



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΗΣ
ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ**

**ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΑΘ. ΚΑΡΑΔΗΜΑ
ΙΑΤΡΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΗΣ
ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ**

**ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΑΘ. ΚΑΡΑΔΗΜΑ
ΙΑΤΡΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2, (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης της κ. Καραδήμα Σπυριδούλας: 27-11-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 674α/12-01-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μπασσιούκας Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λαμπρόπουλος Νίκος, Καθηγητής Χειρουργικής και Ακτινολογίας Stony Brook University, NY Medical Center, NY USA

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-06-2010

«Μελέτη των δερματικών αλλοιώσεων της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας των κάτω άκρων»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 788α/31-05-2016

Επιβλέπουσα:

Μπαλή Χριστίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μπασσιούκας Κωνσταντίνος, τ. Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1125α/03-12-2024

1. Μπαλή Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Μπασσιούκας Κωνσταντίνος, τ. Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μήτσης Μιχαήλ, Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Γούσια Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Τσαμπούλας Κωνσταντίνος, Ομότιμος Καθηγητής Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Περούλης Μιχαήλ, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 08-01-2025

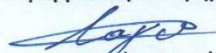
Ιωάννινα 09-05-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος


Αικατερίνη Λαγού

Στα παιδιά μου Μιχαήλ – Ευάγγελο και Παναγιώτη

Πρόλογος

Η μεγάλη συχνότητα των χρόνιων φλεβικών διαταραχών, στις οποίες περιλαμβάνονται όλες οι μορφολογικές και λειτουργικές εκδηλώσεις του φλεβικού συστήματος, διαχρονικά προκαλεί το ενδιαφέρον των χειρουργών και προσφάτως των αγγειοχειρουργών και αγγειολόγων για τη μελέτη και κατανόησή τους.

Επειδή όμως, κάποιες από τις μορφολογικές εκδηλώσεις των παθήσεων του φλεβικού συστήματος, όπως π.χ. οι τηλαγγειεκτασίες, συναντώνται συχνά και σε υγιείς ενήλικους, αλλά και επειδή ενίοτε οι ίδιοι οι πάσχοντες, θεωρώντας τις εκδηλώσεις αυτές ως αμιγώς δερματική πάθηση, απευθύνονται αρχικά στον δερματολόγο, προκύπτει η αναγκαιότητα πληρέστερης ενημέρωσης και των δερματολόγων για τις εκδηλώσεις αυτές.

Η προαναφερθείσα αλληλουχία διαπιστώσεων υπήρξε για μένα, που είμαι Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος, το κίνητρο της μελέτης των δερματικών εκδηλώσεων της φλεβικής νόσου σε όλο τους το φάσμα, δηλαδή από τις ηπιότερες, π.χ. τηλαγγειεκτασίες, μέχρι τις σοβαρότερες (φλεβικά έλκη). Η ενασχόλησή μου αυτή με οδήγησε κάποιες φορές σε «αχαρτογράφητα» για μένα νερά, αλλά οφείλω να ομολογήσω, ότι υπήρξε συναρπαστική, αφού μου αποκάλυψε έναν καινούργιο κόσμο συστηματοποιημένης κλινικής έρευνας της φλεβικής νόσου, που βαθμιαία οδήγησε στο ευρύτατα αποδεκτό σήμερα σύστημα ταξινόμησης κατά CEAP. Το σύστημα αυτό όμως, σε σημαντικό βαθμό στηρίζεται στις δερματικές εκδηλώσεις της φλεβικής νόσου, δηλαδή στο αντικείμενο της ενασχόλησής μου.

Με την παραπάνω φιλοσοφία κατά νου απευθύνθηκα στον Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής Μιλτιάδη Ματσάγκα, ο οποίος εξ αρχής με ενθάρρυνε να προχωρήσω στην υλοποίηση των στόχων μου με δική του καθοδήγηση και επίβλεψη και για τους λόγους αυτούς του είμαι βαθιά ευγνώμων.

Μετά τη μετακίνηση του Καθηγητή Ματσάγκα στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, τη συνέχιση της επίβλεψης ανέλαβε η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χειρουργικής Χριστίνα Μπαλή, η οποία επέδειξε μεγάλη κατανόηση στις καθυστερήσεις και αναγκαστικές

τροποποιήσεις που υπήρξαν, λόγω ανωτέρας βίας και δυσχερούς πλοήγησής μου σε άγνωστα για μένα νερά. Για όλους τους παραπάνω λόγους οφείλω να τονίσω ότι χωρίς τη βοήθεια και συμπαράσταση της κας Μπαλή δεν θα είχε περατωθεί η εργασία αυτή.

Το τρίτο μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, ο Αναπληρωτής Καθηγητής της Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας Κωνσταντίνος Μπασσιούκας, υπήρξε συμπαραστάτης μου όχι μόνο σε αυτή την προσπάθεια αλλά και στην περίοδο που είχε προηγηθεί κατά την ειδίκευσή μου στη Δερματολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και για τους λόγους αυτούς τον ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς.

Παράλληλα, θα ήθελα να αναφέρω ιδιαίτερα την Καθηγήτρια του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής – Κυτταρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Άννα Γούσια και τη μόνη Επίκουρη Καθηγήτρια του ιδίου Εργαστηρίου, Αλεξάνδρα Παπούδου – Μπάη για την αποφασιστικής σημασίας διεκπεραίωση της ιστολογικής εξέτασης του υλικού της εργασίας. Η συμβολή τους υπήρξε κεφαλαιώδης για την εργαστηριακή τεκμηρίωση των ευρημάτων της μελέτης και για το λόγο αυτό τις ευχαριστώ θερμά.

Στον Ομότιμο Καθηγητή της Ακτινολογίας Κωνσταντίνο Τσαμπούλα οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες για την πολύτιμη προσφορά του στην υπερηχογραφική τεκμηρίωση των ευρημάτων της φλεβικής ανεπάρκειας στο υλικό μας. Όπως αποδείχθηκε τελικά, τα ευρήματα του συνδυασμού των υπερήχων με έγχρωμη απεικόνιση στο υλικό μας, ιδιαίτερα στη διάγνωση των ανεπαρκών διατρηαινοσών φλεβών, υπήρξαν ιδιαίτερης σημασίας και δικαιολογούν τον τίτλο που έχει αποδοθεί στη μέθοδο ως «ο χρυσός κανόνας» για την αξιολόγηση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας.

Το δύσκολο έργο της στατιστικής ανάλυσης των ευρημάτων της μελέτης ανέλαβε και έφερε σε πέρας ο εξωπανεπιστημιακός στατιστικός Γεώργιος Δημακόπουλος με μεγάλη υπευθυνότητα και υποδειγματικό επαγγελματισμό και για το λόγο αυτό τον ευχαριστώ.

Δεν παραλείπω να ευχαριστήσω θερμά τον πρόσφατα εκλεγέντα Επίκουρο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Μιχάλη Περούλη, ο

οποίος και προ της εκλογής του στο Πανεπιστήμιο με συνέδραμε αποφασιστικά στη διαχείριση του υλικού της μελέτης.

Στη μεγάλη εικόνα όμως, όλων όσων προαναφέρθηκαν, υπάρχει η μορφή του Καθηγητή της Χειρουργικής - Μεταμοσχεύσεων Μιχάλη Μήτση, Διευθυντή της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, ο οποίος συντόνιζε όλες τις δραστηριότητες, που προαναφέρθηκαν εδώ, επιστημονικά και διοικητικά. Τον Καθηγητή Μιχ. Μήτση ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς, γιατί αυτός ενέκρινε και ενθάρρυνε την υπαγωγή ασθενών της Κλινικής στη μελέτη και στις δύσκολες στιγμές της Αγγειοχειρουργικής συνέδραμε αποφασιστικά να αντιμετωπισθούν όλα τα προβλήματα που προέκυπταν.

Κλείνοντας αυτόν τον πρόλογο θα ήθελα να ευχαριστήσω το νοσηλευτικό προσωπικό της Χειρουργικής Κλινικής, του Χειρουργείου και των Εξωτερικών Ιατρείων, όπως επίσης και τις/τους παρασκευαστές των Εργαστηρίων Παθολογικής Ανατομικής – Κυτταρολογίας και Ακτινολογικού Εργαστηρίου για την πολύτιμη βοήθειά τους.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ABC Complex/HRP: Avidin Biotin Complex: Στρεπταβιδίνη με το σύμπλεγμα αβιδίνη -βιοτίνη – υπεροξειδάση

AVH: Ambulatory Venous Hypertension : Φλεβική υπέρταση κατά τη βάδιση

C282Y: Μετάλλαξη του γονιδίου της αιμοχρωμάτωσης

CEAP: **C:** Clinical : Κλινικά ευρήματα, **E:** Etiologic: Αιτιολογική ταξινόμηση, **A:** Anatomic: Ανατομική εντόπιση, **P:** Pathophysiologic: Παθοφυσιολογική διαταραχή

CVD: Chronic Venous Disease: Χρόνια Φλεβική Νόσος (**ΧΦΝ**)

DAB: Diaminobenzidine: (Τετραχλωρική) διαμινοβενζιδίνη για ανοσοχημική χρώση

ECM: Extracellular Matrix: Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Fe: Ferrum: Σίδηρος

H₂O₂: Hydrogen peroxide: Υπεροξείδιο του Υδρογόνου

H-E: Hematoxyline – Eosine : Αιματοξυλίνη – Ηωσίνη

HPF: High Power Field: Πεδίο υψηλής μεγεθυντικής ισχύος (μεγάλης μεγέθυνσης, 400x)

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1: Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης

K₁, K₆, K₇, K₁₀, K₁₅, K₁₆, K₁₇, K₁₉: Κερατίνες **K₁, K₆, K₇, K₁₀, K₁₅, K₁₆, K₁₇, K₁₉**

Ker: Keratin: Κερατίνη

Mast cell: Mastocyte: Μαστοκύτταρο

mm: millimètre: χιλιοστόμετρο

MMPs: Matrix Metalloproteinases: Μεταλλοπρωτεϊνάσες του διαμέσου ιστού (θεμέλιας ουσίας)

Ocl: Occlusion: Απόφραξη

“r”: recurrence: Υποτροπή

SPSS: **S**tatistical **P**ackage for **S**ocial **S**ciences: Πακέτο στατιστικής για κοινωνικές επιστήμες

TBS: **T**ris **B**uffer **S**olution: Ρυθμιστικό διάλυμα Tris (Τριαιθανολαμίνης)

TGF-β1: **T**ransforming **G**rowth **F**actor: Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας β1

TIMMPs : **T**issue **I**nhibitor of **M**atrix **M**etalloproteinases: Ιστικός ανασταλτικός παράγοντας των μεταλλοπρωτεϊνών του διάμεσου ιστού (Θεμέλιας ουσίας)

TNF: **T**umor **N**ecrosis **F**actor : Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων

USA: **U**nited **S**tates of **A**merica: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

VEGF: **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor: Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας

A.I. : Αναγεννητική Ιατρική (Regenerative Medicine)

A.Y. : Αρτηριακή Υπέρταση

εκ. : εκατοστόμετρο

ΚΦ/κφ: Κατά Φύση

μl: microliter (1ml=1000μl)

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΧΦΑ: Χρόνια Φλεβική Ανεπάρκεια (**C**hronic **V**enous **I**nsufficiency: **CVI**)

ΧΦΔ: Χρόνια Φλεβική Διαταραχή (**C**hronic **V**enous **D**isorders: **CVD**)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	17
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	19
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΜΕ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	26
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ «ΦΛΕΓΜΟΝΗ» ΠΡΟΣ ΤΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	29
3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΦΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	29
3.2 Η ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ “C ₄ – C ₅ – C ₆ ” ΤΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ CEAP	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	38
4.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (REGENERATIVE MEDICINE) ΣΤΑ ΦΛΕΒΙΚΑ ΕΛΚΗ	38
4.1.1. Βιολογικά υλικά ως υποκατάστατα του δέρματος.	39
4.1.2. Κυτταρικά υποκατάστατα δέρματος.....	39
4.1.3. Βλαστικά (stem) κύτταρα	41
4.1.4 Συνδυασμός μηχανικής των ιστών, αναγεννητικής ιατρικής και τοποθέτησης βιοτεχνολογικής βαλβίδας	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	44
5.1 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	44
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	49
6.1 ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	49
6.1.1 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ	49
6.1.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	49
6.1.3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	51
7.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ.....	51
7.1.1 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΒΙΟΨΙΑΣ.....	51
7.2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ / ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	51
7.3 ΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	52

7.4 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	52
7.4.1 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ – ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ	52
7.5 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ, ΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ, ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	55
7.5.1 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	55
7.5.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΧΡΩΣΕΩΝ	56
7.6 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	57
7.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	59
8.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	59
8.1.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ	59
8.1.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	66
8.1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	68
8.1.4 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	68
8.1.5 ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	69
8.1.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	85
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	85
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	92
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	94

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χρόνιες φλεβικές διαταραχές (ΧΦΔ) των κάτω άκρων αφορούν μεγάλο τμήμα του πληθυσμού και εκδηλώνονται με ποικίλα και πολλές φορές ενοχλητικά συμπτώματα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στις Η.Π.Α. περισσότεροι από 20 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από χρόνια φλεβική νόσο [1].

Ο όρος ΧΦΔ (Chronic Venous Disorders) [2] περιλαμβάνει όλο το φάσμα των μορφολογικών και λειτουργικών αλλοιώσεων του φλεβικού συστήματος, από τις τηλαγγιεκτασίες μέχρι τα φλεβικά έλκη. Κάποιες από τις αλλοιώσεις αυτές, όπως οι τηλαγγιεκτασίες, συναντώνται πολύ συχνά ακόμη και σε υγιείς ενήλικους και ως εκ τούτου η χρήση του όρου «νόσος» (disease) δεν κρίνεται απόλυτα δόκιμη. Από την άλλη πλευρά, ο όρος «χρόνια φλεβική ανεπάρκεια» (ΧΦΑ) (Chronic Venous Insufficiency) υποδηλώνει λειτουργική διαταραχή του φλεβικού συστήματος και συνήθως επιφυλάσσεται για τις πιο προχωρημένες περιπτώσεις ασθενών με ΧΦΔ που εμφανίζουν οίδημα, δερματικές αλλοιώσεις και φλεβικά έλκη.

Η επίπτωση των κιρσών των κάτω άκρων κυμαίνεται από 5% ως 30% στον πληθυσμό των ενηλίκων με υπέρσχυση των γυναικών έναντι των ανδρών σε αναλογία 3 προς 1, αν και υπάρχουν μελέτες στις οποίες υπερισχύουν οι άνδρες [3]. Στη μελέτη του Εδιμβούργου (Edinburgh Vein Study) για παράδειγμα βρέθηκε ΧΦΑ σε άτομα άνω των 50 ετών στο 21,2% των ανδρών και 12% των γυναικών. Σε άλλες μελέτες εντοπίσθηκε αύξηση της συχνότητας της ΧΦΑ με την πάροδο της ηλικίας αλλά δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς το φύλο των ασθενών [4]. Σε πιο πρόσφατες μελέτες [5] αναφέρεται ότι η συχνότητα των διατεταμένων φλεβών των κάτω άκρων με ή χωρίς

οίδημα (στάδιο C2-C3, σύστημα CEAP) ανέρχεται στο 25% του γενικού πληθυσμού, ενώ σε συνύπαρξη διατεταμένων φλεβών με τροφικές αλλοιώσεις του δέρματος και έλκη (στάδια C4-C6 CEAP) η αντίστοιχη συχνότητα είναι 5%.

Οι παράγοντες κινδύνου ΧΦΔ περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1 με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα [6-12].

Οι οικονομικές επιπτώσεις των ΧΦΔ και ΧΦΑ είναι σημαντικές, λόγω της αυξημένης συχνότητάς των στον πληθυσμό των υπερηλίκων. Έχει αναφερθεί ότι το κόστος αντιμετώπισης των ΧΦΔ – ΧΦΑ αντιστοιχεί στο 1% - 3% των συνολικών δαπανών υγείας σε χώρες με εξελιγμένα συστήματα υγείας [13,14].

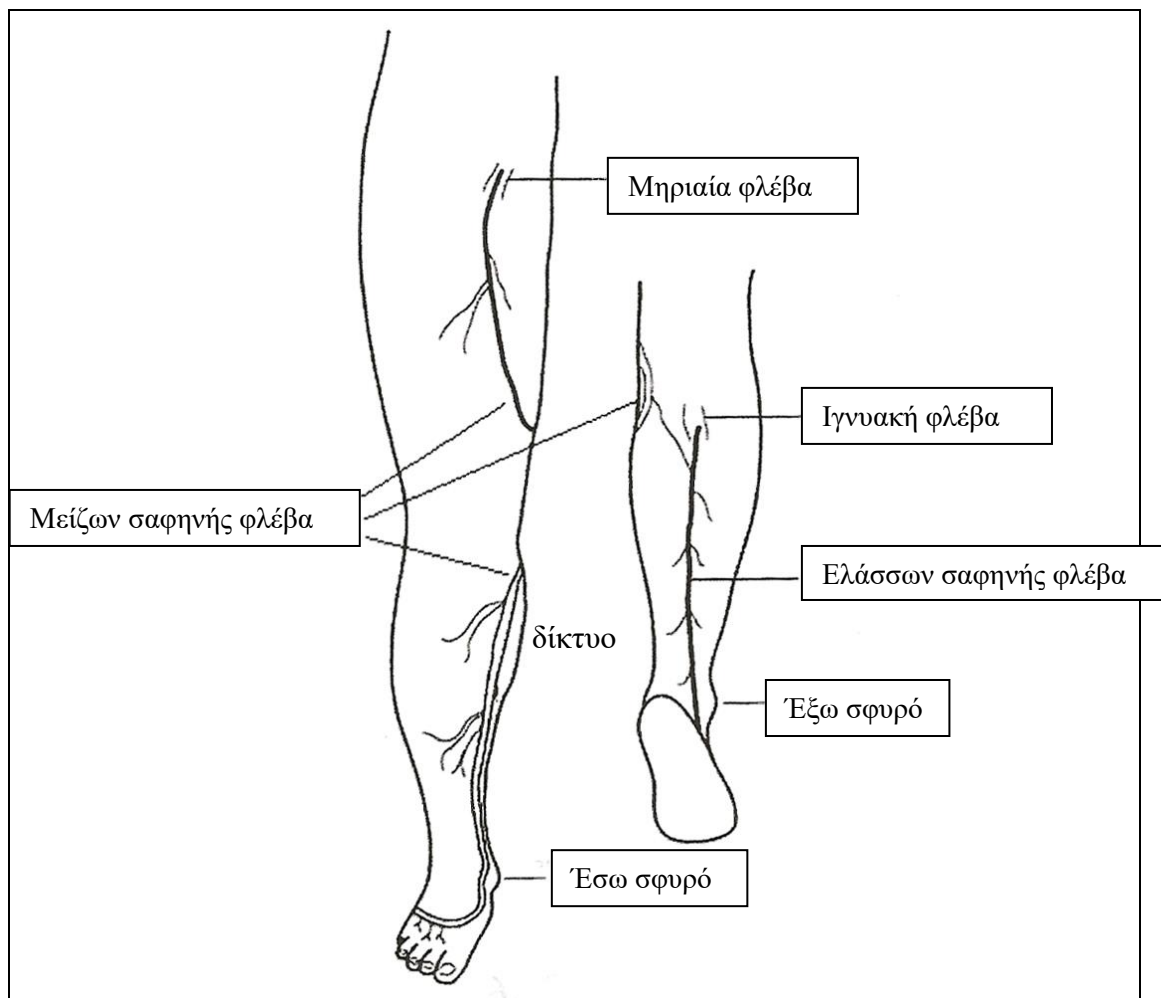
1. Κληρονομικότητα (Γενετική προδιάθεση)
2. Παχυσαρκία
3. Αριθμός τοκετών
4. Από του στόματος αντισυλληπτικά (ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)
5. Καταστάσεις παρατεταμένης ορθοστασίας / κατάκλισης
6. Μειωμένη κινητικότητα
7. Διατροφή πτωχή σε ίνες
8. Κάπνισμα
9. Χρήση υψηλών “τακουνιών” – “καλτσοδέτας”
10. Ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης κ. άκρων
11. Τραυματισμοί κ. άκρων
12. Υψηλό ανάστημα

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΧΦΔ

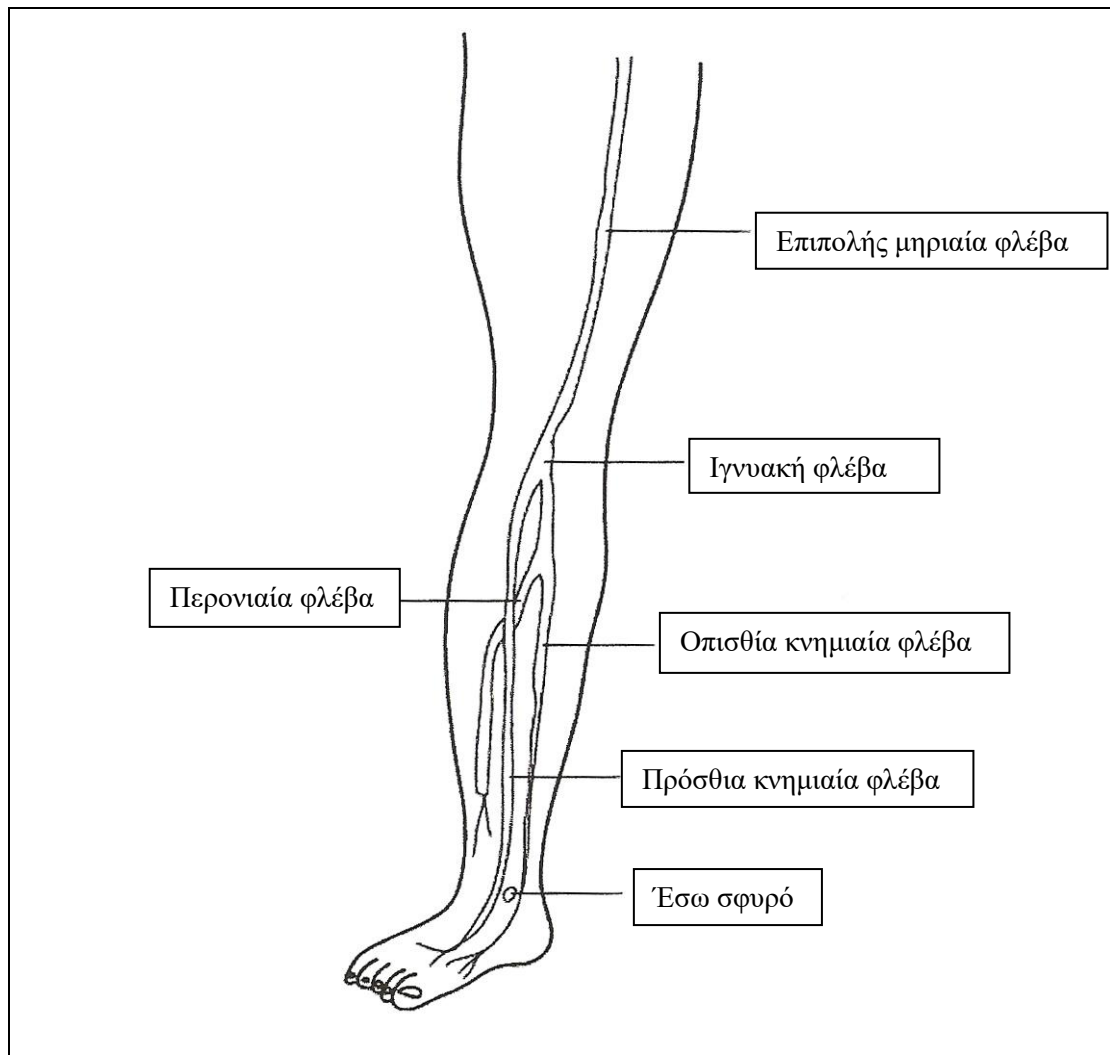
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Οι φλέβες των κάτω άκρων σχηματίζουν το επιπολής και το εν τω βάθει δίκτυο, τα οποία επικοινωνούν μεταξύ τους με διατιτραίνοντες κλάδους (Σχήμα 1,2). Το επιπολής φλεβικό δίκτυο εντοπίζεται επί τα εκτός της μυϊκής περιτονίας και περιλαμβάνει δύο επώφυμα φλεβικά στελέχη, δηλαδή την μείζονα και την ελάσσονα σαφηνή φλέβα (Σχήμα 1), οι οποίες μέσω του επιπολής δικτύου συλλέγουν το αίμα του δέρματος – υποδορίου μέχρι τη μυϊκή περιτονία. Το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο (Σχήμα 2) εντοπίζεται κάτω (επί τα εντός) της μυϊκής περιτονίας και συλλέγει το αίμα του κάτω άκρου. Το δίκτυο αυτό αποτελείται από φλέβες που ακολουθούν την πορεία των μεγάλων αρτηριών του άκρου και από ενδομυϊκές φλέβες. Το ζεύγος των φλεβών της γαστροκνημίας που ακολουθούν τα αντίστοιχα αρτηριακά στελέχη καταλήγει στο σχηματισμό μιας μεγάλης ιγνυακής φλέβας, η οποία μετά τη δίοδο από τον πόρο των προσαγωγών αποτελεί τη μηριαία φλέβα (επιπολής μηριαία φλέβα). Η τελευταία συμβάλλει στο άνω μέρος του μηρού με την εν τω βάθει μηριαία φλέβα και σχηματίζουν την κοινή μηριαία φλέβα, η οποία τελικά μεταπίπτει στην έξω λαγόνια φλέβα. Οι φλέβες του επιπολής δικτύου επικοινωνούν με το εν τω βάθει δίκτυο με διατιτραίνοντες τη μυϊκή περιτονία κλάδους στον μηρό και στην κνήμη. Οι φλέβες του επιπολής και του εν τω βάθει δικτύου, αλλά και οι διατιτραίνουσες, είναι εφοδιασμένες με διγλώχινες βαλβίδες που αποτρέπουν την επιστροφή (παλινδρόμηση) του αίματος προς τον άκρο πόδα, λόγω βαρύτητας. Επιπλέον, οι βαλβίδες των διατιτραίνουσών φλεβών, υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι μίας κατεύθυνσης και αποτρέπουν την παλινδρόμηση αίματος από το εν τω βάθει στο επιπολής

φλεβικό δίκτυο. Πέραν των φλεβικών βαλβίδων, σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην απομάκρυνση του αίματος από το κάτω άκρο και την αποφυγή λίμνασης σε αυτό, είναι **ο μηχανισμός αντλίας** από τη σύσπασση των μυών της γαστροκνημίας κυρίως αλλά και εκείνων του μηρού και του άκρου πόδα. Χάλαση των μυών αλλά και παρατεταμένη ορθοστασία συμβάλλουν στη «λίμναση» του αίματος στο κάτω άκρο. Αντίθετα, η βάδιση και γενικότερα η άσκηση βοηθούν την εκκένωση του φλεβικού συστήματος και τη μείωση της πίεσης μέσα σε αυτό[15].



