



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ



ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ
ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΙΡΣΟΥΣ

ΚΑΡΑΘΑΝΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ MD, MSc
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2013

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ**
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **ΑΣΠΑΣΙΑ ΤΣΕΖΟΥ**
Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ**
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **ΑΣΠΑΣΙΑ ΤΣΕΖΟΥ**
Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
4. **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ**
Καθηγητής Ορθοπεδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
5. **ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ**
Καθηγητής Ορθοπεδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6. **ΦΙΛΛΙΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. **ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΖΑΧΑΡΟΥΛΗΣ**
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των
γνωμών του συγγραφέα»**

Νόμος 5343/1932, Άρθρο 202, Παρ.2

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	Σελ
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	13
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	15
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ- ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	17
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	19

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	33
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	33
1.2.1 Επιπολής Σύστημα	35
1.2.1.1 Μείζων Σαφηνής Φλέβα	35
1.2.1.2 Σαφηνομηριαία Συμβολή.....	36
1.2.1.3 Ελάσσων Σαφηνή Φλέβα.....	37
1.2.2 Εν τω Βάθει Σύστημα	37
1.2.2.1 Ιγνυακή Φλέβα	38
1.2.2.2 Εν τω Βάθει Φλέβες του Μηρού.....	38
1.2.3 Διατιτραίνουσες Φλέβες	39
1.2.4 Φλέβες της Πυέλου.....	39
1.2.5 Δομή του Φλεβικού Τοιχώματος.....	41
1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	42
1.3.1 Αιμοδυναμική της Φλεβικής Κυκλοφορίας.....	42

1.3.2	Η Επίδραση της Αναπνοής στη Φλεβική Επαναφορά από τα κάτω μέλη.....	45
1.3.3	Η Μυοφλεβική Αντλία	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

2.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	51
2.2	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	51
2.3	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	53
2.4	ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	53
2.5	ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΙΡΣΟΙ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ	
2.5.1	Επιδημιολογία	57
2.5.2	Αιτιολογία και Παθογένεια.....	58
2.5.3	Παθοφυσιολογικές Διαταραχές	60
2.5.4	Κλινική Αξιολόγηση.....	61
2.5.4.1	Εξέλιξη της Νόσου	62
2.5.4.2	Φυσική Εξέταση.....	63
2.5.4.3	Παρακλινική διερεύνηση.....	65

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

3.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	69
3.2	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	69
3.3	ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΕΝΑ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ	70
3.4	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ	71

3.5 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ	72
3.6 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ	
3.6.1 Επιπολής Φλεβική Θρόμβωση	75
3.6.1.1 Επιπολής Φλεβική Θρόμβωση και Θρομβοεμβολική νόσος	78
3.6.1.2 Συστάσεις για τη Διαχείριση της Επιπολής Φλεβικής Νόσου	78
3.6.2 Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση.....	79
3.6.3 Κυανή Επώδυνη Φλεγμονή	80
3.6.4 Λευκή Επώδυνη Φλεγμονή.....	82
3.7 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ	
3.7.1 Επέκταση του Θρόμβου	82
3.7.2 Υποτροπή Φλεβικής Θρόμβωσης	83
3.7.3 Μεταθρομβωτικό Σύνδρομο	83
3.7.4 Πνευμονική Εμβολή	84

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΟΡΙΣΜΟΙ	85
4.2 ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ.....	85
4.3 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	
4.3.1 Ορισμός	86
4.3.2 Αίτια Κληρονομικής θρομβοφιλίας	86
4.3.3 Συχνότητα της Κληρονομικής θρομβοφιλίας στο Γενικό Πληθυσμό	87
4.3.4 Αντιθρομβίνη	88
4.3.5 Πρωτεΐνη C	89
4.3.6 Πρωτεΐνη S	89
4.3.7 Αντίσταση στην Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C	91
4.3.8 Παράγοντας V-Leiden	92
4.3.9 Πλασμινολυστικό	93

4.3.10	A ₂ -Αντιπλάσμινη	94
4.3.11	Μετάλλαξη στη Προθρομβίνη (G20210A).....	94
4.3.12	Μεταλλάξεις της Μεθυλενετετραυδροφυλική Ρεδοκτάση (MTHFR)	94
4.3.13	Μετάλλαξη στον Αναστατή του Ενεργοποιημένου Πλασμινογόνου (PAI-1)	95
4.4 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ		
4.4.1	Ορισμός	95
4.4.2	Αίτια Επίκτητης Θρομβοφιλίας	96
4.4.3	Αντιφωσφολιπιδικά Αντισώματα	97
4.5 ΠΡΟΣΥΜΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ		97
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – ΠΑΡΑΜΠΟΜΠΕΣ		99

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΣΚΟΠΟΣ	117
1.2 ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	
1.2.1 Επιλογή Ασθενών	117
1.2.1.1 Υπολογισμός Αριθμού Ασθενών	119
1.2.1.2 Κριτήρια Εισαγωγής των Ασθενών.....	119
1.2.1.3 Κριτήρια Αποκλεισμού των Ασθενών.....	120
1.2.2 Συλλογή και ανάλυση των δειγμάτων	120
1.2.2.1 Προσδιορισμός των παραγόντων πήξης	120
1.2.2.2 Προσδιορισμός των γενετικών μεταλλάξεων.....	121
1.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΜΠΟΜΠΕΣ	127

2. ΚΛΙΝΙΚΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η Επίδραση της Παχυσαρκίας και της Ηλικίας σε Ασθενείς με
Επιπολής Φλεβική Θρόμβωση και Πρωτοπαθείς Φλεβικούς Κιρσούς
των Κάτω Μελών

2.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ129

2.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ131

2.3 ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

2.3.1 Σχεδιασμός Μελέτης131

2.3.2 Έγχρωμο υπερηχογράφημα των Φλεβών των Κάτω Μελών.....132

2.3.3 Δείκτης Μάζας Σώματος133

2.3.4 Στατιστική Ανάλυση133

2.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ134

2.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ141

2.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ144

2.7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΜΠΟΜΠΕΣ145

3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Παράγοντες που Σχετίζονται με την Ανάπτυξη της Επιπολής Φλεβική
Θρόμβωση σε Ασθενείς με Πρωτοπαθείς Φλεβικούς Κιρσούς των
Κάτω Μελών. Ο Ρόλος της Θρομβοφιλίας, του Φύλλου, της Ηλικίας
και του Βάρους.

3.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ149

3.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ151

3.3 ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ	
3.3.1 Σχεδιασμός Μελέτης	152
3.3.2 Έγχρωμο υπερηχογράφημα των Φλεβών των Κάτω Μελών.....	153
3.3.3 Δείκτης Μάζας Σώματος	154
3.3.4 Συλλογή Δειγμάτων Αίματος	155
3.3.5 Ανάλυση Δειγμάτων.....	155
3.3.6 Στατιστική Ανάλυση	156
3.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	156
3.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	164
3.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	167
3.7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΜΠΟΜΠΕΣ	168
4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ- ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	173
5. ABSTRACT- GENERAL CONCLUSIONS	179
6. ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ	185

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝΝ) αποτελεί μια οντότητα που για πολλά χρόνια η αντιμετώπισή της δεν στηρίζονταν σε επιστημονική μαρτυρία, αλλά ήταν κυρίως εμπειρική διανθισμένη με αμφιλεγόμενες θεωρητικές προσεγγίσεις. Τις τελευταίες δεκαετίες, υπήρξε έντονη επιστημονική διερεύνηση της ΦΘΕΝ στην επιδημιολογία, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση και θεραπεία. Έγινε κατανοητό ότι, προσβάλει 1 έως 3 άτομα ανά 1000 κατοίκους, ενώ ο ετήσιος αριθμός των θανάτων που σχετίζεται με τη ΦΘΕΝ ανέρχεται στο 12% των συνολικών θανάτων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η επιτολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) δηλαδή η θρόμβωση των επιφανειακών φλεβών είναι μια κοινή νόσος που συναντάται περίπου στο 3-11% του γενικού πληθυσμού, ενώ σε ασθενείς με φλεβικούς κισσούς (ΦΚ) η συχνότητά της ανέρχεται στο 50%. Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι θα πρέπει να θεωρηθεί μέρος της ΦΘΕΝ αφού μπορεί να συνυπάρχει ή να εξελιχθεί σε θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών ή να προκαλέσει πνευμονική εμβολή. Αυτά τα δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με την κοινή αντίληψη ότι, πρόκειται για πάθηση με μικρή κλινική σημασία.

Σε ότι αφορά την εμφάνιση της ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ, στην καθημερινή κλινική πρακτική, θεωρείται ως μια επιπλοκή των ΦΚ χωρίς να επιβάλλεται παραπέρα διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της ΕΦΘ. Ωστόσο δεν αναπτύσσουν ΕΦΘ όλοι οι ασθενείς με ΦΚ, ενώ υπάρχουν ασθενείς με ΦΚ που εμφανίζουν πολλαπλά επεισόδια ΕΦΘ. Η παρατήρηση οδήγησε στη πραγματοποίηση της διδακτορικής αυτής διατριβής, προκειμένου να μελετήσουμε, αν στην ανάπτυξη της ΕΦΘ σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ, εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες.

Το ερευνητικό μέρος της διδακτορικής διατριβής βασίζεται πάνω σε μια κλινικό-επιδημιολογική και μια γενετική υπόθεση. Στην πρώτη εξετάζεται εάν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και η κλινική εικόνα των ασθενών με πρωτοπαθείς ΦΚ, σχετίζονται με την εμφάνιση της ΕΦΘ. Στη δεύτερη υπόθεση ερευνάται εάν υπάρχει υπόβαθρο θρομβοφιλικής προδιάθεσης που να συνοδεύει την ανάπτυξη

της ΕΦΘ στην παρουσία πρωτοπαθών ΦΚ. Η διερεύνηση τέτοιων συσχετίσεων, έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον για την διαχείριση ασθενών με πρωτοπαθείς ΦΚ, με ή χωρίς ΕΦΘ. Η αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου, για θρόμβωση, ίσως δικαιολογεί έναν διαφορετικό τρόπο προσέγγισης και αντιμετώπισης τους, όπως επίσης και η θεραπεία της ΕΦΘ σε τέτοιους ασθενείς να απαιτεί μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία με ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μια μελέτη με πολλά γνωστικά αντικείμενα, είναι αδύνατον να οργανωθεί και να πραγματοποιηθεί, δίχως τη συνεργασία πολλών ανθρώπων. Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή, περιλαμβάνει τομείς που εκτείνονται από την συλλογή του υλικού, την απλή κλινική εξέταση, την υπερηχογραφική εξέταση, την εργαστηριακή ανάλυση, την βιβλιογραφική ανασκόπηση έως τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Θα ήταν επομένως παράληψη να μην ευχαριστήσω θερμά, ανθρώπους που συνέβαλαν, στη διεκπεραίωση αυτής της μελέτης.

Καταρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, κύριο Αθανάσιο Γιαννούκα, υπό την εποπτεία και καθοδήγηση του οποίου πραγματοποιήθηκε και ολοκληρώθηκε η εργασία αυτή. Μου προσέφερε όλα τα απαραίτητα μέσα, τεχνικά – επιστημονικά και αμέριστη συμπαράσταση σε κάθε στάδιο της μελέτης. Δίχως την πολύτιμη βοήθεια του, η ολοκλήρωση της διατριβής αυτής, θα ήταν αδύνατη. Ως εξέχων ιατρός και δάσκαλος, αποτέλεσε για μένα πρότυπο έμπνευσης, εργατικότητας, υπομονής και επιμονής. Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για τις πολύτιμες συμβουλές και καθοδήγησή του, τόσο στη επιστημονική όσο και στην επαγγελματική μου πορεία.

Την καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, κυρία Ασπασία Τσέζου, για την οργάνωση της γενετικής μελέτης, την επιστημονική της συμβουλή, και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Την αναπληρώτρια καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων, κυρία Δέσποινα Κυριάκου, για το συντονισμό και ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Για την ανάλυση των δειγμάτων των ασθενών και για την πολύτιμη συμβολή της στη κριτική ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό του εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για την ανάλυση του γενετικού υλικού των ασθενών.

Το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό του Αιματολογικού εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και ιδιαιτέρως τον Διευθυντή, κύριο Θωμά Ζαχόπουλο για την ανάλυση των δειγμάτων των ασθενών.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω θερμά τον βοηθό Ιατρικών και Βιολογικών Εργαστηρίων, κύριο Γεώργιο Γατσέλο του Αιματολογικού εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, ο οποίος με την άρτια επιστημονική του κατάρτιση, συνέβαλε στην εγκυρότητα και ανάλυση των αποτελεσμάτων. Αφιερώνοντας προσωπικό κόπο και χρόνο πέρα από τις συμβατικές του υποχρεώσεις, συμβάλλοντας στην ολοκλήρωση της εργαστηριακής ανάλυση των δειγμάτων.

Τον κύριο Γεώργιο Δημακόπουλο για την πολύτιμή βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Την εξαδέλφη μου, Βαννέσα Ντούρμα, καθηγήτρια φιλόλογο, για τη φιλολογική επιμέλεια του κειμένου.

Τη σύζυγό μου Μαρία Εξάρχου, ιατρό Γενικής Ιατρικής, για την αρχειοθέτηση των ασθενών σε μηχανογραφικές βάσεις δεδομένων και τη βοήθειά της στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Μα πιο πολύ θα ήθελα να την ευχαριστήσω για τη συνεχή στήριξή και ενθάρρυνση όλα αυτά τα χρόνια.

Τους γονείς, που μου δώσανε την ευκαιρία να κάνω τα όνειρά μου πραγματικότητα.

Τέλος, αντί για ευχαριστώ, θα ήθελα να κλείσω αυτό το κείμενο ζητώντας ένα μεγάλο συγνώμη στο γιό μου Στυλιανό, για τις λίγες ώρες που περνάω μαζί του. Θα ήθελα να του αφιερώσω αυτό το έργο, ως ελάχιστη συνεισφορά, στην κατανόηση που έδειξε όλο αυτό το διάστημα υπόσχοντας, ότι στο μέλλον θα περνάμε περισσότερο χρόνο μαζί.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

(που προέκυψαν από την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής)

Δημοσιεύσεις σε Ξενόγλωσσα Επιστημονικά Περιοδικά

1. Karathanos C, Sfyroeras G, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, Giannoukas A.

Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: Role of thrombophilia factors, age and body mass.

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2012; 43: 355- 358

2. Karathanos Ch, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A.

Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins.

Thrombosis Research. In press

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. Obesity and aging as risk factors of superficial thrombophlebitis in patients with primary varicose.

3^ο Πανελλήνιο Φλεβολογικό και 2^ο Βαλκανικό Συνέδριο. Αθήνα, 2011

2. Influence of obesity and aging as risk factors of superficial thrombophlebitis among patients with primary varicose veins

12th Annual Meeting of the European Venous Forum. Ljubljana Slovenia 2011

3. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mass

12th Annual Meeting of the European Venous Forum. Ljubljana Slovenia 2011

4. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mass

25th Annual Meeting of the European Society for Vascular Surgery. Athens, Greece 2011

5. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins.

14th Annual Meeting of the European Venous Forum. Belgrade, Serbia 2013

6. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins.

26th Annual Meeting of the American Venous Forum, New Orleans, Louisiana, United States of America. 2014

Τιμητικές Διακρίσεις

1. 2^o Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 14th Annual Meeting of the European Venous Forum, Belgrade, Serbia, 27-30 June 2013 για την εργασία: Karathanos C, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins
2. Υποτροφία (2500€) από το European Venous Forum για τη παρακολούθηση του 26th Annual Meeting of the American Venous Forum, New Orleans, Louisiana, United States of America 29-22 February 214

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : ΚΑΡΑΘΑΝΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ : ΣΤΕΡΓΙΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 18-12-1975

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : ΛΑΡΙΣΑ

ΠΟΛΗ ΔΙΑΜΟΝΗΣ : ΛΑΡΙΣΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ 9 , ΧΑΡΑΥΓΗ

T.K. 41335

ΤΗΛ : 6932431440

E-mail : christoskarathanos@yahoo.gr, christos2001@hotmail.com

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Οκτώβριος 2012 - Μάρτιος 2013: Ειδικευόμενος Αγγειοχειρουργικής, Μετεκπαίδευση στις Παθήσεις των Φλεβών στο European Venous Center, Aachen-Maastricht.
- Μάρτιος 2010 έως σήμερα: Ειδικευόμενος Αγγειοχειρουργικής, Αγγειοχειρουργική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Σισμανόγλειο.
- Σεπτέμβριος 2008 έως σήμερα: Κλινικός και επιστημονικός συνεργάτης Αγγειοχειρουργικής κλινικής, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
- Σεπτέμβριος 2005 - Αύγουστος 2008: Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής. Χειρουργική κλινική Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.
- Οκτώβριος 2003 έως Απρίλιος 2005: Παρατηρητής στη Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

- Ιανουάριος 2003- Απρίλιος 2004: Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Περιφερικό Ιατρείου Μακρυχωρίου Καρδίτσας – Κέντρο Υγείας Παλαμά. Ν. Καρδίτσας.

ΣΠΟΥΔΕΣ

2001 - Αποφοίτηση από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Φιλιππούπολης Βουλγαρίας με ημερομηνία ορκωμοσίας 17-11-2001 . Γενικός βαθμός πτυχίου << Λίαν Καλώς 7.20 >> .

04-2004 - Απόκτηση ATLS – Advanced Trauma Life Support. Εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής σε πολυτραυματία.

10-2007 - Απόκτηση APLS – Advanced Paediatric Life Support. Εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής στα παιδιά

02-2009 – Υποψήφιος διδάκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα διδακτορικής διατριβής «Διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της επιπολής θρομβοφλεβίτιδας των κάτω μελών σε άτομα με πρωτοπαθείς φλεβικούς κισσούς»

14-01-2011- Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Εξειδίκευσης του Διακρατικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών « Ενδαγγειακές Τεχνικές» με Γενικό Βαθμό «9.24 Άριστα»

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά - Πολύ καλή - Lower diploma in English .
- Βουλγάρικα – Άριστη γνώση – κρατικό πιστοποιητικό γλωσσομάθειας επιπέδου II.
- Απόκτηση επάρκειας της βουλγαρικής γλώσσας – Ιανουάριος 2003 .

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

- ΠΤΥΧΙΟ ECDL 14-06-2004

ΟΜΙΛΙΕΣ - ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

- Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα Αντιμετώπισης κατακλίσεων σε χρονίως πάσχοντες με ανάλυση του θέματος " Χειρουργική αντιμετώπιση των κατακλίσεων " 1^ο Συνέδριο Επιστημόνων Φροντίδας Χρόνιων Πασχόντων. Λάρισα 16-19 Νοεμβρίου 2006.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

A. Πλήρη άρθρα σε Ελληνικά περιοδικά

- Αντωνίου Γ. **Καραθάνας Χ**, Σπανός Κ, Ρούσας Ν, Achouchan Η, Γεωργιακάκης Α, Κούτσιας Σ, Χατζηχριστοδούλου Χ, Γιαννούκας Α "Προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) Ανευρύσματος Κοιλιακής Αορτής : Νεότερα δεδομένα και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας " «Ελληνική Αγγειοχειρουργική Εταιρία » τεύχος 14, 2008 (153-159)

B. Πλήρη άρθρα σε ξενόγλωσσα περιοδικά

- " Endovascular stent –graft repair of major abdominal arteriovenous fistula : A systematic review. " Antoniou G, Koutsias S, **Karathanos C**, Sfiroeras G, Vretzakis G, Giannoukas AD. J Endovasc Ther 2009;16:514-523
- "Hybrid Endovascular and open treatment of multilevel lower extremity arterial disease". Antoniou G, Sfiroeras G, **Karathanos C**, Aschouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, Giannoukas AD. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38 :616-622
- "Visceral venous aneurysms: clinical presentation, natural history and their management. A systematic review.Sfiroeras GS, Antoniou GA, Drakou A, **Karathanos C**, Giannoukas AD. Eur J Vac Endovasc Surg. 2009; 38: 498-505
- "Clinical relevance and treatment of carotid stent fractures". Sfiroeras G, Koutsiaris A, **Karathanos C**, Giannakopoulos A, Giannoukas A. J Vasc Surg 2010;51:1280-5
- "Synchronous perforation of a duodenal and gastric ulcer: a case report". Karangelis D, Tagarakis GI, **Karathanos C**, Bouliaris K, Baddour AJ, Giaglaras A.

J Med Case Reports. 2010 Aug 18;4:272

➤ “Colonic ischemia after endovascular exclusion of an aortoiliac aneurysm using an iliac branch device”. Sfyroeras GS, Koutsias S, **Karathanos C**, Stamoulis K, Giannoukas AD. Vasc Endovasc Surg. 2010 Oct;44(7):597-600

➤ “Hybrid procedures for the treatment of multi-focal ipsilateral internal carotid and proximal common carotid or innominate artery lesions”. **Karathanos C** Sfyroeras GS, Stamoulis K, Drakou A, Vretzakis G, Giannoukas AD. Vasa 2011. May ; 40(3): 241-245.

➤ “A meta-analysis of combined endarterectomy and proximal balloon angioplasty for tandem disease of the arch vessels and carotid bifurcation. Sfyroeras GS, **Karathanos C**, Antoniou GA, Saleptsis V, Giannoukas AD. J Vasc Surg 2011 Aug 54(2) :534-40

➤ “Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mas”.

Karathanos C Sfyroeras GS, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, Giannoukas AD. Eur J Vasc Endovasc Surg Mar; 43(3):355-8

➤ “Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins”. **Karathanos C**, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. Thromb Res. 2013 Jun 11

➤ “Endovascular Treatment of Isolated Iliac Artery Aneurysms with Anaconda Stent Graft Limb”. **Karathanos C**, Kaperonis E, Xanthopoulos D, Konstantopoulos T, Exarchou M, Loupou C, Papavassiliou V. Volume 2013 (2013) Article ID 527492

➤ "Endovascular treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm with short and angulated neck in high risk patient." Koutsias S, Antoniou A, **Karathanos C**, Saleptsis V, Stamoulis K, Giannoukas A. C Rep Vasc Med. In press

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Α.ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Φιλιππίδης Α, **Καραθάνος Χ.**, Τσαματσούλης Μ, Αργυρούλης Α, Χασανίδης Γ, Γεωργιάδης Γ. “Θρομβοφλεβίτιδα ως παρανεοπλασματική εκδήλωση” . 3^η συνάντηση χειρουργικής ογκολογίας . Κως 31 Αυγούστου ως 3 Σεπτεμβρίου 2006

➤ Ρετσιάνης Θ., Χασανίδης Γ., **Καραθάνος Χρ.**, Παπακρίβου Ε., Καραγγέλης Δ., Σάρρος Χρ., Γιαγλάρας Αρ., Γεωργιάδης Γ “Μετατροπή λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής σε ανοιχτή επέμβαση . Αιτίες και επιβαρυντικοί παράγοντες” . 8^ο Συνέδριο Χειρουργικής εταιρίας Βορείου Ελλάδος . Θεσσαλονίκη 18-21 Οκτωβρίου 2007 .

➤ **Καραθάνος Χρ.**, Χασανίδης Γ., Ρετσιάνης Θ., Παπακρίβου Ε., Καραγγέλης Δ., Σιτράς Αχ., Γιαγλάρας Α., Γεωργιάδης Γ. “Αίτια άλγους δεξιού λαγόνιου βόθρου – διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση”. 8^ο Συνέδριο Χειρουργικής εταιρίας Βορείου Ελλάδος . Θεσσαλονίκη 18-21 Οκτωβρίου 2007 .

➤ Παπακρίβου Ε., Χασανίδης Γ., Γιαγλάρας Α., **Καραθάνος Χρ.**, Ρετσιάνης Θ., Γεωργιάδης Γ. “Οξεία σκωληκοειδίτιδα . Τρόποι αντιμετώπισης μιας παλαιάς νόσου “ . 8^ο Συνέδριο Χειρουργικής εταιρίας Βορείου Ελλάδος . Θεσσαλονίκη 18-21 Οκτωβρίου 2007 .

➤ Δ.Καραγγέλης, **Χ.Καραθάνος**, Ε.Παπακρίβου, Μ.Τσαματσούλης, Α.Τάψας, Γ.Καραμήντζας ,Φ.Μάντζος, Α.Γιαγλάρας, Γ.Χασανίδης, Γ.Γεωργιάδης “Απόστημα λαγονοψοιτού μετά από πυομυοσίτιδα “ . 8^ο Ελληνοκυπριακό Χειρουργικό συνέδριο . Λευκωσία 1-4 Νοεμβρίου 2007.

➤ **Χ. Καραθάνος**, Φ. Μάντζος, Α. Γιαγλάρας, Α. Αργυρούλης, Δ. Καραγγέλης, Ε. Παπακρίβου, Γ. Καραμήντζας , Α. Τάψας, Γ. Γεωργιάδης. “ Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση κύστεως μεσεντερίου”. 8^ο Ελληνοκυπριακό Χειρουργικό συνέδριο . Λευκωσία 1-4 Νοεμβρίου 2007.

➤ Ε.Παπακρίβου,Γ.Χασανίδης,Ι.Πράπας,Κ.Γκουντής,Χρ.Σάρρος,Α.Γιαγλάρας, Φ.Μάντζος, **Χρ.Καραθάνος**, Δ.Καραγγέλης,Γ.Καραμήντζας,Γ.Γεωργιάδης. “Κλειστές κακώσεις ήπατος – σπληνός . Χειρουργική ή συντηρητική αντιμετώπιση “. 8^ο Ελληνοκυπριακό Χειρουργικό συνέδριο . Λευκωσία 1-4 Νοεμβρίου 2007.

- Ε. Παπακρίβου, Α. Γιαγλάρας, Χ. Σάρρος, Γ. Χασανίδης, Θ. Ρετσίανης, **Χ. Καραθάνας**, Α Κολοβός, Γ. Γεωργιάδης. Κάκωση επικουρικού ηπατικού πόρου σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. 20 + 1 χρόνια λαπαροσκοπικής χειρουργικής : αποτίμηση , εξελίξεις και μέλλον . 21 - 22 Μαρτίου 2008 Αλεξανδρούπολη
- **Karathanos C** , Karagelis D, Papakrivou E , Saleptsis B , Mavroulou E , Sarros C , Giaglaras A,Georgiadis G. "Vascular access in patients with end stage renal disease. Review on complications ". 3ο Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας . Λάρισα 23- 25 Μαΐου 2008 .
- Καραγγέλης Δ, Δράκος Α, **Καραθάνας Χ**, Παπακρίβου Ε, Σαλεπτός Β, Γιαγλάρας Α, Γεωργιάδης Γ. "Μεκελειοστομία αντί ειλεοστομίας σε ασθενή με καρκίνο παχέος εντέρου". 26 ° Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής , Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2008, Αθήνα 12 – 15 Νοεμβρίου 2008.
- **Karathanos C. MD**, Antoniou G. MD, Aschouhan H. MD, Barros C. MD, Georgiakakis A. MD, Sfiroeras G. MD, Koutsias S. MD, Giannoukas MSc, MD, PhD, EBSQvasc " Hybrid endovascular and open procedures for the treatment of multi-focal carotid lesions ". 3ο Κάρδιο- Αγγειοχειρουργικό συνέδριο.ICE 2008, Ιωάννινα 4 - 6 Δεκεμβρίου 2008.
- **Karathanos C**, Antoniou G, Aschouhan H, Makrigiannis G, Exarchou M, Drakou A, Georgiakakis A, Sfiroeras G,Simeoforidou M, Koutsias S, Vretzakis G, Giannoukas AD. "Single center initial experience with the Endurant stent graft for the treatment of the abdominal aortic aneurysms " LIVES 2009 – Larissa International Vascular and Endovascular Symposium. Λάρισα 29 – 31 Μαΐου 2009.
- Antoniou G, Sfiroeras G, **Karathanos C**, Aschouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, Giannoukas AD. "Hybrid Endovascular and open treatment of multilevel lower extremity arterial disease" LIVES 2009 – Larissa International Vascular and Endovascular Symposium. Λάρισα 29 – 31 Μαΐου 2009.
- Κουτσιαρή Α, Ταχμιτζή Σ, Δράκου Κ, Κοτούλα Μ, Τσιρώνη Ε, **Καραθάνας Χ**, Γιαννούκας Α. " Μια νέα εξίσωση για το προφίλ ταχύτητας του αίματος in vivo: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο; " 12 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας – Αγγειοχειρουργικής . Αθήνα 21-24 Ιανουαρίου 2010.

- Σαλεπτοής Β, Σπανός Κ, Κούτσιαν Σ, Σφυροέρας Γ, Δράκου Α, **Καραθάνας Χ**, Μακρυγιάννης Γ, Ρούσαν Ν, Σημαιοφορίδου Μ, Βρετζάκης Γ, Γιαννούκας Α. “ Η αντιμετώπιση των ραγέντων ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής : Η εμπειρία από ένα κέντρο αναφοράς “ 12 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας – Αγγειοχειρουργικής . Αθήνα 21-24 Ιανουαρίου 2010.
- **Καραθάνας Χ**, Κούτσιαν Σ, Δράκου Α, Σφυροέρας Γ, Αντωνίου Γ, Σταμούλης Κ, Σημαιοφορίδου Μ, Βρετζάκης Γ, Γιαννούκας Α. “ Μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα υβριδικής αποκατάστασης βλαβών της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων “ 12 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας – Αγγειοχειρουργικής . Αθήνα 21-24 Ιανουαρίου 2010.
- **Καραθάνας Χ**, Αντωνίου Γ, Δράκου Α, Κούτσιαν Σ, Σφυροέρας Γ, Σημαιοφορίδου Μ, Βρετζάκης Γ, Γιαννούκας Α. “ Υβριδικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της σοβαρής πολυεστιακής χρόνιας αποφρακτικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων “ 12 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας – Αγγειοχειρουργικής . Αθήνα 21-24 Ιανουαρίου 2010.
- Xanthopoulos D, Lourou A, Papavasiliou B, Kaperonis H, Bazigos G, Melas M, **Karathanos Ch**, Arvanitis D. “ Primary varicose veins of the upper extremity“ 3 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φλεβολογίας και 2^ο Annual Meeting of the Balkan Venous Forum. Αθήνα 21-22 Ιανουαρίου 2011.
- **Karathanos C**, Saleptis V, Roussas N, Antoniou G, Stryroeras G, Koutsias S, Giannoukas AD. “ Obesity and aging as risk factors of superficial thrombophlebitis in patients with primary varicose veins. “ 3 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φλεβολογίας και 2^ο Annual Meeting of the Balkan Venous Forum. Αθήνα 21-22 Ιανουαρίου 2011.
- **Karathanos C**, Stryroeras G, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, Giannoukas AD. “ Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. Role of thrombophilia factors, age and body mass”. 12th Annual Meeting of the European Venous Forum. Ljubljana, Slovenia 30 June-3 July 2011
- **Karathanos C**, Saleptis V, Exarchou M, Roussas N, Drakou A, Stryroeras G, Koutsias S, Giannoukas AD. “ Influence of obesity and aging as risk factors of superficial thrombophlebitis in patients with primary varicose veins. “ 12th Annual Meeting of the European Venous Forum. Ljubljana, Slovenia 30 June-3 July 2011

- **Karathanos C**, Stryoeras G, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, Giannoukas AD. “ Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. Role of thrombophilia factors, age and body mass”. XXV Annual Meeting of European Society of Vascular Surgery, Αθήνα 22-25 Σεπτεμβρίου 2011.
- **Καραθάνας Χ**, Μελάς Μ, Μπαζίγος Γ, Κωνσταντόπουλος Θ, Ξανθόπουλος Δ, Καπερώνης Η, Λούπου Α, Αρβανίτης Δ, Παπαβασιλείου Β. “Ενδαγγειακή αποκατάσταση μεμονωμένων ανευρυσμάτων των λαγονίων αρτηριών με την χρήση σκέλους μοσχεύματος Anaconda. Παρουσίαση δύο περιπτώσεων ” 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής. Αθήνα 22-24 Μαρτίου 2012.
- Μελάς Μ, Μπαζίγος Γ, **Καραθάνας Χ**, Κωνσταντόπουλος Θ, Λούπου Α, Καπερώνης Η, Ξανθόπουλος Δ, Καρδούλας Δ , Αντωνόπουλος Π, Παπαβασιλείου Β. “Αυτόματος μεμονωμένος διαχωρισμός άνω μεσεντερίου αρτηρίας: Ασυνήθης αιτία οξέως κοιλιακού άλγους ”.13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής. Αθήνα 22-24 Μαρτίου 2012.
- Παπαβασιλείου Β, Μπαζίγος Γ, **Καραθάνας Χ**, Κωνσταντόπουλος Θ, Μελάς Μ, Καπερώνης Η, Ξανθόπουλος Δ, Λούπου Α, Μπαλαράς Γ, Δασκαλάκη Ε, Αρβανίτης Δ. “ Ραγέντα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής : Συσχέτιση με την ημερήσια διακύμανση της ρήξης, τη θερμοκρασία και την ατμοσφαιρική πίεση ”. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής. Αθήνα 22-24 Μαρτίου 2012
- Κωνσταντόπουλος Θ, Μελάς Μ, Μπαζίγος Γ, **Καραθάνας Χ**, Καπερώνης Η, Λούπου Α, Ξανθόπουλος Δ, Παπαβασιλείου Β. “ Αορτο- δωδεκαδακτυλικό σύνδρομο (Απόφραξη δωδεκαδάκτυλου από ευμέγεθες ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής) ”. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής. Αθήνα 22-24 Μαρτίου 2012.
- **Καραθάνας Χ**, Μπαζίγος Γ, Μελάς Μ, Κωνσταντόπουλος Θ, Καπερώνης Η, Ξανθόπουλος Δ, Λούπου Α, Αρβανίτης Δ, Παπαβασιλείου Β. “ Σύγχρονη αντιμετώπιση ανευρυσμάτων έσω λαγονίων αρτηριών ” 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής. Αθήνα 22-24 Μαρτίου 2012.
- **Karathanos C**, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. “Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients

with varicose veins”. 14th Annual Meeting of European Venous Forum. Belgrade, Serbia 2013

➤ **Karathanos C**, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. “Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins”. 26th Annual Meeting of the American Venous Forum. New Orleans, Louisiana , United States of America, 2014

B.ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

➤ Α.Φιλιππίδης, **Χ. Καραθάνας**, Μ. Τσαματσούλης, Α. Αργυρούλης, Γ. Χασανίδης, Γ. Γεωργιάδης “Θρομβοφλεβίτιδα ως πρώτη εκδήλωση νεοπλασίας . Ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας και των καρκινικών δεικτών“. 25^ο Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα 22 – 26 Νοεμβρίου 2006.

➤ Παπακρήστου Β, **Καραθάνας Χ**, Παπακρίβου Ε, Χασανίδης Γ, Γκουντής Κ, Γεωργιάδης Γ. “Αντιμετώπιση γάγγραινας Fournier και πλαστική αποκατάσταση“. 25^ο Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής . Αθήνα 22 – 26 Νοεμβρίου 2006

➤ Αργυρούλης Α, Πράπας Ι, Χασανίδης Γ, Γιαγλάρας Α, Τσαματσούλης Μ, **Καραθάνας Χ**, Μπακόλα Ε, Καραϊσκού Ε, Γεωργιάδης Γ. “Μετατραυματική ενδοκαναλική παρουσία αέρα άνευ κατάγματος σπονδυλικής στήλης “. 4^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής. Αθήνα 22 -24 Φεβρουαρίου 2007

➤ Παπακρίβου Ε, Γιαγλάρας Α, Χασανίδης Γ, **Καραθάνας Χ**, Ρετσιάνης Θ, Γεωργιάδης Γ. “ Οξύ επιγαστρικό άλγος σε ασθενή με λοιμώδη μονοπυρήνωση. Μπορεί να αφορά ρήξη σπληνός;”. 23^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό συνέδριο . Θεσσαλονίκη 27- 29 Μαρτίου 2008.

➤ Παπακρίβου Ε, Γιαγλάρας Α, Καραγγέλης Δ, **Καραθάνας Χ**, Σαλεπτσής Β, Χασανίδης Γ, Γεωργιάδης Γ. “Σύγχρονη κάκωση ορθού και ουροδόχου κύστεως από ξένο σώμα“. 26^ο Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής, διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2008, Αθήνα 12 – 15 Νοεμβρίου 2008.

➤ Καραγγέλης Δ, Δράκος Α, **Καραθάνας Χ**, Παπακρίβου Ε, Σαλεπτσής Β, Γιαγλάρας Α, Γεωργιάδης Γ. “Σπάνια περίπτωση ταυτόχρονης διάτρησης δυο πεπτικών

ελκών.” 26^ο Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής , διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2008, Αθήνα 12 – 15 Νοεμβρίου 2008.

➤ Antoniou G, Koutsias S , Georgakakis A , **Karathanos C**, Baros C , Vretzakis G, Giannoukas AD. “Hybrid Endovascular and open procedures for the treatment of multi focal carotid disease” VEITH Symposium. 35th Annual Vascular and Endovascular Issues, Techniques and Horizons. New York 19 -23 November 2008

➤ Κούτσιας Σ, Σαλεπτσής Β, Σπανός Κ, **Καραθάνος Χ**, Δράκου Α, Γιαννούκας Α “ Νέο ενδομόσχευμα (PTFE) που εκλύει ηπαρίνη : Θα αποτελέσει λύση στο μέλλον για επανεγχειρήσεις της ενδαγγειακής χειρουργικής στην περιφερική αγγειακή αρτηριοπάθεια” 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας– Αγγειοχειρουργικής . Αθήνα 21-24 Ιανουαρίου 2010.

➤ **Karathanos C** , Sfyroeras G , Antoniou G, Stamoulis S , Drakou K , Vretzakis G , Giannoukas A. “Hybrid procedures for the one-stage treatment of multi-focal ipsilateral internal carotid and proximal common carotid/inomminate artery lesions”. Vascular Annual Meeting, The Society for Vascular Surgery. Boston Massachusetts 10-13 Ιουνίου 2010

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

➤ Sfyroeras GS, Antoniou GA, Drakou A, **Karathanos C**, Giannoukas AD “Visceral venous aneurysms: clinical presentation, natural history and their management. A systematic review”.

➤ Υπερηχογραφική διερεύνηση των αγγειακών παθήσεων. Γιαννούκας Α, Λαμπρόπουλος Ν, Εκδόσεις Παρισιάνος. 2013

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

Στην Αγγειοχειρουργική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας συμμετείχα στα παρακάτω ερευνητικά πρωτόκολλα

1)**STEP** – Studying The Epidemiology of Peripheral Arterial Disease. Μελέτη των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της περιφερικής αρτηριακής νόσου στην Ελλάδα.

2)**CALISTO**- Διεθνής , πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή , ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III δύο παράλληλων ομάδων για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του ARIXTRA για τη θεραπεία ασθενών με οξεία συμπτωματική μονήρη επιπολής θρομβοφλεβίτιδα των κάτω ακρών, με σκοπό την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- 2^ο Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 14th Annual Meeting of the European Venous Forum, Belgrade, Serbia, 27-30 June 2013 για την εργασία: Karathanos C, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins
- Υποτροφία (2500€) από το European Venous Forum για τη παρακολούθηση του 26th Annual Meeting of the American Venous Forum, New Orleans, Louisiana, United States of America 29-22 February 214

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ
ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΙΡΣΟΥΣ**

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παθήσεις του φλεβικού συστήματος αποτελούν σήμερα ένα σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα. Σχεδόν ένας στους δύο ενήλικες στην Ευρώπη πάσχει από φλεβικές διαταραχές. Το φάσμα των νόσων είναι ευρύ και αποτελείται από την αραχνοειδή τηλεαγγειεκτασία μέχρι τις χρόνιες καταστάσεις που περιγράφεται γενικά ως χρόνια φλεβική ανεπάρκεια ή και την οξεία, ενδεχομένως θανατηφόρο πνευμονική εμβολή (ΠΕ).

Οι φλέβες σε σύγκριση με τις αρτηρίες, είναι περισσότερες και παρουσιάζουν μεγαλύτερη ποικιλία. Συχνά είναι διπλές και πορεύονται παράλληλα με τις αρτηρίες, παρουσιάζουν δε πολυάριθμες αναστομώσεις μεταξύ τους, ώστε σε πολλά σημεία του σώματος η απολίνωσή τους δεν έχει κλινικές επιπτώσεις. Η γνώση των ανατομικών στοιχείων, της φυσιολογίας και της λειτουργικότητας του φλεβικού συστήματος αποτελούν τις αναγκαίες προϋποθέσεις για την κατανόηση και την αντιμετώπιση των παθολογικών καταστάσεων από το φλεβικό σύστημα.

