

Rihards Pēteris Ročāns  
ORCID 0000-0002-3546-5612

Biomarkķieru modelis  
komplikāciju paredzēšanai  
brīvo lēveru mikroķirurgijā

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda  
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurgija

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Latvijā

Promocijas darba vadītājas:

*Dr. med.* emeritētā profesore **Biruta Mamaja**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

*Dr. med.* asociētā profesore **Simona Doņina**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med.* **Mārtiņš Kapickis**,  
Latvijas Mikroķirurģijas centrs

*Dr. med.* asociētā profesore **Iveta Golubovska**,  
Latvijas Universitāte

*Dr. med.* profesore **Diana Bilskiene**,  
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātajā sēdē 2026. gada 28. maijā plkst. 13.00, Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:  
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretārs:

*Dr. med.* asociētais profesors **Ģirts Šalms**

## Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	5
Secinājumi.....	9
Priekšlikumi.....	10
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu.....	11
Literatūras un avotu saraksts.....	12

## **Darbā izmantotie saīsinājumi**

CONUT	<i>Controlling nutritional status index</i> – uztura stāvokļa kontroles indekss
FAR	<i>Fibrinogen-to-albumin ratio</i> – fibrinogēna un albumīna attiecība
TGF- $\beta$	Transformējošais augšanas faktors beta
TGF- $\beta$ 1	Transformējošais augšanas faktors beta-1
vWF	von Villebranda faktors
vWF:Ag	von Villebranda faktora antigēns

## Ievads

Mikrovaskulāro lēveru ķirurģija ir kļuvusi par plaši izmantotu rekonstruktīvās ķirurģijas metodi, lai novērstu dažādus audu defektus (Lese et al., 2021). Šie defekti var rasties traumas, vēža, hronisku infekciju vai nedzīstošu brūču gadījumā (Min et al., 2022). Salīdzinot ar citām ķirurģiskajām metodēm, mikrovaskulārie lēveri nodrošina labāku defekta rekonstrukcijas kvalitāti, lielāku donora vietas izvēli, ātrāku atveseļošanos, īsāku hospitalizācijas laiku un zemākas ārstēšanas izmaksas (Galviz Tabarez et al., 2025).

Lai gan vērojama ķirurģisko metožu attīstība un komplikāciju skaita samazināšanās, lēvera zuduma gadījumi joprojām ir klīnisks izaicinājums (Lo et al., 2017). Komplikācijas iedala trijās kategorijās: pilnīgs lēvera zudums, nelielas lēvera komplikācijas un lēvera hematoma (Lo et al., 2017; Vincent et al., 2019; Min et al., 2022). Iepriekšējos pētījumos kopējais lēvera komplikāciju biežums svārstījās no 3 līdz 6 % (Hanasono et al., 2008; Dolan et al., 2012; Lese et al., 2021). Venozā tromboze ir visbiežākais lēvera zuduma cēlonis, savukārt artēriju tromboze parasti izraisa agrīnu lēvera zudumu (Stevens et al., 2023). Venozas trombozes gadījumā biežāks lēvera trombozes iemesls ir asinsvada mehāniska nospiešanās (Williams et al., 2004).

Neskatoties uz mikrovaskulāro lēvera rekonstrukcijas ķirurģijas tehnisko sarežģītību, iznākumus ietekmē arī sistēmiskas reakcijas uz ķirurģisko traumu, tostarp imūnā aktivācija un asinsreces izmaiņas (Schuderer et al., 2023). Jaunākajos pētījumos uzsvērtā dažādu lēvera komplikāciju patofizioloģijas izpēte un izvirzīti specifiski biomarkieri riska novērtēšanai pirms operācijas (Chargi et al., 2022). Šo biomarkieru noteikšana sniedz iespēju novērtēt lēvera zuduma risku, uzlabot izpratni par lēvera komplikāciju patoģenēzi un pilnveidot perioperatīvo aprūpi.

