye szignifikáns, ellentétben a polisziloxán-tapasszal. A betegekről készített fotódokumentációkon látott makroszkópos morfológiai változások megerősítették az eredményeket, meggyőzően illusztrálva az MPHV-pontozás paramétereinek változásait is. Pontosan nyomon követhetőek voltak mindkét csoportban: amíg az intralézionális szteroid hatására gyors és jelentős remisszió volt észlelhető, addig a polisziloxán-tapaszos csoportban mérhető és értékelhető változás csak a hegek színének halványulásában, ill. a szubjektív panaszok enyhülésében volt (11.ábra).

7.5 A hipertrófiás hegek és a keloidok polisziloxán-tapaszos kezeléseinek összehasonlítása

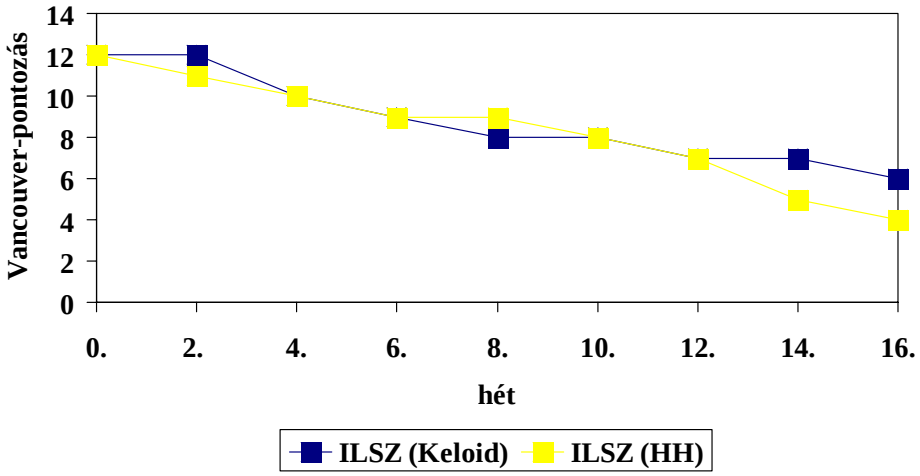
A két hegtípus polisziloxán-tapaszos kezelését elemezve (12.ábra) megállapítható, hogy a hipertrófiás hegek esetében a módszer effektivítása kifejezett, míg a keloidok a ploisziloxán-tapaszos kezelésekre alig mérhetően reagáltak, a terápiás válasz nem értékelhető.



12. ábra: A hipertrófiás hegek és a keloidok PSZT kezelésének összehasonlítása (n=12+12=24)

7.6 A hipertrófiás hegek és keloidok intraléziónális szteroid kezeléseinek összehasonlítása

Az intraléziónális szteroid terápia mindkét hegtípus kezelésében jelentős eredménnyel járt.

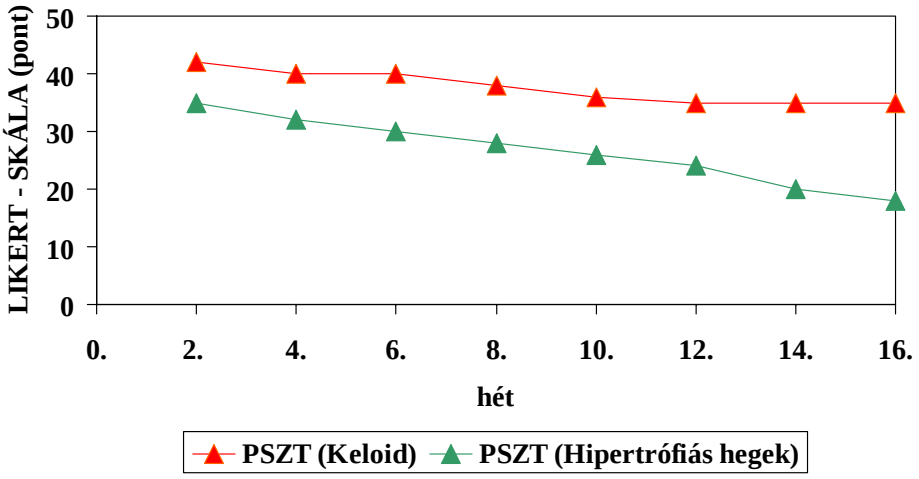


13. ábra: A hipertrófiás hegek és keloidok ILSZ kezelésének összehasonlítása (n=12+12=24)

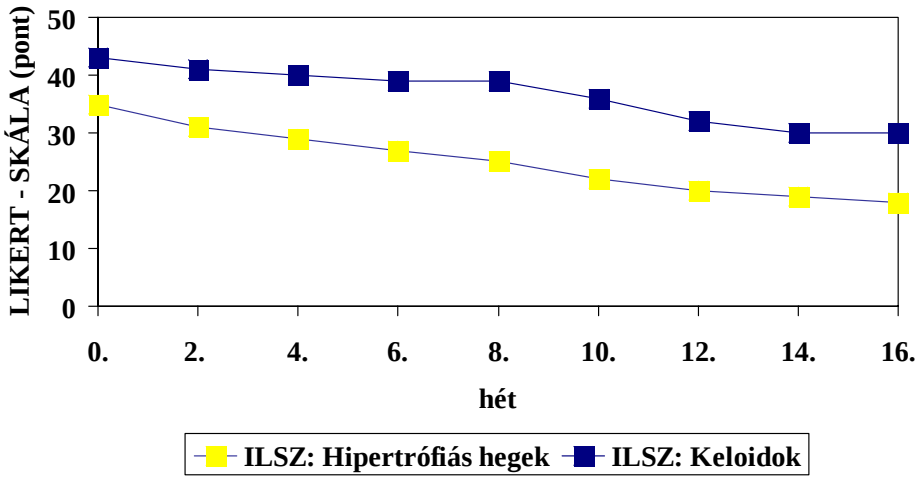
A grafikon görbéinek lefutásán látható, hogy a hipertrófiás hegek esetében hatása a kezelés 10. hete után egyre kifejezettebbé válik a keloidokhoz viszonyítva, a Vancouver-pontszám meredeken esik. A hipertrófiás hegek csoportjában a szubjektív panaszok teljesen megszűntek a kezelés 9-10. hetében (13. ábra). A végeredményt tekintve azonban a két csoportban elért terápiás válaszok hasonlóak voltak.

7.7 A betegek szubjektív panaszainak változása

A betegek szubjektív panaszainak változását a ***Likert-skálával*** határoztuk meg. A páciens, a kezelő szakorvos és egy kivülálló, a kezelésben részt nem vevő szakorvos pontozta 1-től 5-ig terjedő skálán a heg megjelenése okozta panaszokat (nagyság, alak, szín, felszín, rugalmasság), a fájdalom és a viszketés változását. A módszer előnye, hogy a több személy által végzett értékeléssel az eredmények pontosabban mérhetőek, a módszer érzékenysége nő. A Likert-módszer nem tekinthető objektív eljárásnak, a kapott eredmények tájékoztató jellegüek, értékelésük korlátozott tudományos szempontból (a panaszok és tünetek jellege miatt).



14. ábra: A PSZT betegcsoport szubjektív panaszainak a változása (n=12+12=24)



15. ábra: Az ILSZ betegcsoport szubjektív panaszainak a változása (n=12+12=24)

A két grafikon lefutásából megállapítható, hogy az intralézionális szteroid terápia (15.ábra) mindkét hegtípusban (a keloid csoportban is) gyorsabban, hatékonyabban és szignifikánsan csökkentette a betegek szubjektív panaszait, mint a polisziloxán-tapasz (14. ábra). Ezzel szemben megállapítható, hogy a polisziloxán-tapaszos kezelés a keloidok esetében a szubjektív panaszokat nem csökkentette jelentősen. Bár hatása a hipertrófiás hegekben kifejezett, az csak 3 hónapos kezelést követőn, lassan épül fel. A hipertrófiás hegek kívétel nélkül műtétre alkalmas állapotba kerültek a két bázis terápiás módszer hatására. A keloidok közül azonban az esetek több mint 50 % -ban további és már kombinált kezelésre volt szükség a kívánt remisszió eléréséhez. Négy hipertrófiás heg esetében a panaszmentes betegek a konzervatív kezelésekkel elért állapottal elégedettek voltak, és a rejtett helyen lévő heg esztétikai panaszt sem okozott számukra, ezért nem vállalták a hegkorrekciós műtétet és az azt követő utókezelésekkel járó megterheléseket.

7.7 Összegzés

Eredményeink elemzéséből megállapítható, hogy a hipertrófiás hegek kezelésében a polisziloxán-tapaszos módszer hatékony, ezért kezelésükre ez az elsőként választandó módszer. A betegcsoportok további eredményei is megerősítették eddigi helyét a terápiás protokollokban. A keloidok kezelésekor azonban az intralézionális szteroid az első vonalbeli fegyver, mert a polisziloxán-tapasz csak mérsékelt hatással hatással bírt. Alkalmazásával az eredményekben szignifikáns különbség nem volt, ezért csak adjuváns szerepe van a keloidok terápiás protokoljában. A polisziloxán-tapaszos kezelésre rezisztens hipertrófiás hegek esetén az intralézionális szteroid alkalmazandó elsőként, mivel ez a hegtípus minden betegünk esetében gyors és kifejezett terápiás válasszal

reagált. A klinikai eredményeink alapján ***terápiás, profilaktikus és utánkövetési protokollokra ajánlásokat dolgoztunk ki, hegtípusokra lebontva.*** Megkülönböztetünk ún. első,- és másodvonalbeli eljárásokat. A terápiás módszerek bemutatásra kerülő differenciálása nem egy végleges azaz „gold standardnak" minősíthető állapotot jelent, mivel az újabb eredmények és kezelési lehetőségek beillesztésével a protokollok változni fognak. A hegkezelések jelenlegi, napjainkban elfogadott és jó eredményekkel alkalmazott szerkezetét - az összekapcsolódó terápiás utak illusztrálása céljából - egy könnyen áttekinthető táblázatban is bemutatjuk (11. táblázat).

7.7.1 Terápiás protokollok

Az éretlen heg kezelése a műtétet követő 4.-8 héten észlelt elhúzódó vagy fokozódó aktívitási tünetek esetén elsőként választandó módszer a polisziloxán-tapasz. Célja kettős: egyrészt megakadályozza a hipertrófiás heg kialakulását, ill. elősegíti az érett heg állapot elérését. A kezelés időtartama minimálisan 10 hét. A tapaszos kezelés hatékonyságát a kompresszióval történő kombinálása fokozza. Fokozódó hegburjánzás tüneteit észlelve azonban haladéktalanull indokolt az intralézionális szteroid adása. Ha a terápiás válasz megfelelő, és a folyamat regresszióba kerül, az érett heg kezelést nem igényel a későbbiekben. Ritkán tapasztalható a heg további növekedése. Ilyen esetekben az immaturus heg már hipertrófiás heggé alakult át, ezért terápiás útja a hipertófiás hegekével megegyezően folytatódik.

A lineáris hipertrófiás heg - elsődleges sebgyógyulást követően is - meghatározott lokalizációkban (nagy ízületek és színergista működésű izomcsoportok felett és/vagy közelségében) gyakran kialakul. Kiváltó okai jól ismertek, több rizikófaktor fennállása esetén kialakulása megjósolható, ezért kezelését minél korábban el kell kezdeni. Kezdetben polisziloxán-tapaszt alkalmazzunk, minimálisan 12 hétig. Elégtelen terápiás válasz, vagy átmeneti javulást követő visszatérő hegburjánzás esetén az intralézionális szteroid indítása kötelező. A kompresszióval együtt alkalmazott tapaszos kezelés folytatása ezt követően 3-6 hónapig, ill. a kívánt eredmény eléréséig indokolt.

A kiterjedt hipertrófiás heg kezelésének alapelve, hogy az elsődleges - a további rehabilitációt és rekonstrukciót döntően befolyásoló - ellátásuk égéssebészeti, plasztikai sebészeti osztályokon történjen meg. Elsővonalbeli kezelésükben a hosszantartó (a minimálisan elégséges és hatásos 6 hónap időtartamtól a 18 hónapot meghaladóig)

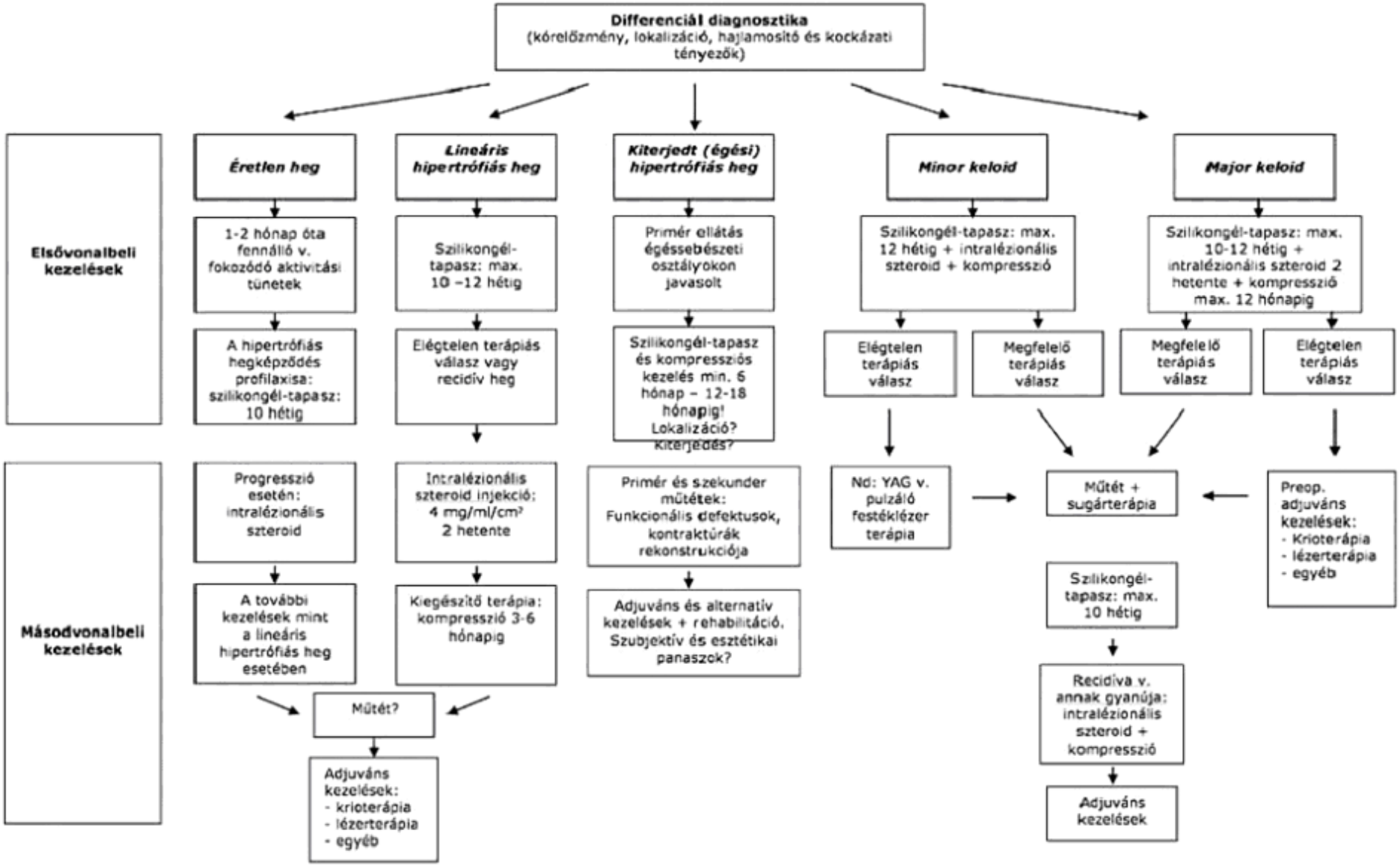
kompressziós terápia az alapvető, a későbbi kezelési szakaszban polisziloxán-tapasszal és adjuváns módszerekkel is kombinálva. További kezelésük összetett, pontos analízist és tervezést igénylő szakorvosi feladat. A beteg gyógyulása évekig tarthat, a helyreállító műtéti sorozatok között adekvát hegkezelés és gondozás indokolt.