Σχήμα 1. Μείζων και ελάσσων σαφηνής φλέβα και επιπολής φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων



Σχήμα 2. *Εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων*

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΜΕ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Είναι ευρέως αποδεκτό σήμερα ότι παθολογικές καταστάσεις προκύπτουν στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων όταν εγκατασταθεί φλεβική υπέρταση [16]. Τα κύρια αίτια της φλεβικής υπέρτασης περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2.

1. Ανεπάρκεια βαλβίδων επιπολής, εν τω βάθει και διατιτραινουσών φλεβών
2. Φλεβική απόφραξη
3. Συνδυασμός των 1 και 2
4. Διαταραγμένοι μηχανισμοί αντλίας (από τη σύσπαση των μυών των κ. άκρων)

Πίνακας 2. Αίτια φλεβικής υπέρτασης κάτω άκρων

Οι βαλβιδικές διαταραχές – ανεπάρκεια του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου είναι συνήθως αποτέλεσμα προηγηθείσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ενώ στο επιπολής δίκτυο μπορεί να είναι αποτέλεσμα: α) εξασθένησης του φλεβικού τοιχώματος ή των γλωχίνων των βαλβίδων, β) επακόλουθο άμεσης βλάβης, γ) θρομβοφλεβίτιδας (επιπολής), και δ) μεγάλης φλεβικής διάτασης ορμονικής προέλευσης [17]. Η ανεπάρκεια των βαλβίδων της σαφηνο-μηριαίας και σαφηνο-ιγνυακής συμβολής οδηγεί σε αυξημένη φλεβική πίεση στο επιπολής φλεβικό δίκτυο, η οποία καταλήγει σε διάταση των φλεβών και εμφάνιση κιρσών. Φλεβική υπέρταση στο επιπολής δίκτυο μπορεί επίσης να είναι επακόλουθο βαλβιδικής ανεπάρκειας των διατιτραινουσών φλεβών που προαναφέρθηκαν [18-20]. Η βαλβιδική ανεπάρκεια των διατιτραινουσών “επιτρέπει” τη ροή αίματος από το εν τω βάθει στο επιπολής φλεβικό δίκτυο και τη μετάδοση των υψηλών πιέσεων που δημιουργούνται από την αντλία των συσπώμενων μυών της γαστροκνημίας στο επιπολής δίκτυο. Η φλεβική αυτή υπέρταση μπορεί να προκαλέσει μεγάλη φλεβική διάταση και δευτεροπαθή ανεπάρκεια των βαλβίδων του επιπολής φλεβικού δικτύου. Απόφραξη των φλεβών του εν τω βάθει δικτύου μπορεί να οφείλεται σε ενδοαυλικά αίτια, όπως σε προηγηθείσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση με ανεπαρκή επανασυραγγοποίηση, ή σε εξωαυλική πίεση των φλεβών (π.χ. συμπίεση της αριστεράς κοινής λαγόνιας φλέβας από τη δεξιά κοινή λαγόνια αρτηρία) [15].

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές στις μεγάλες φλέβες των κάτω άκρων μεταφέρονται στη μικροκυκλοφορία και προκαλούν φλεβική μικροαγγειοπάθεια με επιμήκυνση, διάταση και ελικοειδή διαμόρφωση των φλεβικών τριχοειδών, τα οποία στο τοίχωμά τους εμφανίζουν πάχυνση στη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου με αύξηση του κολλαγόνου και των ελαστικών ινών, ενδοθηλιακή βλάβη με διεύρυνση των διαστημάτων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξημένο περιτριχοειδικό οίδημα. Τα αλλοιωμένα φλεβικά τριχοειδή με την αυξημένη ενδοαυλική πίεση και διαπερατότητα προκαλούν συσσώρευση υγρού, μεγαλομοριακών στοιχείων και ερυθρών αιμοσφαιρίων στον διάμεσο χώρο. Επιπρόσθετα μπορούν να εμφανισθούν βλάβες στο λεμφικό δίκτυο και το νευρικό σύστημα της περιοχής, δηλ. κατάτμηση και αποδόμηση των λεμφικών τριχοειδών, που επιτείνει τη διαταραγμένη αποσυμφόρηση του άκρου, ενώ η διαταραγμένη λειτουργία των νευρικών ινών της περιοχής επηρεάζει αρνητικά τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς[15].

Η αδιάπτωτη φλεβική υπέρταση μπορεί να καταλήξει σε δερματικές βλάβες με υπέρχρωση, ίνωση του υποδορίου (λιποδερματοσκλήρυνση), και ενδεχόμενα σε σχηματισμό έλκους. Οι παραπάνω εκφυλιστικές αλλοιώσεις του δέρματος έχουν αποδοθεί αρχικά σε εναποθέσεις ινικής από διήθηση ινωδογόνου πέριξ των φλεβικών τριχοειδών, οι οποίες (εναποθέσεις) παρακωλύουν τη διάχυση του οξυγόνου με τις συνέπειες που προαναφέρθηκαν [21].

Μεταγενέστερα επικράτησε η θεωρία της *χρόνιας φλεγμονής* ως ο κύριος μηχανισμός πίσω από τις δερματικές αλλοιώσεις της ΧΦΑ. Για τις σοβαρές δερματικές βλάβες και ιδιαίτερα για τα φλεβικά έλκη έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί, από τους οποίους όμως επικρατέστερος θεωρείται *ή παγίδευση των λευκοκυττάρων (leucocyte trapping)* που και αυτός όμως σήμερα αμφισβητείται

[22]. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή η πρωτοπαθής βλάβη του δέρματος, το οποίο αποτελεί τον τελικό στόχο της χρόνιας φλεβικής υπέρτασης, οφείλεται στην εξαγγείωση μεγαλομοριακών στοιχείων, όπως είναι το ινωδογόνο, η α-macroglobulin, και τα ερυθροκύτταρα στον διάμεσο ιστό του δέρματος. Τα προϊόντα αποδόμησης των ερυθροκυττάρων και η εξαγγειωθείσα πρωτεΐνη του διαμέσου ιστού αποτελούν ισχυρούς χημειοτακτικούς παράγοντες και ενδεχομένως αποτελούν το “έναρκτηριο λάκτισμα” της φλεγμονώδους διεργασίας, η οποία καταλήγει σε “στρατολόγηση” των λευκοκυττάρων και μετανάστευσή τους εντός του διαμέσου ιστού του δέρματος [23].

Διάφορες παθολογικές διεργασίες συνοδεύουν την προαναφερθείσα μετανάστευση των λευκοκυττάρων εντός του δέρματος με τελική κατάληξη την ίνωση του δέρματος. Στο πλαίσιο αυτό ανευρίσκεται αύξηση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ο οποίος απελευθερώνεται από τα μακροφάγα και τα μαστοκύτταρα (βασεόφιλα κύτταρα) ή παράγεται αυτόνομα από τους ινοβλάστες του δέρματος. Η αύξηση του TGF- $\beta 1$ προκαλεί διαταραχή της ισορροπίας επαναμορφοποίησης του ιστού, η οποία καταλήγει σε αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και επηρεάζει τις μεταλλοπρωτεΐνες του διαμέσου ιστού (MMPs) όπως και τον ιστικό ανασταλτικό παράγοντα των MMPs (TIMMPs). Έχει προταθεί η υπόθεση ότι η διαταραχή της ισορροπίας των MMPs και των ρυθμιστικών μηχανισμών τους μπορεί να προκαλέσει ή να συνεργήσει στην πρόκληση φλεβικού έλκους [23]. Υπάρχουν κάποιες αποδείξεις που συνηγορούν στο ότι η σοβαρότητα της φλεβικής παλινδρόμησης σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικού έλκους, όπως επίσης και μία γραμμική συσχέτιση της συχνότητας του φλεβικού έλκους προς τη φλεβική πίεση βάδισης [24].

Πιο πρόσφατες μελέτες [5] δεν επέτυχαν να δώσουν σαφή απάντηση στο ερώτημα εάν οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του τοιχώματος και των βαλβίδων των φλεβών προηγούνται της φλεβικής ανεπάρκειας ή είναι αποτέλεσμά της. Οι αλλαγές της τάσης διάτμησης (shear stress) παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονής του τοιχώματος των αγγείων. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η φυσιολογική τάση διάτμησης έχει αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ η χαμηλή ή άλλες αιμοδυναμικές διαταραχές (παλινδρόμηση – reflux) προκαλούν αύξηση των προφλεγμονωδών διαβιβαστών. Η φλεβική υπέρταση και οι προηγούμενες αιμοδυναμικές διαταραχές συνδυάζονται με την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών από το ενδοθήλιο και ενισχύουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης (E – selectin, ICAM-1), των χημειοκινών και των μεσολαβητών της φλεγμονής. Επιπλέον, προκαλούν βλάβη στο περίβλημα (glycocalyx) των ενδοθηλιακών κυττάρων το οποίο (περίβλημα) με τη σειρά του παίζει κεντρικό ρόλο στη μεταβίβαση της τάσης διάτμησης και την αποτροπή προσκόλλησης λευκοκυττάρων. Αντίθετα, η αυξημένη έκφραση ICAM-1 ενισχύει την προσκόλληση λευκοκυττάρων, που ακολουθείται από τοπική φλεγμονώδη απόκριση. Η διήθηση του φλεβικού τοιχώματος και των βαλβίδων με μονοκύτταρα και μακροφάγα σχετίζεται επίσης με το μόριο προσκόλλησης ICAM-1. Έχει διαπιστωθεί ακόμη αύξηση του κολλαγόνου του αγγειακού τοιχώματος και μείωση της ελαστίνης και της λαμινίνης [5].

Στην παραπάνω περιγραφείσα χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση αναφέρθηκε μεταξύ άλλων η βλάβη στο περίβλημα των ενδοθηλιακών κυττάρων (glycocalyx) που αποτελείται από πολυσακχαρική αλυσίδα (γλυκοζαμινογλυκάνη). Σε πολύ πρόσφατες μελέτες [25] τονίζεται με έμφαση και η πρακτική σημασία της ακεραιότητας του προαναφερθέντος περιβλήματος, αφού στην περίπτωση

βλάβης ή απώλειάς του ακολουθεί δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και έκφραση μορίων προσκόλλησης τα οποία προσελκύουν λευκοκύτταρα. Τα τελευταία με τη σειρά τους προκαλούν φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί σε:

α. μηχανική μεταφορά (μεταγωγή) οξέων και χρόνιων ερεθισμάτων,

β. αύξηση της διαπερατότητας του αγγειακού φραγμού,

γ. αύξηση της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων του αίματος, και

δ. εξαγγείωση των αντιδραστικών κυττάρων του αίματος, τα οποία προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση και πρωτεόλυση στο μικροπεριβάλλον των αιμοφόρων αγγείων.

Η κατανόηση της παραπάνω αλληλουχίας των φλεγμονωδών αντιδράσεων οδήγησε στην εξέλιξη φαρμάκων, όπως το sulodexide, που είναι μείγμα υπερ-καθαρμένης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (80%) και γλυκοζοαμινογλυκάνης (20%). Το sulodexide, αναφέρεται σε πρόσφατες μελέτες [26], ότι συνέβαλε στην επούλωση φλεβικών ελκών και τη βελτίωση συμπτωμάτων, όπως το άλγος, το αίσθημα βάρους στο άκρο και το οίδημα, ασκώντας παράλληλα μία συστηματική δράση μέσω των χημειοκινών της φλεγμονής [26].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ «ΦΛΕΓΜΟΝΗ» ΠΡΟΣ ΤΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις ασθενών με ΧΦΑ που εμφανίζουν λιποδερματοσκλήρυνση και φλεβικά έλκη μη επουλούμενα έχει βρεθεί αυξημένη δραστηριότητα των MMPs και ιδιαίτερα της MMP-2 [27]. Στην ίδια κατηγορία ασθενών με λιποδερματοσκλήρυνση και φλεβικά έλκη τα επίπεδα του ιστικού ανασταλτικού

παράγοντα των MMP-2 (TIMMP-2) είναι μειωμένα [28,29]. Η ανεξέλεγκτη δραστηριότητα των MMPs μπορεί να συνεργήσει στην αποδόμηση του διάμεσου ιστού, γεγονός που προάγει την ανάπτυξη φλεβικού έλκους και επηρεάζει αρνητικά την επούλωσή του.

Στη λιποδερματοσκλήρυνση, τα τριχοειδή του δέρματος εμφανίζουν επιμήκυνση και ελικοειδή πορεία και σε σοβαρές περιπτώσεις μπορούν να αποκτήσουν σπειροειδή εμφάνιση με πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων [30]. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο οποίος πιθανώς να εμπλέκεται στη διεργασία αυτή, αυξάνει τη μικροαγγειακή διαπερατότητα [31]. Τα επίπεδα του VEGF έχουν βρεθεί αυξημένα σε προκλητή φλεβική υπέρταση (όρθια στάση) σε πάσχοντες από ΧΦΑ σε σχέση με μάρτυρες και ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα του TGF-β1 σε βιοψίες από τις δερματικές βλάβες, ενώ στις βιοψίες υγιούς δέρματος σε απόσταση από τις δερματικές βλάβες ή από τον μηρό των ιδίων ασθενών διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα TGF-β1. Ο τελευταίος (TGF-β1) εντοπίστηκε στα λευκοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ινίδια του κολλαγόνου. Έχει ήδη αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο ότι τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα, που μεταναστεύουν εξωαγγειακά, απελευθερώνουν TGF-β1, που μέσω των ινοβλαστών του δέρματος προάγει την παραγωγή κολλαγόνου, η οποία έχει ως τελική κατάληξη την ίνωση του δέρματος [32,33,34].

Πρόσφατα, στη διερεύνηση ασθενών με λιποδερματοσκλήρυνση και φλεβικά έλκη έχει περιληφθεί και η μελέτη της **φιμπρονεκτίνης** [35], η οποία είναι μια μεγαλομοριακή γλυκοπρωτεΐνη του εξωκυτταρικού σκελετού (Extracellular Matrix – ECM). Η φιμπρονεκτίνη (FN) παίζει πρωταρχικό ρόλο στην επουλωτική διεργασία, αφού πρωταγωνιστεί στο σχηματισμό του ECM. Η FN του πλάσματος αλληλεπιδρά με τη φιμπρίνη και σχηματίζει τον προσωρινό

σκελετό, που σε δεύτερο χρόνο θα αντικατασταθεί από τον ώριμο ECM που περιέχει σε αυξημένο ποσοστό κυτταρική ΦΝ. Η ΦΝ αλληλεπιδρά με το κολλαγόνο, την τενασκίνη, την τρανσγλουταμινάση και άλλες πρωτεΐνες, διευκολύνοντας την ενσωμάτωσή τους στον ECM. Από την αλληλουχία αυτή προκύπτει ότι η ΦΝ πρωταγωνιστεί στο σχηματισμό και τη σταθεροποίηση του ECM, διεργασίες οι οποίες έχει βρεθεί ότι διαταράσσονται στη ΧΦΑ. Ο σκοπός της μελέτης του μεταβολισμού της ΦΝ, όπως προαναφέρθηκε, είναι να διερευνηθεί το ενδεχόμενο αξιοποίησής του για θεραπευτικούς σκοπούς, στόχος ο οποίος μέχρι στιγμής δεν έχει επιτευχθεί [35].

Η υπέρχρωση του δέρματος σε ασθενείς με ΧΦΑ που εμφανίζουν λιποδερματοσκλήρυνση αποδίδεται στην εξαγγείωση ερυθροκυττάρων, από τα οποία προέρχονται τα αυξημένα επίπεδα αιμοσιδηρίνης και σιδήρου που διαπιστώνονται στις προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος. Τα αυξημένα επίπεδα των παραπάνω στοιχείων ενδέχεται να προκαλέσουν οξειδωτικό stress, ενεργοποίηση των MMPs και τη δημιουργία συνθηκών που επιδεινώνουν τις ιστικές βλάβες και καθυστερούν την επούλωση [36]. Στο ίδιο πλαίσιο θα μπορούσε να ενταχθεί και η ειδική περίπτωση της μετάλλαξης C282Y του γονιδίου της αιμοχρωμάτωσης που αποτελεί συνήθη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου. Στην περίπτωση αυτή έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικού έλκους επταπλασιάζεται σε σχέση με τους “γενετικά” υγιείς ασθενείς με ΧΦΑ[37].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΦΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και τα ευρήματα των διαθέσιμων εργαστηριακών εξετάσεων, έχει καταστεί ευχερέστερη η συγκεντρωτική εκτίμηση μελετών που προέρχονται από διάφορα ιατρικά κέντρα. Οι προσπάθειες αυτές μετά από προτάσεις [38] και αναθεωρήσεις [2] οριστικοποιήθηκαν και ίσχυσαν από το 2004 με τη διεθνώς γνωστή και αποδεκτή ταξινόμηση **CEAP** από τα αρχικά **C** (Clinical) για τα κλινικά ευρήματα, **E** (Etiologic) για την αιτιολογική ταξινόμηση, **A** (Anatomic) για την ανατομική εντόπιση και **P** (Pathophysiologic) για την παθοφυσιολογική διαταραχή. Με βάση την ταξινόμηση αυτή, τα κλινικά ευρήματα (**C**) διαβαθμίζονται σε **C₀** (μη ορατά ή ψηλαφητά σημεία φλεβικής νόσου), **C₁** (τηλαγγειεκτασίες ή δικτυωτές φλεβεκτασίες), **C₂** (κίρσοειδείς φλέβες με διάμετρο $\geq 3\text{mm}$), **C₃** (οίδημα), **C₄** (αλλοιώσεις δέρματος και υποδορίου ιστού απότοκοι των ΧΦΔ) με δύο υποκατηγορίες **C_{4a}** (υπέρχρωση ή δερματίτιδα) και **C_{4b}** (λιποδεματοσκλήρυνση ή λευκή ατροφία δέρματος), **C₅** (επουλωμένα φλεβικά έλκη) και **C₆** (ενεργά – ανοικτά φλεβικά έλκη) (Πίνακας 3). Το περιγραφόμενο στον Πίνακα 3 CEAP είναι το αναθεωρημένο – επικαιροποιημένο [2], εκτός της παθοφυσιολογικής ταξινόμησης, η οποία περιλαμβάνει όλα τα στοιχεία του βασικού (αρχικού) CEAP. Η ανατομική ταξινόμηση με βάση το αναθεωρημένο – επικαιροποιημένο CEAP κρίνεται πολύπλοκη και λεπτομερειακή ως προς την αναφορά 18 επωνύμων φλεβικών τμημάτων και υπό την έννοια αυτή δεν προσφέρεται για χρήση στην κλινική πράξη αλλά μόνο για ερευνητικούς λόγους και επιστημονικές δημοσιεύσεις. Στην κλινική πράξη όμως, οι περισσότεροι

συγγραφείς χρησιμοποιούν σήμερα την κατηγορία “C” μόνο στην επικαιροποιημένη – αναθεωρημένη μορφή της, δηλ. την κλινική εμφάνιση της ΧΦΔ – ΧΦΑ. Συμπληρωματικά συνιστούν έγχρωμη duplex απεικόνιση του φλεβικού συστήματος των κ. άκρων, μέσω του οποίου συλλέγουν ικανοποιητικές πληροφορίες για τις κατηγορίες “E, A, P” της CEAP ταξινόμησης [2,39,40]. Με την τακτική αυτή επιτυγχάνεται η ανατομική εντόπιση της φλεβικής παλινδρόμησης, η οποία είναι χρήσιμη για τον σχεδιασμό μιας επέμβασης. Στις ειδικές περιπτώσεις που απαιτούνται “ποσοτικές” πληροφορίες για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΧΦΑ, με βάση τις οποίες θα σχεδιασθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση αλλά και θα εκτιμηθεί η απόκριση στην εφαρμοσθείσα θεραπεία, τότε θα πρέπει να εφαρμοσθεί η μέθοδος της “αεροπληθυσμογραφίας” (airplethysmography) [18].

Κλινική Ταξινόμηση

- C₀: Μη ορατά / ψηλαφητά σημεία φλεβικής νόσου
- C₁: Τηλαγγειεκτασίες ή δικτυωτές φλεβεκτασίες
- C₂: Κιρσοειδείς φλέβες
- C₃: Οίδημα
- C_{4a}: Υπέρχρωση / δερματίτιδα
- C_{4b}: Λιποδερματοσκλήρυνση ή λευκή ατροφία δέρματος
- C₅: Επούλωμένα φλεβικά έλκη
- C₆: Ενεργά (ανοιχτά) φλεβικά έλκη

Αιτιολογική Ταξινόμηση

- E_c: Συγγενής
- E_p: Πρωτοπαθής
- E_s: Δευτεροπαθής (μεταθρομβωτική)
- E_n: Χωρίς διαπιστωμένη φλεβική αιτιολογία

Ανατομική Ταξινόμηση

- A_s: Επιπολής φλέβες
- A_p: Διατιτραίνουσες φλέβες
- A_d: Εν τω βάθει φλέβες
- A_n: Χωρίς διαπιστωμένη φλεβική εντόπιση

Παθοφυσιολογική Ταξινόμηση (αρχικό – βασικό CEAP)

- P_r: Παλινδρόμηση (reflux)
- P_o: Απόφραξη
- P_{r,o}: Παλινδρόμηση και απόφραξη
- P_n: Χωρίς διαπιστωμένη φλεβική παθοφυσιολογική διαταραχή

Πίνακας 3. Ταξινόμηση δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΔ κατά CEAP (2004)

Το σύστημα CEAP, όπως περιγράφηκε παραπάνω, γνώρισε διεθνή αναγνώριση στην κατάταξη και αναφορά ασθενών με ΧΦΔ και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής έρευνας. Η επισημονική γνώση όμως στις ΧΦΔ (C2-C6) έχει εν τω μεταξύ εξελιχθεί σε βαθμό που κατέστησε αναγκαία τη μερική αναθεώρηση του

συστήματος CEAP με τήρηση πάντοτε των τεσσάρων βασικών αρχών του, δηλαδή της διατήρησης αναπαραγωγιμότητας, τη συμβατότητα με τις προηγούμενες εκδόσεις της κατάταξης, την ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων για την αναθεώρηση, και την πρακτικότητα στην κλινική εφαρμογή.

Τον Μάιο του 2017 το American Venous Forum συνέστησε ομάδες εργασίας που ασχολήθηκαν με την εν λόγω αναθεώρηση, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν υπό τον τίτλο "αναθεώρηση CEAP 2020" [41]. Οι κύριες τροποποιήσεις της αναθεώρησης του 2020 είναι:

α) η προσθήκη των "φλεβεκτασιών δίκην κορώνας" ως C4c κλινική υποκατηγορία,

β) η εισαγωγή του τροποποιητικού στοιχείου "r" ως προσδιοριστικού για τις υποτροπιάζουσες κιρσοειδείς φλέβες και τα υποτροπιάζοντα φλεβικά έλκη, και

γ) η αντικατάσταση της αριθμητικής αναφοράς των φλεβικών κλάδων της ανατομικής ταξινόμησης του CEAP με τις αναγνωρισμένες συντομογραφίες τους. Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η ταξινόμηση των δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΔ σύμφωνα με το αναθεωρημένο CEAP του 2020. Στον πίνακα αυτόν δεν περιλαμβάνεται η αναθεωρημένη εκδοχή της ανατομικής ταξινόμησης (A) , η οποία είναι πολύ λεπτομερειακή, εκτεταμένη και στερείται καθημερινής κλινικής πρακτικότητας.