Pētījumos norādīts, ka nepietiekams uzturs būtiski veicina komplikācijas dažādās ķirurģisko pacientu grupās (Reed et al., 2024; Portuondo et al., 2020; Tobert et al., 2017). Pacientiem ar samazinātu barojumu ir lielāks pēcoperācijas brūces dzīšanas traucējumu, infekcijas un fistulas risks (Le et al., 2023). Šīs komplikācijas bieži prasa atkārtotu ķirurģisku iejaukšanos un palielina ārstēšanas izmaksas (Le et al., 2023; Quian et al., 2021). Tā kā samazināts barojums ir ietekmējams riska faktors, agrīns skrīnings un ārstēšana var samazināt pēcoperācijas komplikāciju biežumu (Venianaki et al., 2021; Yu et al., 2020). Laboratoriskie biomarkieri, kas bieži jau tiek iekļauti pirmsoperācijas izmeklējumos, dod iespēju veikt pirmsoperācijas malnutrīcijas riska izvērtēšanu (Yu et al., 2020; Takagi et al., 2019). Ņemot vērā mikrovaskulāro lēveru ķirurģijas tehnisko sarežģītību un efektīvu uztura terapijas pieejamību, malnutrīcijas biomarkieru izmantošana var uzlabot ķirurģiskos iznākumus (Jaxa-Kwiatkowski et al., 2025; Yu et al., 2020). Biežāk izmantotie laboratoriskie biomarkieri

uztura riska novērtēšanai ir seruma albumīns, prealbumīns, transferīns un kopējais limfocītu skaits (Keller, 2019). Uztura stāvokļa kontroles (CONUT) indekss tiek veidots, balstoties uz seruma albumīnu, kopējo holesterīnu un limfocītu skaitu, un tas paredz pēcooperācijas komplikācijas dažādās ķirurģiskajās populācijās (Lo Buglio et al., 2024; Ulibarri et al., 2005). CONUT indekss ir vienkāršs, plaši pieejams un ar labu prognostisko vērtību, tādēļ tas var būt lietderīgs pirmsoperācijas malnutrīcijas novērtēšanai mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.

Sistēmisks iekaisums palielina lēvera trombozes un brūču komplikāciju risku (Chargi et al., 2022). Zems seruma albumīna līmenis ir saistīts ar sistēmisku iekaisumu un traucētu audu dzīšanu (Eckart et al., 2020). Augsts fibrinogēna līmenis ir saistīts gan ar sistēmisku iekaisumu, gan ar paaugstinātu trombozes risku, tādēļ to lieto pēcooperācijas komplikāciju riska izvērtēšanai (Eckart et al., 2020; Luyendyk et al., 2019). Lai gan atsevišķi biomarkieri var prognozēt ķirurģiskos iznākumus, jaunākie pētījumi rāda, ka biomarkieru kombināciju lietošana uzlabo komplikāciju paredzēšanas precizitāti (Ren et al., 2024; Zhang et al., 2021; Tomita et al., 2020). Fibrinogēna un albumīna attiecība (FAR) ir kombinēts rādītājs, kas efektīvi paredz komplikācijas dažādās ķirurģiskajās populācijās (Altin et al., 2025; Park et al., 2022).

Iepriekšējie pētījumi atklāj, ka hroniska iekaisuma fons ir saistīts ar lēvera zuduma patoģenēzi, taču detalizētais mehānisms joprojām nav pilnībā noskaidrots (Chargi et al., 2022). Pilnīgs lēvera zudums ir saistīts ar paaugstinātu fibrinogēna, fon Villebranda faktora (vWF) funkcijas un vWF antigēna (vWF:Ag) līmeni (Rothweiler et al., 2021; Drizlionoka et al., 2019; Du et al., 2015; Handschel et al., 2013). Paaugstināts vWF:Ag līmenis veidojas endotēlija bojājuma vai iekaisuma rezultātā un veicina trombocītu agregāciju un adhēziju, palielinot lēvera trombozes risku (Rothweiler et al., 2021). vWF mijiedarbība ar iekaisuma biomarkieriem trombozes kontekstā ir sarežģīta, taču iepriekšējie pētījumi norāda, ka vWF:Ag līmenim ir nozīmīga loma lēvera trombozes patoģenēzē (Rothweiler et al., 2021; Handschel et al., 2013). Iepriekšējos pētījumos trūkst konkrētu datu par vWF:Ag koncentrācijas mijiedarbību ar dažādiem lēvera zuduma riska faktoriem, tostarp hronisku iekaisumu.