A minor keloid esetében egykomponensű kezeléstől eredmény nem várható, monoterápia alkalmazása szakmai hibának tekintendő. A kezdő komplex kezelés a polisziloxán-tapasz, a kompresszió és az intralézionális szteroid kombinációjából áll. A kezelés minimális időtartama fél év. Megfelelő terápiás válasz esetén hegkorrekciós műtét elvégzése a későbbiekben mérlegelendő. A műtéti javallat felállításában vagy ellenkezőleg, elvetésében nagyon fontos a megfelelő orvos-beteg kapcsolat. Tekintettel az adekvát kezelések ellenére magas (az irodalmi adatok alapján is elfogadható eredmények számító, de a 30 % és 40 % közötti) recidíva arányra, a betegek részletes tájékoztatása és bevonása a döntéshozatalba gyakorlatunkban kötelező. A remisszióban lévő, funkcionális defektust nem okozó, szubjektív panasszal nem járó és a beteg számára esztétikailag elfogadható heg korrekcióját sok esetben nem javasoljuk. Ha intermittáló panaszok jelentkeznek, neodynium:YAG vagy pulzáló festék lézerek másod- és harmadvonalbeli kezelésekként jó hatásúak. A minor keloidok elhalványulnak, a bőr felszínébe simulnak, a szubjektív panaszok megszűnnek. Abban az esetben, ha a kezelések nem kellően effektívek, az első vonalbeli hármas kombinációt is folytatni kell. Bizonyos, meghatározott lokalizációkban (fülcimpa, nőbetegek dekoltázsát is érintő szegycsonttáj) és funkcionális kiesések, kontrakturák képződésekor a műtét elvégzése indokolt. A beavatkozást követő ***sugárkezelésnek,*** mint bázis másodvonalbeli terápiának a lege artis ***elvégzése kötelező***. Az utókezelések magukba foglalhatnak minden elfogadott és hatásos, adjuváns módszert.

A major keloid kezelése érdemben nem tér el a minor keloidokra érvényes szabályoktól, algoritmusuk a műtét és az azt követő sugárkezelés szintjében kapcsolódik össze. Problémakörük súlya miatt indokoltan alkotnak minőségileg önálló csoportot. Induló, első vonalbeli kezelési elvük megegyezik a minor keloidok triplex terápiájával, a különbséget a kezelés eltérő időtartama jelenti, mely meghaladja a 12-18 hónapot. A kívánt terápiás válasz elérésekor szintén a műtéti indikáció eldöntése következik. Sok esetben a műtét időpontját későbbre kell halasztani, mert a nyugalmi állapotba hozott major keloidok nagyon rövid idő alatt, pontosan nem bizonyítható ok(ok) miatt aktíválódnak (pl.: a kissé szorosabb ruhanemű mechanikus dörzsölése). A másodvonalbeli preoperatív fegyvertárba tartoznak a már említett lézeres és a fagyasztásos kezelések is. A posztoperatív és

posztirradiációs kezelési terv, felállítása lehetőséget ad az első- és a másodvonalbeli bázis, és az adjuváns és az alternatív módszerek változatos és individuális kombinálására (11. táblázat).

11. táblázat: A kóros hegek terápiás algoritmusai



7.7.2 A profilaktikus protokollok

A különböző hegtípusok egymástól jelentősen eltérő tulajdonságai miatt a profilaktikus protokollok felállítása is indokolt. Az a spontán érési folyamat, mely döntően a hipertrófiás hegekre jellemző, de a hosszú ideje fennálló keloidoknál is észlelhető ritkán, a megelőzés szabályozását jelentősen befolyásolja. A lineáris hipertrófiás hegek utánkövetése 2 éven túl, míg a keloidoké csak 5 év után zárható le. A profilaxis alapelveinek és szintjeinek megfelelően végeztük a protokollok meghatározását. Emiatt értelemszerűek az átfedések, mert a terápiás és a preventív eszköztár, továbbá a cél is megegyezik, emiatt éles határvonalat nem lehet és nem is szabad közöttük meghúzni.

A normál sebgyógyulást követően, annak utolsó, ún. fibrózis fázisában, a posztoperatív 5. nap után kezdődik az ***éretlen heg*** kialakulása, amely ebben a stádiumban természetes élettani folyamat, amit a posztoperativ 3.-4. héten elkezdődő és spontán erősödő érési szakasz követ. Ha azonban az éretlen heg burjánzása következik be, akkor ez a folyamat az esetek nagy részében hipertrófiás heg, ritkábban keloid kialakulásával is fenyeget. Klinikai tapasztalataink igazolták, hogy a szövődménymentesen gyógyult betegeket a korai posztoperatív időszakot követően is 2 hetente ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy a nemkívánatos hipertrófiás heg kialakulása megelőzhető legyen. A keloidok kialakulásának tüneteit ill. gyanúját is észlelve az azonnal elkezdett hármas kombinált kezelés kötelező és a nyugalomba kerülés eléréséig hetente ellenőrző vizsgálat.

A lineáris hipertrófiás heg profilaxisa a recidíva megakadályozását jelenti. Az elsődleges sebészi hipertrófiás hegek kezeléséhez hasonlóan a polisziloxán-tapasz hatásos. Ha azonban kettő vagy több rizikó és/vagy hajlamosító faktor egyidejűleg fennáll, a tapaszt kompressziós kezeléssel kell kombinálni. Az újabb (azaz a második) recidíva megelőzésére a halmozottan előforduló prediszponáló és/vagy kockázati tényezők miatt irradiáció végzése is indokolt. A panaszmentes betegek kontrollja kéthetente történik, minden esetben a teljes regresszió elérésig.

A kiterjedt (égési) hipertrófiás hegek következtében képződő, a mély szöveteket is érintő, nagy mennyiségű szubkután hegtömeggel járó állapotokban az ízületek mozgását korlátozó hegzsugorodások gyakran kiújulmak. Az adekvát helyreállító műtétek után speciális kompressziós segédeszközöket alkalmazunk, egyénileg meghatározott ideig, a testreszabott prevenciós tervben meghatározva a rehabilitáció folyamatát. A kiterjedt mély

másod- és harmadfokú égéssérülések után a helyreállító műtétek és a kiegészítő kezelések akár 10 évig, ill. vagy több évizeden keresztül is tartanak. A hegek érlelésére, puhítására, elsimítására egyaránt alkalmazhatóak az adjuváns és alternatív módszerek is.

A keloidok problémakörének ez az aspektusa teljességgel megoldatlan. Az ismeretlen kiváltó ok miatt kezelésük csak tüneti kezelésnek minősíthető. A kialakulásuk megelőzésére irányuló minden tevékenységet ebből a megközelítésből megvizsgálva, csak feltételezésekre épülő, hipotetikus profilaxisról beszélhetünk. Az ismert kockázati tényezők, a hajlamosító faktorok, a családi halmozódás, stb. fennállása esetén a pácienst keloid veszélyeztetettnek kell tekinteni. Azokban az esetekben, amikor műtéti javallat kifejezetten relatív, törekedni kell a rizikófaktoroknak ill. számuknak a csökkentésére és megszüntetésére, ill. egy-egy esetben - a szakmai szabályok betartásával - a műtét halasztására. Kiemelkedő jelentőséggel bír a megelőzés harmadik szintje.

7.7.3 Az utánkövetési protokollok

A kezelés, a megelőzés és az utánkövetés szabályai szorosan összekapcsolódnak és egymásra épülnek. A homogén szabályozás, és a protokollok egymásra épülése már tartalmazza és figyelembe veszi az egymástól jelentősen eltérő viselkedésű kóros hegek speciális tulajdonságaiból adódó különbségeket.

Az éretlen heg esetében a kritikus időszak a sebgyógyulást követő 4. és 16. hét közötti időszak. Ha az éretlen heg korai érési fázisában támad zavar, akkor hipertrófiás heg alakul ki. A betegek ellenőrző vizsgálata 2 hetente indokolt. Amennyiben a burjánzásnak indult heg kezelése indokolt, a kontroll vizsgálatok két hetes periódusa csak a megfelelő terápiás válasz elérése után változtatható meg. Ezt követően a havi egyszeri vizsgálat már elegendő. Keloid vonatkozásában terhelő családi anamnézissel bíró, nagy kockázatú betegek egyéni elbírálást igényelnek, a szoros utánkövetés hetente történik, mivel a hipertrófiás hegből robbanásszerű gyorsasággal képződhet keloid.

A lineáris hipertófiás hegeket észlelésüktől kezdődően kéthetente indokolt ellenőrizni. A heg spontán, egyéni sajátosságai által is befolyásolt érési ideje 1 > 1.5 évig is eltarthat, ezért a már regresszióba került heget elegendő havonta kontrollálni, de a páciens még nem szabadítható fel az utánkövetés alól, mert a jelentős a váratlan visszaesések gyakorisága (15-20% között).

A kiterjedt hipertrófiás hegekben szenvedő beteg gondozása gyakran több évig tart. A speciális centrumokban a kezelő szakorvos szinte kivételé nélkül egyéni szempontok alapján határozza meg a kontrol vizsgálatok idejét.

A minor keloidok az esetek jelentős részében banális bőrfüggelék gyulladás után spontán, vagy infiltrációs érzéstelenítésben végzett járó beteg beavatkozásokat követően alakulnak ki. A kiváltó noxa lehetőség szerinti eliminálása, a kialakult heg komplex kezelése, továbbá esetleges műtéte után a recidíva arány az irodalmi adatok szerint a 40%-ot is meghaladhatja. A javasolt szoros utánkövetés időtartama több évig tart. A gyógyult beteg ellenőrzését a gyógyulás után is kezdetben havonta, majd 2 havonta tartjuk indokoltnak, a késői kiújulások korai felismerése és azonnali kezelése érdekében, a gyógyulást követő 2 évig.

A major keloidok utánkövetési protokollja szinte teljesen megegyezik a minor keloidokéval. Az egyetlen és a legfontosabb különbség a kontroll vizsgálatok előírt hosszában van, ugyanis a gyógyult beteget 5 évig indokolt ellenőrzés alatt tartani. Az irodalomból ismertek olyan késői recidívák, melyek 3-4 év múlva, mindenféle bevezető panasz nélkül, hirtelen alakultak ki. Véleményünk szerint a keloidban szenvedő betegeket életük végéig tartó gondozása indokolt.

8. A hipertrófiás heg és a keloid polisziloxán-tapaszos és intralézionális szteroid kezeléseinek morfológiai vizsgálatai: kórszövettani, immunhisztokémiai és transzmissziós elektronmikroszkópos eredmények

8.1 Bevezetés

A rendelkezésünkre álló terápiás módszerek mérsékelt eredményei is azt a feltevést erősítik meg, hogy a bonyolult sebgyógyulási folyamat félresiklásának már ismert pontjain túl több, ma még ismeretlen pont vár meghatározásra. Célunk az általánosan elfogadott, bevált hegkezelő módszerek hatására a nagy klinikai jelentőségű kóros hegtípusokban létrejövő extracelluláris és celluláris változások vizsgálata volt. A morfológiai változások bemutatását többféle fénymikroszkópos, és változó nagyítással végzett transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálattal végeztük. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok az intracelluláris folyamatok változásait jelenítették meg. Az eredmények értékelésekor figyelembe vettük a klinikai eredményeinket is, mivel a klinikum számára levonható következtetések érdekében komplex elemzést tartottuk szükségesnek.

8.1.1 Betegcsoport és módszer

A négy-négy hónapos periódusú intralézionális szteroid és polisziloxán-tapaszos protokollok szerint kezelt betegcsoportokból a műtétre és eltávolításra került hipertrófiás hegek és keloidok mellett a teljeskörű értékelhetőség és összehasonlíthatóság céljából más ill. nem kezelt, natív hegtípusokat (kezeletlen hipertrófiás és érett heget) is ugyanazoknak a vizsgálatoknak vetettünk alá. Vizsgáltuk, hogy a klinikai módszerekkel dokumentált, a kezelések hatására kialakult makroszkópos változásokkal párhuzamosan milyen mikroszkópos változások jelentkeztek a sejtes és a nem sejtes elemek morfológiájában? Az alapvető tájékozódást biztosító hematoxylin-eozin festés mellett a trikróm festést is alkalmaztuk. Az immunhisztokémiai módszerek közül a sejtmagok anyagcsere aktívitását kimutató, és a kollagén és rugalmas rostokat is kimutató aktín aktivitási vizsgálatot választottuk, mivel gyorsan elvégezhető és pontosan értékelhető. Vizsgáltuk, hogy van-e különbség a keloidok és a hipertrófiás hegek immunhisztokémiai vizsgálatai között? A transzmissziós elektronmikroszkópia nagy felbontása lehetővé tette a kollagén rostok, valamint a sejtek alkotóelemeinek: a sejtfalnak, a sejtmagnak, ill. a nucleolusnak, továbbá a citoplazmának, a mitochondriumoknak, az endoplazmatikus

retikulumnak a vizsgálatát. Kérdésfeltevéseink között nagyon fontos volt, hogy van-e a keloidok sejtes és/vagy nem sejtes elemei között patognomikus és diagnosztikus értékű elem? A klinikai gyakorlat számára milyen következtetések vonhatóak le?

8.2 A kórszövettani vizsgálatok

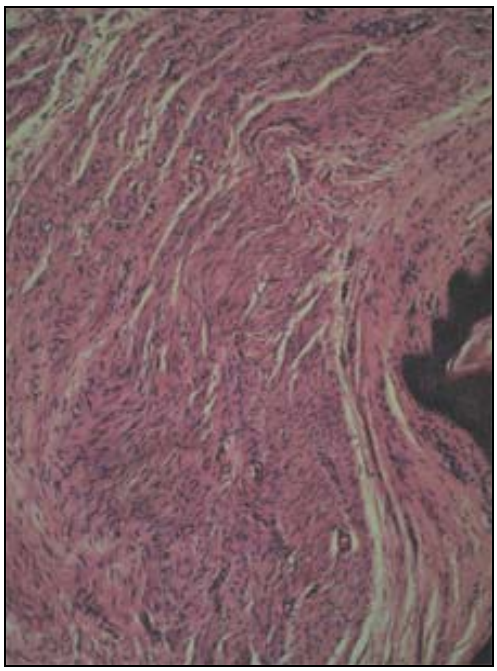
Az általános fénymikroszkópos tájékozódás céljára leggyakrabban használt hematoxyllin-eozin festést alkalmaztuk. A sejtmagokat a hematoxyllin, míg a citoplazmát az eozin festi meg.

A hematoxilin-eozin festés protokollja: A hegek rögzítése formalinban történt. Paraffinbeágyazás, 7 µm vastag metszetek készítése. Deparaffinálás, majd timsós hematoxilin festés 5 percig. Desztillált vizes öblítés, kékítés, ismételt öblítés. Festés 0.5 %-os vizes eozin-oldatban. Öblítés és víztelenítés izopropil-alkoholban. A festést a sejtmagok, a citoplazmák, és a kollagén rostok megjelenítése érdekében alkalmaztuk.