Κλινική Ταξινόμηση

- C₀: Μη ορατά / ψηλαφητά σημεία φλεβικής νόσου
- C₁: Τηλαγγειεκτασίες ή δικτυωτές φλεβεκτασίες
- C₂: Κιρσοειδείς φλέβες
- C_{2r}: Υποτροπιάζουσες κιρσοειδείς φλέβες
- C₃: Οίδημα (**Εικ. 1**)
- C₄: Αλλοιώσεις δέρματος υποδορίου απότοκες ΧΦΔ (**Εικ. 2**)
- C_{4a}: Υπέρχρωση / δερματίτιδα (**Εικ. 3**)
- C_{4b}: Λιποδερματοσκλήρυνση ή λευκή ατροφία δέρματος
- C_{4c}: Φλεβεκτασίες δίκην κορώνας
- C₅: Επουλωμένα φλεβικά έλκη (**Εικ. 4,5**)
- C₆: Ενεργά (ανοιχτά) φλεβικά έλκη (**Εικ. 6**)
- C_{6r}: Υποτροπιάζοντα ενεργά φλεβικά έλκη (**Εικ. 7**)

Αιτιολογική Ταξινόμηση

- E_c: Συγγενής
- E_p: Πρωτοπαθής
- E_{si}: Δευτεροπαθής (μεταθρομβωτική)
- E_{se}: Δευτεροπαθής εξωφλεβική
- E_n: Χωρίς διαπιστωμένη φλεβική αιτιολογία

Ανατομική Ταξινόμηση

- A_s: Επιπολής φλέβες
- A_p: Διατιτραίνουσες φλέβες
- A_d: Εν τω βάθει φλέβες
- A_n: Χωρίς διαπιστωμένη φλεβική εντόπιση

Παθοφυσιολογική Ταξινόμηση (αρχικό – βασικό CEAP)

- P_r: Παλινδρόμηση (reflux)
- P_o: Απόφραξη
- P_{r,o}: Παλινδρόμηση και απόφραξη
- P_n: Χωρίς διαπιστωμένη φλεβική παθοφυσιολογική διαταραχή

Πίνακας 4. Επικαιροποιημένη ταξινόμηση δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΔ κατά CEAP (2020)



Etk. 1



Etk. 2



Etk. 3



Etk. 4



Etk. 5



Etk. 6



Etk. 7

3.2 Η ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ “C₄ – C₅ – C₆” ΤΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ CEAP

Τα τελευταία χρόνια παρά το γεγονός ότι η κατανόηση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των κατηγοριών C₄ – C₆ έχει σημαντικά βελτιωθεί, εν τούτοις παραμένουν αναπάντητα ερωτήματα τα οποία αποτελούν μία μεγάλη πρόκληση τόσο από πλευράς παθογενετικού μηχανισμού όσο και από πλευράς νεωτέρων μεθόδων θεραπευτικής αντιμετώπισης [42].

Από πλευράς επιδημιολογίας έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ΧΦΑ ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης φλεβικού έλκους είναι 1% ενώ σε ποσοστό 10% εκ των παραπάνω ασθενών το έλκος μπορεί να υποτροπιάσει ανά πάσα στιγμή [43]. Η συχνότητα της κατηγορίας C₄ είναι δεκαπλάσια του έλκους, δηλ. 10% [44].

Τονίζεται όμως ότι τα στοιχεία που προαναφέρθηκαν προέρχονται από παλαιότερες μελέτες ή μελέτες μεθοδολογικά όχι τόσο ακριβείς [42]. Σήμερα θεωρείται ότι τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των κατηγοριών C₄₋₆ έχουν σημαντικά τροποποιηθεί τα τελευταία 10-20 χρόνια και ότι είναι πιθανό να ακολουθήσουν και άλλες αλλαγές. Υπάρχουν πολλά δεδομένα που στηρίζουν αυτή την άποψη: Έχει βρεθεί ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της συχνότητας της ΧΦΔ, οπότε η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης είναι πολύ πιθανό να αυξάνει τον αριθμό των C₄₋₆ περιπτώσεων [45], ενώ αντίθετα οι βελτιώσεις των μέτρων πρόληψης και θεραπείας της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αναμένεται ότι θα μειώσουν τον αριθμό των ασθενών που θα εμφανίσουν τις σοβαρότερες εκδηλώσεις του μεταθρομβωτικού συνδρόμου.

Όλα τα στοιχεία και οι ιδιαιτερότητες που παρατέθηκαν για τις κατηγορίες C₄₋₆ της CEAP ταξινόμησης έχουν οδηγήσει μερικούς

σύγχρονους ερευνητές [42] να τις προτείνουν ως μια ξεχωριστή ομάδα ΧΦΑ κάτω από τον τίτλο “δερματικές αλλοιώσεις της ΧΦΑ” με επιμέρους θεωρήσεις για:

α) Την κατηγορία C₄, ως ένα φλεβικό έλκος που δεν έχει ακόμη εξελιχθεί αλλά που είναι λιγότερο ή περισσότερο πιθανό να εμφανισθεί μετά από ένα τοπικό τραυματισμό ή δήγμα εντόμου,

β) Την κατηγορία C₆ ως ένα φλεβικό έλκος που είναι πολύ πιθανό να θεραπευθεί με την κατάλληλη θεραπεία, που θα αποβλέπει πρωταρχικά στη μείωση της φλεβικής υπέρτασης κατά τη βάδιση (AVH), και

γ) Την κατηγορία C₅, ως επουλωμένο φλεβικό έλκος που μπορεί κάλλιστα να υποτροπιάσει, εκτός εάν η θεραπεία μείωσης της φλεβικής υπέρτασης κατά τη βάδιση συνεχισθεί.

Σε πολλές μελέτες έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως ιντερλευκίνες, νεκρωτικοί παράγοντες όγκου (TNF), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, στο περιβάλλον των φλεβικών ελκών. Οι φλεγμονώδεις αυτοί παράγοντες δεν είναι διαπιστωμένο εάν αποτελούν την αιτία της ιστικής βλάβης ή είναι δείκτες της επουλωτικής διεργασίας ή ακόμη εάν είναι μία ασυνήθης επιπλοκή των δερματικών βλαβών της ΧΦΔ που συνδυάζεται με μικροβιακή επιμόλυνση [46,47].

Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτή η άποψη ότι όσο πιο χρόνιο είναι ένα φλεβικό έλκος τόσο πιο δύσκολο είναι να επουλωθεί και να παραμείνει επουλωμένο. Το ερώτημα όμως το οποίο παραμένει είναι εάν αυτά τα δυσχερώς επουλούμενα φλεβικά έλκη είναι εξ αρχής “διαφορετικά” ή εάν αυτή η “διαφορετικότητα” προκύπτει με την πάροδο του χρόνου [42].

Είναι επίσης σήμερα ευρέως αποδεκτό ότι η επούλωση των χρόνιων ελκών επηρεάζεται από πολλούς διαφορετικούς

μηχανισμούς που υπεισέρχονται σε διαφορετικές φάσεις της επουλωτικής διεργασίας. Αυτό το στοιχείο ερμηνεύει και το γεγονός ότι έχουν διατυπωθεί πολλές υποθέσεις ερμηνείας των παραπάνω μηχανισμών. Στο κεφάλαιο 2 του παρόντος έχει τονιστεί ιδιαίτερα ο ρόλος της **“χρόνιας φλεγμονής”** στις δερματικές βλάβες της ΧΦΑ γενικά. Εδώ τονίζεται ιδιαίτερα για τα ανθεκτικά στην επούλωση φλεβικά έλκη ότι η πρόωρη γήρανση των ινοβλαστών, ως αποτέλεσμα του stress της χρονίζουσας και μη υποχωρούσας φλεγμονής, επηρεάζει με τη σειρά της το σχηματισμό του εκ συνδετικού ιστού σκελετού πάνω στον οποίο στηρίζεται η επούλωση του έλκους [48] . **Η συσσώρευση πρόωρα γηρασμένων ινοβλαστών σε ποσοστό άνω του 15% σε χρόνια φλεβικό έλκος αποτελεί ένδειξη “δυσχέρειας” στην επούλωση.** Η αναλογία επομένως των πρόωρα γηρασμένων προς τους μη γηρασμένους ινοβλάστες αποτελεί καθοριστικό παράγοντα πρόβλεψης της θεραπευτικής απόκρισης. Επιπλέον, θεραπευτικές παρεμβάσεις που τροποποιούν την αναλογία των πρόωρα γηρασμένων προς τους μη γηρασμένους ινοβλάστες υπέρ των δευτέρων θα πρέπει να βελτιώνουν τα ποσοστά επούλωσης των ελκών. Εναρμονισμένη στο πνεύμα αυτό υπήρξε η προσπάθεια ενίσχυσης της επουλωτικής διεργασίας με την εφαρμογή βιοτεχνολογικά παρασκευασμένων υποκατάστατων του δέρματος. Από τα υποκατάστατα αυτά εισχωρούν στο χρόνια έλκος μη γηρασμένοι πρόωρα ινοβλάστες, οι οποίοι απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες που αναστρέφουν την αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα του εξιδρώματος του χρόνιου έλκους. Εν τούτοις, παρά την υπέρογκη δαπάνη που απαιτήθηκε, το εγχείρημα αυτό δεν στέφθηκε από επιτυχία που να δικαιολογεί την εφαρμογή των υποκατάστατων δέρματος στην καθημερινή κλινική πράξη [42] .

Ένας άλλος παράγοντας που έχει συγκεντρώσει την προσοχή των ερευνητών είναι η **αδυναμία επιθηλιοποίησης των ελκών** παρά την καλή αιμάτωση του ουλώδους ιστού στην κοίτη του έλκους. Σε βιοψίες από τα όρια μη επουλωμένων ελκών αποκαλύπτεται συχνά μία υπερκερατωσική επιδερμίδα με αυξημένο πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ μιας ατελούς ενεργοποίησης και διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων.

Στο ίδιο πλαίσιο με τις παραπάνω κλινικές και ιστοπαθολογικές εικόνες, εντάσσεται και η ανώμαλη έκφραση των πρωίμων (κερατίνες K_1/K_{10}) και των υστερόχρονων (fragmin, involucrin και transglutaminase 1) δεικτών διαφοροποίησης και ενεργοποίησης (K_6 , K_{16} , K_{17}), όπως και η απορρύθμιση των συστατικών των μεσοκυτταρίων συνδέσεων [49].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (REGENERATIVE MEDICINE) ΣΤΑ ΦΛΕΒΙΚΑ ΕΛΚΗ

Ο όρος “Αναγεννητική Ιατρική” (A.I.) αναφέρεται σε ένα καθημερινά επεκτεινόμενο, νέο πεδίο, της βιοϊατρικής έρευνας, που στοχεύει στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών που συμβάλλουν στην αποκατάσταση, την αναγέννηση και την αντικατάσταση νοσούντων ή προσβεβλημένων κυττάρων, ιστών και οργάνων. Το πεδίο αυτό συνδυάζει πολλές τεχνολογικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση διαλυτών μορίων, βιολογικών υλικών, μηχανικής των ιστών, γονιδιακής θεραπείας, μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων και “επαναπρογραμματισμό” κυττάρων και ιστών [50].

Το δέρμα, λόγω εύκολης προσπέλασής του, αποτελεί πολύ ελκυστικό όργανο-μοντέλο, για την A.I. Υπό την έννοια αυτή, ένας

από τους κύριους θεραπευτικούς στόχους της Α.Ι. στην κλινική δερματολογία είναι τα χρόνια φλεβικά έλκη [50].

Οι μέχρι σήμερα απόπειρες της Α.Ι. στην αντιμετώπιση των χρόνιων φλεβικών ελκών μπορούν να ομαδοποιηθούν στις **ακόλουθες κατηγορίες:**

4.1.1.Βιολογικά υλικά ως υποκατάστατα του δέρματος.

Τα βιολογικά υλικά είναι ακυτταρικές φυσιολογικές ή συνθετικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία “σκελετού” των υποκατάστατων του δέρματος στην κλινική πράξη.

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των φλεβικών ελκών έχουν σημειωθεί με τη χρήση ακυτταρικού δικτύου κολλαγόνου από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα του εντέρου χοίρου. Επισημαίνεται όμως στις περιπτώσεις αυτές ο κίνδυνος μετάδοσης νόσου prion και ρετροϊών του χοίρου. Οι παραπάνω κίνδυνοι πρέπει να λαμβάνονται υπ’ όψιν σε όλες τις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται βιολογικό υλικό προερχόμενο από διαφορετικό είδος του ζωικού βασιλείου (ξενομόσχευμα) [51].

4.1.2. Κυτταρικά υποκατάστατα δέρματος

Με βάση τα δερματικά στοιχεία που υποκαθιστούν, τα κυτταρικά υποκατάστατα δέρματος διακρίνονται σε επιδερμικά, δερματικά και σύνθετα.

α. Επιδερμικά: Είναι μοσχεύματα που αποτελούνται από in vitro διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα τα οποία σχηματίζουν ένα στιβαδωτό επιδερμικό στρώμα. Μπορούν να συνδυασθούν με άλλα βιοσυμβατά υποστρώματα (βόειο κολλαγόνο, υαλουρονικό οξύ), ακυτταρικά φυσιολογικά ανθρώπεια ή χοίρεια υλικά, nylon ή “γάζες” πολυγαλακτίνης. Η κλινική όμως έκβαση των επιδερμικών

μοσχευμάτων δεν είναι πάντα ικανοποιητική, γεγονός που αποδίδεται στην απουσία δερματικού συστατικού και επαρκούς στήριξης από τα κερατινοκύτταρα [52,53].

β. Δερματικά: Τα δερματικά υποκατάστατα, ως αποτέλεσμα μηχανικής επεξεργασίας των ιστών, αναπτύσσονται με μία απλή καλλιέργεια αυτόλογων επιδερμικών φύλλων ή με μία περίπλοκη διαδικασία δύο δερματικών στρωμάτων. Ο σκελετός που στηρίζει τα κυτταρικά στοιχεία αποτελείται κυρίως από βιοσυμβατά ή βιοδιασπώμενα υλικά, όπως το πολυγλυκολικό οξύ ή η πολυγλακτίνη. Σε κλινικές μελέτες εφαρμογής των παραπάνω μοσχευμάτων σε φλεβικά έλκη σε συνδυασμό με θεραπεία συμπίεσης επί των ελκών τα αποτελέσματα στην ομάδα του συνδυασμού των δύο θεραπευτικών σκελών (μόσχευμα + συμπίεση) ήταν υπέρτερα σε σχέση με την ομάδα συμπίεσης μόνο των ελκών [54].

γ. Σύνθετα: Τα σύνθετα υποκατάστατα χαρακτηρίζονται από την παρουσία επιδερμικών κυττάρων που αναπτύσσονται σε υπόστρωμα δερματικού υποκατάστατου που περιέχει ινοβλάστες. Τα μοσχεύματα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε χρόνια έλκη. Ένα σύνθετο υποκατάστατο τύπου αλλομοσχεύματος αποτελείται από δερμο-επιδερμικά στοιχεία που περιέχουν κερατινοκύτταρα καλλιέργειας και ένα δερματικό στρώμα ινοβλαστών πάνω σε μεσοκυττάριο ιστό που αποτελείται από τύπου 1 κολλαγόνο. Επειδή το υποκατάστατο αυτό δεν περιέχει κύτταρα με αντιγονική δράση, όπως κύτταρα Langerhans, δενδριτικά κύτταρα δέρματος, ενδοθηλιακά κύτταρα, μελανοκύτταρα ή φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα λευκοκύτταρα, θεωρείται ότι είναι ανοσολογικά αδρανές. Σε κλινικές μελέτες φλεβικών ελκών έδειξε ότι υπερέχει τόσο ως προς το ποσοστό επούλωσης των ελκών όσο και ως προς τον συντομότερο χρόνο επούλωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [55].

Μία πρόσφατη εξέλιξη, εναρμονισμένη στο πνεύμα των όσων έχουν προαναφερθεί, είναι η μελέτη της μεγαλομοριακής πρωτεΐνης φιμπρονεκτίνης (FN), η οποία πρωταγωνιστεί στο σχηματισμό του εξωκυτταρικού σκελετού (Extracellular Matrix – ECM) [35]. Η επίτευξη ενός ECM χωρίς αντιγονική δράση και χωρίς τους κινδύνους ενός ξενομοσχεύματος (prion, ρετροϊοί) είναι πρωταρχικής σημασίας για τη βιωσιμότητα των κάθε είδους υποκατάστατων του δέρματος που προαναφέρθηκαν. Οι πρόσφατες προσπάθειες αξιοποίησης της φιμπρονεκτίνης στον τομέα αυτόν δεν έχουν μέχρι στιγμής αποδώσει, αλλά προβλέπεται ότι θα συνεχιστούν [35].

4.1.3. Βλαστικά (stem) κύτταρα

Οι πρόσφατες πρόοδοι στις τεχνολογίες των βλαστικών κυττάρων έχουν επεκτείνει τις γνώσεις μας σχετικά με τη λειτουργία και τη σημασία των βλαστικών κυττάρων στην εξέλιξη και αναγέννηση των ιστών. Ιδιαίτερα στη δερματολογία εξελίξεις στο πεδίο της μηχανικής των ιστών έχουν οδηγήσει σε θεραπευτικές εφαρμογές που αφορούν και τα φλεβικά έλκη.

Τα επιδερμικά βλαστικά κύτταρα θα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για τη δημιουργία του επιδερμικού συστατικού του δέρματος, με την προσθήκη πιθανώς και μελανοκυτταρικών βλαστοκυττάρων. Για τη δημιουργία του δερματικού συστατικού με αγγείωση θα συνδυασθούν ενδοθηλιακά μεσεγχυματικά και νευρωνικά βλαστικά κύτταρα. Επιπλέον, η γονιδιακή μεταφορά στο επίπεδο του δέρματος από στοχευμένα βλαστικά κύτταρα θα αποτελέσει ουσιώδη παράγοντα επιτυχούς γονιδιακής θεραπείας στις περιπτώσεις αυτές [50].

4.1.4 Συνδυασμός μηχανικής των ιστών, αναγεννητικής ιατρικής και τοποθέτησης βιοτεχνολογικής βαλβίδας

Μια πρόσφατη απόπειρα αντιμετώπισης των σοβαρών μορφών των ΧΦΔ και των επιπλοκών τους συνδυάζει μεθόδους της μηχανικής των ιστών, αναγεννητικής ιατρικής και ενδοαυλικής τοποθέτησης βιοτεχνολογικής βαλβίδας. Στο παρελθόν παρεμφερείς προσπάθειες δεν είχαν στεφθεί από επιτυχία. Στην πιο πρόσφατη προσπάθεια [56] χρησιμοποιήθηκε βόειο ινωδογόνο, δερματικοί ινοβλάστες προβάτου, θρομβίνη και χλωριούχο ασβέστιο για την παρασκευή ενός αρχικού "βιολογικού" σωλήνα. Από τον σωλήνα αυτόν στη συνέχεια, σχηματίζεται με μεθόδους μηχανικής των ιστών και βιοτεχνολογίας βαλβίδα, η οποία αρχικά δοκιμάζεται *in vitro* ως προς την επάρκειά της και την αντοχή της σε ενδοαυλικές πιέσεις. Ακολουθεί *in vivo* δοκιμασία με διαφλέβια τοποθέτηση της βαλβίδας στον δότη των υλικών παρασκευής της βαλβίδας (πρόβατο στην περίπτωση της μελέτης). Τα αρχικά αποτελέσματα της απόπειρας αυτής υπήρξαν ενθαρρυντικά και δείχνουν έναν νέο δρόμο "ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής" στην αντιμετώπιση της φλεβικής ανεπάρκειας. Οι μέχρι σήμερα προσπάθειες, κυρίως της καρδιοχειρουργικής, στηρίχθηκαν στην αντικατάσταση βαλβίδων με βιοτεχνικά επεξεργασμένα ξενομοσχεύματα [56]. Η προσπάθεια που περιγράφηκε, πιο πάνω, στηρίζεται στην "εξατομικευμένη" κατασκευή βαλβίδας με βασικά υλικά του δότη, ο οποίος θα είναι και ο μελλοντικός λήπτης της βαλβίδας. Με τον τρόπο αυτόν παρακάμπτονται όλα τα προβλήματα βιοσυμβατότητας του υλικού της βαλβίδας και των κινδύνων ενός ξενομοσχεύματος (*priion*, *ρετροϊοί*).

Συμπερασματικά, οι δερματολογικές εφαρμογές της "Αναγεννητικής Ιατρικής", οι οποίες αφορούν και τα φλεβικά έλκη εμφανίζουν διαρκώς αυξανόμενη δυναμική, η οποία στο μέλλον θα

ενισχυθεί από την πολυπαραγοντική επιστημονική έρευνα της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων, της επιστήμης των βιολογικών υλικών, της γονιδιακής θεραπείας και της μηχανικής των ιστών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα έρευνα είχε ως σκοπό τη μελέτη των δερματικών αλλοιώσεων της ΧΦΑ (διαβαθμίσεις C₄ – C₆ κατά CEAP) και τη διερεύνηση των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στην εμφάνιση αυτών.

Πιο αναλυτικά επιχειρήθηκε η διερεύνηση των σοβαρών μορφολογικών διαταραχών του δέρματος (άτονα έλκη) στις προσβεβλημένες περιοχές του κατώτερου τριτημορίου της κνήμης και του σύστοιχου έσω σφυρού, έχοντας ως σύγκριση τον σύστοιχο μηρό σε ασθενείς με τεκμηριωμένα χρόνια φλεβική νόσο. Έγινε προσπάθεια επίσης να αναλυθεί η σχέση μεταξύ των μορφολογικών διαταραχών σε μακροσκοπικό (άτονα έλκη: ενεργά, επουλωμένα, υποτροπιάζοντα, επαπειλούμενα–C₄) και μικροσκοπικό επίπεδο (υπερπλασία, υπερκεράτωση, αγγειοβριθής ιστός, φλεγμονώδες διήθημα, ίνωση, εναπόθεση αιμοσιδηρίνης) με εκείνες της μακροκυκλοφορίας (θρομβωτική απόφραξη, παλινδρόμηση αίματος, βαλβιδική ανεπάρκεια επιπολής, εν τω βάθει ή διατιτράινουσών φλεβών) καθώς και να αποτυπωθεί η κατανομή των διαφόρων κυτταρικών και φλεγμονωδών στοιχείων στο τοπικό ιστικό περιβάλλον με ιστολογική/μορφολογική, ιστοχημική και ανοσοϊστοχημική μελέτη, όπως αναλύεται στη συνέχεια.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1.1 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Το υλικό των ασθενών της μελέτης προήλθε από τους εξεταζόμενους στο Εξωτερικό Ιατρείο της Αγγειοχειρουργικής Μονάδας του ΠΓΝΙ, όπως επίσης από τους νοσηλευόμενους στη Χειρουργική Κλινική και την Αγγειοχειρουργική Μονάδα της Χειρουργικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά την περίοδο 2011- 2015.

6.1.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη έχουν περιληφθεί ασθενείς με ΧΦΑ των διαβαθμίσεων C₃-C₆ κατά CEAP. Η τεκμηρίωση της ΧΦΑ, πέραν της κλινικής εκτίμησης με βάση το ιστορικό και την ταξινόμηση κατά CEAP, βασίστηκε και στην εκτέλεση υπερηχογραφήματος και αιμοδυναμικής μελέτης με έγχρωμο duplex υπερηχογράφημα των κάτω άκρων, προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή μη (για την ομάδα ελέγχου) παλινδρόμησης (reflux) ή απόφραξης ή αμφοτέρων.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνια καρδιακή, αναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια, όπως επίσης και ασθενείς με δερματικά νοσήματα ή φλεγμονώδεις παθήσεις, λεμφοίδημα, αρτηριακές παθήσεις και τέλος ασθενείς με χρόνια λήψη στεροειδών.

6.1.3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στο πρωτόκολλο συμμετείχαν 22 γυναίκες και 8 άνδρες με μέση ηλικία 55,13 έτη και τυπική απόκλιση 11,90. Στο 53,33% των συμμετεχόντων δεν υπήρχε παθολογικό ιστορικό. Στο υπόλοιπο 46,67% βρέθηκε ΧΑΠ (6,67%), υπερλιπιδαιμία (16,67 %), σακχαρώδης διαβήτης (3,33%), αρτηριακή υπέρταση (36,67%), ενώ σε ποσοστό 3,33% οι ασθενείς ήταν καπνιστές (Πίνακας 5).

		C3,C4a and C4b		CEAP C5		C6		P-values
		N	%	N	%	N	%	
Φύλο	Γυναίκα	10	58,82%	7	100,00%	5	83,33%	0,105*
	Άνδρας	7	41,18%	0	0,00%	1	16,67%	
ΧΑΠ	ΌΧΙ	17	100,00%	6	85,71%	5	83,33%	0,183*
	ΝΑΙ	0	0,00%	1	14,29%	1	16,67%	
ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	ΌΧΙ	16	94,12%	7	100,00%	6	100,00%	1,000*
	ΝΑΙ	1	5,88%	0	0,00%	0	0,00%	
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	ΌΧΙ	13	76,47%	6	85,71%	6	100,00%	0,684*
	ΝΑΙ	4	23,53%	1	14,29%	0	0,00%	
ΣΔ	ΌΧΙ	17	100,00%	6	85,71%	6	100,00%	0,433*
	ΝΑΙ	0	0,00%	1	14,29%	0	0,00%	
ΑΥ	ΌΧΙ	13	76,47%	2	28,57%	4	66,67%	0,098*
	ΝΑΙ	4	23,53%	5	71,43%	2	33,33%	
Παθολογικό	ΌΧΙ	11	64,71%	2	28,57%	3	50,00%	0,291*
	ΝΑΙ	6	35,29%	5	71,43%	3	50,00%	
REFLUX	Θετικό	14	82,35%	7	100,00%	5	83,33%	0,622*
	Αρνητικό	3	17,65%	0	0,00%	1	16,67%	
OCL	Θετικό	0	0,00%	2	28,57%	0	0,00%	0,086*
	Αρνητικό	17	100,00%	5	71,43%	6	100,00%	

Πίνακας 5. Περιγραφικά χαρακτηριστικά ανάλογα με το CEAP

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

7.1.1 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΒΙΟΨΙΑΣ

Από όλους τους ασθενείς και μάρτυρες λήφθηκαν, μετά από ε-νημέρωση και γραπτή συγκατάθεση, βιοψίες δέρματος με τοπική αναισθησία (λιδοκαΐνη 1%) με ειδικό κυκλικό διατρητικό εργαλείο (punch) διαμέτρου 4mm και 5mm. Το δερματικό χάσμα της βιοψίας αποκαταστάθηκε με μη απορροφήσιμη ραφή n° 3/0, η οποία αφαιρέθηκε μετά μία εβδομάδα στο Εξωτερικό Ιατρείο της Αγγειοχειρουργικής Μονάδας.