Rekonstrukcija ar mikrovaskulāro lēveri pēcooperācijas periodā galvenokārt izraisa proinflatōru citokīnu izdali (Schmidt et al., 2007; Zhang et al., 2006). Paaugstināts interleikīna 6, interleikīna 8 un makrofāgu koloniju stimulējošā faktora līmenis lēvera venozo asiņu paraugos ir saistīts ar lēvera išēmijas-reperfūzijas bojājumu un sekojošu lēvera zudumu (Finke et al., 2018). Trūkst pētījumu, kuros izvērtētu tieši imūnmodulējošo citokīnu lomu mikrovaskulāro lēveru komplikāciju patoģenēzē. Lai gan iepriekšējos pētījumos novērtēts citokīnu līmenis lēvera venozo asiņu paraugos (Finke et al., 2018), nav pētījumu, kuros tiktu vērtētas citokīnu sistēmiskās koncentrācijas izmaiņas pēc operācijas. Transformējošais augšanas faktors beta (TGF- $\beta$ ) ir pleiotrops citokīns, kas iesaistīts dažādos šūnu procesos,

tostarp imūnās atbildes regulācijā, iekaisuma modulēšanā un audu dzīšanā (Deng et al., 2024). Transformējošais augšanas faktors beta 1 (TGF-β1) ir nozīmīgs marķieris trombozes patofizioloģijas pētniecībā, jo tas ietekmē trombu veidošanos un stabilizāciju (Zhang et al., 2024). TGF-β1 tiek atbrīvots no trombocītu alfa-granulām un kļūst aktīvs bīdes spēka ietekmē, kas var būt patofizioloģiski un prognostiski nozīmīgi lēvera trombozes gadījumos (Ahamed et al., 2008).

Kaut gan interese par biomarķieru izmantošanu riska novērtēšanā mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā ir palielinājusies, joprojām trūkst validētu un klīniski lietojamu modeļu, kas apvienotu uztura, iekaisuma un trombozes saistītos marķierus (Chargi et al., 2022; Vanags et al., 2020; Yu et al., 2020). Šī pētījuma mērķis ir aizpildīt šo zināšanu trūkumu, izvērtējot kombinēto biomarķieru CONUT indeksa un FAR prognostisko vērtību, kā arī jaunu individuālo biomarķieru TGF-β1 un vWF:Ag nozīmi. Pētījums palīdzēs uzlabot pirmsoperācijas riska novērtējumu un perioperatīvo aprūpi mikrovaskulāro lēveru ķirurģijas pacientiem.

## **Mērķis**

Izstrādāt jaunus biomarķieru modeļus, lai paredzētu dažādu mikrovaskulāro lēveru komplikāciju risku pirms operācijas un agrīnajā pēcoperācijas periodā.

## **Uzdevumi**

1. Sniegt ieskatu par pirmsoperācijas riska novērtējuma, anestēzijas un perioperatīvās aprūpes tālākiem pētniecības virzieniem mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.
2. Novērtēt CONUT indeksa vērtību komplikāciju paredzēšanai mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.
3. Izvērtēt FAR vērtību komplikāciju paredzēšanai mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.
4. Noteikt vWF:Ag vērtību komplikāciju paredzēšanai mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā un izpētīt saikni starp iekaisuma biomarķieriem un paaugstinātu vWF:Ag dažādos komplikāciju veidos.
5. Novērtēt pēcoperācijas TGF-β1 pieauguma spēju paredzēt komplikācijas mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā un izpētīt saikni starp pirmsoperācijas TGF-β1 līmeni un citiem biomarķieriem.

## **Hipotēzes**

- Palielināts CONUT ir saistīts ar malnutrīciju un paaugstinātu pēcoperācijas komplikāciju risku mikrovaskulāro lēveru ķirurģijas pacientiem.
- Palielināta pirmsoperācijas FAR norāda uz palielinātu lēvera trombozes risku.