A trichrom festés protokollja: a metszeteket végig savanyú közegben, az egyes festékek növekvő molekulasúlyú sorreendjében festjük meg: oranzs, savanyú fukszin, anilinkék. Az anilinkék adja a kötőszöveti rostok színét, míg a másik kettő festék keveréke a sejtes elemek lilás árnyalatát. Az első két festékkel 3, az anilinkékkel 10 percig tart a festés.

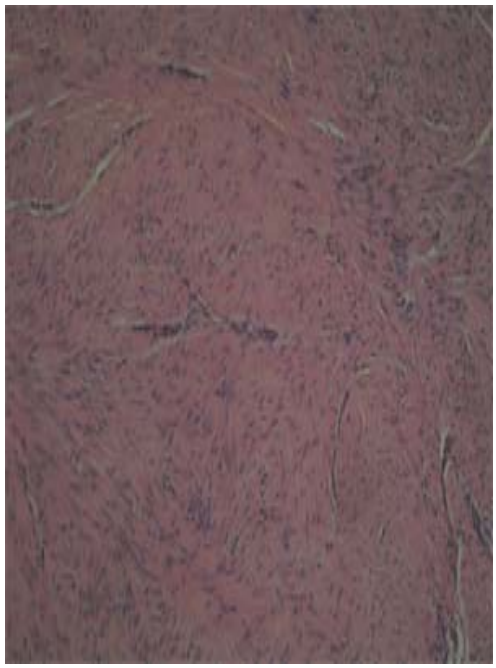
8.2.1 A kórszövettani vizsgálatok eredményei

Különböző nagyításokkal vizsgáltuk (100 x és 400x között) a hematoxilin-eozin festett metszeteket. Az érett, több éve inaktív és teljesen atrófiás hegeknél a felszínt vékony epidermisz fedi, a hámsejtek sejtmagja és citoplazmája egyaránt halványan festődött (16.ábra). A hám és a szubkutisz között kollagén rostok láthatóak, elvétve kisebb érátmetszetek is megfigyelhetőek. A kollagén érett, hyalinizált, és a felszínnel párhuzamos kötegekbe rendeződött. Fibroblasztok nem, fibrociták ritkán figyelhetőek meg. A trichrom festéssel még inkább láthatóvá válik a sejtes elemek és a rostdús kötőszövet nyugalmi állapota.



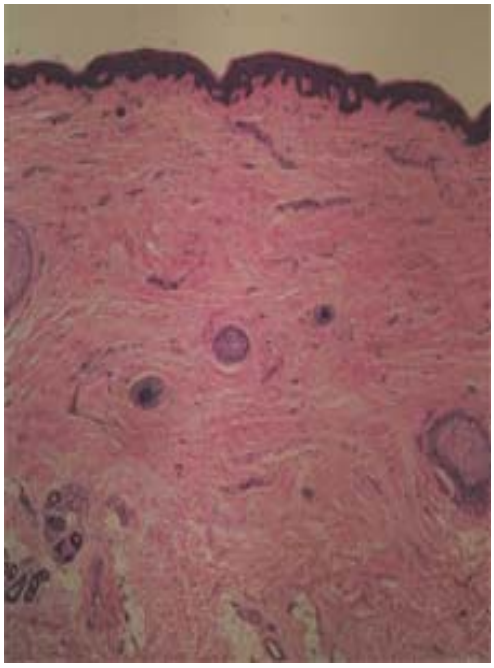
16. ábra: Atrófiás (érett) heg (hematoxilin-eozin 200x)

A kezeletlen (posztop.7 hónapos) hipertrófiás hegek fénymikroszkópos morfológiája mindkét festéssel éles különbséget mutat az érett, sorvadt heghez viszonyítva. Az epidermisz vastagsága hasonló, de az alatta elhelyezkedő kollagén rost tömeg 3-4x szélesebb, szerkezete inhomogén és az éretlen, erősen festődő rostok szabálytalan halmaza látható. Sok kapilláris látható, az endotélek sejtmagva és plazmája is erősen festődik. Az extracelluláris mátrixban sűrűn láthatóak nagyméretű, csillag alakú, nyúlványos, nagy sejtmagvú fibroblasztok és miofibroblasztok (17.ábra).

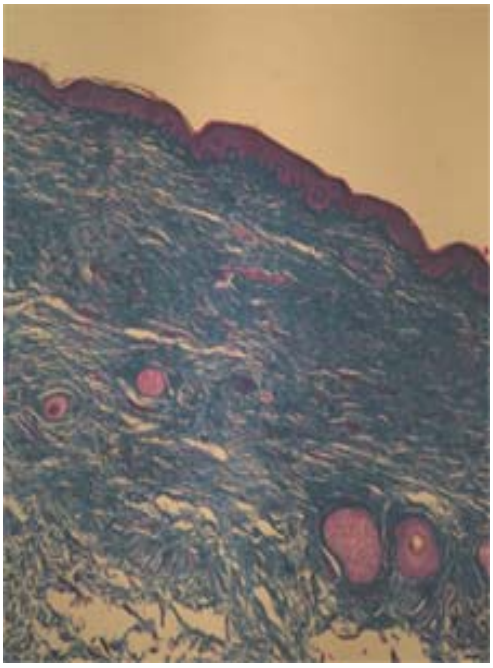


17. ábra: Kezeletlen hipertrófiás heg (hematoxilin-eozin, 200x)

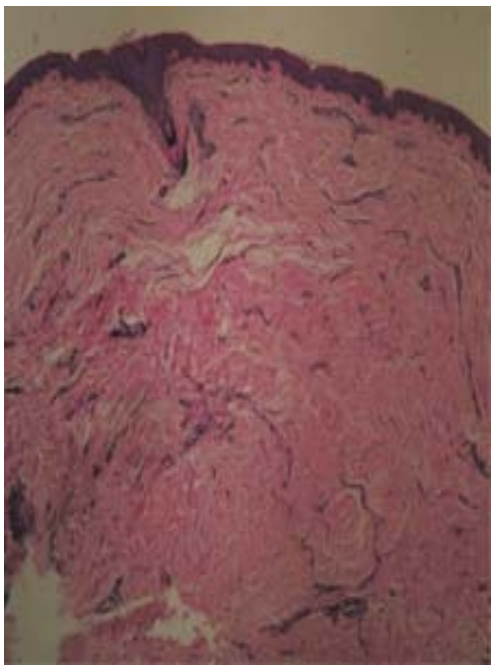
A polisziloxán-tapasszal és az intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás hegek morfológiája hasonló változásokat mutat. A hámréteg a kezeletlen heggel összehasonlítva vékonyabb, az extracelluláris mátrix kollagén rostjai között több ponton, elszórtan felismerhető már a szabályos szerkezeti elrendeződés, a felszíni epidermisszel párhuzamosan futó nyalábok jelennek meg, elsősorban közvetlenül a hám alatti, felszínesebb, szubepidermális rétegben. A fibroblasztok nagysága, nyúlványai, sejtmagjai megkisebbedtek, a sejtplazma halványabban festődik, mint a kezeletlen hipertrófiás heg esetében. A változások az intralézionális szteroiddal kezelt hegek esetében markánsabbak (20. és 21.ábra), elsősorban a kollagén rostok mennyisége csökkent, és a rostkötegek fellazulása is észlelhető. Összességében megállapítható, hogy a kezeletlen hipertrófiás hegek és az inaktív, valamint a már évek óta atrófiás állapotban lévő egykori hipertrófiás hegek morfológiai jellezetességei között, a polisziloxán tapaszos kezelés hatására kialakult (18. és 19.ábra) és az intralézionális szteroid kezelések kifejezettebb hatása felé mutató, fokozatos átmenet látható, mely a terápia céljaként meghatározott remisszió felé mutat.



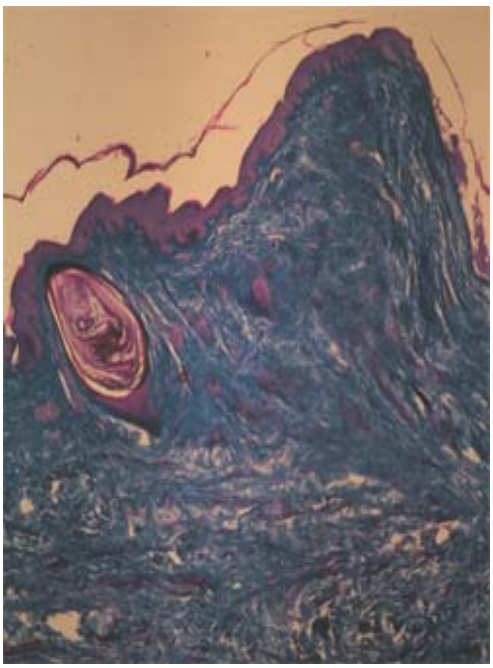
18. ábra: Polisziloxán tapasszal kezelt hipertrófiás heg (hematoxilin-eozin, 200x)



19. ábra: Polisziloxán tapasszal kezelt hipertrófiás heg (trichrom, 200x)



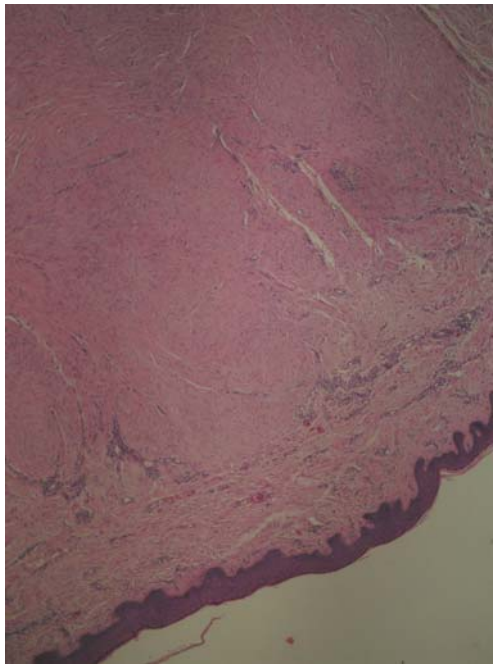
20. ábra: Intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás heg (hematoxilin-eozin, 100x)



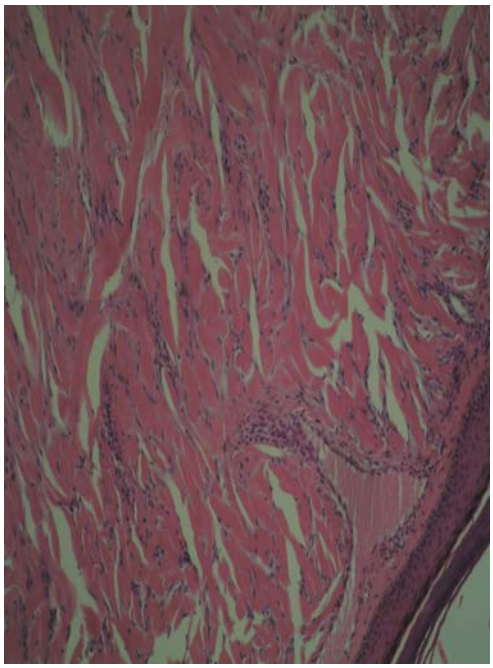
21. ábra: Intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás heg (trichrom, 100x)

A polisziloxán-tapaszos kezelés után a keloidok morfológiájában változás alig észlelhető. A hám kissé simább, és laposabb. Sem a kollagén rostokon, sem a fibroblasztokban érdemi változás nem látható (22.ábra).

Az intralézionális szteroiddal kezelt esetekben a változások pregnánsabbak. A hám elsimult, a kollagén rostok kezdődő fragmentálódása, és örvénylő szerkezetének megváltozása (23.ábra) mellett nagyon fontos, hogy a fibroblasztok csökkenő működését jelzik a sejtszintű jellemzők változásai. Ennek ellenére a kollagén mennyiségének csökkenése nem állapítható meg, ill. a módszerrel nem objektívízálható. Kezeletlen keloid nem állt rendelkezésünkre, ugyanis keloid esetében műtétet végezni csak komplex praeoperatív kezelés után szabad. Kezeletlen keloidon műtétet végezni súlyos szakmai hibának (jogilag: műhibának) számít.



22. ábra: Polisziloxán-tapasszal kezelt keloid (hematoxilin-eozin, 200x)



23. ábra: Intralézionális szteroiddal kezelt keloid (hematoxilin-eozin, 200x)

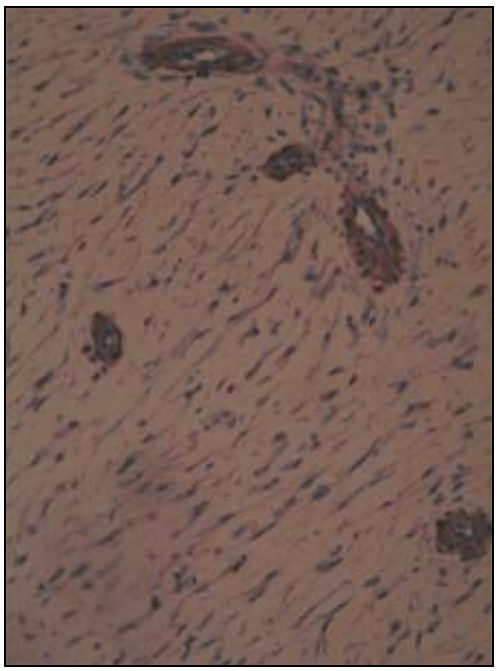
8.3 Az immunhisztokémiai vizsgálatok

A rendelkezésre álló immunhisztokémiai vizsgálatok közül az az aktín aktívítás kimutatását választottuk, mivel ez az immunhisztokémiai módszer azonkívül, hogy kiválóan alkalmas a celluláris metabolikus aktivitás megjelenítésére, gyorsan és technikailag viszonylag egyszerűen kivitelezhető és olcsó. Az antinukleáris antitest tulajdonságú, komplex protein a metabolikusan aktív sejtmagokhoz kötődik, és a metszeteken jellegzetes rozsdabarna színnel festi meg azokat, hasonlóan jelenítve meg a kötőszövetet alkotó rostokat (elasztikus és kollagén) is.

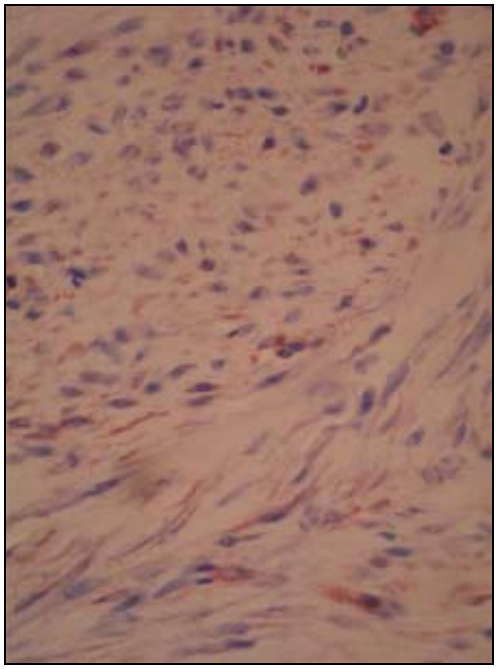
Az aktín vizsgálat protokollja: a vizsgálatokhoz a friss hegszövetből kriosztátos metszetek készülnek, melyeket tárgylemezre szárítanak és 96 %-os etil-alkoholban rögzítenek, és ezeket az antinukleáris antitestekkel kezelik.