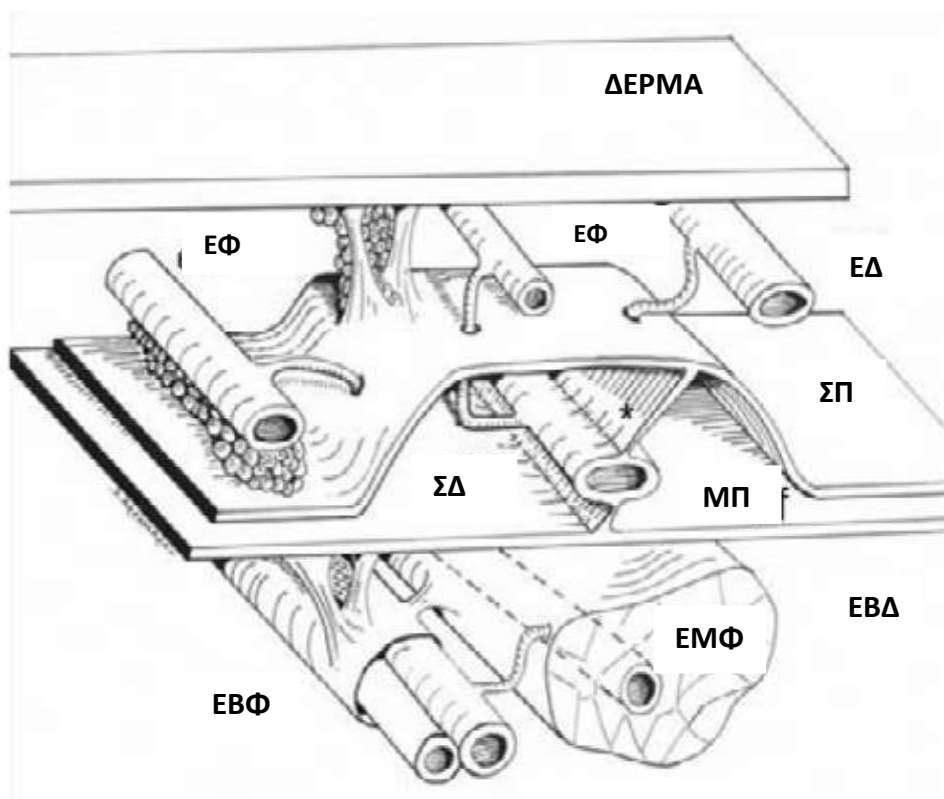
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το δίκτυο των φλεβών των κάτω άκρων διακρίνεται σε τρία συστήματα σε σχέση με την εν τω βάθει (μυϊκή) περιτονία:

1. Το επιπολής σύστημα
2. Το εν τω βάθει σύστημα και

3. Το σύστημα των αναστομοτικών (ή διατιτραίνουσων) φλεβών

Την τελευταία δεκαετία κλινικοανατομικές έρευνες απέδειξαν ότι οι φλέβες των κάτω άκρων πορεύονται σε τρία διαφορετικά διαμερίσματα (Εικ 1), που χωρίζονται από δύο περιτονίες, την εν τω βάθει (μυϊκή) και την επιπολής (σαφηνή) περιτονία. Η επιπολής περιτονία είναι το τμήμα του μεμβρανώδους στρώματος του υποδόριου ιστού που επικαλύπτει τις δύο σαφηνείς φλέβες. Οι δύο περιτονίες οριοθετούν έναν χώρο πλήρως διαχωρισμένο από το περιβάλλον υποδόριο στρώμα, το σαφηνές διαμέρισμα [1,2].



Εικ 1. Τα τρία στρώματα που πορεύονται οι φλέβες των κάτω άκρων. Το επιδερμικό στρώμα (ΕΣ), μεταξύ του δέρματος και της σαφηνής περιτονίας (ΣΠ) το οποίο φιλοξενεί τις επιδερμικές φλέβες (ΕΦ). Το σαφηνές διαμέρισμα (ΣΔ) μεταξύ της σαφηνής και της μυϊκής περιτονίας (ΜΠ) στο οποίο πορεύονται οι σαφηνείς φλέβες και το εν τω βάθει σύστημα (ΕΒΣ) που φιλοξενεί τις εν τω βάθει (ΕΒΦ) και τις ενδομυϊκές φλέβες (ΕΜΦ) (Gaggiati A. Clinical anatomy of the vein system of the lower limbs. In Innovative Treatment of Venous Disorders. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009: 1-11)

1.2.1 Επιπολής Σύστημα

Η μικροκυκλοφορία του δέρματος και του υποδόριου ιστού παροχετεύεται κυρίως από δύο φλεβικά πλέγματα που βρίσκονται στο δερμο- επιδερμικό και δερμο- υποδερμικό χώρο. Τα φλεβίδια αυτών των πλεγμάτων σχηματίζουν ένα πολύπλοκο δίκτυο από διασυνδεδεμένες φλέβες (δικτυωτές), οι οποίες εκβάλλουν σε μεγαλύτερες επιδερμικές φλέβες. Αυτές οι φλέβες έχουν λεπτό τοίχωμα, πορεύονται κοντά στο δέρμα και εμβάλουν στις σαφηνείς ή στις διατιτραίνουσες φλέβες. Σχηματικά μπορούν να χωριστούν σε *επιμήκης* και *λοξές*.

Οι *επιμήκεις* επιδερμικές φλέβες έχουν παράλληλη πορεία με τις σαφηνείς φλέβες και ενώνονται με αυτές σε πολλά σημεία και γι' αυτό το λόγο ονομάζονται *παραπληρωματικές των σαφηνών φλεβών*. Ανάλογα με την θέση τους σε σχέση με την μείζονα σαφηνή φλέβα (ΜΣΦ) διακρίνονται σε πρόσθια, οπίσθια και επιπολής. Η ελάσσων σαφηνή φλέβα (ΕΣΦ) μπορεί επίσης να συνοδεύεται από μία επιπολής παραπληρωματική φλέβα. Σε φυσιολογικά κάτω άκρα χωρίς φλεβικές παθήσεις μόνο μερικά τμήματα αυτών των φλεβών είναι ορατά μακροσκοπικά.

Οι *λοξές* επιδερμικές φλέβες ενώνουν τις επιμήκεις φλέβες μεταξύ τους δηλαδή τις σαφηνείς φλέβες και τις παραπληρωματικές τους. Εκβάλλουν κυρίως στη ΜΣΦ ενώ ευθύνονται και για τη μετάδοση παλινδρόμησης από την ΜΣΦ στην ΕΣΦ και αντίστροφα (Εικ 2) [3].

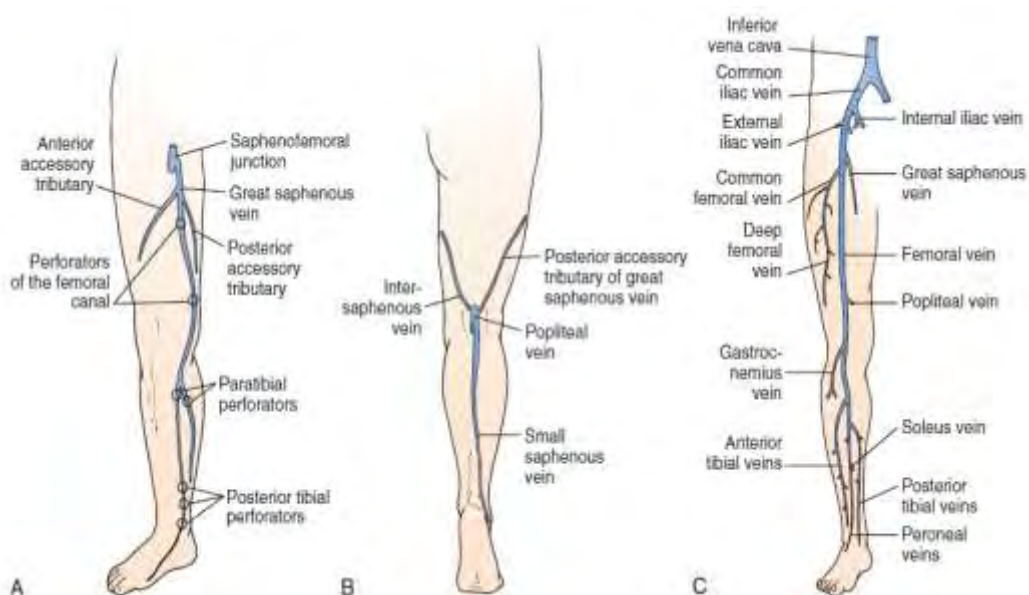
1.2.1.1 Μείζων Σαφηνής Φλέβα

Η ΜΣΦ αποτελεί συνέχεια της έσω επιχειλίας φλέβας και σχηματίζεται στην περιοχή του έσω σφυρού, πορεύεται μεταξύ της έσω επιφάνεια της κνήμης και της έσω κεφαλής του γαστροκνημίου μύος. Σε αυτό το σημείο η ΜΣΦ διακρίνεται εύκολα υπερηχογραφικά μέσα στο κνημο-γαστροκνήμιο τρίγωνο. Στο γόνατο η ΜΣΦ πορεύεται κατά μήκος του έσω κονδύλου και επικονδύλου ενώ στο μηρό φέρεται

πρώτα μεταξύ του ραπτικού και έσω πλατύ μυών και μετά μεταξύ του ισχνού και μακρού προσαγωγού μυών. Υπερηχογραφικά διακρίνεται εύκολα από το σημείο « Αιγυπτιακό μάτι» που σχηματίζεται από την επιπολής και την εν τω βάθει περιτονία. Στην βουβωνική χώρα διαπερνά το ωοειδές τρήμα και εκβάλλει στην μηριαία φλέβα , περίπου 3 εκ κάτω από το βουβωνικό σύνδεσμο. Φέρει $7,2 \pm 2,3$ βαλβίδες με σπουδαιότερη την τελευταία πριν την εκβολή της στο εν τω βάθει σύστημα [3,4].

1.2.1.2 Σαφηνομηριαία Συμβολή

Η μείζων σαφηνής φλέβα εκβάλλει στην κοινή μηριαία φλέβα (ΚΜΦ). Η τελική βαλβίδα της ΜΣΦ πριν την εκβολή της στο εν τω βάθει σύστημα εμποδίζει την παλινδρομη ροή από την ΚΜΦ. Λίγα εκατοστά πιο κάτω από την τελική βαλβίδα υπάρχει άλλη μια βαλβίδα η οποία εμποδίζει τη παλινδρόμηση από κάδους της σαφηνομηριαίας συμβολής (ΣΜΣ) στη ΜΣΦ.



Εικ 2. Φλεβικά συστήματα των κάτω άκρων. Α: Επιπολής και διατιτραίνουσες φλέβες (πρόσθια όψη). Β: Επιπολής φλέβες (οπίσθια όψη) Γ: Εν τω βάθει φλέβες (Από Rounds LL, Killewich LA. Venous Physiology: In Vascular Surgery Rutherford's 7th Edition. Philadelphia. Saunders 2010; 10:151-162)

Το 70% των ανθρώπων έχουν και μια βαλβίδα ακριβώς στο αρχικό τμήμα της ΚΜΦ που εμποδίζει την παλινδρόμηση του αίματος από τις φλέβες της κοιλίας και

της πυέλου [5]. Οι κύριοι κλάδοι της ΣΜΣ είναι οι ακόλουθοι: επιπολής έξω αιδοϊκή, πρόσθια οσχε'ι'κή ή χειλική φλέβα, επιπολής περισπωμένη λαγόνια φλέβα και η επιπολής επιγάστρια φλέβα.

Η ΣΜΣ παίζει ουσιαστικό ρόλο στη λειτουργία του φλεβικού συστήματος κατά την διάρκεια της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και στην αντιμετώπιση των κιρσών [6].

1.2.1.3 Ελάσσων Σαφηνή Φλέβα

Η ελάσσων σαφηνή φλέβα είναι συνέχεια της έξω επιχειλίας φλέβας και σχηματίζεται στην έξω πλάγια μοίρα του άκρου ποδός. Το κύριο στέλεχος περνά πίσω και κάτω από τον έξω σφυρό στην έξω οπισθοσφυρική αύλακα και ανεβαίνει κατακόρυφα σε θέση διάμεση και υπεραπονευρωτική στην οπίσθια επιφάνεια της γαστροκνημίας σε στενή σχέση με το έλασσων σαφηνές νεύρο (αισθητικό). Αφού συναντήσει την έκφυση του Αχιλλείου τένοντα οδεύει μεταξύ των τενόντων των δίδυμων φλεβών. Πορεύεται μεταξύ των δύο κεφαλών του γαστροκνημίου μυός και εκβάλλει σε διάφορες θέσεις στην ιγνυακή φλέβα (ΙΦ) αφού διατρήσει την επιπολής κνημιαία περιτονία. Σε λιγότερο από 1% των άκρων η ΕΣΦ εκβάλλει κάτω από τον ιγνυακό βόθρο σε μια φλέβα της γαστροκνημίας. Σε περίπου 50% εκβάλλει στην ΙΦ πάνω από τον ιγνυακό βόθρο, ενώ στο 14% των περιπτώσεων εκβάλλει στην μηριαία, εν τω βάθει μηριαία ή στις ισχιακές φλέβες. Τελικώς στο ¼ των κάτω άκρων η ΕΣΦ εκβάλλει στην ΜΣΦ μέσω της φλέβας του Giacomini [3].

1.2.2 Εν τω Βάθει Σύστημα

Οι εν τω βάθει φλέβες βρίσκονται κάτω από τη μυϊκή περιτονία, ακολουθούν την ίδια πορεία με τις αρτηρίες και γι' αυτό παίρνουν την ονομασία τους και

αποκαλούνται ιγνυακή και μηριαία φλέβα αντίστοιχα. Είναι συχνά διπλές και παροχετεύουν το 90% του αίματος στα κάτω άκρα [6].

Οι κύριες εν τω βάθει φλέβες της κνήμης είναι οι:

- 1) Οπίσθιες κνημιαίες φλέβες- ανεβαίνουν κοντά στην ομώνυμη αρτηρία
- 2) Οι περνιαίες φλέβες - τις περισσότερες φορές εκβάλλουν στις οπίσθιες κνημιαίες λίγα εκατοστά πριν το αρχικό τμήμα της ΙΦ
- 3) Οι πρόσθιες κνημιαίες φλέβες- στο άνω όριο του μεσόστεου υμένα διαπερνούν στο οπίσθιο διαμέρισμα της κνήμης όπου ενώνονται με τις οπίσθιες κνημιαίες και σχηματίζουν την ΙΦ
- 4) Οι γαστοκνημιαίες φλέβες
- 5) Η ιγνυακή φλέβα (ΙΦ)

1.2.2.1 Ιγνυακή Φλέβα

Η ιγνυακή φλέβα (ΙΦ) σχηματίζεται από την ένωση της οπίσθιας και πρόσθιας κνημιαίας αρτηρίας . Στα 2/3 των περιπτώσεων οι κνημιαίες φλέβες ενώνονται σε διαφορετικά επίπεδα στον ιγνυακό βόθρο. Η ΙΦ ανέρχεται δια μέσου του τρήματος του μεγάλου προσαγωγού όπου μεταπίπτει στη μηριαία φλέβα . Πιο σπάνια η ΙΦ ενώνεται με την εν τω βάθει μηριαία φλέβα, ενώ σε περιπτώσεις με διπλή ΙΦ , οι δύο κλάδοι μεταπίπτουν ξεχωριστά στην εν τω Βάθει μηριαία και μηριαία φλέβα αντίστοιχα [3].

1.2.2.2 Εν τω Βάθει Φλέβες του Μηρού

Η μηριαία φλέβα αποτελεί συνέχεια της ΙΦ μετά τον πόρο των προσαγωγών μυών. Αυτή, αφού δέχεται κλάδους κατά την διαδρομή της στο μηρό μεταπίπτει στο επίπεδο του βουβωνικού συνδέσμου στην έξω λαγόνια φλέβα. Το άνω τμήμα

της μετά την ένωση της με την εν τω βάθει μηριαία φλέβα ονομάζεται κοινή μηριαία φλέβα (ΚΜΦ). Λίγο πιο ψηλά ενώνεται με τη ΜΣΦ. Στο επίπεδο της ΣΜΣ εκβάλουν οι έξω και έσω περισπωμένες μηριαίες φλέβες οι οποίες είναι πολύ σημαντικές αφού μπορούν να ενώσουν το μηριαίο άξονα με κλάδους της έσω λαγόνιας φλέβας.

Η ισχιακή φλέβα είναι η δορυφόρος φλέβα του ισχιακού νεύρου. Είναι συνήθως μικροσκοπική ενώ η παρουσία της σε μεγαλύτερες διαστάσεις σχετίζεται με δυσμορφίες του άκρου. Σε περιπτώσεις πυελικής φλεβικής υπέρτασης η ισχιακή φλέβα μπορεί να διαταθεί και να μεταδώσει τη παλινδρόμηση στις φλέβες του άκρου παρουσία άτυπων κίρσοειδών διευρύνσεων [3].

1.2.3 Διαιττραίνουσες Φλέβες

Υπάρχει ένα πλούσιο δίκτυο από διαιττραίνουσες φλέβες που διαπερνούν την μυϊκή περιτονία και συνδέουν το επιπολής με το εν τω βάθει σύστημα. Αυτές οι φλέβες κατευθύνουν τη ροή του αίματος από τις επιπολής φλέβες στις εν τω βάθει και από εκεί στη καρδιά μέσω της κνημιαίας αντλίας και μια σειρά μονόδρομων βαλβίδων με εξαίρεση στον άκρο πόδα όπου η ροή είναι αμφοτερόπλευρη ή προς το επιπολής δίκτυο. Είναι πολυάριθμες (περίπου 100) και οι πιο γνώστες είναι οι διαιττραίνουσες του Dodd στη περιοχή του μηρού, του Boyd στη περιοχή του γόνατος και του Cockett στη περιοχή της κνήμης [7].

1.2.4 Φλέβες της Πυέλου

Οι φλέβες της πυέλου έχουν μεγάλη κλινική σημασία λόγω του ρόλου τους στη παθογένεια των πυελικών συμφορητικών συνδρόμων και των συγγενών κίρσων των κάτω άκρων. Η φλεβική ανατομία της πυέλου είναι εξαιρετικά πολύπλοκη

λόγω της παρουσίας πολλών συλλεκτών και πλεγμάτων που δείχνουν μεταβλητό μέγεθος, πορεία και αναστομώσεων.

Τα τοιχώματα και τα όργανα της πυέλου καλύπτονται με μικροσκοπικά δίκτυα από μικρές φλέβες: τα τοιχωματικά πλέγματα (εκείνα που είναι υπερκείμενα των πυελικών τοιχωμάτων) και τα σπλαχνικά πλέγματα (εκείνα που περιβάλλουν τα σπλάχνα). Αυτά τα πλέγματα συνδέονται μεταξύ τους με πολλές φλέβες χωρίς βαλβίδες και τα περισσότερα από αυτά εκβάλλουν στην έσω λαγόνια φλέβα. Αυτή ενώνεται με την έξω λαγόνια φλέβα και σχηματίζουν την κοινή λαγόνια φλέβα που συνεχίζει στην κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ). Εντοπίζονται κυρίως γύρω από το ιερό οστό, το ορθό και τον προστάτη ή τα γυναικεία έσω γεννητικά όργανα. Εκβάλλουν τελικά στην έσω λαγόνια φλέβα και αναστομώνονται με το πυλαίο φλεβικό σύστημα με την άνω αιμορροϊδική φλέβα και με τις φλέβες του κοιλιακού τοιχώματος με την κάτω επιγάστρια φλέβα.

Οι κύριοι συλλέκτες φλεβικού αίματος της πυέλου είναι οι παρακάτω:

- 1) Οι έσω αιδοϊκές φλέβες- οι οποίες λαμβάνουν αίμα από τις φλέβες της ουρήθρας, του περινέου και από τις κάτω αιμορροϊδικές φλέβες
- 2) Οι γλουτιαίες φλέβες
- 3) Η έξω λαγόνια φλέβα - αρχίζει πίσω από το βουβωνικό σύνδεσμο ως άμεση συνέχεια της μηριαίας φλέβας και καταλήγει στο επίπεδο της ιερολαγόνιας άρθρωσης όπου ενώνεται με την έσω λαγόνια και σχηματίζει την κοινή λαγόνια φλέβα. Σε αυτήν εκβάλλουν η κάτω επιγάστρια φλέβα (αναστόμωση με την άνω επιγάστρια φλέβα), η εν τω βάθει περισπωμένη λαγόνια φλέβα και οι υπερηβικές φλέβες
- 4) Η κοινή λαγόνια φλέβα (ΚΛΦ)- αρχίζει μπροστά από την ιερολαγόνια άρθρωση, διέρχεται προς τα πάνω λοξά και δεξιά της σπονδυλικής στήλης, όπου στο επίπεδο του πέμπτου οσφυϊκού σπονδύλου, ενώνεται με την απέναντι ΚΛΦ υπό οξεία γωνία και σχηματίζουν την ΚΚΦ. Κάθε ΚΛΦ λαμβάνει τις λαγονοοσφυϊκές και μερικές φορές τις ιερές φλέβες. Η αριστερά λαμβάνει, επιπλέον, το μέση ιερή φλέβα. Η δεξιά ΚΛΦ είναι

βραχύτερη από αριστερά, σχεδόν κάθετη στην πορεία της, και ανεβαίνει πίσω και στη συνέχεια πλευρικά προς την αντίστοιχη αρτηρία της. Η αριστερή ΚΛΦ, είναι μακρύτερη και περισσότερο λοξή στην πορεία της. Αρχικά βρίσκεται στην έσω πλευρά της αντίστοιχου αρτηρίας, και στη συνέχεια πίσω από την δεξιά κοινή λαγόνια αρτηρία. Σε αυτό το επίπεδο η αριστερή ΚΛΦ μπορεί να συμπιέζεται μεταξύ της αρτηρίας και του υποκείμενου πέμπτου οσφυϊκού σπονδύλου [3].

1.2.5 Δομή του Φλεβικού Τοιχώματος

Το τοίχωμα των φλεβών αποτελείται από τρεις στιβάδες- τον έσω, το μέσω και τον έξω χιτώνα. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από τη βασική μεμβράνη που καλύπτεται από ενδοθηλιακά κύτταρα του αυλού. Οι βαλβίδες είναι επενδυμένες και στις δύο πλευρές με ένα στρώμα του έσω χιτώνα και ενός λεπτού συνδετικού ιστού. Γειτονικά στο ενδοθήλιο είναι ο έσω ελαστικός υμένας, ο οποίος είναι περισσότερο ανεπτυγμένος στις μεγαλύτερες φλέβες και μπορεί να απουσιάζει στις μικρές φλέβες. Ο μέσω χιτώνας αποτελείται από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες αναμειγμένες με λεία μυϊκά κύτταρα. Στη ΜΣΦ είναι πιο παχύς και αυτό κάνει τη φλέβα να διατείνεται περισσότερο κατά τη μυϊκή σύσπαση με αποτέλεσμα να προστατεύεται από το σχηματισμό κισσών. Σε αντίθεση, οι κλάδοι της ΜΣΦ έχουν πιο λεπτό μυϊκό χιτώνα και είναι πιο επιρρεπείς στο σχηματισμό κισσοειδών διευρύνσεων. Στις φλέβες του εν τω βαθύ συστήματος, η ποσότητα του κολλαγόνου επίσης ποικίλλει σημαντικά. Οι φλέβες της γαστροκνημίας έχουν μεγάλο ποσοστό κολλαγόνου, το οποίο παρέχει μεγάλη αντοχή στο τοίχωμα τους και αντίσταση στο σχηματισμό κισσών. Οι κεντρικές φλέβες έχουν μικρότερη ποσότητα λείων μυϊκών κυττάρων και περισσότερη συνδετικού ιστού [1]. Στον έξω χιτώνα, το δίκτυο των ινών συνδέεται με το διάμεσο ιστό σταθεροποιώντας τη φλέβα.

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

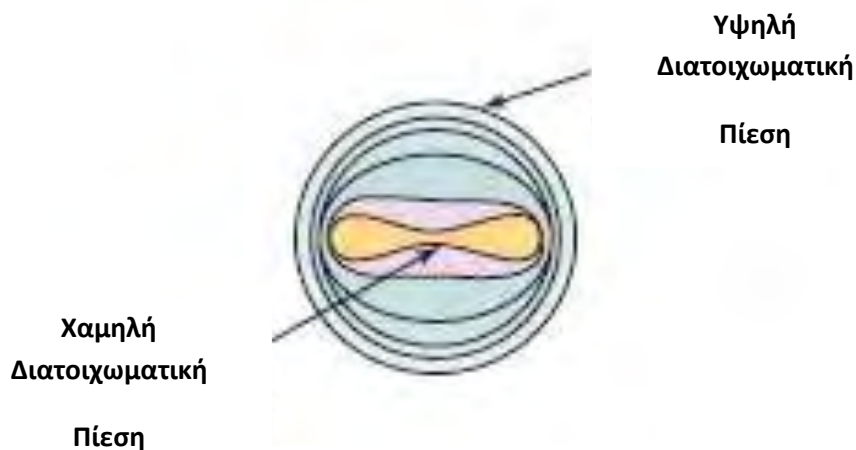
Το φλεβικό σύστημα έχει δύο σημαντικές λειτουργίες- την επιστροφή μη οξυγονωμένου αίματος προς την καρδιά και τη διατήρηση της καρδιαγγειακής αιμόστασης μέσω αλλαγών στην χωρητικότητα του. Επιπλέον, αυτές οι λειτουργίες συμβάλλουν στον περιφερικό μηχανισμό άντλησης, ο οποίος βοηθά την καρδιά στη μεταφορά του αίματος κατά τη διάρκεια της άσκησης, και συμμετέχουν στο θερμορυθμιστικό σύστημα του σώματος [8].

Η επαναφορά του αίματος γίνεται με βραδεία ροή, χωρίς σφυγμικά κύματα, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση. Η μυϊκή αντλία, οι βαλβίδες των φλεβών και τα σφυγμικά κύματα των παρακείμενων αρτηριών παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής αντλίας των φλεβών. Επιπλέον, για τη ροή των κεντρικών φλεβών κυρίως των άνω άκρων, σημαντικό ρόλο παίζει η αναρροφητική δράση του θώρακος [9]. Σε αντίθεση με τις αρτηρίες, ο όγκος του αίματος που μεταφέρεται από μία φλέβα κυμαίνεται σημαντικά, χωρίς ταυτόχρονη αλλαγή στην φλεβική πίεση. Λόγω της μεγάλης ενδοτικότητας τους παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμοδυναμική σταθερότητα.

1.3.1 Αιμοδυναμική της Φλεβικής Κυκλοφορίας

Λόγω της ενδοτικότητας των φλεβών η κατάλληλη θεωρία για την ερμηνεία της αιμοδυναμικής συμπεριφορά τους είναι η θεωρία των σωλήνων κατάρρευσης, γνωστή και ως νόμος του σωλήνα. Όταν η διατοιχωματική πίεση P_t είναι θετική, ο σωλήνας έχει κυκλική δομή, ενώ καθώς ελαττώνεται η P_t η διατομή του από κυκλική γίνεται ελλειπτική και τέλος διαυλική (Εικ 3). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, για μικρές μεταβολές της διατοιχωματικής πίεσης (εσωτερική – εξωτερική πίεση), οι φλέβες παρουσιάζουν μεγάλες μεταβολές στη διατομή τους [10]. Όπως φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 4 οι φλέβες εμφανίζουν μεγάλη ενδοτικότητα σε χαμηλές

διατοιχωματικές πιέσεις και είναι σημαντικά ανένδοτες σε αντίστοιχες υψηλές. Η καταρρευσιμότητα των φλεβών ερμηνεύει και τη σημαντική λειτουργική ιδιότητά τους ως αγγείων χωρητικότητας.

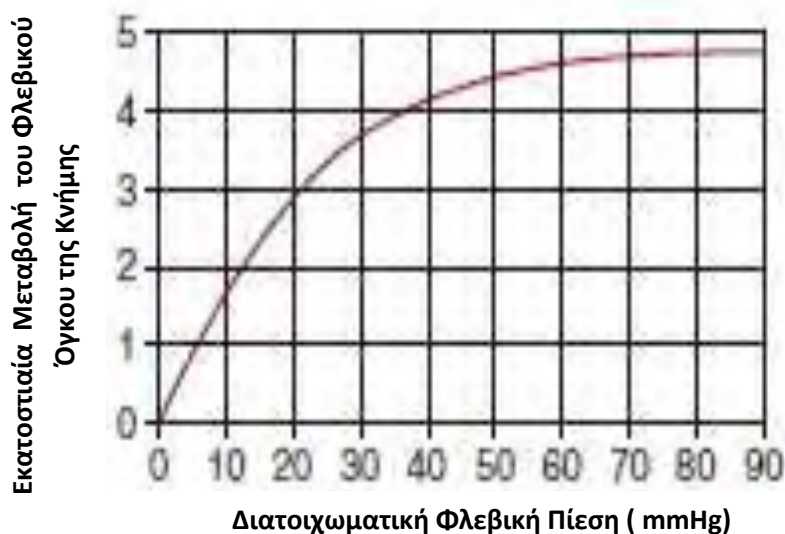


ΕΙΚ 3. Διατομή της φλεβικού αυλού σε διάφορες διατοιχωματικές πιέσεις. Σε χαμηλές πιέσεις η φλέβα είναι ελλειπτική, ενώ σε υψηλές πιέσεις είναι κυκλική (Τροποποιημένο από Moreno AH, Katz AI, Gold LD, Reddy RV. Mechanics of distension of dogs veins and other thin-walled tubular structures. *Cir Res* 1970; 27: 1069, American Heart Association, Inc)

Φυσιολογικά η κάτω κοίλη φλέβα και οι λαγόνιες φλέβες εμφανίζουν περιοδική κατάρρευση από τις μεταβολές της ενδοκοιλιακής πίεσης που παρατηρούνται σε κάθε περίοδο εισπνοής. Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύει και την περιοδική (διφασική) αυξομείωση της ταχύτητας της φλεβικής αιματικής ροής στα κάτω μέλη κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, όπως αυτή γίνεται αντιληπτή με τη φλεβική εξέταση Doppler. Κατά τη φάση της εισπνοής, οι μηριαίες φλέβες διατείνονται και η αιματική ροή μειώνεται, ενώ κατά τη φάση της εκπνοής συμβαίνουν ακριβώς το αντίθετο.

Για να υπάρχει ροή διαμέσου των ενδοκοιλιακών φλεβών θα πρέπει η πίεση στις περιφερικές φλέβες να είναι πάντοτε μεγαλύτερη από την ενδοκοιλιακή πίεση. Όταν αυξάνει προοδευτικά η ενδοκοιλιακή πίεση, η φλεβική επιστροφή από τα κάτω μέλη ελαττώνεται μέχρις ότου αυξηθεί η οδηγός πίεση της σε επίπεδα μεγαλύτερα της αντίστοιχης ενδοκοιλιακής. Αντίθετα, η πίεση στις ενδοθωρακικές

φλέβες δεν επηρεάζει τη φλεβική πίεση των κάτω μελών στο βαθμό που η πρώτη είναι μικρότερη από την ενδοκοιλιακή πίεση.



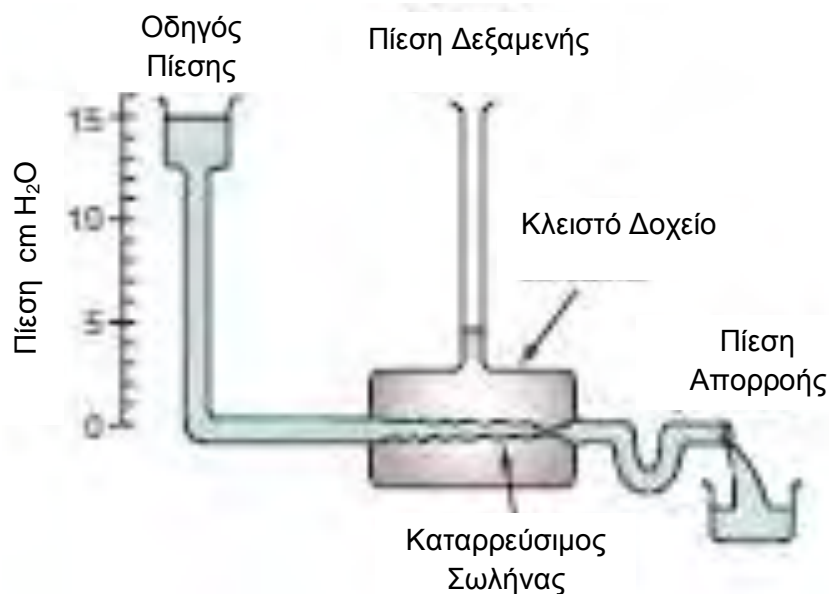
Εικ 4. Σχηματική απεικόνιση της εφαρμογής του νόμου του σωλήνα στις μεταβολές του όγκου της κνήμης. Σε χαμηλές πιέσεις η φλέβα είναι ευένδοτη και αλλάζει σχήμα εύκολα σε μεγάλες αυξήσεις του όγκου, ενώ σε υψηλές πιέσεις είναι ανένδοτη και δεν μπορεί να δεχθεί μεγάλες διαφορές στον όγκο (Τροποποιημένο από Moreno AH, Katz AI, Gold LD, Reddy RV. Mechanics of distension of dogs veins and other thin-walled tubular structures. *Cir Res* 1970; 27: 1069, American Heart Association, Inc)

Επομένως κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η οδηγός πίεση η οποία κατευθύνει τη φλεβική αιματική ροή από τα κάτω μέλη προς τη καρδιά είναι η διαφορά της ενδοκοιλιακής πίεσης από τη φλεβική των κάτω άκρων. Στις περιπτώσεις που η κεντρική φλεβική πίεση είναι μεγαλύτερη από την ενδοκοιλιακή όπως για παράδειγμα συμβαίνει στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή τη πνευμονική υπέρταση τα αιμοδυναμικά φαινόμενα του δεξιού κόλπου αντικατοπτρίζονται και στη φλεβική κυκλοφορία των κάτω μελών [11].

1.3.2 Η Επίδραση της Αναπνοής στη Φλεβική Επαναφορά από τα Κάτω Μέλη

Κατά την αναπνοή η φλεβική επιστροφή από τα κάτω μέλη επιτυγχάνεται μέσω μεταβολών στην φλεβική χωρητικότητα και καταρρευσιμότητα και σχετίζεται με την κίνηση του διαφράγματος και των αλλαγών στην ενδοθωρακική και ενδοκοιλιακή πίεση. Οι Sumner και Zierler ανέπτυξαν ένα μοντέλο αυτής της σχέσης όπως φαίνεται στις εικόνες 5 και 6 [12]. Σε αυτό το μοντέλο, η οδηγός πίεσης της φλεβικής ροής στα κάτω μέλη (15 cm H₂O) αντιπροσωπεύεται από μία ανυψωμένη δεξαμενή με υγρό. Ένας καταρρεύσιμος σωλήνας, που αντιπροσωπεύει την κάτω κοίλη φλέβα, περνά μέσα από ένα κλειστό δοχείο το οποίο ασκεί πίεση 5 cm H₂O, και αντιπροσωπεύει την ενδοκοιλιακή κοιλότητα. Το άκρο του σωλήνα, το οποίο αντιπροσωπεύει τον δεξιό κόλπο, είναι ανοικτό προς την ατμόσφαιρα και συνεπώς έχει μια πίεση εκροής 0 cm H₂O (Εικ 6).

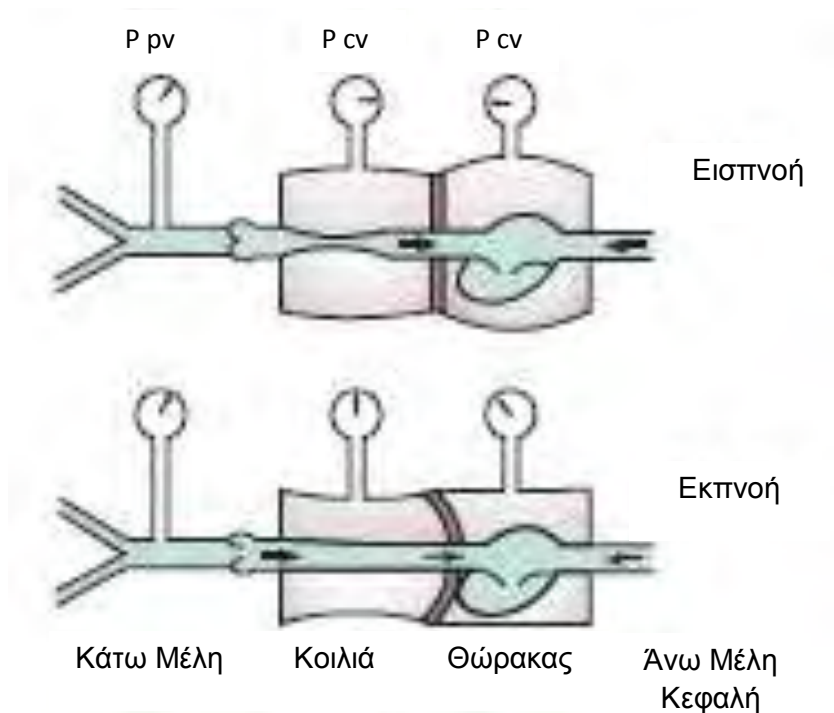
Για να υπάρξει ροή αίματος από την ανυψωμένη δεξαμενή (η περιφέρεια) διαμέσων του κλειστού δοχείου (η κοιλιακή κοιλότητα) στην καρδιά, η πίεση στον καταρρεύσιμο σωλήνα (η κάτω κοίλη φλέβα) πρέπει να αυξηθεί μέχρι να υπερβεί τη πίεση στο κλειστό δοχείο, η οποία επιτρέπει στον σωλήνα να ανοίξει (η αύξηση στην φλεβική χωρητικότητα σχετίζεται με μια αλλαγή στο σχήμα της φλέβας από ελλειπτική σε κυκλική). Κατά συνέπεια, η οδηγός πίεσης της ροής του συστήματος είναι η διαφορά 15 μείον 5 cm H₂O, ή 10 cm H₂O, και όχι η διαφορά πίεσης που αναπτύσσεται σε ολόκληρο το σύστημα, η οποία είναι από 1 έως 15 cm H₂O. Η αύξηση της οδηγού πίεσης ροής θα αυξήσει τη διαφορά και επομένως τη ροή, αλλά οι αλλαγές στην πίεση απορροής δεν έχουν καμία επίδραση εκτός αν η πίεση υπερβεί την αντίστοιχη που ασκείται στο κλειστό δοχείο, και σε αυτή την περίπτωση η διαφορά πίεσης και η ροή θα μειωθούν.



Εικ 5. Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου του Summer, το οποίο περιγράφει την έννοια των καταρρεύσιμων αγωγών (Από Sumner DS: In Bergan JJ, Yao JST, eds. *Surgery of the Veins*. Orlando, FL: Grune & Stratton;1985: 3-23)

Αύξηση της πίεσης στο κλειστό δοχείο θα μειώσει επίσης την διαφορά και τη ροή του συστήματος. Αυτές οι σχέσεις προκύπτουν από την χαμηλή πίεση και τη καταρρευσιμότητα των φλεβών, το οποίο σημαίνει ότι η ροή δεν μπορεί να υπάρξει έως ότου η κάτω κοίλη φλέβα, που αντιπροσωπεύεται από το καταρρεύσιμο σωλήνα, επιτυγχάνει μια διατοιχωματική πίεση μεγαλύτερη από αυτήν στην κοιλιακή κοιλότητα.

Κατά την εισπνοή, το διάφραγμα κατεβαίνει, και η ενδοκοιλιακή πίεση αυξάνεται. Αυτό οδηγεί σε μια μείωση της διαφοράς πίεσης και η φλεβική επιστροφή από τα κάτω μέλη μειώνεται. Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι συχνά αρκετά μεγάλη ώστε να μειώσει την διαφορά σε 0 με αποτέλεσμα τη παύση της φλεβικής ροής. Κατά συνέπεια στις περιπτώσεις όπου αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση, όπως για παράδειγμα στον ασκίτη, η φλεβική επιστροφή επιτυγχάνεται με την αναμενόμενη αύξηση της περιφερικής φλεβικής πίεσης. Σε περιπτώσεις που αυξάνεται σημαντικά η φλεβική πίεση στα κάτω άκρα, αυξάνεται και η διαφορά σε τέτοιο βαθμό όπου για να ξεπεραστεί η ενδοκοιλιακή πίεση η ροή του φλεβικού αίματος γίνεται συνεχής. Αυτό συμβαίνει κατά τη φλεβική θρόμβωση των κάτω μελών [7,11,12].

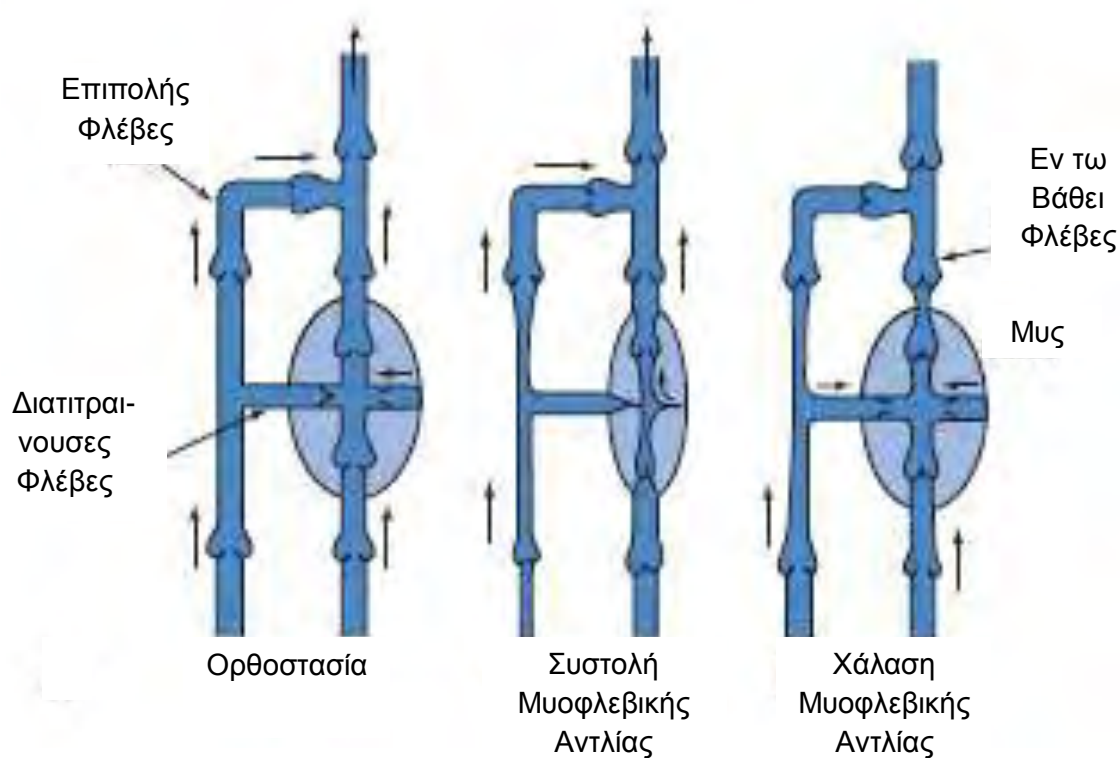


Εικ 6. Η επίδραση της αναπνοής στη φλεβική επαναφορά. Ppv- περιφερική φλεβική πίεση, Pcv- κεντρική φλεβική πίεση (Από Sumner DS: In Bergan JJ, Yao JST, eds. Surgery of the Veins. Orlando, FL: Grune & Stratton;1985:3-23)

1.3.3 Η Μυοφλεβική Αντλία

Η επιστροφή του φλεβικού αίματος προς την καρδιά εκτός από τη διαφορά της ενδοκοιλιακής πίεσης από τη περιφερική διευκολύνεται και από τη δράση των αντλιών των μυών στα κάτω μέλη. Αυτές οι λεγόμενες *μυοφλεβικές αντλίες* υπάρχουν στο μηρό, στην κνήμη, και στο φλεβικό πλέγμα της πελματιαίας επιφάνειας του άκρου ποδός [13,14,15]. Οι αντλίες βίαια εκδιώκουν το αίμα από τις ενδομυϊκές και γύρω φλέβες και το ωθούν προς την καρδιά (Εικ. 7). Ο Ludbrook ήταν ο πρώτος που ανέδειξε τη σπουδαιότητα αυτών των αντλιών και, επίσης, σημείωσε ότι η αντλία της γαστροκνημίας είναι πιο σημαντική από αυτή του μηρού. Κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης τόσο της γαστροκνημίας όσο και του μηρού, το 65% του αίματος που εισέρχεται στη γαστροκνημία ωθείτε προς τα πάνω ενώ μόνο

το 15% που εισέρχεται στο μηρό ωθείτε προς τη καρδιά [14]. Η μυοφλεβική αντλία από ανατομική άποψη αποτελείται από τους μύες και τις ενδομυϊκές φλέβες, οι οποίες πορεύονται ανάμεσα από τους μύς και τους φλεβώδεις κόλπους.