Από κάθε ασθενή λήφθηκαν τρεις βιοψίες: μία από τη δερματική αλλοίωση ή άμεσα παρακείμενα προς αυτή, όταν υπήρχε έλκος, μία δεύτερη σε απόσταση 10 cm από τη βλάβη, και μία από τον σύστοιχο μηρό, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας.

Όλα τα δείγματα μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΰδης και εγκλείσθηκαν σε κύβους παραφίνης, από τους οποίους παρασκευάσθηκαν ιστολογικές τομές πάχους 3mm. Μία ιστολογική τομή χρωματίστηκε με αιματοξυλίνη – ηωσίνη (H-E), η οποία χρησιμοποιήθηκε για την ιστολογική/μορφολογική εκτίμηση και οι υπόλοιπες ιστολογικές τομές προωθήθηκαν για ιστοχημική και ανοσοϊστοχημική μελέτη.

7.2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ / ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η μορφολογική εκτίμηση πραγματοποιήθηκε στις ιστολογικές τομές H/E με διοφθάλμιο οπτικό μικροσκόπιο πολλαπλής συμπαρατήρησης. Σε κάθε περίπτωση καταγράφηκαν οι εξής παράμετροι: αλλοιώσεις της επιδερμίδας όπως ατροφία, υπερπλασία ή/και υπερκεράτωση ενώ στο χόριο εκτιμήθηκαν η παρουσία ή μη αγγειοβριθούς κοκκιώδους ιστού, φλεγμονώδους διηθήματος, ίνωσης και εναποθέσεων αιμοσιδηρίνης (εξωκυττάρια ή/και ενδοκυττάρια εντός μακροφάγων).

7.3 ΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Κατόπιν εφαρμογής ειδικών ιστοχημικών χρώσεων Giemsa και σιδήρου (εμπορικά διαθέσιμα kits) καταγράφηκε ο αριθμός των μαστοκυττάρων που συμμετείχε στο φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα και αναδείχθηκαν οι εξωκυττάρια ή/και ενδοκυττάρια (εντός μακροφάγων) εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης, αντίστοιχα. Επιπλέον, με την ιστοχημική χρώση τριχρωμική Masson (εμπορικό διαθέσιμο kit) προσδιορίστηκε ο βαθμός της ίνωσης.

7.4 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη περιέλαβε την αξιολόγηση της έκφρασης δεικτών για τις κερατίνες 7, 15 και 19 στα επιθηλιακά κύτταρα της επιδερμίδας και στους θυλάκους των τριχών. Τα πρωτογενή αντισώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, η πηγή, ο κλώνος και η αραίωσή τους παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Αντίσωμα	Πηγή	Κλώνος	Αραίωση
anti-cytokeratin 7	Dako, CA, USA	OVTL12/30	1:50
anti-cytokeratin 15	Abcam, USA	KRT15/2103R	1:50
anti-cytokeratin 19	Biogenics, USA	BCK108	1:50

Πίνακας 6. Αντισώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, πηγή προέλευσης, κλώνος και αραίωση

7.4.1 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ – ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ

Εφαρμόστηκε η ανοσοϊστοχημική τεχνική στρεπταβιδίνης-αβιδίνης-βιοτίνης (LSAB) με τη χρήση ημιαυτοποιημένου μηχανήματος DAKO Autostainer Link 48. Σε όλες τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις συμπεριλήφθηκαν θετικοί μάρτυρες (σύμφωνα με τις συστάσεις των κατασκευαστικών εταιρειών των αντισωμάτων) και αρνητικοί μάρτυρες (παράλειψη της προσθήκης του πρωτογενούς αντισώματος).

Τα βασικά στάδια της ανοσοϊστοχημικής μεθοδολογίας είναι τα κάτωθι:

1.Αποπαραφίνωση – ενυδάτωση: Τα πλακίδια με τις ιστολογικές τομές παραφίνης τοποθετήθηκαν σε κλίβανο θερμοκρασίας 60 °C για 18 ώρες. Ακολούθησε προθέρμανση διαλύματος ξυλόλης για 30' σε κλίβανο, σε θερμοκρασία 60 °C. Στη συνέχεια τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα ξυλόλης και τοποθετήθηκαν σε κλίβανο για 20' σε θερμοκρασία 60 °C. Κατόπιν εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα ξυλόλης για 10' σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε η εμβάπτιση τους για 30' Χ2 διαδοχικά σε κατιόντα οينوπνεύματα (100%, 96%) και τέλος σε απεσταγμένο νερό.

2.Αποκάλυψη του αντιγόνου: Πραγματοποιήθηκε έκπλυση των πλακιδίων με νερό βρύσης Χ3. Ακολούθησε προθέρμανση διαλύματος κιτρικού οξέος 10% (630 ml απεσταγμένο νερό και 70 ml κιτρικό οξύ, Buffer for Antigen Retrieval) σε φούρνο μικροκυμάτων για 3'. Στη συνέχεια τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν στο παραπάνω διάλυμα. Εφαρμόστηκαν 2 κύκλοι θέρμανσης εντός φούρνου μικροκυμάτων σε ισχύ 300 Watt επί 15' για κάθε κύκλο. Το διάλυμα με τα πλακίδια παρέμεινε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 10' και ακολούθησε έκπλυση σε απεσταγμένο νερό Χ2.

3. Εξουδετέρωση ενδογενούς υπεροξειδάσης: Προετοιμάστηκε διάλυμα εξουδετέρωσης της ενδογενούς υπεροξειδάσης (500 μl H₂O₂ 30% και 50 ml μεθανόλη). Τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν στο διάλυμα για 30' και τοποθετήθηκαν σε αναδευτήρα (εναλλακτικά, ενστάλαξη 2-3 σταγόνων από το Hydrogen Peroxide Block που παρέχεται έτοιμο στο kit, και επώαση για 15').

4. Προεπώαση: Ακολούθησε έκπλυση των πλακιδίων με απεσταγμένο νερό Χ3 και με διάλυμα TBS για 5' (TBS: Tris Buffer Solution, 20 g NaCl, 1.5 g Tris σε 2.5 lt dH₂O και pH 7.6). Στη συνέχεια ακολούθησε ενστάλαξη 2-3 σταγονιδίων Ultra V Block από το kit και τα πλακίδια επωάστηκαν για 5' σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να αποφευχθεί η μη ειδική χρώση (δέσμευση μη ειδικών αντιγονικών επιτόπων ιστού).

5.Επώαση με το πρωτογενές αντίσωμα: Πραγματοποιήθηκε έκπλυση των πλακιδίων σε TBS για 5', ακολούθησε ενστάλαξη του πρωτογενούς αντισώματος με την ενδεδειγμένη αραίωση. Το χρονικό διάστημα επώασης καθορίστηκε από το πρωτόκολλο κάθε αντισώματος και κυμάνθηκε από ώρες μέχρι ολονύκτια επώαση.

6.Επώαση με το δευτερογενές αντίσωμα: Πραγματοποιήθηκε έκπλυση των πλακιδίων με διάλυμα TBS για 10' και στη συνέχεια επώαση με το δευτερογενές αντίσωμα (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, Envision Kit, έτοιμο προς χρήση) για 30'. Ακολούθησε έκπλυση των πλακιδίων σε TBS για 10'. Στη συνέχεια προστέθηκε το ABC Complex/HRP (στρεπταβιδίνη συνδεδεμένη με το σύμπλοκο αβιδίνη -βιοτίνη-υπεροξειδάση) και ακολούθησε επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Πραγματοποιήθηκε έκπλυση σε TBS για 5' Χ2.

7.Προσθήκη χρωμογόνων: Για την προετοιμασία του χρωμογόνου αναμίχθηκαν 20 ml DAB (3,3 τετραχλωρική διαμινοβενζιδίνη) σε 1 ml από το αντίστοιχο Buffer. Τοποθετήθηκε διάλυμα χρωμογόνου (DAB 0.1% W/V) στις ιστολογικές τομές για 3'. Ακολούθησε έκπλυση σε απεσταγμένο νερό για 10' και χρώση με αιματοξυλίνη 10% (προσθήκη 10 ml αιματοξυλίνης 100% σε 90 ml

απεσταγμένου νερού) για 2'. Τέλος, οι ιστολογικές τομές ξεπλύθηκαν σε νερό βρύσης για 1'.

8.Αφυδάτωση των ιστών: Τέλος, τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν σε ανιόντα οινόπνεύματα (96%, 96%, 100%, 100%) και ξυλόλη. Η διαδικασία ολοκληρώθηκε με την επικάλυψη των ιστολογικών τομών με καλυπτρίδες.

9.Μικροσκόπηση και αξιολόγηση των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων στο οπτικό μικροσκόπιο.

7.5 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ, ΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ, ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

7.5.1 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η μορφολογική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε στις ιστολογικές τομές Η/Ε και σε κάθε περίπτωση καταγράφηκε με ημιποσοτικό τρόπο η βαρύτητα των αλλοιώσεων: υπερπλασία και υπερκεράτωση της επιδερμίδας, παρουσία αγγειοβριθούς κοκκιώδους ιστού, φλεγμονής, ίνωσης και εναποθέσεων αιμοσιδηρίνης στο χόριο. Η εκτίμηση του βαθμού της ίνωσης και των εναποθέσεων αιμοσιδηρίνης προσδιορίστηκε και κατόπιν αξιολόγησης των ιστοχημικών χρώσεων τριχρωμικής Masson και σιδήρου, αντίστοιχα. Ο προσδιορισμός της βαρύτητας των αλλοιώσεων καταγράφηκε ημιποσοτικά, σε τριβάθμια κλίμακα: 1+, 2+, 3+, όπου 1+=ήπια, 2+=μέτρια και 3+=ικανή (Πίνακας 7).

	Ιστολογικές παράμετροι	Βαρύτητα
1.	Ατροφία	0=απούσα, 1+=ήπια, 2+=μέτρια, 3+=ικανή
2.	Υπερπλασία	0=απούσα, 1+=ήπια, 2+=μέτρια, 3+=ικανή
3.	Υπερκεράτωση	0=απούσα, 1+=ήπια, 2+=μέτρια, 3+=ικανή
4.	Αγγειοβριθής ιστός	0=απών, 1+=ήπιος, 2+=μέτριος, 3+=ικανός
5.	Φλεγμονώδες διήθημα	0=απόν, 1+=ήπιο, 2+=μέτριο, 3+=ικανό
6.	Ίνωση	0=απούσα, 1+=ήπια, 2+=μέτρια, 3+=ικανή
7.	Εναπόθεση αιμοσιδηρίνης	0=απούσα, 1+=ήπια, 2+=μέτρια, 3+=ικανή

Πίνακας 7. Παράμετροι ιστολογικής αξιολόγησης

Κατόπιν αξιολόγησης των ιστοχημικών χρώσεων Giemsa καταγράφηκε ο απόλυτος αριθμός των μαστοκυττάρων που συμμετείχε στο φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα του χορίου ανά οπτικό πεδίο μεγάλης μεγέθυνσης (high power field, HPF), σε συνολικά μετρηθέντα 5-10 HPF ανά περίπτωση, και εν συνεχεία καταγράφηκε ο μέσος όρος του αριθμού τους ανά περίπτωση.

7.5.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΧΡΩΣΕΩΝ

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των κερατινών 7,15 και 19 εκτιμήθηκε στα επιθηλιακά κύτταρα της επιδερμίδας και των τριχοθυλάκων. Ως θετική έκφραση θεωρήθηκε η παρουσία κυτταρικής μεμβρανικής ανοσοχρώσης και σε κάθε περίπτωση υπολογίστηκε και καταγράφηκε το επί τοις εκατό (%) ποσοστό των θετικών επιθηλιακών κυττάρων, ανεξαρτήτως του βαθμού έντασης χρωστικής αντίδρασης (Πίνακας 8).

Στον Πίνακα 8 αναλύεται η τυποποίηση των βασικών παραμέτρων του υλικού των ασθενών (Φύλο, Ιστορικό), του σταδίου CEAP, της ιστολογικής εξέτασης (H/E), της ιστοχημικής εξέτασης (Masson, Giemsa, Fe) και της ανοσοϊστοχημικής εξέτασης (Ker 7, Ker 15, Ker 19).

	ΒΙΟΨΙΕΣ		MASSON
1	Βλάβη	0	ΚΦ
2	ΙΟ εκ	1	ΙΝΩΣΗ +
3	Μάρτυρας	2	ΙΝΩΣΗ ++
		3	ΙΝΩΣΗ +++
	ΦΥΛΟ		
1	Γυναίκα		GIEMSA
2	Άντρας	0	ΚΦ
		1	MAST CELLS <5
	ΙΣΤΟΡΙΚΟ	2	MAST CELLS 5-10
0	ΚΦ	3	MAST CELLS 10-15
1	ΑΥ	4	MAST CELLS 15-20
2	ΣΔ	5	MAST CELLS 20-28
3	ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ		
4	ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ		FE
5	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	0	-
6	ΧΑΠ	1	+
		2	++
	CEAP	3	+++
0	C3		
1	C4a		KER 7
2	C4b	0	-
3	C5	1	BASAL
4	C6	2	PARABASAL
		3	FOLLICLES
	US		
1	ΘΕΤΙΚΟ		KER 15
2	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	0	-
		1	BASAL
	HE	2	PARABASAL
0	ΚΦ	3	FOLLICLES
1	ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ		
2	ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ		KER 19
3	ΑΓΓΕΙΟΒΡΙΘΕΙΑ	0	-
4	ΦΛΕΓΜΟΝΗ	1	BASAL
5	ΑΤΡΟΦΙΑ	2	PARABASAL
6	ΑΠΟΠΛΑΤΥΝΣΗ	3	FOLLICLES
7	ΠΑΡΑΚΕΡΑΤΩΣΗ		

Πίνακας 8. Ανάλυση τυποποίησης βασικών παραμέτρων μελέτης στο υλικό των ασθενών μας

7.6 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η εισαγωγή της τεχνικής των υπερήχων (Doppler ultrasound) στη μελέτη των αγγειακών παθήσεων έχει επηρεάσει δραματικά τη διάγνωση και θεραπεία της ΧΦΑ, αφού παρέχει τη δυνατότητα ταχείας, αναίμακτης και ανώδυνης διάγνωσης της θρομβωτικής απόφραξης των φλεβών, η οποία διαταράσσει τη φυσιολογική φλεβική ροή. Ο συνδυασμός των υπερήχων με έγχρωμη απεικόνιση (Colour flow imaging) κατέστησε ευκολότερη τη διάγνωση και την εντόπιση της βαλβιδικής ανεπάρκειας των επιπολής και των εν τω βάθει φλεβών, της ανεπάρκειας των διατιτράινουσών φλεβών, και των αιμοδυναμικών διαταραχών που συνεπάγονται αυτές [57].

Στην παρούσα εργασία όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι, με κλινικά κριτήρια, είχαν φλεβική νόσο, εξετάσθηκαν με υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων και αιμοδυναμική μελέτη με έγχρωμο

Doppler. Η εξέταση έγινε με συσκευές General Electric LOGIQ 9 και Acuson 128 XP. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης ο ασθενής ήταν σε ύπτια κατάκλιση ενώ κατά την εξέταση των ιγνυακών φλεβών άλλαζε θέση σε πρηνή κατάκλιση με ελαφρά κάμψη του γόνατος. Αρχικά ο εξεταζόμενος ανέπνεε κανονικά, αλλά κατά τη δοκιμασία Valsava έπαιρνε βαθιές και βίαιες εισπνοές με κλειστή τη γλωττίδα, τη μύτη και το στόμα.

Η εξέταση περιλάμβανε τις φλέβες του επιπολής και του εν τω βάθει φλεβικού συστήματος, τη σαφηνομηριαία συμβολή και τις διατιτραίνουσες φλέβες άνω και κάτω του γόνατος. Η εξέταση των φλεβών διερευνούσε ειδικότερα την ύπαρξη διάτασης, βαλβιδικής ανεπάρκειας, θρόμβωσης, κισμών, και διαταραχών της αιματικής ροής. Ιδιαίτερη προσοχή δινόταν στην ύπαρξη ή όχι ανεπάρκειας στη σαφηνομηριαία συμβολή. Η ύπαρξη ή όχι ανεπάρκειας των διατιτραίνουσών φλεβών (Cockett στους Πίνακες αποτελεσμάτων), όπως επίσης η ύπαρξη ή μη παλινδρόμησης αίματος (Reflux στους Πίνακες) και θρομβωτικής απόφραξης των φλεβών (Occlusion στους Πίνακες) εξετάζονταν πάντοτε με ιδιαίτερη προσοχή [57,58].

7.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Για την περιγραφή των κατηγορικών μετρήσεων, όπως το φύλο και η παχυσαρκία, χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά, ενώ για την ηλικία μέση τιμή και τυπική απόκλιση.

Για την εξέταση των σχέσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας Pearson Chi Square και Fisher's exact test σε περίπτωση μη πλήρωσης των προϋποθέσεων του πρώτου (τα αντίστοιχα p-values συμβολίζονται με *).

Επιπλέον, σε περίπτωση εξαρτημένων κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος McNemar και εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος. Παράλληλα, οι διαφορές της ηλικίας αξιολογήθηκαν με το κριτήριο της ανάλυσης διακύμανσης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v26.0 και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις [59].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

8.1.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Προκειμένου τα αποτελέσματα των ιστολογικών εξετάσεων κάθε ασθενούς να είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών αλλά και σε συνδυασμό με τα ευρήματα των άλλων μεθόδων μελέτης του υλικού, έγινε τυποποίηση των ευρημάτων και του βαθμού σοβαρότητας κάθε παραμέτρου της μελέτης. Η παραπάνω τυποποίηση άλλωστε, ήταν επιβεβλημένη, προκειμένου να γίνει στατιστική ανάλυση των ευρημάτων της μελέτης.

Ο Πίνακας 9 περιλαμβάνει για κάθε ασθενή την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό, τη θέση βιοψίας (βλάβη, 10 cm από βλάβη, μηρός), και το στάδιο CEAP.

	ΒΛΟΨΕΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΙΣΤΟΡΙΚΟ	ΣΕΑΡ
ID1	1	70	1	1	2
ID1	2	70	1	1	2
ID1	3	70	1	1	2
ID2	1	51	1	0	1
ID2	2	51	1	0	1
ID2	3	51	1	0	1
ID3	1	55	1	0	4
ID3	2	55	1	0	4
ID3	3	55	1	0	4
ID4	1	70	2	1,3	1
ID4	2	70	2	1,3	1
ID4	3	70	2	1,3	1
ID5	1	37	2	0	4
ID5	2	37	2	0	4
ID5	3	37	2	0	4
ID6	1	50	1	0	1
ID6	2	50	1	0	1
ID6	3	50	1	0	1
ID7	1	48	2	4	2
ID7	2	48	2	4	2
ID7	3	48	2	4	2
ID8	1	40	1	3	1
ID8	2	40	1	3	1
ID8	3	40	1	3	1
ID9	1	45	1	0	0
ID9	2	45	1	0	0
ID9	3	45	1	0	0
ID10	1	43	1	0	3
ID10	2	43	1	0	3
ID10	3	43	1	0	3
ID11	1	55	1	1,5,6	4
ID11	2	55	1	1,5,6	4
ID11	3	55	1	1,5,6	4
ID12	1	50	1	1,3	2
ID12	2	50	1	1,3	2
ID12	3	50	1	1,3	2
ID13	1	34	1	0	0
ID13	2	34	1	0	0
ID13	3	34	1	0	0
ID14	1	59	1	0	3
ID14	2	59	1	0	3
ID14	3	59	1	0	3
ID15	1	55	1	1,5,6	3
ID15	2	55	1	1,5,6	3
ID15	3	55	1	1,5,6	3

ID16	1	76	1	1,3	0
ID16	2	76	1	1,3	0
ID16	3	76	1	1,3	0
ID17	1	63	2	0	1
ID17	2	63	2	0	1
ID17	3	63	2	0	1
ID18	1	65	2	0	1
ID18	2	65	2	0	1
ID18	3	65	2	0	1
ID19	1	62	2	0	2
ID19	2	62	2	0	2
ID19	3	62	2	0	2
ID20	1	63	1	1,2,3,5	3
ID20	2	63	1	1,2,3,5	3
ID20	3	63	1	1,2,3,5	3
ID21	1	62	1	1	3
ID21	2	62	1	1	3
ID21	3	62	1	1	3
ID22	1	57	1	5	4
ID22	2	57	1	5	4
ID22	3	57	1	5	4
ID23	1	39	1	0	2
ID23	2	39	1	0	2
ID23	3	39	1	0	2
ID24	1	80	1	0	4
ID24	2	80	1	0	4
ID24	3	80	1	0	4
ID25	1	62	1	1	3
ID25	2	62	1	1	3
ID25	3	62	1	1	3
ID26	1	68	1	1	4
ID26	2	68	1	1	4
ID26	3	68	1	1	4
ID27	1	59	2	0	2
ID27	2	59	2	0	2
ID27	3	59	2	0	2
ID28	1	38	1	0	0
ID28	2	38	1	0	0
ID28	3	38	1	0	0
ID29	1	44	2	0	0
ID29	2	44	2	0	0
ID29	3	44	2	0	0
ID30	1	54	1	1	3
ID30	2	54	1	1	3
ID30	3	54	1	1	3

Πίνακας 9. Πληροφορίες για κάθε ασθενή ως προς τη θέση βιοψίας, την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό και το στάδιο CEAP

Οι παράμετροι της ιστολογικής εξέτασης που προαναφέρθηκαν στην τυποποίηση του Πίνακα 8, περιλαμβάνονται αναλυτικά στον Πίνακα 10.

	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ						
	H/E	MASSON	GIEMSA	FE	KER 7	KER 15	KER 19
ID1	6	0	1	0	0	0	0
ID1	0	0	1	0	0	1-20%	0
ID1	0	0	2	0	0	1-30%	0
ID2	6	0	1	0	0	1-90%/3-70%	0
ID2	0	0	1	0	0	2-5% / 1-85% / 3-90%	0
ID2	0	0	2	0	3-2%	1-90% / 2-1% / 3-90%	3-1%
ID3	6.4	1	1	0	0	1-80%/2-40%	0
ID3	0	0	1	0	0	1-100%/2-30%/3-20%	0
ID3	0	0	1	0	0	1-90%/2-15%/3-50%	1-1%
ID4	1,2,3,7	1	3	3	0	1-60%/2-5%	0
ID3	0	0	1	0	0	1-95%	0
ID4	1	1	2	1	0	1-85%	0
ID5	1,2,3,7	1	4	3	0	1-80%/2-5%	0
ID5	0	0	1	2	0	1-90%/2-15%	0
ID5	0	0	1	0	0	1-90%/2-5%	0
ID6	2,3,4	1	2	1	0	1-80%	0
ID6	0	0	1	0	0	1-95%	0
ID6	0	0	1	0	0	1-70%/3-70%	0
ID7	1,3,4	3	2	2	0	1-80%/2-30%/3-50%	3-2%
ID7	4.3	1	5	1	3-1%	1-95%/2-20%/3-70%	0
ID7	0	1	2	0	0	1-90%/3-30%	0
ID8	3	2	4	1	0	1-70%/2-10%/3-10%	0
ID8	0	0	2	0	0	1-80%/2-15%	0
ID8	0	1	1	0	0	1-80%/2-5%/3-50%	3-10%
ID9	5.3	1	1	0	0	1-95%/2-5%	0
ID9	2.3	1	3	0	0	1-60%/3-60%	0
ID9	0	0	0	0	0	1-60%/3-60%	0
ID10	1,2,3,4	1	3	2	0	1-60%/2-30%	0
ID10	3	1	2	0	0	1-90%/2-5%	0
ID10	0	0	2	0	0	1-90%/2-5%	0
ID11	6,2,4,3	2	4	3	0	1-95%/3-50%	0
ID11	3.4	1	3	2	0	1-95%	0
ID11	2.6	0	1	0	0	1-80%/2-5%/3-90%	0
ID12	2.3	1	2	1	0	1-90%/2-10%	0
ID12	2	0	1	0	0	1-90%	0
ID12	2	0	1	0	0	1-90%	0
ID13	3,4,2	2	2	1	0	1-90%/3-50%	0
ID13	0	0	1	0	0	1-95%/2-10%/3-35%	0
ID13	0	0	1	0	0	1-95%/2-10%/3-35%	0
ID14	1,2,3,4	2	5	3	0	1-90%/2-5%/3-60%	0

ID14	1.2	1	3	1	0	1-90%	0
ID14	0	0	1	0	0	1-90%	0
ID15	1,2,3,4	2	4	1	0	1-80%/2-5%	0
ID15	1,2,3,4	0	4	1	0	1-80%/2-10%	0
ID15	2	1	1	0	1-2%	1-95%/2-10%/3-90%	3-7%
ID16	5	2	2	1	0	1-80%/3-70%	0
ID16	5	1	1	0	0	1-70%	0
ID16	2	0	2	0	0	1-95%/2-15%	0
ID17	5,3,4	1	3	1	0	1-90%/3-70%	3-5%
ID17	0	0	1	0	0	1-80%/2-5%	0
ID17	0	0	2	0	0	1-95%/3-80%	0
ID18	5	2	2	1	0	1-90%	0
ID18	5	1	1	0	0	1-90%/3-80%	0
ID18	0	1	1	0	0	1-90%/3-40%	0
ID19	2.3	1	3	1	0	1-90%	0
ID19	0	1	1	0	0	1-95%/3-70%	0
ID19	4	0	1	0	0	1-90%/3-55%	0
ID20	1,2,3,4	1	5	1	0	1-95%	0
ID20	2.3	0	5	0	0	1-90%	0
ID20	0	0	2	0	0	1-95%/2-5%	0
ID21	1,2,3,4	2	5	1	0	1-90%/2-15%	3-1%
ID21	1,2,3,4	1	3	0	0	1-90%/2-20%	0
ID21	0	0	2	0	0	1-60%/2-5%	0
ID22	1,2,3,4	1	2	1	0	1-15%	1-1%
ID22	3	0	2	0	0	1-60%/3-30%	0
ID22	0	0	2	0	0	1-60%	0
ID23	2,3,4	1	2	1	0	1-90%	0
ID23	0	0	1	0	0	1-95%/3-90%	0
ID23	0	0	1	0	0	1-90%/3-80%	0
ID24	1,2,3,4,7	0	1	0	0	1-65%/2-10%	1-1%
ID24	4	1	1	0	0	1-90%	0
ID24	0	0	2	0	0	1-70%	0
ID25	1,2,3,4	1	3	3	0	1-80%	0
ID25	1,3,4	0	1	1	0	1-90%	0
ID25	0	0	2	0	0	1-90%	0
ID26	2,3,4	1	2	1	0	1-95%	0
ID26	0	0	1	0	0	1-90%	0
ID26	0	0	1	0	0	1-85%	0
ID27	2,3,4	1	4	2	0	1-85%	0
ID27	4	0	1	0	0	1-80%	0
ID27	0	0	1	0	0	1-85%	0
ID28	1,2,3,4	2	5	3	0	1-90%	0
ID28	0	0	1	0	0	1-85%	0
ID28	0	0	1	0	0	1-85%	0
ID29	2,3,4	2	2	0	1-1%	1-80%	0
ID29	0	0	1	0	0	1-95%/2-30%	0

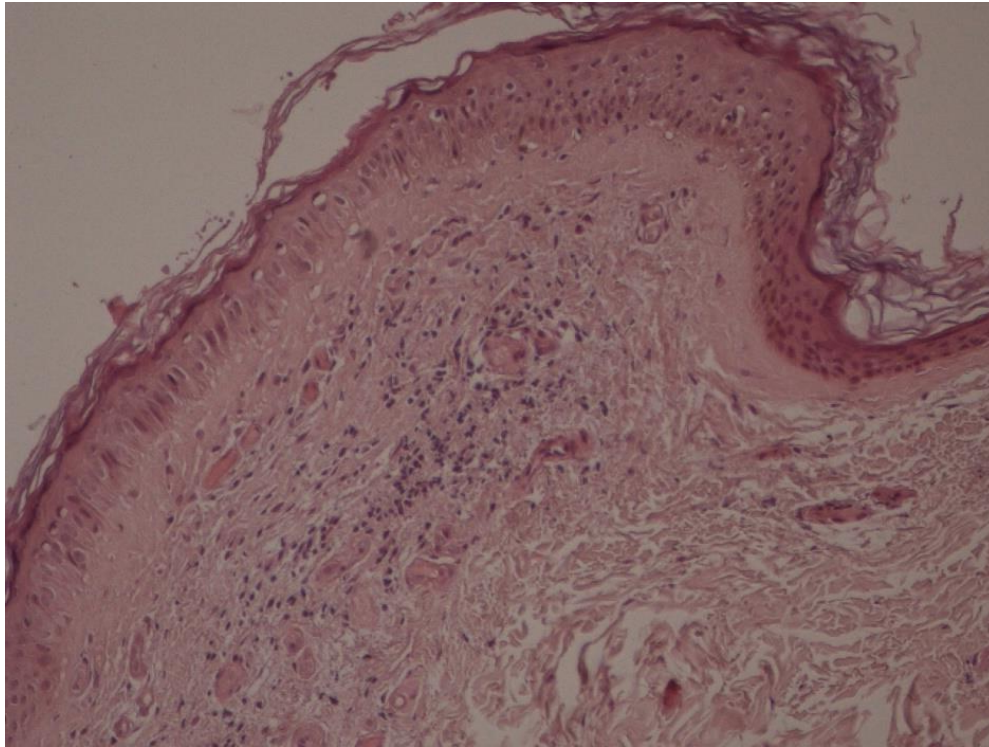
ID29	2	0	2	0	0	1-90%	0
ID30	1,2,3,4	2	2	0	1-1%	1-95%	0
ID30	2	0	1	0	1-2%	1-95%/2-15%	0
ID30	2	0	2	0	0	1-95%	0

Πίνακας 10. Συγκεντρωτικά τα ευρήματα των ιστολογικών παραμέτρων μελέτης, όπως παρουσιάστηκαν στην τυποποίηση του Πίνακα 8. Για κάθε ασθενή του πίνακα 10 αναγράφονται τρεις τιμές που αντιστοιχούν στις 3 θέσεις βιοψίας, δηλαδή: από την εστία της δερματικής αλλοίωσης, σε απόσταση 10 εκ. από την εστία, και από τον σύστοιχο μηρό. Οι τιμές της KER 15 που αναγράφονται, είναι με τη σειρά: 0, BASAL, PARABASAL, FOLLICLES.

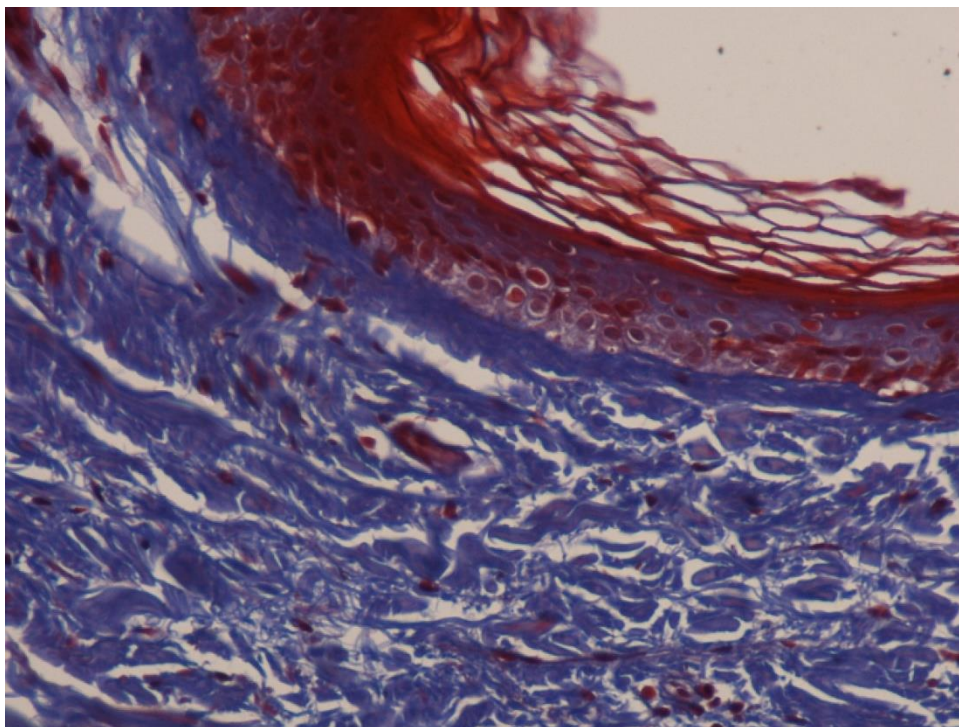
Στις εικ. 9 ως 12 παρουσιάζεται παράδειγμα της ιστολογικής και ιστοχημικής εξέτασης βιοψίας από τη βλάβη της εικ. 8 (άτονο έλκος κνήμης - C6 στάδιο CEAP).



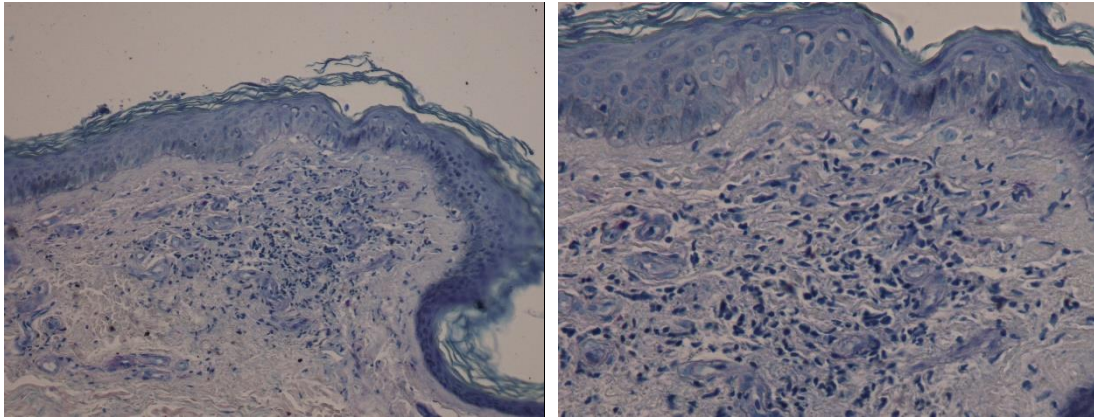
Εικ. 8 Άτονο έλκος πρόσθιας επιφάνειας κνήμης (στάδιο C6 – CEAP)



Εικ. 9 Βιοψία από τη βλάβη της εικ. 8. Η/Ε: αποπλάτυνση επιδερμίδας και εστιακή χρόνια φλεγμονή του χορίου (Χ 400)



Εικ. 10 Βιοψία από τη βλάβη της εικ. 8. Masson: Μικρού βαθμού ίνωση κάτω από τη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας (Χ 400).



Εικ. 11 και 12 Βιοψία από τη βλάβη της εικ. 8. Giemsa: mast cells 2/HPF, Fe: αρνητικός (X 200, X400)

8.1.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε στις μεθόδους, η υπερηχογραφική μελέτη βασίσθηκε στην αξιολόγηση τριών παραμέτρων, δηλαδή στην ύπαρξη ή μη παλινδρόμησης (reflux), απόφραξης (occl), και παρουσίας ανεπαρκών διατιτραινουσών φλεβών (Cocket). Στον Πίνακα 11 εμφανίζονται τα αποτελέσματα των τριών παραμέτρων που προαναφέρθηκαν για κάθε ασθενή ξεχωριστά και με βάση τη διαβάθμιση των ευρημάτων της εξέτασης που αναφέρεται στον Πίνακα 8.

	US		
	REFLUX	OCL	COCKET
ID1	1	2	2
ID1	1	2	2
ID1	1	2	2
ID2	1	2	2
ID2	1	2	2
ID2	1	2	2
ID3	1	2	2
ID3	1	2	2
ID3	1	2	2
ID4	2	2	2
ID4	2	2	2
ID4	2	2	2
ID5	1	2	2
ID5	1	2	2
ID5	1	2	2
ID6	1	2	2
ID6	1	2	2
ID6	1	2	2
ID7	1	2	2
ID7	1	2	2
ID7	1	2	2
ID8	1	2	2
ID8	1	2	2
ID8	1	2	2
ID9	1	2	2
ID9	1	2	2
ID9	1	2	2
ID10	1	1	1
ID10	1	1	1
ID10	1	1	1
ID11	1	2	1
ID11	1	2	1
ID11	1	2	1
ID12	1	2	1
ID12	1	2	1
ID12	1	2	1
ID13	1	2	2
ID13	1	2	2
ID13	1	2	2
ID14	1	2	2
ID14	1	2	2
ID14	1	2	2
ID15	1	2	1
ID15	1	2	1
ID15	1	2	1

	US		
	REFLUX	OCL	COCKET
ID16	1	2	2
ID16	1	2	2
ID16	1	2	2
ID17	1	2	2
ID17	1	2	2
ID17	1	2	2
ID18	1	2	2
ID18	1	2	2
ID18	1	2	2
ID19	1	2	1
ID19	1	2	1
ID19	1	2	1
ID20	1	2	2
ID20	1	2	2
ID20	1	2	2
ID21	1	1	2
ID21	1	1	2
ID21	1	1	2
ID22	1	2	2
ID22	1	2	2
ID22	1	2	2
ID23	1	2	2
ID23	1	2	2
ID23	1	2	2
ID24	2	2	2
ID24	2	2	2
ID24	2	2	2
ID25	1	2	1
ID25	1	2	1
ID25	1	2	1
ID26	1	2	1
ID26	1	2	1
ID26	1	2	1
ID27	1	2	1
ID27	1	2	1
ID27	1	2	1
ID28	2	2	2
ID28	2	2	2
ID28	2	2	2
ID29	2	2	2
ID29	2	2	2
ID29	2	2	2
ID30	1	2	2
ID30	1	2	2
ID30	1	2	2

Πίνακας 11. Αποτελέσματα των τριών παραμέτρων της υπερηχογραφικής μελέτης (Reflux, Occlusion, Cocket) σε κάθε ασθενή, με βάση τη διαβάθμιση σοβαρότητας του Πίνακα 8. Στη στήλη Cocket με πράσινο χρώμα επισημαίνονται οι περιπτώσεις με φλεβικό έλκος.

8.1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

8.1.4 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Στην έρευνα συμμετέχουν 22 γυναίκες και 8 άνδρες με μέση ηλικία 55,13 έτη και τυπική απόκλιση 11,90. Το 53,33% δεν είχε παθολογικό ιστορικό. Για το υπόλοιπο 46,67% το 6,67% έχει ΧΑΠ, το 16,67% έχει υπερλιπιδαιμία, το 3,33% ΣΔ, το 36,67% ΑΥ και το 3,33% είναι καπνιστές (Πιν.12). Επιπλέον, από τους πίνακες 11 και 13 παρατηρούμε ότι στην πλειοψηφία τα OCL και COCKET είναι αρνητικά ενώ το REFLUX θετικό.

		N	%
Φύλο	Γυναίκα	22	73,33%
	Άνδρας	8	26,67%
ΧΑΠ	ΌΧΙ	28	93,33%
	ΝΑΙ	2	6,67%
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	ΌΧΙ	26	86,67%
	ΝΑΙ	4	13,33%
ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	ΌΧΙ	29	96,67%
	ΝΑΙ	1	3,33%
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	ΌΧΙ	25	83,33%
	ΝΑΙ	5	16,67%
ΣΔ	ΌΧΙ	29	96,67%
	ΝΑΙ	1	3,33%
ΑΥ	ΌΧΙ	19	63,33%
	ΝΑΙ	11	36,67%
Παθολογικό	ΌΧΙ	16	53,33%
	ΝΑΙ	14	46,67%

Πίνακας 12. Περιγραφικά χαρακτηριστικά

		N	%
REFLUX	Θετικό	26	86,67%
	Αρνητικό	4	13,33%
OCL	Θετικό	2	6,67%
	Αρνητικό	28	93,33%
COCKET	Θετικό	8	26,67%
	Αρνητικό	22	73,33%
CEAP	C3	5	16,67%
	C4a	6	20,00%
	C4b	6	20,00%
	C5	7	23,33%
	C6	6	20,00%

Πίνακας 13. Περιγραφικά χαρακτηριστικά

8.1.5 ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στον πίνακα 14 παρατηρούμε ότι το φύλο, η ΧΑΠ, η υπερλιπιδαιμία, ο ΣΔ, η ΑΥ, το αν το ιστορικό είναι παθολογικό καθώς και το αν ο συμμετέχων είναι καπνιστής δεν σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το CEAP. Διαφορά δεν καταγράφηκε ούτε στις ηλικίες των ασθενών ανάλογα με την ταξινόμηση CEAP, σύμφωνα με τον έλεγχο της ανάλυσης διακύμανσης με τιμή $F = 0.687$, $p=0.608$, καθώς οι μέσοι όροι της ηλικίας ανά CEAP κυμάνθηκαν από 47.40 έτη έως 58.67. Επιπλέον, στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν παρουσιάζουν ούτε οι δείκτες OCL και REFLUX ανάλογα με το CEAP. Τα αντίστοιχα p-values αναγράφονται στην τελευταία στήλη του πίνακα.

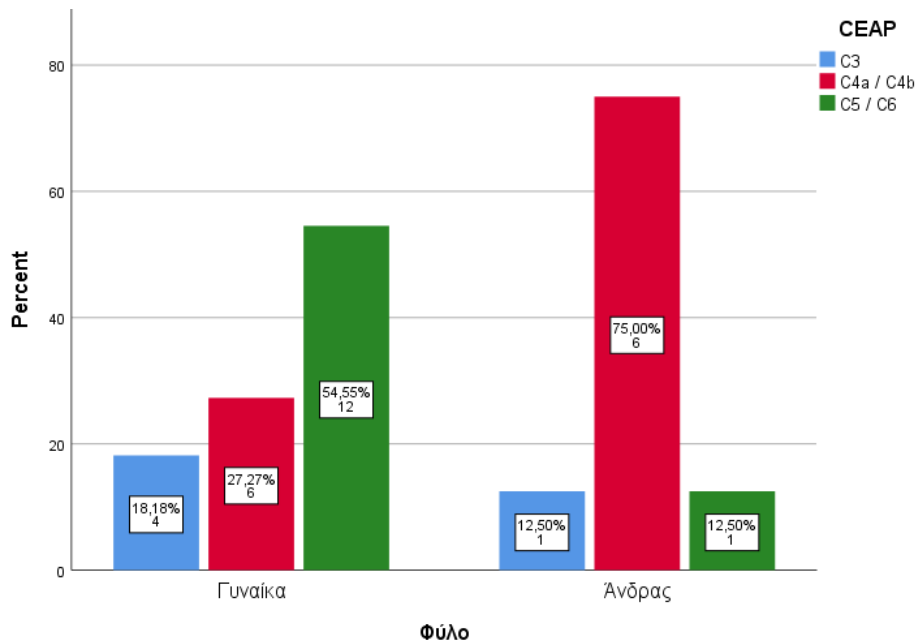
		C3,C4a and C4b		CEAP C5		C6		P-values
		N	%	N	%	N	%	
Φύλο	Γυναίκα	10	58,82%	7	100,00%	5	83,33%	0,105*
	Ανδρας	7	41,18%	0	0,00%	1	16,67%	
ΧΑΠ	ΌΧΙ	17	100,00%	6	85,71%	5	83,33%	0,183*
	ΝΑΙ	0	0,00%	1	14,29%	1	16,67%	
ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ	ΌΧΙ	16	94,12%	7	100,00%	6	100,00%	1,000*
	ΝΑΙ	1	5,88%	0	0,00%	0	0,00%	
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	ΌΧΙ	13	76,47%	6	85,71%	6	100,00%	0,684*
	ΝΑΙ	4	23,53%	1	14,29%	0	0,00%	
ΣΔ	ΌΧΙ	17	100,00%	6	85,71%	6	100,00%	0,433*
	ΝΑΙ	0	0,00%	1	14,29%	0	0,00%	
ΑΥ	ΌΧΙ	13	76,47%	2	28,57%	4	66,67%	0,098*
	ΝΑΙ	4	23,53%	5	71,43%	2	33,33%	
Παθολογικό	ΌΧΙ	11	64,71%	2	28,57%	3	50,00%	0,291*
	ΝΑΙ	6	35,29%	5	71,43%	3	50,00%	
REFLUX	Θετικό	14	82,35%	7	100,00%	5	83,33%	0,622*
	Αρνητικό	3	17,65%	0	0,00%	1	16,67%	
OCL	Θετικό	0	0,00%	2	28,57%	0	0,00%	0,086*
	Αρνητικό	17	100,00%	5	71,43%	6	100,00%	

Πίνακας 14. Περιγραφικά χαρακτηριστικά ανάλογα με το CEAP

Σημειώνεται ότι σε περίπτωση διαχωρισμού της κατηγοριοποίησης κατά CEAP στις ομάδες C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με το φύλο ($p=0.037$). Συγκεκριμένα φαίνεται ότι στις γυναίκες είναι συχνότερη η καταγραφή CEAP C5/C6 ενώ για τους άνδρες συχνότερη είναι η καταγραφή CEAP C4a/C4b. Τα ακριβή ποσοστά αποδίδονται στον πίνακα 15, ενώ οι διαφοροποιήσεις φαίνονται στο γράφημα 1.

		CEAP						p
		C3		C4a / C4b		C5 / C6		
		N	%	N	%	N	%	
Φύλο	Γυναίκα	4	18,2%	6	27,3%	12	54,5%	0,037
	Ανδρας	1	12,5%	6	75,0%	1	12,5%	

Πίνακας 15. Κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με το φύλο.

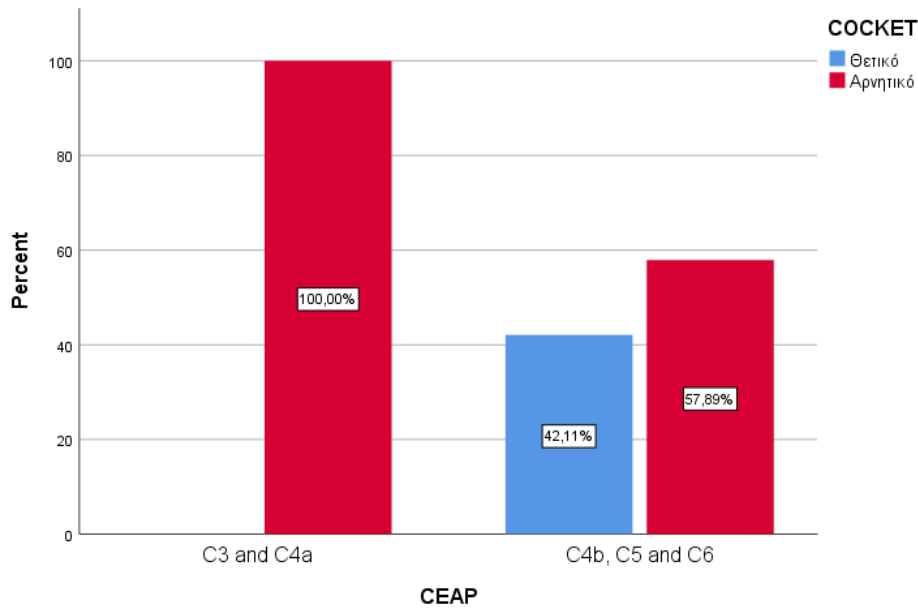


Γράφημα 1. Συγκριτικό ραβδόγραμμα για την κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με το φύλο.

Από τον πίνακα 16 παρατηρούμε ότι ο δείκτης COCKET σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το CEAP* (C3 και C4a VS C4b, C5 και C6) και συγκεκριμένα οι ασθενείς που ανήκουν στην πρώτη ομαδοποίηση του CEAP* έχουν συχνότερα αρνητικό δείκτη COCKET από αυτούς που ανήκουν στη δεύτερη ομαδοποίηση. Η διαφοροποίηση αυτή φαίνεται και στο γράφημα 2.

		CEAP*				P-value
		C3 και C4a		C4b, C5 και C6		
		N	%	N	%	
COCKET	ΘΕΤΙΚΟ	0	0,00%	8	42,11%	0,012
	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	11	100,00%	11	57,89%	

Πίνακας 16. Cocket ανάλογα με το CEAP



Γράφημα 2. Διαφοροποίηση του δείκτη Cocket μεταξύ C3 και C4a vs C4b, C5 και C6

Από τον πίνακα 17 παρατηρούμε ότι η παρακεράτωση, η αποπλάτυνση, η ατροφία, η φλεγμονή, η αγγειοβρίθεια, καθώς και αν το ιστορικό είναι παθολογικό δεν σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το CEAP. Επιπλέον, ούτε οι δείκτες MASSON, GIEMSA, FE, KER7, Basal, Parabasal και K0 δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάλογα με το CEAP. Τα αντίστοιχα p-values αναγράφονται στην τελευταία στήλη του πίνακα.

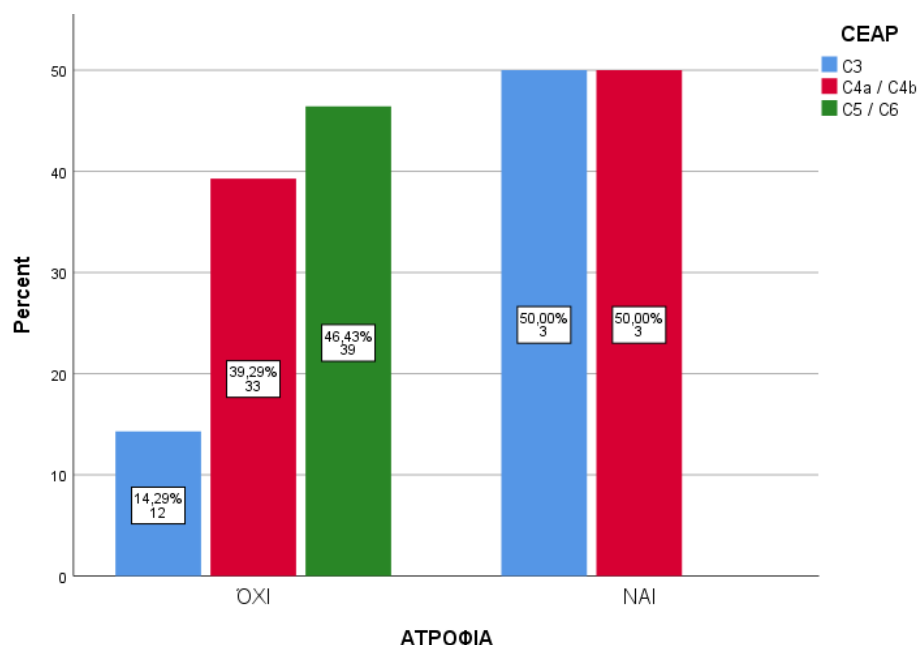
		C3,C4a and C4b		CEAP		C6		P-values
		N	%	N	%	N	%	
ΠΑΡΑΚΕΡΑΤΩΣΗ	ΌΧΙ	50	98,04%	21	100,00%	16	88,89%	0,147*
	ΝΑΙ	1	1,96%	0	0,00%	2	11,11%	
ΑΠΟΠΛΑΤΥΝΣΗ	ΌΧΙ	49	96,08%	21	100,00%	15	83,33%	0,069*
	ΝΑΙ	2	3,92%	0	0,00%	3	16,67%	
ΑΤΡΟΦΙΑ	ΌΧΙ	45	88,24%	21	100,00%	18	100,00%	0,122*
	ΝΑΙ	6	11,76%	0	0,00%	0	0,00%	
ΦΛΕΓΜΟΝΗ	ΌΧΙ	40	78,43%	11	52,38%	11	61,11%	0,069
	ΝΑΙ	11	21,57%	10	47,62%	7	38,89%	
ΑΓΓΕΙΟΒΡΙΘΕΙΑ	ΌΧΙ	36	70,59%	9	42,86%	11	61,11%	0,087
	ΝΑΙ	15	29,41%	12	57,14%	7	38,89%	
MASSON	ΚΦ	27	52,94%	10	47,62%	11	61,11%	0,809*
	ΙΝΩΣΗ +	17	33,33%	7	33,33%	6	33,33%	
	ΙΝΩΣΗ ++	6	11,76%	4	19,05%	1	5,56%	
	ΙΝΩΣΗ +++	1	1,96%	0	0,00%	0	0,00%	
GIEMSA	ΚΦ	1	1,96%	0	0,00%	0	0,00%	0,090*
	MAST CELLS <5	26	50,98%	4	19,05%	10	55,56%	
	MAST CELLS 5-10	16	31,37%	7	33,33%	5	27,78%	
	MAST CELLS 10-15	4	7,84%	4	19,05%	1	5,56%	
	MAST CELLS 15-20	2	3,92%	2	9,52%	2	11,11%	
	MAST CELLS 20-28	2	3,92%	4	19,05%	0	0,00%	
FE	-	36	70,59%	12	57,14%	12	66,67%	0,499*
	+	11	21,57%	6	28,57%	2	11,11%	
	++	2	3,92%	1	4,76%	2	11,11%	
	+++	2	3,92%	2	9,52%	2	11,11%	
KER7	-	48	94,12%	18	85,71%	18	100,00%	0,166*
	BASAL	1	1,96%	3	14,29%	0	0,00%	
	PARABASAL	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	FOLLICLES	2	3,92%	0	0,00%	0	0,00%	
BASAL	ΌΧΙ	1	1,96%	0	0,00%	0	0,00%	1,000*
	ΝΑΙ	50	98,04%	21	100,00%	18	100,00%	
PARABASAL	ΌΧΙ	36	70,59%	9	42,86%	10	55,56%	0,078
	ΝΑΙ	15	29,41%	12	57,14%	8	44,44%	
K0	ΌΧΙ	50	98,04%	21	100,00%	18	100,00%	1,000*
	ΝΑΙ	1	1,96%	0	0,00%	0	0,00%	
Παθολογικό2	ΌΧΙ	23	45,10%	5	23,81%	8	44,44%	0,224
	ΝΑΙ	28	54,90%	16	76,19%	10	55,56%	

Πίνακας 17. Δείκτες ανάλογα με το CEAP

Σημειώνεται ότι σε περίπτωση διαχωρισμού της κατηγοριοποίησης κατά CEAP στις ομάδες C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με την ατροφία ($p=0.017$). Συγκεκριμένα φαίνεται ότι η παρουσία ατροφίας είναι συγκριτικά συχνότερη σε ασθενείς με CEAP C3 ή C4a/ C4b ενώ σε ασθενείς με CEAP C5 /C6 επικρατεί η απουσία ατροφίας. Τα ακριβή ποσοστά αποδίδονται στον πίνακα 18, ενώ οι διαφοροποιήσεις φαίνονται στο γράφημα 3. Τα υπόλοιπα συμπεράσματα παραμένουν αναλλοίωτα.

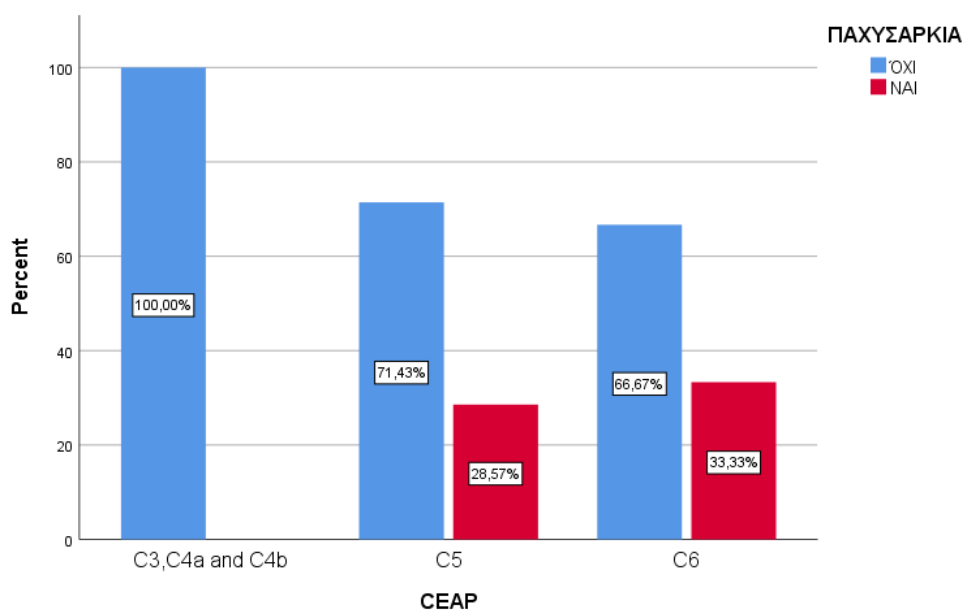
		CEAP						p
		C3		C4a / C4b		C5 / C6		
		N	%	N	%	N	%	
ΑΤΡΟΦΙΑ	OXI	12	14,3%	33	39,3%	39	46,4%	0,017
	NAI	3	50,0%	3	50,0%	0	0,0%	

Πίνακας 18. Κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την ατροφία.



Γράφημα 3. Συγκριτικό ραβδόγραμμα για την κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την ατροφία.

Από τον πίνακα 19 παρατηρούμε ότι η παχυσαρκία παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάλογα με το CEAP. Ειδικότερα, τα άτομα στην πρώτη ομαδοποίηση CEAP δεν έχουν καθόλου παχυσαρκία ενώ στις υπόλοιπες εμφανίζονται, με μικρές όμως συχνότητες. Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις φαίνονται στο γράφημα 4.



Γράφημα 4. Συγκριτικό ραβδόγραμμα της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την παχυσαρκία

		CEAP						
		C3,C4a και C4b		C5		C6		
		N	%	N	%	N	%	P-value
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	ΌΧΙ	17	100,00%	5	71,43%	4	66,67%	0,026*
	ΝΑΙ	0	0,00%	2	28,57%	2	33,33%	

Πίνακας 19. Παχυσαρκία ανάλογα με το CEAP

Από τον πίνακα 20 παρατηρούμε ότι η υπερκεράτωση και η υπερπλασία σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το CEAP. Ειδικότερα, οι συμμετέχοντες που ανήκουν στην πρώτη και τρίτη κατηγορία CEAP στην πλειοψηφία τους δεν έχουν υπερκεράτωση και υπερπλασία ενώ αυτοί που ανήκουν στη δεύτερη έχουν και τα δύο. Επιπλέον, ο δείκτης FOLLICLES παρουσιάζει στατιστικά σημαντική

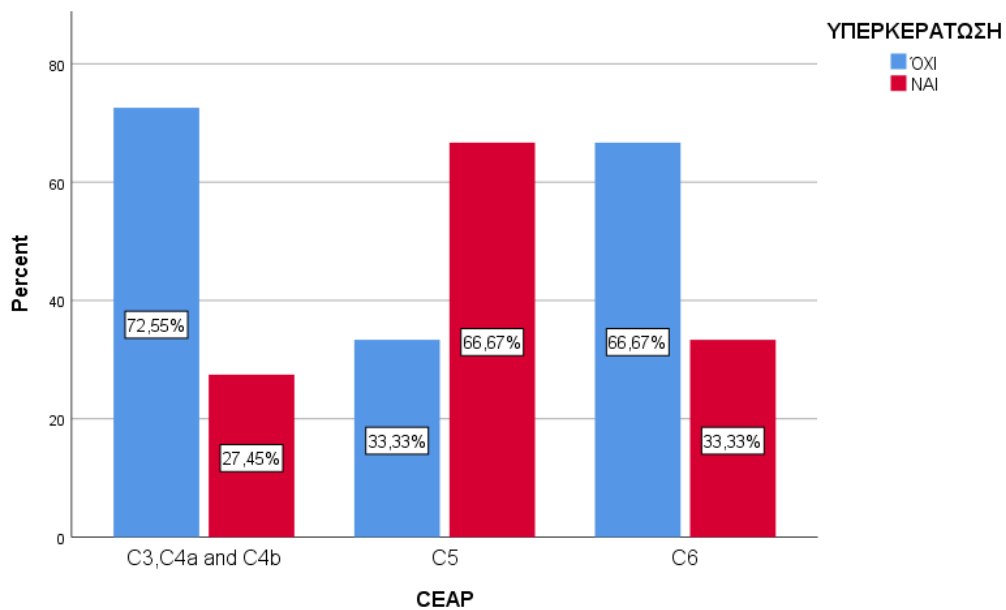
συσχέτιση με το CEAP και συγκεκριμένα η πλειοψηφία σε κάθε κατηγορία δεν τον εμφανίζει με διαφορετικές όμως συχνότητες. Τέλος, στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρουσιάζουν και οι μεταβλητές KER15 και KER19. Αναφορικά με την KER15 οι συμμετέχοντες που ανήκουν στην κατηγορία C5 χαρακτηρίζονται κυρίως ως basal and parabasal ενώ αυτοί που ανήκουν στην πρώτη και τρίτη κατηγορία μοιράζονται μεταξύ basal και basal and follicles και basal και basal and parabasal αντίστοιχα. Τέλος, όσον αφορά την KER19 οι συμμετέχοντες των δύο πρώτων κατηγοριών CEAP μοιράζονται μεταξύ χωρίς τίποτα και follicles ενώ αυτοί που ανήκουν στην κατηγορία C6 μεταξύ basal και χωρίς τίποτα.

		C3,C4a και C4b		CEAP C5		C6		P-value
		N	%	N	%	N	%	
ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ	ΌΧΙ	37	72,55%	7	33,33%	12	66,67%	0,007
	ΝΑΙ	14	27,45%	14	66,67%	6	33,33%	
ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ	ΌΧΙ	47	92,16%	10	47,62%	15	83,33%	<0,001*
	ΝΑΙ	4	7,84%	11	52,38%	3	16,67%	
FOLLICLES	ΌΧΙ	28	54,90%	19	90,48%	13	72,22%	0,012
	ΝΑΙ	23	45,10%	2	9,52%	5	27,78%	
KER15	-	1	1,96%	0	0,00%	0	0,00%	0,017*
	BASAL	20	39,22%	9	42,86%	8	44,44%	
	BASAL AND PARABASAL	7	13,73%	10	47,62%	5	27,78%	
	BASAL AND FOLLICLES	15	29,41%	0	0,00%	2	11,11%	
	BASAL,PARABASAL AND FOLLICLES	8	15,69%	2	9,52%	3	16,67%	
KER19	-	47	92,16%	19	90,48%	15	83,33%	0,021*
	BASAL	0	0,00%	0	0,00%	3	16,67%	
	PARABASAL	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	FOLLICLES	4	7,84%	2	9,52%	0	0,00%	

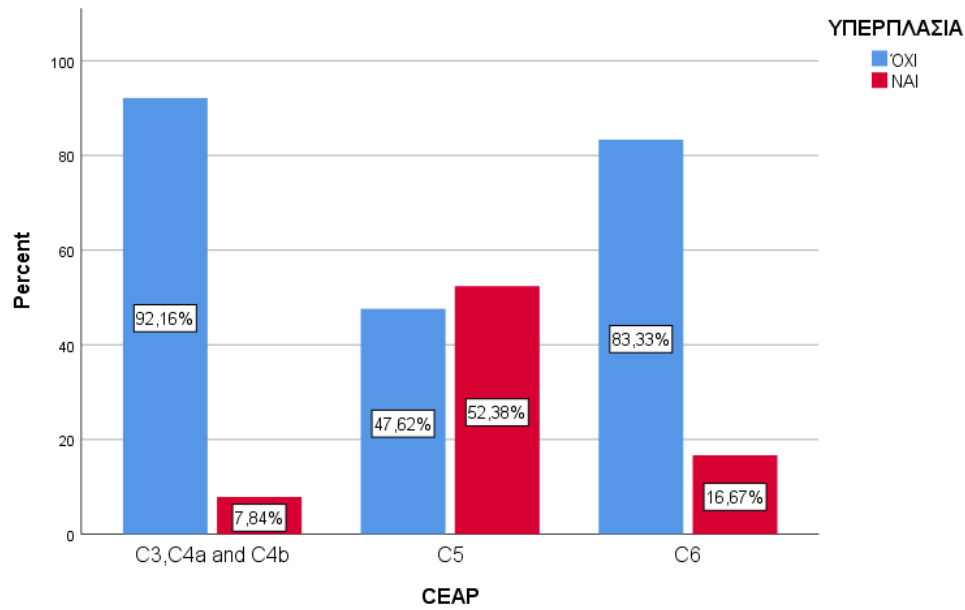
Πίνακας 20. Δείκτες ανάλογα με το CEAP

Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που παρατηρούνται από τους πίνακες 19 και 20 φαίνονται και στα παρακάτω γραφήματα (Γραφήματα 4,5,6,7,8 και 9).

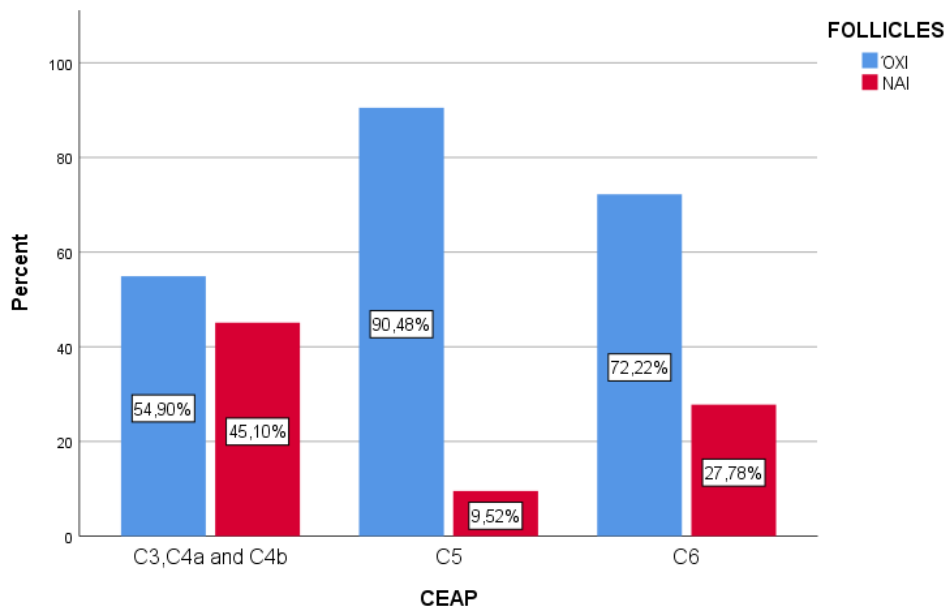
Σημειώνεται ότι σε περίπτωση διαχωρισμού της κατηγοριοποίησης κατά CEAP στις ομάδες C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 προκύπτει μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με την KER 19 ($p=0.300$) ενώ τα υπόλοιπα συμπεράσματα παραμένουν αναλλοίωτα.



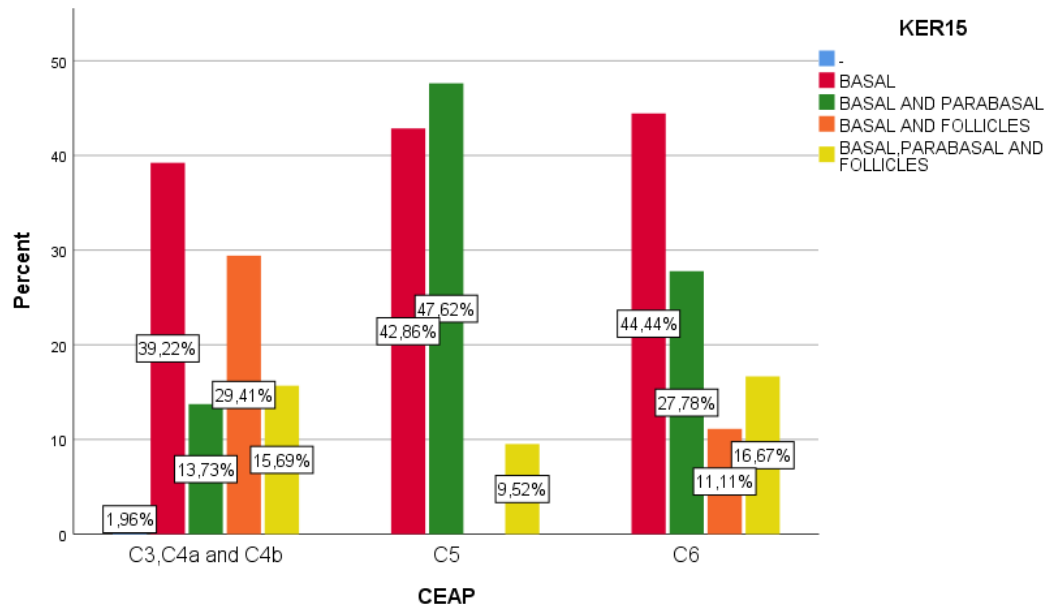
Γράφημα 5. Συγκριτικό ραβδόγραμμα για την κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την υπερκεράτωση



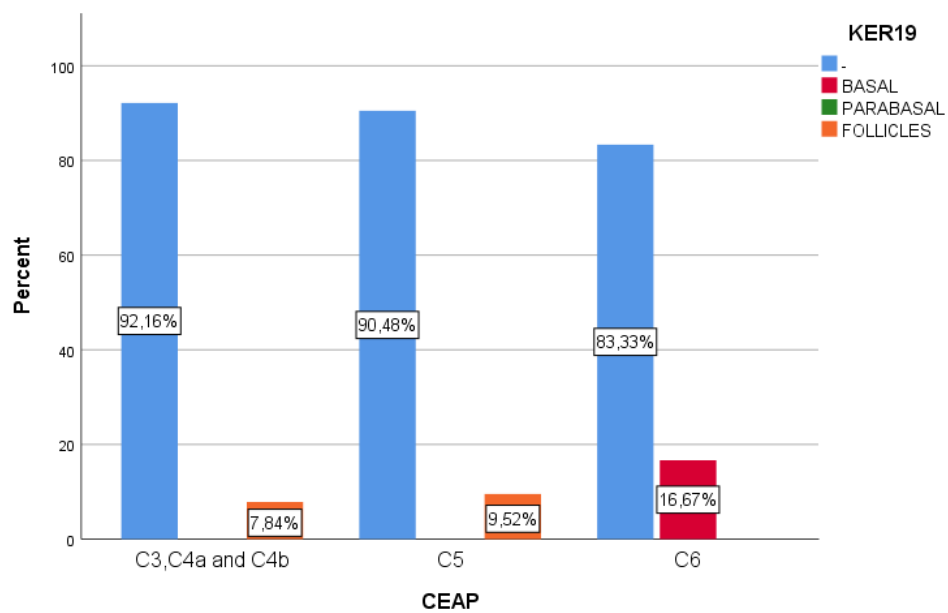
Γράφημα 6. Συγκριτικό ραβδόγραμμα για την κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την υπερπλασία



Γράφημα 7. Συγκριτικό ραβδόγραμμα για την κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με τους Follicles



Γράφημα 8. Συγκριτικό ραβδόγραμμα για την κατανομή της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την κερατίνη 15



Γράφημα 9. Συγκριτικό ραβδόγραμμα της κατηγοριοποίησης CEAP ανάλογα με την κερατίνη 19

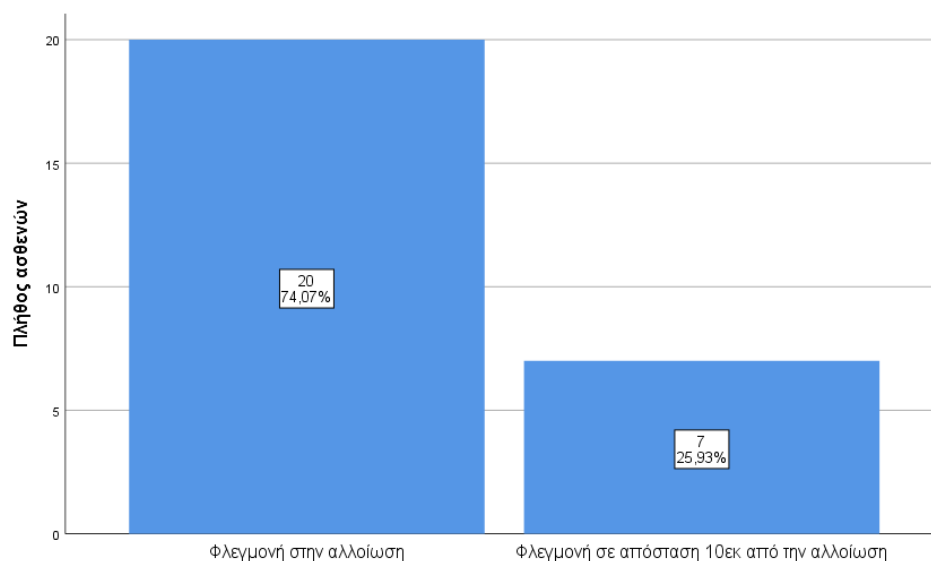
8.1.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Από τον πίνακα 21 παρατηρούμε ότι η παρουσία φλεγμονής, αγγειοβρίθειας, υπερκεράτωσης και υπερπλασίας διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ της βιοψίας στο σημείο της αλλοίωσης και σε απόσταση 10εκ από αυτό. Παράλληλα , η συχνότητα εμφάνισης φλεγμονής, αγγειοβρίθειας, υπερκεράτωσης και υπερπλασίας είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην αλλοίωση συγκριτικά και με τη βιοψία στον σύστοιχο μηρό. Ειδικότερα, ο σχετικός κίνδυνος καταγραφής φλεγμονής στο σημείο της αλλοίωσης είναι κατά 27 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με την καταγραφή σε απόσταση 10 εκ από αυτή. Για την αγγειοβρίθεια είναι 33 φορές μεγαλύτερος, για την υπερκεράτωση 15 φορές μεγαλύτερος και για την υπερπλασία 19 φορές μεγαλύτερος. Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος καταγραφής φλεγμονής στο σημείο είναι κατά 20 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με την καταγραφή της στον σύστοιχο μηρό. Τέλος, για την υπερκεράτωση είναι 16 φορές μεγαλύτερος και για την υπερπλασία είναι 25 φορές μεγαλύτερος. Σημειώνεται ότι η εκτίμηση των διαστημάτων εμπιστοσύνης οδηγεί σε ιδιαίτερα μεγάλο εύρος σε όλες τις περιπτώσεις και δεν θεωρείται ποσοτικά αξιόπιστη. Σημειώνεται επίσης ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στη συχνότητα εμφάνισης για καμία από τις εκβάσεις στις λήψεις που γίνονται σε απόσταση 10 εκατοστών και στις λήψεις που γίνονται στον σύστοιχο μηρό.

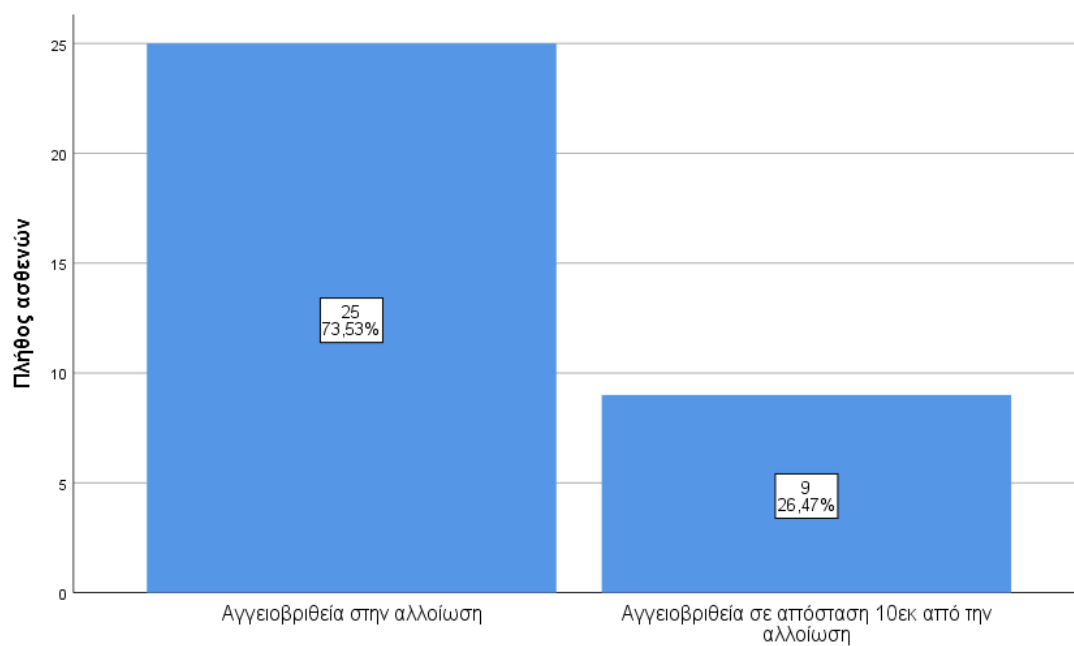
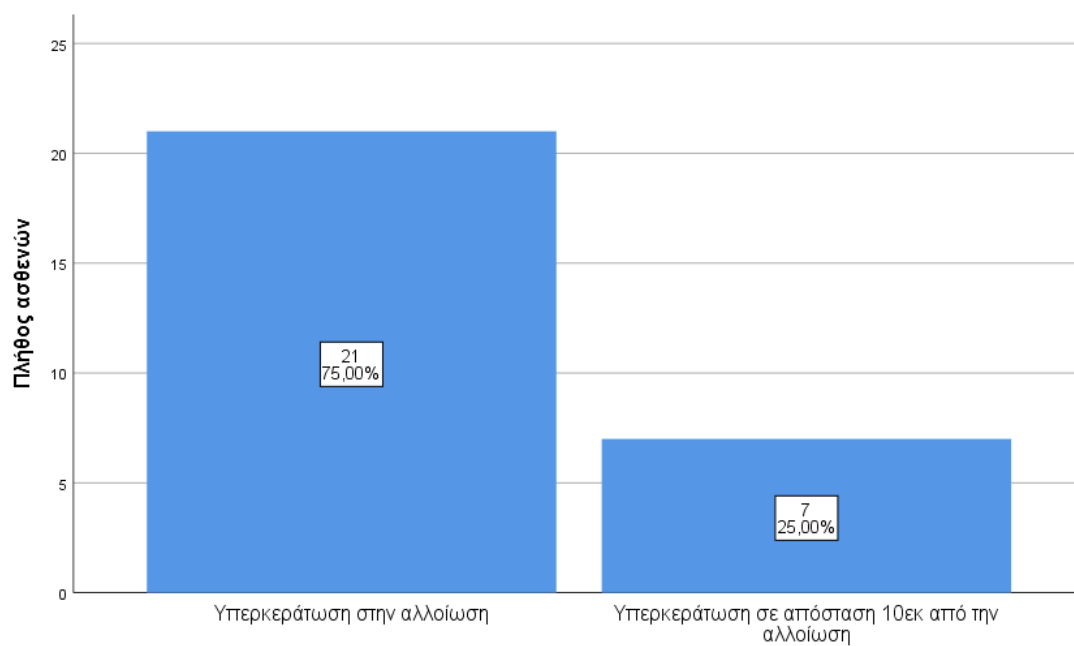
	Στην αλλοίωση σε σύγκριση με απόσταση 10 εκ	Στην αλλοίωση σε σύγκριση με τον σύστοιχο μηρό	Σε απόσταση 10 εκ σε σύγκριση με τον σύστοιχο μηρό
ΠΑΡΑΚΕΡΑΤΩΣΗ			
ΑΠΟΠΛΑΤΥΝΣΗ			
ΑΤΡΟΦΙΑ			
ΦΛΕΓΜΟΝΗ	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=<0,001)	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=<0,001)	
ΑΓΓΕΙΟΒΡΙΘΕΙΑ	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=<0,001)		
ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΗ	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=0,001)	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=<0,001)	
ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=0,004)	Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές (p-value=<0,001)	
Παθολογικό2			
BASAL			
PARABASAL			
FOLLICLES			
K0			

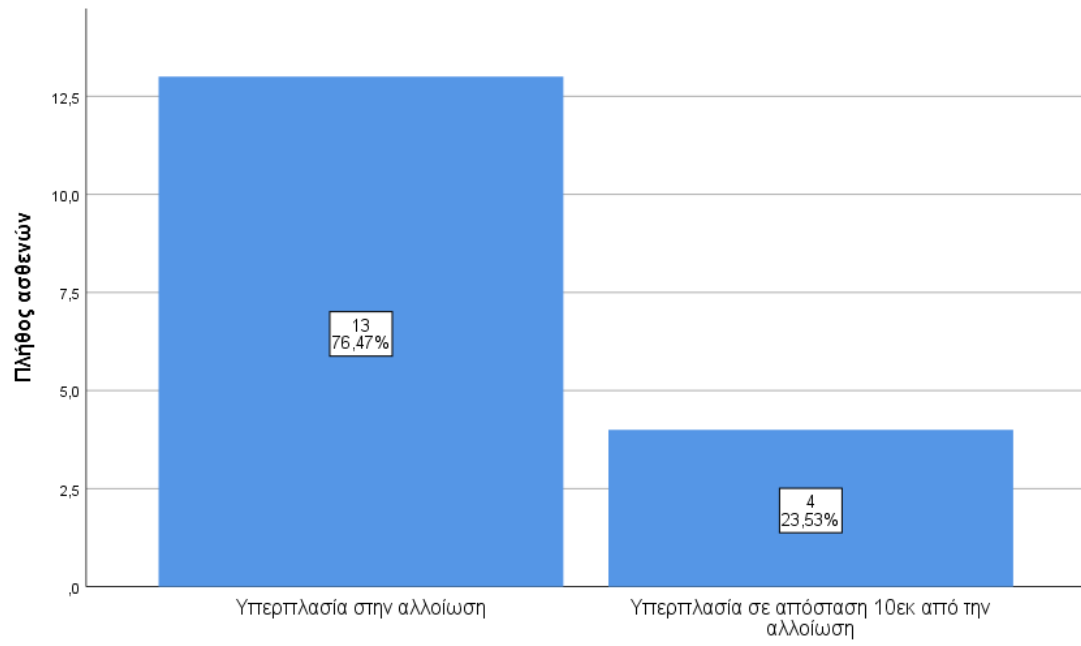
Πίνακας 21. Διαφοροποιήσεις στις μεταβλητές ανάλογα με το σημείο της βιοψίας

Οι διαφοροποιήσεις αυτές παρουσιάζονται και στα γραφήματα 10,11,12,13,14,15 και 16.

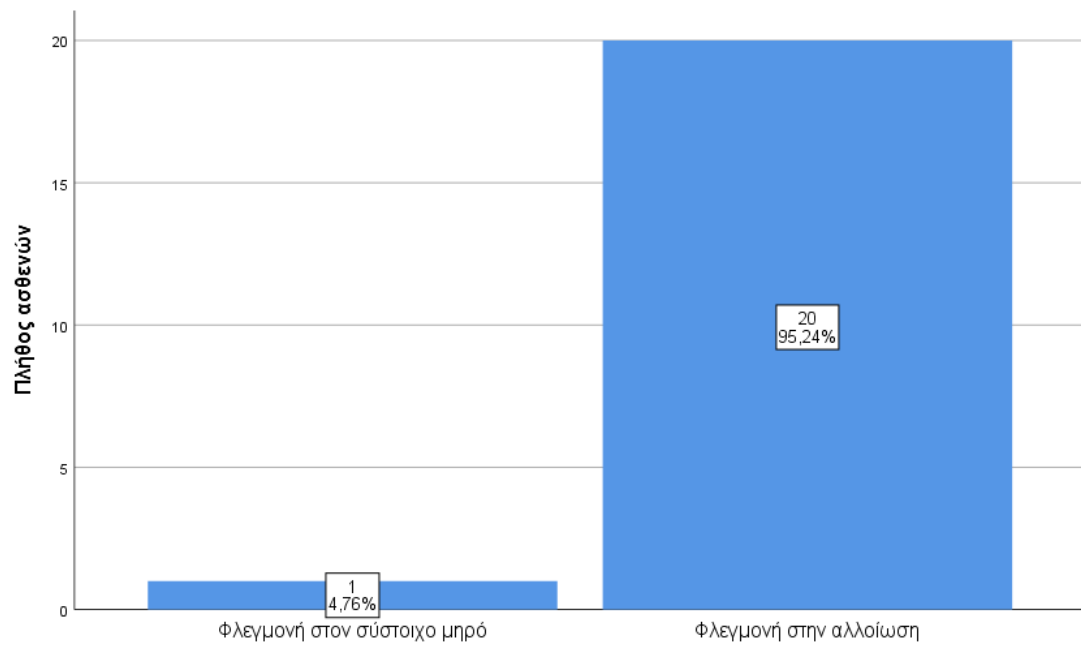


Γράφημα 10

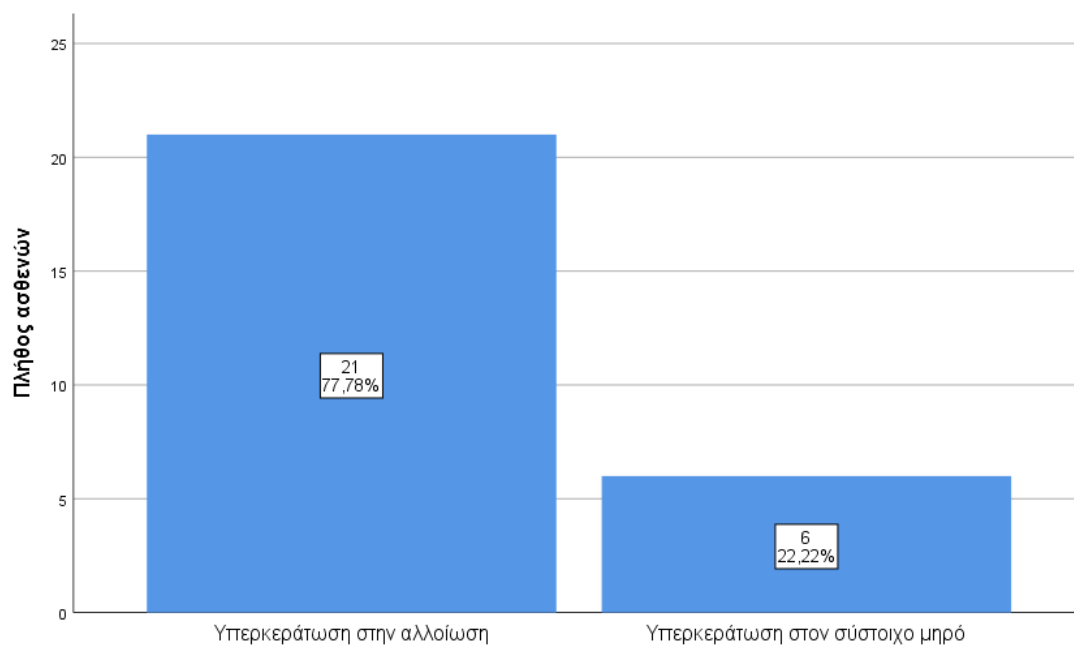
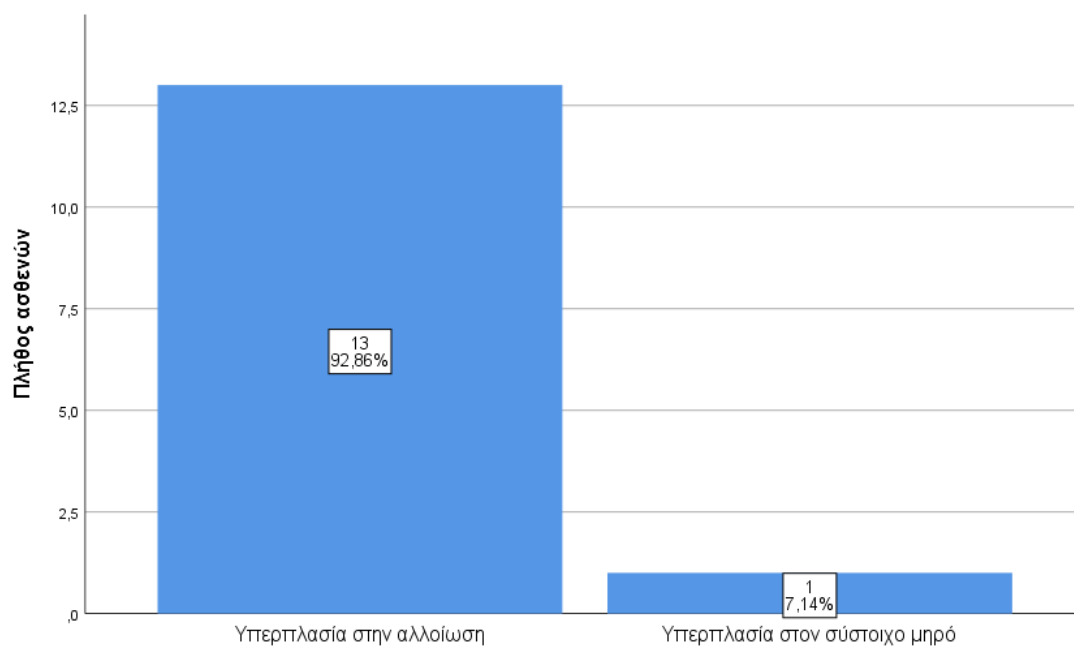
**Γράφημα 11****Γράφημα 12**



Γράφημα 13



Γράφημα 14

**Γράφημα 15****Γράφημα 16**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εξετάζοντας το υλικό των ασθενών της μελέτης από πλευράς **ηλικίας** διαπιστώνουμε ότι:

α) Υπάρχει **μεγάλη διακύμανση ηλικιών** και συγκεκριμένα από 34 έτη μέχρι 80 έτη, και

β) Η **μεγαλύτερη δεκαετία ηλικίας** είναι η μεταξύ των **61-70 ετών** (9 ασθενείς - 30%) και ακολουθούν η μεταξύ των 51-60 ετών (8 ασθενείς - 26,67%), η των 41-50 ετών (6 ασθενείς - 20%), η των 31-40 ετών (5 ασθενείς - 16,67%) και τέλος η μεταξύ των 71-80 ετών δεκαετία (2 ασθενείς - 6,67%).

Από πλευράς **φύλου**, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είναι **γυναίκες (22/30, 73.33%) και μόνον 8/30 είναι άνδρες (26.67%)**, δηλαδή η σχέση μεταξύ των δύο φύλων είναι **2.75:1 υπέρ των γυναικών**.

Στη βιβλιογραφία όμως, υπάρχουν παλαιότερες αλλά και πιο πρόσφατες μελέτες στις οποίες διαπιστώνεται υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών με αναλογίες **2.5:1 [58], 3:1 [60] και 4.5:1 [57]**. Τονίζεται πάντως ότι οι προαναφερθείσες μελέτες προέρχονται από την Ινδία, όπου για λόγους κοινωνικούς πιθανώς, οι γυναίκες δεν απευθύνονται στα ιατρικά κέντρα για εξέταση στην ίδια αναλογία με τους άνδρες [57], ενώ στις **μεγάλες Ευρωπαϊκές σειρές διαπιστώνεται υπεροχή των γυναικών [3]**.

Ενδιαφέρουσα όμως είναι η στατιστική σύγκριση μεταξύ των σταδίων CEAP ως προς **το φύλο** στο υλικό μας, όπου μεταξύ των C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά, δηλαδή στις **γυναίκες είναι συχνότερα τα CEAP C5/C6** ενώ στους **άνδρες τα CEAP C4a/C4b** (Πιν. 15 και Γράφημα 1).

Από πλευράς **σταδιοποίησης κατά CEAP** το υλικό μας μοιράζεται σε περίπου ισάριθμες ομάδες μεταξύ των C3, C4a, C4b, C5 και C6 (Πιν. 13).

Στη στατιστική ανάλυση των επιμέρους στοιχείων των ασθενών της μελέτης (ηλικία, ΧΑΠ, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ, ΑΥ, κάπνισμα) βρέθηκε ότι τα στοιχεία αυτά δεν σχετίζονται σημαντικά με το CEAP ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το CEAP παρουσιάζει η **παχυσαρκία** (Πιν. 19, Γράφημα 4) και πιο συγκεκριμένα, άτομα με C3, C4a και C4b δεν είναι παχύσαρκα, ενώ εκείνα με C5 και C6 είναι. Το εύρημα αυτό κατανοείται καλύτερα, εάν το συνδυάσουμε με το προαναφερθέν στατιστικό εύρημα κατανομής του φύλου των ασθενών μας, όπου οι γυναίκες επικρατούν στα C5 και C6, δηλαδή τελικά στα στάδια C5 και C6 υπάρχουν κυρίως παχύσαρκες γυναίκες. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, όπου ο ρόλος της παχυσαρκίας, ως παράγοντα κινδύνου ΧΦΔ, έχει ήδη αναφερθεί στο Γενικό Μέρος [6-12] (Πίνακας 1), αλλά από ορισμένους συγγραφείς έχει τονιστεί ιδιαίτερα η παχυσαρκία των γυναικών [16].

Ως προς τη **θέση βιοψίας**, δηλαδή για τις λήψεις από την αλλοίωση, σε απόσταση 10 εκ. από αυτή και από τον σύστοιχο μηρό, διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στις ιστολογικές παραμέτρους της μελέτης μεταξύ της βιοψίας από την αλλοίωση και εκείνης από απόσταση 10 εκ. Το ίδιο ισχύει και μεταξύ της βιοψίας από την αλλοίωση και εκείνης από τον σύστοιχο μηρό. Επιπλέον, διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση των ευρημάτων μεταξύ των βιοψιών από απόσταση 10 εκ. και εκείνων από τον μηρό, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η βιοψία από τον σύστοιχο μηρό μπορεί άφοβα να θεωρηθεί ως μάρτυρας για τις παραμέτρους της ιστολογικής μελέτης (Πίνακας 21, Γραφήματα 10 – 16).

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης (χρώση H/E.) , της ιστοχημικής εξέτασης (χρώσεις Giemsa, Masson, Fe) , και της ανοσοϊστοχημικής εξέτασης (έκφραση δεικτών για κερατίνες 7, 15, 19) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το CEAP (Πιν. 17). Μετά όμως, ομαδοποίηση των σταδίων CEAP σε C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με την **ατροφία ($p=0,017$)**, δηλαδή η παρουσία ατροφίας είναι συγκριτικά συχνότερη σε ασθενείς με CEAP C3 ή C4a/C4b, ενώ σε εκείνους με C5/C6 δεν υπάρχει ατροφία (Πιν. 18, Γράφημα 3).

Το παραπάνω εύρημα εξηγείται βάσει των αναφερόμενων στη βιβλιογραφία, αφού στο C5 κυρίως και στο C6 στάδιο δευτερευόντως, όπως θα δούμε στη συνέχεια, επικρατούν οι αλλοιώσεις υπερκεράτωσης και υπερπλασίας που χαρακτηρίζουν τα άτονα έλκη [42,49].

Με την ομαδοποίηση των σταδίων CEAP (C3, C4a και C4b vs C5 vs C6) βρέθηκε ότι η **υπερκεράτωση και η υπερπλασία** σχετίζονται στατιστικά με το στάδιο CEAP **μόνο για τους ανήκοντες στην ομάδα C5** ενώ δεν παρουσιάζουν υπερκεράτωση και υπερπλασία οι ανήκοντες στις ομάδες C3, C4a και C4b κυρίως και C6 δευτερευόντως (Πιν. 20, Γράφημα 5 και 6).

Το εύρημα αυτό δεν συνάδει πλήρως με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία [42], όπου τονίζεται ότι βιοψίες από τα φλεβικά έλκη εμφανίζουν συχνά στην επιδερμίδα υπερκεράτωση και υπερπλασία, οι οποίες υποδηλώνουν ελλιπή ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων [42]. Η περιγραφείσα κατάσταση οδηγεί τελικά σε παχείς σχηματισμούς που ομοιάζουν με κάλους (callus- like) στα χείλη των φλεβικών ελκών [49].

Στην παρούσα μελέτη όμως, εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την υπερκεράτωση και υπερπλασία για τους ανήκοντες στο στάδιο C5, δηλ. τους ασθενείς με επουλωμένα φλεβικά έλκη. Μία πιθανολογούμενη εξήγηση για το γεγονός αυτό, θα ήταν ότι κάποια από τα «επουλωμένα» (C5) έλκη, μπορεί στην ουσία να ήταν «υποτροπιάζοντα» έλκη (C6r) και όταν έγινε η βιοψία να ήταν σε φάση επούλωσης και οι πάσχοντες να έδωσαν ατελείς πληροφορίες για την πορεία του έλκους... Μια άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι στις περισσότερες εργασίες της βιβλιογραφίας δεν αναφέρονται λεπτομέρειες για τα φλεβικά έλκη [26] αλλά και όταν αναφέρονται δεν διαχωρίζουν τα «ανοιχτά» (ενεργά) φλεβικά έλκη (στάδιο C6) από τα «υποτροπιάζοντα» ανοιχτά (στάδιο C6r), τα οποία κατά τη βιοψία ήταν στη φάση υποτροπής [5,15].

Στον Πίνακα 20, ο **δείκτης Follicles** παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το στάδιο CEAP, δηλαδή η πλειοψηφία κάθε κατηγορίας CEAP δεν τον εμφανίζει. Στον ίδιο πίνακα (20) εμφανίζονται τα αποτελέσματα των άλλων παραμέτρων της

κυτταρικής μεμβρανικής ανοσοχρώσης, που καταγράφηκε ως το επί τοις εκατό (%) ποσοστό των θετικών επιθηλιακών κυττάρων σε συσχέτισμό με την ομαδοποίηση CEAP και αφορά τις **κερατίνες 15 και 19**. Οι κερατίνες αυτές από μακρού έχουν θεωρηθεί ως **δείκτες των επιθηλιακών βλαστικών κυττάρων** που εμπλέκονται στην αποκατάσταση των δερματικών βλαβών [62]. Την περίοδο γύρω στο 2000 υπήρξε σημαντική κινητικότητα στη βιβλιογραφία για το ρόλο των κυττοκερατινών (ιδιαίτερα των 15 και 19) ως δεικτών δραστηριότητας των επιθηλιακών βλαστικών κυττάρων στα άτονα φλεβικά έλκη [49,63]. Το γεγονός ότι η έρευνα αυτή δεν οδήγησε σε αποτελεσματικές θεραπευτικές εφαρμογές [63] μείωσε βαθμιαία την ερευνητική δραστηριότητα προς την κατεύθυνση αυτή και όταν, μετά δεκαετία περίπου, επανήλθε το θέμα στην επικαιρότητα για ένα μικρό διάστημα, στόχος ήταν πλέον, όχι ο διαγνωστικός ρόλος, αλλά η θεραπευτική δράση των κυττοκερατινών [65,66]. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό όμως, τα αποτελέσματα προσθήκης εξωγενούς κερατίνης στην περίδεση βραδέως επουλούμενων φλεβικών ελκών κρίθηκαν αμφίβολα και κάθε δραστηριότητα προς την κατεύθυνση αυτή διακόπηκε απότομα [66].

Η δική μας προσπάθεια προς την κατεύθυνση των κερατινών είχε κύριο στόχο να διερευνήσει το ρόλο τους **μεταξύ των ομαδοποιημένων σταδίων CEAP χωρίς άτονα έλκη και με άτονα έλκη** (ενεργά, επουλωμένα ή υποτροπιάζοντα) με απώτερο σκοπό να απομονωθεί ο κρίσιμος παράγοντας που υποβόσκει στις περιπτώσεις των φλεβικών ελκών. **Υπό την έννοια αυτή, τα ευρήματα της μελέτης μας δεν υπήρξαν διαφωτιστικά.**

Από τη στατιστική ανάλυση των **υπερηχογραφικών ευρημάτων** προέκυψε ότι, η απόφραξη των φλεβών (**Ocl** στους πίνακες) και παλινδρόμησης αίματος (**Reflux** στους πίνακες) **δεν σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το CEAP.**

Το γεγονός της στατιστικά μη σημαντικής συσχέτισης των παραπάνω δύο παραμέτρων της υπερηχογραφικής μελέτης, δηλαδή της απόφραξης των φλεβών (**Ocl**) και της παλινδρόμησης αίματος (**Reflux**) προς τα στάδια ή τις ομάδες σταδίων CEAP μπορεί να δημιουργήσει εσφαλμένες εντυπώσεις, εάν δεν εκτιμηθεί ορθά. Προς τούτο διευκρινίζεται, ότι η στατιστική ανάλυση αυτών των δύο

παραμέτρων εστιάστηκε στη διερεύνηση της μεταβαλλόμενης αριθμητικής παρουσίας τους ή απουσίας τους σε σχέση με τα εξελικτικά στάδια ή ομάδες σταδίων CEAP, δηλαδή σε τελική ανάλυση εάν υπάρχει αριθμητική αύξηση ή μείωση των ασθενών κάθε σταδίου CEAP που παρουσιάζουν απόφραξη ή παλινδρόμηση αίματος. Υπό την έννοια αυτή δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σταδίων CEAP. Για καλύτερη κατανόηση των παραπάνω ανατρέχουμε στα ευρήματα των υπερηχογραφικών εξετάσεων ενός εκάστου ασθενούς και διαπιστώνουμε:

α) Ως προς την απόφραξη (Ocl), μόνο 2/30 ασθενείς της μελέτης είχαν απόφραξη, δηλαδή οι 28 δεν είχαν, οπότε το εύρημα της απουσίας απόφραξης ήταν σχεδόν καθολικό και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των σταδίων CEAP που να δικαιολογούν μία στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίν. 11), και

β) Ως προς την παλινδρόμηση (Reflux), μόνο 4/30 ασθενείς της μελέτης δεν παρουσίαζαν παλινδρόμηση, δηλαδή οι 26 είχαν παλινδρόμηση, οπότε το εύρημα ήταν σχεδόν καθολικό και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των σταδίων CEAP που να δικαιολογούν και εδώ μία στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίν. 11).

Αντίθετα, **η ύπαρξη ή μη ανεπαρκών διατιτραινουσών φλεβών (Cocket στους πίνακες)** σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το CEAP (C3 και C4a vs C4b, C5 και C6) (Πιν. 16, Γράφημα 2). Ακόμη, από τους Πίνακες 11 και 13 προκύπτει ότι, από τους 30 ασθενείς της μελέτης οι 8 (ποσοστό 26,67%) είχαν Cocket θετικό, δηλαδή στην υπερηχογραφική μελέτη βρέθηκε να έχουν ανεπαρκείς διατιτράινουσες φλέβες στην κνήμη.