8.3.1 Az immunhisztokémiai vizsgálat eredményei

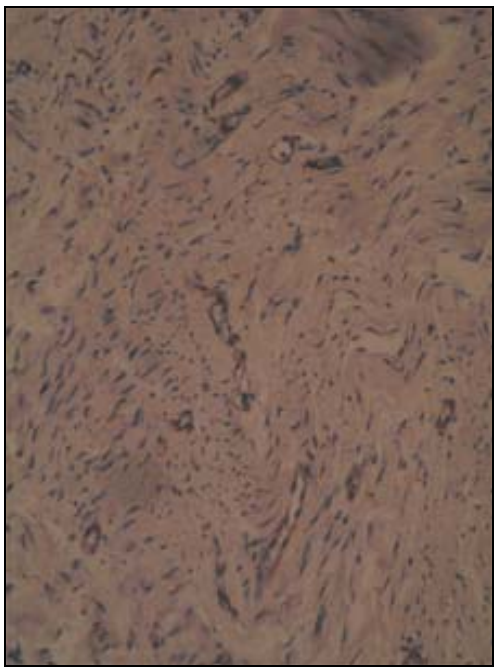
A megelőző kórszövettani eredményekkel megegyezően, mindegyik hegféleségben a prognosztizált eredmények születtek. Az évek óta atrófiás hegben aktín aktívítást csak az elszórtan található endotél sejtmagok mutattak (24.ábra), míg a burjánzó hegekben minden sejtes elem, de főként a nagyszámú fibroblasztok sejtmagjai fokozottan reagáltak. Hasonló eredményt mutatott a kezelt és a kezeletlen keloidok vizsgálata is. Az intralézionális szteroiddal kezelt keloidok kedvező makroszkópos eredménye és az esetek döntő többségében kielégítő terápiás válasz ellenére is nagyon nagyfokú, kifejezetten magas anyagcsere aktívítást jelzett ez a csoport. A kétféleképpen kezelt (szteroid ill. tapasz) hipertrófiás hegekben (25. és 26. ábra) egyaránt csökkent az aktív sejtmagok aránya. A módszer specificításának hiánya ellenére kiváló indikátora a hegek anyagcsere szintjének és azok változásainak.



24. ábra: atrófiás heg (aktín immunhisztokémia, 400x)



25. ábra: kezeletlen hipertrófiás heg (aktín immunhisztokémia, 400x)



26. ábra: Polisziloxán-tapasszal kezelt hipetrófiás heg
(aktín immunhisztokémia, 200x)

8.4 A transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatok

A vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Központi Elektronmikroszkópos Laboratóriumában történtek JEOL 1200EX-II. típusú transzmissziós elektronmikroszkóppal. A vizsgálatokat minden esetben ***az alábbi protokoll szerint*** végeztük: a hegeket először 4%-os formaldehid 0.1 M foszfáttal pufferolt oldatában rögzítettük (pH: 7.4). Ennek a módszernek a legnagyobb előnye, hogy a fixált anyag fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatok céljára egyaránt használható. Ezt követte az OsO4 fixálás, amely 1%-os oldatban egy óráig történt, majd a víztelenítés felszálló etil-alkoholos oldatban, majd a beágyazás metakrilát gyantába (Durkupan, Németország). Intermediernek propylen-oxydot használtunk. A beágyazott blokkok végső metszésre kerülő területeit félvékony metszetek vizsgálatával határoztuk meg. Az 1 µm vastagságú félvékony metszeteket toluidin-kékkel festettük meg. Az ultravékony metszetek ultramikrotóm (Leica, Németország) használatával készültek el, kontrasztosításuk uranil-acetát -tal és ólom-nitráttal történt. A mintegy 40-60 nanométer vastag metszetek réz alapanyagú mikrorostélyokra kerültek. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokat minden esetben 5000x és 50000x közötti nagyítási tartományokban végeztük, [45]. A fénymikroszkópos vizsgálatokkal pontosan meghatározhatóak voltak a szövetminták vizsgálandó területei, annak érdekében, hogy az ultravékony metszetek mindegyike a szükséges kiterjedésben tartalmazza az epidermiszt, és a szubepidermális extracelluláris

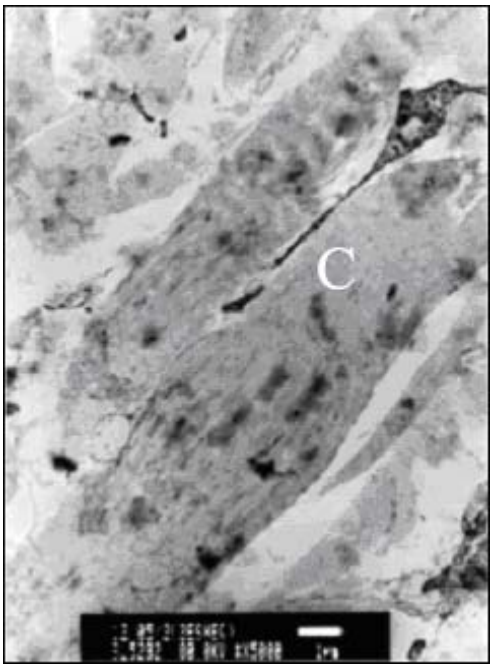
mátrixot, valamint a celluláris elemek közül a vizsgálni kívánt fibroblasztokat. A különböző nagyítások segítségével vizsgálhatóak voltak az alapvető sejtmorfológiai jellegzetességeken túl a kollagén rostok típusai és szerkezetük, valamint a fibroblasztok és a miofibroblasztok intracelluláris szerkezeti változása, különös tekintettel a citoplazmájukban felszaporodott glikoproteinekre. Az intralézionális szteroid és a polisziloxán-tapaszos kezelések következtében kialakult celluláris, intracelluláris és extracelluláris változásokat egyaránt megvizsgáltuk és összehasonlítottuk a két hegcsoportban.

Az elektronmikroszkópos metszeteken alkalmazott rövidítések:

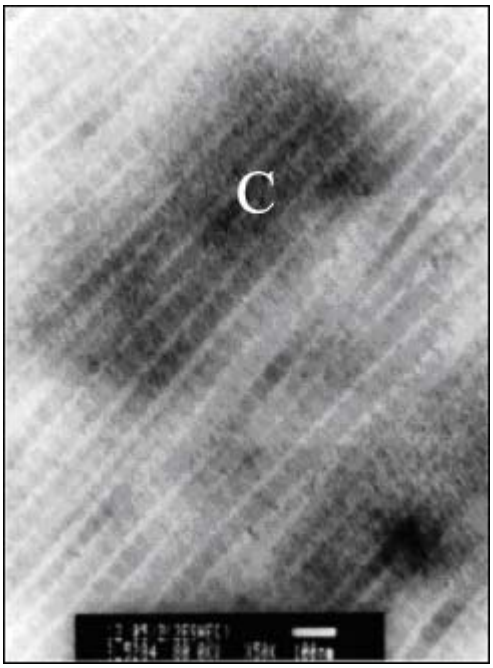
durvafelszínű endoplazmatikus reticulum	**der**
érett kollagén rost	**C**
éretlen kollagén rost	**Ci**
kollagén fibrillumok	**cf**
epidermisz	**E**
endotél	**e**
sejmag	**n**
sejtmagvacska	**nl**
citoplazma	**cp**
keresztmetszet	**cr**
hosszanti metszet	**l**

8.4.1 Az érett heg elektronmikroszkópos vizsgálata

Az érett, és erőteljes sorvadásnak indult heg sejtes elemeinek 5000x vizsgálatával a metabolikusan inaktív fibrocita jellemzőit észleltük, melyek a következők: kisméretű (5 µm)



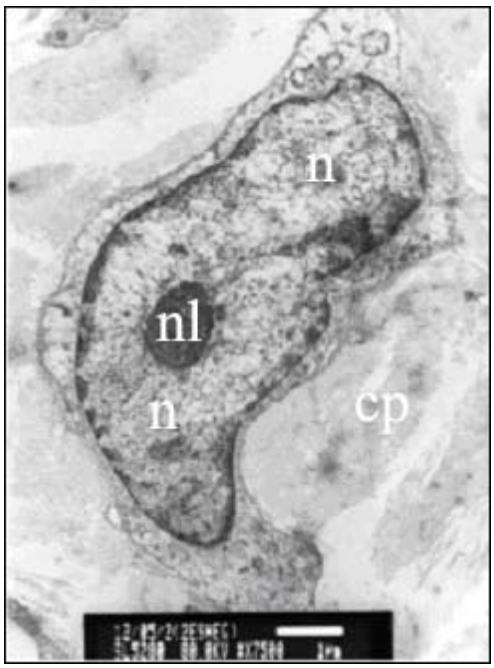
27. ábra: Atrófiás (kezeletlen) heg, extracelluláris mátrix



28. ábra: Atrófiás (kezeletlen) heg, extracelluláris mátrix

és ovális alakú, lebenyezett falú, csökkent elektrodenzítású sejtmag (n), melyben a sejtmagvacska (nlc) pálca-alakban látható. A citoplazma (cp) denzítása kifejezetten csökkent, a durva felszínű endoplazmatikus retikulum nyomokban ismerhető csak fel, a ciszternái üresek (29.ábra). A bazális membrán lamina denza területe elvékonyodott, a hozzá kapcsolódó riboszómák száma csökkent. 25000x nagyítás mellett az endoplazmatikus retikulumban elszórtan észlelhető néhány, össze nem kapcsolódott kollagén lánc (30.ábra).

Az elektronmikroszkópos képeken látható bar nagysága minden esetben egy mikrométer. Az extracelluláris mátrixot (5000x nagyítással vizsgálva) érett, I-es típusú, 67 nm-es periodicitást mutató kollagén láncok szabályos rostokba rendeződött tömege tölti ki (27.ábra: C). Elvétve látható egy-egy érátmetszet, mérsékelt aktívítást mutató endotél. Nagy (50000X) nagyítással a kollagén keresztkötések ismétlődése, a szabályos lépcsőszerű térbeli alakzatok figyelhetőek meg (28.ábra: C).

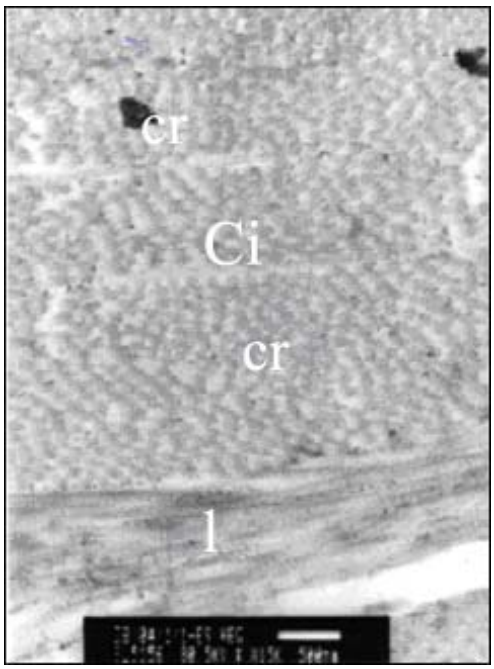


29. ábra: Atrófiás (kezeletlen) heg: celluláris elemek

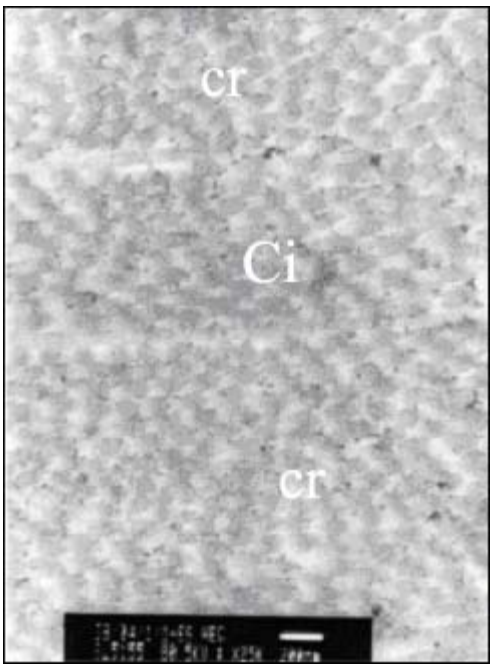
30. ábra: Atrofiás (kezeletlen) heg: celluláris elemek

8.4.2 A kezeletlen, valamint a polisziloxán-tapasszal és az intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás hegek transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatai

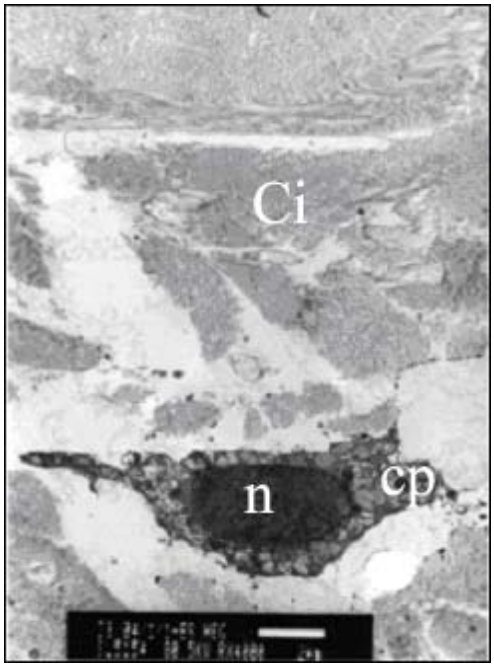
A kezeletlen hipertrófiás hegek az idő múlásával spontán és részleges remisszióba kerülnek és változatos makroszkópos megjelenést mutatnak. Elektronmikroszkóppal vizsgálva a sejtes elemeket, láthatóvá válnak a hám alatti rétegben elhelyezkedő, nagy ovális, megnyúlt sejtmagvú (33.ábra:n), a nagy, kerek sejtmagvacska (34.ábra:nl), és kromatinban dús, széles citoplazmájú, kifejezett metabolikus aktivítást mutató (33.ábra:cp) fibroblasztok. Jellemző a kifejezetten elekrodenz durva felszínű endoplazmatikus reticulum (34.ábra: der). A kollagén rosttömeg egy része már strukturálódott, azaz részben szabályos (31. és 32.ábra: Ci) (ismétlődő periodicitást) szerkezetet mutat, de sok fibrillum még szabadon is felismerhető, jelezve, hogy az extracelluláris mátrix átalakulása zajlik. A változás egyaránt megfigyelhető a rostok keresztmetszeti (31. és 32.ábra: cr) és hosszanti (31.ábra: l) képein.