- Palielināts pirmsoperācijas vWF:Ag ir saistīts ar proinflatōru stāvokli un paredz komplikācijas mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.
- Ievērojama pēcoperācijas seruma TGF-β1 palielināšanās salīdzinājumā ar pacienta individuālo pirmsoperācijas līmeni agrīnajā pēcoperācijas periodā norāda uz palielinātu lēvera zuduma risku.

## Secinājumi

1. Anēmijas korekcija, analgēzija un perifēro nervu bloku lietošana ir plaši aprakstīta līdzšinējos pētījumos. Malnutrīcijas izvērtēšanai, sistēmiska iekaisuma ietekmei, hiperkoagulācijai, volēmijas korekcijai, temperatūras korekcijai un antitrombotisko medikamentu lietošanai ir nepieciešama tālāka izpēte. Biomarkieru izmantošana lēvera zuduma paredzēšanai ir daudzsološs virziens turpmākai pētniecībai.
2. Pirmsoperācijas CONUT rādītājs  $> 2$  norāda uz malnutrīcijas un lēveru komplikāciju risku. Pacientiem ar limfocitopēniju, monocitopēniju, zemu hematokrītu vai aptaukošanos ir paaugstināts brūču komplikāciju risks. Šie rezultāti uzsver malnutrīcijas izvērtēšanas un uztura terapijas nepieciešamību mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.
3. Pirmsoperācijas FAR vērojama U veida saikne ar lēvera komplikācijām. Zema FAR ( $< 0,06$ ) ir saistīta ar lēvera hematomu un lēvera zudumu, savukārt augsta FAR ( $> 0,10$ ) ir saistīta ar brūču komplikācijām. Abi rādītāji ir saistīti ar ilgāku uzturēšanos slimnīcā, kas pamato FAR lietderību kā pirmsoperācijas riska stratifikācijas rīku mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.
4. Paaugstināts pirmsoperācijas vWF:Ag līmenis virs 163,73 IU/dL ir saistīts ar paaugstinātu īsta lēvera zuduma risku. Paaugstināta pirmsoperācijas vWF:Ag koncentrācija ir saistīta ar paaugstinātu neitrofilu un limfocītu attiecību, fibrinogēna, interleikīna 6, C reaktīvā olbaltuma koncentrāciju un samazinātu plazmas albumīnu.
5. Pēcoperācijas TGF- $\beta$ 1 līmeņa pieaugums, kas pārsniedz 1,00 ng/mL ir efektīvs biomarkieris agrīnai lēvera zuduma noteikšanai un ir saistīts ar trombocītu aktivāciju anastomozes disfunkcijas vietās un aktīvu trombu veidošanos.
6. Jaunizveidotie biomarkieru modeļi, kas apvieno uztura, iekaisuma, koagulācijas un imunoloģiskos rādītājus, ir noderīgi komplikāciju prognozēšanai mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā. Izmantojot iegūtos biomarkierus, iespējams identificēt augsta riska pacientus, uzlabot perioperatīvo aprūpi un nodrošināt draudoša agrīna lēvera zuduma noteikšanu. Šie rezultāti atbalsta personalizētu, ar datiem pamatotu pieeju iznākumu uzlabošanai mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.

## Priekšlikumi

1. Pacientiem ar pirmsoperācijas CONUT indeksu  $> 2$  ir lielāks malnutrīcijas un lēvera komplikāciju risks. Malnutrīcijas korekcija, sagatavojoties operācijai, var uzlabot iznākumus.
2. Ieteicams veikt pirmsoperācijas FAR novērtējumu, jo pacientiem gan ar augstu, gan zemu FAR ir lielāks lēvera komplikāciju risks.
3. Pirmsoperācijas vWF:Ag līmeņa noteikšanu var izmantot, lai identificētu pacientus ar paaugstinātu lēvera zuduma risku.
4. Pirmsoperācijas un pēcoperācijas TGF- $\beta$ 1 līmeņa starpība var tikt izmantota agrīnai lēvera asinsrites traucējumu noteikšanai un var palīdzēt pieņemt lēmumu par agrīnu anastomozes revīziju.
5. Nākotnē nepieciešami plašāki vairāku centru pētījumi, lai validētu mūsu izveidotos biomarkieru modeļus, tādējādi veicinot personalizētas perioperatīvās aprūpes attīstību mikrovaskulāro lēveru ķirurģijā.

## Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

### Publikācijas:

1. Rocans, R. P., Zarins, J., Bine, E., Deksnis, R., Citovica, M., Donina, S., Mamaja, B. (2023). The Controlling Nutritional Status (CONUT) Score for Prediction of Microvascular Flap Complications in Reconstructive Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4794. <https://doi.org/10.3390/jcm12144794>
2. Rocans, R. P., Zarins, J., Bine, E., Mahauri, I., Deksnis, R., Citovica, M., Donina, S., Vanags, I., Gravelina, S., Vilmane, A., Rasa-Dzelzkaleja, S., Mamaja, B. (2024). Von Willebrand Factor Antigen, Biomarkers of Inflammation, and Microvascular Flap Thrombosis in Reconstructive Surgery. *Journal of clinical medicine*, 13(18), 5411. <https://doi.org/10.3390/jcm13185411>
3. Ojuva, A. M., Rocans, R. P., Zarins, J., Bine, E., Mahauri, I., Donina, S., Mamaja, B., Vanags, I. (2024). Novel Challenges and Opportunities for Anesthesia and Perioperative Care in Microvascular Flap Surgery: A Narrative Review. *Clinics and Practice*, 14(5), 2187–2201. <https://doi.org/10.3390/clinpract14050172>
4. Rocans, R. P., Zarins, J., Bine, E., Mahauri, I., Deksnis, R., Citovica, M., Donina, S., Vanags, I., & Mamaja, B. (2025). Fibrinogen-to-albumin ratio (FAR) for predicting microvascular flap complications in reconstructive surgery. *JPRAS open*, 44, 414–423. <https://doi.org/10.1016/j.jptra.2025.03.022>.
5. Rocans, R. P., Zarins, J., Bine, E., Mahauri, I., Deksnis, R., Citovica, M., Donina, S., Gravelina, S., Vilmane, A., Rasa-Dzelzkaleja, S., Sabelnikovs, O., Mamaja, B. (2025). Early Postoperative Increase in Transforming Growth Factor Beta-1 Predicts Microvascular Flap Loss in Reconstructive Surgery: A Prospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 61(5), 863. <https://doi.org/10.3390/medicina61050863>

### Ziņojumi un tēzes:

1. Rocans, R. P., Mamaja, B., Doniņa, S. (2021). *General or regional anaesthesia for microvascular flap surgery: comparison of surgical complication rate and duration of hospitalization*. Regional Anesthesia & Pain Medicine 2021;70:A25. European Society of Regional Anaesthesia Hybrid Conference, 2021 (Poster presentation).
2. Rocans, R. P., Mamaja, B., Doniņa, S. (2022). *General or regional anaesthesia for microvascular flap surgery: comparison of surgical site infection rate*. Abstract from Euroanaesthesia 2022, AS-ESAIC-2022-00339. European Society of Anaesthesia and Intensive care, Milan, Italy, 2022 (Oral presentation).
3. Rocans, R. P., Zarins, J., M., Donina, S., Mamaja, B. (2023). *Full Blood Count Biomarkers for Prediction of Flap Complications in Microvascular Flap Surgery*. RSU International Research Conference 2023: Knowledge for Use in Practice. Rīga Stradiņš University, Riga, Latvia, 2023 (Poster presentation).
4. Rocans, R. P., Zarins, J., Mamaja, B., Doniņa, S. (2023). *Biomarkers for the preoperative prediction of flap loss in microvascular flap surgery: a single-center prospective analysis*. Abstract from Euroanaesthesia 2023, AS-ESAIC-2022-00339. European Society of Anaesthesia and Intensive care, Glasgow, Scotland, UK, 2023 (Oral presentation).
5. Rocans, R. P., Zarins, J., Deksnis, R., Citovica, M., Bine, M., Mamaja, B., Doniņa, S. (2024) *The Use of Peripheral Nerve Blocks for Extremity Microvascular Flap Surgery: Comparison of Different Surgical Complications*. Baltic Society of Regional Anaesthesia 9th International Conference of Baltic Society of Regional Anaesthesia, Kuresaare, Estonia, 2024 (Oral presentation).