Εικ 7. Η δυναμική της φλεβικής αιματικής ροής σε φυσιολογικό κάτω μέλος (Από Sumner DS Venous dynamics- varicosities; Clin Obst Gynecol 1981;24:743-760)

Σε ένα ακίνητο και όρθιο άτομο, η ενέργεια προώθησης του αίματος από τα κάτω μέλη προς τη καρδιά προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από την οδηγό φλεβική πίεση. Επειδή οι βαλβίδες των φλεβών στη θέση αυτή είναι ανοιχτές, η φλεβική πίεση σε οποιοδήποτε επίπεδο των κάτω μελών είναι ίση με το άθροισμα της στατικής και της υδροστατικής πίεσης. Η υδροστατική πίεση σε όρθια θέση είναι ίση με την απόσταση από τον δεξιό κόλπο έως τη θέση μέτρησης (συνήθως η ραχιαία επιφάνεια του άκρου πόδα). Είναι περίπου μεταξύ 80 και 100 mmHg και εξαρτάται από το ύψος του ατόμου.

Στο περιφερικό επίπεδο της μυοφλεβικής αντλίας της γαστροκνημίας η συνολική πίεση θα είναι 95 mmHg

80 mmHg (υδροστατική πίεση) +

15 mmHg (στατική φλεβική πίεση) = 95 mmHg

Στο επίπεδο των αρτηριολίων η συνολική πίεση θα είναι :

80 mmHg (υδροστατική πίεση) +

95 mmHg (μέση αρτηριακή πίεση) = 175 mmHg

Έτσι η κλίση πίεσης η οποία αναπτύσσεται κατά μήκος των τριχοειδών της μυοφλεβικής αντλίας είναι 80 mmHg [7]

175 mmHg (πίεση στα αρτηριόλια) -

95 mmHg (πίεση στη γαστροκνημία) = 80 mmHg

Κατά τη συστολή της μυοφλεβικής αντλίας, οι σκελετικοί μύες συμπιέζουν τις φλέβες και τους φλεβώδεις κόλπους (κατάρρευση των φλεβών), αυξάνεται η στατική φλεβική πίεση και διευκολύνεται η επιστροφή του φλεβικού αίματος προς το δεξιό κόλπο. Παράλληλα, η σύγκλιση των φλεβικών βαλβίδων τόσο των διατιτραίνουσων όσο και των περιφερικών φλεβών παρεμποδίζει την παλινδρόμηση της φλεβικής αιματικής ροής (Εικ 7). Κατά τη βιάδωση (μετά από 7-12 βήματα) , η φλεβική πίεση στη περιοχή του αστραγάλου πέφτει περίπου στο 22 mmHg (Εικ 8) [16,17]. Έτσι η κλίση πίεσης που αναπτύσσεται κατά μήκος των τριχοειδών της μυοφλεβικής αντλίας θα είναι 153 mmHg, υπερδιπλάσια δηλαδή από την αντίστοιχη που αναπτύσσεται στη θέση της ακινησίας:

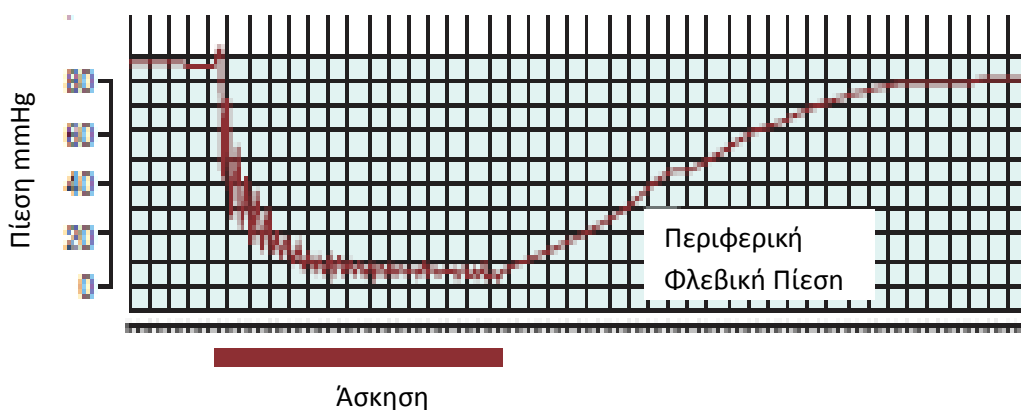
175 mmHg (πίεση στα αρτηριόλια) -

22 mmHg (πίεση στη γαστροκνημία) = 153 mmHg

Κατά τη χάλαση της μυοφλεβικής αντλίας, η κλίση πίεσης αναστρέφεται, οι φλεβικές βαλβίδες οι οποίες βρίσκονται σε επίπεδο υψηλότερο της μυϊκής συμπίεσης συγκλείονται και παρεμποδίζουν την παλινδρόμηση της φλεβικής αιματικής ροής, ενώ οι φλέβες και οι φλεβώδεις κόλποι που βρίσκονται σε συνθήκες κατάρρευσης ξαναγεμίζουν με αίμα που προέρχεται από τα τριχοειδή.

Παράλληλα, το αίμα των διαπιτραινουσών φλεβών κατευθύνεται προς τις εν τω βάθει φλέβες (Εικ 7).

Από τα προηγούμενα γίνεται αντιληπτό ότι η μυοφλεβική αντλία παίζει ρόλο « περιφερικής καρδιάς». Στη λειτουργία της συμμετέχουν οι μύες, οι επιπολής και οι εν τω βάθει φλέβες. Εκτός από την φλεβική επιστροφή, η μυοφλεβική αντλία, βοήθα και στην αποφυγή περιφερικών οιδημάτων, ιδιαίτερα κατά την ορθοστασία. Κατά την παρατεταμένη ορθοστασία το περιφερικό οίδημα είναι αναπόφευκτο και αυτό εξηγείται από την εφαρμογή της υπόθεσης Starling στα τριχοειδή. Ωστόσο ακόμη και μια ήπια δραστηριότητα της «περιφερικής καρδιάς», προκαλεί μεγάλη ελάττωση της μέσης τριχοειδικής πίεσης, η οποία σε συνδυασμό με την σύσπαση των αρτηριολίων που παρατηρείται αντανακλαστικά κατά την όρθια θέση, μειώνουν σημαντικά τους ρυθμούς σχηματισμού περιφερικού οιδήματος.



Εικ 8. Η επίδραση της άσκησης στη περιφερική φλεβική πίεση των κάτω μελών (Από Strandness DE Jr, Sumner DS. Hemodynamics for surgeons. New York,NY: Grune and Stratton;1975)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως φλεβική ανεπάρκεια ορίζουμε την ανώμαλη λειτουργία των φλεβών των κάτω άκρων. Σε αυτή τη γενίκευση, οι δερματικές τηλεαγγειεκτασίες, οι ΦΚ και το οίδημα ομαδοποιούνται υπό το τίτλο της *πρωτοπαθή φλεβικής ανεπάρκειας*. Κατά τη CEAP (Clinical- Etiology- Anatomy- Pathophysiology) ταξινόμηση η πρωτοβάθμια φλεβική ανεπάρκεια αντιστοιχεί στις τάξεις C-1, C-2, C-3. Οι τάξεις C-4a και C-4b αναφέρονται σε σκέλη με δερματικές αλλοιώσεις ενώ οι τάξεις C-5 και C-6 σε σκέλη με επουλωμένο ή με ενεργό έλκος αντίστοιχα [18]. Όλα αυτά μαζί ορίζουν τη *χρόνια φλεβική ανεπάρκεια (ΧΦΑ)* [19].

2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ταξινόμηση κατά CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological) αποτελεί ορόσημο, συμβάλλοντας στην επιστημονική προσέγγιση της κλινικής περιγραφής και διάγνωσης των φλεβικών διαταραχών. Στην ταξινόμηση κατά CEAP λαμβάνονται υπόψη η κλινική εικόνα (C), η αιτιολογία (E), η ανατομική κατανομή (A) και η παθοφυσιολογική δυσλειτουργία (P) [18].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

C0- Μη ορατά ή ψηλαφητά σημεία φλεβικής νόσου

C1- Ευρυαγγείες (διάμετρος > 0.1mm και < 1mm) και δικτυωτές φλέβες (>1mm και <3mm)

C2- Κιρσοί (διάμετρος >3mm)

C3- Οίδημα

C4- Δερματικές αλλοιώσεις λόγω φλεβικής νόσου

C4a- Μελάγχρωση και φλεβικό έκζεμα

C4b- Λιποδερματοσκλήρυνση και λευκή ατροφία

C5- Επουλωμένο φλεβικό έλκος

C6- Ενεργό φλεβικό έλκος

S- Συμπτωματική φλεβική νόσος που περιλαμβάνει πόνος στα πόδια, αίσθημα βάρους, κνησμό, αίσθημα κόπωσης, αίσθημα καύσου, κράμπες τα οποία σχετίζονται με φλεβική δυσλειτουργία

A- Ασυμπτωματική

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ec- Συγγενής (Σύνδρομο Klippel- Trenaunay)

Ep- Πρωτοπαθής

Es- Δευτεροπαθής(Μεταθρομβωτικό Σύνδρομο, Τραύμα)

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

As- Επιπολής φλέβες

Ap- Διατριταίνουσες φλέβες

Ad- Εν τω βάθει φλέβες

An- Μη προσδιορισμός της φλεβικής αιτιολογίας

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Pr- Παλινδρόμηση

Po- Απόφραξη

Pr,o- Παλινδρόμηση και απόφραξη

Pn- Μη προσδιορισμός της φλεβικής παθοφυσιολογίας

2.3 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

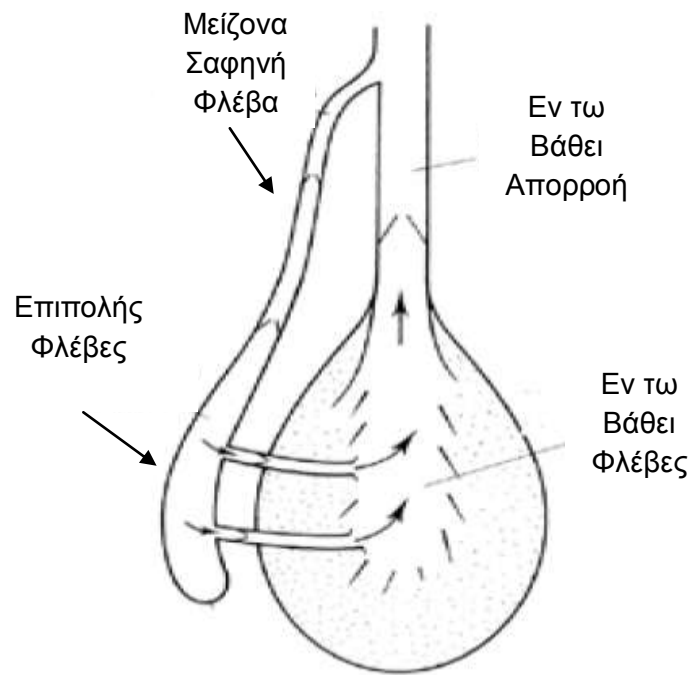
Ο τραυματισμός του φλεβικού τοιχώματος και η καταστροφή των βαλβίδων δημιουργούν ένα δυσλειτουργικό φλεβικό σύστημα. Ο τραυματισμός είναι συνήθως λόγω φλεγμονής και αποτελεί ένα επίκτητο φαινόμενο [20]. Όμως και άλλες αιτίες, όπως η κληρονομικότητα, η παχυσαρκία, το γυναικείο φύλλο, η εγκυμοσύνη και η ορθοστασία (στις γυναίκες και όχι στους άνδρες) ενοχοποιούνται στον τραυματισμό του τοιχώματος. Αυτή η βλάβη οδηγεί στη διάταση της φλέβας και στη δημιουργία των ορατών κίρσοειδών διευρύνσεων.

Η αύξηση της διαμέτρου της φλέβας προκαλεί δυσλειτουργία στη λειτουργία των βαλβίδων με αποτέλεσμα την παλινδρόμηση του αίματος. Η επίδραση της διαρκούς παλινδρόμησης προκαλεί μια χρόνια αύξηση της περιφερικής φλεβικής πίεσης. Η παρατεταμένη φλεβική υπέρταση ξεκινά μια σειρά παθολογικών καταστάσεων που εκδηλώνονται κλινικά ως οίδημα, πόνο που προκαλείται από την πίεση των νεύρων, κνησμό, δερματικές βλάβες και εξελκώσεις [21].

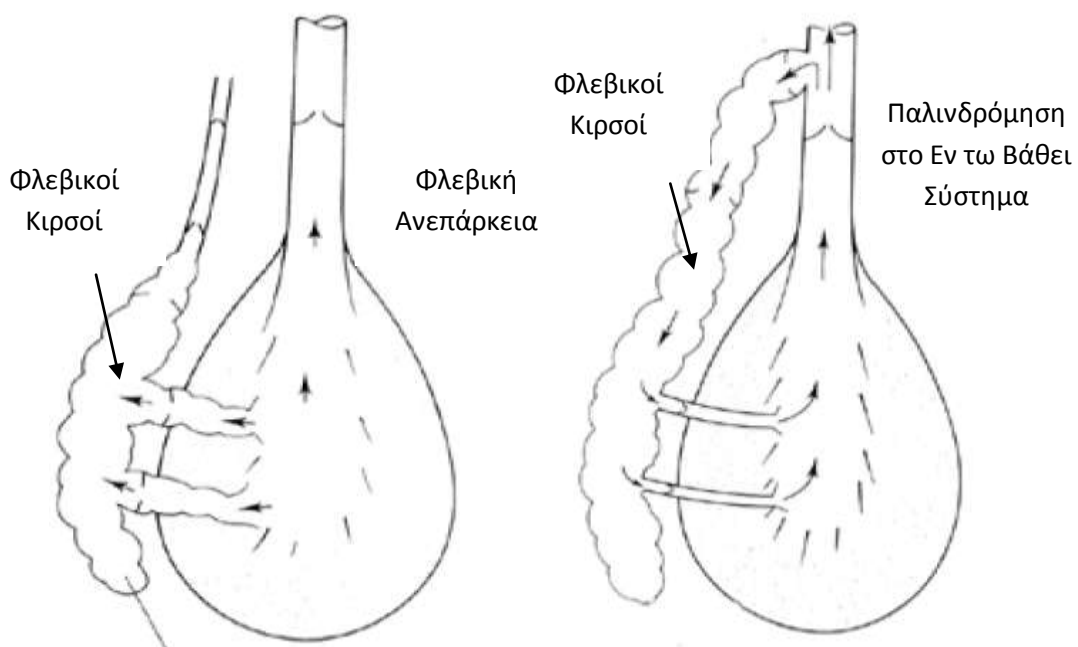
Η φλεβική υπέρταση αναπτύσσεται από την παλινδρόμηση του αίματος στο επιπολής ή/και στο εν τω βάθει δίκτυο και από τη διαταραχή στην απορροή των διατιτραίνουσων φλεβών (Εικ 9,10). Οι λειτουργικές βαλβίδες των διατιτραίνουσων φλεβών αποτρέπουν την ανάδρομη ροή του αίματος από το εν τω βάθει στο επιπολής σύστημα.

2.4 ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Υπό τον όρο ΧΦΑ ομαδοποιούνται οι δερματικές βλάβες των κάτω μελών, η μελάγχρωση, ο αποχρωματισμός του δέρματος, η εκζεματοειδής δερματίτιδα και οι εξελκώσεις. Πολλές θεωρίες έχουν προσπαθήσει να περιγράψουν την παθοφυσιολογία της ΧΦΑ και του φλεβικού έλκους [22,23]. Οι περισσότερες θεωρίες που είχαν προταθεί τον προηγούμενο αιώνα έχουν διαψευσθεί. Ένα παράδειγμα είναι η θεωρία της φλεβικής στάσης, που προτάθηκε από τον John Homans (Πανεπιστήμιο του Χάρβαρντ) το 1916 [24].

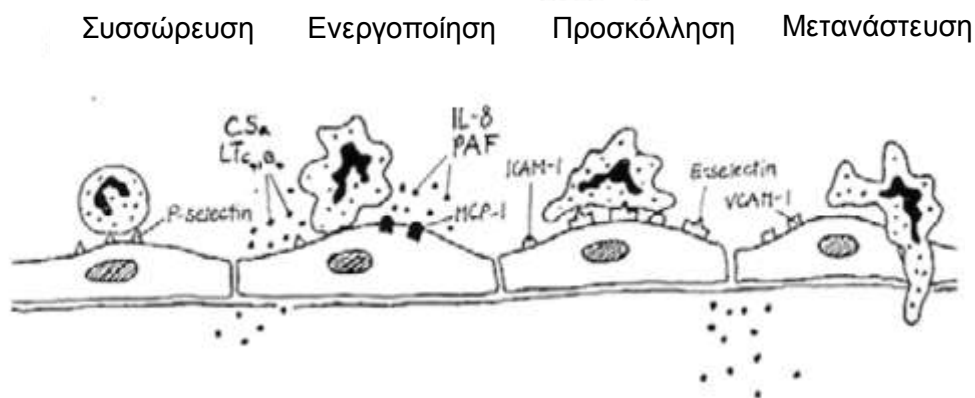


Εικ 9. Φυσιολογικά η φλεβική αιματική ροή κατευθύνεται από το επιπολής σύστημα μέσω των διατιτραίνουσών φλεβών στο εν τω βάθει (Από Bergan JJ and Bunke N. Pathophysiology of the venous system. In Innovative Treatment of Venous Disorders. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009;3: 25-29)



Εικ 10. Οι ανεπαρκείς διατιτραίνουσες φλέβες χρησιμεύουν σαν παθολογική οδός επανεισόδου του αίματος από το εν τω βάθει στο επιπολής σύστημα (Από Bergan JJ and Bunke N. Pathophysiology of the venous system. In Innovative Treatment of Venous Disorders. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009;3: 25-29)

Τα δύο στοιχεία που συνθέτουν τις εκδηλώσεις της φλεβικής ανεπάρκειας των κάτω μελών είναι η καταστροφή των βαλβίδων και του τοιχώματος των φλεβών. Όλα αυτά προκαλούνται από τη φλεβική υπέρταση [25]. Ο Bergan σε πρόσφατες μελέτες του υποστηρίζει ότι η φλεβική υπέρταση προκαλεί μια φλεγμονώδη αντίδραση στο ενδοθήλιο του φλεβικού τοιχώματος [26]. Αυτή περιλαμβάνει τη συσσώρευση των λευκοκυττάρων, την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο και μετέπειτα τη μετανάστευσή τους μέσω του ενδοθηλίου στο παρέγχυμα των βαλβίδων και του τοιχώματος (Εικ. 10). Εκεί, τα μακροφάγα καταστρέφουν την ελαστίνη και ενδεχομένως το κολλαγόνο του τοιχώματος και τελικώς η φλέβα γίνεται δύσκαμπτη. Οι φλεβικές βαλβίδες γίνονται διάτρητες, σκίζονται ή ακόμα καταστρέφονται ολοσχερώς. Αυτές οι αλλαγές παρατηρούνται μακροσκοπικά και μικροσκοπικά [27,28].



Εικ 10. Η φλεβική υπέρταση προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση (Από Bergan JJ and Bunke N. Pathophysiology of the venous system. In Innovative Treatment of Venous Disorders. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009;3: 25-29)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων στο δέρμα, ίσως λόγω φλεβικής υπέρτασης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΧΦΑ. Οι Thomas και Dormandy παρατήρησαν ότι σε ένα σκέλος με φλεβική υπέρταση τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια είναι μειωμένα κατά 25%. Όταν το σκέλος αυτό ανυψωθεί υπάρχει επαρκής έκπλυση των λευκοκυττάρων, αλλά όχι των αιμοπεταλίων. Υπέθεσαν ότι εντός της μικροκυκλοφορίας του πάσχοντος σκέλους γίνεται κατανάλωση των αιμοπεταλίων [28]. Το συμπέρασμα

ήταν ότι η μείωση των λευκών κυττάρων οφείλεται στην παγίδευση τους στη φλεβική μικροκυκλοφορία. Οι Thomas και Dormandy περαιτέρω εικάζουν ότι τα παγιδευμένα λευκοκύτταρα μπορεί να ενεργοποιηθούν, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεταβολικών τοξικών, που προκαλούν ζημία στη μικρο-κυκλοφορία και στο υπερκείμενο δέρμα. Προφανώς, η πρωτογενής βλάβη στο δέρμα είναι η εξαγγείωση μακρο-μορίων και ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός των δερματικών ιστών και αποτελούν την αρχή για μία χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση υπεύθυνη για την επιστράτευση των λευκοκυττάρων. Με τη πάροδο του χρόνου η οργάνωση των πρωτεϊνών και η αποδόμηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγούν στην ανάπτυξη ινώδους ιστού στον υποδόριο χώρο και στην χαρακτηριστική καστανό-γκριζο χρώση του δέρματος, αντίστοιχα. Η σκλήρυνση του δέρματος σε συνδυασμό με την καστανό-γκριζο χρώση περιγράφονται με τον όρο *δερματίτιδα από στάση*, η οποία επιπλέκεται συχνά από εξέλκωση (Εικ 11).

Η εξέλκωση φαίνεται να είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς ανταλλαγής αερίων και τροφικών ουσιών στη περιοχή των δερματικών αλλοιώσεων. Οι δερματικές αυτές αλλοιώσεις εντοπίζονται στο κατώτερο τριτημόριο της κνήμης και ιδιαίτερα κατά την έσω επιφάνειά της. Η κατανομή αυτή ερμηνεύει τον πιθανό παθογενετικό ρόλο, τον οποίο παίζουν οι ανεπαρκούσες διατιτραίνουσες φλέβες της περιοχής της υπό την επίδραση της υψηλής περιπατητικής φλεβικής πίεσης [29].



Εικ 11. Χαρακτηριστική εικόνα εξέλκωσης στο κάτω μέλος σε ασθενή με χρόνια φλεβική ανεπάρκεια

2.5 ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΙΡΣΟΙ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

2.5.1 Επιδημιολογία

Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών 1930 με 1960, μεγάλες μελέτες ανέφεραν τον επιπολασμό των ΦΚ σε περίπου 2% του γενικού πληθυσμού [30,31]. Ωστόσο, πιο πρόσφατες, μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, όπως η Edinburgh Vein Study κατέδειξε ότι 40% των ανδρών και 32% των γυναικών πάσχουν από ΦΚ των κάτω άκρων [32]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν τη συχνότητα των ΦΚ μεταξύ 10% έως 35%, ενώ η συχνότητα των φλεβικών ελκών σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι 4% [33,34]. Σε ασθενείς με ΧΦΑ, η αναλογία των άκρων με παλινδρόμηση της ΜΣΦ και ΕΣΦ κυμαίνεται από 22% έως 35% [35,36,37] Αντίθετα, μεμονωμένη παλινδρόμηση της ΕΣΦ παρατηρείται μόνο στο 14% των άκρων με ΧΦΑ [35,36].

Στη πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών οι ΦΚ συναντούνται πιο συχνά στις γυναίκες από ότι στους άνδρες [38,39,40]. Ωστόσο σε μελέτες όπως στην Edinburgh Vein Study και στην Bochum Study στην Γερμανία οι ΦΚ ήταν πιο συχνοί στους άνδρες [32, 41].

Ένα κοινό εύρημα όλων των επιδημιολογικών μελετών είναι ότι ο επιπολασμός των ΦΚ αυξάνει με την ηλικία. Η έναρξη εμφάνισης των κίρσων αρχίζει στην ηλικία των 20- 30 ετών. Στον πίνακα 1 φαίνεται ότι στην Edinburgh Vein Study, η συχνότητα των ΦΚ είναι περίπου 16% στους άνδρες ηλικίας από 25 έως 34 ετών, ενώ η συχνότητα αυξάνεται στο 61% σε ηλικίες από 55 έως 64 ετών. Αντίστοιχα, στις γυναίκες από 25 έως 34 ετών η συχνότητα των ΦΚ είναι 14% , ενώ από 55 έως 64 ετών, 51% [32].

Σε αναλογία 95% οι κίρσοι των κάτω άκρων είναι πρωτοπαθείς και από αυτούς το 70% είναι αμφοτερόπλευροι. Οι δευτεροπαθείς ΦΚ, αναπτύσσονται κυρίως ως παράπλευρη κυκλοφορία μετά από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) [39,42,43].

Πιν 1. Ο Επιπολασμός των Φλεβικών Κιρσών στην Edinburgh Vein Study

Ηλικία	% Φλεβικοί Κιρσοί (n)	
	Άνδρες	Γυναίκες
18-24	20 (11)	5 (4)
25-34	16 (16)	14 (22)
35-44	36 (57)	23 (42)
45-54	42 (76)	42 (95)
55-64	61 (124)	51 (111)

n- αριθμός ασθενών

2.5.2 Αιτιολογία και Παθογένεια

Πολλές και αντικρουόμενες θεωρίες έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την παθογένεια των ΦΚ των κάτω άκρων [44-47]. Έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι γενετικοί, μηχανικοί και ορμονικοί παράγοντες που δημιουργούν ελάττωση της αντιστάσεως των ιστών με αποτέλεσμα την παθολογική διάταση των φλεβών του επιπολής συστήματος (σπανιότατα των φλεβών του εν τω βάθει συστήματος) (Πιν 2). Αναδρομικές μελέτες έχουν παρατηρήσει την αλληλοεπίδραση δύο ή και περισσοτέρων παραγόντων στη παθογένεια των ΦΚ, ωστόσο μόνο η ΕΒΘΦ και οι γενετικοί παράγοντες περιγράφονται ως σταθεροί προδιαθεσικοί παράγοντες [47].

Ίσως η πιο ισχυρή θεωρία είναι αυτή της καταστροφής των βαλβίδων των φλεβών, η οποία προκαλεί φλεβική υπέρταση, παλινδρόμηση του αίματος, διαστολή των φλεβών προκαλώντας κιρσοειδής σχηματισμούς και εξίδρωση υγρού στον υποδόριο ιστό. Άλλες μελέτες, υποστηρίζουν ότι μία βλάβη στο φλεβικό τοίχωμα προδιαθέτει στη δημιουργία των ΦΚ [48,49].

Οι ιστολογικές αλλαγές που έχουν παρατηρηθεί σε ΦΚ περιλαμβάνουν μειωμένη περιεκτικότητα ελαστίνης και αποικοδόμηση της ελαστικής μεμβράνης,

αύξηση της μεταλοπρωτεϊνάσης MMP-9, καθώς και αυξημένο κολλαγόνο με αλλαγές στις σχετικές ποσότητες κολλαγόνου τύπων I και III. Παρατηρείται ακόμα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα μείωση των μεσολαβητών συστολής όπως η νοραδρεναλίνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει διάταση του φλεβικού τοιχώματος [50].

Πιν 2. Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Συγγενείς έλλειψη των βαλβίδων

Αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες

Οικογενής επιβάρυνση

Φύλο

Φυλή

Ηλικία

Κύηση

Ύψος

Παχυσαρκία

Διαιτητικές συνήθειες

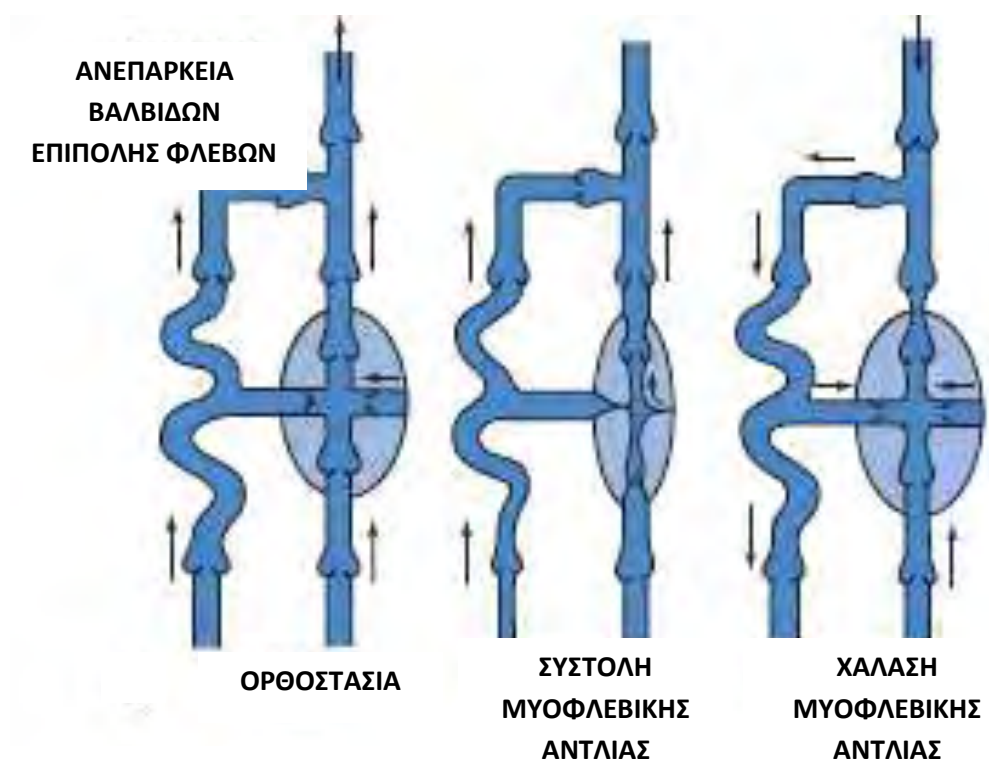
Παρατεταμένη Ορθοστασία

Ιστορικό ΕΒΦΘ

Γενετικοί Παράγοντες

2.5.3 Παθοφυσιολογικές Διαταραχές

Η κύρια αιμοδυναμική παθοφυσιολογική διαταραχή στους πρωτοπαθείς ΦΚ συνίσταται στην παλινδρόμηση του φλεβικού αίματος προς την περιφέρεια κατά τη φάση της χάλασης της μυοφλεβικής αντλίας (Εικ 12). Γίνεται, δηλαδή, μία ανακύκλωση του αίματος στο πάσχον μέλος, με αποτέλεσμα η μυοφλεβική αντλία να εργάζεται σε συνθήκες αυξημένου προφορτίου. Το ποσό του ανακυκλωμένου αίματος υπολογίζεται στο ένα πέμπτο περίπου του ποσού του αίματος που εξακοντίζεται σε κάθε συστολή της αντλίας. Στην οριζόντια και όρθια θέση η περιφερική φλεβική πίεση είναι φυσιολογική ενώ η αντίστοιχη περιπατητική φλεβική πίεση μειώνεται μόνο κατά 30-40%.



Εικ 12. Η δυναμική της φλεβικής αιματικής ροής σε ασθενή με πρωτοπαθείς φλεβικούς κίρσους (Από Sumner DS. Venous dynamics- varicosities; Clin Obst Gynecol 1981;24:743-760)

2.5.4 Κλινική Αξιολόγηση

Τα συνηθέστερα συμπτώματα που σχετίζονται με τους κίρσους εκτός από την αισθητικά δυσάρεστη εμφάνιση, είναι το οίδημα, το αίσθημα βάρους και τάσεως των κάτω άκρων (Εικ 13). Επίσης, αναφέρονται διάχυτοι πόνοι στη γαστροκνημία σε ηρεμία ή ορθοστασία, οι παραισθησίες και ο κνησμός. Αυτά, όμως, μπορεί να απουσιάζουν τελείως, ενώ κάποιοι ασθενείς αναφέρουν ότι τα περισσότερα συμπτώματα εμφανίζονται τη νύχτα (κράμπες και κ.λπ.) ή τους θερμούς μήνες του έτους. Σε πιο βαριές καταστάσεις παρατηρείται μελάγχρωση του δέρματος, έκζεμα ή και εξέλκωση.



Εικ 13. Πρωτοπαθείς φλεβικοί κίρσοι

2.5.4.1 Εξέλιξη της νόσου

Η φλεβεκτανική στεφάνη (corona phlebectatica) στην περιοχή των σφυρών (ενδοδερμικές ευρυαγγείες σε σχήμα βεντάλιας), είναι η πιο κοινή αρχική εκδήλωση της φλεβικής νόσου (CEAP C1) και αποτελεί παθογνωμονικό εύρημα. Στη συνέχεια, παρατηρούνται μεμονωμένοι κίρσοι στην γαστροκνημία συνήθως μετά από παρατεταμένη ορθοστασία ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Με την εξέλιξη της νόσου, οι φλέβες διαστέλλονται, γίνονται ελικοειδείς και πιο εμφανείς ιδίως στο εγγύς τμήμα του σκέλους. Πολλές γυναίκες αναφέρουν ότι οι κίρσοι αναπτύχθηκαν γρήγορα σε μέγεθος και αριθμό κατά την πρώτη τους εγκυμοσύνη, με περαιτέρω εξέλιξη σε κάθε επόμενη.

Το οίδημα είναι ένα πρώιμο σύμπτωμα της φλεβικής νόσου. Οι ασθενείς συνήθως παρατηρούν μια ήπια διόγκωση, η οποία περιορίζεται σε μια γραμμή στην κορυφή από τις κάλτσες τους. Όμως, καθώς η νόσος επιδεινώνεται, το οίδημα επεκτείνεται σε όλη τη γαστροκνημία. Σε αντίθεση με το οίδημα του λεμφοιδήματος, η περιοχή των μεταταρσίων μένει ανέπαφη στα πρώτα στάδια της ΧΦΑ. Αν και το εντύπωμα κατά την πίεση είναι χαρακτηριστικό του λεμφοιδήματος, αυτό που το καθορίζει είναι ο βαθμός της υποδόριας ίνωσης η οποία επηρεάζεται κυρίως από τη διάρκεια της νόσου και την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων μολύνσεων, ανεξάρτητα από την αιτία- φλεβικής ή λεμφικής [51].

Διάφοροι τύποι πόνου συνδέονται με τη φλεβική νόσο. Η πιο συχνή περιγραφή είναι το αίσθημα βάρους ή ο πόνος που εμφανίζεται μετά από παρατεταμένη ορθοστασία. Σε αντίθεση με την αρτηριακή νόσο, το περπάτημα ή η ανύψωση του σκέλους μπορεί να απαλύνει τον πόνο. Οι ασθενείς επίσης αισθάνονται πόνο και ευαισθησία κατά μήκος της πορείας των διατεταμένων κίρσων. Οι ασθενείς με σοβαρή παλινδρόμηση μπορεί να παραπονεθούν για φλεβική χωλότητα ή να έχουν σοβαρές δερματικές αλλοιώσεις. Η λιποδερματοσκλήρυνση μειώνει δραματικά την ακεραιότητα του προσβεβλημένου δέρματος, και ένα μικρό τραύμα μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό έλους – τελικό στάδιο ΧΦΑ (CEAP C6) [52].

2.5.4.2 Φυσική εξέταση

Το προσεκτικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση είναι πολύ σημαντικά στην αξιολόγηση και διαχείριση των ασθενών με ΦΚ. Η εξέταση του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται σε όρθια θέση και κατακεκλιμένη θέση υπό επαρκή φωτισμό. Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην αναγνώριση αρχικών σταδίων της νόσου όπως της φλεβεκτανικής στεφάνης στην περιοχή των σφυρών, ευρυαγγείων (διεσταλμένα ενδοδερμικά φλεβίδια μικρότερα του 1mm) ή δικτυωτών φλεβών (μη ψηλαφητές υποδερμικές φλέβες 3 mm ή μικρότερες). Η παρουσία οιδήματος, η διαφορά στην περίμετρο των άκρων και οι δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να καταγράφονται. Τα φλεβικά έλκη πρέπει να απεικονίζονται σε διάγραμμα που να περιλαμβάνει το μέγεθος, το βάθος, το χαρακτήρα της βάσης του έλκους και το χρόνο επούλωσης [52].

Το σκέλος ψηλαφείτε για να αξιολογηθεί ο υποδόριος ιστός και η θερμοκρασία. Σε πιθανή κυτταρίτιδα του δέρματος το σκέλος είναι θερμό, ενώ σε αρτηριακή νόσο, ψυχρό. Στους παχύσαρκους οι διεσταλμένες φλέβες δεν είναι εύκολα ορατές και για αυτό, σε αυτούς τους ασθενείς η ψηλάφηση είναι προτιμότερη για τον εντοπισμό τους. Η ψηλάφηση κυκλοτερών ελαττωμάτων στη συνέχεια του υποδόριου ιστού, στη γαστροκνημία, συνήθως υποδηλώνει την τοποθεσία ανεπαρκών διατιτραίνουσων φλεβών [53].

Οι περισσότερες λειτουργικές δοκιμασίες του φλεβικού συστήματος εισήχθησαν πριν από πολλά χρόνια και πλέον έχουν αντικατασταθεί από το έγχρωμο υπερηχογράφημα των φλεβών (Triplex) [54].

Οι πιο γνωστές είναι οι παρακάτω:

1. Δοκιμασία της πλήξεως (Schwartz test)

Ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση. Με τις ράγες του δαχτύλου του ενός χεριού ψηλαφιούνται οι κίρσοι, ενώ με τα δάχτυλα του άλλου χεριού πλήττεται η σύστοιχη ΣΜΣ. Σε ανεπάρκεια των βαλβίδων της φλέβας, η πλήξη μεταδίδεται περιφερικότερα και γίνεται αντιληπτή με τη ψηλάφηση.

2. Δοκιμασία του βηγός

Ενώ ψηλαφιούνται με τον ίδιο τρόπο οι κίρσοι, παραγγέλλεται στον ασθενή να βήξει. Σε ανεπάρκεια της ΣΜΣ η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μεταδίδεται στα κάτω σκέλη.

3. Η δοκιμασία του Trendelenburg

Τοποθετείται ελαστική περιδέση στον κεντρικότερο σημείο του μηρού και καλείται ο ασθενής να σηκωθεί. Σε ανεπάρκεια των διατιτραίνουσων φλεβών, γίνεται πλήρωση των ΦΚ προτού αφαιρεθεί η ελαστική περιδέση. Σε ανεπάρκεια της ΣΜΣ οι ΦΚ θα πληρωθούν αμέσως με την άρση της ελαστικής περιδέσης.

4. Η δοκιμασία του Perthes

Με τη μέθοδο αυτή ελέγχεται η βατότητα του εν τω βάθει φλεβικού συστήματος και η επάρκεια των διατιτραίνουσών φλεβών. Τοποθετείται ελαστική περιδέση αμέσως κάτω από το γόνατο και συνιστάται στον ασθενή να βαδίσει γρήγορα στο δωμάτιο. Εάν το εν τω βάθει φλεβικό σύστημα είναι βατό και οι βαλβίδες των διατιτραίνουσών φλεβών επαρκείς οι ΦΚ κενώνονται.

5. Η δοκιμασία του Pratt

Τοποθετείται ελαστικός επίδεσμος από τα δάχτυλα μέχρι την μεσότητα του μηρού. Εκεί τοποθετείται ελαστική περιδέση και καλείται ο ασθενής να σηκωθεί. Από το κεντρικότερο σημείο αρχίζει να αφαιρείται ο ελαστικός επίδεσμος αλλά ταυτόχρονα αρχίζει να τοποθετείται δεύτερος ελαστικός από το μηρό έως την κνήμη, ώστε μεταξύ των δύο επιδέσμων να υπάρχει κενό 5 εκ περίπου. Όταν εμφανίζονται ΦΚ στην ελεύθερη από ελαστικούς επιδέσμους ζώνη σημαίνει ότι εκεί υπάρχουν ανεπαρκείς διατιτραίνουσες φλέβες.

6. Η δοκιμασία του Linton

Ο ασθενής είναι σε όρθια θέση και τοποθετείται ελαστική περιδέση κάτω από το γόνατο. Ο ασθενής κατακλίνεται και το άκρο τοποθετείται σε οριζόντια θέση. Αν κενωθούν οι κίρσοι υπάρχει βατό εν τω βάθει φλεβικό σύστημα ενώ αν παραμείνουν πλήρεις το εν τω βάθει σύστημα πάσχει.

Στον παρακάτω πίνακα (Πιν 3) φαίνεται η ειδικότητα και η ευαισθησία των παραπάνω δοκιμασιών σε σχέση με την έγχρωμη υπερηχογραφία [54,55].

	Ευαισθησία%	Ειδικότητα%	ΘΠΑ %	ΑΠΑ %
Schwartz Test	18	80	80	39
Cough Test	59	67	67	59
Trendelenburg Test	91	15	58	12
Perthes Test	97	20	83	63

Πιν 3.