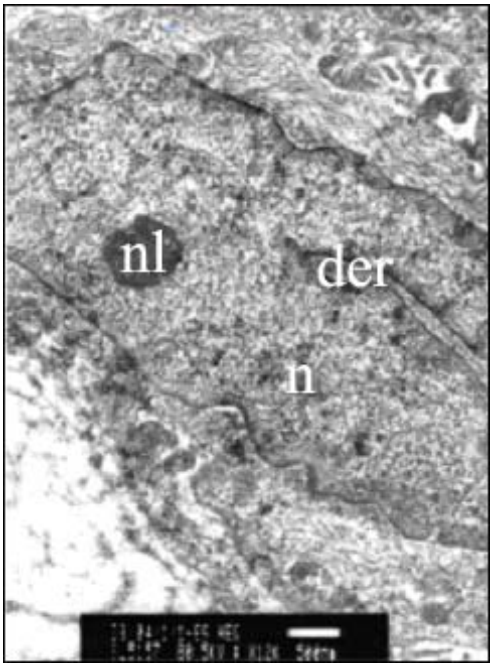
31. ábra: Kezeletlen hipertrófiás heg, extracelluláris mátrix: kollagén rostok



32. ábra: Kezeletlen hipertrófiás heg, extracelluláris mátrix: kollagén rostok



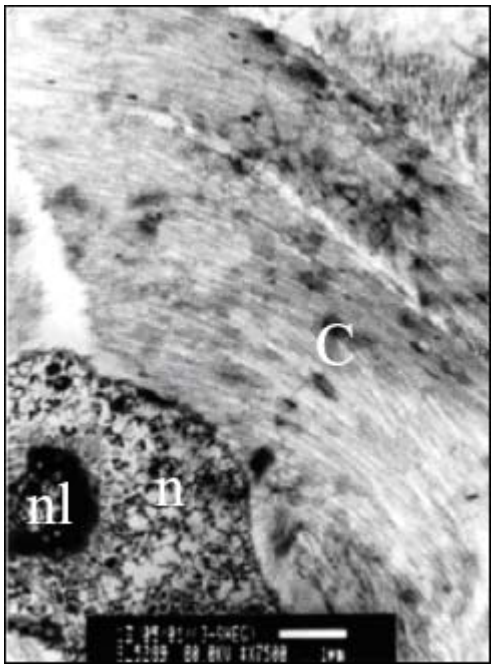
33. ábra: Kezeletlen hipertrófiás heg, celluláris elemek



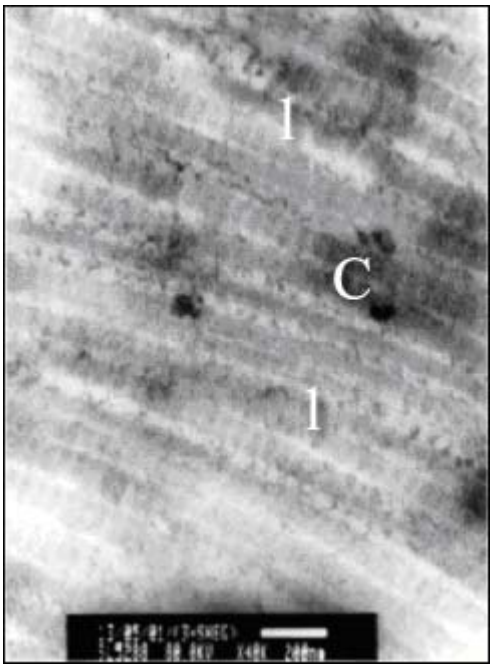
34. ábra: Kezeletlen hipertrófiás heg, celluláris elemek

A polisziloxán-tapasszal kezelt eset sejtes elemeinek vizsgálata nagyfokú metabolikus aktívítást mutat. A sejtmag, a sejtmagvacska és a sejtplazma is elektrodenz, a sejtfal

lamina denza része vaskos. A durva felszínű endoplazmatikus retikulum (der) ciszternái teltek. Erősebb (25000x) nagyítás mellett láthatóvá vált a kollagénláncok tömege. Az extracelluláris mátrixban változó irányú kollagén rostok helyezkednek el, keresztezik, vagy fedik egymást, a négyszeres lépcsős alakzat kialakulása szórványosan már megfigyelhető, a képet döntően a periodicitás nélküli, éretlen kollagén rostok jellemzik.

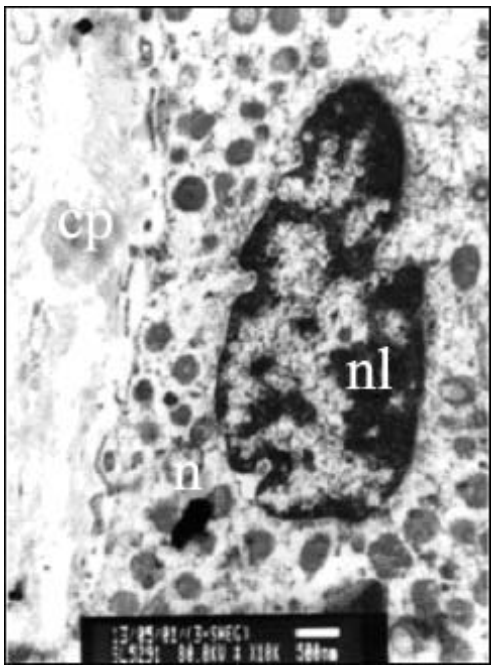


35 ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt hipertrófiás heg, extracelluláris mátrix



36. ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt hipertrófiás heg, extracelluláris mátrix

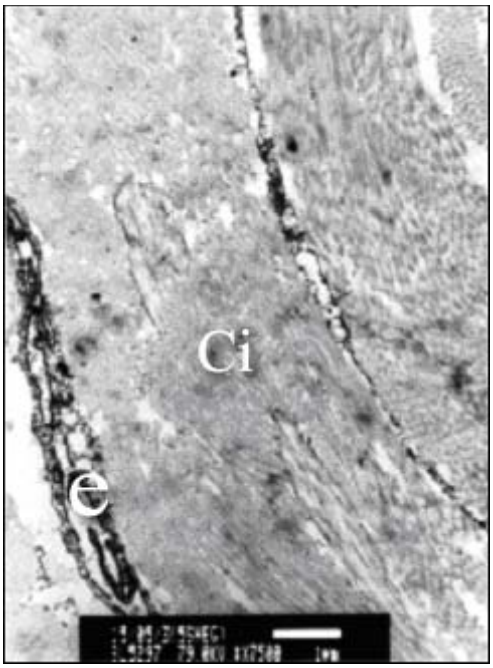
A polisziloxán-tapasszal kezelt eset sejtes elemeinek vizsgálata nagyfokú metabolikus aktívítást mutat. A sejtmag (37. és 38.ábra: n), a sejtmagvacska (37. és 38.ábra: nl) és a sejtplazma (37. és 38.ábra: cp) is elektrodenz, a sejtfal lamina denza része vaskos (10000x nagyítás: 37.ábra). A durva felszínű endoplazmatikus retikulum (38.ábra) ciszternái teltek. Erősebb (25000x: 38.ábra)) nagyítás mellett láthatóvá vált a kollagén láncok tömege. Az extracelluláris mátrixban változó irányú kollagén rostok helyezkednek el, keresztezik, vagy fedik egymást 35. ábra: C), a négyszeres lépcsős alakzat kialakulása szórványosan már megfigyelhető (36.ábra: C), a képet döntően a periodicitás nélküli, éretlen kollagén rostok jellemzik.



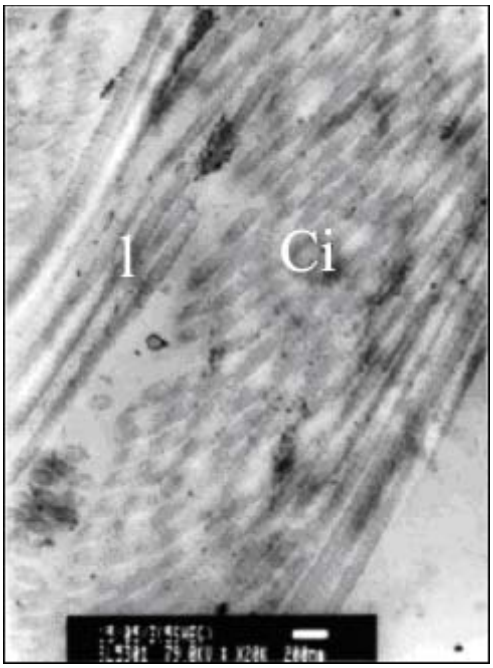
37. ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt hipertrófiás heg, celluláris elemek

38. ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt hipertrófiás heg, celluláris elemek

Az intralézionális szteroid hatására a sejtes elemek aktívításra utaló jellemzői lényegesen eltérnek az előző csoporttól. A fibroblasztok sejtmagja megnyúlt (41.ábra:n), a sejtmagvacska is ovális, denzitása csökkent (kisebb nagyításnál) (41.ábra:nl). Ugyanakkor nagy nagyítással vizsgálva a heg más területét, láthatóvá válik, hogy a fibroblaszt sejtmagvacskája kifejezett metabolikus aktivitást mutat (42.ábra:nl). Ennek ellenére a

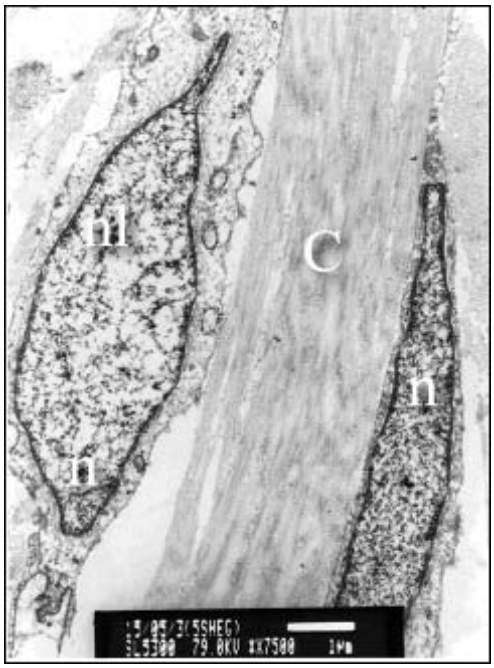


39. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás heg, extracelluláris mátrix

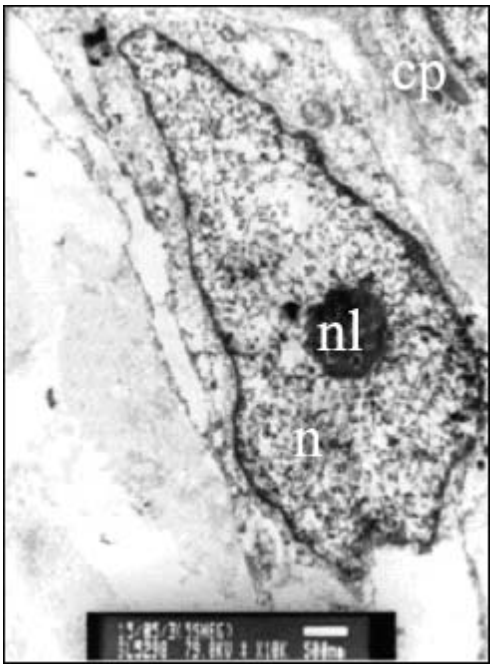


40. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás heg, extracelluláris mátrix

csökkent sejtplazma denzitás és feltöredezett kromatín állomány (42.ábra: cp) a csökkenő anyagcserefolyamatok elektronmikroszkópos jelei. Az extracelluláris mátrix sejtszegény (elsősorban a polisziloxánnal kezelt hipertrófiás hegekhez viszonyítva), a kollagén rostok az ritkábban futnak az epidermisszel párhuzamosan (41.ábra:C). Döntően már érőfélben lévő, szabályos periodicitást mutató, de még gyakran feltöredezett kötegek formájában jelennek meg (39. és 40.ábra: Ci) nagyobb területeket áttekintve.



41. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás heg, celluláris elemek

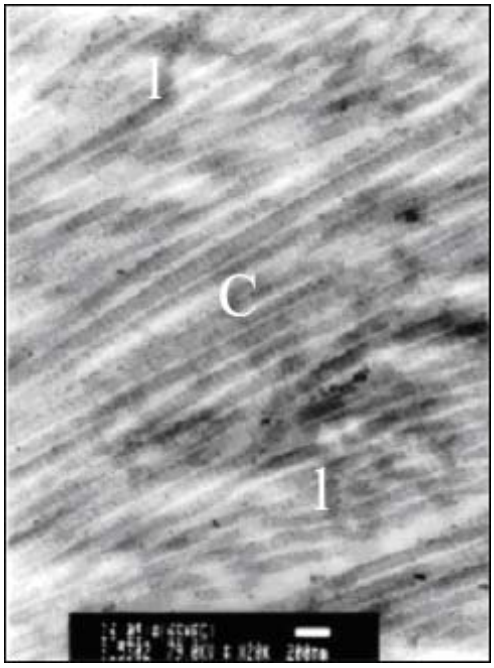


42. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt hipertrófiás heg, celluláris elemek

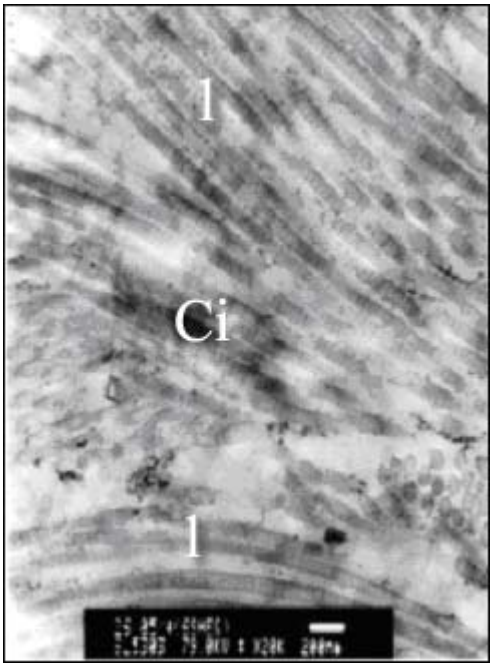
8.4.3 A polisziloxán-tapasszal és az intralézionális szteroiddal kezelt keloidok transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatai

Kezeletlen keloid nem szerepel az elektronmikroszkópos vizsgálati anyagban sem, mivel a szakma szabályai szerint a natív keloid kimetszése tilos, és kadaverből származó, ellenőrzött szövettani minta sem állt rendelkezésünkre. A heg felszínét borító epidermisz a legelektrodenzebb, és a legvastagabb a megegyező módon kezelt hegek között. A fibroblasztok sajátságos jellemzőkkel bírnak: a bazális membrán vaskos, a lamina rara rétege néhány szakaszon ismerhető csak fel, ahol a kapcsolódó riboszómák láttatni engedik. A sejtmag az összes vizsgálati mintából kiemelkedően a legdúsabb kromatín

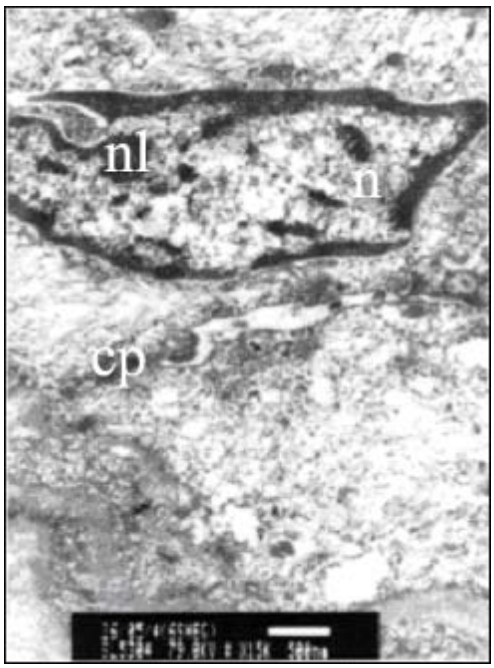
tartalommal bír (45. és 46. ábra). A citoplazmában az átlagos ciszterna mérethez, ill. magához a sejthez viszonyítva is, extrém méretű ciszternák láthatóak. A jelenség oka a nagyfokú glykoprotein tartalom (45. és 46. ábra: cp). Ezt az elektronmikroszkópos vizsgálattal kimutatott jellegzetességet ***csak a keloid-eredetű fibroblasztokban észleltük,*** ezért megjelenésüket pathognomikusnak tartjuk, és ***„keloidocitának”*** neveztük el ezeket a sejteket. A kiválasztódás fázisában láthatóak a prokollagének, és a szabálytalan szerkezetű extracelluláris mátrixban az örvénylően és hullám alakzatokban elhelyezkedő éretlen, vaskos kollagénrostok. Az extracelluláris mátrix kollagén rostjai mindhárom dimenzióban ívelt, kanyargós lefutású és laza, preformált kötegeket alkotnak (43. és 44.ábra).