## Literatūras un avotu saraksts

1. Ahamed, J., Burg, N., Yoshinaga, K., Janczak, C. A., Rifkin, D. B., & Coller, B. S. (2008). In vitro and in vivo evidence for shear-induced activation of latent transforming growth factor-beta1. *Blood*, 112(9), 3650–3660. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-151753>
2. Altın, E. D. S., Canbolat, N., Buget, M. I., Altın, Y. F., Bayram, S., & Koltka, K. (2025). Correlation of preoperative fibrinogen/albumin ratio with morbidity following advanced-age hip fractures: an observational study. *Journal of Anesthesia*, 39(2), 205–214. <https://doi.org/10.1007/s00540-024-03444-z>
3. Chargi, N., Breik, O., Forouzanfar, T., Martin, T., Praveen, P., Idle, M., Parmar, S., & de Bree, R. (2022). Association of low skeletal muscle mass and systemic inflammation with surgical complications and survival after microvascular flap reconstruction in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, 44(10), 2077–2094. <https://doi.org/10.1002/hed.27113>
4. Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C., & He, J. (2024). TGF- $\beta$  signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
5. Dolan, R. T., Butler, J. S., Murphy, S. M., & Cronin, K. J. (2012). Health-related quality of life, surgical and aesthetic outcomes following microvascular free flap reconstructions: an 8-year institutional review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 94(1), 43–51. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221498749>
6. Drizlionoka, K., Zariņš, J., Ozoliņa, A., Ņikitina-Zaķe, L., & Mamaja, B. (2019). Polymorphism rs2066865 in the Fibrinogen Gamma Chain (FGG) Gene Increases Plasma Fibrinogen Concentration and Is Associated with an Increased Microvascular Thrombosis Rate. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 563. <https://doi.org/10.3390/medicina55090563>
7. Du, W., Wu, P. F., Qing, L. M., Wang, C. Y., Liang, J. Y., Yu, F., & Tang, J. Y. (2015). Systemic and flap inflammatory response associates with thrombosis in flap venous crisis. *Inflammation*, 38(1), 298–304. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0033-9>
8. Eckart, A., Struja, T., Kutz, A., Baumgartner, A., Baumgartner, T., Zurfluh, S., Neeser, O., Huber, A., Stanga, Z., Mueller, B., & Schuetz, P. (2020). Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *The American Journal of Medicine*, 133(6), 713–722.e7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.031>
9. Finke, J. C., Yang, J., Bredell, M., Fritschen, U. von, & Glocker, M. O. (2018). Plasma Cytokine and Growth Factor Profiling during Free Flap Transplantation. *InTech*. doi: 10.5772/intechopen.70054
10. Galviz Tabares, B., Ruiz Geithner, C. M., Pierpoline, J., & Mosquera, C. (2025). Long-Term Functional Outcomes of Free Flaps Versus Locoregional Flaps in Soft Tissue Reconstruction for Oral Cavity Cancer: A Systematic Review. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 36(4), 1278–1285. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000011158>
11. Hanasono, M. M., & Butler, C. E. (2008). Prevention and treatment of thrombosis in microvascular surgery. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 24(5), 305–314. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1080530>
12. Handschel, J., Burghardt, S., Naujoks, C., Kübler, N. R., & Giers, G. (2013). Parameters predicting complications in flap surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(5), 589–594. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.09.007>
13. Ignacio de Ulíbarri, J., González-Madroño, A., de Villar, N. G., González, P., González, B., Mancha, A., Rodríguez, F., & Fernández, G. (2005). CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutricion Hospitalaria*, 20(1), 38–45.
14. Jaxa-Kwiatkowski, A., Jaxa-Kwiatkowski, M., Jaxa-Kwiatkowska, K., Gerber, H., Kubiak, M., & Łysenko, L. (2025). Perioperative Nutritional and Metabolic Factors Affecting Surgical Outcomes in Head and Neck Cancer Free Flap Reconstruction: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(11), 3679. <https://doi.org/10.3390/jcm14113679>