ΘΠΑ- Θετική προγνωστική αξία

ΑΠΑ- Αρνητική προγνωστική αξία

2.5.4.3 Παρακλινική Διερεύνηση

Αυτή περιλαμβάνει τις παρακάτω εξετάσεις:

1. Πληθυσμογραφία

Στη ΧΦΑ οι λειτουργικές αλλαγές του φλεβικού συστήματος χαρακτηρίζονται από μη επαρκή λειτουργία της μυοφλεβικής αντλίας με αποτέλεσμα τη μη αποστράγγιση όλης της ποσότητας του αίματος από την γαστροκνημία και την ανεπαρκή μείωση της φλεβικής πίεσης κατά τη βάδιση. Η μείωση στην φλεβική πίεση που προκαλείται από τη δραστηριότητα των μυών συνδέεται με αλλαγές στον όγκο του αίματος και είναι άμεσα συσχετισμένη με τη σοβαρότητα της ΧΦΑ.

Οι μεταβολές στον φλεβικό όγκο μπορούν να καταγραφούν με διάφορες μεθόδους όπως στον αέρα (αεροπληθυσμογραφία), στο νερό, στο φώς (φωτοπληθυσμογραφία), strain gauge plethysmography [55].

2. Ογκομετρία

Στην καθημερινή πρακτική, η ποσοτικοποίηση του οιδήματος στο σκέλος είναι σημαντική στην παρακολούθηση ενός ασθενούς με ΧΦΑ ή λεμφοίδημα. Η ακριβής ποσοτικοποίηση του οιδήματος είναι δύσκολη, έτσι στην καθημερινή πρακτική μετράται ο όγκος. Η ογκομετρία είναι κατάλληλη μόνο για μετρήσεις όγκου των άκρων. Με την ογκομετρία μπορεί να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα των αντί-οιδηματικών θεραπειών, των χειρουργικών επεμβάσεων ή της θεραπείας συμπίεσης με ελαστικές κάλτσες (compression stockings) [56].

3. Έγχρωμο υπερηχογράφημα

Με την εξέταση με τους υπερήχους ελέγχεται τόσο το επιπολής όσο και το εν τω βάθει σύστημα για την βατότητά του, την επάρκεια των βαλβίδων και τον έλεγχο των διατιτραινουσών φλεβών. Το Triplex δίνει τόσες πολλές πληροφορίες έτσι ώστε οι περισσότεροι από τους ασθενείς με κίρσους μπορούν να διαγνωσθούν επαρκώς μόνο με αυτή την εξέταση. Το Triplex θα πρέπει να είναι υποχρεωτικό πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση.

4. Φλεβογραφία

Αποτελεί την κατεξοχήν απεικονιστική μέθοδο και των τριών φλεβικών συστημάτων. Γίνεται μετά από έγχυση σκιαστικού στη φλέβα του επιπολής συστήματος και λήψη ακτινογραφιών σε όλο το μήκος τους σκέλους.

5. Ραδιοϊσότοπική φλεβογραφία

Γίνεται έγχυση επισημασμένου ραδιοφαρμάκου σε φλέβα του επιπολής συστήματος και απεικονίζονται θέσεις αποφράξεως ή ενεργοί θρόμβοι τόσο του επιπολής όσο και του εν τω βάθει συστήματος.

6. Αξονική και μαγνητική φλεβογραφία

Με αυτές τις εξετάσεις έχουμε μια ακριβή τρισδιάστατη αναπαράσταση του συνόλου φλεβικού συστήματος των κάτω άκρων. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση των συγγενών αγγειακών δυσπλασιών και της ΕΒΦΘ. Είναι ένα ισχυρό εργαλείο για τη διερεύνηση ασθενών με ΦΚ σε συνδυασμό με το έγχρωμο υπερηχογράφημα. Ενδείκνυται ιδιαίτερα στις περιπτώσεις υποτροπής κίρσων στον ιγνυακό βόθρο, για πολύπλοκα δίκτυα ή για ΦΚ

στην περιοχή της πυέλου. Παρέχει έναν πραγματικό χάρτη για το χειρουργικό σχεδιασμό [57].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) περιλαμβάνει την ΕΒΦΘ και την ΠΕ. Μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το εγκεφαλικό η ΦΘΕΝ αποτελεί τη τρίτη κατά σειρά πιο κοινή καρδιαγγειακή νόσος. Εμφανίζεται παγκοσμίως, ενώ στην Βόρεια Αμερική και στη Δυτική Ευρώπη συναντάται με την ίδια συχνότητα ανεξαρτήτως ηλικιακής και κοινωνικοοικονομικής ομάδας [58]. Η θρόμβωση ως κλινικό φαινόμενο, είναι η εκδήλωση διαταραχής της αιμόστασης σε τοπικό επίπεδο, η οποία εμφανίζεται κάθε φορά που συνυπάρχει επίδραση επιπρόσθετου παράγοντα κινδύνου και οδηγεί σε απόφραξη (διακοπή) της φλεβικής κυκλοφορίας.

3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΦΘΕΝ είναι ένα σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στον Δυτικό κόσμο και υπολογίζεται ότι προσβάλλει 1 έως 3 άτομα ανά 1000 κατοίκους ετησίως [59]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι, στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης 648.019 ασθενείς ετησίως πάσχουν από ΕΒΦΘ και 434.723 ασθενείς πάσχουν από ΠΕ. Ο ετήσιος αριθμός των θανάτων που σχετίζεται με την ΦΘΕΝ ανέρχεται στο 12% των συνολικών θανάτων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο αριθμός αυτός είναι υπερδιπλάσιος του ετήσιου αριθμού θανάτων που προκαλούν αθροιστικά ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του προστάτη, τα τροχαία ατυχήματα και το AIDS. Επιπλέον, οι θάνατοι που σχετίζονται με τη ΦΘΕΝ αποτελούν το 71% των θανάτων

που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας των ασθενών [60].

Τα επιδημιολογικά δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση συμφωνούν με αυτά των ΗΠΑ [61,62]. Οι επιπτώσεις της ΦΘΕΝ έχουν σημαντική επίπτωση στη δημόσια υγεία. Σημαντικότερες από αυτές είναι το μεταθρομβωτικό σύνδρομο και η πνευμονική υπέρταση. Η συχνότητα εμφάνισης μεταθρομβωτικού συνδρόμου στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανέρχεται σε 610.138 ασθενείς ετησίως, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 50% του συνόλου των ασθενών που παρουσιάζουν ΦΘΕΝ [63,64]. Το 2-4% των ασθενών με ΠΕ αναμένεται να παρουσιάσουν πνευμονική υπέρταση μέσα στα επόμενα 2 χρόνια μετά το επεισόδιο [61,62,65]. Το ετήσιο κόστος θεραπείας της ΦΘΕΝ ανέρχεται σε 950.000.000€. Αυτό το κόστος αυξάνεται, όταν συνυπολογιστεί η αντιμετώπιση των επιπλοκών της ΦΘΕΝ (μεταθρομβωτικό σύνδρομο και πνευμονική υπέρταση).

Η θρόμβωση των επιφανειακών φλεβών (επιπολής φλεβική θρόμβωση –ΕΦΘ) συναντάται δυο φορές πιο συχνά σε σχέση με την ΕΒΦΘ και τη ΠΕ. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι, η ΕΦΘ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μια μορφή ΦΘΕΝ αφού προκαλεί πολύ συχνά ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ [66, 67, 68, 69].

Η θρόμβωση συμβαδίζει με την ηλικία, αφού θεωρείται κατάσταση φθοράς του οργανισμού και ιδιαίτερα του ενδοθηλίου των αγγείων. Έτσι, η παρουσία θρόμβων στο επιπολής ή στο εν τω βάθει δίκτυο είναι συνήθως αναμενόμενη στην προχωρημένη ηλικία, ενώ η εμφάνισή τους σε νεαρή ηλικία είναι σπάνια. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, η συχνότητα της θρόμβωσης είναι περί το 1 στα 100.000 παιδιά ετησίως, ενώ στους ενήλικες μπορεί να φτάσει 1% το χρόνο [70].

3.3 ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΕΝΑ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

Διαταραχές της πήξης και της ινωδολύσης με χαρακτηρισές υπερπηκτικότητας διαπιστώνονται κατά τη διάρκεια φυσιολογικών καταστάσεων, όπως της κύησης ή κατά τη διαδρομή παθολογικών νοσημάτων, όπως ο καρκίνος, το νεφρωσικό σύνδρομο, ο διαβήτης κ.α., ή σε διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων,

όπως αυτές παρατηρούνται στα μυελοπαραγωγικά ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και στη θρομβοπενία από ηπαρίνη. Ακόμη, σε καταστάσεις με διαταραχή της ροής του αίματος, όπως συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια, στην ακινητοποίηση, στην παχυσαρκία, στην προχωρημένη ηλικία κ.α. ή σε ενδοθηλιακή βλάβη, όπως συμβαίνει σε αγγειίτιδα, στην ακτινοβολία ή τέλος σε μεταβολές που επέρχονται στη σύσταση του αίματος με τη λήψη φαρμάκων, όπως τα χημειοθεραπευτικά ή τα αντισυλληπτικά. Επιπλέον, ενοχοποιούνται μεταβολές των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των ενεργοποιημένων κυττάρων ως μεσολαβητές της θρόμβωσης. Συνεπώς, η αιτία της υπερπηκτικότητας, που οδηγεί στη θρόμβωση, είναι ένα φαινόμενο όπου κληρονομικοί και μη παράγοντες, συχνά συνυπάρχοντες, οδηγούν στον ανεμπόδιο σχηματισμό θρομβίνης [71].

Από τα παραπάνω είναι κατανοητό ότι η θρόμβωση από παθοφυσιολογική άποψη είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Η γενετική διαταραχή από μόνη της θα οδηγούσε σε μία "εν δυνάμει" μόνιμη θρομβοφιλική διάθεση (τάση σχηματισμού και ανάπτυξης θρόμβων) πράγμα που δεν συμβαίνει στη κλινική πράξη. Εν αντιθέτως, η θρόμβωση εκδηλώνεται κατά ώσεις, υποδηλώνοντας έτσι τον υποτροπιάζοντα και επεισοδιακό της χαρακτήρα. Αυτό σημαίνει ότι ένα κλινικό συμβάν εμφανίζεται τότε μόνο όταν μια "εν δυνάμει πιθανή θρομβωτική εκδήλωση"- συνιστάμενη της ηλικίας, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων με τις αντίστοιχες αλληλοεπιδράσεις τους- ξεπερνά κάποια όρια [71].

3.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου και καταστάσεις που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη φλεβική θρόμβωσης έχουν περιγραφεί από μια ειδική ομάδα εκ μέρους της Αμερικανικής Αγγειοχειρουργικής Εταιρίας και του Τμήματος Βορείου Αμερικής της Διεθνούς Εταιρίας Καρδιαγγειακής Χειρουργικής (Πιν 4) [72]. Οι κλασικά θεωρούμενοι παράγοντες είναι: προηγούμενο ιστορικό ΕΒΦΘ, ακινητοποίηση, μετεγχειρητική περίοδος, ηλικία, καρδιακή νόσος, τραύμα στα κάτω άκρα, συνυπάρχουσα κακοήθεια, ορμονοθεραπεία, εγκυμοσύνη και παχυσαρκία.

Η οικογενής θρομβοφιλία είναι γνωστή από το 1965 όταν ο Egeberg αναγνώρισε μια κληρονομική τάση για θρόμβωση προκαλούμενη από ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III (AT III) σε μία νορβηγική οικογένεια [73]. Έκτοτε, έχουν αναγνωριστεί και άλλες ανεπάρκειες, όπως των πρωτεϊνών C,S ή μεταλλάξεις γονιδίων παραγόντων της πήξης.

Πιν 4. Παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρόμβωση

Επίκτητοι	Συγγενείς	Μικτοί
Προηγούμενη θρόμβωση	Ανεπάρκεια AT III	Υπερομοκυστεΐναιμία
Ακινητοποίηση	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	Υψηλά επίπεδα VIII
Μετεγχειρητική περίοδος	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	Υψηλά επίπεδα IX
Ηλικία	Παράγοντας V Leiden	Υψηλά επίπεδα XI
Καρδιακή νόσος	Μετάλλαξη του παράγοντα II	Επίκτητη PC αντίσταση
Τραύμα κάτω άκρου	Ομάδα αίματος	Δυσινωδογοναιμία
Κακοήθης όγκος	Μετάλλαξη της MTHFR	
Ορμονική θεραπεία	Δυσινωδογοναιμία	
Εγκυμοσύνη/Λοχεία		
Παχυσαρκία		
Αντιφωσφολιπιδικό		
Σύνδρομο		

MTHFR- Μεθυλενετετραυδροφυλική ρεδουκτάση

3.5 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Κατά τα τελευταία 20 περίπου χρόνια αυξήθηκαν οι αποδείξεις ότι το ισοζύγιο της αιμόστασης διατηρείται με συνεχείς αλληλεπιδράσεις των μηχανισμών αρχικής αιμόστασης (αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακού τοιχώματος), πήξης και ινωδόλυσης, όπως και αντίστοιχων συνολικών αντιδράσεων μεταξύ όλων αυτών των συνιστωσών στο τοίχωμα των αγγείων.

Κύρια υπόθεση είναι ότι *in vivo* παράγονται συνεχώς μικροποσά ενεργοποιημένου παράγοντα Χα και ενεργοποιημένου παράγοντα Va από μικροτραυματισμούς που επισυμβαίνουν, σχεδόν αενάως, στο αγγειακό τοίχωμα και απελευθερώνουν συνεχώς μικροποσά ιστικού παράγοντα, ο οποίος και σχηματίζει μεγάλα ενζυμικά συμπλέγματα ενεργοποίησης της πήξης (όπως, π.χ., τη δεκάση του ιστικού δρόμου και τη δεκάση του ενδογενή δρόμου). Ταυτόχρονα, η τοπική αυτή βλάβη του ενδοθηλίου ενεργοποιεί τα προσερχόμενα με τη ροή του αίματος αιμοπετάλια και άμεσα μεταβάλλει το ηλεκτροαρνητικό φορτίο των φωσφολιπιδικών σχηματισμών της μεμβράνης τους, έτσι ώστε να διεγείρονται μηχανισμοί με τους οποίους αποκαλύπτονται ειδικοί υποδοχείς της λειτουργίας τους (εντοπισμένοι στα γλυκοπρωτεϊνικά συμπλέγματα GpIb-IX-V, GpIIb-IIIa, GpIa-IIa).

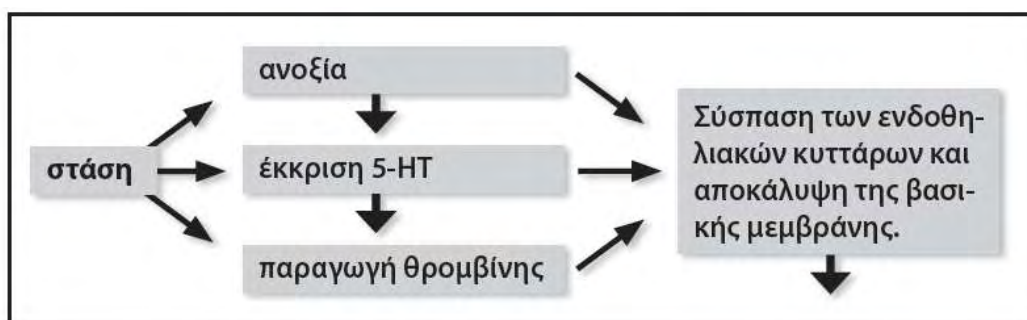
Οι παράγοντες Χα και Va της πήξης δεσμεύονται στους ειδικούς αυτούς υποδοχείς των αιμοπεταλίων και σχηματίζουν, με την παρουσία ιόντων ασβεστίου, το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης. Η προθρομβίνη, που προσέρχεται επίσης με τη ροή του αίματος (όπως και οι άλλοι παράγοντες της πήξης), χάρη στα ιόντα ασβεστίου συνδέεται με το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης επάνω στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και αμέσως παράγονται τα πρώτα ποσά θρομβίνης. Με την παραγωγή τους ξεκινά ο μηχανισμός μεγιστοποίησης της ενεργοποίησης της αιμόστασης, που ταχύτατα οδηγεί στην επίσχεση της αιμορραγίας, η οποία προκλήθηκε από τον μικροτραυματισμό του αγγείου. Παράλληλα, παρεμβαίνει το σύνολο των φυσιολογικών ανασταλτών (σύστημα ανταγωνιστικό στην παραγωγή και κυκλοφορία της θρομβίνης, όπως, π.χ., το σύστημα πρωτεΐνης C, η αντιθρομβίνη, και ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης) και επιχειρούν να εξουδετερώσουν τα ίχνη θρομβίνης και των άλλων ενεργοποιημένων παραγόντων που θα ξέφευγαν στην κυκλοφορία. Όταν όμως τα ίχνη θρομβίνης σχηματίζονται σε φωσφολιπίδια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, οι ανασταλτές δεν είναι ικανοί να αδρανοποιήσουν και έτσι μεγιστοποιείται η αναπαραγωγή θρομβίνης με την πολυεπίπεδη ενεργοποιό δράση της. Με τον τρόπο αυτό σημαντικά ποσά θρομβίνης μπορούν να υπερπηδήσουν το εμπόδιο του φυσιολογικού μηχανισμού αναστολής τους και η θρομβίνη καθίσταται αποτελεσματική αιμοστατικά. Εξάλλου, η δράση της θρομβίνης επενεργεί και στο αντιπηκτικό αποτέλεσμα της πλασμίνης,

αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για μικρούς θρόμβους ινικής, οι οποίοι μπορούν να λυθούν ανεπαρκώς, παραμένουν και επεκτείνονται.

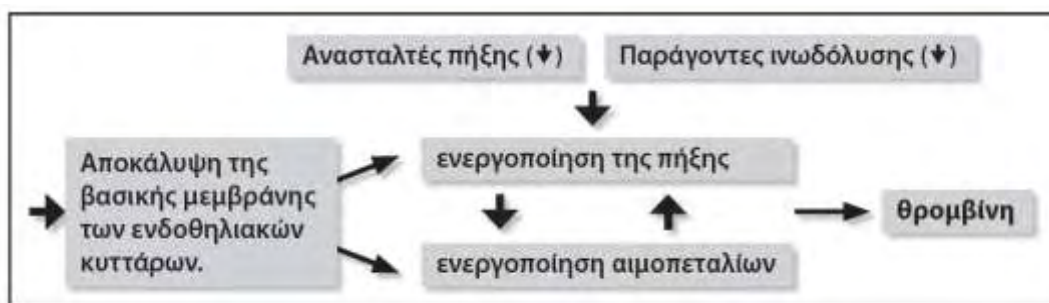
Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι, σε φυσιολογικές συνθήκες, ο οργανισμός διαθέτει ένα πρόσθετο αριθμό φυσιολογικών μηχανισμών άμυνας, οι οποίοι προφυλάσσουν τον οργανισμό από την ανεξέλεγκτη παραγωγή θρομβίνης. Έτσι, η ροή του αίματος, δρώντας τοπικά, αραιώνει τους ενεργοποιημένους παράγοντες της πήξης. Αξιόλογο ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ικανότητας της αιμόστασης παίζει η συμμετοχή του ηπατικού κυττάρου με την ικανότητά του να αποκαθαίρει το αίμα από όλους τους ενεργοποιημένους παράγοντες της πήξης. Είναι αποδεκτή, σήμερα, η άποψη ότι ο φυσιολογικός και ισόρροπος αυτός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού κατά της αιμορραγίας στρέφεται προς τη μεριά της θρόμβωσης, αν συμβεί να συνυπάρχει ένας από τους παρακάτω παράγοντες (σχήμα 1 και 2) [74].

Τέτοιοι παράγοντες είναι, σύμφωνα με την τριάδα του Virchow, η διαταραχή στη ροή του αίματος (όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης και της παρατεταμένης ακινησίας με στάση του αίματος στην περιοχή των φλεβικών βαλβίδων), η αυξημένη δραστηριότητα συνολικά της αιμόστασης (αιμοπεταλίων, πήξης, αλλά ελαττωμένης ινωδόλυσης, όπως συμβαίνει σε υπερπηκτικές καταστάσεις, π.χ. θρομβοφιλία ή και θρομβοκυττάρωση) και, τέλος, η βλάβη του ενδοθηλίου (που παρατηρείται στις χειρουργικές επεμβάσεις, στις διάφορες φλεγμονές κ.λπ.).

Στο φλεβικό δίκτυο η θρόμβωση γίνεται στις φλεβικές βαλβίδες και για την εμφάνισή της απαιτείται στάση του αίματος ή αργή ροή, ενώ δεν απαιτείται πάντα βλάβη στο τοίχωμα του αγγείου. Οι μεταβολές αυτές καταγράφονται στα σχήματα του μηχανισμού θρόμβωσης (σχήμα 1 και 2) [74].



Σχ 1. Σε συνθήκες ανοξίας, η στάση του αίματος διευκολύνει το τραύμα στα ενδοθηλιακά κύτταρα



Σχ 2. Το τραύμα στο ενδοθήλιο ενεργοποιεί όλη την αιμόσταση και παράγει μεγάλες ποσότητες θρομβίνης.

3.6 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

3.6.1 Επιπολής Φλεβική Θρόμβωση

Η επιπολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) ή θρόμβωση των επιφανειακών φλεβών είναι μια κοινή νόσος. Θεωρητικά μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε επιφανειακή φλέβα του σώματος, στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων αφορά κυρίως τις φλέβες των κάτω μελών και πολύ λιγότερο των άνω. Πολύ συχνά πρόκειται για ένα κισσό που έχει θρομβωθεί ή μια φλέβα που φέρει καθετήρα αλλά υπάρχουν και πολλοί άλλοι παράγοντες που συνδέονται με αυτή την κατάσταση [75,76,77].

Η ΕΦΘ εκδηλώνεται ως μια επώδυνη, ερυθρή, σχοινοειδής σκληρία αμέσως κάτω από την επιφάνεια του δέρματος (Εικ 14). Η διάγνωση τίθεται κυρίως κλινικά αλλά το έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) είναι απαραίτητο για τον προσδιορισμό της ακριβής θέσης, έκτασης και εξέλιξη της ΕΦΘ και για τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας ΕΒΦΘ στο ίδιο ή στο ετερόπλευρο σκέλος [78,79,80].

Από πολλούς θεωρείται ως μια καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη πάθηση που αντιμετωπίζεται συντηρητικά με ακινητοποίηση, ελαστικές κάλτσες, αντιβιοτικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [76,81,82,83]. Όμως συστηματικά υπερηχογραφήματα αποκάλυψαν την παρουσία συνοδού θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβών ή ακόμα και πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με ΕΦΘ [78,84].



Εικ 14. Επιπολής Φλεβική Θρόμβωση

Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει τις σχέσεις της ΕΦΘ με την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τη πνευμονική εμβολή, τη κακοήθεια και τη θρομβοφιλία. Η δύναμη όμως αυτών των σχέσεων παραμένει ασαφής χωρίς να υπάρχει κανένας παράγοντας γενικής χρήσης όσον αφορά εξετάσεις ρουτίνας για τη διαγνωστική προσέγγιση της ΕΦΘ ιδιαίτερα σε σχέση με τη θρομβοφιλία [85,86].

Αν και η ακριβής συχνότητα της ΕΦΘ παραμένει άγνωστη λόγω ότι πολλές φορές τα κλινικά συμπτώματα είναι αμβλυγρά και οι ασθενείς δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια, απαντάται περίπου στο 3-11% του γενικού πληθυσμού [87], ενώ σε μια άλλη έρευνα αναφέρεται ότι 123.000 ασθενείς το χρόνο νοσοούν από ΕΦΘ [88]. Σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ η συχνότητα της ΕΦΘ κυμαίνεται από 3% έως 49% [81,89,90].

Πιο συχνά συναντάται στις γυναίκες (περίπου 80%) πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας να αναπτύξουν κισσούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [81]. Η συχνότητα του ιστορικού συμπτωματικής ΕΦΘ φαίνεται να είναι δυο φορές υψηλότερη από αυτήν της συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή της συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής [68,89,91].

Η σαφηνής φλέβα και οι κλάδοι της είναι η πιο συνήθης εντόπιση της ΕΦΘ και ακολουθεί η βασιλική και κεφαλική φλέβα των άνω άκρων [87]. Θρόμβωση των επιφανειακών φλεβών σε άλλα μέρη του σώματος είναι πολύ σπάνια.

Για την παθογένεια της φλεβικής θρόμβωσης έχουν αναφερθεί από τον Rudolf Virchow (Γερμανός παθολόγος, 1821-1902) οι παρακάτω 3 παράγοντες, γνωστοί και ως τριάδα του Virchow :

- 1) Φλεβική στάση (ελάττωση της ταχύτητας ροής)
- 2) Υπερπηκτικότητα (αύξηση της γλοιότητας του αίματος)
- 3) Ενδοθηλιακή βλάβη του τοιχώματος της φλέβας

Σύμφωνα με τις επικρατούντες για την θρομβογέννηση απόψεις, η φλεβική θρόμβωση θεωρείται αποτέλεσμα βραχείας μεν, αλλά συνδυασμένης δράσης δύο κυρίως παραγόντων της τριάδας του Virchow, δηλαδή της ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης και της επιβράδυνσης της φλεβικής ροής [92,93].

Οι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΕΦΘ είναι :

- Προηγούμενα θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Παρατεταμένη ακινησία ή κατάκλιση π.χ. μιας χειρουργικής επέμβασης, κατάγματος, εμφράγματος κ.α
- Εγκυμοσύνη
- Χρήση αντισυλληπτικών χαπίων ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αφού τα οιστρογόνα αυξάνουν τη πήκτικότητα του αίματος
- Παχυσαρκία (δυσχεραίνει τη κυκλοφορία του αίματος)
- Τραύμα
- Σκληροθεραπεία
- Ορισμένες κακοήθεις παθήσεις λόγω ότι αυξάνουν τη πήκτικότητα του αίματος
- Διαταραχές πήκτικότητας

- Ηλικία (πιο συχνά αναπτύσσεται σε άτομα άνω των 60 ετών)

Συχνά δύο ή και περισσότεροι παράγοντες εμπλέκονται στη θρόμβωση και όσο πιο ηλικιωμένος είναι ο ασθενής, τόσο λιγότεροι παράγοντες χρειάζονται [94,95,96,97].

3.6.1.1 Επιπολής φλεβική θρόμβωση και θρομβοεμβολική νόσος

Η ΕΦΘ μπορεί να συνυπάρχει με την ΕΒΦΘ σε ποσοστό 6-53% [75,78,84,90,98,99]. Η πιο συχνή γίνεται λόγω επέκτασης της θρόμβωσης από τη ΜΣΦ στη μηριαία φλέβα [78]. Η ΕΦΘ της ΜΣΦ άνωθεν του γόνατος σχετίζεται με ανάπτυξη ΕΒΦΘ σε ποσοστό 17-19%, ενώ όταν η ΕΦΘ είναι κάτωθεν του γόνατος τότε ο κίνδυνος ανάπτυξης ΕΒΦΘ είναι μόνο 4-5% [84,100]. Η ΕΦΘ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη και υποτροπή της ΕΒΦΘ [75,81,90,99].

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ), παρατηρείται στο 1.5 έως 33% των ασθενών με ΕΦΘ [75,90,101]. Είναι πιο συχνή στους ασθενείς με ΕΦΘ άνωθεν του γόνατος (18%)[78], ενώ συνήθως εμφανίζεται 3-4 μήνες μετά το επεισόδιο της ΕΦΘ [75,81,90]. Δεν είναι απόλυτα κατανοητό, εάν η ΠΕ που εμφανίζεται μετά από ΕΦΘ, προκαλείται από επέκταση της θρομβωτικής διαδικασίας στις εν τω βάθει φλέβες ή εάν ο θρόμβος αποσπάται από το επιπολής σύστημα [81].

3.6.1.2 Συστάσεις για την διαχείριση της Επιπολής Φλεβικής Νόσου

Σύμφωνα με τις νεότερες συστάσεις [102] όλοι οι ασθενείς με ΕΦΘ θα πρέπει:

- Να υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρο υπερηχογράφημα των φλεβών (Triplex) των κάτω μελών για να αποκλειστεί η ΕΒΦΘ (**level of evidence: high**)
- Να χορηγούνται ΗΜΜΒ σε ενδιάμεσες δόσεις για 1 περίπου μήνα (**level of evidence: moderate**).
- Η χορήγηση Fondaparinux 2.5 mg ημερησίως για 1 μήνα είναι αποτελεσματική θεραπεία (**level of evidence: high**).

- Η χειρουργική θεραπεία δεν είναι καλύτερη επιλογή από τη χορήγηση ΗΜΜΒ **(level of evidence: low)**.
- Όταν ο θρόμβος εντοπίζεται κοντά στην σαφηνομηριαία ή σαφηνοιγνυακή συμβολή η χορήγηση ΗΜΜΒ σε θεραπευτικές δόσεις ή η χειρουργική θεραπεία (απολίνωση), αποτελούν αποδεκτές επιλογές, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή και την προτίμηση του κάθε ιατρού **(level of evidence: low)**
- Όταν η θρομβωτική διαδικασία, εντοπίζεται κάτωθεν του γόνατος ή σε ΦΚ, τότε η τοπική χορήγηση ηπαρινοειδών, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή η χρήση ελαστικών καλτσών αποτελούν αποδεκτές θεραπείες **(level of evidence: low)**

3.6.2 “Εν τω βάθει” Φλεβική Θρόμβωση

Οι φλέβες της γαστροκνημίας αποτελούν την πιο συχνή περιοχή σχηματισμού θρόμβου [103]. Η ανάπτυξη πραγματοποιείται κυρίως στους θυλάκους που σχηματίζουν οι γλωχίνες των φλεβικών βαλβίδων. Πριν ολοκληρωθεί η απόφραξη της συγκεκριμένης φλέβας στο κάτω άκρο, τα ενοχλήματα είναι αμβληχρά, όπως ήπιος πόνος στη γαστροκνημία και ήπιο οίδημα στα σφυρά. Στη συνέχεια, ο θρόμβος αυξάνει σε μέγεθος, αποφράσσει το αγγείο, επεκτείνεται κεντρικότερα και εμποδίζει τη φλεβική μεταφορά του αίματος από το συγκεκριμένο σκέλος. Το άλγος στη γαστροκνημία είναι σταθερό τόσο στην ανάπαυση όσο και στη βάδιση [104]. Το μέγεθος του οιδήματος εξαρτάται από την εντόπιση του θρόμβου και την παράπλευρη φλεβική κυκλοφορία. Σε αντίθεση με την αρτηριακή θρόμβωση όπου το σκέλος είναι ωχρο, στη φλεβική θρόμβωση το σκέλος είναι ερυθρό ή κυανωτικό. Η οξεία ΕΒΦΘ μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ειδικά στους μετεγχειρητικούς ασθενείς, ή το πρώτο σημείο μπορεί να είναι η ΠΕ [105].

Το υπερηχογράφημα των φλεβών αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ [106,107,108]. Η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου, είναι 98% για θρομβώσεις άνωθεν του γόνατος και 95% για θρομβώσεις κάτωθεν [109,110,111].

Ο συνδυασμός της κλινικής εικόνας με τον έλεγχο των Δ- Διμερή, αποτελεί μια εναλλακτική λύση για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ, όταν το υπερηχογράφημα δεν είναι διαθέσιμο.

Υπάρχουν αρκετά κλινικά συστήματα βαθμολόγησης (Scoring Systems) που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ. Το πιο γνωστό είναι το Wells Score (Πιν 5), που κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε μικρή, ενδιάμεση και υψηλή πιθανότητα για ΕΒΦΘ σε ποσοστά 5%, 17% και 53%, αντίστοιχα [112,113,114]. Όταν το Wells Score είναι μεγαλύτερο του 2, η ΕΒΦΘ είναι πιθανή, ενώ όταν το Score είναι μικρότερο του 2, τότε πιο πιθανή είναι κάποια άλλη διάγνωση.

Όταν τα Δ-Διμερή είναι φυσιολογικά τότε είναι εξαιρετικά απίθανο ο ασθενής να έχει ΕΒΦΘ. Ωστόσο έχουν μικρή ειδικότητα και παθολογικά αυξημένες τιμές βρίσκουμε σε πολλές άλλες παθήσεις, όπως στη λοίμωξη, στη σήψη, στον καρκίνο κ.α. Φυσιολογικές τιμές των Δ-Διμερή σε συνδυασμό με χαμηλό Wells Score, μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια την ΕΒΦΘ κάνοντας την υπερηχογραφική διερεύνηση περιττή [113,114]. Σε περιπτώσεις που είναι δύσκολη η διάγνωση ή που δεν ανευρίσκεται η εντόπιση του θρόμβου τότε, ενδείκνυται η μαγνητική φλεβογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.

3.6.3 Κυανή επώδυνη φλεγμονή

Η κυανή επώδυνη φλεγμονή (phlegmasia cerulea dolens) αποτελεί μια ιδιαίτερη κλινική μορφή της ΕΒΦΘ, η οποία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη λαγονομηριαία θρόμβωση με συνυπάρχουσα απόφραξη όλων των φλεβών του σκέλους, παγιδεύοντας, με τον τρόπο αυτό, μεγάλη ποσότητα αίματος στο συγκεκριμένο σκέλος, με άμεσο αποτέλεσμα την οξεία διόγκωσή του. Παράλληλα, το σκέλος, στο αρχικό στάδιο, εμφανίζεται οιδαλέο, επώδυνο, κυανωτικό, ψυχρό και άσφυγμο. Η αύξηση της φλεβικής πίεσης του σκέλους οδηγεί σε διαπίδυση υγρών και πλάσματος στον τρίτο χώρο, με επακόλουθο το εκτεταμένο οίδημα και την υποογκαιμία, η οποία, κλινικώς, εκφράζεται με ταχυκαρδία, υπόταση και ολιγουρία. Καθώς αυξάνει η εξαγγείωση υγρών, η πίεση στο διάμεσο χώρο ξεπερνά την υδροστατική πίεση των αρτηριολίων (συνήθως > 50 mm Hg), οπότε καταργείται και η αρτηριακή άρδευση του σκέλους και εμφανίζονται σημεία υποξίας των ιστών.

Το σκέλος είναι ψυχρό, κυανωτικό, υπάρχει συνεχής πόνος και ακολουθεί προοδευτική κατάργηση της αισθητικότητας και κινητικότητας εξ αιτίας της υποξίας των νεύρων.

Πιν 5. Wells Score

Κλινικό Σύμπτωμα	Βαθμοί
Ενεργός καρκίνος (ή θεραπεία για καρκίνο τους τελευταίους 6 μήνες)	1
Οίδημα γαστροκνημίας ≥ 3 εκ σε σχέση με το ασυμπτωματικό άκρο (η μέτρηση γίνεται 10 εκ κάτω από το κνημιαίο κύρτωμα)	1
Παράπλευρες επιπολής φλέβες	1
Οίδημα που αφήνει εντύπωμα	1
Οίδημα ολόκληρου του σκέλους	1
Εντοπισμένη ευαισθησία κατά μήκος των φλεβών του εν τω βάθει συστήματος	1
Παράλυση, πάρεση ή πρόσφατη παρατεταμένη ακινητοποίηση	1
Πρόσφατος κλινοστασιμός ≥ 3 ημέρες, ή μείζονα χειρουργική επέμβαση που υποβλήθηκε υπό περιοχική ή γενική αναισθησία κατά τις προηγούμενες 12 εβδομάδες	1
Ιστορικό τεκμηριωμένης ΕΒΦΘ	1
Άλλη διάγνωση που είναι πιο πιθανή σε σχέση με τη ΕΒΦΘ	-2

Η πρόγνωση είναι κακή και, χωρίς θεραπεία, καταλήγει σε φλεβική γάγγραινα (εκχυμώσεις, φυσαλίδες, νεκρώσεις), με ακρωτηριασμό του άκρου ποδός και ίσως, καμιά φορά, και της κνήμης. Η θνητότητα ξεπερνά το 35%. Απαιτείται άμεση πρώιμη και ταχεία εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων (θρομβόλυση, ηπαρίνη, θρομβεκτομή), καθώς και ο αποκλεισμός κακοήθους νόσου, η οποία συχνά προδιαθέτει στην εμφάνιση μαζικής λαγονομηριαίας θρόμβωσης [115].

3.6.4 Λευκή επώδυνη φλεγμονή (phlegmasia alba dolens)

Η ταχεία ανάπτυξη της θρομβωτικής διαδικασίας στη λαγονομηριαία φλεβική συμβολή εκδηλώνεται με θορυβώδη φαινόμενα, όπως οξύς τοπικός πόνος που συνοδεύεται από τοπικό και περιφερειακό αγγειόσπασμο με διακοπή και της αρτηριακής κυκλοφορίας. Έτσι, αρχικά τις πρώτες 2–3 ώρες, παρατηρείται το ισχαιμικό αυτό αποτέλεσμα με ωχρο άκρο (εξαιτίας της απόφραξης και των λεμφαγγείων), χωρίς περιφερικές σφίξεις (ή πολύ εξασθενημένες), εικόνα που παραπλανά συχνά και τίθεται πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από αρτηριακή εμβολή. Τα φαινόμενα αυτά στη συνέχεια υποχωρούν και εμφανίζεται η πλήρης εικόνα της φλεβικής θρόμβωσης. Η λευκή επώδυνη φλεγμονή με ή χωρίς πυρετό απαντάται συχνά στην επιλόχεια φλεβική θρόμβωση [115].

3.7 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Η φλεβική θρόμβωση σχετίζεται με τις ακόλουθες επιπλοκές: την επέκταση του θρόμβου, την υποτροπή της φλεβικής θρόμβωσης, το μεταθρομβωτικό σύνδρομο και κυρίως την ΠΕ.

3.7.1 Επέκταση του Θρόμβου

Η επέκταση του θρόμβου, μπορεί άμεσα να σχετίζεται με την απόφραξη τμήματος του αγγείου (από τη μια διακλάδωση στην άλλη), προοδευτικά όμως μπορεί να παρατηρηθεί επέκταση και σε κεντρικότερα φλεβικά στελέχη. Έτσι, για

παράδειγμα, ο αρχικός θρόμβος ενώ αρχίζει στην κνήμη, γρήγορα μπορεί να επεκταθεί έως στην κάτω κοίλη φλέβα. Όταν αναπτυχθεί θρομβοφλεβίτιδα, ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής είναι μικρός διότι, ο θρόμβος είναι στέρεα προσκολλημένος στο φλεβικό τοίχωμα και δεν αποσπάται. Αν όμως η φλεγμονή έχει εντοπιστεί στο φυγόκεντρο άκρο του θρόμβου (αρχικός σχηματισμός), τότε το κεντρομόλο άκρο του θρόμβου μπορεί να “νήχεται” σε αυλό φλέβας μεγαλύτερης διαμέτρου και έτσι να αποσπαστεί τμήμα του που να αποτελέσει έμβολο [116].

3.7.2 Υποτροπή Φλεβικής Θρόμβωσης

Η υποτροπή μπορεί να επέλθει στα επόμενα προσεχή χρόνια μετά το πρώτο επεισόδιο. Ποσοστό 5% των υποτροπών είναι θανατηφόρες και το 1/3 σχετίζονται με το μεταθρομβωτικό σύνδρομο. Είναι πιο κοινή στους άνδρες, στα ηλικιωμένα άτομα, στους ακινητοποιημένους ασθενείς, στα μεταστατικά νοσήματα, στην υπερομοκυστεϊναιμία και σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία .

3.7.3 Μεταθρομβωτικό Σύνδρομο

Πρόκειται κυρίως για το κλινικό επώδυνο σύνδρομο που εμφανίζεται μετά τη φλεβική θρόμβωση. Υπολογίζεται ότι το 20-50% των ασθενών με ΕΒΦΘ θα αναπτύξει μεταθρομβωτικό σύνδρομο στα επόμενα 2 χρόνια [117]. Συνήθως είναι εντονότερο όταν έχουν καταστραφεί οι διατιτραίνουσες φλέβες και οι φλεβικές βαλβίδες, και συνεπώς, δεν προωθείται το αίμα ομαλά από τα κάτω άκρα. Αυτό οδηγεί σε στάση του αίματος και σε ανάπτυξη οιδήματος θερμού, εξέρυθρου και επώδυνου, μολονότι μπορεί να έχει επέλθει επανασηραγγοποίηση του θρομβωμένου κλάδου. Το μεταθρομβωτικό σύνδρομο εκδηλώνεται ακόμη με οίδημα, κισσούς των κάτω άκρων (λόγω της παρατεταμένης στάσης του αίματος), έκζεμα, προοδευτική μεταβολή τοπικά του χρώματος του δέρματος, που με την πάροδο του χρόνου γίνεται όλο και πιο κυανωτικό, λεπτύνεται και τελικά εμφανίζει τα άτονα έλκη [118,119]. Είναι προφανές πως, αν το σύνδρομο αυτό εκδηλωθεί σε ασθενή με κληρονομική θρομβοφιλία, θεραπευτικά πρέπει να συνεχιστεί η

αντιπηκτική αγωγή (η μόνη ικανή να διατηρήσει το στάσιμο αίμα σε κατάσταση υποπηκτική).

3.7.4 Πνευμονική Εμβολή

Πνευμονική εμβολή (ΠΕ), είναι η απόφραξη κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας από θρόμβο ή τμήμα του, που αποσπάσθηκε από φλέβες των κάτω άκρων ή από θρόμβο των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς. Μαζική ΠΕ έχουμε όταν το έμβολο αποφράσσει την πνευμονική αρτηρία ή έναν από τους μεγάλους κλάδους της. Η θρομβωτική ΠΕ (σε αντιδιαστολή της εμβολής αέρα ή άλλων αιτίων) αιτιολογικά προκαλείται από έμβολα που αποσπώνται από θρόμβους του “εν τω βάθει” φλεβικού συστήματος των κάτω άκρων (στο 95% των περιπτώσεων).