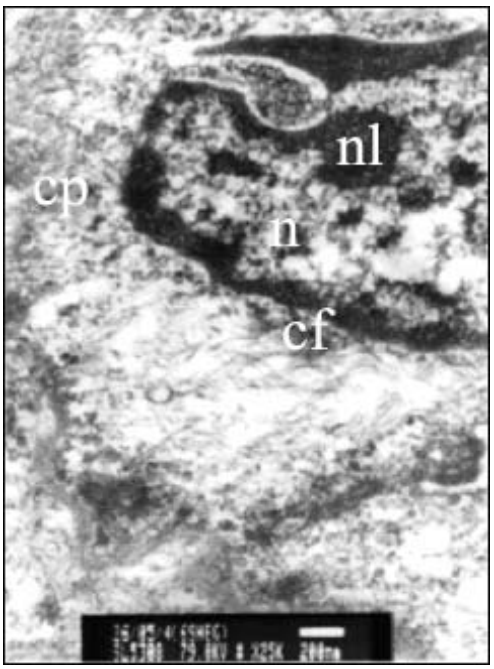
43.ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt keloid, extracelluláris elemek



44.ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt keloid, extracelluláris elemek



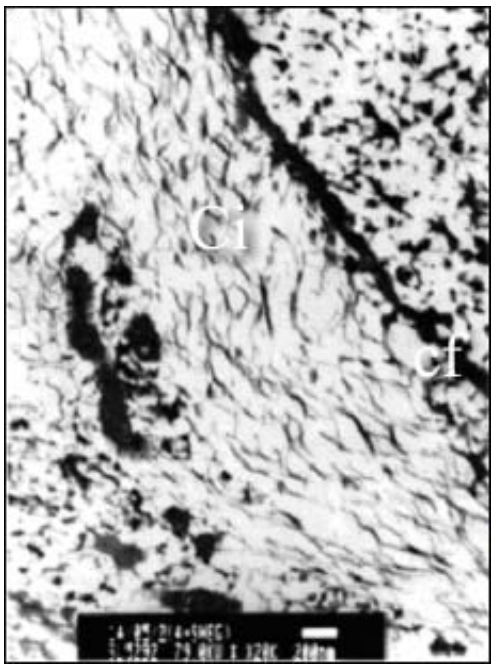
45. ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt keloid, celluláris elemek



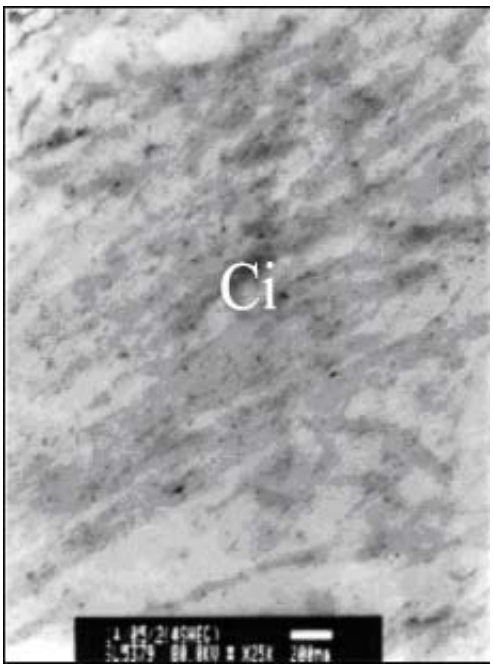
46. ábra: polisziloxán-tapasszal kezelt keloid, celluláris elemek

Az intralézionális szteroid hatására sem változott meg a keloidok jellegzetes elektronmikroszkópikus szerkezete, de a mennyiségi változások jól értékelhetőek, ugyanis a fibroblaszt sejtmag (49.ábra:n) mérete és kromatín tartalma is csökkent (49.ábra:cp), a sejtfal bazális membránja harmadára-negyedére vékonyodott, ezzel párhuzamosan a riboszómák száma és a citoplazma glykoprotein tartalma is kevesebb lett (50.ábra: cp).

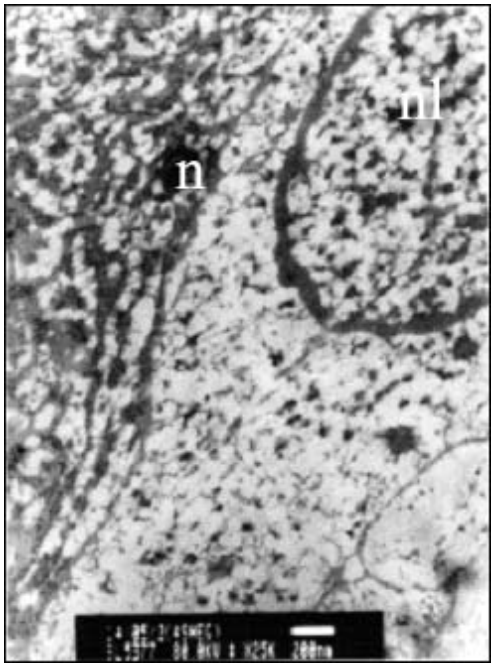
A sejtmagvacska denzitása lényegesen nem változott (50.ábra: nl). Az extracelluláris mátrix kollagén rostjai látványosan feltöredeztek (47.ábra: cf), a rostok és a kötegek szerkezetében periodicitás vagy lamelláris elrendeződés egyáltalán nem figyelhető meg (51.ábra: Ci,l és cr), nagyobb nagyításnál is teljesen amorf és struktúra nélküli a kollagén rosttömeg.



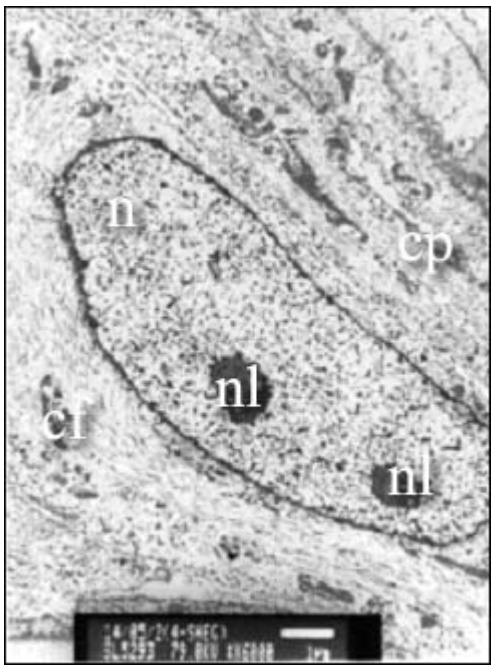
47. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt keloid, extracelluláris mátrix



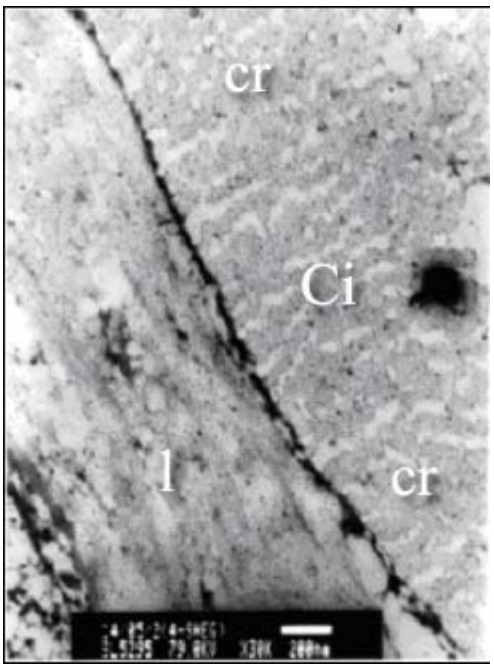
48. ábra: intralézionális szetoriddal kezelt keloid, extracelluláris mátrix



49. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt keloid, celluláris elemek



50. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt keloid, celluláris elemek



51. ábra: intralézionális szteroiddal kezelt keloid, extracelluláris lemek

8.5 Összegzés

Összehasonlítva a kontroll csoportként használt érett hegek, a kezeletlen (a spontán érési folyamatában lévő, részben már inaktív) és a standard terápiás módszerekkel kezelt hipertrófiás hegek és a keloidok transzmissziós elektronmikroszkópos eredményeit, az alábbi következtetéseket vontuk le. Az érett heg és a különféle kóros hegek elektronmikroszkópos morfológiájában egyedi celluláris és extracelluláris tulajdonságok állapíthatóak meg. A standard terápiás módszerek hatására ezek a jellegzetességek nem változtak meg, nem szűntek meg, csak eltérő mértékben csökkentek. A hipertrófiás hegekben a vizsgált fibroblasztok az ép, irha eredetű fibroblasztok jellemzőivel megegyeznek, eltérés csak a metabolikus aktívításra utaló morfológiai jellemzőkben volt észlelhető. Ezzel szemben a keloidokban vizsgált fibroblasztok elektronmikroszkópos szerkezete alapvetően különbözik az ép bőr irha rétegében látható sejtektől. Csak ezekben a keloid eredetű fibroblasztok citoplazmájában figyelhető meg az a nagy mennyiségben túltermelődött és raktározódott, szinte az egész sejtplazmát kitöltő elektrodenz anyag, mely a kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálatokkal glykoproteineknek (régebbi elnevezéssel: mukopoliszacharidáknak) bizonyultak. Emellett megfigyelhető volt a szabályos szerkezet nélküli prokollagének és kollagén fibrillumok, intra- és extracelluláris elhelyezkedése is. Az extracelluláris mátrix struktúrája bonyolult,

molekuláris és celluláris mechanizmusok (feed back-ek, kemotaktikus és opszonizációs folyamatok, etc.) által szabályozottan épül fel. Ebben a folyamatban alapvető szerepük van a glykoprotein molekuláknak, ugyanis a mátrix támasztórendszerét alkotják, végső soron a hegek rugalmasságáért és szilárdságáért felelősek. A keloid képződés oka ismeretlen, azonban a keloidok a legfontosabb és legnagyobb klinikai jelentőséggel bíró tulajdonságát (progresszív, a szöveti határokat nem respektáló növekedés) az extracelluláris mátrix individuális szerkezete okozza: amelyre a kontroll nélkül, szabályozatlanul, hatalmas mennyiségben termelődő mátrix alkotóelemek a jellemzőek. Ezért a kóros folyamatért eddigi ismereteink szerint csak a keloidokban identifikált fibroblaszt típusok felelősek. ***A keloid eredetű fibroblasztokat patognomikus jelentőségük miatt neveztük el „keloidociták”-nak***. A keloidociták képződésének kutatása közelebb vihet a keloid etiológiájának végső felismeréséhez. Újabb ismereteket adhat a DNS replikáció vizsgálata, mivel a keloidok szemimalignus daganatként viselkednek, ezek a vizsgálatok elősegíthetik a keloidok biológiai viselkedésének megértését is.

9. Következtetések és új eredmények

1. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a polisziloxán-tapasz a választandó elsővonalbeli kezelés a hipertrófiás hegek esetében, míg a keloidok kezelésében csak adjuváns szereppel bír, ezért esetükben az intralézionális szteroid az elsőként alkalmazandó terápiás módszer.

2. Morfológiai vizsgálataink megerősítették klinikai eredményeinket, miszerint a polisziloxán-tapaszos kezelés csak a hipertrófiás hegekben hatásos.

3. A keloidok transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálata során elsőként mutattuk ki a csak erre a hegtípusra jellemző és csak bennük megtalálható fibroblasztokat. Kórjelző értékük miatt ezeket a kórosan felszaporodott mennyiségű glucose-amino-glykánokat tartalmazó, keloid eredetű fibroblasztokat keloidocitáknak neveztük el.

4. Kimutattuk, hogy az intralézionális szteroid adását követően a gyors terápiás válasz kialakulásában alapvető fontosságú a gyógyszernek a heg belsejébe, „magjába" történő bejuttatása, a keloidban lévő sejtes elemek aktivitásának jelentős csökkentéséhez.

5. Klinikai és szövettani vizsgálataink alapján hegtípusonként terápiás, profilaktikus és utánkövetési protokollokat határoztunk meg, melyek egyben ajánlások a plasztikai sebészeti centrumok részére is.

10. Irodalomjegyzék

1. **Akasaka Y.,** Fujita K., Ishikawa Y. et al.: Detection of apoptosis in keloids and a comparative study on apoptosis between keloids, hypertrophic scars, normal healed scars and dermatofibroma. Wound Reparation and Regeneration, 2001, 9: 501-106.

2. **Aköz T.,** Gideroglu K., Akan M.: Combination of different techniques for the treatment of earlobe keloids. Aesthetic Plastic Surgery, 2002, 26:184-188.

3. **Al-Attar A**.,Mess S., Thomassen J.M., Kauffman C.L., Davison S.P.,Steven P.: Keloid pathogenesis and treatment. Plastic and Reconstructive Surgery, 2006, 117,1:286-300.

4. **Alibert, J.L.M**.: description des maladies de la peau observees a l'hopital Saint-Louis et exposition des meilleures methodes suives pour leur traitment. Barrois l'aine et fils, 1806, 113.

5. **Alibert J.L.M.**: Quelques recherches sur las cheloide. Medicale de'Emulation, 1917:744.

6. **Alster T.S.**, Nanni C.A..: Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. Plastic and Reconstructive Surgery, 1998, 102:2190-2195.

7. **Andriessen M.P.**, Niessen FB, Van der Kerkhof PC et al.: Hypertrophic scarring is associated with epidermal abnormalities: an immunohistochemical study. Journal of Pathology, 1998, 186:192-200.

8. **Asawanonda P.,** Khoo L.S.W., Fitzpatrick T.B..: UV-A1 for keloid. Archive of Dermatology, 1999, 135:348-349.

9. **Atkinson J.M.,** McKenna K.T., Barnett A.G.: A randomized, controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that traverse Langer's skin tension lines.
Plastic and Reconstructive Surgery, 2005,116 (6):1648-1658.

10. **Baryza M.J.,** Baryza G.A..: The Vancouver scar scale: an administration tool and its interrater reliability. Journal of Burn Care Rehabilitation, 1995, 16: 535-538.

11. **Baumann L.S**., Spencer J., Klein A.W..: The effects of topical vitamin-E on the cosmetic appearence of scars. Dermatologic Surgery, 1999, 25:311- 314.

12. **Beausang E.,** Floyd H., Dunn K.W.: A new quantitaive scale for clinical scar assessment. Plastic and Reconstructive Surgery, 1998,102 (6):1954-1961.

13. **Bergman B.,** Bieley H.C.: Keloids. Journal of American Academy of Dermatology, 1995, 33:117-127.

14. **Bergman B.,** Bieley H.C.: Adjunct therapies to surgical management of keloids. Dermatologic Surgery, 1996, 22:126-130.

15. **Bermann B.,** Flores F.: Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon-2beta injections. Journal of American Academic Dermatology, 1997,37:755-757.