15. Keller, U. (2019). Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6):775. <https://doi.org/10.3390/jcm8060775>
16. Le, B., Flier, S., Madill, J., Joyes, C., Dawson, E., Wellington, C., Adekunle, S., Cheng, D., & John-Baptiste, A. (2023). Malnutrition risk, outcomes, and costs among older adults undergoing elective surgical procedures: A retrospective cohort study. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(5), 1045–1062. <https://doi.org/10.1002/ncp.11043>
17. Lese, I., Biedermann, R., Constantinescu, M., Grobbelaar, A. O., & Olariu, R. (2021). Predicting risk factors that lead to free flap failure and vascular compromise: A single unit experience with 565 free tissue transfers. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery JPRAS*, 74(3), 512–522. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.08.126>
18. Lo Buglio, A., Bellanti, F., Carmignano, D. F. P., Serviddio, G., & Vendemiale, G. (2024). Association between Controlling Nutritional Status (CONUT) Score and Body Composition, Inflammation and Frailty in Hospitalized Elderly Patients. *Nutrients*, 16(5), 576. <https://doi.org/10.3390/nu16050576>
19. Lo, S. L., Yen, Y. H., Lee, P. J., Liu, C. C., & Pu, C. M. (2017). Factors Influencing Postoperative Complications in Reconstructive Microsurgery for Head and Neck Cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(4), 867–873. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.025>
20. Luyendyk, J. P., Schoenecker, J. G., & Flick, M. J. (2019). The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, 133(6), 511–520. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>
21. Min, K., Hong, J. P., & Suh, H. P. (2022). Risk Factors for Partial Flap Loss in a Free Flap: A 12-Year Retrospective Study of Anterolateral Thigh Free Flaps in 303 Lower Extremity Cases. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 150(5), 1071e–1081e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000009646>
22. Park, S., Nam, K., & Kim, T. K. (2022). Association Between Preoperative Fibrinogen-to-Albumin Ratio and All-Cause Mortality After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Observational Study. *Anesthesia and Analgesia*, 134(5), 1021–1027. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005948>
23. Portuondo, J. I., Probstfeld, L., Massarweh, N. N., Le, L., Wei, Q., Chai, C. Y., Taylor, J., Awad, S. S., & Tran Cao, H. S. (2020). Malnutrition in elective surgery: How traditional markers might be failing surgeons and patients. *Surgery*, 168(6), 1144–1151. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.08.012>
24. Qian, Y., Liu, H., Pan, J., Yu, W., Lv, J., Yan, J., Gao, J., Wang, X., Ge, X., & Zhou, W. (2021). Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) score predicts short-term outcomes of patients with gastric cancer after laparoscopy-assisted radical gastrectomy. *World Journal of Surgical Oncology*, 19(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02132-6>
25. Reed, W. T., Jiang, R., Ohnuma, T., Kahmke, R. R., Pyati, S., Krishnamoorthy, V., Raghunathan, K., & Osazuwa-Peters, N. (2024). Malnutrition and Adverse Outcomes After Surgery for Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 150(1), 14–21. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.3486>
26. Ren, J. Y., Wang, D., Zhu, L. H., Liu, S., Yu, M., & Cai, H. (2024). Combining systemic inflammatory response index and albumin fibrinogen ratio to predict early serious complications and prognosis after resectable gastric cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 16(3), 732–749. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i3.732>
27. Rothweiler, R. M., Metzger, M. C., Zieger, B., Huber-Schumacher, S., Schmelzeisen, R., & Kalbhenn, J. (2021). The Role of von Willebrand Factor in Microvascular Surgery in Severely Injured Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 9(10), e3836. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003836>