Η ΠΕ αποτελεί τη βαρύτερη επιπλοκή της φλεβικής θρόμβωσης. Είναι συνήθως επιπλοκή της ΕΒΦΘ. Η ΕΦΘ μπορεί να προκαλέσει ΠΕ σε ποσοστό 0-10% [90,120]. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 600.000 περίπου ασθενείς παθαίνουν ΠΕ στις ΗΠΑ [61,62]. Από αυτούς, οι 100 περίπου πεθαίνουν. Σε νεκροτομικό υλικό, η συχνότητά της ανέρχεται έως και 64% των θανάτων. Το σημαντικό, βέβαια, είναι ότι, ένα μεγάλο ποσοστό από τους θανάτους αυτούς διαλάθει της κλινικής διάγνωσης. Η βαρύτητα της ΠΕ εξαρτάται από το μέγεθος του θρόμβου που αποτέλεσε το έμβολο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΟΡΙΣΜΟΙ

Διακρίνεται σε οικογενή και επίκτητη, από τη παρουσία ή μη θετικού ιστορικού στην οικογένεια [121].

Ως θρομβοφιλική διάθεση ορίζεται η τάση σχηματισμού και ανάπτυξης θρόμβων εντός των φλεβών ή εντός των αρτηριών [121].

Στις δυτικές χώρες ο όρος θρομβοφιλία (οικογενής ή κληρονομική) χρησιμοποιείται κυρίως για τη φλεβική θρόμβωση.

Η θρομβοφιλία, στις μέρες μας, απέκτησε ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού αποτελεί μια από τις πρώτες αιτίες θανάτου. Αυτό οδήγησε διεθνώς την έρευνα στην αναζήτηση των αιτίων της και ανεύρεση μέσων αντιμετώπισής της. Η έρευνα απόδωσε θετικά αποτελέσματα ως προς την αποκάλυψη νέων μοριακών δεικτών, σχετιζόμενων αιτιολογικά με τη θρομβοφιλία, την κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους, την εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων διερεύνησής της και τη χρήση νέων θεραπευτικών μέσων. Η έρευνα για τη θρομβοφιλία την τελευταία 10ετία, συνεχώς συμπληρώνεται και συνδυάζεται με την εξέλιξη της τεχνολογίας στη μοριακή βιολογία. Έτσι αποκαλύφθηκαν άγνωστες αιτιολογικά πλευρές γονιδιακής ερμηνείας, όπως, π.χ., οι μεταλλάξεις του FV–Leiden, οι πολυμορφισμοί των παραγόντων προθρομβίνης (FIIIG20210A, FVII, FXII, FXIII) και ενδεχομένως και άλλες διαταραχές σε γονιδιακό επίπεδο.

4.2 ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Αρχίζει, ουσιαστικά, με την πρώτη περιγραφή οικογενούς εμφάνισης έλλειψης πρωτεΐνης C και ακολουθούν οι επόμενες που αναφέρονται παρακάτω οι οποίες

διευρύνουν σημαντικά τις γνώσεις και την εμβέλειά τους στα παθολογικά αίτια της θρομβοφιλικής διάθεσης.

Egeberg 1965: έλλειψη της αντιθρομβίνης (AT) [122]

Griffin 1981: έλλειψη της πρωτεΐνης C (PC) [123]

Engesser 1984: έλλειψη της πρωτεΐνης S (PS) [124]

Dahlback 1993: αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPCR) [125]

Bertina 1994: παράγοντας V- Leiden (FV Leiden) [126]

Poort 1996: παράγοντας II προθρομβίνη (FII G20210A) [127]

Makris 1997: αντίσταση στην ηπαρίνη/AT [128]

Wautrecht 1998: αυξημένα επίπεδα παράγοντα VII (FVIII/Vwf) [129]

4.3 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

4.3.1 Ορισμός

Κληρονομική θρομβοφιλία καλείται η υποτροπιάζουσα εμφάνιση θρομβώσεων, αρτηριακών ή φλεβικών, με ή χωρίς συνοδό πνευμονική εμβολή. Απαντάται κυρίως σε νεαρά άτομα (< 45 έτη), τα οποία έχουν θετικό ιστορικό στην οικογένεια. Προϋπόθεση για τον ορισμό αυτό είναι ο αποκλεισμός όλων των αιτίων συνυπάρχουσας κακοήθειας [130]. Η κληρονομικότητα της θρομβοφιλία είναι κυρίαρχη και σωματική.

4.3.2 Αίτια της κληρονομικής Θρομβοφιλίας

Τα αίτια διακρίνονται σε *βεβαιωμένα, επίκτητα ή συγγενή και πιθανά*, και κατηγοριοποιούνται ως *αίτια με διαταραχή παραγόντων της αιμόστασης* και σε *αίτια με κληρονομική διαταραχή από άλλα αιματολογικά ή μη νοσήματα* (Πιν 6).

α) Αίτια με διαταραχή παραγόντων της αιμόστασης.

Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η κληρονομική έλλειψη ή η δυσπλασία παραγόντων ή φυσιολογικών ανασταλτών της αιμόστασης μπορεί να οδηγήσει σε

υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολική νόσο. Τέτοιες διαταραχές είναι: η έλλειψη της AT, της Πρωτεΐνης C και της Πρωτεΐνης S, η έλλειψη του συμπαραγόνα II της ηπαρίνης (Hc-II) και των παραγόντων επαφής (κυρίως του XII), μείωση των επιπέδων των ιστικών ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (tPA) και του πλασμινογόνου ή δυσπλασμινογοναιμία, επίσης η δυσινωδογοναιμία, όπως και η αύξηση των επιπέδων της A₂-Αντιπλασμίνης και του ανασταλτή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου (PAI).

β) Αίτια με κληρονομική διαταραχή από άλλα αιματολογικά ή μη νοσήματα.

Τέτοια είναι: η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η ομοκουστεΐναιμία, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία [130].

Αίτια Κληρονομικής Θρομβοφιλίας		
βεβαιωμένα	επίκτητα ή συγγενή	πιθανά
† AT, PC, PS, TM FV-Leiden, F II G 20210A Δυσινωδογοναιμία Sticky Platelet Syndrome aPCr, HAT test † FV III/vWF	Υπερομοκουστεΐναιμία † FV III/vWF † Ινωδογόνο † FV II † FX † FX I	† PLG † Hc-II † TFPI † t-PA † HRGP † PAI-1 † β ₂ - GPI

Πιν 6. Αίτια κληρονομικής θρομβοφιλίας

4.3.3 Συχνότητα της κληρονομικής θρομβοφιλίας στο γενικό πληθυσμό

Η συχνότητα της κληρονομικής θρομβοφιλίας εγγίζει το 10% του γενικού πληθυσμού, αφού μόνο 5% αποδίδονται στη μετάλλαξη του παράγοντα V-Leiden, 2,3% στη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης και άλλα 2-3% όλων των άλλων δεικτών. Έτσι, το 9-10% συνολικά των ατόμων του γενικού πληθυσμού δυνητικά μπορούν να εκδηλώσουν θρομβοφιλικά επεισόδια [130].

4.3.4 Αντιθρομβίνη

Το γονίδιο της AT III βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q23 1q25 και αποτελείται από 7 εξόνια. Η πρωτεΐνη παράγεται στο ήπαρ και έχει δύο λειτουργικές περιοχές. Στην ενεργό περιοχή της βρίσκεται και η θέση σύνδεσης με την ηπαρίνη. Κληρονομείται με κυρίαρχο αυτοσωματικό τύπο. Η αντιθρομβίνη αδρανοποιεί την θρομβίνη και αναστέλλει την ενεργοποίηση των παραγόντων FX, FIX, FXI, και FXII [131].

Το 1965 ο Egeberg, πρώτος, ανέφερε μια Νορβηγική οικογένεια με ιστορικό επαναλαμβανόμενων θρομβωτικών επεισοδίων, της οποίας τα μέλη είχαν μείωση των επιπέδων της AT III στο πλάσμα κατά 40-50% [122]. Έχουν περιγραφεί 2 κύριοι τύποι έλλειψης AT:

Τύπος I: Μειωμένη λειτουργικότητα και αντιγονικότητα

Τύπος II: Μειωμένη λειτουργικότητα και φυσιολογική αντιγονικότητα

Η έλλειψη της AT παρατηρείται στο 4% των θρομβοφιλικών. Μεταξύ αυτών, το 1% παρουσιάζει το πρώτο επεισόδιο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών. Στο γενικό πληθυσμό, η συχνότητα έλλειψης AT συναντάται 1: 5000 [132]. Το 67% των ασθενών έχει το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο μεταξύ 10 και 35 ετών. Η πλήρης έλλειψη AT δεν είναι συμβατή με τη ζωή [131].

Επίκτητη ανεπάρκεια της AT: Παρατηρείται σε ηπατική νόσο, σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, μετεγχειρητικά (κυρίως την 3η ημέρα), σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος, σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε καρδιοπνευμονικό by-pass (dilution effect), στη θεραπεία με οιστρογόνα, ηπαρίνη ή L-ασπαραγινάση, στο διαβήτη και στην κακή θρέψη [131,132].

Θεραπεία: Στους συμπτωματικούς ασθενείς με κληρονομική έλλειψη της AT, η διάρκεια της θεραπείας είναι ισόβια (συμβάλει πολύ στην απόφαση αυτή η ηλικία εμφάνισης και ο υποτροπιάζον χαρακτήρας των θρομβωτικών επεισοδίων). Στην οξεία φάση χορηγείται ηπαρίνη, πολλές φορές δίνεται σε πολύ μεγάλες δόσεις, που σύντομα αντικαθιστάται από αντιβιταμίνες K. Επίσης, είναι θεμιτή η χρησιμοποίηση ηπαρίνης με μικρό μοριακό βάρος (HMWB). Σε ασθενείς που η θεραπεία με ηπαρίνη δεν είναι αρκετή, τότε γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση

συμπυκνωμένης καθαρής ανθρώπινης ΑΤ ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε συνδυασμό με κλασική ηπαρίνη ή ΗΧΜΒ. Σκοπός της θεραπείας είναι τα επίπεδα της ΑΤ να βρίσκονται περίπου στο 70-80% των φυσιολογικών επιπέδων. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου για θρόμβωση όπως παρατεταμένη ακινητοποίηση, χειρουργική επέμβαση ή εγκυμοσύνη [133].

4.3.5 Πρωτεΐνη C

Είναι μια βιταμινο-Κ εξαρτημένη πρωτεΐνη. Το γονίδιό της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q13-q14, ενώ ως πρωτεΐνη παράγεται στο ήπαρ. Κληρονομείται με υπολειπόμενο ή κυρίαρχο τρόπο. Η ενεργοποιημένη PC προκαλεί αναστολή της ενεργοποίησης του FV και FVII. Οι τύποι έλλειψής της είναι αντίστοιχοι με αυτούς της ΑΤ. Η ανεπάρκεια δεν σημαίνει ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης [131].

Η συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των θρομβοφιλικών ασθενών ανέρχεται στο 3%, ενώ μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων 0,2%. Μελέτες αναφέρουν ότι, σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση, η έλλειψη PC είναι πιο συχνή σε σχέση με φυσιολογικά άτομα [134,135,136]. Η κληρονομική έλλειψη της PC συνδέεται με 7 φορές πιο συχνή εμφάνιση ενός θρομβοεμβολικού επεισοδίου [136].

4.3.6 Πρωτεΐνη S

Είναι, επίσης, βιταμινο-Κ εξαρτημένη γλυκοπρωτεΐνη. Το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p11.1-3p11.2. Υπάρχουν δύο ομόλογα γονίδια, τα PROS1 και PROS2. Η πρωτεΐνη S παράγεται στο ήπαρ, στο ενδοθήλιο, στα αιμοπετάλια και στα κύτταρα Leydig των όρχεων. Ως πρωτεΐνη, η N-τελική περιοχή της έχει δραστηριότητα συμπαράγοντα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (aPC) και η C-τελική περιοχή συνδέεται με τη β αλυσίδα της C4b-BP. Κυκλοφορεί συνδεδεμένη κατά 60% με τη β αλυσίδα της C4b-BP, ενώ η ελεύθερη PS παίζει ρόλο συμπαράγοντα στην aPC [131,137]. Κληρονομείται με κυρίαρχο τύπο.

Τύπος I: Μειωμένη ολική και ελεύθερη αντιγονικότητα και δραστηριότητα

Τύπος II: Φυσιολογική ολική και ελεύθερη αντιγονικότητα, και μειωμένη δραστικότητα

Τύπος III: Φυσιολογική ολική, μειωμένη ελεύθερη αντιγονικότητα, και δραστικότητα

Οι τύποι I και III θεωρούνται φαινοτυπικές εκφράσεις του ίδιου γονότυπου. Ο τύπος II είναι πιο σπάνιος και πολλές από τις ανεπάρκειές του αποδείχθηκε ότι είχαν σχέση με παθολογική αντίσταση aPCR.

Είναι άγνωστη η επίπτωση της έλλειψης της πρωτεΐνης S στον γενικό πληθυσμό. Στους θρομβοφιλικούς συναντάται περίπου 1,5% [131].

Επίκτητη έλλειψη των πρωτεϊνών C και S μπορεί να προκληθεί μετά από χορήγηση βαφαρίνης, σε ανεπάρκεια βιταμίνης K (δυσασπορρόφηση, απόφραξη των χοληφόρων), σηψαιμία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), οξεία θρόμβωση και σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία [138].

Θεραπεία θρομβοφιλίας από έλλειψη πρωτεΐνης C και S: Κατά την οξεία φάση των θρομβώσεων η θεραπεία εκλογής είναι η στάγδην (με αντλία) χορήγηση της κλασικής ηπαρίνης σε δόση 300–500 μονάδες ηπαρίνης/kg ΒΣ. Από την 6η ημέρα προστίθενται αντιβιταμίνες K (AVK) σε δόση 8 mg ημερησίως. Όταν τα επίπεδα του χρόνου προθρομβίνης ή ο λόγος του χρόνου του ασθενή προς το χρόνο του φυσιολογικού πλάσματος φθάσει τις 2,5 φορές, τότε διακόπτουμε τη χορήγηση της ηπαρίνης και διατηρούμε το χρόνο προθρομβίνης στα επίπεδα 2,5–4 INR (International Normalized Ratio)[139]. Μολονότι οι αντιβιταμίνες K δεν είναι θεραπεία αναπλήρωσης της έλλειψης, εντούτοις έχει αποδειχθεί στην πράξη ότι, ύστερα από μακροχρόνια χορήγησή τους, είναι αποτελεσματικές σ' ότι αφορά την πρόληψη των θρομβώσεων, ενώ η διακοπή τους οδηγεί, μέσα σε βραχύ χρονικό διάστημα, στην επανεμφάνιση των θρομβωτικών επεισοδίων [140]. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με HMMB.

Στην έλλειψη της πρωτεΐνης C και S, προς το παρόν επιβάλλεται μακροχρόνια, διά βίου θεραπεία με AVK (προσοχή χρειάζεται στην έναρξη της αγωγής, λόγω της βραχύτατης ημιδιάρκειας ζωής της PC, είναι παραπλήσια του FVII και μπορεί να προκαλέσει δερματικές νεκρώσεις), όμως πάντα η θεραπεία αρχίζει με ηπαρίνη [139].

Σήμερα, η HMMB έχουν αντικαταστήσει την κλασσική ηπαρίνη. Επίσης ως εναλλακτική λύση έχει χρησιμοποιηθεί το Stanozol [141].

4.3.7 Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C πραγματοποιείται με δύο τρόπους:

1) αν συνδεθεί με τον ειδικό της υποδοχέα στα ενδοθηλιακά κύτταρα (endothelial Protein C receptor, ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C) παρουσία μόνο θρομβίνης, τότε το σύμπλεγμα EPCR/aPC, μολονότι φέρει την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, εντούτοις δεν είναι σε θέση να αδρανοποιήσει τον ενεργοποιημένο Va και 2) αν συνδεθεί, όμως, με τον EPCR, παρουσία του συμπλέγματος θρομβίνης/θρομβομοντουλίνης (TM), τότε είναι εφικτή η αποσύνδεση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C από το σύμπλοκο με τον ενδοθηλιακό της υποδοχέα και παρουσία της πρωτεΐνης S αδρανοποιεί τον ενεργό παράγοντα V, ο οποίος, στις συνθήκες αυτές, κόβεται από την aPC στις θέσεις Arg 506, Arg 306 και Arg 679, απενεργοποιούμενος και έτσι δεν παράγεται θρομβίνη. Το ίδιο συμβαίνει και με τον VIIIa, ο οποίος κόβεται από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C στη θέση Arg562, απενεργοποιούμενος. Έτσι, το σύστημα της πρωτεΐνης C, εμποδίζοντας την παραγωγή θρομβίνης, ταυτόχρονα την μετατρέπει σε αντιπηκτικό ένζυμο, αφού το σύμπλεγμα TM/IIa ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Το σύστημα της πρωτεΐνης C, εκτός από την αντιπηκτική του δράση ασκεί και αντιϊνωδολυτική, αφού το ίδιο σύμπλεγμα TM/IIa ενεργοποιεί τον TAFI σε TAFIa, δηλαδή το μετατρέπει σε θρομβογόνο παράγοντα, ο οποίος εμποδίζει την παραγωγή πλασμίνης, μη επιτρέποντας το πλασμινογόνο να υδρολύεται προς πλασμίνη [142].

Σημειώνεται ότι, όπως το σύμπλοκο EPCR/aPC δεν είναι ικανό να αδρανοποιήσει τον ενεργό παράγοντα V, έτσι και η παρουσία των μεταλλάξεων FV–Leiden και Cambridge (στις θέσεις 506 και 306 αντίστοιχα, στο γονίδιο του παράγοντα V) εμποδίζει την σύνδεση της aPC στις θέσεις αυτές, εξαιτίας της αντικατάστασης της αργινίνης στα μεταλλαγμένα γονίδια. Πρέπει να τονιστεί ότι, η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ως βιολογική δοκιμασία, έχει μεγαλύτερη εμβέλεια από το να αποκαλύπτει και να συσχετίζεται μόνο με τη μετάλλαξη στη θέση 506 [142]. Έτσι επιβεβαιώνονται και οι παρατηρήσεις όσων πιστοποιούσαν ότι υπήρχαν

και παθολογικές δοκιμασίες aPCr, που δεν αποκάλυπταν ταυτόχρονη παρουσία μετάλλαξης στη θέση 506. Η αποκάλυψη της παρουσίας της μετάλλαξης στη θέση 306 ενισχύει την άποψη αυτή και ενδεχομένως προοιωνίζει ότι θα αποκαλυφθούν μεταλλάξεις και σε άλλες θέσεις του παράγοντα Va [143].

Η aPCR αποτελεί την πιο συχνή κληρονομική θρομβοφιλική κατάσταση και συναντάται στο 12%-33% των ασθενών με θρομβοεμβολική νόσο, ενώ στο γενικό πληθυσμό η συχνότητά της είναι 3%-6% [144,145].

Επίκτητη aPCR έχει παρατηρηθεί στην κύηση, σε ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII, στην παρουσία αντιπηκτικού του λύκου και στη χρήση αντισυλληπτικών [142].

Ανίχνευση της aPCR: Η προσθήκη in vitro ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) στο αντιδραστήριο του χρόνου κεφαλίνης-καολίνης τον παρατείνει φυσιολογικά. Αυτός ο χρόνος συγκρίνεται με αντίστοιχο που προκύπτει από την προσθήκη ουδέτερου ρυθμιστικού διαλύματος (στη θέση της APC) και υπολογίζεται, στη συνέχεια, ο λόγος τους. Η ανεύρεση ασθενών με βραχύ χρόνο κεφαλίνης-καολίνης, παρά την προσθήκη της αντιπηκτικής ουσίας (όπως είναι η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C), επιβεβαίωσε τη σκέψη του Dahlback και ώθησε στη διερεύνηση των αιτιών που εμποδίζουν την πρωτεΐνη C να δράσει αντιπηκτικά [142,144].

Θεραπεία της aPCR: Η θεραπεία εκλογής κατά της aPCR παραμένει αντικείμενο μελέτης. Σε ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης χορηγείται μακροχρόνια βαφαρίνη (Sintrom) [142].

4.3.8 Παράγοντας FV- Leiden

Η βλάβη εντοπίζεται στον παράγοντα Va. Το γονίδιο του βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q. Πρόκειται για μη συνθετική σημειακή μετάλλαξη στο εξόνιο 10 του παράγοντα V, στη θέση 1691, όπου μία βάση G έχει αντικατασταθεί από A (G→A). Αυτό οδηγεί σε ένα νέο παράγοντα V (μεταλλαγμένο), στον οποίο η Arg, στη θέση 506, αντικαταστάθηκε από Gln και ο οποίος καλείται πλέον παράγοντας V-Leiden και η θρομβοφιλία, θρομβοφιλία Leiden [142].

Η απλή ετεροζυγωτική εμφάνιση της μετάλλαξης Leiden αυξάνει, κατά 3–10 φορές, τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων, ενώ η ομοζυγωτική κατά 80–100 φορές [111].

Η συχνότητα του παράγοντα Leiden στο γενικό πληθυσμό ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων λαών και περιοχών της γης. Φαίνεται, πάντως, ότι η εμφάνιση της μετάλλαξης αυτής είναι πιο συχνή στους λαούς που κατοικούν στην Ευρώπη. Σε ευρωπαϊκές μελέτες: 20% των ασθενών με πρώτο θρομβοεμβολικό επεισόδιο (ΘΕΕ). Στην Ελλάδα: 28,05% των ασθενών με ένα ή περισσότερα ΘΕΕ, 4,8% των υγιών μαρτύρων [146].

4.3.9 ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟ

Είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και αποτελεί την αδρανή πρόδρομο ουσία του ενζύμου πλασμίνη. Ενεργοποιείται από τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου οι οποίοι προέρχονται από το πλάσμα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ούρα και τα βακτήρια. Η λυσίνη και το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ είναι ανταγωνιστικοί αναστολείς των ενεργοποιητών πλασμινογόνου και συνεπώς αναστέλλουν το σχηματισμό πλασμίνης [142].

Το πλασμινογόνο είναι πρωταρχικό συστατικό του ινωδολυτικού συστήματος. Όταν ενεργοποιηθεί σε πλασμίνη μπορεί να διαλύσει θρόμβους ινικής ή ινωδογόνου ή να πρωτεολύσει τους παράγοντες V και VII. Συγγενής ανεπάρκεια ή ανωμαλία του πλασμινογόνου μπορεί να προδιαθέσει σε ανάπτυξη θρόμβωσης. Τα θρομβωτικά επεισόδια μπορεί να ελαττωθούν με τη χορήγηση ουσιών που διεγείρουν την απελευθέρωση ενεργοποιητών του πλασμινογόνου [142].

Αυξημένα επίπεδα πλασμινογόνου εμφανίζονται σε άτομα που λαμβάνουν αναβολικά, στεροειδή ή αντισυλληπτικά, σε κύηση και στο μεταστατικό καρκίνου του προστάτη [142].

4.3.10 A₂- ΑΝΤΙΠΛΑΣΜΙΝΗ

Η A₂-αντιπλασμίνη συντίθεται στο ήπαρ. Αποτελεί το πιο σημαντικό αναστολέα του ινωδολυτικού ενζύμου πλασμίνη μετατρέποντάς την σε ανενεργό σύμπλοκο πλασμίνης - A₂-αντιπλασμίνης (PAP). Η A₂-αντιπλασμίνη συνδέεται στο ινώδες μαζί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα XIII δυσκολεύοντας τη λύση του θρόμβου. Η πλασμίνη που βρίσκεται δεσμευμένη σε υποδοχείς ή υποστρώματα όπως το ινώδες προστατεύεται από τις ανασταλτικές επιδράσεις της A₂-αντιπλασμίνης. Τα επίπεδα της A₂-αντιπλασμίνης επηρεάζονται από το σακχαρώδη διαβήτη, την κύηση, τη φλεγμονή, την ηπατική νόσο, καθώς και από εγχειρήσεις του προστάτη, της μήτρας, των πνευμόνων [142].

4.3.11 Μετάλλαξη στη προθρομβίνη G20210A

Η προθρομβίνη G20210A είναι μια μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης όπου στη θέση 20210 το G αντικαταστάται με A, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της προθρομβίνης στο πλάσμα [127]. Σε επιλεγμένους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, συναντάται σε ποσοστό 18%, σε ασθενείς με πρώτο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, 6.2%, ενώ στο γενικό πληθυσμό η συχνότητά της είναι 1-2%. Η μετάλλαξη αυτή είναι πιο συχνή στους λαούς που κατοικούν στην Βόρεια Ευρώπη [148].

4.3.12 Μεταλλάξεις στην Μεθυλενετετραυδροφυλική ρεδοκτάση (MTHFR)

Η MTHFR είναι ένα ένζυμο που συμμετέχει στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, μετατρέποντας το φιλικό οξύ σε 5-μεθυλενετετραυδροφυλάση. Μεταλλάξεις του γονιδίου της MTHFR C→T στη θέση 677 και A→C στη θέση 1298, προκαλούν αύξηση της ομοκυστεΐνης [149]. Η υπερομοκυστεΐναιμία σχετίζεται με τη φλεβική θρόμβωση και επομένως μεταλλάξεις στο γονίδιο της MTHFR είναι οι υποψήφιοι γενετικοί παράγοντες που προάγουν τη θρόμβωση [150,151]

4.3.13 Μετάλλαξη στον αναστατή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου (PAI-1)

Διαταραχές στην ινωδόλυση μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση. Αυτές εκφράζονται με δύο κύριους λόγους: α) με χαμηλές συγκεντρώσεις του ενεργοποιημένου ιστικού πλασμινογόνου (tPA) ή β) με αυξημένες συγκεντρώσεις του αναστατή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου (PAI-1) στο πλάσμα. Το PAI-1 είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στο ήπαρ και στα μεγακαρυοκύτταρα [152]. Το γονίδιο του PAI-1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7(q21.3-q22) και αποτελείται από 8 ιντρόνια και 9 εξόνια [153]. Αυξημένες συγκεντρώσεις PAI-1 προκαλούν μείωση του ενεργοποιημένου ιστικού πλασμινογόνου (tPA), ενώ εμποδίζει την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη με αποτέλεσμα την καταστολή της ινωδόλυσης. Αρκετοί πολυμορφισμοί του γονιδίου του PAI-1 έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τη ποσότητα και τη δραστικότητα του PAI-1. Μελέτες αναφέρουν ότι, ο πολυμορφισμός 4G/5G που χαρακτηρίζεται από εισαγωγή/διαγραφή της γουανοσίνης στην περιοχή του υποκινητή μπορεί οδηγεί σε φλεβική θρόμβωση [154,155,156]. Θεραπεία εκλογής είναι το σκεύασμα Stanozol [156].

4.4 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

4.4.1 Εισαγωγή - Ορισμός

Ως *επίκτητη θρομβοφιλία* ορίζεται η υποτροπιάζουσα εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, απότοκη παθολογικών νοσηρών καταστάσεων, συνθηκών και συνηθειών ζωής και εργασίας, που προάγουν τη θρόμβωση.

Σήμερα, είναι γνωστό ότι η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων στους θρομβοφιλικούς ασθενείς εξαρτάται όχι μόνο από την παρουσία διαταραχής κάποιου κληρονομικού παράγοντα, αλλά και από τη συνύπαρξη ενός ή περισσότερων επίκτητων παραγόντων, (εκτός από τους κλασικούς δείκτες, όπως την

υπερτριγλυκεριδαιμία, την υπεργλυκαιμία, το κάπνισμα, την παχυσαρκία, τη διατροφή, το είδος της επαγγελματικής απασχόλησης), ενώ πρόσφατα προστέθηκε η αύξηση των επιπέδων του FVIII, FVII, FV, η παρουσία ανασταλτή του λύκου κ.ά. Τέτοιοι επίκτητοι παράγοντες λειτουργούν στα πλαίσια πάντα της γνωστής τριάδας του Virchow (βλάβη ενδοθηλίου των αγγείων, στάση του αίματος και μεταβολές στη σύνθεσή του) ή, εξειδικεύοντας την τριάδα στην εποχή μας, αναφέρονται επίκτητες θρομβοφιλικές καταστάσεις, όπως η μετεγχειρητική περίοδος, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, η προχωρημένη ηλικία, η κύηση, τα χρόνια μεταβολικά νοσήματα, οι συνήθειες και συνθήκες ζωής [157].

4.4.2 Αίτια της επίκτητης θρομβοφιλίας

Ως αίτια της επίκτητης θρομβοφιλίας αναφέρονται τα μυελοπαραγωγικά σύνδρομα, ο διαβήτης, οι παθήσεις του ήπατος, π.χ. η κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο, η ΔΕΠ, η θεραπεία με ασπαραγινάση των οξειών λευχαιμικών συνδρόμων (οδηγούν σε ελάττωση των επιπέδων της AT, κυρίως η πρώτη και των πρωτεϊνών PC, S), τα μεταστατικά νεοπλάσματα, ο ανασταλτής του Λύκου (Lupus anticoagulant, LA), ο ανασταλτής του παράγοντα XII της πήξης, η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, η κρουσφαιριναιμία, η ενεργοποίηση του FVII της πήξης στο κρύο, η κύηση, η νόσος Αδαμαντιάδη–Behcet και η αύξηση των επιπέδων των παραγόντων FVIII:C, FVII:C, FV:C, FI:C της πήξης. Ακόμη, αιτία επίκτητης θρομβοφιλικής διάθεσης είναι η παρατεταμένη ακινητοποίηση (όπως αυτή των ασθενών παθολογικών κλινικών με χρόνια νοσήματα), καθώς και η παρατεταμένη, αναγκαστικά, καθιστική θέση (όπως αυτή των οδηγών νταλίκας που οδηγούν επί 8 και 10 ώρες συνεχώς, αλλά και αυτή των υπερπόντιων αεροπορικών ταξιδιών της οικονομικής θέσης, συνθήκη που οδήγησε στο γνωστό “σύνδρομο της οικονομικής θέσης”). Η επίκτητη έλλειψη της Πρωτεΐνης C έχει παρατηρηθεί σε νεοπλάσματα ήπατος, στη ΔΕΠ, στις σπειραματοπάθειες και αλλού. Η AT είναι ελαττωμένη στις ηπατίτιδες, στην κίρρωση, στο Ca ήπατος, στο νεφρωσικό σύνδρομο, στη ΔΕΠ [157].

4.4.3 Αντιφωσφολιπιδικά Αντισώματα

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων το αντιπηκτικό του Λύκου (LA) και τα αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα είναι IgG, IgM ή IgA ανοσοσφαιρίνες που δρουν εναντίον των φωσφολιπιδό- εξαρτώμενων πρωτεϊνών της πήξεως (προθρομβίνη και β_2 -GPI). Κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν αιμορραγική διάθεση, η συντριπτική τους, όμως, πλειοψηφία εμφανίζει θρομβοφιλική διάθεση. Η θρομβοεμβολική νόσος παρατηρείται περίπου στο 10% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο (ΣΕΛ), αλλά η συχνότητα αυξάνει σε 30–50% σε ασθενείς με αντιπηκτικό του λύκου [158].

Αυτά τα αντισώματα προκαλούν σε εργαστηριακό επίπεδο ταυτόχρονη παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου κεφαλίνης – καολίνης (aPPT). Επίσης μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση παρεμβαίνοντας στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C [158].

Κλινικά το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εκδηλώνεται με φλεβική (ΕΒΦΘ, ΠΕ) ή αρτηριακή θρόμβωση (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο) και με υποτροπιάζουσες αυτόματες αποβολές. Το 50% των ασθενών με θετικά LA που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση αναπτύσσουν θρομβωτικές επιπλοκές (θρόμβωση μοσχεύματος)[159]. Θεραπεία εκλογής είναι η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη και βαφαρίνη (Sintrom). Μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων βαφαρίνης (INR>3) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης θρόμβωσης [160].

4.5 ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

Ο σκοπός του προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) για θρομβοφιλία είναι, ο εντοπισμός ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΦΘΕΝ, για τους οποίους θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης ή για ασθενείς που μπορεί να χρήζουν παρατεταμένης θεραπείας μετά από ΦΘΕΝ. Ο έλεγχος εξαρτάται από την ηλικία ανάπτυξης του πρώτου θρομβοεμβολικού επεισοδίου, από τους παράγοντες κινδύνου και από το οικογενές ιστορικό του

ασθενή. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος για θρομβοφιλία, δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα μπορούσαν να ωφεληθούν από έναν έλεγχο θρομβοφιλίας, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια της κύησης ή λόγω λήψης αντισυλληπτικών. Σε αντίθεση ασθενείς με καρκίνο, παρατεταμένη ακινητοποίηση, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε θρομβοφιλικό έλεγχο [161].

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΜΠΟΜΠΕΣ

1. Caggiati A. Fascial relationships of the long saphenous vein. *Circulation* 1999; 100: 2547-49
2. Caggiati A, Bergan JJ. The saphenous vein: derivation of its name and its relevant anatomy. *J Vasc Surg* 2002; 35:172-75
3. Caggiati A. Clinical anatomy of venous system of the lower limb. In *Innovative treatment of venous disorders*. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009: 1-11
4. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα. Μετάφραση – Επιμέλεια: Παπαδόπουλος Ν, Αθήνα, Τόμος 2, σελ 76
5. Caggiati A, Rippa B, Pieri A, Riva A. 1603-2003: Four centuries of valves. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:439-41
6. Balzer K. Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια σε Αγγειακή Χειρουργική. Λιάπης Χ. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα ;2008: 541-52
7. Pounds L and Killewich L. Venous Physiology. In *Vascular Syrgery*. Rutherford's 7th Edition, Philadelphia: WB Saunders; 2010:151-62
8. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007;46:45-245
9. Alimi YS, Barthelemy P, Juhan C. Venous pump of the calf: a study of venous and muscular pressures. *J Vasc Surg*. 1994;20:728-35
10. Κατσαμούρης Α, και Χατζηνικολάου Ν. Αιμοδυναμική των Αγγειακών Παθήσεων. Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της φλεβικής αιματικής ροής. Αθήνα, Εκδόσεις Σταμούλη. 2001;14:259-271
11. Καρδούλας Δ και Αντωνιάδης Παύλος. Αιμοδυναμική παθοφυσιολογία και αναίμακτη διαγνωστική της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας σε Αναίμακτη

Διαγνωστική των Αγγειακών Παθήσεων. Γιαννούκας Α, Κατσαμούρης Α, Λαζαρίδης Μ, Λαμπρόπουλος Ν. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Θεσσαλίας, 169-203

12. Sumner DS, Zierler RE. Vascular physiology: essential hemodynamic principles. In *Vascular Surgery Rutherford's 6th Edition*. Philadelphia: WB Saunders; 2005:75-123
13. Alimi YS, Barthelemy P, Juhan C. Venous pump of the calf: a study of venous and muscular pressures. *J Vasc Surg*. 1994;20:728-735
14. Ludbrook J. The musculo-venous pumps of the human lower limb. *Am Heart J*. 1966;71:635-41
15. White JV, Katz ML, Cisek P, Kreithen J. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. *J Vasc Surg*. 1996;24:819-24
16. Hjelmstedt A. The pressure in the veins of the dorsum of the foot in quiet standing and during exercise in limbs without signs of venous disorder. *Acta Chir Scand*. 1968;134:235-44
17. Hojensgard IC, Sturup H. Static and dynamic pressures in the superficial and deep veins of the lower extremity in man. *Acta Physiol Scand*. 1952;27:49-67
18. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52
19. Bergan JJ and Bunke N. Pathophysiology of venous system. In *Innovative Treatment of Venous Disorders*. Wittents C, Turin: Minerva Medica; 2009: 1-11
20. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008; 47: 183-92

21. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98
22. Howard DP, Howard A, Kothari A et al. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: systematic review. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1066
23. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F et al. Inflammation in venous disease. *Int Angiol* 2008; 27: 361-69
24. Linton RR. John Homans. Impact on diseases of the veins of the lower extremity, with special reference to deep thrombophlebitis and the post-thrombotic syndrome with ulceration. *Surgery* 1977;81:1-11
25. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007; 46: 54S-67S
26. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 260-66
27. Hoshino S, Satakawa H, Iwaya F et al. External valvuloplasty under preoperative angioscopic control. *Phlebologie* 1993; 46: 521- 29
28. Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. Increased white cell trapping in the dependent legs of patients with chronic venous insufficiency. *J Mal Vasc* 1991;16:35-36
29. Iafrati MD, Welch HJ et al. Subfascial endoscopic perforator ligation: an analysis of early clinical outcome and cost. *J Vasc Surg* 1997;25:575-79
30. Survey NH. 1935-1936 Washington DC. US Department Of Health, Education & Welfare, 1938
31. Logan W, Brooke E. Studies in medical population subjects. The Survey of Sickness General Register Office, 1957

32. Allan PL, Bradbury AW, Evans CJ, et al: Patterns of reflux and severity of varicose veins in the general population—Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:470-77
33. White G: Chronic venous insufficiency. In Hobson RW, Veith F ed *Vascular Surgery* New York, NY: McGraw Hill; 1993
34. Callam M: Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994; 81:167-173
35. Lin JC, Iafrati MD, O'Donnell Jr TF, et al: Correlation of duplex ultrasound scanning-derived valve closure time and clinical classification in patients with small saphenous vein reflux: is lesser saphenous vein truly lesser?. *J Vasc Surg* 2004; 39:1053-58
36. Myers KA, Ziegenbein RW, Zeng GH, Matthews PG: Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: patterns of venous reflux. *J Vasc Surg* 1995; 21:605-12
37. Labropoulos N, Delis K, Nicolaides AN, et al: The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1996; 23:504-10
38. Agus GB, Allegra C, Arpalla G et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of disease of the veins and lymphatic vessels. *Int Angiol* 2001;20 [Suppl. 2]
39. May R. *Chirurgie der Bein - und Beckenvenen*. Thieme, Stuttgart 1974
40. Neugebauer J, Muller JHA. *Venenerkrankungen der Extremitäten*. Volk and Gesundheit, Berlin 1982
41. Schultz-Ehrenburg U, Weindorf N, Mattheus U, Hirche H. An epidemiologic study of the pathogenesis of varices. The Bochum study. *Phlebologie* 1992;45(4): 497-500

42. Leu HJ. Chronisch- venöse Insuffizienz heute (eine Standortbestimmung). *Vasa* 1990; 19: 195-202
43. Tibbs DJ. *Varicose veins and related disorders*. Butterworth- Heinemann. Oxford 1992
44. Crotty T: The roles of turbulence and vasorum in the aetiology of varicose veins. *Med Hypotheses* 1991; 34:41-48
45. Rose SS, Ahmed A: Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986; 27:534-43
46. Ludbrook J: Valvular defect in primary varicose veins: cause or effect?. *Lancet* 1963; 2:1289-92
47. Browse NL, Burnand KG, Thomas ML. *Varicose Vein Pathology*. In: *Diseases of the Veins*, ed. London: Edward Arnold, a division of Hodder & Stoughton; 1988:151-65
48. Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, et al: Where does venous reflux start?. *J Vasc Surg* 1997; 26:736-42
49. Psaila JV, Melhuish J: Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins. *Br J Surg* 1989; 76:37-40
50. Somers P, Knaapen M: The histopathology of varicose vein disease. *Angiology* 2006; 57:546-55
51. Donald T, Steed SA: *Chronic Venous Insufficiency*. In Jarret F, Hirsh S, ed. *Vascular Surgery of the Lower Extremities*, St. Louis, MO: CV Mosby; 1985
52. Iafrati MD, O'Donnell TF. *Varicose veins: Surgical Treatment*. In *Vascular Surgery Rutherford's 7th Edition*. Philadelphia: WB Saunders; 2010; 55:855-69

53. O'Donnell Jr TF, Burnand KG, Clemenson G, et al. Doppler examination vs clinical and phlebographic detection of the location of incompetent perforating veins: a prospective study. *Arch Surg* 1977; 112:31-35
54. Ramelet AA, Perrin M, Kern P et al. *Phlebology Issy –les- Moulineaux*: Elsevier Masson sas; 2008; 203-19
55. Reeder S, Neumann M. Functional tests in venous disease. In *Innovative treatment of venous disorders*. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009: 9:87-97
56. Van Geest AJ, Neumann HA. Volumetrie. In: Neumann HA, Tazelaar DJ, editors. *Leerboek Flebologie*. Utrecht: Lemma BV, 2003 :135-36
57. Jean –Francois UHL. Three dimensional investigation of the venous system by multi-slice CTvenography. In *Innovative treatment of venous disorders*. Wittens C, Turin: Minerva Medica; 2009: 7:61-73
58. Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM. *Consultative hemostasis and thrombosis*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.2002; 617
59. Porter JM, Moneta GL. Classification and grading of chronic venous disease. A consensus statement. *J Vasc Surg* 1995; 21:635–45
60. Cohen AT, Angelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. VTE Impact Assessment in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98: 756-64.
61. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement of healthcare professionals from the council on thrombosis (in consultation with the council on cardiovascular disease), American Heart Association . *Circulation* 1996; 93:2212-45

62. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardahan NA, Jovanovic B, Forcieer A, Dalen JE. A population- based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Inter Med.* 1991;151:933-38
63. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in the patient with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349:752-59
64. Kahn SR, Solymoss S, Lamping DL, Abenhaim L. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of life. *J Gen Intern Med.* 2000;15: 425-9
65. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence og chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. 2004;350: 2257-64
66. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012;10:1004-11
67. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004982
68. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J ThrombHaemost* 2005; 3: 1459–66
69. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschi M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003 Apr;37(4):834-38