16. **Bernstein L.J.,** Kauvar A.N., Grossmann M.C..: Scar resurfacing with hihg energhy short pulsed and flash scanning carbon dioxide lasers. Dermatological Surgery, 1998, 24:101-105.

17. **Bettinger D.A.,** Ager D.R., Digelmann R.F.: The effect of TGF-beta production on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. Plastic and Reconstructive Surgery, 1996, 98(5): 827-833.

18. **Britto J.A.,** Elliot D.: Aggressive keloid scarring of the Caucasian wrist and palm. British Journal of Plastic Surgery, 2001, 27: 641-644.

19. **Broughton G. J.,** Janis C. E., Attinger C.: The basic science of wound healing. Plastic and Reconstructive Surgery, 2006, 117(S):7,12-33.

20. **Chang C.C.,** Kuo Y.F., Chiu H..: Hydration not silicone modulates the effects of keratocytes on fibroblasts. Journal of Surgical Restoration, 1995, 59:705-709.

21. **Chau D.,** Moncoli J.S., Lee S.:Tamoxifen downregulates TGF-beta production in keloid fibroblasts. Annales of Plastic Surgery, 1998, 40:490-493.

22. **Cohen I.K.,** McCoy B.J., Moharakvmar T.: Immunoglobuline, complement and histocompatibility antigen studies in keloid patients. Plastic and Reconstructive Surgery, 1979, 63: 689-695.

23. **Connell P.G**., Harland C.C.: Treatment of keloid scras with pulsed dye lasers and intralaesional steroid. Journal of Cutaneous Laser Therapy, 2000, 2:147-150.

24. **Cruz M.L**., Korchin L.: Inhibition of human keloid fibroblasts growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro. Annales of Plastic Surgery, 1994, 33:410-405.

25. **Czeti I.:** Szemléleti változások a keloid kezelésében. Kandidátusi értekezés, SOTE, Budapest, 1984.

26. **Duncan J.L**., Thomson A.W., Muir L.F.K.:.Topical cyclosporin and T-lymphocytes in keloid scars. British Journal of Dermatology, 1991, 124:109-113.

27. **Espana A.,** Solano T., Quintanilla E.: Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatologic Surgery, 2001, 27:23-27.

28. **Fitzpatrick R.E.:** Treatment of inflammed hypertrophic scars using intralaesional 5-FU. Dermatologic Surgery, 1999, 25:224-230.

29. **Gadson P.F**., Russell J.D., Russell S.B.: Glucocorticoid receptors in human fibroblasts derived from normal dermis and keloid tissue. Journal of Biological Chemistry, 1984, 259:1236-1124.

30. **Gastman B.R.,** Futrell J.W..: Apoptosis and plastic surgery. Plastic and Reconstructive Surgery, 2002,11,4:1481-1491.

31. **Gold M.H..:** A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Journal of American Dermatology, 1994, 30:506-507.

32. **Guix B**., Henriquez I., Andres A., Finestres F., Tello J.I., Martinez A.: Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year study. International Journal of Radiology, Oncology, Biology and Physics, 2001, 50 (1):167-172.

33. **Har-Shai Y.,** Amar M., Sabo E.: Intralaesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. Plastic and Reconstructive Surgery, 2003, 111:1841-1852.

34. **Hatz R.A.,** Niedner R., Vanscheidt W., Westerhof W.: Wound healing and wound management. Springer, Berlin, 1994, 158 p.

35. **Hillmer M.P.,** MacLeod S.M.: Experimental keloid scar models. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2002,6:354-359

36. **Ion L.E.,** Ragoowani R., Moss L..: Dressing to facilitate early radiotherapy after excision of keloid. British Journal of Plastic Surgery, 1999, 52:323-327.

37. **Jackson B.A**., Shelton A.J., MacDaniel D.H.: Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. Dermatologic Surgery, 1999, 25:267-272.

38. **Kikuchi K.,** Kadomo T., Takehara K.: Effects of various growth factors and histamine on cultural keloid fibroblasts. Dermatology, 1995, 190:4-8.

39. **Kischer C.W.:** Comparative ultrastructure of hypertrophic scars and keloids. Scanning Electron Microscopy, 1984, 1:423-431.

40. **Kischer C.W.:** Contributions of electron microscopy to the study of the hypertrophic scar and related lesions. Scanning Electrone Microscopy,199 3, 7:921

41. **Koonin A.J.:** The etiology of keloids: a review of the literature and a new hypothesis. South African Medical Journal, 1964, 38:913-914.

42. **Kumar K.,** Kapoor B.S., Rai P., Shukla H.S.: In situ irradiation of keloid scars with Nd:YAG laser. Journal of Wound Care, 2000, 9: 213-216.

43. **Lawerence W.T.:** Treatment of earlobe keloids with surgery plus adjuvant intralaesional verapamil and pressure earrings. Annales of Plastic Surgery, 1996, 37:167-171.

44. **Lorenz H.P.** , Longaker M.T.: Wounds: biology, pathology and management Springer, Berlin, 2002, 221-239.

45. **Low S.Z.,** Moy R.L.: Scar war strategies.Target collagen. Journal of Dermatologic Surgery and Oncology, 1992, 18:981-986.

46. **Li V.W.:** Molecular therapy for wounds Springer, Berlin, 2006, 17-117.

47. **Lu F.,** Gao F.H., Ogawa R., Hyakusoku H.: Variations in gap junctional intercellular communication and connexin expression from keloid and hypertrophic scars. Plastic and Reconstructive Surgery, 2007,119.3:844-850.

48. **Magliaro A.,** Gianfalco R., Cervadoro G.: Treatment of burn scars with gel based on allantoin and sulfomucopolysaccharids. Giornale Italiano Dermatologica e Venerea, 1999, 134:153-158.

49. **Manuskiatti W.,** Fitzpatrick R.E.: Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparision among intralasional corticosteroid, 5-fluorouracil and 585-nm flaslamp-pupmped pulsed dye laser treatments. Archive of Dermatology, 2002, 138:1149-1155.

50. **Matsuoka L.Y**.,Uitto J.,Wortsman J., Abergel R.P., Dietrich J.: Ultrastructural characteristics of keloid fibroblasts. Dermatopathology, 1988, 10:505.

51. **Mustoe T.A.,** Cooter R.D., Gold M.H.: International clinical recommendations on scar management. Plastic and Reconstructive Surgery, 2002, 110:560-571.

52. **Mustoe T.A.,** O'Shaughnessy K, Kloeters O.: Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. Plastic and Reconstructive Surgery,2006,117,17(S): 35-40.

53. **Nedelec R.,** Shankowski H.A..: Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vacouver-scar scale and scar volume. Burn Care Rehabilitation, 2000, 21(3):205-212.

54. **Niessen F.B.,** Spauwen P.H.M.: On the nature of hypertophic scars and keloids: a review. Plastic and Reconstructive Surgery, 1999, 104:1435-1458.

55. **Polo M.,** Kim Y., Kucukcelebi A.: An in vivo model of human proliferative scar. Journal of Surgical Restoration, 1998, 74:187-195.

56. **Powers P.S**., Sarkar S.: Scar assessment: current problems and future solutions. Journal of Burn Care Rehabilitation, 1999, 20:54-60.

57. **Ragoowani R.,** Cornes P.G.S., Moss P.L., Glees J.P.: Treatment of keloids by surgical excision and immediate single fraction radiotherapy. Plastic and Reconstructive Surgery, 2003, 111:1853-1861.

58. **Rayner K.:** The use of pressure therapy to treat hypertrophic scarring. Journal of Wound Care, 2000, 9:151-157.

59. **Rusciani L.,** Rossi G., Bono R.: Use of cryotherapy in the treatment of keloids. Journal of Dermatological Surgery and Oncology, 1993, 19: 529-534.

60. **Schlag G. - Redl H.:** Wound healing. Springer, Berlin, 1994,150 p.

61. **Shaffer J.J.,** Taylor S.C., Cook-Bolden F.: Keloid scars: a review with a critical look at therapeutical options. Journal of American Academical Dermatology, 2002, 46:63-97.

62. **Sheltar M.,** Sheltar L., Kischer C.: The use of athymic mice for the study of human keloids. Journal of Experimental Biological Medicine 1985, 179: 549-552.

63. **Shetlar M.R.,** Shetlar D.J., Bloom R.F.: Involution of keloid implants in athymic mice treated with pirfenodine or with triamcinolone. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1998, 132 (6):491-496.

64. **Sproat J.E**., Dalcin A.,Weitauer N., Roberts R.S.: Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheeting versus kenalog injection treatment. Plastic and Reconstructive Surgery, 1992, 90:988-992.

65. **Suetake T**., Sasi S., Zhen Y.X., Tragami H.: effects of silicone gel sheet on the stratum corneum hydration. British Journal of Plastic Surgery, 2000, 53:503-508.

66. **Su C.W**., Alizadeth K., Boddie A., Lee R.C.: The problem scar. Clinical Plastic Surgery, 1998, 25:451-460.

67. **Tabng Y.W.:** Intra- et posoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars. British Journal of Plastic Surgery, 1992, 45:371-376.

68. **Tredget E.E.,** Nedelec B., Scott P.G.: Hypertrophic scars, keloids and contractures: the cellular and molecular basis for therapy. Surgical Clinics of North America, 1997, 77: 701-730.

69. **Ueda K.,** Furuya E., Yasuda Y., Oba S., Tajima S.: Keloids have continuous high metabolic activity. Plastic and Reconstructive Surgery, 1999,104:694-698.

70. **Waki E.Z.,** Crumley R.L., Jakowatz J.G.: Effects of pharmalogic agents on human keloids in athymic mice. A pilot study. Archive of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 1991,117:1177-1181.

71. **Ward R.S**.: Pressure therapy for control of hypertrophic scar formation after burn injury: a history an review. Journal of Burn Care Rehabilitaion, 1991,12:257-262.

72. **Widgerow A.D.,** Chait L.A.: New innovations in scar management. Aesthetic Plastic Surgery, 2000, 24:227-234.

73. **Zoltán J.:** Cicatrix optima, Medicina, Budapest,1974, 1-175.

74. **Zouboulis C**., Blume U., Buttner P., Orfanos C.E.: Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars: a prospective, consecutive trial of case series. Archive of Dermatology, 1993, 129:1146-1150.

11. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK, IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK ÉS A TÉMAKÖRBEN TARTOTT ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

1. **Kelemen O**., Kollár L.
   A hegek qualitatív osztályozási és quantitatív mérési módszerei a klinikai gyakorlatban.
   Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet, 2005, 1:61-67.

2. **Kelemen O**., Kollár L.
   A kóros hegek kezelésének és megelőzésének lehetőségei napjainkban.
   Magyar Sebészet, 2007, 60:63-70.

3. **Kelemen O**., Kollár L., Menyhei G.
   A hypertrophiás hegek intralézionális szteroid és polisziloxán-tapaszos kezelésének összehasonlító klinikai vizsgálata.
   Magyar Sebészet, 2007, 60: 297-300.

4. **Kelemen O**., Hegedűs G., Kollár L., Menyhei G., Seress L.
   Morphological analysis of the connective tissue reaction in linear hypertrophic scars treated with intralaesional steroid or silicone-gel sheeting. A light and electron microscopic study.
   Acta Biologica Hungarica, 2008, 59, 2:129-145.
   Közlésre elfogadva: 2008. Január 18. **IF: 0.688**

5. **Kelemen O.,** Kollár L., Menyhei G.
   Silicone gel sheeting versus intralaesional steroid for traeting linear hypertrophic scars: a randomized prospective clinical trial.
   Aesthetic Plastic Surgery, közlésre elfogadva: 2008. április 17. **IF: 0.437**

6. Menyhei G., Gyevnár Zs., Arató E., **Kelemen O.**, Kollár L.
   Conventional versus cryostripping: a prospective randomised trial.
   European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2008,35:218-223. **IF: 2.156**

IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

6. **Kelemen O.,** Kollár L., Szilágyi K.
   Therapeutic and prophylactic management of silicone gel sheeting (Epiderm) in hypertrophic and keloid scarring.
   European Journal of Surgical Research, 2002, 34 (S1); 02:92. **IF: 0.903**

7. **Kelemen O**., Kollár L., Hegedűs G.
   A hipertrófiás hegképződések intralézionális szteroid és szilikongél-tapaszos kezelésének kórszövettani vizsgálatai.
   Magyar Sebészet, 2003, 56; 3-4:148.

8. **Kelemen O.,** Seress L., Kollár L.
   A lineáris hipertrófiás hegek intralézionális szteroid és polysziloxán-tapaszos kezelésének elektronmikroszkópos vizsgálatai.
   Magyar Sebészet, 2005, 56, 3-4: 149.

9. **Kelemen O**., Kollár L.
   A kóros hegképződések differenciál diagnosztikája a klinikai gyakorlatban.
   Sebkezelés és sebgyógyulás, 2005, 2:51.

10. **Kelemen O**., Kollár L.
    A kóros hegképződések kezelésének és megelőzésének lehetőségei.
    Sebkezelés és sebgyógyulás, 2005; 2:52

11. **Kelemen O.,** Kollár L., Seress L.,
    A hipertrófiás hegek intralézionális szteroid és polysziloxán-tapaszos kezelésének klinikai és elektronmikroszkópos vizsgálatai.
    Sebkezelés és sebgyógyulás, 2005; 2:52.

12. **Kelemen O**., Kollár L.
    A kóros hegek differenciál diagnosztikája
    Magyar Sebészet, 2006, 4:248.

13. **Kelemen O**., Kollár L.
A Vancouver-hegklasszifikáció és pontrendszer alkalmazásával szerzett tapasztalatok.
Magyar Sebészet, 2007, 60:171.

14. **Kelemen O.,** Kollár L.
A kóros hegek kezelésének és megelőzésének lehetőségei.
Magyar Sebészet, 2007, 60:171.

ELŐADÁSOK

1. **Kelemen O.**, L. Kollár L., Szilágyi K.
Therapeutic and prophylactic management of silicone gel sheeting in hypertrophic and keloid scarring.
37th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR),
Szeged, May 23-25, 2002.

2. **Kelemen O**., Kollár L., Hegedűs G.
A hipertrófiás hegképződések intralézionális szteroid és szilikongél-tapaszos kezelésének kórszövettani vizsgálatai.
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció XIX. Kongresszusa, Siófok, 2003. szept. 11-13.

3. **Kelemen O.,** Hegedűs G., Kollár L.
A lineáris hipertrófiás hegek szilikongél-tapaszos és intralézionális szteroid kezelésének összehasonlító kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálatai.
Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság
VII. Kongresszusa, Budapest, 2003. okt. 09-11.

4. **Kelemen O**., Kollár L.
A kóros hegképződések: az etiológiától a profilaxisig.
SEBINKO VII. Kongresszusa, Tatabánya, 2003. okt. 16-17.
(Díjazott: „A legértékesebb előadás„)

5. **Kelemen O.,** Seress L., Kollár L.
A lineáris hipertrófiás hegek intralézionális szteroid és polysziloxán-tapaszos kezelésének elektronmikroszkópos vizsgálatai.
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2005. szept. 8-10.

6. **Kelemen O**., Kollár L.
A kóros hegképződések differenciál diagnosztikája a klinikai gyakorlatban.
Magyar Sebkezelő Társaság 8. Kongresszusa, Budapest, 2005. okt.27-28.

7. **Kelemen O.,** Kollár L., Seress L.
A hipertrófiás hegek intralézionális szetroid és polysziloxán-tapaszos kezelésének klinikai és elektronmikroszkópos vizsgálatai.
Magyar Sebkezelő Társaság 8. Kongresszusa, Budapest, 2005. okt. 27-28.