28. Schmidt, A., Bengtsson, A., Tylman, M., & Blomqvist, L. (2007). Pro-inflammatory cytokines in elective flap surgery. *The Journal of Surgical Research*, 137(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.05.040>
29. Schuderer, J. G., Dinh, H. T., Spoerl, S., Taxis, J., Fiedler, M., Gottsauner, J. M., Maurer, M., Reichert, T. E., Meier, J. K., Weber, F., & Ettl, T. (2023). Risk Factors for Flap Loss: Analysis of Donor and Recipient Vessel Morphology in Patients Undergoing Microvascular Head and Neck Reconstructions. *Journal of Clinical Medicine*, 12(16), 5206. <https://doi.org/10.3390/jcm12165206>
30. Stevens, M. N., Freeman, M. H., Shinn, J. R., Kloosterman, N., Carr, S., Mannion, K., & Rohde, S. L. (2023). Preoperative Predictors of Free Flap Failure. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 168(2), 180–187. <https://doi.org/10.1177/01945998221091908>
31. Takagi, K., Domagala, P., Polak, W. G., Buettner, S., Wijnhoven, B. P. L., & Ijzermans, J. N. M. (2019). Prognostic significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surgery*, 19(1), 129. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0593-6>
32. Tobert, C. M., Hamilton-Reeves, J. M., Norian, L. A., Hung, C., Brooks, N. A., Holzbeierlein, J. M., Downs, T. M., Robertson, D. P., Grossman, R., & Nepple, K. G. (2017). Emerging Impact of Malnutrition on Surgical Patients: Literature Review and Potential Implications for Cystectomy in Bladder Cancer. *The Journal of Urology*, 198(3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.087>
33. Tomita, K., Ochiai, S., Gunji, T., Hikita, K., Kobayashi, T., Sano, T., Chiba, N., & Kawachi, S. (2020). Prognostic Significance of Plasma Fibrinogen/Serum Albumin Ratio in the Postoperative Outcome of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Anticancer Research*, 40(12), 7017–7023. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14727>
34. Vanags, I., Stepanovs, J., Ozolina, A., Mukans, M., Bjertnaes, L. J., & Mamaja, B. (2020). Thromboelastometry for Assessing Risks of Free Flap Thrombosis in Patients Undergoing Microvascular Surgery. *Frontiers in Medicine*, 7, 289. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00289>
35. Venianaki, M., Andreou, A., Nikolouzakis, T. K., Chrysos, E., Chalkiadakis, G., & Lasithiotakis, K. (2021). Factors Associated with Malnutrition and Its Impact on Postoperative Outcomes in Older Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2550. <https://doi.org/10.3390/jcm10122550>
36. Vincent, A., Sawhney, R., & Ducic, Y. (2019). Perioperative Care of Free Flap Patients. *Seminars in Plastic Surgery*, 33(1), 5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676824>
37. Williams, J. G., French, R. J., & Lalonde, D. H. (2004). Why do free flap vessels thrombose? Lessons learned from implantable Doppler monitoring. *The Canadian Journal of Plastic Surgery = Journal Canadien de Chirurgie Plastique*, 12(1), 23–26. <https://doi.org/10.1177/229255030401200112>
38. Yu, J., Hong, J. P., Suh, H. P., Park, J. Y., Kim, D. H., Ha, S., Lee, J., Hwang, J. H., & Kim, Y. K. (2020). Prognostic Nutritional Index is a Predictor of Free Flap Failure in Extremity Reconstruction. *Nutrients*, 12(2), 562. <https://doi.org/10.3390/nu12020562>
39. Zhang, F., Hu, E. C., Topp, S., Lei, M., Chen, W., & Lineaweaver, W. C. (2006). Proinflammatory cytokines gene expression in skin flaps with arterial and venous ischemia in rats. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 22(8), 641–647. <https://doi.org/10.1055/s-2006-956238>
40. Zhang, L. P., Ren, H., Du, Y. X., Zheng, X. H., Zhang, Z. M., & Wang, C. F. (2021). Combination of preoperative fibrinogen and D-dimer as a prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinoma patients undergoing R0 resection. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(3), 279–302. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i3.279>
41. Zhang, S., Li, Y., Zhang, J., Sun, Y., Chu, X., Gui, X., Tong, H., Ding, Y., Ju, W., Xu, M., Li, Z., Zeng, L., Xu, K., & Qiao, J. (2024). Platelet-Derived TGF- $\beta$ 1 Promotes Deep Vein Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 124(7), 641–648. <https://doi.org/10.1055/a-2235-7485>