70. Rosendal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus in venous thrombosis. *Thromb Hemost* 1997; 78:1–6
71. Μακρής ΕΠ. Φλεβική θρόμβωση σε Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1: 7-9
72. Rutherford RB, Clagett GP, Cranley JJ, O'Donnell TF, Raju S, Zierler RE, Browse N, Nicolaides A. Reporting standards in venous disease. *J Vasc Surg* 1988; 8:172–81
73. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Hemorrh* 1965; 13:516–30
74. Μακρής ΕΠ. Φλεβική θρόμβωση σε Αιμόσταση. Ο μηχανισμός της φλεβικής θρόμβωσης. Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1: 11-13
75. Decousus H, Bertolotti L, Frappé P, Becker F, El Jaouhari A, Mismetti P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Thromb Res* 2011;127(3):81-5
76. Giannoukas A, Labropoulos N. Superficial vein thrombosis: Natural history, and clinical significance In Labropoulos N ed: *Venous and lymphatic diseases* 25: 335-43
77. Eward CA. Thrombophlebitis of varicose veins. *Surg Gynecol Obstet* 1938: 66:236-45
78. Lutter KS, Rerr TM, Roedersheimer R, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991;100:42-46
79. Pulliam CW, Barr SL, Ewing AB. Venous duplex scanning in the diagnosis and treatment of progressive superficial thrombophlebitis. *Ann Vasc Surg* 1991;5:190-95
80. Denzel C, Lang W. Diagnosis and therapy of progressive thrombophlebitis of epifical leg veins. *Zentralbl Chir* 2002; 126: 374-78

81. Leon L, Giannoukas A, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of Superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2005 ,29:10-17
82. Lunbrook J, Jamieson CG. Disorders of veins In : Sabiston JR DC, ed *Textbook of Surgery*, 12 Philadelphia WB Saunders 1981: 1808-27
83. Hobbs JT. Superficial thrombophlebitis In : Hobbs JT, ed *The treatment of venous disorders*. Philadelphia: JB Lipincott 1977 : 414-27
84. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *BR MED J* 1986; 292: 658-59
85. Machin SJ, Pros and cons of Thrombophilia testing. *Pros J. Thromb Hemost* 2003; 1: 412-13
86. Zwicker JBK, *Consultative hemostasis and thrombosis*. Philadelphia WB Saunders Co 2002
87. Widmer LK, Stahelin HB, Nissen C, Da Silva A, Venen-Arterien- krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen: Prospektiv epimiologische Untersuchung. *Basler studie I-III*, Bern, Swizerland, Huber 1981:1959-78
88. Coon WW, Willis III PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study. *Circulation* 1973; 48: 839-46
89. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J thromb Haemost* 2012;10:1004-11
90. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barreller MT, Chanut M et al: POST (Prospective Observations Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010; 218-24
91. Di Nissio M, Wishels IM, Middeldorg S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004982
92. Καλπεζιώτης Γ, Παπαλάμπρος Θ, Κανελλοπούλου Α, Σπηλιώτου Σ, Καρμανιώλας Κ, Σχίζας Ν. Η μετεγχειρητική φλεβική θρόμβωση στους ηλικιωμένους ασθενείς. *Ελλ Χειρουργ*. 1991 63: 358-63.
93. Σχίζας Ν. Φυσιοπαθολογία φλεβικής θρομβώσεως – παράγοντες κινδύνου. Στο Σύγχρονα Θέματα στη Θρομβοεμβολική Νόσο. Ελληνική Επιτροπή Αντιμετώπισης της Θρομβοεμβολικής Νόσου, Αθήνα, 1990

94. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6
95. Decousus H, Epinat M, Guillot K et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 393-97
96. Zollinger RW, Williams RD, Briggs DO. Problems in the diagnosis and treatment of vein thrombosis. *Arch Surg* 1962;85:34-40
97. Palfreyman S, Michaels J. Indications for treatments of varicose veins. In Labropoulos N ed : *Venous and lymphatic diseases* 19:245- 56
98. Dewar C, Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J* 2010;27:758-61.
99. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410-21.
100. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown WO, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep veins. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9
101. Unno N, Mitsuoka H, Uchiyama T, Yamamoto N, Saito T, Ishimaru K et al. Superficial thrombophlebitis of the lower limbs in patients with varicose veins. *Surg Today* 2002;32:397-401
102. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar J et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2013;32:111-258
103. Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, Rennay JTG. The origin of deep venous thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol.*1971; 44:653–63
104. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 199. 2001; [Suppl 1]:132S–175S
105. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446–55

106. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;109(12 Suppl 1):I9-14
107. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative*. *Ann Intern Med*. 1998;128:663-77
108. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J*. 1998;316:17-20.
109. Robertson PL, Goergen SK, Waugh JR, Fabiny RP. Colour-assisted compression ultrasound in the diagnosis of calf deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 1995;163:515-8
110. Robertson PL, Berlangieri SU, Goergen SK, Waugh JR, Kalff V, Stevens SN, et al. Comparison of ultrasound and blood pool scintigraphy in the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis. *Clin Radiol*. 1994;49:382-90
111. Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD, Priest DL, Knighton RA, Brown JW, et al. Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology*. 1990;175:639-44
112. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350:1795-8
113. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;81:493-7
114. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis. *JAMA* 2006;295:199-207
115. Lohr J and Griffith NM. Acute Deep Venous Thrombosis: Clinical and Diagnostic Evaluation. In *Vascular Surgery*. Rutherford's 7th Edition, Philadelphia: WB Saunders; 2010;49: 755-69

116. Μακρής ΠΕ. Φλεβική Θρόμβωση σε Αιμόσταση. Επιπλοκές Φλεβικής Θρόμβωσης. Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι, 1: 23-25
117. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the two years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemos* 2008;6:1105–12
118. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:17–26
119. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. *Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. Int Angiol* 1999;18:83–102
120. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011; 105: 31–9
121. ΜΑΚΡΗΣ Π. Θρομβοφιλία. Παθήσεις αιμοποιητικού συστήματος . Εσωτερική παθολογία ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Μ. 1998; 9 : 1211-18
122. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30
123. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68(5):1370-3
124. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Inter Med* 1987;106(5):677-82
125. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(3):1004-8

126. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-7
127. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
128. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hampton KK, Bayliss P, Peake IR, Miller GJ. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1997;78(6):1426-9.
129. Wautrecht JC, Galle C, Motte S, Dereume JP, Dramaix M. The role of ABO blood groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1998;79(3):688-9.
130. Μακρής ΕΠ. Η κληρονομική θρομβοφιλία ως νοσολογική οντότητα. Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1:63-71
131. Μακρής ΕΠ. Η θρομβοφιλία ως νοσολογική οντότητα. Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1:137-47
132. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J et al. Thrombosis in antithrombin III deficient persons: Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-61
133. Schulman S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in individuals with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992;116:754-61
134. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-96

135. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93
136. Koster T, Rosendaal FR, Briet E et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: An infrequent but clear risk factor for vein thrombosis (Leiden thrombophilia study). *Blood* 1995;85:2756-61
137. Dahlback B, Stenflo J. High molecular weight complex in human plasma between vitamin K-dependent protein S and complement component C4b-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:2512-16
138. D' Angelo A, Vigano-D' Angelo S, Esmon CT, Comp PC: Acquired deficiencies of protein S. *J Clin Invest* 1988;81:1445-54
139. Μακρής ΕΠ. Θεραπεία της θρομβοφιλικής διάθεσης. Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1:133-34
140. Michiels JJ, Stibbe J, Bertina R, Broekmans A. Effectiveness of long term oral anticoagulation treatment in preventing venous thrombosis in hereditary protein S deficiency. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Sep 12;295(6599):641-3.
141. Broekmans AW, Conard J, van Weyenberg RG, Horellou MH, Kluft C, Bertina RM. Treatment of hereditary protein C deficiency with stanozolol. *Thromb Haemost*. 1987 Feb 3;57(1):20-4.
142. Μακρής ΕΠ. Θρομβοφιλική διάθεση από διαταραχές ανασταλτών της πήξης. Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1:106-31
143. Willianson D, Brown K, Luddington R et al. Factor V Cambridge: A mutation (Arg 306-Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140-44
144. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995;330:517-22

145. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due poor anticoagulant response to activated protein C. Leiden Thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-06
146. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-08
147. Lambropoulos AF, Foka Z, Makris M, Daly M, Kotsis A, Makris PE. Factor V Leiden in Greek thrombophilic patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1+2. *Blood Cagul Fibrinolysis* 1997;8:485-89
148. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706-08
149. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-13
150. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:759-62
151. Wilmanns C, Casey A, Schninzel H, Walter pk. Superficial thrombophlebitis in varicose vein disease the particular role of methylenetetrahydrofolate reductase. *Phlebology* 2011;26:135-39
152. Alessi M, Juhan-Vague I, Kooistra T, Declerck PJ, Collen D. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 by the human hepatocellular cell line HepG2. *Thromb Haemost.* 1988;60:491-94
153. Sartori MT, Wiman B, Vettore S, Dazzi F, Girolami A, Patrassi GM. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter & fibrinolysis capacity in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Hemost.* 1998;80:956-60

154. Akhter MS, Biswas A, Ranjan R, Meena A, Kumar BY, Sharma A, Saxena R. Plasminogen Activator Inhibitor-1(PAI-1) gene 4G/5G promoter polymorphism is seen in higher frequency in the Indian patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:184-88
155. Tsantos AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the PAI-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res* 2008;122(6):736-42
156. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, le Cessie J, Doggen CJ, Rosendaal FR. Venous thrombosis risk associated with plasma fibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood* 2010;116(1):113-21
157. Μακρής ΕΠ. Επίκτητη θρομβοφιλία Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1:73-5
158. Freyssinet JM, Wiesel ML, Gauchy J et al. An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity- a mechanism for thrombosis. *Thromb Haemost* 1986;55:309-13
159. Ahn SA, Kalunian K, Rosove M, Moore WS. Postoperative thrombotic complications in patients with the lupus anticoagulant: Increased risk after vascular procedures. *J Vasc Surg* 1988;7:749-56
160. Kamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-97
161. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc.* 2009;34:156-203.

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ
ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΙΡΣΟΥΣ**

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΣΚΟΠΟΣ

Επειδή κάποιοι από τους ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ, εμφανίζουν πολλαπλά επεισόδια ΕΦΘ, ενώ άλλοι δεν αναπτύσσουν ποτέ ΕΦΘ, αυτό μας οδήγησε στη σκέψη ότι, πιθανώς να συμβάλουν και άλλοι παράγοντες πέραν των ΦΚ για την ανάπτυξη της ΕΦΘ.

Ο σκοπός λοιπόν της μελέτης μας, ήταν η αξιολόγηση του ρόλου διαφόρων παραγόντων κινδύνου, που σχετίζονται με τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με πρωτοπαθείς ΦΚ, καθώς και της παρουσίας θρομβοφιλικής προδιάθεσης, στην ανάπτυξη ΕΦΘ στα κάτω μέλη. Αναλυτικότερα:

- 1) να εκτιμηθεί η συσχέτιση του φύλλου, της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), και
- 2) να διερευνηθεί ο επιπολασμός διαφόρων θρομβοφιλικών παραγόντων και να αξιολογηθεί η συσχέτισή τους με την ανάπτυξη της ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ.

1.2 ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν δυο ομάδες ασθενών με πρωτοπαθείς ΦΚ των κάτω μελών. Στην πρώτη ομάδα συμπεριλήφθησαν ασθενείς πάσχοντες από οξεία συμπτωματική μονήρης ή πολλαπλή επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω μελών παρουσία κιρσών και στην δεύτερη ομάδα, ασθενείς με κιρσούς χωρίς παρουσία ΕΦΘ, ως ομάδα ελέγχου.

- 1) Στη μελέτη συμμετείχαν οι ασθενείς που πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού.
- 2) Για όλους τους ασθενείς συμπληρώθηκε κοινό πρωτόκολλο στο οποίο καταγράφηκαν τα παρακάτω :

A) Λεπτομερής λήψη ιατρικού ιστορικού όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένου προηγούμενες μεγάλες εγχειρήσεις, τραύμα, ακινητοποίηση, αυτοάνοσα νοσήματα, καρδιαγγειακές διαταραχές, λήψη αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ή άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα.

B) Πλήρης αιματολογικός έλεγχος των ασθενών συμπεριλαμβανομένου πλήρες αιμοδιάγραμμα, αριθμός αιμοπεταλίων, ουρία και κρεατινίνη ορού, οξαλοξική (SGOT) και πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT), ολική και άμεση χολερυθρίνη, χρόνος προθρομβίνης, International Normalized Ratio (INR).

Γ) Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος για θρομβοφιλία. Προσδιορίστηκαν οι ακόλουθοι δείκτες: ο παράγοντας FV (Leiden), ο παράγοντας FII (προθρομβίνη), η μετάλλαξη του γονιδίου MTHFR, και ο ανασταλτής του πλασμινογόνου (PAI-1), τα επίπεδα των πρωτεΐνης C και S, της αντιθρομβίνης III (AT), του πλασμινογόνου, της A₂ Αντιπλασμίνης, η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου, και αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Ο έλεγχος για θρομβοφιλία σε ασθενείς με ΕΦΘ διενεργήθηκε 3 μήνες μετά το θρομβωτικό επεισόδιο ή το τέλος της αντιπηκτικής αγωγής.

3) Η διάγνωση της ομάδας των ασθενών με ΕΦΘ ετέθη κλινικά και επιβεβαιώθηκε με έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) των κάτω μελών συλλέγοντας πληροφορίες για την εντόπιση, έκταση και εξέλιξη του θρόμβου. Η έκταση του θρόμβου ήταν μεγαλύτερη από 5εκ.

4) Η διάγνωση της ομάδας των ασθενών με κίρσους – φλεβική ανεπάρκεια ετέθη κλινικά και επιβεβαιώθηκε με έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) των κάτω μελών.

1.2.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

1.2.1.1 Υπολογισμός Αριθμού Ασθενών

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος έγινε με ανάλυση ισχύος, βασισμένη σε διάφορες μελέτες, στις οποίες, ο επιπολασμός της ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ κυμαίνεται έως 50% [1,2,3] ενώ η συχνότητα διαφόρων θρομβοφιλικών παραγόντων κυμαίνεται από 1-5% [4-10]. Συμφώνα με την ανάλυση και για ίσο μέγεθος δειγμάτων, ισχύς μεγαλύτερης του 0,85 βρέθηκε ότι επιτυγχάνεται με συνολικό αριθμό άνω των 200 ατόμων, δηλαδή τουλάχιστον 100 ασθενείς σε κάθε ομάδα.

1.2.1.2 Κριτήρια Εισαγωγής των Ασθενών

Οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για εισαγωγή στη μελέτη θα έπρεπε να πληρούσαν όλα τα κάτωθι κριτήρια :

- 1) Ηλικία άνω των 18 ετών, άνδρες και γυναίκες που είχαν νοσηλευτεί ή όχι σε νοσοκομείο.
- 2) Εμφάνισαν οξεία μονήρη συμπτωματική μονήρη ΕΦΘ των κάτω μελών, επιβεβαιωμένη με έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex).
- 3) Ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ κάτω μελών επιβεβαιωμένοι κλινικά.
- 4) Ασθενείς που ήταν ικανοί και πρόθυμοι να παράσχουν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης τους.
- 5) ΕΦΘ που δεν συνοδεύεται από συμπτωματική ή ασυμπτωματική θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών και/ή συμπτωματική πνευμονική εμβολή.

Στο έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) η ΕΦΘ ορίστηκε ως μια ασυμπύεστη υποηχογενής περιοχή κατά μήκος μιας επιφανειακής φλέβας που φαίνεται κυκλική σε εγκάρσια άποψη και περίπου ορθογώνια σε διαμήκη άποψη.

1.2.1.3 Κριτήρια Αποκλεισμού των Ασθενών

- 1) Ηλικία μικρότερη των 18 ετών.
- 2) Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, ανεπάρκεια Vit K (επηρεάζουν τις τιμές των πρωτεϊνών C και S).
- 3) Ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή (επηρεάζουν τις τιμές των πρωτεϊνών C και S).
- 4) ΕΦΘ που προέκυψε ως συνέπεια σκληροθεραπείας ή ως επιπλοκή ενδοφλέβιας γραμμής.
- 5) ΕΦΘ που προέκυψε ως συνέπεια νοσημάτων του συνδετικού ιστού όπως: ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδες λύκο, αντιφωσfolιπιδαιμικό σύνδρομο, σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Bencet, σκληροδερμίας
- 6) ΕΦΘ που προέκυψε ως συνέπεια υποθυρεοειδισμού από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα .
- 7) Συμπτωματική ή ασυμπτωματική θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών που επιβεβαιώθηκε με έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) και/ή συμπτωματική πνευμονική εμβολή.
- 8) Ιστορικό επιβεβαιωμένης θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβών ή πνευμονικής εμβολής.

1.2.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

1.2.2.1 Προσδιορισμός των παραγόντων πήξης

- 1) Για τον προσδιορισμό των παραγόντων πήξης, PC, PS, AT, Pfg, A₂Ap, aPCR και LA το αίμα συλλέχθηκε σε σωληνάρια με κιτρικό νάτριο (9:1) και προσκομίστηκε στο εργαστήριο σε περιβάλλον 4⁰C (λιωμένος πάγος). Το πλάσμα αποχωρίστηκε με φυγοκέντρηση (2 φορές σε 3000g για 15 λεπτά) στη πρώτη ώρα. Έπειτα φυλάχθηκε στους -30⁰C μέχρι την ανάλυση (<2 μήνες).

- 2) Για το προσδιορισμό των PT, aPPT, ινωδογόνου, και d-dimers χρησιμοποιήθηκε αυτόματος αναλυτής Instrumentation Laboratory – IL (ACL TOP Family) και συσκευασίες (kit) της εταιρίας IL (Πιν 1), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- 3) Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας των PC, PS, AT III, Pfg, A₂ApI, aPCR και LA έγινε με θολοσιμετρική μέθοδο χρησιμοποιώντας αυτόματο αναλυτή IL(ACL TOP Family) και kit της εταιρίας IL (Πιν 1), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- 4) Ο προσδιορισμός της ανόσοδραστηριότητας των PC, PS, AT III, Pfg, A₂ApI, aPCR και LA (Αντιγονική ανάλυση - Ag) έγινε χρησιμοποιώντας αυτόματο αναλυτή IL (ACL TOP Family) και kit της εταιρίας IL (Πιν 1), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- 5) Η διάγνωση της έλλειψη της PS βασίστηκε στον προσδιορισμό των επίπεδων της ελεύθερης PS, δεδομένου ότι μόνο αυτή εμφανίζει αντιπηκτική ικανότητα. Η τελική συγκέντρωση των παραγόντων στο πλάσμα αποδόθηκε επί της εκατό (%). Οι παραπάνω εξετάσεις διενεργήθηκαν στο αιματολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

1.2.2.2 Προσδιορισμός των Γενετικών Μεταλλάξεων

- 1) Για το γενετικό προσδιορισμό των μεταλλάξεων των παραγόντων το αίμα συλλέχθηκε σε 2 σωληνάρια που περιείχαν EDTA. Για την εξαγωγή του DNA χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο απομόνωσης από περιφερικό αίμα που στηρίζεται στην απομόνωση του DNA από τα εμπύρνα λευκοκύτταρα και τον περαιτέρω καθαρισμό του από πρωτεΐνες και άλατα στα επόμενα στάδια.
- 2) Φωτομέτρηση DNA: Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του DNA γίνεται με φωτομέτρηση σε φασματοφωτόμετρο, βάσει της ιδιότητας του DNA να απορροφά ακτινοβολία μήκους κύματος 260nm. Συγκεκριμένα μετράται η οπτική πυκνότητα (OD) υδατικού διαλύματος DNA (αραίωση 1:20 - 1:100) σε μήκη κύματος 260nm και 280nm σε κυψελίδες χαλαζία με διαδρομή φωτός 1cm. Η απορρόφηση στα 260 nm αντιστοιχεί στο νουκλεϊκό οξύ που περιέχεται στο διάλυμα, ενώ η απορρόφηση στα 280 nm αντιστοιχεί στις πρωτεΐνες και άλλες προσμίξεις που έχουν παραμείνει στο διάλυμα. Η καθαρότητα του DNA εκτιμάται με βάση το λόγο OD₂₆₀/OD₂₈₀. Τιμές του

λόγου μεταξύ 1.7 και 1.9 υποδηλώνουν παρουσία επαρκώς καθαρού DNA τιμές μικρότερες του 1.7 υποδηλώνουν πρόσμιξη με πρωτεΐνες.

3) Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction-PCR) :

Με τη μέθοδο αυτή συντίθεται μεγάλος αριθμός αντιγράφων ενός συγκεκριμένου τμήματος DNA σε μια *in vitro* ενζυματική αντίδραση. Η PCR βασίζεται στον ενζυματικό πολλαπλασιασμό μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA που οριοθετείται δεξιά και αριστερά από δύο εκκινητές - ολιγονουκλεοτίδια (primers). Η αλληλουχία του κάθε εκκινητή είναι συμπληρωματική προς τη μία από τις δύο αλυσίδες του δίκλωνου DNA-εκμαγείου .

Η διαδικασία της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), συνήθως πραγματοποιείται σε μια αντίδραση 15-100μl σε μικρά σωληνάκια αντίδρασης (eppendorfs, όγκου 0,2-0,5ml) σε έναν θερμικό κυκλοποιητή. Ο θερμικός κυκλοποιητής θερμαίνει και κρυώνει τα σωληνάκια αντίδρασης, ώστε να πετύχει τις θερμοκρασίες που απαιτούνται σε κάθε στάδιο της αντίδρασης. Στην παρούσα εργασία ο συνολικός όγκος της αντίδρασης ήταν 50 μl.

Η αντίδραση περιλαμβάνει 20-40 επαναλαμβανόμενους κύκλους. Κάθε κύκλος αποτελείται από τρία στάδια:

1. Αποδιάταξη του εκμαγείου - DNA (denaturation)

Συνήθειες συνθήκες: 94°C- 96°C, 20"-60"

2. Σύνδεση των εκκινητών με τις συμπληρωματικές προς αυτούς αλυσίδες

(primer annealing). Συνήθειες συνθήκες: 37°C-65°C, 20"-60".

3. Επιμήκυνση των συνδεδεμένων εκκινητών και σύνθεση DNA με κατεύθυνση

5'→3' (extension). Συνήθειες συνθήκες: 72°C, 0.5 - 2 min.

Το προϊόν επιμήκυνσης του κάθε εκκινητή από τον πρώτο κύκλο της αντίδρασης αποτελεί εκμαγείο για τον άλλο εκκινητή στον επόμενο κύκλο. Μετά

από n κύκλους το προϊόν PCR περιέχει 2^n δίκλινα μόρια DNA που είναι αντίγραφα της αλληλουχίας που αφορίζεται από τους εκκινητές.

- Οι συνθήκες PCR που εφαρμόστηκαν ήταν οι εξής:
 - αρχική αποδιάταξη στους 95°C για 5 λεπτά
 - 40 κύκλοι στους οποίους πραγματοποιείται ενίσχυση της αλληλουχίας-στόχου σε τρία στάδια:

-αποδιάταξη στους 95°C για 1 λεπτό

-υβριδοποίηση-σύνδεση των εκκινητών στους 53°C για 1 λεπτό

-επιμήκυνση στους 72°C για 1 λεπτό

- τελική επιμήκυνση στους 72°C για 10 λεπτά

Οι αλληλουχίες των εκκινητών για την ανίχνευση του κάθε γονιδίου παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα 2.

4) RFLPs (Ανάλυση πολυμορφισμών μήκους περιοριστικών τμημάτων)

Η βασική τεχνική για την ανίχνευση των RFLPs περιλαμβάνει την πέψη του DNA από ένα ένζυμο περιορισμού. Αυτό αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη αλληλουχία στο τμήμα του DNA και κόβει σε συγκεκριμένο σημείο αυτής της αλληλουχίας.

Ακολουθεί επώαση στην θερμοκρασία στην οποία είναι δραστικό το ένζυμο. Τα κομμάτια DNA που προκύπτουν διαχωρίζονται στη συνέχεια με βάση το μέγεθός τους, με τη διαδικασία της ηλεκτροφόρησης σε πηκτή αγαρόζης. Τα προϊόντα των πέψεων παρατηρούνται κάτω από το υπεριώδες φως και το μέγεθος των τμημάτων που προκύπτουν ελέγχεται με τη βοήθεια ενός μάρτυρα (100bp μάρτυρας). Χρησιμοποιήθηκε 1μl περιοριστικό ένζυμο (HindIII και MspI για τον Factor II, MnlI για τον Factor V, HinfI για το MTHFR 677 και BslI για το PAI-1).

Factor II G→A₂₀₂₁₀

Στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο G, παρατηρούνται 2 ζώνες των 204 και 141bp, ενώ στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο A,

παρατηρούνται 2 ζώνες των 181 και 141bp. Όταν υπάρχουν και τα 2 αλληλόμορφα παρατηρούνται 3 ζώνες των 204, 181 και 141bp.

Factor V G→A₁₆₉₁

Στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο G, παρατηρούνται 3 ζώνες των 116, 67 και 37bp, ενώ στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο A, παρατηρούνται 2 ζώνες των 153 και 67bp. Όταν υπάρχουν και τα 2 αλληλόμορφα παρατηρούνται 4 ζώνες των 153, 116, 67 και 37bp.

MTHFR C→T₆₇₇

Στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο C, παρατηρείται 1 ζώνη των 198bp, ενώ στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο T, παρατηρούνται 2 ζώνες των 175 και 23bp. Όταν υπάρχουν και τα 2 αλληλόμορφα παρατηρούνται 3 ζώνες των 198, 175 και 23bp.

MTHFR A→C₁₂₉₈

Στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο A, παρατηρείται 1 ζώνη των 302bp, ενώ στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο C, παρατηρείται 1 ζώνη των 275bp. Όταν υπάρχουν και τα 2 αλληλόμορφα παρατηρούνται 2 ζώνες των 302 και 275bp.

PAI-1 (-675 5G/4G)

Στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο 5G, παρατηρείται 1 ζώνη των 77bp, ενώ στην περίπτωση που υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο 4G, παρατηρείται 1 ζώνη των 98bp. Όταν υπάρχουν και τα 2 αλληλόμορφα παρατηρούνται 3 ζώνες των 98, 77 και 22bp.

Πιν 1. Συσκευασίες (kit) που χρησιμοποιήθηκαν για το προσδιορισμό των παραγόντων

Παράγοντας	Kit	Κωδικός
PT	HemosIL, PT Fibrinogen Recombinant	0020005000
aPTT	HemosIL, APTT-SPC (liquid)	0020006300
Ινωδογόνο	HemosIL, Fibrinogen	0020301100
Δ-διμερή	HemosIL, Latex Reagent	0020008500
Πρωτεΐνη S	HemosIL, Free Protein S	0020002700
Πρωτεΐνη C	HemosIL, Protein C	0020300500
Αντίσταση στη ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C	HemosIL, Factor V Leiden APC Resistance	0020008700
A₂ Αντιπλασμίνη	HemosIL, Plasmin Inhibitor	0020009200
Αντιθρομβίνη	HemosIL, Antithrombin	0020008900
Αντιπηκτικό του Λύκου (LA)	HemosIL, LAC Conforim (DRVVT) HemosIL, LAC Screen	0020008200 0020008000

Πιν 2. Αλληλουχίες εκκινητών

Γονίδιο	Αλληλουχίες εκκινητών	Μέγεθος (bp)
Factor II	F: 5'-TCTAGAAACAGTTGCCTGGC-3' R: 5'-ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC-3'	345
Factor V	F:5'-TGCCCAGTGCTTAACAAGACCA-3' R:5'- CTTGAAGGAAATGCCCCATTA-3'	220
MTHFR 677	F:5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3' R:5'- AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'	198
MTHFR 1298	F1:5'- CAAGGAGGAGCTGCTGAAGATGTGGGGCCAG GAGCTGACCAGTGTAGA-3' F2:5'- GGAGGAGCTGACCAGTGATGC-3' R1:5'- GACCCAGCCTGTCTTTGCCT-3'	302
PAI1	F:5'-CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT-3' R:5'- CCAACAGAGGACTCTTGGTCT-3'	98

2

1.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leon L, Giannoukas A, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of Superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2005 ,29:10-17
2. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J thromb Haemost* 2012;10:1004-11
3. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barreller MT, Chanut M et al: POST (Prospective Observations Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010; 218-24
4. Μακρής ΕΠ. Η θρομβοφιλία ως νοσολογική οντότητα. Αιμόσταση. Θρομβοεμβολικές παθήσεις . Θεσσαλονίκη. Μέρος Ι .2003; 1:137-47
5. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J et al. Thrombosis in antithrombin III deficient persons: Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-61
6. Schulman S, Tenborn L. Treatment of venous thromboembolism in individuals with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992;116:754-61
7. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995;330:517-22
8. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due poor anticoagulant response to activated protein C. Leiden Thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-06
9. Lambropoulos AF, Foka Z, Makris M, Daly M, Kotsis A, Makris PE. Factor V Leiden in Greek thrombophilic patients: relationship with activated protein C resistance test and levels of thrombin-antithrombin complex and prothrombin fragment 1+2. *Blood Cagul Fibrinolysis* 1997;8:485-89
10. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706-08

2. ΚΛΙΝΙΚΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΙΡΣΟΥΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ

2.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εποπολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) των κάτω μελών είναι μια κοινή νόσος που συναντάται στο 3-11% του γενικού πληθυσμού. Προηγούμενες μελέτες καταδεικνύουν την σχέση διαφόρων παραγόντων στην αιτιοπαθογένηση της ΕΦΘ, ωστόσο είναι άγνωστο εάν το σωματικό βάρος και η ηλικία αποτελούν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, για την εμφάνιση της, σε ασθενείς με πρωτοπαθείς φλεβικού κίρσους των κάτω μελών.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εκτιμηθεί ο ρόλος του σωματικού βάρους και της ηλικίας ως παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση της ΕΦΘ σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ.

Υλικό και Μέθοδος: Υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε 230 ασθενείς με πρωτοπαθείς φλεβικούς κίρσους. 128 ασθενείς (85 γυναίκες, μέση ηλικία 56.16, SD 13.76), είχαν πρόσφατο τεκμηριωμένο επεισόδιο ΕΦΘ, ενώ οι υπόλοιποι 102 (75 γυναίκες, μέση ηλικία 48.67, SD 12.55), ήταν ελεύθεροι από κάθε θρομβωτικό επεισόδιο (ομάδα ελέγχου). Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε κάποιο γνωστό παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε έλεγχο λιπιδίων στο αίμα.

Αποτελέσματα: Ο μέσος ΔΜΣ στους ασθενείς με ΕΦΘ ήταν 27.18 Kg/m² (SD 4.7), ενώ στη ομάδα ελέγχου ήταν 25.36 Kg/m² (SD 3.6). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ (<25 Kg/m²), οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΕΦΘ κατά 1.8 φορές (OR 1.85, p=0.038, 95% CI: 1.03-3.32) και 3.3 φορές (OR 3.33, p=0.002, 95% CI: 1.53-7.22), αντίστοιχα. Η δυσλιπιδαιμία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ΕΦΘ (37% vs 18%) (OR 2.3, 95% CI: 1.26-4.42). Επίσης ασθενείς, μεγαλύτεροι των 60 ετών, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης

ΕΦΘ κατά 3.5 φορές σε σύγκριση με νεότερους. Η πολλαπλή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ανάπτυξης ΕΦΘ αυξάνεται κατά 3.7% (OR 1.037, $p=0.001$, 95% CI: 1.04- 1.06) για κάθε έτος γήρανσης του πληθυσμού και κατά 3.5 φορές (OR 3.5, $p=0.003$, 95% CI: 1.53-8.05) για παχύσαρκους τους ασθενείς.

Συμπεράσματα: Η παχυσαρκία και η ηλικία φαίνεται να σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΕΦΘ σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ.

2.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Η συχνότητα των ΦΚ στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 20%-60%, με το ένα τέταρτο περίπου των ενηλίκων ασθενών να έχει τουλάχιστον έναν κισσό [1,2]. Η επιπολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) των κάτω μελών είναι μια κοινή νόσος που συναντάται στο 3-11% του γενικού πληθυσμού, ενώ σε ασθενείς με ΦΚ, η συχνότητα της κυμαίνεται από 4-59% [3,4,5,6]. Συνήθως εντοπίζεται στη μείζονα σαφηνή φλέβα σε ποσοστό 60-80%, ενώ στην ελάσσονα 10-20% [7,8]. Η ΕΦΘ εντοπίζεται συνήθως σε κισσοειδής κλάδους παρά στην ίδια τη μείζονα σαφηνή. Εκδηλώνεται ως μια ευαίσθητη σκληρία, περιγεγραμμένη από μια ερυθρή ζώνη σε περιοχή με προϋπάρχοντα κισσό [9].

Η φλεβική θρόμβωση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται από επίκτητους και γενετικούς παράγοντες. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης [10,11,12,13]. Ωστόσο είναι ασαφής εάν η παχυσαρκία αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ. Επιπροσθέτως ο κίνδυνος της φλεβικής θρόμβωσης αυξάνει με την ηλικία. Όσο πιο ηλικιωμένος είναι ένας ασθενής, τόσο λιγότεροι παράγοντες χρειάζονται για την ανάπτυξη της θρόμβωσης [14,15,16,17].

Η δύναμη της συσχέτισης του σωματικού βάρους και της ηλικίας σε ασθενείς με ΕΦΘ και ΦΚ δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι, να εκτιμηθεί ο ρόλος της παχυσαρκίας και της ηλικίας ως παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση της ΕΦΘ σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ.

2.3 ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός Μελέτης

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν διαδοχικοί ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ των κάτω μελών οι οποίοι εξετάστηκαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ Φεβρουαρίου 2009 και Μαΐου 2011. Ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο ΕΒΦΘ ή ΠΕ, αυτοάνοση πάθηση, κακοήθεια, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμό, παρατεταμένη ακινητοποίηση, εγκυμοσύνη,

σηψαιμία, χρήση αντισυλληπτικών ή άλλων φαρμάκων που προάγουν τη θρόμβωση, και ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Πλήρες ιατρικό ιστορικό καταγράφηκε σε όλους τους ασθενείς. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετασχόντων στη μελέτη καταγράφηκαν σε μηχανογραφημένες βάσεις δεδομένων. Τα στοιχεία που ελήφθησαν από κάθε ασθενή περιλάμβαναν το φύλλο, την ηλικία, το ΔΜΣ (Kg/m^2), την ύπαρξη άλλων συνοδών παθήσεων όπως αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη στεφανιαία νόσο, τη δυσλιπιδαιμία και το ιστορικό λήψης στατίνων και το ιστορικό καπνίσματος. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ, που απαιτούσε θεραπευτική αγωγή. Επιπλέον, καταγράφηκε το ιστορικό λήψης φαρμάκων, όπως και το πρόσφατο ιστορικό χειρουργικής επέμβασης ή παρατεταμένης ακινητοποίησης. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε έλεγχο της νεφρικής και ηπατικής τους λειτουργίας, όπως και σε καθορισμό των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα μετά 16 ώρες νηστείας.

Σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, τη κλινική εξέταση και το έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) των φλεβών των κάτω μελών οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: την ομάδα των ασθενών με ΕΦΘ και πρωτοπαθείς φλεβικούς και την ομάδα ελέγχου (μάρτυρες) με πρωτοπαθείς φλεβικούς αλλά χωρίς θρόμβωση.

Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη φύση και το σκοπό της μελέτης και παρείχαν προφορική συγκατάθεση για εξέταση και συμμετοχή στη μελέτη. Η τριμελής επιστημονική επιτροπή της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής ενέκρινε τη μελέτη.

Έγχρωμο Υπερηχογράφημα των Φλεβών των Κάτω Μελών

Έμπειρος ιατρός διενέργησε, έγχρωμο υπερηχογράφημα στο επιπολής και στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω μελών, όλων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Για την εξέταση χρησιμοποιήθηκε ένα φορητό μηχάνημα υπερήχων (LOGICBOOK GE HEALTHCARE) με επίπεδο ηχοβολία 8-12 MHz και κυρτό ηχοβολία 4-6 MHz. Παράμετροι της συσκευής (βάθος, εστίασης, ισχύς, κλίμακα του γκρί, φίλτρα) προσαρμόστηκαν για την απόκτηση της βέλτιστης ποιότητας εικόνας.

Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια και όρθια θέση. Με το Triplex ετέθη η διάγνωση της ΕΦΘ, έγινε η εκτίμηση της έκτασης του θρόμβου, η καταγραφή της εντόπισης τους (ΜΣΦ, ΕΣΦ, φλεβικό κίρσο), υπολογίστηκε η απόσταση του θρόμβου από τη ΣΜΣ, εξαιρέθηκε η παρουσία θρόμβου στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο. Ως ΕΦΘ ορίστηκε όταν μια επιπολής φλέβα ήταν ασυμπιέστη κατά τη πίεση του ηχοβολέα.

Δείκτης Μάζας Σώματος

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας γίνεται μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Ο ΔΜΣ προσδιορίζεται από το κλάσμα του βάρους σε κιλά δια το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα

$$\Delta\text{Μ}\Sigma: \text{βάρους (Kg)} / \text{ύψους (m}^2\text{)}$$

Οι ασθενείς σύμφωνα με το ΔΜΣ κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 υποομάδες:

- ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος ($18.5 < \Delta\text{Μ}\Sigma < 24.9 \text{ Kg /m}^2$)
- υπέρβαροι ($25 < \Delta\text{Μ}\Sigma < 29.9 \text{ Kg /m}^2$)
- παχύσαρκοι ($\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ Kg /m}^2$)

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS version 18.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL. Για συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Οι αναλογίες πιθανοτήτων (odds ratio) εκτιμήθηκαν με διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval- CI: 95%). Οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές σε επίπεδο σημαντικότητας 0.20 συμπεριλήφθηκαν σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Οι αλληλοεπιδράσεις όλων των σημαντικών παραγόντων, εξετάστηκαν στη συνέχεια σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.10$. Όλοι οι παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο είχαν επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$.

2.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 128 ασθενείς με ΕΦΘ και πρωτοπαθείς ΦΚ (43 άνδρες, μέση ηλικία 56 ± 13) και 102 ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ, χωρίς ΕΦΘ, ως ομάδα ελέγχου (27 άνδρες, μέση ηλικία 48 ± 12). (Εικ 1).

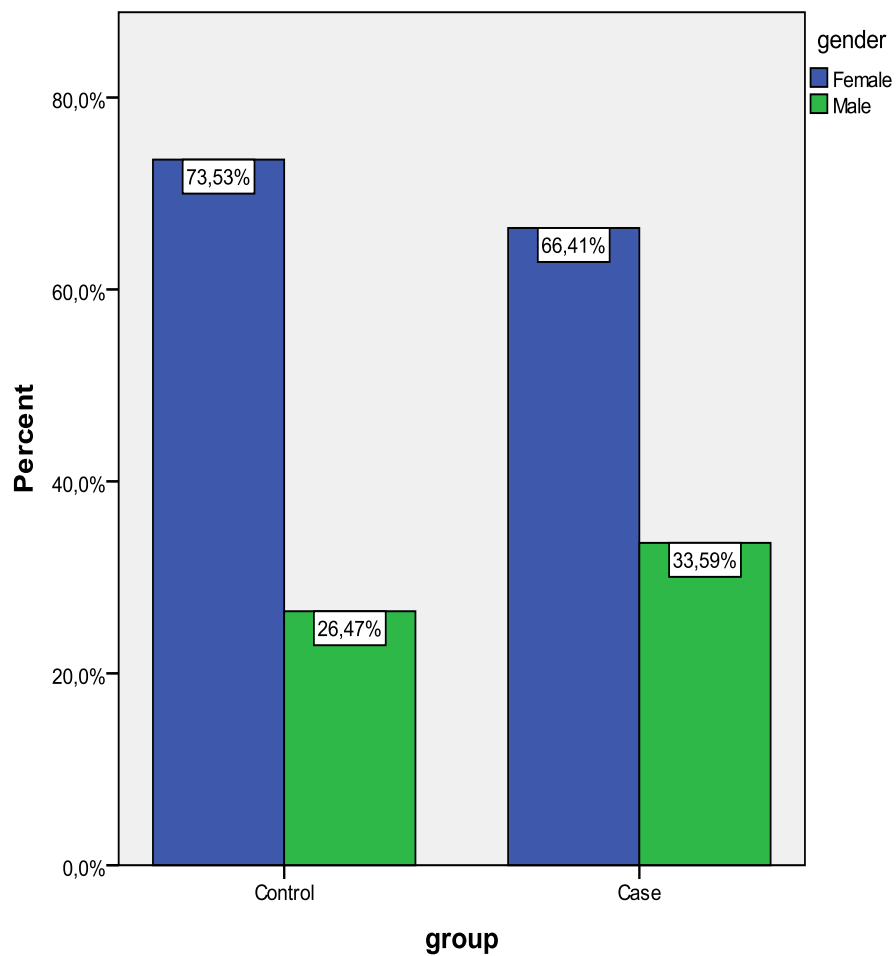
Θρόμβωση στη ΜΣΦ είχαν 61 ασθενείς (47%), ενώ η ΕΣΦ εμπλέκονταν σε έναν μόνο ασθενή (0.7%). Ανάμεσα των ασθενών με ΕΦΘ, πέντε είχαν επέκταση του θρόμβου κοντά στην ΣΜΣ, ενώ σε κανέναν δεν επεκτείνονταν στις εν τω βάθει φλέβες.

Τα κύρια χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς με ΕΦΘ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p=0.001$)(Εικ 2). Σε προκατακτική στατιστική ανάλυση με τη δοκιμασία Person χ^2 , οι ασθενείς άνω των 60 ετών εμφάνισαν κίνδυνο ανάπτυξης ΕΦΘ κατά 3.5 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με νεότερους (OR 3.56, $p<0.001$, 95% CI: 1.90-6.68). Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 27.18 Kg/m^2 (SD 4.7) στους ασθενείς με ΕΦΘ, ενώ στην ομάδα ελέγχου 25.36 Kg/m^2 (SD 3.6) (Εικ 3). Περισσότεροι ασθενείς στη ομάδα με την ΕΦΘ ήταν υπέρβαροι και παχύσαρκοι (Εικ 4). Στους πίνακες 2 και 3 καταγράφεται η κατανομή των ασθενών των δύο ομάδων ανάλογα με το βάρος τους και την ηλικιακή τους ομάδα. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ ($<25 \text{ Kg/m}^2$), οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΕΦΘ κατά 1.8 φορές (OR 1.85, $p=0.038$, 95% CI: 1.03-3.32) και 3.3 φορές (OR 3.33, $p=0.002$, 95% CI: 1.53-7.22), αντίστοιχα. Η δυσλιπιδαιμία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ΕΦΘ (37% vs 18%) (OR 2.3, 95% CI: 1.26-4.42).