Το ποσοστό των ανεπαρκών διατιτραινουσών φλεβών στο υλικό μας δεν είναι από τα μεγαλύτερα της βιβλιογραφίας. Σε άλλη (ξένη) μελέτη [57], με 50 ασθενείς, το ποσοστό των ανεπαρκών διατιτραινουσών φλεβών ήταν διπλάσιο και πλέον (58,75%) του δικού μας, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί σε καθυστερημένη προσέλευση για εξέταση για κοινωνικούς λόγους, δοθέντος ότι η εργασία αυτή προέρχεται από την Ινδία.

Όταν, στη δική μας μελέτη, αντιστοιχίσαμε το εύρημα των ανεπαρκών διατιτραινουσών με τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των

8 ασθενών διαπιστώσαμε ότι, οι 5/8 (62,5%) ασθενείς είχαν άτονο έλκος στην κνήμη (3 ασθενείς C5 σταδίου και άλλοι 2 ασθενείς C6 σταδίου) ενώ οι υπόλοιποι 3/8 ασθενείς με Cocket + ήταν τρεις C4b σταδίου κατά CEAP. Στο Γενικό Μέρος έχει τονιστεί ιδιαίτερα ότι οι κατηγορίες C4 – C6 της ταξινόμησης CEAP αποτελούν μία ξεχωριστή ομάδα ΧΦΑ κάτω από τον τίτλο **«Δερματικές αλλοιώσεις της ΧΦΑ»** με επιμέρους θεώρηση για την κατηγορία C4, η οποία θεωρείται ως «ένα φλεβικό έλκος που δεν έχει ακόμη εξελιχθεί αλλά που είναι περισσότερο ή λιγότερο πιθανό να εμφανισθεί μετά από ένα τοπικό τραυματισμό ή δήγμα εντόμου» [42]. Σύμφωνα με την παραπάνω θεώρηση [42], οι 3 ασθενείς μας C4b σταδίου με Cocket +, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως «επαπειλούμενα» φλεβικά έλκη. Εκτός όμως από την παραπάνω μελέτη [42], έμφαση δίνεται και σε άλλη μελέτη [5] στην παρουσία **λιποδερματοσκλήρυνσης**, η οποία θεωρείται ως «προειδοποιητικό σημείο επικείμενου έλκους». Η λιποδερματοσκλήρυνση όμως, χαρακτηρίζει το στάδιο C4b κατά CEAP...

Για να προσεγγίσουμε καλύτερα το συσχετισμό Cocket + με τα άτονα έλκη στο υλικό μας διαπιστώσαμε ότι επί συνόλου 13 ασθενών με άτονα έλκη οι 5/13 ασθενείς είχαν Cocket + (38,46%), γεγονός που σημαίνει ότι, όταν υπάρχουν ανεπαρκείς διατιτραίνουσες, είναι πιθανό να υπάρχει ή να εμφανισθεί άτονο έλκος στην κνήμη. Το εύρημα αυτό όμως, δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί να υπάρχει άτονο έλκος κνήμης χωρίς ανεπαρκείς διατιτραίνουσες φλέβες. Άλλωστε και στο υλικό μας υπήρξαν 8/13 ασθενείς σταδίου C5 και C6 κατά CEAP με άτονα έλκη, που δεν είχαν ανεπαρκείς διατιτραίνουσες φλέβες. Μία δεύτερη διαπίστωση από το υλικό μας επίσης είναι, ότι δεν βρέθηκε μία περίπτωση με ανεπαρκείς διατιτραίνουσες φλέβες σε ασθενείς μας με στάδιο μικρότερο του C4b κατά CEAP (Πιν. 16).

Συνοψίζοντας τα παραπάνω μπορούμε για την υπερηχογραφική μελέτη να συμπεράνουμε ότι:

α) Το συχνότερο εύρημα στο υλικό μας ήταν η **παλινδρόμηση αίματος (Reflux)**, αφού εντοπίστηκε σε 26/30 ασθενείς, ενώ το **σπανιότερο εύρημα ήταν η απόφραξη (Ocl)**, αφού εντοπίστηκε μόνο σε 2/30 ασθενείς,

β) Σε κάθε περίπτωση άτονου έλκους στην κνήμη, θα πρέπει να γίνεται υπερηχογραφική μελέτη με έγχρωμη απεικόνιση (colour flow imaging) για επιβεβαίωση ή αποκλεισμό ανεπάρκειας διατρητικών φλεβών, αφού η ανεύρεση ανεπαρκών διατρητικών φλεβών επιβάλλει επαγρύπνηση και στην περίπτωση που δεν υπάρχει άτονο έλκος στην κνήμη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. **Η ταξινόμηση των δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΑ** των κάτω άκρων με **το σύστημα CEAP** ανταποκρίνεται στη διαβαθμισμένη βαρύτητα και εξέλιξη των εκδηλώσεων αυτών και **θα πρέπει να υιοθετηθεί από όλες τις ιατρικές ειδικότητες.**
2. **Η στατιστική ανάλυση** των αποτελεσμάτων των παραμέτρων μελέτης στο υλικό μας προσέφερε χρήσιμα συμπεράσματα ως προς τη **βαρύτητα** και την **εξέλιξη** των δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΑ ιδιαίτερα στις ακόλουθες περιπτώσεις:
 - α) Στην ανάλυση **των σωματικών χαρακτηριστικών** των ασθενών της μελέτης έδειξε ότι οι ασθενείς των σταδίων C3, C4a και C4b δεν ήταν παχύσαρκοι ενώ εκείνοι των σταδίων C5 και C6 ήταν. Όταν το εύρημα αυτό συνδυάστηκε με το φύλο των ασθενών βρέθηκε ότι στο υλικό μας **στα στάδια C5 και C6 επικρατούσαν παχύσαρκες γυναίκες.**
 - β) Στα αποτελέσματα της **ιστολογικής, ιστοχημικής και ανοσοϊστοχημικής** εξέτασης δεν διαπιστώθηκε **στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα μεμονωμένα στάδια CEAP.** Μετά όμως, **ομαδοποίηση των σταδίων CEAP** σε C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 προέκυψε **στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ατροφία**, δηλαδή η ατροφία ήταν συχνότερη σε ασθενείς με στάδιο C3 ή C4a/C4b ενώ δεν βρέθηκε ατροφία σε ασθενείς σταδίου C5/C6. Βρέθηκε ακόμη με την ομαδοποίηση C3, C4a και C4b vs C5 vs C6, **ότι η υπερκεράτωση και η υπερπλασία αφορούσαν μόνο τους ανήκοντες στο στάδιο C5** ενώ δεν βρέθηκαν αυτές οι αλλοιώσεις στους ασθενείς των σταδίων C3, C4a και C4b κυρίως και C6 δευτερευόντως.
 - γ) Στην ανάλυση επίσης της **έκφρασης των δεικτών για τις κερατίνες 7,15 και 19** στα επιθηλιακά κύτταρα της επιδερμίδας και στους θυλάκους των τριχών **δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση προς τα στάδια CEAP**, γεγονός που υποδηλώνει και στη μελέτη αυτή **ότι ο ρόλος των κερατινών στις δερματικές εκδηλώσεις της ΧΦΑ παραμένει ασαφής, και**
 - δ) Στα ευρήματα της υπερηχογραφικής εξέτασης με **έγχρωμη απεικόνιση** η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η **απόφραξη των φλεβών και η παλινδρόμηση αίματος** δεν σχετίζονται στατιστικά σημαντικά προς τα στάδια CEAP,

αλλά δεν στερούνται κλινικής σημασίας, αφού η πρώτη (απόφραξη) είναι σχεδόν καθολικά απύουσα (μόνο σε 2/30 ασθενείς βρέθηκε) ενώ η δεύτερη σχεδόν καθολικά παρούσα (βρέθηκε σε 26/30 ασθενείς), και

- 3. Η υπερηχογραφική μελέτη με έγχρωμη απεικόνιση** αντιπροσωπεύει τον «χρυσό κανόνα» στη μελέτη της ΧΦΑ, γιατί εκτός από την ένδειξη που έχει στις μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές των φλεβών, επηρεάζει τις θεραπευτικές επιλογές και διαθέτει εν μέρει και προγνωστικό χαρακτήρα στις περιπτώσεις με ανεπάρκεια των διατρηαινοσών φλεβών που στο υλικό μας συνδυαζόταν με τα στάδια C4b, C5 και C6 κατά CEAP.

Τελικό Συμπέρασμα

Οι διαταραχές της φλεβικής απορροής στη ΧΦΑ συνδυάζονται με χρόνια φλεγμονώδη νόσο που εκδηλώνεται με τις δερματικές αλλοιώσεις στην κνήμη και τον άκρο πόδα. Στο υπόστρωμα των εκδηλώσεων αυτών επικρατούν στα αρχικά στάδια CEAP οι ατροφικές αλλοιώσεις ενώ στα προχωρημένα οι υπερπλαστικές, υπερκερατωσικές και νεκρωτικές.

Στο κλινικο-διαγνωστικό πεδίο το υπερηχογράφημα με έγχρωμη απεικόνιση έχει πρωτεύοντα ρόλο στην τεκμηρίωση των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση, την εξέλιξη αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΑ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κιρσοί των κάτω άκρων προσβάλλουν μεγάλο μέρος του πληθυσμού και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των πασχόντων.

Οι δερματικές εκδηλώσεις των κιρσών έχουν ταξινομηθεί και επικαιροποιηθεί, ώστε να αντιστοιχούν στη βαρύτητα της νόσου, σύμφωνα με το σύστημα CEAP (2020).

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των δερματικών εκδηλώσεων της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας (ΧΦΑ) και ειδικότερα η σχέση μεταξύ των εκδηλώσεων αυτών των σταδίων C4-C6 κατά CEAP προς τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και τις λειτουργικές διαταραχές της φλεβικής μακροκυκλοφορίας των κάτω άκρων.

Μέθοδος – Υλικό: Στη μελέτη έχουν περιληφθεί ασθενείς με ΧΦΑ των διαβαθμίσεων C3-C6 κατά CEAP, που εξετάσθηκαν στα Ε.Ι. της Αγγειοχειρουργικής Μονάδας του ΠΓΝΙ και αντιμετωπίσθηκαν στην παραπάνω μονάδα της Πανεπιστημιακής Χειρουργικής Κλινικής κατά το διάστημα 2011 – 2015. Από τους ασθενείς ελήφθησαν βιοψίες δέρματος από την περιοχή της δερματικής βλάβης, από απόσταση 10 cm από αυτή, καθώς και από τον σύστοιχο μηρό.

Μελετήθηκαν ιστολογικά: α) στην επιδερμίδα, η παρουσία ατροφίας, υπερπλασίας, και υπερκεράτωσης, β) στο χόριο, η παρουσία ή μη αγγειοβριθούς κοκκιώδους ιστού, φλεγμονώδους διηθήματος, ίνωσης και εναποθέσεων αιμοσιδηρίνης.

Με ιστοχημική εξέταση καταγράφηκε ο αριθμός των μαστοκυττάρων, που συμμετείχαν στο φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα και προσδιορίσθηκε ο βαθμός της ίνωσης.

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη περιέλαβε την αξιολόγηση της έκφρασης των δεικτών για τις κερατίνες 7, 15, και 19 στα επιθηλιακά κύτταρα της επιδερμίδας και στους θυλάκους των τριχών.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε **υπερηχογραφικός έλεγχος με έγχρωμη απεικόνιση** του φλεβικού δικτύου του κάτω άκρου και εκτιμήθηκαν η φλεβική απόφραξη, η παλινδρόμηση αίματος και η ύπαρξη ανεπαρκών διατιτραίνουσών φλεβών.

Αποτελέσματα: Τριάντα ασθενείς (22 γυναίκες και 8 άνδρες) με ΧΦΑ έλαβαν μέρος στη μελέτη. Τα ευρήματα όλων των μεθόδων της μελέτης που προαναφέρθηκαν, αναλύθηκαν στατιστικά μετά από ομαδοποιήσεις σύμφωνα με τα στάδια του συστήματος CEAP (2020). Από πλευράς σταδιοποίησης, σύμφωνα με το σύστημα CEAP, το υλικό μας κατανέμεται σε περίπου ισάριθμες ομάδες μεταξύ των σταδίων C3, C4a, C4b, C5 και C6.

Η στατιστική ανάλυση ως προς το φύλο και την παχυσαρκία έδειξε ότι στο υλικό μας στα στάδια C5 και C6 επικρατούσαν παχύσαρκες γυναίκες.

Τα ευρήματα της ιστολογικής, ιστοχημικής και ανοσοϊστοχημικής εξέτασης έδειξαν ότι: α) Η ατροφία ήταν συγκριτικά συχνότερη στα στάδια C3 ή C4a/C4b, β) η υπερκεράτωση και η υπερπλασία συχνότερες στο στάδιο C5, και γ) η πλειοψηφία κάθε σταδίου CEAP δεν εμφάνιζε τον δείκτη Follicles και δεν βρέθηκε συσχετισμός των σοβαρότερων δερματικών αλλοιώσεων προς τις κερατίνες που μελετήθηκαν.

Από την υπερηχογραφική μελέτη: α) δεν βρέθηκε συσχετισμός της απόφραξης των φλεβών και της παλινδρόμησης αίματος προς τα στάδια CEAP, β) η ανεύρεση ανεπαρκών διατιτραίνουσών φλεβών σχετίζεται με τα σοβαρότερα στάδια CEAP (C4b, C5, C6) και γ) σε 5/13 ασθενείς με άτονα έλκη βρέθηκαν ανεπαρκείς διατιτραίνουσες φλέβες, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Συμπέρασμα: Οι διαταραχές της φλεβικής απορροής στη ΧΦΑ συνδυάζονται με χρόνια φλεγμονώδη νόσο που εκδηλώνεται με τις δερματικές αλλοιώσεις στην κνήμη και τον άκρο πόδα. Στο υπόστρωμα των εκδηλώσεων αυτών επικρατούν στα αρχικά στάδια CEAP οι ατροφικές αλλοιώσεις ενώ στα προχωρημένα οι υπερπλαστικές, υπερκερατωσικές και νεκρωτικές.

Στο κλινικο-διαγνωστικό πεδίο το υπερηχογράφημα με έγχρωμη απεικόνιση έχει πρωτεύοντα ρόλο στην τεκμηρίωση των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση, την εξέλιξη αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των δερματικών εκδηλώσεων της ΧΦΑ.

SUMMARY

Introduction: Varicose veins of the lower extremities are defined as a disease that affects large part of the population, with an adverse impact on patient's quality of life.

The dermatological manifestations of the disease have been classified and updated so that they respond to the severity of the disease according to the CEAP system in a 2020 update.

Aim of this study was to investigate:

- a) The dermatological manifestations of chronic venous disease (CVD) and particularly the relation between these manifestations of C4 - C6 stage (CEAP system) and the functional abnormalities of the macrocirculation,
- b) The detection and allocation of various cellular and inflammatory elements in the area of dermatological lesions, and
- c) With immunofluorescent staining the presence or absence of keratins (especially K15), since keratin expression is a marker of epidermal stem cells implicated in maintenance of interfollicular epidermis.

Material and Methods: Thirty patients of both sexes (8 males and 22 females) of all age groups were included in this study and treated at the Vascular Surgery Unit of the Surgical Department, University of Ioannina, during the period 2011 – 2015.

Inclusion criteria were clinically suspected chronic venous disease with swelling or/and venous ulcers of the leg or foot (C3 – C6 stage, CEAP system).

Skin biopsies from skin lesions or from the nonhealing edges of vein ulcers as well as from a distance of 10 cm and from the ipsilateral thigh were obtained.

All biopsies were processed for **histological** (H-E staining), **histochemical** (Giemsa, Masson, Fe staining) and **immunofluorescent** staining for keratins (7, 15, 19).

Duplex ultrasound with **colour-flow imaging** was used for identification of reflux, superficial and deep vein thrombosis and for valvular and perforators incompetence.

Results

The results of the above study methods were standardized according to their severity to be comparable to other groups of patients and suitable for statistical processing. Analysis of the results obtained showed that:

a) Staging according to CEAP (2020) system showed that our patients were divided into equal groups between the stages C3, C4a, C4b, C5 and C6,

b) Statistical analysis by gender and obesity showed that in the stages C5 and C6 obese women predominate,

c) The findings of the *histological, histochemical and immunofluorescent* examination had no significant statistical correlation with the separate CEAP stages but after stages grouping in C3 vs C4a/C4b vs C5/C6 there was a statistically significant difference **in atrophy (p=0.017)**, that is the presence of atrophy is comparatively more frequent in **C3 or C4a/C4b** patients than in those of C5/C6 patients,

d) With stages grouping C3, C4a and C4b vs C5 vs C6 was found that **hyperkeratosis and hyperplasia** were comparatively more frequent for the **C5** stage patients,

e) Examinations with *immunofluorescent staining* did not reveal a statistically significant correlation between keratins and CEAP stages, and

f) Statistical analysis of *duplex ultrasound* findings showed that occlusion and reflux are not statistically related to CEAP stages. On the contrary, *the presence of incompetent perforators correlates significantly with CEAP stages grouping* (C3 and C4a vs C4b, C5 and C6).

In conclusion our study showed that:

- a) Functional disorders in venous outflow which are followed /combined with inflammatory processes in the area of skin lesions are responsible for the serious dermatological manifestations,
- b) The role of keratins in this study proved unclear, and
- c) At the *clinical laboratory* level, *Duplex ultrasound with colour flow imaging* remains the “golden standard” method, since it plays a primordial role in the documentation of the factors involved in the induction, evolution and treatment of the most of CVD manifestations.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pappas P.J., Pappas S.F., Ngugen K.Q., Lakhanpal S. Racial disparities in outcomes of superficial vein treatments for chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020 Sep; 8 (5): 789-798.e.3.
2. Eklof Bo, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52
3. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 149-53.
4. Casarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Real epidemiology of varicose veins and chronic venous disease: the San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology* 2002; 53: 119-30.
5. Santler B., G6rge T. Chronic venous insufficiency-a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Germ. Soc. Derm. (JDDG)* 2017:538-556.
6. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, et al. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 674-80.
7. Canonico S, Gallo C, Paolisso G, et al. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population, *Angiology* 1998; 49: 129-35.
8. Gundersen J, Hauge M. Hereditary factors in venous insufficiency. *Angiology* 1969; 20: 346-55.
9. Hobson J. Venous insufficiency at work. *Angiology* 1997; 48: 577-82.

10. Lionis C, Erevnidou K, Katsamouris A. Chronic venous insufficiency. A common health problem in general practice in Greece. *Int Angiology* 2002; 86-92.
11. Scott TE, La Morte WW, Gorin DR, et al. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg* 1995; 22: 622-28.
12. Jawiem A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003; 54: S19-S31.
13. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997; 48: 67-69.
14. Van den Oever R, Hepp B, et al. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency: an underestimated public health problem. *Int Angiol* 1998; 17:161-67.
15. Eberhardt R. T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; iii:2398-2409.
16. Bergan JJ, Schmid-Shonbein GN, Coleridge Smith PD, et al. Chronic venous disease, *N Eng J Med* 2006; 355: 488-98.
17. Burnand KG. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In Gloviczki P, Yao JS, eds *Handbook of Venous Disorders*. 2nd ed. New York, NY: Arnold; 2001: 49-57.
18. Delis KT, Husmann M, Kalodiki E, et al. In situ hemodynamics of perforating veins in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2001; 33: 773-82.
19. Labropoulos N, Mansour MA, Kang SS, et al. New insight into perforator vein incompetence. *Euro J Vasc Surg* 1999; 18: 228-34.
20. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, et al. Definition of venous reflux in the lower extremity veins. *J Vasc Surg* 2003; 38: 793-98.

21. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, et al. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J* 1982; 285: 1071-72.
22. Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, et al. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988; 296: 1726- 27.
23. Pappas P, Lal BK, Padberg Jr FT, et al. Pathogenesis of varicose veins and cellular pathophysiology of chronic venous insufficiency. In: Gloviczki P, editor, *Handbook of venous disorders: guidelines of the American venous Forum*, 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009, p 56-69.
24. Nicolaides A, Hussein MK, Szendzo G, et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. *J Vasc Surg* 1993; 17: 414-19.
25. Colon JAB, Granados – Romero JI, Barrera – Mera B, et al. Chronic venous insufficiency: A review. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2021; 9 (6): 1808-1815.
26. Bignamini AA, Matuska J. Sulodexide for the symptoms and sings of chronic venous disease. A systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2020; 1013-33.
27. Norgauer J, Hildenbrand T, Idzko M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD 147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1180-86.
28. Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 822-27.
29. Mwaura B, Mahendvan B, Hynes N, et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 306-10.

30. Junger M, Hahn U, Bort S, et al. Significance of cutaneous microangiopathy for the pathogenesis of dermatitis in venous congestion due to chronic venous insufficiency. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144:206-10.
31. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. *Am J Physiol* 1996; 271: H2520-H2528.
32. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 535-40.
33. Idem. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction – a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 334-38.
34. Pappas PJ, You R, Rameshwar P, et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor- β 1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999; 30:1129-45.
35. Kanta J. , Zavadakora A. Role of fibronectin in chronic venous disease: A review *Vasc. Med.* 2020;1-10.
36. Wenk J, Foitzik A, Achterberg V, et al. Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix-degrading metalloproteinase-1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 833-39.
37. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, et al. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg-ulceration. *J Vasc Surg* 2005; 42: 309-14.
38. Nicolaides N. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: A consensus statement. *J Cardio-vasc Surg* 1997; 38: 437-41.

39. Labropoulos N. Hemodynamic changes according to the CEAP classification. *Phlebology* 2003; 40: 130-36.
40. Labropoulos N, Patel PJ, Tiongson JE, et al. Patterns of venous reflux and obstruction in patients with skin damage due to chronic venous disease. *Vasc Endovasc Surg* 2007; 41:33-40.
41. Lurie F., Passman M., Meisner M. et al. CEAP classification system and reporting standard, revision 2020. *J. Vasc. Surg: Venous and Lymphatic Disorders* 2020; 1-11.
42. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. *Phlebology* 2010; 25 Suppl 1:2-8.
43. Moor AN, Vachon DJ, Gould LJ. Proteolytic activity in wound fluids and tissues derived from chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 832-39.
44. Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, et al. Prevalence of venous reflux in the general population on duplex scanning: the Edinburgh vein study. *J Vasc Surg* 1998; 28: 767-76.
45. Ruckley CU, Evans CJ, Allan PL, et al. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg* 2002; 36: 520-25,
46. Ambrosch A, Lobmann R, Pott A, et al. Interleukin – 6 concentrations in wound fluids rather than serological markers are useful in assessing bacterial triggers of ulcer formation. *Int Wound J* 2008; 5: 99-106.
47. Charles CA, Romanelli P, Martinez ZB, et al. Tumor necrosis factor-alfa in nonhealing venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 951-55.
48. Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Chronicity and fibroblast senescence – implications for treatment. *Int Wound J* 2005; 2: 364-68.

49. Stojadinovic O, Pastar I, Vukelic S, et al. Deregulation of keratinocyte differentiation and activation: a hallmark of venous ulcers. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 2675-90.
50. Dieckmann C, Renner R, Milkova L, et al. Regenerative medicine in dermatology: biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond. *Exper Dermatol* 2010; 19: 697-706.
51. Snyder RJ. Treatment of nonhealing ulcers with allografts. *Clin Dermatol* 2005; 23:388-95.
52. Kangesh T, Narsaria HA, Manek S, et al. Keratodermal grafts: the importance of dermis for the in vivo growth of cultured keratinocytes. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 401-09.
53. Myers SR, Partha VN, Soranzo C, et al. Hyalomatrix: a temporary epidermal barrier, hyaluronan delivery, and neodermis induction system for keratinocyte stem cell therapy. *Tissue Eng* 2007; 13: 2733-41.
54. Omar AA, Mavor AI, Jones AM, et al. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:666-72.
55. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogenic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol* 1998; 134: 293-300.
56. Syedain ZH, Jenson AC, Patel PS, et al. Tissue-engineered transcatheter vein valve. *Biomaterials* 2019; 216: 1-9.
57. Azhar MA. Role of colour flow duplex sonography in evaluation of chronic insufficiency in lower limbs. *Intern J Contemp Med Surg & Radiol.* 2017; 2(3): 80-84.
58. Aparna I, Shyamkumar N K, Sunil A, et al. Ultrasound doppler evaluation of the pattern of involvement of varicose veins in Indian patients. *Indian J Surg* 2011; 73: 125-130.

59. Agresti A. An introduction to categorical data analysis. Hoboken NJ 2007. Wiley – Interscience.
60. Mirji P, Emmis S, Joshi C. Study of clinical features and management of varicose veins of lower limb. J Clin & Diagn Res 2011; 5: 1416 – 1420.
61. Karadima S, Peroulis M, Matsagkas M, et al. Skin manifestations of chronic venous disease. Current evidence. Hell J Vasc Endovasc Surg 2022; 4(3): 100-105.
62. Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, et al. Epithelial stem cells in the skin: definition , markers localization and functions. Exper Dermatol 1999; 8: 80 – 88.
63. Stojanovic O, Pastar I, Nusbaum A, et al. Deregulation of epidermal stem cells niche contributes to pathogenesis of nonhealing venous ulcers. Wound Rep Reg 2014; 22: 220 – 227.
64. Luo S, Tatyana Y, Carson P, et al. Differential keratin expression during epiboly in a wound model of bioengineered skin and in human chronic wounds. Inter J Lower Extr Wounds 2011; 10(3); 122-129.
65. Jull A, Wadham A, Bullen C, et al. Wool- derived keratin dressing versus usual care dressings for treatment of slow healing venous leg ulceration: study protocol for a randomized controlled trial (Keratin 4VLU). BMJ Open 2018; 8: 1-8.
66. Jull A, Wadham A, Bullen C, et al. Wool-derived keratin dressing versus usual care dressings for treatment of slow healing venous leg ulceration: a randomized controlled trial (Keratin 4VLU). BMJ Open 2020; 10: 1-9.