8. **Kelemen O**., Kollár L.
A kóros hegek kezelése és megelőzése
Magyar Sebkezelő Társaság 8. Kongresszusa, Budapest, 2005. okt. 27-28.

9. **Kelemen O.,** Kollár L.
A kóros hegek differenciál diagnosztikája
Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa, Budapest, 2006. szept. 6-9.

10. **Kelemen O**., Seress L., Kollár L.
A hipertrófiás hegek intralézionális szteroid és polysziloxán-tapaszos kezelésének elektronmikroszkópos és klinikai összehasonlító vizsgálatai.
Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa, Budapest, 2006. szept. 6-9.

11. **Kelemen O.,** Kollár L.
A Vancouver-hegklasszifikáció és pontrendszer alkalmazásával szerzett tapasztalatok
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció XXI. Kongresszusa, Pécs, 2007. május 31- június 02.

12. **Kelemen O.,** Kollár L.
A kóros hegek kezelésének és megelőzésének lehetőségei
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció XXI. Kongresszusa, Pécs, 2007. Május 31- Június 02.

13. **Kelemen O.,** Kollár L., Menyhei G.
A Vancouver-hegskála és pontrendszer értékelése 7 év klinikai eredményei alapján.
Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság XII. Kongreszusa, Siófok, 2007. Szept. 27-29.

14. **Kelemen O**., Kollár L., Seress L., Hegedűs G., Menyhei G.
A hipertrófiás hegek intralézionális szteroid és polisziloxán-tapaszos kezelésének hatására kialakuló morfológiai változások fénymikroszkópos vizsgálatai.
Magyar Sebész Társaság 59. Kongresszusa, Debrecen, 2008. jún.18-20.
Elfogadva: 2008. március, időpontja: 2008. jún.20., „B" szekció: 8:30-10:00.

EGYÉB, EREDETI KÖZLEMÉNYEK ÉS IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

1. **Kelemen O.**, Vizsy L., Bátorfi J.
The blood supporting of nipple-areolar complex performing for mammaplasties.
Acta Chirurgica Hungarica, 1997, 36:164-165.

2. Bátorfi J., **Kelemen O.**, Vizsy L., Simon É.
Transabdominal preperitoneal herniorraphy: technique and results.
Acta Chirurgica Hungarica, 1997, 36:160-161.

3. Vizsy L., **Kelemen O.**, Bátorfi J.
Demonstration of a new method: the cryovaricectomy.
Acta Chirurgica Hungarica, 1997; 36:164.

4. Vizsy L., **Kelemen O**., Bodnár Sz., Bátorfi J.
A kriovaricectomiával elért eredményeink.
Érbetegségek, 1998, 2:69-72.

5. Bátorfi J., **Kelemen O.**, Pósfai G., Simon É.
Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP)
Herniorraphy: the questions of the learning curve.
British Journal of Surgery, 1998; 85(2):16. **IF: 1,639**

6. Vizsy L**., Kelemen O**., Bodnár Sz., Bátorfi J.
A kryovaricectomiával elért további eredményeink.
Magyar SebészTársaság, Nyugat-Dunántúli Szakcsop.kiadv., 1998,S:18-25.

7. Bodnár Sz., **Kelemen O.**, Füle A., Kolonics Gy., Bátorfi J.
Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis
Acta Chirurgica Hungarica, 1999, 38 (2):135.

8. Simon É., **Kelemen O.**, Knausz J., Bátorfi J.
Synchronical performed laparoscopic cholecystectomy and hernioplasty
Acta Chirurgica Hungarica, 1999; 38(2):205.

9. Petőházi A., **Kelemen O.**, Simon É., Székely I., Bátorfi J.
Laparoscopic hernioplasty dor the treatment of bilateral inguinal hernias
Acta Chirurgica Hungarica, 1999; 38(2):197.

10. Bodnár Sz., **Kelemen O**., Vizsy L., Bátorfi J.
Ulcus arteriosum cruris komplex kezelése.
XVII. Kísérletes Sebészeti Kongresszus kiadványa, 1999, S:9.

11. Szabó Sz., Szilágyi K., **Kelemen O**.
Csepleszből képzett lebeny alkalmazása előrehaladott emlőrákban
Magyar Sebészet, 2001, S:36.

12. **Kelemen O**., Szabó Sz.
Mellkasi fasciocuan lebenyekkel szerzett kezdeti tapasztalatok
Magyar Sebészet, 2001, S:21.

13. **Kelemen O**., Forgács S., Varga Z., Laczó A.
Kiterjedt craniális proliferatív trichilemmoma
Magyar Sebészet, 2002, 55(3):201.

14. Varga Z., Szilágyi K., Orbán L., **Kelemen O.**
Az intrabdominális nyomásmérésnek a szerepe a hasi történések követésében.
Magyar Sebészet, 2002, 55(3):200.

15. **Kelemen O**., Orbán L.,Szilágyi K., Kollár L.
Az intrabdominális nyomás mérésének jelentősége a különböző rekonstruktív abdominoplasztikákban.
Magyar Sebészet, 20004, 3:139.

16. **Kelemen O**., Orbán L., Kollár L
Lokális lebenyplasztikák a daganat eltávolítások és más kórképek után kialakult defektusok pótlására.
Magyar Sebészet, 2004, 3:177.

17. **Kelemen O.,** Kollár L.
A decubitusok komplex kezelése intézetünkben.
Infekció és infekciókontroll, 2005; 4:311-316.

18. Menyhei G., Hardi P., Arató E., Kasza G.**, Kelemen O.,** Kollár L.
Assessment of changes in calf muscle pump function after subfascial endoscopic perforator surgery.
Perfusion, 2007, 20:299-304. **IF: 0.324**

EGYÉB TÉMAKÖRÖKBEN ELHANGZOTT ELŐADÁSOK

1. Füle A., **Kelemen O.**
A rectoscopia diagnosztikus értéke osztályunk 5 éves anyagában.
Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Kongresszusa, Tapolca, 1985. okt.

2. Csákai I., **Kelemen O**., Horváth J.
Epekőbetegség miatt végzett késői reoperációk osztályunk 13 éves anyagában.
Magyar Sebész Társaság XLV. Kongresszusa, Szombathely, 1988. szept.

3. Székely I.,**Kelemen O**., Vizsy L.
Akutan végzett vékonybél rezekciók.
Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Kongresszusa, Sopron, 1989. okt.

4. Knausz J., Füle A., **Kelemen O.**
Antibiotikum profilaxis akut vastagbél műtéteknél
Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Kongresszusa, Győr, 1990. szept.

5. **Kelemen O.**
A bőrpótlás lehetőségei (I.): a bőr szabad átültetései.
Megyei Jogú Város Kórháza Tud. Ülése, Nagykanizsa, 1995. okt.

6. **Kelemen O.**
A bőrpótlás lehetőségei (II.): a lebenyplasztikák.
Megyei Jogú Város Kórháza, Tud. Ülése, Nagykanizsa, 1996. febr.

7. Csákai I., **Kelemen O**., Knausz J.
Korai reoperációk osztályunk 15 éves anyagában.
Magyar Sebész Társaság XLIX. Kongresszusa, Szeged, 1996. szept.

8. **Kelemen O.**
A melanoma malignum klinikuma.
Megyei Jogú Város Kórháza Tudományos Ülése, Nagykanizsa, 1997. szept.

9. **Kelemen O**., Vizsy L., Bátorfi J.
Az emlőbimbó-bimbóudvar vérellátásának biztosítása emlőplasztikák során.
XVI. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Debrecen, 1997. szept. 18-20.

10. Vizsy L., **Kelemen O**., Bátorfi J.
A kryovaricectomia
XVI. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Debrecen, 1997. szept.18-20.

11. **O.Kelemen**, J. Bátorfi, G.Pósfai, É.Simon, A.Petőházi
Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) herniorraphy: the questions of the learning curve. 8th Eurosurgery, Budapest, 1998. jún. 10-14.

12. Vizsy L., **Kelemen O.,** Bodnár Sz., Bátorfi J.
A kryovaricectomiával elért eredményeink.
Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Kongresszusa,
Zalakaros, 1998. szept.

13. **Kelemen O**.
Az LMW Heparinok klinikuma: a prolongált thromboprofilaxis
Kanizsa Háziorvos Klub Tudományos Ülése, Nagykanizsa, 1999. máj.

14. Bodnár Sz., **Kelemen O.,** Füle A., Kolonics Gy., Bátorfi J.
Laparoscopos cholecystectomia akut cholecystitisben
Magyar Sebész Társaság Endoszkópos Sebészeti Szekció Kongresszusa, Gyöngyös, 1999. jún.

15. Simon É., **Kelemen O.,** Füle A., Kolonics Gy.,Bátorfi J.
Szinkron végzett laparoscopos cholecystectomia és hernioplastica
Magyar Sebész Társaság Endoszkópos Sebészeti Szekció Kongreszusa, Gyöngyös, 1999. jún.

16. Petőházi A., Simon É., Székely I., **Kelemen O**., Bátorfi J.
Laparoscopos hernioplastica kétoldali inguino-femoralis sérvek kezelésében.
Magyar Sebész Társaság Endoszkópos Sebészeti Szekció Kongresszusa, Gyöngyös, 1999. jún.

17. Bodnár Sz., **Kelemen O**., Vizsy L.
Ulcus arteriosum cruris komplex kezelése: esetismertetés.
XVII. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Szeged, 1999.

18. **Kelemen O.**
A ránctalanítás lehetőségei: műtétek és ráncfeltöltések.
Esztétikai Találkozó, Keszthely, 1999. febr.

19. **Kelemen O.**
Plasztikai sebészet osztályunkon.
Megyei Jogú Város Kórháza Tudományos Ülése, Nagykanizsa, 2000. jan.

20. **Kelemen O.**
A plasztikai sebészet lehetőségei.
Pécsi Orvosklub Tud. Ülése, 2000. Okt.

21. **Kelemen O**., Szabó Sz.
Mellkasi fasciocután lebenyekkel szerzett kezdeti tapasztalatok.
XVIII. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Pécs, 2001. Szept.

22. **Kelemen O**., Kollár L., Szilágyi K.
Mellkasi fasciocutan lebenyekkel szerzett kezdeti tapasztalataink.
Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság VI. Kongresszusa, Debrecen, 2001. nov. 15-17.
(Díjazott: „A legjobb előadás")

23. **Kelemen O.**
Az emlőpótlás lehetőségei.
Emlőbetegek Klubja Tud. Ülése, Pécs, 2002. márc.

24. **Kelemen O.,** Rozsos I., Kollár L.
A decubitus: egy multifaktoriális eredetű és multifaktoriális kezelést igénylő kórkép.
A modern sebkezelés multidiszciplináris koncepciója.
VI. European Pressure Ulcer Advisory Panel Szatellit Kongresszusa,
Budapest, 2002. szept.

25. **Kelemen O.,** Szabó Sz., Szilágyi K., Kollár L.
A csepleszplasztika: egy elfelejtett módszer ?
Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság VII. Kongresszusa, Zalakaros, 2002. szept. 26-28.

26. **Kelemen O.,** Rozsos I., Kollár L.
Multidiszciplináris szempontok a decubitus kezelésében: haemorheológia és plasztikai sebészet.
SEBINKO VI. Kongresszusa, Tatabánya, 2002. nov. 21-22.

27. ***Kelemen O.***
A plasztikai sebészet lehetőségei osztályunkon.
Pécs-Baranyai Orvosklub Tud. Ülése, 2002. dec.

28. **Kelemen O**., Forgács S., Varga Z., Laczó A.
Kiterjedt cranialis proliferatív trichilemmoma (esetismertetés).
Magyar Sebész Társaság 56. Kongresszusa, Budapest, 2002. jún. 12-14.

29. Varga Z., Szilágyi K., Orbán L., **Kelemen O.**
Az intraabdominális nyomás mérésének szerepe a hasi történések követésében.
Magyar Sebész Társaság 56. Kongresszusa, Budapest, 2002. jún. 12-14.

30. **O. Kelemen**, I. Rozsos, L. Kollár
The pressure sore: a multifactorial entity recquiring for a multiple factorial treatment.
6th European Pressure Ulcer Advisory Panel Open Meeting,
Budapest, Sept 18-21, 2002

31. **O.Kelemen**, K. Szilágyi, L. Kollár
The omentoplasty: what is its role in the palliative treatment of extended breast cancer ?
2nd Congress of the World Society of Breast Health, Budapest, June 21-25, 2002.

32. **Kelemen O**., Szilágyi K., Kollár L.
Az abdominalis compartment-syndroma a plasztikai sebészetben.
Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság VIII. Kongresszusa, Budapest, 2003. okt. 9-11.

33. **Kelemen O.,** Rozsos I., Kollár L.
A haemorheologiai és a helyreállító plasztikai sebészeti szempontok a decubitusok kezelésében.
Magyar Haemorheologiai Társaság XV. Kongresszusa, Balatonkenese, 2004. ápr.

34. **Kelemen O**., Orbán L., Szilágyi K., Kollár L.
Az intraabdominális nyomás mérésének jelentősége a különböző abdominoplasztikákban.
Magyar Sebész Társaság 57. Kongresszusa, Pécs, 2004. jún. 16-18.

35. **Kelemen O.,** Orbán L., Kollár L.
Lokális lebenyplasztikák a daganat eltávolítások és más kórképek után kialakult defektusok pótlására.
Magyar Sebész Társaság 57. Kongresszusa, Pécs, 2004. Jún. 16-18

36. Orbán L., Szilágyi K, **Kelemen O.**
A polipropilén hálók beépülésével és a sebek gyógyulásával szerzett tapasztalataink aszeptikus és szeptikus környezetben.
Magyar Sebész Társaság 57. Kongresszusa, Pécs, 20004. Jún.

37. **Kelemen O**., Menyhei G., Kollár L.
A plasztikai sebészeti beavatkozások thromboprofilaxisa osztályunkon.
Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság IX. Kongresszusa, Nyíregyháza-Sóstó, 2004. szept. 30.- okt. 2.

38. **Kelemen O.**
A félvastagságú bőr szabad átültetésének a szerepe a krónikus lábszárfekélyek kezelésében.
SEBINKO VIII. Kongresszusa, Tatabánya, 2004. okt. 14-15.

39. **Kelemen O.**
A lokális lebenyplasztikák és a bőr szabad átültetések jelentősége a daganat eltávolítások után keletkezett bőr- és lágyrészhiányok pótlásában.
SEBINKO IX. Kongresszusa, Tatabánya, 2005. okt. 13-14.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK

Köszönetet mondok Prof. Dr. Kollár Lajosnak, a PTE Sebészeti Tanszék igazgatójának, munkahelyi vezetőmnek a lehetőségért és az inspirációért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Rőth Erzsébetnek, a PTE Sebészeti Kutató és Oktató Intézet igazgatójának, program- és témavezetőmnek a folyamatos támogatásért és a fontos tanácsokért.

Külön köszönöm Prof. Dr. Seress László, a PTE Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium igazgatójának értékes segítségét az elektronmikroszkópos, és Dr. Hegedűs Géza, a Baranya Megyei Kórház, Patológia osztályvezető főorvosának támogatását a fénymikroszkópos vizsgálatok elvégzésében.

Köszönettel tartozom munkatársaimnak, és valamennyi közreműködő intézet valamennyi munkatársának.

Köszönöm Fuss István baráti segítségét a számítástechnikai munkákban.

Köszönet illeti a nehéz időkben lelki támaszt jelentő családomat.

A dolgozatot édesanyámnak ajánlom, aki elindított az orvosi hivatás felé vezető úton.