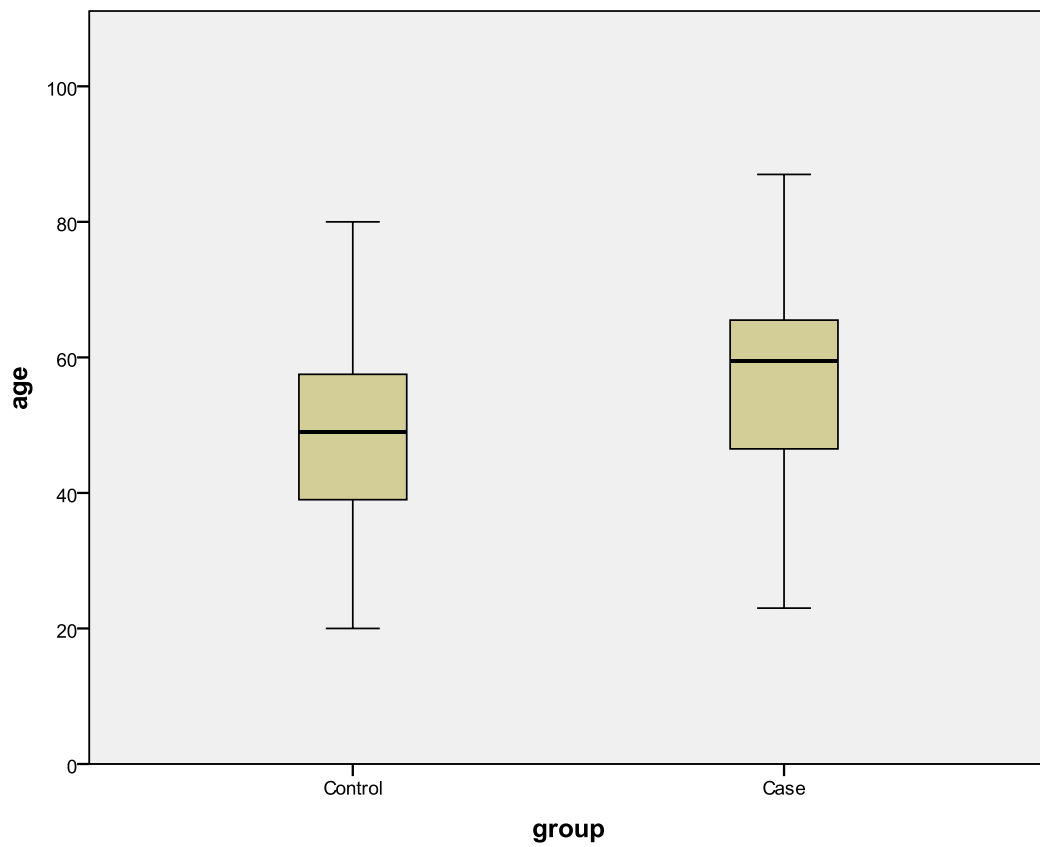
Η πολλαπλή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ανάπτυξης ΕΦΘ αυξάνεται κατά 3.7% (OR 1.037, $p=0.001$, 95% CI: 1.04- 1.06) για κάθε έτος γήρανσης του πληθυσμού και κατά 3.5 φορές (OR 3.5, $p= 0.003$, 95% CI: 1.53-8.05) για τους παχύσαρκους ασθενείς.

Πιν 1. Κύρια χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

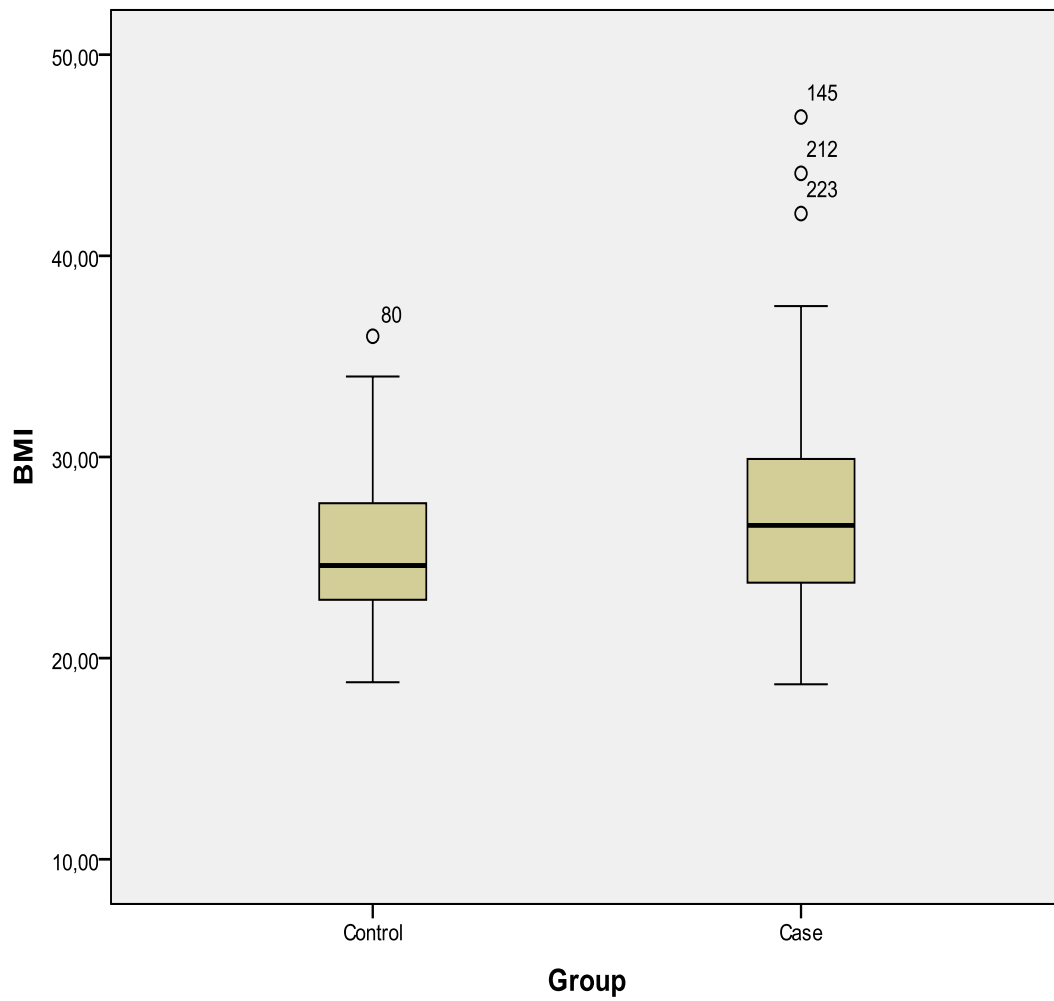
	Ομάδα ασθενών με ΕΦΘ n (%)	Ομάδα ασθενών χωρίς ΕΦΘ n (%)	p value	Odds Ratio	95% CI
No	128	102			
Φύλλο (Γυναίκες %)	85 (73.5%)	75 (66.4%)	0.243		
Ηλικία(Μέση, SD)	48 (12)	56 (13)	0.001		
Ηλικία> 60 ετών	63 (49%)	26 (25%)	<0.001	3.56	1.90-6.68
ΔΜΣ (Μέση, SD)	25 (3.6)	27 (4.7)	0.001		
ΔΜΣ <24.9Kg/m²	44 (34%)	55 (54%)			
25<ΔΜΣ<29.9Kg/m²	52 (41%)	35 (34%)	0.038	1.86	1.03-3.32
ΔΜΣ>30Kg/m²	32 (25%)	12 (12%)	0.002	3.3	1.53-7.22
Δυσλιπιδαιμία	43 (37%)	18 (18%)	0.194	2.3	1.26-4.42



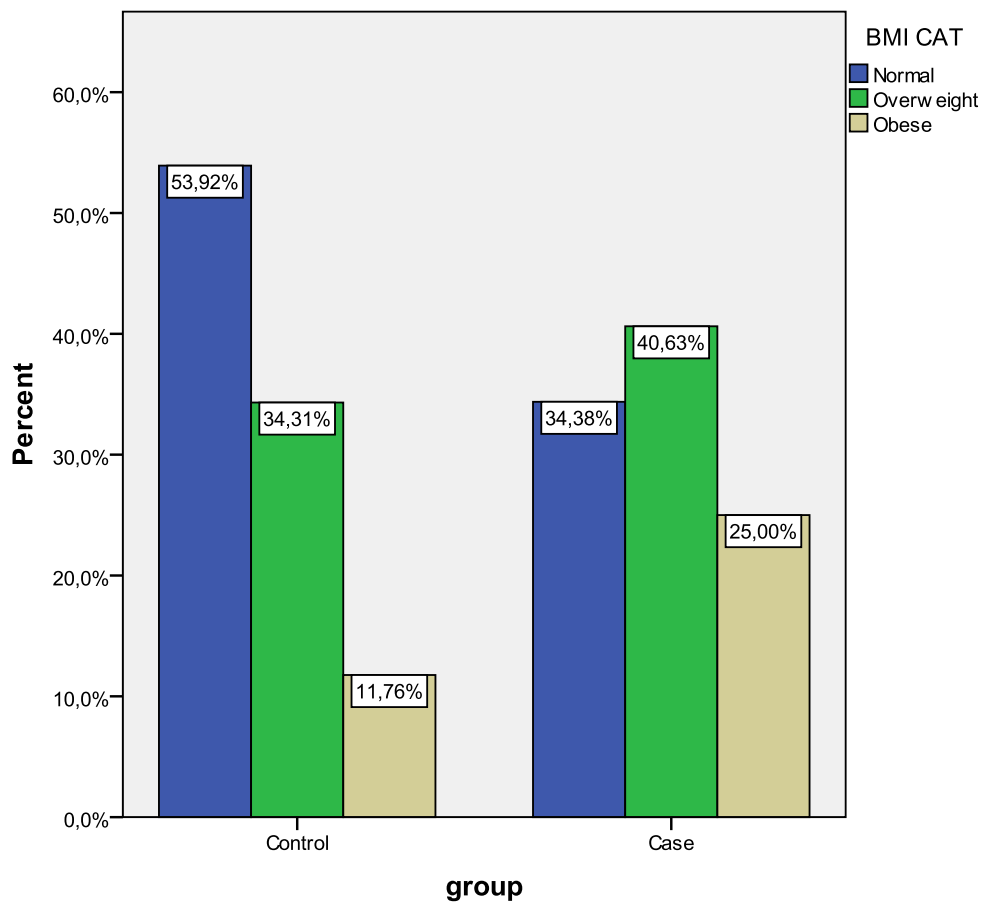
Εικ 1. Σύγκριση των φύλλων στις δύο ομάδες μελέτης ($p=0.243$)



Εικ 2. Σύγκριση της ηλικίας στις 2 ομάδες ($p=0.001$)



Εικ 3. Σύγκριση του ΔΜΣ στις 2 ομάδες ($p= 0.001$)



Εικ 4. Κατανομή των διάφορων κατηγοριών του ΔΜΣ στις 2 ομάδες

Πιν 2. Κατανομή των ασθενών των 2 ομάδων ανά κατηγορία βάρους και ηλικιακή ομάδα- Φυσιολογικό βάρος vs Παχύσαρκοι

Count

age category			BMI CAT		Total
			Normal	Obese	
<40 y	group	Case	9	5	14
		Control	18	0	18
	Total		27	5	32
40-49 y	group	Case	9	7	16
		Control	12	1	13
	Total		21	8	29
50-59 y	group	Case	10	5	15
		Control	12	6	18
	Total		22	11	33
60-69 y	group	Case	10	6	16
		Control	7	5	12
	Total		17	11	28
70-79 y	group	Case	5	9	14
		Control	4	0	4
	Total		9	9	18
>80 y	group	Case	1		1
	Total		1		1

Πιν 3. Κατανομή των ασθενών των 2 ομάδων ανά κατηγορία βάρους και ηλικιακή ομάδα- Φυσιολογικό βάρος vs Υπέρβαροι

age category			BMI CAT		Total
			Normal	Overweight	
<40 y	group	Case	9	5	14
		Control	18	10	28
		Total	27	15	42
40-49 y	group	Case	9	6	15
		Control	12	10	22
		Total	21	16	37
50-59 y	group	Case	10	8	18
		Control	12	7	19
		Total	22	15	37
60-69 y	group	Case	10	23	33
		Control	7	7	14
		Total	17	30	47
70-79 y	group	Case	5	9	14
		Control	4	0	4
		Total	9	9	18
>80 y	group	Case	1	1	2
		Control	0	1	1
		Total	1	2	3

2.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η προχωρημένη ηλικία συσχετίζεται με τη δραματική αύξηση των επεισοδίων φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης. Η συχνότητα της φλεβικής θρόμβωσης αυξάνει από 0.001% στη παιδική ηλικία στο περίπου 1% στους ηλικιωμένους ασθενείς [14]. Η μελέτη POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) αναφέρει ότι ο μέση ηλικία εμφάνισης ΕΦΘ είναι τα 60 έτη και είναι γενικά αποδεκτό ότι άνθρωποι κάτω των 40 ετών με επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης είναι πιθανόν να έχουν κάποιο θρομβοφιλικό παράγοντα [6].

Στις περισσότερες μελέτες η μέση ηλικία των ασθενών με ΕΦΘ ήταν μικρότερη από τη δική μας μελέτη [14,18,19,20,21]. Το γεγονός αυτό ίσως να οφείλεται στο ότι εμείς αποκλείσαμε, από τη μελέτη μας, ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ. Επιπρόσθετα η ΕΦΘ μπορεί να εμφανιστεί με ήπια ή ασυμπτωματική κλινική εικόνα, και πολλοί ασθενείς δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια.

Ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνει με την ηλικία [5,6,22]. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από έναν συνδυασμό παραγόντων όπως η ελαττωμένη κινητικότητα, ο μειωμένος μυϊκός τόνος, η αυξημένη νοσηρότητα και η επιδείνωση της κατάστασης του ίδιου του φλεβικού συστήματος. Η γήρανση προκαλεί αύξηση του ινωδογόνου και αυτό με τη σειρά του οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους, αύξηση του ιξώδους του πλάσματος και συσσώρευση των αιμοπεταλίων [23]. Ακόμα αυξάνετε η συγκέντρωση των παραγόντων FVIII, IX και άλλων πρωτεϊνών της πήξης χωρίς ανάλογη αύξηση των αντιπηκτικών παραγόντων [23]. Αυξάνεται η Ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) υποδηλώνοντας μια φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη δημιουργία θρόμβου στους ηλικιωμένους [23]. Παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και αύξηση του ανασταλτή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου (PAI-1) τα οποία οδηγούν στη καταστολή της ινωδολύσης [23]. Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι, όσο πιο ηλικιωμένος είναι ένας άνθρωπος τόσο λιγότερους επιβαρυντικούς παράγοντες χρειάζεται για να αναπτύξει θρόμβωση [5,6,22].

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, τα τελευταία χρόνια, στον δυτικό κόσμο έχει αυξηθεί δραματικά. Τουλάχιστον 250 εκατομμύρια άνθρωποι ή περίπου 7% του υπάρχοντος πληθυσμού είναι παχύσαρκοι. Ενώ διπλάσιος ή τριπλάσιος αριθμός ατόμων είναι υπέρβαροι. Τα 2/3 των ανδρών και το 50% των γυναικών στη Μεγάλη Βρετανία είναι είτε υπέρβαροι είτε παχύσαρκοι [24]. Την τελευταία δεκαετία, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, σχεδόν διπλασιάστηκε αγγίζοντας περίπου το 30% του γενικού πληθυσμού [25]. Σύμφωνα με στοιχεία της Eurostat, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα στον γενικό πληθυσμό βρίσκεται πλέον στα υψηλότερα επίπεδα μεταξύ των χωρών της Δυτικής Ευρώπης. Στους άνδρες άνω των 15 ετών φθάνει το 26%, που αποτελεί την υψηλότερη τιμή, ενώ στις γυναίκες το 18,2%, που είναι η δεύτερη υψηλότερη μεταξύ των γυναικών.

Η σοβαρή παχυσαρκία μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση θρόμβωσης, ιδιαίτερα όταν το σωματικό βάρος υπερβαίνει το 175% του ιδανικού βάρους [26]. Προδιαθέτει σε φλεβική στάση ενώ ταυτόχρονα σχετίζεται με πολλές διαταραχές στην αιμόσταση, προκαλώντας αύξηση των προθρομβωτικών παραγόντων και καταστολή της ινωδόλυσης, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τη θρόμβωση [27,28]. Επιπροσθέτως η παχυσαρκία θεωρείται ως μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που προάγει την θρόμβωση, είτε άμεσα προκαλώντας αύξηση των επιπέδων των IL-1, TNF α και CPR, είτε έμμεσα προκαλώντας οξειδωτικό stress [28]. Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ΕΦΘ έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες [6,15,29,30]. Στη μελέτη μας ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης ΕΦΘ αυξάνει στους παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικό βάρος. Η συσχέτιση παραμένει ισχυρή και μετά τη προσάρμοση της ηλικίας.

Παρόλο που αναγνωρίζουμε την παχυσαρκία ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ, η παρουσία ενός σημαντικού αριθμού παχύσαρκων ασθενών μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα μας. Τουλάχιστον, οι μισοί ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν υπέρβαροι, ενώ το 25% των ασθενών με ΕΦΘ ήταν παχύσαρκοι. Η κινητοποίηση υπέρβαρων και ηλικιωμένων ασθενών είναι δύσκολη και αυτό έχει επίδραση στην ικανότητα τους να διαλύουν θρόμβους. Η παχυσαρκία προδιαθέτει στη ανάπτυξη μεταθρομβωτικού συνδρόμου και φλεβικών ελκών των κάτω μελών [31].

Ένα άλλο μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι ασθενείς και μάρτυρες δεν διαχωρίστηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological), με αποτέλεσμα να συμμετείχαν ασθενείς με διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας φλεβικής νόσου [32]. Ο βαθμός βλάβης του φλεβικού τοιχώματος αποτελεί από μόνος του ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας για φλεβική θρόμβωση. Επιπλέον, δεν ελέγξαμε τους ασθενείς μας για πιθανή αντίσταση στην ινσουλίνη, παράγοντας που σχετίζεται με θρομβωτική προδιάθεση.

2.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διάφοροι παράγοντες σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΕΦΘ σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ΦΚ των κάτω μελών . Από αυτούς η παχυσαρκία και η ηλικία φαίνεται να έχουν ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για ΕΦΘ.

2.7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΜΠΟΜΠΕΣ

1. Callam MJ, Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994;81:167-73
2. Golledge J . Etiology and pathophysiology of varicose veins. In Labropoulos N ed: *Venous and lymphatic diseases* 18:237- 42
3. Leon L, Giannoukas A, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of Superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2005 ,29:10-17
4. Widmer LK, Stahelin HB, Nissen C, Da Silva A, Venen-Arterien- krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstatigen: Prospektiv epimiologische Untersuchung. *Basler studie I-III, Bern, Swizerland, Huber* 1981:1959-78
5. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J thromb Haemost* 2012;10:1004-11
6. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barreller MT, Chanut M et al: POST (Prospective Observations Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010; 218-24
7. Lutter KS, Rerr TM, Roedersheimer R, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991;100;42-46
8. Lofgren EP, Lofgren KA. The surgical treatment of superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1981; 90: 49-54
9. Ralrh G, De Palma. Superficial thrombophlebitis: Diagnosis and management. In SUBBISTON section 21 .The management of venous disorders 153: 2216-19
10. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence : the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-89
11. Vaya A, Mira Y, Ferrando F, Contreras M, Estelles A, Espana F, Corella D, Aznar J. Hyperlipidemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haem* 2002;118:255-59

12. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80
13. Oren E, Smith NL, Doggen CJM, Heckbert SR, Lemaitre RN. Body mass index and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haem* 2006;4:2273-75
14. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6
15. Decousus H, Epinat M, Guillot K et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 393-97
16. Zollinger RW, Williams RD, Briggs DO. Problems in the diagnosis and treatment of vein thrombosis. *Arch Surg* 1962;85:34-40
17. Palfreyman S, Michaels J. Indications for treatments of varicose veins. In Labropoulos N ed : *Venous and lymphatic diseases* 19:245- 56
18. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8
19. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, Finazzi G, Baudo F, Quintavalla R. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency , or activated protein C resistance. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol* .1999;19:1026-33
20. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripoli A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizzi B, Mannucci PM. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72: 352-8
21. Pabinger I, Kyrle PA, Heisteringer M, Eichinger S, Wittmann E, Lechner K. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 1994; 71: 441-5.
22. Galanaud JP, Genty C, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, G et al. Predictive factors for concurrent deep vein thrombosis and symptomatic

- venous thromboembolism recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011; 105:31-9
23. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 2002; 28:555-68
 24. House of Commons Health Committee. Obesity – third report of session 2003-2004. Volume 1, 27 (5) 2004
 25. Flegal K, Carroll M, Ogden C, Johnson C. Prevalence and trends in obesity among US adults. *JAMA* 2002; 288: 1723-7
 26. Porter JM, Moneta JL. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21:635-645
 27. Primrose JN, Davies JA, Prentice CRM, Hughes R, Johnston D. Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. *Thromb Haemost* 1992; 68: 396-9
 28. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:223- 33
 29. De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of the lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239–41
 30. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, Georgiev M, Errichi BM, Marinucci R, et al. Management of Superficial Vein Thrombosis and Thrombophlebitis: Status and Expert Opinion. Document. *Angiology* 2007; 58: 7S-15S
 31. Bradbury AW. Epidemiology and etiology of C 4-6 disease. *Phlebology* 2010; 25 Suppl 1:2-8
 32. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52

3. ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΙΡΣΟΥΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ, ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ, ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

3.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η επιπολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) αποτελεί μια κοινή και αμφιλεγόμενη κλινική οντότητα. Νεότερες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι πρέπει να θεωρείται ως μια μορφή θρομβοεμβολικής νόσου. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο επιπολασμός της θρομβοφιλίας και να εκτιμηθεί ο ρόλος του φύλλου, της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), σε ασθενείς με φλεβικούς κιρσούς (ΦΚ) των κάτω μελών και ΕΦΘ.

Υλικό- Μέθοδος: 230 ασθενείς με ΦΚ, υποβλήθηκαν σε έλεγχο θρομβοφιλίας συμπεριλαμβανομένου μεταλλάξεων των παραγόντων, V Leiden, προθρομβίνης G20210A, Μεθυλενετετραυδροφυλικής ρεδουκτάσης και Ανασταλτή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου, ελλείψεων των Πρωτεϊνών C, S, Αντιθρομβίνης III και πλασμινογόνου, επιπέδων των A_2 -Αντιπλασμίνης, Αντίστασης στη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και Αντιπηκτικό του Λύκου. 128 ασθενείς είχαν πρόσφατο επεισόδιο ΕΦΘ, ενώ οι υπόλοιποι 102, ήταν ελεύθεροι από κάθε θρομβωτικό επεισόδιο (ομάδα ελέγχου). Οι εξετάσεις διενεργήθηκαν τουλάχιστον 3 μήνες μετά το θρομβωτικό επεισόδιο ώστε να διασφαλιστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Σύμφωνα με την Κλινική- Αιτιολογική- Ανατομική- Παθοφυσιολογική (Clinical- Etiology- Anatomy- Pathophysiology, CEAP) ταξινόμηση οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 υποομάδες: Ασθενείς με ήπια νόσο ($C_{2,3}$) και ασθενείς με σοβαρή νόσο ($C_{4,5,6}$). Αξιολογήθηκε επίσης, η ηλικία, το φύλλο και ο ΔΜΣ των ασθενών.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα των θρομβοφιλικών παραγόντων ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ήπια νόσο και ΕΦΘ ($p=0.002$). Στην ομάδα C_{2,3}, η ΕΦΘ σχετίστηκε με την έλλειψη στη πρωτεΐνη C ($p=0.018$), τη παχυσαρκία ($p<0.001$), το ανδρικό φύλλο ($p=0.047$) και την ηλικία ($p<0.001$). Δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς με σοβαρή νόσο.

Συμπεράσματα: Η ηλικία, το ανδρικό φύλλο, η παχυσαρκία και η έλλειψη της πρωτεΐνης C είναι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΕΦΘ σε ασθενείς με ήπια νόσο (C_{2,3}).

3.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ

Η επιπολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) των κάτω μελών είναι μια κοινή νόσος και στο παρελθόν θεωρούνταν ως μια καλοήθης κατάσταση, χωρίς κλινική σημασία [1,2]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η ΕΦΘ αποτελεί μια δυνητικά επικίνδυνη οντότητα που μπορεί να οδηγήσει σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) ή/και πνευμονική εμβολή (ΠΕ), σε ποσοστά που κυμαίνονται από 6% έως 53%, και 0% έως 10%, αντίστοιχα [1,2,3,4].

Η συσχέτιση της ΕΦΘ με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΕΝ) υποδεικνύει κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Επιπρόσθετα, μια σειρά κοινών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η κακοήθεια, η χρήση οιστρογόνων, η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και οι αυτοάνοσες παθήσεις υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία [5]. Οι ανωμαλίες στους μηχανισμούς ενεργοποίησης και αναστολής της φυσιολογικής αιμόστασης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ, ωστόσο είναι ασαφές κατά πόσο αποτελούν και παράγοντες κινδύνου για την ΕΦΘ. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των διαταραχών είναι μικρή και δεν συνιστάται ο προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος (screening) [6,7]. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει πως η θρομβοφιλία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ασθενείς με θρόμβωση της μείζονος σαφηνής φλέβας (ΜΣΦ) [8,9,10,11]. Επί απουσία κισμών, αυτοάνοσων νοσημάτων και κακοήθειας η πιθανότητα εμφάνισης ΕΦΘ σε σχέση με μετάλλαξη στο παράγοντα V – Leiden είναι έξι φορές πιο συχνή, τέσσερις φορές για το παράγοντα II, και δεκατρείς φορές πιο συχνή για την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και S [12]. Παρά την τεκμηριωμένη ύπαρξη της συσχέτισης αυτής, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες, που να αξιολογούν τη συχνότητα αυτών των διαταραχών, σε διαφορετικές ομάδες ασθενών με ΕΦΘ και ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΦΚ των κάτω μελών.

Υποθέσαμε ότι, αφού όλοι οι ασθενείς με ΦΚ έχουν φλεβική στάση και βλάβη στο τοίχωμα της φλέβας, κάποιος επιπρόσθετος παράγοντας θα πρέπει να επιδρά συμπληρωματικά, ώστε να εξηγήσει γιατί κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν ΕΦΘ, ενώ κάποιοι άλλοι, όχι. Ο αντικειμενικός σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η

αξιολόγηση διαφόρων παραγόντων κινδύνου, να διερευνηθεί ο επιπολασμός της θρομβοφιλίας και να εκτιμηθεί ο ρόλος του φύλλου, της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), σε ασθενείς με ΦΚ και ΕΦΘ.

3.3 ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός Μελέτης

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν όλοι οι ασθενείς με ΕΦΘ, οι οποίοι εξετάστηκαν προοπτικά στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ Φεβρουαρίου 2009 και Ιουνίου 2012. Ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως κακοήθεια, σηψαιμία, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμό, παρατεταμένη ακινητοποίηση, αυτοάνοση πάθηση, εγκυμοσύνη, υπό ορμονοθεραπεία, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με ιστορικό ΕΒΦΘ ή ΠΕ εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Η ομάδα ελέγχου συνίστατο από ασθενείς με ΦΚ, χωρίς προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης, που προσήλθαν κατά το ίδιο χρονικό διάστημα για εξέταση στην Αγγειοχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Έμπειρος ιατρός πήρε πλήρες ιατρικό ιστορικό και εξέτασε όλους τους ασθενείς. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετασχόντων στη μελέτη καταγράφηκαν σε μηχανογραφημένες βάσεις δεδομένων. Τα στοιχεία που ελήφθησαν από κάθε ασθενή περιλάμβαναν το φύλλο, την ηλικία, το ΔΜΣ (Kg/m^2), την ύπαρξη άλλων συνοδών παθήσεων όπως αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη στεφανιαία νόσο, τη δυσλιπιδαιμία και το ιστορικό λήψης στατίνων και το ιστορικό καπνίσματος. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε έλεγχο της νεφρικής και ηπατικής τους λειτουργίας.

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) των φλεβών των κάτω μελών, ενώ ακόμη έγινε διαχωρισμός των ασθενών σύμφωνα με την Κλινική- Αιτιολογική- Ανατομική- Παθοφυσιολογική (Clinical- Etiology- Anatomy- Pathophysiology, CEAP) ταξινόμηση για τη χρόνια φλεβική νόσο [13].

Σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση, το έγχρωμο υπερηχογράφημα και τη CEAP ταξινόμηση οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες:

- Ασθενείς με ΕΦΘ, ΦΚ και ήπια φλεβική νόσο, (C_{2,3})
- Ασθενείς με ΕΦΘ, ΦΚ και σοβαρή φλεβική νόσο (C_{4,5,6})
- Ασθενείς χωρίς ΕΦΘ με ΦΚ και ήπια φλεβική νόσο, (C_{2,3}) και
- Ασθενείς χωρίς ΕΦΘ με ΦΚ και σοβαρή φλεβική νόσο (C_{4,5,6})

Clinical- Etiology- Anatomy- Pathophysiology, CEAP) ταξινόμηση για τη χρόνια φλεβική νόσο

Η ταξινόμηση κατά CEAP συμβάλλει στην επιστημονική προσέγγιση της κλινικής περιγραφής και διάγνωσης των φλεβικών διαταραχών. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών έγινε σύμφωνα με τη κλινική εικόνα (C)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

C0- Μη ορατά ή ψηλαφητά σημεία φλεβικής νόσου

C1- Ευρυαγγείες (διάμετρος > 0.1mm και < 1mm) και δικτυωτές φλέβες (>1mm και <3mm)

C2- Κιρσοί (διάμετρος >3mm)

C3- Οίδημα

C4- Δερματικές αλλοιώσεις λόγω φλεβικής νόσου

C4a- Μελάγχρωση και φλεβικό έκζεμα

C4b- Λιποδερματοσκλήρυνση και λευκή ατροφία

C5- Επουλωμένο φλεβικό έλκος

C6- Ενεργό φλεβικό έλκος

Έγχρωμο Υπερηχογράφημα των Φλεβών των Κάτω Μελών

Έγχρωμο υπερηχογράφημα φλεβών διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης από έμπειρο ιατρό. Για τη εξέταση χρησιμοποιήθηκε ένα φορητό μηχάνημα

υπερήχων (LOGICBOOK GE HEALTHCARE) με επίπεδο ηχοβολία 8-12 MHz και κυρτό ηχοβολία 4-6 MHz. Παράμετροι της συσκευής (βάθος, εστίασης, ισχύς, κλίμακα του γκρί, φίλτρα) προσαρμόστηκαν για την απόκτηση της βέλτιστης ποιότητας εικόνας. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια και όρθια θέση. Ως ΕΦΘ ορίστηκε όταν μια επιπολής φλέβα ήταν ασυμπίεστη κατά την πίεση του ηχοβολία. Με το Triplex έγινε η εκτίμηση της έκτασης του θρόμβου, εξαιρέθηκε η παρουσία θρόμβου στις εν τω βάθει φλέβες, και ορίστηκε η ανεπάρκεια του επιπολής ή/και του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου.

Εξετάστηκαν η κάτω κοίλη φλέβα, οι λαγόνιες φλέβες, η σαφηνομηριαία συμβολή, οι κοινές μηριαίες, οι εν τω βάθει μηριαίες, οι μηριαίες, οι ιγνυακές και οι κνημιαίες φλέβες. Στο τέλος της θεραπείας των ασθενείς με ΕΦΘ, διενεργούνταν επαναληπτικό Triplex φλεβών για να αποκλειστεί η ύπαρξη υπολειμματικού θρόμβου.

Δείκτης Μάζας Σώματος

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας γίνεται μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Ο ΔΜΣ προσδιορίζεται από το κλάσμα του βάρους σε κιλά δια το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα

$$\Delta\text{Μ}\Sigma: \text{βάρους (Kg)} / \text{ύψους (m}^2\text{)}$$

Οι ασθενείς σύμφωνα με το ΔΜΣ κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 υποομάδες:

- ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος ($18.5 < \Delta\text{Μ}\Sigma < 24.9 \text{ Kg /m}^2$)
- υπέρβαροι ($25 < \Delta\text{Μ}\Sigma < 29.9 \text{ Kg /m}^2$)
- παχύσαρκοι ($\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ Kg /m}^2$)

Έλεγχος Θρομβοφιλίας

Η εξέταση των ασθενών με ΕΦΘ διενεργήθηκε τουλάχιστον 3 μήνες μετά το θρομβωτικό επεισόδιο ή το τέλος της αντιπηκτικής αγωγής ώστε να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Προσδιορίστηκαν οι γενετικές μεταλλάξεις των παραγόντων V Leiden G1691A (FV Leiden), προθρομβίνης G20210A (FII), ανασταλή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου 5G/4G (PAI-1) και δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου της Μεθυλενετετραυδροφυλικής ρεδοκτάσης C677T και A1298C (MTHFR). Οι υπόλοιποι θρομβοφιλικό παράγοντες που εξετάστηκαν αποτελούνταν από τις ελλείψεις των πρωτεϊνών C₃S, αντιθρομβίνης (AT III), πλασμινογόνου (Plg), και τα επίπεδα των A₂ Αντιπλασμίνης (A₂ Apl), αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR) και αντιπηκτικό του Λύκου (LA).

Συλλογή δειγμάτων αίματος

Τα δείγματα αίματος συλλέχτηκαν με φλεβοκέντηση.

- 1) Για το γενετικό προσδιορισμό των μεταλλάξεων των παραγόντων το αίμα συλλέχθηκε σε 2 σωληνάρια που περιείχαν EDTA. Για την εξαγωγή του DNA χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο απομόνωσης από περιφερικό αίμα όπως αναφέρεται παραπάνω.
- 2) Για τον προσδιορισμό των παραγόντων πήξης, PC, PS, AT, Plg, A₂Ap, aPCR και LA το αίμα συλλέχθηκε σε σωληνάρια με κιτρικό νάτριο (9:1) και προσκομίστηκε στο εργαστήριο σε περιβάλλον 4⁰C (λιωμένος πάγος). Το πλάσμα αποχωρίστηκε με φυγοκέντρηση (2 φορές σε 3000g για 15 λεπτά) στη πρώτη ώρα. Έπειτα φυλάχθηκε στους -30⁰C μέχρι την ανάλυση (<2 μήνες).

Ανάλυση δειγμάτων

- 1) Οι γενετικές μεταλλάξεις και οι διάφοροι πολυμορφισμοί τους προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της ενζυμικής αναπαραγωγής του DNA γνωστή ως αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Οι παραπάνω εξετάσεις εκτελέστηκαν στο εργαστήριο μοριακής βιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
- 2) Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας των PC, PS, AT III, Plg, A₂Apl, aPCR και LA έγινε με θολοσιμετρική μέθοδο χρησιμοποιώντας αυτόματο αναλυτή Instrumentation Laboratory (ACL TOP Family) και kit της εταιρίας IL (Πιν 1), σύμφωνα

με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Για τον προσδιορισμό της ανόσοδραστικότητας των παραπάνω παραγόντων, όπως και των PT, aPPT, ινωδογόνου, και d-dimers χρησιμοποιήθηκε αυτόματος αναλυτής IL (ACL TOP Family) και kit της εταιρίας IL, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η διάγνωση της έλλειψη της PS βασίστηκε στον προσδιορισμό των επιπέδων της ελεύθερης PS, δεδομένου ότι μόνο αυτή εμφανίζει αντιπηκτική ικανότητα. Η τελική συγκέντρωση των παραγόντων στο πλάσμα αποδόθηκε επί της εκατό (%). Οι παραπάνω εξετάσεις διενεργήθηκαν στο αιματολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS version 18.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL. Για συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Οι αναλογίες πιθανοτήτων (odds ratio) εκτιμήθηκαν με διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval- CI: 95%). Οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές σε επίπεδο σημαντικότητας 0.25 συμπεριλήφθηκαν σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Οι αλληλοεπιδράσεις όλων των σημαντικών παραγόντων, εξετάστηκαν στη συνέχεια σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.10$. Όλοι οι παράγοντες που συμπεριλήφθησαν στο τελικό μοντέλο είχαν επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$.

3.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 240 ασθενείς. Δέκα ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω επέκτασης του θρόμβου στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα. Η ομάδα με την ΕΦΘ αποτελούνταν από 128 ασθενείς, ενώ η ομάδα ελέγχου από 102 ασθενείς.

Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι ασθενείς με ΕΦΘ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα 41% των ασθενών με ΕΦΘ ήταν υπέρβαροι

($25 < \Delta\text{ΜΣ} < 29.9 \text{Kg/m}^2$), και 25% παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{Kg/m}^2$), ενώ στην ομάδα ελέγχου οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ήταν 34% και 12% αντίστοιχα.

Στο πίνακα 2 παρουσιάζεται μια προκαταρκτική ανάλυση του πληθυσμού της μελέτης. Σύμφωνα με τη δοκιμασία Person χ^2 ασθενείς μεγαλύτεροι των 45 ετών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΦΘ κατά 2.2 φορές περισσότερο σε σχέση με νεότερους (OR 2.28, $p = 0.004$, 95% CI: 1.29-4.01), ενώ το φύλλο και το κάπνισμα δεν αποτελούσαν σημαντικοί παράγοντες.

Η κύρια εντόπιση του θρόμβου στις δύο ομάδες με την ΕΦΘ αναφέρεται στον πίνακα 3. Σε ορισμένους ασθενείς ο θρόμβος επεκτεινόταν σε περισσότερες από μία επιπολής φλέβες, ενώ στο 45% των ασθενών η θρόμβωση περιοριζόταν σε ΦΚ. Μεταξύ των ασθενών με σοβαρή φλεβική νόσο (C_{4,5,6}), ενεργό φλεβικό έλκος ήταν παρών σε 5/7 ασθενείς με ΕΦΘ και 2/11 ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Πιν 1. Κύρια χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης

	Ασθενείς με ΕΦΘ n (%)		Ομάδα ελέγχου n (%)	
	Ήπια Νόσος	Σοβαρή Νόσος	Ήπια Νόσος	Σοβαρή Νόσος
No	121	7	91	11
Γυναίκες	80 (66%)	5 (71%)	69 (75%)	6 (54%)
Ηλικία (μέση), (min-max)	56 (23- 87)	55 (34- 78)	48 (20-80)	55 (29-68)
Ηλικία > 70 έτη	24(20%)	1(14%)	7 (8%)	0
ΔΜΣ(μέση), (min-max)	27.2 (20.1- 46.9)	28.1 (23.2- 42.1)	25.3 (18.8-36)	25.5 (20-3.6)
ΔΜΣ > 30 Kg/m²	31 (25%)	1 (14%)	9 (10%)	3 (27%)

No: Αριθμός ασθενών, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

Πιν 2. Σύγκριση του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με την ηλικία, το φύλλο και το κάπνισμα

		Ομάδα ΕΦΘ	Ομάδα ελέγχου	p- value	OR	95%CI
Ηλικία	>45 έτη	97	59	0.004	2.28	1.29-4.01
	< 45 έτη	31	43			
Φύλλο	Άνδρες	43	27	0.243	1.41	0.79-2.49
	Γυναίκες	85	75			
Κάπνισμα	Ναι	40	26	0.337	1.33	0.74-2.38
	Όχι	88	76			

Πιν 3. Κύρια εντόπιση του θρομβωτικού επεισοδίου

	Ομάδα με ΕΘ n (%)	
	Ήπια Νόσος	Σοβαρή Νόσος
Νο	121	7
Θρόμβωση της ΜΣΦ	59 (49%)	2 (24%)
Θρόμβωση της ΕΣΦ	3 (2%)	0
Θρόμβωση σε άλλη μεγάλη επιπολής φλέβα	5 (4%)	1 (14%)

Νο: Αριθμός Ασθενών, ΜΣΦ: Μείζονα Σαφηνή φλέβα, ΕΣΦ: Ελλάσσονα Σαφηνή Φλέβα

Αποτελέσματα των εξετάσεων θρομβοφιλίας

Τα αποτελέσματα των θρομβοφιλικών παραγόντων που εξετάσαμε παρουσιάζονται στο πίνακα 4. Στους ασθενείς με ΦΚ και ήπια φλεβική νόσο (C_{2,3}), θετικός θρομβοφιλικός παράγοντας ανευρέθει στο 75% των ασθενών με ΕΦΘ και στο 55% των ασθενών της ομάδας ελέγχου, ενώ στους ασθενείς με ΦΚ και σοβαρή φλεβική νόσο (C_{4,5,6}), θετικός παράγοντας ανευρέθει στο 100% και 63% των ασθενών, αντίστοιχα. Η παρουσία πολλαπλών θρομβοφιλικών παραγόντων, στους ασθενείς με C₂ και C₃, ήταν 36% στην ομάδα με την ΕΦΘ και 17% στην ομάδα ελέγχου, ενώ στους ασθενείς με C₄ έως C₆ νόσο, 43% στην ομάδα με την ΕΦΘ και 27% στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα (Εικ 1). Τριάντα δύο από τους ασθενείς με ΕΦΘ και πολλαπλούς θρομβοφιλικούς δείκτες, είχαν προηγούμενο ιστορικό ΕΦΘ. Μεταξύ των ασθενών με ενεργό φλεβικό έλκος, οι 3 από τους 5 ασθενείς με ΕΦΘ και ο 1 από τους 2 ασθενείς χωρίς ΕΦΘ είχαν πολλαπλούς θρομβοφιλικούς δείκτες.

Γονιδιακές μεταλλάξεις είχαν το 64% των ασθενών με ΕΦΘ και ήπια φλεβική νόσο, το 42% των ασθενών με ΕΦΘ και σοβαρή νόσο και το 45% και 81% των ασθενών των ομάδων ελέγχου με ήπια και σοβαρή νόσο, αντίστοιχα. Η aPCR στο 90% (9/10) των ασθενών οφείλονταν στο παράγοντα FV Leiden. Οι συχνότητες των ετεροζυγοτών της MTHFR για τους πολυμορφισμούς 677T και 1298C, όπως και του PAI-1 5G μεταλλάξεων παρουσιάζονται στο πίνακα 5. Η διαφορετική κατανομή αυτών των μεταλλάξεων ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες. Οι μισοί ασθενείς με ΕΦΘ και παράγοντα FV Leiden είχαν επιπλέον θρομβοφιλικούς δείκτες όπως αναφέρονται παρακάτω: 2 ασθενείς ήταν ομοζυγώτες στη MTHFR677TT και 2 ήταν ομοζυγώτες στη MTHFR 1298CC. Κανένας ασθενής από τις ομάδες ελέγχου δεν είχε παρόμοιους συνδυασμούς.

Στους ασθενείς με ήπια φλεβική νόσο η παρουσία τουλάχιστον ενός θρομβοφιλικού παράγοντα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με την ΕΦΘ, από ότι στη ομάδα ελέγχου ($p= 0.002$). Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο (Εικ 2). Η πολλαπλή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης

για την ομάδα των ασθενών C_{2,3}, έδειξε ότι ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ανάπτυξης ΕΦΘ αυξάνεται κατά 5 φορές στους ασθενείς με έλλειψη της πρωτεΐνη C (OR 5.07, p=0.018, 95% CI: 1.32- 19.42), 5.5 φορές για τους παχύσαρκους (OR 5.5, p<0.0001, 95% CI: 2.16-13.99), 2 φορές για τους άνδρες ασθενείς (OR 2.02, p=0.047, 95% CI: 1.01-4.02), και 4 φορές για ασθενείς μεγαλύτεροι από 70 έτη (OR 4.11, p<0.001, 95% CI: 2.06- 8.18). Δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς με σοβαρή νόσο C_{4,5,6}.

	PC	PS	AT	Plg	A ₂ - Apl	APCR	LAC	F V Leiden	FII Προθρομβίνη	MTHFR [†] 677TT	MTHFR [†] 1298CC	PAI-1 [†] 4G/4G
Ασθενείς με ΕΦΘ												
C _{2,3}	3(2%)	17(11%) ^{††}	26(16%)	9(6%)	4(2%)	6(4%)	14(9%)	6(4%)	13(9%)	19(12%)	14(9%)	26(16%)
C ₄	0	0	1(25%)	0	0	1(25%)	0	1(25%)	0	1(25%)	0	0
C _{5,6}	0	2(22%)	2(22%)	0	0	2(22%)	1(11%)	1(11%)	0	0	0	1(11%)
Ασθενείς χωρίς ΕΦΘ												
C _{2,3}	0	3(4%) ^{††}	14(21%)	6(9%)	0	0	6(9%)	0	2(3%)	9(13%)	10(14%)	18(27%)
C ₄	0	0	0	0	0	1(10%)	3(30%)	1(10%)	1(10%)	0	2(20%)	2(20%)
C _{5,6}	0	0	0	0	0	0	1(25%)	0	1(25%)	1(25%)	0	1(25%)

Πιν 4. Τα αποτελέσματα των θρομβοφιλικών παραγόντων σε όλους τους ασθενείς

PC: έλλειψη της πρωτεΐνης C; PS: έλλειψη της πρωτεΐνης S; AT: έλλειψη αντιθρομβίνης; Plg: έλλειψη πλασμινογόνου; A₂-Apl: α₂- αντιπλασμίνη; APCR: αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνης C; LAC: αντιπηκτικό του Λύκου; MTHFR: Μεθυλενετετραυδροφυλική ρεδοκτάση ; PAI-1 Ανασταλτής του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου

†Μόνο Ομοζυγώτες

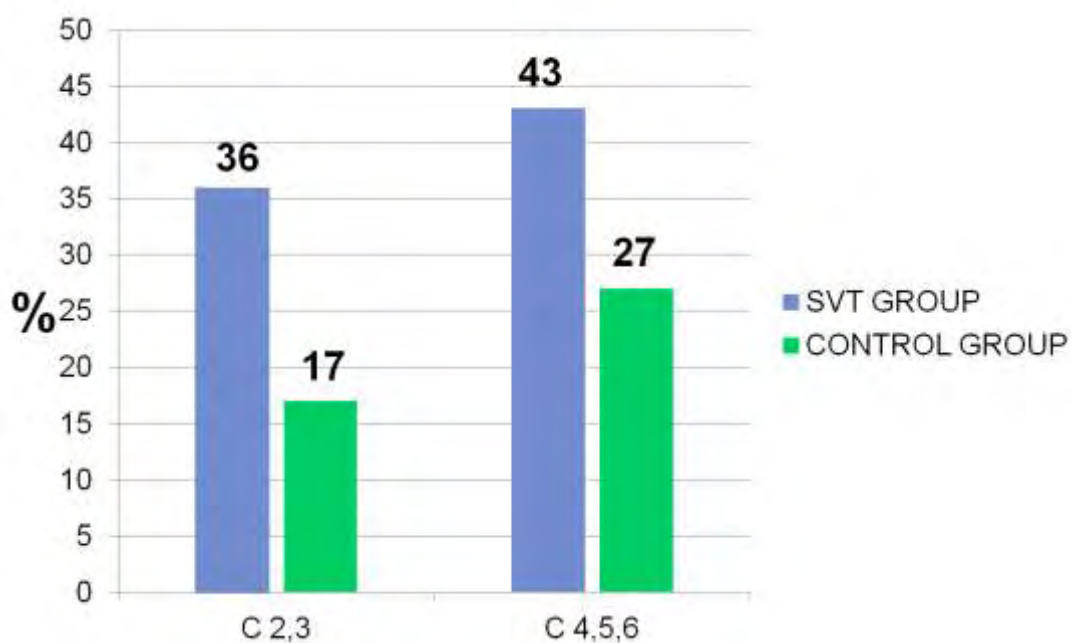
†† p= 0.018

Πιν 5 : Η διαφορετική κατανομή των ετεροζυγοτών μεταλλάξεων των γονιδίων MTHFR και PAI-1

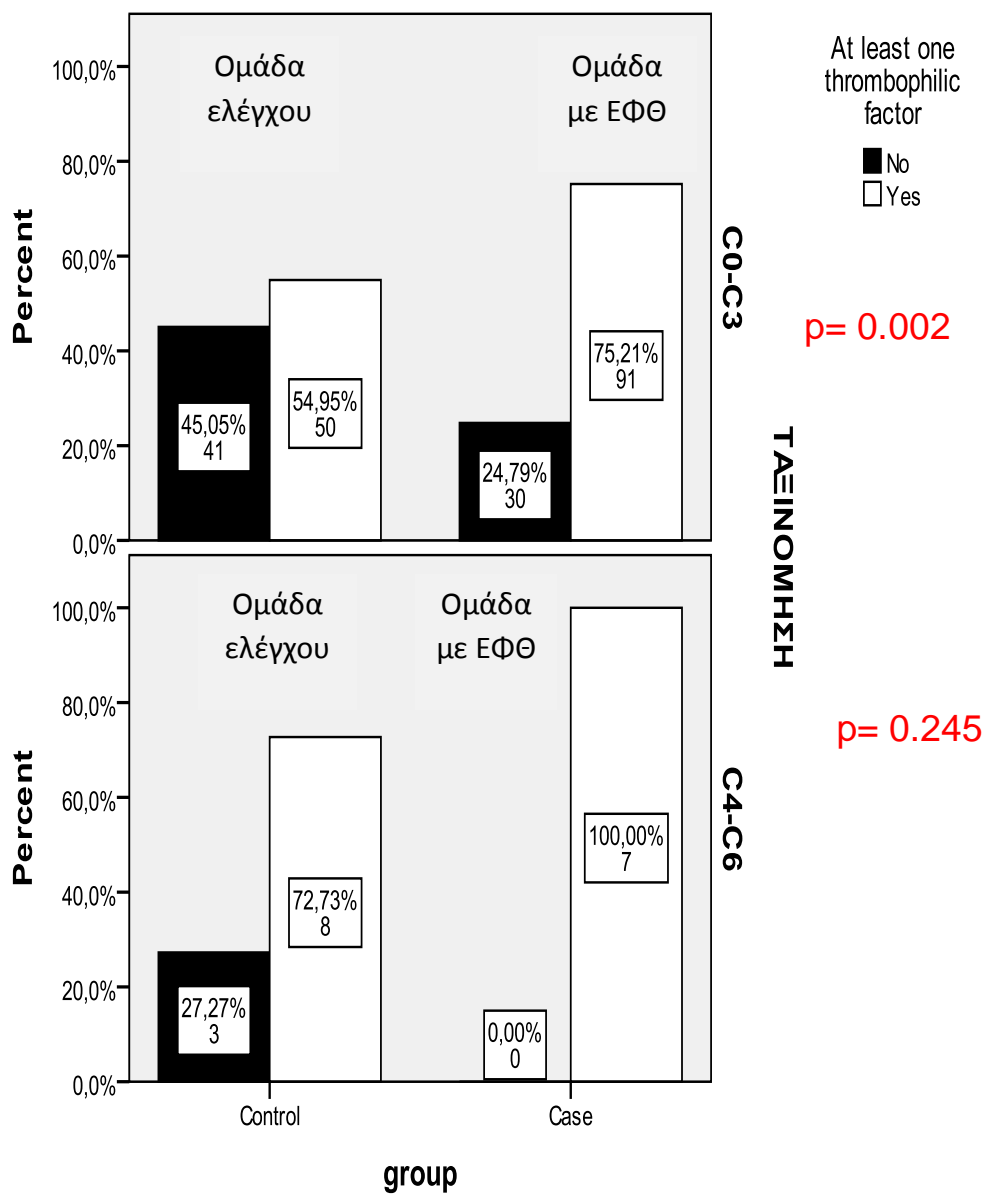
	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	PAI-1 4G/5G
Ομάδα με ΕΦΘ			
C_{2,3}	63(53%)	52(48%)	60 (52%)
C₄	1(1%)	1(1%)	1(1%)
C_{5,6}	3(3%)	2(2%)	2(2%)
Ομάδα χωρίς ΕΦΘ			
C_{2,3}	43(37%)	47(43%)	46(40%)
C₄	6 (5%)	5(5%)	5(4%)
C_{5,6}	1(1%)	1(1%)	1(1%)

MTHFR: Μεθυλενετετραυδροφυλλική ρεδοκτάση, PAI-1: Ανασταλτής του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου

Εικ 1. Η συχνότητα πολλαπλών θρομβοφιλικών παραγόντων στο πληθυσμό της μελέτης



Εικ 2. Η συχνότητα τουλάχιστον ενός θρομβοφιλικού παράγοντα στις ομάδες των ασθενών



3.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυσική ιστορία και η αντιμετώπιση της ΕΦΘ παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενη. Συνήθως εμφανίζεται σε παχύσαρκες, μεσήλικες γυναίκες με ιστορικό ΦΚ [2,3,4,14]. Συναντάται δύο φορές πιο συχνά από την ΕΒΦΘ και τη ΠΕ, ενώ πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι πρέπει να θεωρείται ως μια μορφή ΦΘΕΝ [14,15,16,17].

Ως θρομβοφιλία ορίζεται η νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες θρομβώσεις στο επιπολής ή στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο, καθώς επίσης και στο ανάλογο αρτηριακό, ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκάλεσε ή την ηλικία των ατόμων. Διακρίνεται σε επίκτητη ή συγγενή και χαρακτηρίζεται από διαταραχές σε έναν ή περισσότερους παράγοντες της αιμόστασης ή της ινωδόλυσης [18]. Πρώτος ο Egeberg περιέγραψε το 1965, την πρόκληση ΕΒΦΘ λόγω έλλειψης ΑΤ [19]. Τις επόμενες δεκαετίες περιγράφηκαν και άλλοι θρομβοφιλικό παράγοντες σε ασθενείς με ΦΘΕΝ [20,21,22,23]. Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τη σχέση μεταξύ της ΕΦΘ και της θρομβοφιλίας, εκτιμάτε ότι όταν η ΕΦΘ εμφανίζεται σε ασθενείς με ΦΚ, αποτελεί επιπλοκή της φλεβικής νόσου και δεν συνιστάται προληπτικός έλεγχος για την ανεύρεση θρομβοφιλικών διαταραχών [1,18,24]. Ωστόσο, ενώ οι ΦΚ είναι μια κοινή νόσος, παραμένει άγνωστο γιατί κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν ΕΦΘ, ενώ άλλοι όχι.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει τη συσχέτιση της θρομβοφιλίας σε ασθενείς με ΦΚ και που η ΕΦΘ αποτελεί τη μοναδική μορφή θρόμβωσης. Οι ασθενείς, επιπροσθέτως, κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τη κλινική τους εικόνα, βασισμένη στην CEAP ταξινόμηση για τη χρόνια φλεβική νόσο. Στη μελέτη μας, η συνολική συχνότητα των θρομβοφιλικών παραγόντων, ήταν μεγαλύτερη και στις δύο ομάδες των ασθενών με ΕΦΘ σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Στους ασθενείς με ήπια φλεβική νόσο C_{2,3}, μόνο η έλλειψη της πρωτεΐνης C ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ στους ασθενείς με σοβαρή νόσο C_{4,5,6}, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση. Παρόλο που η βλάβη του φλεβικού τοιχώματος και η στάση του αίματος είναι παράγοντες που προδιαθέτουν σε θρόμβωση στους ασθενείς με ΦΚ, η υπερπηκτικότητα αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα μεταξύ αυτών των

ασθενών. Το εύρημα αυτό, μπορεί να έχει δυνητικές επιπτώσεις στη διαχείριση αυτών των ασθενών. Αναγνωρίζοντας ασθενείς με ΕΦΘ που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ, θα μπορούσε να δικαιολογηθεί η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με φλεβικά έλκη έχουν πιο συχνά θρομβοφιλία [25,26,27]. Στη δική μας έρευνα, όλοι οι ασθενείς με σοβαρή φλεβική νόσο και ΕΦΘ είχαν τουλάχιστον έναν θρομβοφιλικό παράγοντα. Περίπου οι μισοί των ασθενών με ΕΦΘ και το 1/3 των ασθενών των ομάδων ελέγχου με σοβαρή νόσο είχαν παραπάνω από μια θρομβοφιλική διαταραχή. Επιπρόσθετα όλοι οι ασθενείς με ΕΦΘ και πολλαπλούς θρομβοφιλικούς παράγοντες αναφέρουν προηγούμενο επεισόδιο ΕΦΘ. Το είδος της διαταραχής μπορεί να μην αποτελεί σημαντικό παράγοντα αλλά πολλές διαταραχές μαζί θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ και τη δημιουργία φλεβικών ελκών [10,11].

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν υψηλό επιπολασμό των γενετικών μεταλλάξεων, κυρίως για τη MTHFR ακολουθούμενη από τη μετάλλαξη στον PAI-1, σε όλους τους ασθενείς με ΕΦΘ. Ο πιο συχνός πολυμορφισμός της MTHFR ήταν ο C677T. Οι ετεροζυγοτίες των μεταλλάξεων MTHFR και PAI-1, δεν θεωρήθηκαν παθολογικές αφότου συναντώνται στο 30% των φυσιολογικών ατόμων [28]. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρουν τη συχνή παρουσία, σε ασθενείς με ΕΦΘ χωρίς ΦΚ, των παραγόντων FV Leiden, F II, και MTHFR [8,10,12,29]. Μόνο ο Williams και οι συνεργάτες του αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην MTHFR C677T μετάλλαξη και στην ανάπτυξη της ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ [30]. Σε άλλη έρευνα αναφέρετε ότι η συχνότητα αυτών των παραγόντων είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦΘ και επέκταση του θρόμβου στο εν τω βάθει δίκτυο, ανεξαρτήτου εάν οι ασθενείς είχαν ΦΚ [10]. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ακόμα αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ σε ασθενείς που φέρουν τον συνδυασμό του FV Leiden με την ομοζυγωτία MTHFR C677T, ωστόσο η δική μας μελέτη δεν ανέδειξε τέτοια συσχέτιση [31,32,33].

Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι ΦΚ συναντώνται πιο συχνά στις γυναίκες και ο επιπολασμός της ΕΦΘ κυμαίνεται από 55 έως 70% [1,2,3,4,5]. Ωστόσο αυτές οι μελέτες συμπεριλαμβάνουν και έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που λαμβάνουν

αντισυλληπτικά ή ορμόνες υπερεκτιμώντας έτσι τη συσχέτιση του γυναικείου φύλλου με την ΕΦΘ. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, στη δική μας έρευνα οι άνδρες με ήπια φλεβική νόσο είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΦΘ κάτι που συναρμόζεται με άλλες μελέτες [34,35]. Επιπλέον άλλες μελέτες αναφέρουν ότι το ανδρικό φύλλο αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητος παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ [4,14].

Η ηλικία και η παχυσαρκία αποτελούν επίσης σημαντικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕΝ. Στη βιβλιογραφία η μέση ηλικία ανάπτυξης ΕΦΘ είναι περίπου τα 60 έτη [2,3,4,5,36]. Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με αύξηση των πρωτεϊνών της πήξης χωρίς ανάλογη αύξηση των αντιπηκτικών παραγόντων [37]. Παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και μεταβολές στο φλεβικό τοίχωμα που επίσης συμβάλουν στη θρόμβωση [37].

Η παχυσαρκία προάγει τη θρόμβωση προκαλώντας αύξηση των προθρομβωτικών παραγόντων και καταστολή της ινωδολύσης [8,38,39,40]. Η παχυσαρκία είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για τη ανάπτυξη θρόμβωσης μέσω της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης που προκαλεί με τη σειρά της, φλεβική υπέρταση των κάτω μελών [41]. Στη δική μας έρευνα, η παχυσαρκία και η προχωρημένη ηλικία ήταν σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη ΕΦΘ στην ομάδα των ασθενών με την ήπια νόσο αλλά όχι στην ομάδα ασθενών με σοβαρή νόσο. Κάποιες μελέτες αναφέρουν συσχέτιση της ΦΘΕΝ με το κάπνισμα, ωστόσο στη δική μας μελέτη δεν βρέθηκε παρόμοια σχέση [42].

Ένα μειονέκτημα της μελέτης μας είναι η διαφορά του μεγέθους δείγματος των ομάδων. Οι περισσότεροι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη είχαν ήπια φλεβική νόσο (C_{2,3}). Συνεπώς ο αριθμός των ασθενών με σοβαρή νόσο ήταν σχετικά μικρός, ώστε να επιτρέψει τη ακριβή σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με ήπια νόσο.

Η σημερινή αντιμετώπιση της ΕΦΘ είναι ακόμα αμφισβητήσιμη, ενώ ακόμη περισσότερο αμφισβητήσιμη είναι η ανάγκη έλεγχου της θρομβοφιλίας σε ασθενείς με ΕΦΘ και ΦΚ. Στη μελέτη μας δεν ερευνήσαμε την επίδραση διαφόρων μεθόδων θεραπείας σε ασθενείς με ΕΦΘ και ΦΚ. Παρομοίως δεν ερευνήσαμε την

επίδραση διαφόρων μεθόδων θεραπείας σε ασθενείς με ΕΦΘ και διαταραχές υπερπηκτικότητας. Οι τρέχουσες συστάσεις για τη θεραπεία της ΕΦΘ συμπεριλαμβάνουν, υποδόρια χορήγηση 2.5 mg Fondaparinux για 4 εβδομάδες ή ενδιάμεσες δόσεις ΗΜΜΒ για τουλάχιστον 1 μήνα, ενώ σε ασθενείς με επέκταση του θρόμβου στη σαφηνομηριαία συμβολή (ΣΜΣ), συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικών σε θεραπευτικές δόσεις [2,43,44]. Επειδή η γενίκευση των παραπάνω θεραπευτικών πρωτοκόλλων σε κάθε ασθενή με ΕΦΘ μπορεί να αποβεί οικονομικά ασύμφορο στη σημερινή πραγματικότητα, τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενδεχομένως θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην αναγνώριση εκείνων των ασθενών που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής μεγαλύτερης των 2 εβδομάδων, καθώς επίσης και των ασθενών που χρήζουν προληπτικής αγωγής σε περιπτώσεις παρατεταμένης ακινησίας ή ορθοστασίας, όπως ταξίδια κ.λπ.

3.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι στους ασθενείς με ΦΚ, η ανάπτυξη ΕΦΘ μπορεί να συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες και δεν πρέπει να αποδίδεται μόνο στους ΦΚ. Η ηλικία, το ανδρικό φύλλο, η παχυσαρκία και διαταραχές της πήξεως, όπως η έλλειψη της PS, αποτελούν παράγοντες που συνοδεύουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ και ήπια φλεβική νόσο. Ωστόσο μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα της μελέτης μας.

3.7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Leon L, Giannoukas A, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005 Jan;29(1):10-7
2. Decousus H, Bertolotti L, Frappé P, Becker F, El Jaouhari A, Mismetti P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Thromb Res* 2011;127(3):81-5
3. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24
4. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011; 105: 31–9
5. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7
6. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: Pros. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 410- 11
7. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: Cons. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 412- 3
8. De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of the lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
9. De Godoy JM, Braile DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:61-2.
10. Milio G, Siragusa S, Mina C, Amato C, Corrado E, Grimaudo S, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading on deep veins. *Thromb Res* 2008;123:194-9

11. Milio G, Siragusa S, Malato A, Grimaudo S, Pinto A. Superficial venous thrombosis: role of inherited deficiency of natural anticoagulants in extension to deep veins. *Int Angiol* 2009;28(4):298-302
12. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1215-17
13. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52
14. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012;10:1004-11
15. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004982
16. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J ThrombHaemost* 2005; 3: 1459–66
17. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschi M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003 Apr;37(4):834-8
18. Federici C, Gianetti J, Andreassi MG. Genomic medicine and thrombotic risk: who, when, how and why? *Intern J Cardiol* 2006;106:3-9
19. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-30

20. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742–8
21. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3
22. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300
23. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8
24. Leon LR, Labropoulos N. Superficial vein thrombosis and hypercoagulable states: the evidence. *Persp Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17(1):T1-4
25. Darvall KA, Sam RC, Adam DJ, Silverman SH, Fegan CD, Bradbury AW. High prevalence of thrombophilia in patients with varicose veins and venous ulcers than controls. *J Vasc Surg* 2009; 49 (5): 1235-41
26. Wiszniewski A, Bykowska K, Bilski R, Jaskowiak W, Proniewski J. Prevalence of inherited thrombophilia in patients with chronic and recurrent venous leg ulceration. *Wound Rep Reg* 2011;19:552-8
27. Zutt M, Krüger U, Rosenberger A, Schön MP, Neumann C, von Ahsen N, et al. Thrombophilia in patients with chronic venous leg ulcers-a study on patients with or without post-thrombotic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(12):1432-9

28. Alving B. Update on recognition and management of patients with acquired or inherited hypercoagulability. *Comp Ther* 1998; 24:302-9
29. Gillet JL, Allaert FA, Perrin M. superficial thrombophlebitis in non varicose veins of the lower limbs. A prospective analysis in 42 patients. *J Mal Vasc* 2004;24 (5):263-72
30. Wilmanns C, Casey A, Schninzel H, Walter pk. Superficial thrombophlebitis in varicose vein disease the particular role of methylenetetrahydrofolate reductase. *Phlebology* 2011;26:135-39
31. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dardik R, Rosenberg N, et al. Single and Combined Prothrombotic Factors in Patients With Idiopathic Venous Thromboembolism. Prevalence and Risk Assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):511–8
32. Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P, Taioli E, Zighetti ML, Bignelli M, et al. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1662–6
33. Almawi WY, Tamim H, Kreidy R, Timson G, Rahal E, Nabulsi M, et al. A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19 (3):189-96
34. Kakkos S, Lampropoulos G, Papadoulas S, Ntouvas I, Tsolakis I. Seasonal variation in the incidence of superficial vein thrombosis. *Thromb Res* 2010;126:98-102
35. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena I et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002; 87(5):523-7

36. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown WO, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep veins. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9
37. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(6):555-68
38. Primrose JN, Davies JA, Prentice CRM, Hughes R, Johnston D. Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. *Thromb Haemost* 1992;68:396- 9
39. Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost* 2004;91:683-9
40. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:223-33
41. Van Rij AM, De Alwis CS, Jiang P, Christie RA, Hill GB, Dutton SJ, Thomson IA. Obesity and impaired venous function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:739-44
42. Hanson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity. Risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: The study of men born in 1913. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-9
43. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al.; CALISTO Study Group. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial vein thrombosis. *N Engl J Med* 2010;363:1222–32
44. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar J et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2013;32:111-258

ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιπολής φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) των κάτω μελών είναι μια κοινή νόσος που συναντάται στο 3-11% του γενικού πληθυσμού, ενώ σε ασθενείς με ΦΚ, η συχνότητα της αυξάνεται έως 50%. Στο παρελθόν θεωρούνταν ως μια καλοήθης κατάσταση, χωρίς κλινική σημασία, ωστόσο νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι η ΕΦΘ αποτελεί μια δυνητικά επικίνδυνη οντότητα που μπορεί να οδηγήσει σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) ή/και πνευμονική εμβολή (ΠΕ).

Η συσχέτιση της ΕΦΘ με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΕΝ) υποδεικνύει κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία και η προχωρημένη ηλικία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης, όμως η δύναμη της συσχέτισης αυτής σε ασθενείς με ΕΦΘ και ΦΚ δεν έχει όμως επαρκώς μελετηθεί.

Ανωμαλίες στους μηχανισμούς ενεργοποίησης και αναστολής της φυσιολογικής αιμόστασης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των διαταραχών είναι μικρή και δεν συνιστάται ο προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος (screening). Υπάρχουν ωστόσο ανεπαρκείς βιβλιογραφικές πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα αυτών των διαταραχών, όπως και σχετικά με το αν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για διαφορετικές ομάδες ασθενών με ΕΦΘ και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΦΚ των κάτω μελών.

Υποθέσαμε ότι αφού όλοι οι ασθενείς με ΦΚ έχουν φλεβική στάση και βλάβη στο τοίχωμα της φλέβας, κάποιος επιπρόσθετος παράγοντας θα πρέπει να επιδρά συμπληρωματικά, ώστε να εξηγήσει γιατί κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν ΕΦΘ, ενώ κάποιοι άλλοι, όχι.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση διαφόρων παραγόντων κινδύνου, ο προσδιορισμός της συχνότητάς τους, και ο καθορισμός της κλινικής τους σημασίας σε ασθενείς με ΕΦΘ και πρωτοπαθείς ΦΚ. Αναλυτικότερα:

- 3) να εκτιμηθεί η συσχέτιση του φύλλου, της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), και
- 4) να διερευνηθεί ο επιπολασμός διαφόρων θρομβιφιλικών παραγόντων και να αξιολογηθεί η συσχέτισή τους με την ανάπτυξη της ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ.

ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ΕΦΘ και ΦΚ, οι οποίοι εξετάστηκαν προοπτικά στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ Φεβρουαρίου 2009 και Ιουνίου 2012. Η ομάδα ελέγχου συνίστατο από ασθενείς με ΦΚ, χωρίς προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης, που εξετάστηκαν κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως κακοήθεια, σηψαιμία, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμό, παρατεταμένη ακινητοποίηση, αυτοάνοση πάθηση, εγκυμοσύνη, υπό ορμονοθεραπεία, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με ιστορικό ΕΒΦΘ ή ΠΕ εξαιρέθηκαν από τη μελέτη

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετασχόντων στη μελέτη καταγράφηκαν σε μηχανογραφημένες βάσεις δεδομένων. Τα στοιχεία που ελήφθησαν από κάθε ασθενή περιλάμβαναν το φύλλο, την ηλικία, το ΔΜΣ (Kg/m^2), την ύπαρξη άλλων συνοδών παθήσεων και το ιστορικό καπνίσματος.

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) των κάτω μελών, ενώ ακόμη έγινε διαχωρισμός των ασθενών σύμφωνα με την Κλινική- Αιτιολογική- Ανατομική- Παθοφυσιολογική (Clinical- Etiology- Anatomy- Pathophysiology, CEAP) ταξινόμηση για τη χρόνια φλεβική νόσο.

Σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση, το έγχρωμο υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω μελών και τη CEAP ταξινόμηση οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: Ασθενείς με ΕΦΘ, ΦΚ και ήπια χρόνια φλεβική νόσο, (C_{2,3}), ασθενείς με ΕΦΘ, ΦΚ και σοβαρή χρόνια φλεβική νόσο (C_{4,5,6}),

ασθενείς χωρίς ΕΦΘ με ΦΚ και ήπια χρόνια φλεβική νόσο, (C_{2,3}) και ασθενείς χωρίς ΕΦΘ με ΦΚ και σοβαρή χρόνια φλεβική νόσο (C_{4,5,6}).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο θρομβοφιλίας. Προσδιορίστηκαν οι γενετικές μεταλλάξεις των παραγόντων V Leiden G1691A (FV Leiden), προθρομβίνης G20210A (FII), αναστατή του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου 5G/4G (PAI-1) και δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου της Μεθυλενετετραυδροφυλικής ρεδουκτάσης C677T και A1298C (MTHFR). Προσδιορίστηκαν ακόμη οι ελλείψεις των πρωτεϊνών C₃S, αντιθρομβίνης (AT III), πλασμινογόνου (Plg), τα επίπεδα των A₂ Αντιπλασμίνης (A₂ Apl), αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR) και αντιπηκτικό του Λύκου (LA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 240 ασθενείς. Δέκα ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω επέκτασης του θρόμβου στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα. Η ομάδα με την ΕΦΘ αποτελούνταν από 128 ασθενείς, ενώ η ομάδα ελέγχου από 102 ασθενείς.

Οι ασθενείς με ΕΦΘ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα 41% των ασθενών με ΕΦΘ ήταν υπέρβαροι ($25 < \Delta M \Sigma < 29.9 \text{Kg/m}^2$), και 25% παχύσαρκοι ($\Delta M \Sigma > 30 \text{Kg/m}^2$), ενώ στην ομάδα ελέγχου οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ήταν 34% και 12% αντίστοιχα. Η δυσλιπιδαιμία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ΕΦΘ (37% vs 18%) (OR 2.3, 95% CI: 1.26-4.42).

Στους ασθενείς με ΦΚ και ήπια φλεβική νόσο (C_{2,3}), θετικός θρομβοφιλικός παράγοντας ανευρεθεί στο 75% των ασθενών με ΕΦΘ και στο 55% των ασθενών της ομάδας ελέγχου, ενώ στους ασθενείς με ΦΚ και σοβαρή φλεβική νόσο (C_{4,5,6}), θετικός παράγοντας ανευρέθει στο 100% και 63% των ασθενών, αντίστοιχα. Η παρουσία πολλαπλών θρομβοφιλικών παραγόντων, στους ασθενείς με C₂ και C₃, ήταν 36% στην ομάδα με την ΕΦΘ και 17% στην ομάδα ελέγχου, ενώ στους ασθενείς με C₄ έως C₆ νόσο, 43% στην ομάδα με την ΕΦΘ και 27% στην ομάδα

ελέγχου αντίστοιχα. Τριάντα δύο από τους ασθενείς με ΕΦΘ και πολλαπλούς θρομβοφιλικούς δείκτες, είχαν προηγούμενο ιστορικό ΕΦΘ. Μεταξύ των ασθενών με ενεργό φλεβικό έλκος, οι 3 από τους 5 ασθενείς με ΕΦΘ και ο 1 από τους 2 ασθενείς χωρίς ΕΦΘ είχαν πολλαπλούς θρομβοφιλικούς δείκτες. Γονιδιακές μεταλλάξεις είχαν το 64% των ασθενών με ΕΦΘ και ήπια φλεβική νόσο, το 42% των ασθενών με ΕΦΘ και σοβαρή νόσο και το 45% και 81% των ασθενών των ομάδων ελέγχου με ήπια και σοβαρή νόσο, αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με ήπια φλεβική νόσο η παρουσία τουλάχιστον ενός θρομβοφιλικού παράγοντα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με την ΕΦΘ, από ότι στη ομάδα ελέγχου ($p=0.002$). Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο. Η πολλαπλή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την ομάδα των ασθενών $C_{2,3}$, έδειξε ότι ο λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ανάπτυξης ΕΦΘ αυξάνεται κατά 5 φορές στους ασθενείς με έλλειψη της πρωτεΐνης C (OR 5.07, $p=0.018$, 95% CI: 1.32- 19.42), 5.5 φορές για τους παχύσαρκους (OR 5.5, $p<0.0001$, 95% CI: 2.16-13.99), 2 φορές για τους άνδρες ασθενείς (OR 2.02, $p=0.047$, 95% CI: 1.01-4.02), και 4 φορές για ασθενείς μεγαλύτεροι από 70 έτη (OR 4.11, $p<0.001$, 95% CI: 2.06- 8.18). Δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς με σοβαρή νόσο $C_{4,5,6}$.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι στους ασθενείς με ΦΚ, η ανάπτυξη ΕΦΘ μπορεί να συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες και δεν πρέπει να αποδίδεται μόνο στους ΦΚ. Η ηλικία, το ανδρικό φύλλο, η παχυσαρκία και διαταραχές της πήξεως, όπως η έλλειψη της PS, αποτελούν παράγοντες που συνοδεύουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΦΘ σε ασθενείς με ΦΚ και ήπια φλεβική νόσο. Ωστόσο μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα της μελέτης μας.

Η κλινική σημασία των ευρημάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι ότι, μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση εκείνων των ασθενών με

πρωτοπαθείς ΦΚ και ΕΘΦ, που να χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής για 4-6 εβδομάδες, σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες όμως βασίζονται σε ενδιάμεσο επίπεδο επιστημονικής μαρτυρίας και η πιθανή υιοθέτησή τους για κάθε ασθενή να είναι οικονομικά ασύμφορη για κάθε σύστημα υγείας στην σημερινή οικονομική πραγματικότητα.

Επιπρόσθετα τα ευρήματά μας θα μπορούσαν να συμβάλουν στην επιλογή των ασθενών με ΦΚ και μέτρια φλεβική νόσο, οι οποίοι να ωφεληθούν από την επεμβατική θεραπεία των ΦΚ, μειώνοντας την οικονομική επιβάρυνση του Εθνικού Συστήματος Υγείας από μία πολιτική γενίκευσης της επεμβατικής θεραπείας σε όλους του ασθενείς με ΦΚ και μέτρια φλεβική νόσο.

ABSTRACT- GENERAL CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Superficial vein thrombosis (SVT) of the lower limbs is a common disease reported to affect 3-11% of the general population, while in patients with varicose veins (VVs) the incidence is increased almost to 50%. In the past, SVT was considered a benign condition with low clinical importance but recent studies have demonstrated its potential severity, causing deep vein thrombosis (DVT) or/and pulmonary embolism (PE).

This association of SVT with venous thromboembolism (VTE) indicates a common pathogenic mechanism. Recent studies reported that obesity and aging increased the risk of vein thrombosis, although the association of these factors with SVT in patients with VVs, has not been sufficiently investigated.

Abnormalities of coagulation are associated with VTE. The overall incidence of these disorders is low, and screening the general population for hypercoagulable states is not recommended. No large studies, exists evaluating the prevalence of these disorders, and even less information exists regarding testing in different cohorts of patients with SVT, especially in patients with VVs.

We hypothesized that since all patients with VVs present blood flow stasis and vein wall abnormalities an additional factor need to be present to explain why some patients develop SVT and others do not.

AIM

The objectives of our study were to investigate the association of various risk factors, to define their prevalence and clinical significance, in patients with VVs and history of SVT.

- 1) To determine the association of gender, age and body mass index (BMI),
- 2) To investigate the prevalence of thrombophilic defects and to estimate their association with the development of SVT in patients with VVs.

MATERIALS- METHODS

From February 2009 to June 2012 all patients with SVT and VVs examined prospectively at the Department of Vascular Surgery, Larissa, Greece were considered. Also patients referred to our department during the same period with VVs without a history of a previous thrombosis were included as control group. Patients with predisposing conditions such as malignancy, sepsis, recent surgery or trauma, prolonged immobilization, autoimmune disorders, pregnancy, hormone therapy, hepatic or renal insufficiency and patients with a history of DVT or PE were excluded.

Demographic data, BMI, and of concomitant disease were recorded. In all patients bilateral venous duplex ultrasound (DUS) was performed. According to medical history, Clinical- Etiology- Anatomy- Pathophysiology (CEAP) classification for chronic venous disorders [12] and DUS patients were categorized based on their clinical presentation in four groups: SVT and VVs with moderate disease (C_{2,3}); SVT with VVs with severe disease (C_{4,5,6}); VVs with moderate disease and without SVT and VVs with severe disease and without SVT.

All patients underwent a thrombophilia profile investigation. The genetic mutations examined included factor V Leiden G1691A (FV Leiden), prothrombin G20210A (FII), plasminogen activator inhibitor-1 factor 5G/4G (PAI-1) and

methylenetetrahydrofolate reductase C677T and/or A1298C (MTHFR). The remaining thrombophilia markers consisted of protein C (PC), protein S (PS), anti-thrombin III (AT III) and plasminogen (Plg) deficiencies and levels of A₂ antiplasmin (A₂ Apl), activate protein C resistance (APCR) and lupus anticoagulant (LA).

RESULTS

A total of 240 patients were included into the study. Ten patients had progression of SVT to deep vein system and were excluded. The SVT group consisted of 128 patients and the control group of 102 patients.

Patients in the SVT group were older than controls. In addition 41% of the patients in the SVT group were overweight ($25 < \text{BMI} < 29.9 \text{ Kg/m}^2$) and 25% obese ($\text{BMI} > 30 \text{ Kg/m}^2$), while in the control group overweight and obesity were in 34% and 12%, respectively. Dislipidemia was associated with a higher risk of STP (37% vs.18%) (OR 2.3, 95% CI 1.26-4.42).

In patients with VVs and moderate disease (C_{2,3}), a hypercoagulable defect was present in 74% in the SVT group and 55% in the control group, while in patients with VVs and severe disease (C_{4,5,6}), this was found in 100% and 63%, respectively. The prevalence of multiple defects, in patients with C₂ and C₃ disease were, 36% in the SVT group and 17% in the control group, and in patients with C₄ to C₆ disease 43% in SVT group and 27% in controls, respectively. Thirty two patients in the SVT group with multiple defects had a past history of SVT. Among patients with active ulcer multiple thrombophilia defects had 3 out of 5 patients with SVT and 1 out of 2

patients without SVT. Gene mutations were present in 64% of the SVT group with moderate disease, 42% of the SVT with severe disease and in 45% and 81% in the control groups with moderate and severe disease, respectively.

In patients with moderate disease the presence of at least one thrombophilia factor was significantly higher in SVT cases than in controls ($p=0.002$). There was no such correlation in patients with severe disease. Logistic regression analysis for patients with moderate disease (CEAP C_{2,3}) demonstrated that the odds ratio (OR) for association with SVT increased by 5-fold in carriers of PS deficiency (OR 5.07, $p=0.018$, 95% CI 1.32 - 19.42), 5.5-fold for obese patients (OR 5.50, $p<0.001$, 95% CI 2.16 - 13.99), 2-fold for male patients (OR 2.02, $p=0.047$, 95% CI 1.01 - 4.02) and 4-fold for patients older than 70 years (OR 4.11, $p<0.001$, 95% CI 2.06 - 8.18). In patients with more severe disease (CEAP C_{4,5,6}) no significant differences were detected.

CONCLUSIONS

Our study demonstrates that the development of SVT, in patients with VVs should not be attributed only to VVs disease, as it can be associated with many other factors. Age, male sex, obesity and coagulation disorders such as PS deficiency, significantly increased the risk of SVT among patients with VVs and moderate disease. However larger prospective studies are needed to confirm our findings.

The clinical significance of the findings of this thesis is, that it can help in identification of those patients with primary VVs and SVT, that anticoagulation for 4-6 weeks, according to existing guidelines, may be justified. Although these

guidelines are intermediate level based evidence, a possible treatment of each patient with anticoagulation is uneconomic for every health system.

Furthermore our findings could contribute to the selection of patients with VVs and moderate venous disease who can benefit of interventional treatment of VVs, reducing the financial burden on the National Health System by a political generalization of interventional therapy in all patients with VVs and moderate venous disease.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

AT III	Αντιθρομβίνη III
ΔΕΠ	Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΕΒΦΘ	Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση
ΕΦΘ	Επιπολής Φλεβική Θρόμβωση
ΕΣΦ	Ελάσσων Σαφηνή Φλέβα
ΗΜΜΒ	Ηπαρίνη Μικρού Μοριακού Βάρους
ΙΦ	Ιγνυακή Φλέβα
ΚΚΦ	Κάτω Κοίλη Φλέβα
ΚΛΦ	Κοινή Λαγόνιος Φλέβα
ΚΜΦ	Κοινή Μηριαία Φλέβα
ΜΣΦ	Μείζονα Σαφηνή Φλέβα
ΠΕ	Πνευμονική Εμβολή
ΣΜΣ	Σαφηνομηριαία Συμβολή
ΧΦΑ	Χρόνια Φλεβική Ανεπάρκεια
ΦΘΕΝ	Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος
ΦΚ	Φλεβικοί Κιρσοί
aPCR	Αντίσταση στην Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη S
ΑVΚ	Αντιβιταμίνες Κ
LA	Αντιπηκτικό του Λύκου
PC	Πρωτεΐνη C
PS	Πρωτεΐνη S
FII	Προθρομβίνη
FV-Leiden	Παράγοντας Leiden
MTHFR	Μεθυλενετετραυδροφυλική ρεδοκτάση

PAI-1

Ανασταλής του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου