

**A kriosebészeti eljárások szerepe a visszérbetegség
kezelésében**

Doktori (PhD) - értekezés

Dr. Bálint István Bence

Doktori Iskola:

Klinikai Orvostudományok (D94)

vezetője:

Prof. Dr. Kovács L. Gábor akadémikus

Program:

Sebészet és határterületei (B-1/2008)

vezetője:

Prof. Dr. Horváth Örs Péter egyetemi tanár

Témavezető:

Prof. Dr. Menyhei Gábor egyetemi tanár

Lektor:

Prof. Dr. Bátorfi József egyetemi magántanár

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2017.



Rövidítések

ANOVA	varianciaanalízis (analysis of variances)
BMI	testtömeg index (body mass index)
CEAP	klinikai etiológiai anatómiai patofiziológiai beosztás (clinical ethiologic anatomic pathophysiologic)
CVI	krónikus vénás insufficiencia
DUH	duplex ultrahang
EHIT	endovénás hő indukálta trombózis
EVTA	endovénás termális abláció
EVLA	endovénás lézer abláció
FT	felületes thrombophlebitis
FVT	felületes véna trombózis
LMWH	kis molekulatömegű heparin (low molecular weight heparin)
MOCA	mechanokémiai abláció
MVT	mélyvénás trombózis
PE	pulmonális embólia
RFA	rádiófrekvenciás abláció
SFJ	saphenofemoralis junctio
SPJ	saphenopoplitealis junctio
TE	tromboembólia
UGFS	ultrahangvezérelt habzkleroterápia (ultrasound guided foam-sclerotherapy)
VAS	vizuális analóg skála
VCSS	vénás klinikai súlyossági pontszám (venous clinical severity score)
VFC	vena femoralis communis
VSAA	vena saphena accessoria anterior
VSM	vena saphena magna
VSP	vena saphena parva

Tartalomjegyzék

Címloldal.....	1
Rövidítések.....	2
Tartalomjegyzék.....	3
Bevezetés	4
Célkitűzések	15
A kriosebészet szerepe a VSM inkompetencia kezelésében.....	16
A cryostripping jelentősége a felületes thrombophlebitis kezelésében	23
Az endovénás krioabláció szerepe a VSM elégtelenségének kezelésében.....	33
Új eredmények ismertetése	53
Összefoglalás	54
Irodalomjegyzék.....	56
Tudományos tevékenység jegyzéke.....	67
Köszönetnyilvánítás	72

Bevezetés

Epidemiológia

A felnőtt populáció 2-40%-ban észlelhetőek a krónikus vénás insufficiencia (CVI) jelei, illetve a varicositas különböző megjelenési formái.¹⁻⁴ Az előbbi széles intervallum az országok közötti eltérésekkel és a különböző vizsgálati módszerekkel magyarázható.

A Bonn Vein Study a klinikai jeleket és tüneteket elemezte egy adott népcsoportban. A kor előrehaladtával egyre gyakoribbá vált a panaszok előfordulása. A nőknél kétszer gyakrabban jelentkeztek a CVI tünetei. A testsúly szélsőségei rizikófaktoroként szerepeltek.¹

Az Edinburgh Vein Study 13 évet felölelő eredményei a vénás reflux incidenciáját és megoszlását tükrözik. Az érintett populációban évente közel 1%-kal nőtt az előfordulási gyakoriság, amely nem áll összefüggésben sem a korral, sem a nemmel, azonban a túlsúly befolyásoló tényezőként hatott. A reflux a felületes vénás rendszeren, azon belül is a vena saphena magnán (VSM) manifesztálódott az esetek többségében. Az eredmények alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a megjelenő vénás reflux egyértelműen kapcsolatban áll a varicositas kialakulásával.²

A Vein Consult Programban 64% volt a CVI prevalenciája a vizsgált széles populációban, kevésbé súlyos formái gyakoribbak voltak nők között, azonban az arány kiegyenlítődött a nemek között a klinikai jelek súlyosbodásával.⁴

Megjegyzendő, hogy az alsó végtagi fekélyek nagy arányban (50%) asszociálhatóak a felületes vénás rendszer megbetegedéseivel.⁵ Az ulcus cruris kezelése rendkívül hosszadalmas és költséges az egészségügyi ellátórendszer számára, ezért a visszérbetegség korai és költséghatékony kezelése, figyelembe véve a magas prevalenciát is, komoly feladatot jelent. A varicositas jelentőségével már az ókorban is tisztában voltak (*1.ábra*).

Rizikótényezők a CVI kialakulásában a megelőző trauma, korábbi mélyvénás trombózis (MVT) az érintett végtagon. Az évek előre haladtával egyenes arányban nő a varicositas prevalenciája.⁶ A nők között gyakoribb a visszereség előfordulása, azonban nem szabad elfelejtenünk, utalva a Vein Consult Program eredményeire, hogy a nők korábban és gyakrabban fordulnak orvoshoz visszeres panaszaikkal.⁴



1. ábra. A képen az epidauroszi szentélyből származó római kori Aszklépiosz-szobor látható, melyet jelenleg az Athéni Nemzeti Múzeumban őriznek. A domborművön egy életnagyságú „visszeres” alsóvégtag látható, ez egy Aszklépiosznak, a Gyógyítás Istenének, szánt fogadalmi ajándék, annak a jelképe, amit Isten meggyógyított

Anatómia

A vénák fala három rétegből áll. A lumen felől található az intima, melyet az endothel és a subendothelialis kötőszövet alkot, majd a simaizomrostokból és elasztikus szövetekből álló media következik (megjegyzendő, hogy a vénás törzs átmérőjének csökkenésével a simaizom mennyisége is arányosan csökken), a lumentől legtávolabb helyezkedik el az adventitia, melynek laza kötőszövetében található a vasa vasorum, lymphaticus hálózat és a symphaticus idegvégződések.⁷ A vénák hemodinamikájában döntő szerepe van a kellő nyomás hiánya és a muscularis réteg alulfejlettsége miatt az izompumpának, valamint az egyenáramlást biztosító vénabillentyűknek. Utóbbiak gyűrűszerű kiboltosulásként jelennek meg, általában bicuspidalisak. Simaizom, kollagenrostok és elasztikus szövetek alkotják a billentyűket.⁷

Az alsó végtagok vénás keringését a felületes és mélyvénás hálózatok összefüggő rendszere biztosítja.⁷⁻⁹ A mélyvénák az artériákkal együtt haladnak az izom kompartmentekben (disztálisan gyakran nem önálló vénatörzsként, hanem két

egymással sűrűn anasztomizáló hálózatként a társartéria körül). A *felületes vénás hálózat* a bőr és az izmok aponeurosis között helyezkedik el. A felületes és a mélyvénás hálózatok szoros összeköttetését biztosítja a perforans vénák rendszere, valamint a saphenofemorális és saphenopoplítealis junctiók (SFJ, SPJ). A két fő felületes vénás törzs a vena saphena magna és parva (VSM, VSP). A láb dorzális vénás hálózata a mediális marginális vénában, majd a belboka nyúlványtól a VSM-ban folytatódik. A főtrzs az alsó végtagon mediálisan halad a lágyékgig a subcutan fascia és az aponeurosis közötti rétegben („saphena kompartment”, mely ultrahangos leképezésben „egyiptomi szem”-ként ismert). A VSM a SFJ-ban a vena femoralis communisba (VFC) torkollik. A főtrzsbe két jelentős kísérő véna ömlik a lábszáron, a patella alatt néhány cm-rel hátránt irányban halad a vena saphena accessoria anterior (VSAA, Zamboni-vena), valamint vena saphena accessoria posterior (Leonardo-vena), mely párhuzamosan fut a VSM-val a belboka mögötti vonalban. A combon a következő jelentős oldalágak találhatóak, hasonlóképpen a lábszárhoz, a vena saphena accessoria anterior (VSAA) és posterior, valamint ezeken felül a vena saphena accessoria superficialis. Ezen törzsek a subcutan fascia feletti rétegben helyezkednek el többségükben. Még két jelentős törzsvéna ismert, a vena circumflexa femoris anterior és posterior, melyek változó helyeken és magasságokban ömlenek a VSM rendszerébe. Utóbbi ritkán megfigyelhető összeköttetése a VSP-val az úgynevezett Giacomini-vena. A SFJ-n keresztül számos kollaterális ömlik a VFC-ba, melyek közül kiemelendő a vena epigastrica inferior, vena pudenda externa superficialis, vena pudenda externa profunda és a vena iliaca circumflexa superficialis. A laterális marginális véna folytatása a külbokától a VSP, mely a lábszár laterális felétől halad a térdhajlatig, ahol a vena popliteaba ömlik. A főtrzs csak kezdetben halad a supraaponeuroticus rétegben a VSM-hoz hasonlóképpen, majd eltérő magasságokban, de általában a lábszár középső harmadában belép a musculoaponeuroticus rétegbe, így inentől annak duplikációjában helyezkedik el. Az emberek 20%-ában megfigyelhető egy superficialis accessoricus törzs jelenléte. A SFJ és a SPJ a VSM, illetőleg a VSP azon részei, melyek a beömléseknél található terminális, illetve az attól disztálisan elhelyezkedő preterminális billentyűk között helyezkednek el. Hosszuk 3-5 cm. Ezen billentyűk károsodása felel elsősorban az inkompetens főtrzsek kialakulásáért. Gyakran figyelhetőek meg anatómiai variációk, mint például duplex főtrzsek vagy eltérő beömlési minták.⁷ Megjegyzendő, hogy a VSM-t a nervus saphenus kíséri a lábszáron, illetőleg a lágyékban a lymphaticus apparátussal kerül szoros kontaktusba. Hasonlóképpen a VSP

is kapcsolatban áll a lábszári fő idegtörzsek néhány, többségében érző ágával. Ezen képletek sérülése vezet a viszonylag gyakori szenzoros szövődményekhez a sebészi dissectio kapcsán.^{7,10-11}

A plantáris és dorzális vénás hálózatok a vena tibialis posteriorba, illetőleg a vena tibialis anteriorba szedődnek össze. Az előbbi *mélyvénák*, valamint a peronealis és a fibularis törzsek is duplikálva, önmagukkal sűrűn anasztomozálva futnak a társarteriákkal együtt. A lábszári izomzat önálló vénás törzsekkel rendelkezik, melyek közül a mediális és laterális gastrocnemius vénák a kiemelendők. Az előbb említett ágakból szedődik össze a vena poplitea, mely a vena femoralis superficialisban (ezen utóbbi nomenklatúra megváltozott, ugyanis félreérthető egy mélyvénát felületes névvel illetni, így vena femoralisként használjuk) folytatódik, majd a comb izomzatának véredényeit gyűjtő vena femoralis profundával egyesülve alkotják a VFC-t, melybe a VSM is szájadzik.⁷

A *perforans venák* a felületes és mélyvénás hálózatokat kötik össze. Az utóbbi időkben elnevezésük topográfiájukat követi. Lehetnek direkt kapcsolatot létesítők, illetőleg az izomvénákon keresztül összeköttetést biztosítók. Centrikusak, melyek a saphena törzseket anasztomozálják, a non-centrikusak a kísérő vénákat, illetve az oldalágakat kapcsolják össze a mélyvénás hálózattal. Gyakran inkompetensek a tibia mögötti perforans vénák, melyek a lábszár alsó $\frac{2}{3}$ -ban találhatóak, a lábszári vena accessoria posteriort drainálják a vena tibialis posteriorba (Cockett-csoport). A paratibialis perforansok az előbbieknél magasabban találhatóak, a VSM-t kötik össze az előbbi mélyvénával. A VSP-től elkülönítendő a térdhajlati perforans véna, mely szintén gyakorta patológiás megjelenésű. Előbbitől disztálisabban található a musculus gastrocnemius mediális és laterális feje között az intergemellaris lábszári perforans véna (May-perforans), valamint ettől disztálisabban a külboka felett a Bassi-perforans. A femorális csatorna perforansai (Dodd-csoport, Hunter-perforans), valamint a mediális tibiacondylus magasságában a Boyd-perforans, melyek a VSM-t és annak kollaterálisait kötik össze a vena femoralis superficialisszal, szintén bírnak patológiai jelentőséggel.⁷

Patofiziológia

A CVI-nak két típusát különböztetjük meg. A primer forma etiológiájában szerepet játszik a vénafal és a billentyűk lényegében ismeretlen eredetű károsodása. A varicosus vénák fala sokkal kevésbé ellenálló a nyomással szemben, amely tágulékonyasághoz vezet, ez egyben örökletes hajlamot is feltételez.

Kialakulásához 3 fő patofiziológiai jelenség vezet.⁸⁻⁹

1. A vénafal elaszticitásának megváltozása (I. típusú kollagén túlsúlyba kerülése, az elasztinrostok szakadása, simaizomelrendeződés károsodása).
2. A billentyűk destrukcióját a bennük végbemenő gyulladásos folyamat okozza, amelyet az állandó nyomásterhelés, turbulens áramlás vált ki. Utóbbiak kórossá válásában jelentős szerepe van a statikus nyomásviszonyoknak, azaz az állásnak (kismedencei vénás nyomás emelkedése), illetőleg az izompumpa hiányának.
3. A két előbbi folyamat összekapcsolódása vezet a vénás hipertenzió kialakulásához, ami tovább fokozza a folyamatot.⁸⁻⁹

A vénás reflux megjelenhet a SFJ-ban és SPJ-ban, illetőleg a perforans vénákban, mely a deszcendáló elmélet szerint kiváltja a visszerbetegséget. Ezzel ellentétes gondolatmenetet fogalmaz meg az aszcendáló hipotézis, mely szerint az oldalági vénatágulatok kialakulása okozza a főtörzsi elégtelenséget. Elsődleges patológiai okként a vénák falának károsodását feltételezik. Utóbbi elmélet létjogosultságát hivatottak alátámasztani különböző kutatások.¹²⁻¹⁴

A szekunder formának leggyakrabban a poszttrombotikus szindróma vagy a különböző kongenitális malformációk az okai. Előbbi esetén a rekanalizációt követően a vénabillentyűk károsodása (refluxon alapuló típus) vagy a visszamaradó reziduális obstrukció (ez leginkább a medencevénákra jellemző) vezet a kialakuló vénás túlnyomáshoz, mely a mélyvénás hálózat felől váltja ki a felületes vénás rendszer károsodását. Idiopátiás esetben ismeretlen eredetű a mélyvénás reflux, különböző kongenitális malformációk okozhatják (billentyű agenesia, aplasia, hypoplasia), azonban ezen állapotok rendkívül ritkák.^{7,15,16}

Klinikai megjelenés

A CVI klasszikus jelei, tünetei a kezdetben főként hosszas állást követően jelentkező diszkomfort, nehézlábérzés, boka körüli dagadás, majd az intradermalisan kialakuló teleangiectasiák megjelenése. A vénás reflux okozta túlnyomás váltja ki a vénák kitágulását, kanyargóssá válását, valamint a vérfesték átlépését az érfalon. Utóbbi eredményezi a boka körüli barnás bőrelszíneződést, amely aztán indurálttá válik (lipodermatosclerosis), végül kialakul az ulcus cruris.

A World Health Organization (WHO) által javasolt meghatározás szerint varicosus vénáról beszélünk, ha az patológiás mértékben kitágult, kanyargós a billentyűelégtelenség következtében. Az utóbbi évek tapasztalatai alapján elégtelen egy vénás törzs, amennyiben patológiás reflux detektálható benne, tehát nem szükségszerű a klasszikus megjelenés. Lényegében minden felületes véna varicosus, ha álló helyzetben duplex ultrahanggal mért átmérője nagyobb, mint 3 mm. A részletes patofiziológia tisztázása végett ma már a duplex ultrahanggal (DUH) végzett vénás mapping a „gold standard” módszer.^{7,17} Tradicionálisan, az előbbi hiányában a fizikális vizsgálat, illetőleg a funkcionális próbák sokat segítenek a diagnózis felállításában. A Brodie-Trendelenburg próba során a fekvő betegen kiürített felületes vénás hálózatot stranguláljuk, majd a beteg felállítása után figyeljük a telődést. A Schwartz próba során a SFJ-t kopogtatva figyeljük a retrográd tovaterjedő lökeshullámokat, mely a billentyűelégtelenségre utal, hasonlóképpen a Hackenbruch próbához, mely során álló helyzetben Valsalva-manővert végeztetünk a beteggel és tapintjuk a SFJ-ban a refluxot. A Perthes-Mahorner-Ochsner próba során a leszorított felületes vénás hálózatból járatás során kiürül a vér a mélyvénák felé, utalva azok átjárhatóságára.¹⁸

A CVI osztályozására elsőként a Widmer-féle beosztás jelent meg (I. stádium - corona phlebectatica paraplantaris, oedema; II. stádium - trophicus elváltozások, mint pigmentatio, atrophie blanche, lipodermatosclerosis; III. stádium - ulcus cruris vagy maradvány heg).⁷ A Clinical Ethologic Anatomic Pathophysiologic (CEAP) klasszifikáció lényegében az előbbiből származtatható. Jelen ismereteink szerint a módosított CEAP beosztás alkalmas a CVI stádiumának meghatározására, valamint a nyomonkövetésére a kezelés megkezdésétől, annak eredményességének felmérésre (1.táblázat).^{7,19-21} Használatával jól definiálható a klinikai megjelenés, a kórfolyamat

eredete, anatómiai lokalizációja, valamint a patofiziológiája. A beteg CEAP besorolását a klinikus határozza meg.

1. táblázat. A CEAP beosztás.

<i>CEAP beosztás</i>	
	Klinikum
<i>C0</i>	Nincs látható vagy tapintható jele a CVI-nek
<i>C1</i>	Teleangiectasia vagy vena reticularis
<i>C2</i>	Varicositas
<i>C3</i>	Odéma
<i>C4a</i>	Pigmentáció és ekzéma
<i>C4b</i>	Lipodermatosclerosis és atrophie blanche
<i>C5</i>	Gyógyult ulcus cruris
<i>C6</i>	Aktív ulcus cruris
<i>S</i>	Tünetek jelenléte (fájdalom, nehézlábérzés, izomrángás, viszketés, bőrirritáció)
<i>A</i>	Aszimptomatikus
	Etiológia
<i>Ec</i>	Kongenitális
<i>Ep</i>	Primer
<i>Es</i>	Szekunder
	Anatómia
<i>S</i>	Felületes vena
<i>P</i>	Perforans vena
<i>D</i>	Mély vena
	Patofiziológia
<i>Pr</i>	Reflux
<i>Po</i>	Obstrukció
<i>Pr;o</i>	Reflux és obstrukció
<i>Pn</i>	Nincs meghatározható patofiziológiai jelenség

Számos pontrendszer ismeretes (SF-36, EuroQol, EQ-5D, CIVIQ-20, VEINES-QoL, AVVS kérdőívek) az általános és a betegséghez társuló életminőségbeli változások részletes felmérésére, melyek szubjektívek, így magukban hordoznak számos hibalehetőséget. A Venous Clinical Severity Score (VCSS) egy rövid, egyszerűen és gyorsan meghatározható pontrendszer, mely inkább tünetekre, lokális státuszra utal, így a CEAP beosztással összhangban jelenleg a legjobb lehetőséget biztosítják a CVI értékelésére (2.ábra).^{7,22-24}

2. ábra. A Venous Clinical Severity Score.

VENOUS CLINICAL SEVERITY SCORE

ATTRIBUTE	ABSENT=0	MILD=1	MODERATE=2	SEVERE=3
PAIN	NONE	OCCASIONAL, NOT RESTRICTING ACTIVITY OR REQUIRING PAIN MEDICATION	DAILY MODERATE ACTIVITY LIMITATION; OCCASIONAL PAIN MEDICATION	DAILY, SEVERE LIMITING ACTIVITIES OR REQUIRING REGULAR USE OF PAIN MEDICATIONS
VARICOSE VEINS	NONE	FEW SCATTERED	MULTIPLE; GREAT SAPHENOUS VEINS, CONFINED TO CALF AND THIGH	EXTENSIVE; THIGH AND CALF OR GREAT AND SMALL SAPHENOUS DISTRIBUTION
VENOUS EDEMA	NONE	EVENING ANKLE SWELLING ONLY	AFTERNOON SWELLING, ABOVE ANKLE	MORNING SWELLING ABOVE ANKLE AND REQUIRING ACTIVITY CHANGE, ELEVATION
SKIN PIGMENTATION	NONE	DIFFUSE, BUT LIMITED IN AREA AND OLD (BROWN)	DIFFUSE OVER MOST OF GAITER DISTRIBUTION (LOWER THIRD) OR RECENT PIGMENTATION (PURPLE)	WIDER DISTRIBUTION (ABOVE LOWER THIRD) PLUS RECENT PIGMENTATION
INFLAMMATION	NONE	MILD CELLULITIS, LIMITED TO MARGINAL AREA AROUND ULCER	MODERATE CELLULITIS, INVOLVES MOST OF (LOWER THIRD)	SEVERE CELLULITIS (LOWER THIRD AND ABOVE) OR SIGNIFICANT
INDURATION	NONE	FOCAL, CIRCUMMALLEOLAR	MEDIAL OR LATERAL, LESS THAN LOWER THIRD OF LEG	ENTIRE LOWER THIRD OF LEG OR MORE
NUMBER OF ACTIVE ULCERS	0	1	2	>2
ACTIVE ULCER DURATION	NONE	<3 MONTHS	>3 MONTHS, <1YEAR	NOT HEALED>1 YEAR
ACTIVE ULCER DIAMETER	NONE	<2	2-6	>6
COMPRESSION THERAPY	NOT USED OR PATIENT NOT COMPLIANT	INTERMITTANT USE OF STOCKINGS	WEARS ELASTIC STOCKING MOST DAYS	FULL COMPLIANCE, STOCKINGS+ELEVATION

Kezelési lehetőségek

A CVI kezelése rendkívül fontos, hiszen a megbetegedés széles néprétegeket érint. Minél korábbi stádiumban kerül sor a felismerésre, annál hatékonyabban gyógyítható, előzhetőek meg a későbbi súlyos szövődmények. A kialakult fekély súlyos életminőségbeli veszteségeket okoz, gyógyítása nagyon magas költségekkel jár, gyakori a recidíva, ennél fogva, hatalmas terhet ró a társadalomra. Fontos a beteg számára a

panaszok enyhítése, lehetőség szerinti megszüntetése. Az utóbbi években egyre nagyobb szerepet nyernek a kozmetikai megfontolások.

Más betegségekhez hasonlóan a varicositas is akkor kezelhető hatékonyan, ha a kiváltó okokat szüntetjük meg. Jó hatásfokkal csökkentik a panaszokat a testmozgás bevezetése a napi rutin tevékenységek közé, a normális testsúly elérése, venoaktív gyógyszerek kúraszerű szedése, de a legfontosabb eleme a konzervatív kezelés fegyvertárának a kompressziós harisnya, esetenként rugalmas pólya viselése. Utóbbiak a műtéti kezelés részét is képezik.⁷

Az aszepszis-antiszepszis bevezetését követően vált lehetővé a varicositas gyógyítására műtéti eljárásokat kidolgozni. 1884-ben a Madelung által javasolt eljárás során egy-egy hosszanti bőrmetszésből a combon és a lábszáron távolították el a beteg VSM-t.²⁵ 1904-ben Narath módosította az eljárást, több kisebb metszésből végezte a műtétet.²⁵ Az incisiók mérete az idők során egyre kisebbé vált. Müller vezette be a horgolótű alkalmazását a visszérsebészetbe, segítségével egy microincisióból előemelhető az eltávolítani kívánt érszakasz. Váradí módosította az eljárást, egy spatulával felszabadítva a subcutan rétegből a varixot hosszabb darabokat sikerült extirpálni, ezért kevesebb bőrmetszés vált szükségessé tovább csökkentve a radikalitást.²⁵ Smetana vezette be a visszérsebészetbe a fogazott kés használatát, mellyel szintén microincisiókból, nagy területeken hosszú szakaszú oldalágak, akár a főtörzsek vagy perforans vénák is eltávolíthatók.²⁵ Az eszköz hátránya a nagyobb traumatizáció, mely szövődményekhez (elsősorban idegkárosodáshoz vezethet).¹¹ Mayo 1906-ban mutatta be az extraluminalis strippinget, mely során egy gyűrűs szondával távolított el hosszú vénaszakaszokat, saphenatörzseket. Feuerstein módosította a szondát, nyitottá téve azt nem volt már szüksége a vénaszakasz átvágására.²⁵ 1905-ben Keller vezette be az intraluminalis strippinget, egy drótot vezetett fel a saphenatörzsbe, majd azt kihúzta. Az invaginatio elkerülésére Babcock egy kúpot helyezett a drót végére, így biztosabbá vált a stripping.²⁵ A direkciót illetően eltérnek a vélemények, az anterograd irány tűnik kevésbé traumatizálónak.¹⁰ A hosszú stripping (a bokától a lágyékgig) gyakorta (30-40%) okozza a nervus saphenus károsodását, szerencsés esetben ez átmeneti, de néha tartós paresthesiát okoz a belboka körül. Ellenben a rövid stripping után (a térdizület magasságától a lágyékgig) csak 10-15%-ban fordul elő a szövődmény.¹⁰⁻¹¹ Az eljárás módosított verziója a fenti szövődmény csökkentésére az Oesch által bemutatott

invaginációs pin-stripping.²⁵ A cryostripping során fagyasztásos eljárással távolítjuk el a főtörzseket, illetve az oldalágakat, előnye, hogy kisebb a vérzéses szövődmény, jobb a kozmetikai eredmény.²⁵ A radikális VSM extirpatio megbízható, eredményes módszer, azonban az elvárásokkal ellentétben évekkal a műtét után 30-40%-ban figyeltek meg recidívát, melynek több oka is lehet. Részben a betegség progressziója során más főtörzsek, perforans vénák válnak inkompetenssé, azonban a neovascularisatio a legnagyobb arányban az oka a recidívának a lágycsőben stripping után. Utóbbi a szöveti traumatizáció kiváltotta gyulladáshoz vezető eredménye. A szöveti faktorokkal érintkező endothel sejtek érújdonképződést provokálnak.²⁶⁻²⁹ Az első endovénás műtét a cryosclerosis volt, melyet Milleret és LePivert írtak le az 1980-as években, de a saphenaablációs módszerek elterjedése előtt az eljárás a feledés homályába merült.³⁰ A kriosebészeti eljárások részletes taglalására a további fejezetekben kerül sor. A perforans vénák kezelése külön műtéti eljárást igényel. Egészen egyszerűen felkereshetőek, leköthetőek (ennek eredményei nem kecsegtetőek tekintettel az aponeurosis allatti collateralisokra), megszakíthatóak horoggal (Bassi-műtét), spatulával (Edwards-műtét). Linton javasolta a kiterjesztett subfascialis perforans ligaturát.²⁵ Manapság a jóval kevésbé invazív eljárás, a subfascialis endoscopos perforans ligatura (SEPS) az elterjedt, melyet Hauer mutatott be 1985-ben.^{31,32}

A visszérbetegség gyógyításában, a főtörzsi inkompetencia kezelésében az utóbbi évtizedben elterjedtek az endovénás eljárások, olyannyira, hogy a legutóbbi nemzetközi irányelvek már első körben „gold standard” eljárásként az endovénás termális saphenaablációt (EVTA) javasolják.³³⁻³⁸ Legelsőként a cryosclerosis került felfedezésre, de mint az előzőekben említettük, az eljárás a feledés homályába merült. Jóval később, az ezredfordulón, gyakorlatilag egyszerre került bemutatásra a radiofrekvenciás abláció (RFA) és az endovénás lézer abláció (EVLA).³⁹⁻⁴⁵ Érdemben egy időben, illetőleg néhány évvel korábban került bevezetésre, mint az úttörő EVTA-módszerek, az ultrahangvezérelt szkleroterápia a VSM inkompetencia kezelésére, utóbbi az endovénás non-termális ablációs eljárások közé tartozik.⁴⁶⁻⁴⁷ Az elmúlt évtized során a műszerpark hatalmas fejlődésnek indult, valamint az EVLA, RFA és az ultrahangvezérelt hab szkleroterápia (UGFS) mellett újabb módszerek születtek meg, mint az RFA szubtípusa, az endovénás mikrohullámú abláció, az endovénás gőzabláció vagy gőz véna sclerosis, a mechanokémiai abláció (MOCA) és a cianoakrilát kémiai abláció.⁴⁸⁻⁵¹ Utóbbi eljárások hosszú távú eredményei még váratnak magukra, azonban a több mint

egy évtizede alkalmazott módszerekkel (EVLA, RFA, UGFS) jelentős tapasztalat gyűlt össze, melyre a nemzetközi irodalom rálátást nyújt.

Különbséget kell tenni a technikai, azaz anatómiai siker (a kezelt főtörzs elzáródása vagy kinyílása) és a klinikai eredmény között. Lényeges, hogy valódi recidiváról vagy inkább a betegség progressziójáról van-e szó. Az is egy fogas kérdés, hogy mit tekintünk a betegség kiújulásának. Tekintve, hogy krónikus lefolyású folyamatról van szó, a panaszok hosszabb ideig tartó enyhülése is sikernek könyvelhető el. Leginkább objektívizálható, főként az endovénás műtéti eljárások esetén, a kezelt vénaszakasz elzáródása, varicosus vénák újdonszűződése, újabb főtörzs vagy perforans véna elégtelenségének kifejlődése, illetőleg a lágyéki neovascularisatio.⁵²⁻⁵⁵ A nagy számú közlemény közül viszonylag kevés mutat be 5 éves, hosszú távúnak mondható eredményt, bár áttekintve ezeket, a szerzők egyöntetű véleménye az, hogy a technikai sikertelenség többségében az első években megmutatkozik, oka legtöbbször az eljárásban keresendő vagy kis számú előfordulás esetén sporadikusnak tekintendő. Az EVLA vizsgálatait, jelen irodalmi adatok alapján, 60-100% közötti „hatásfokot” igazoltak.⁵⁶⁻⁵⁹ Az RFA-hoz kapcsolódó két tanulmány egységesen közel 90%-os technikai sikert mutatott be.^{56,60,61} A legrosszabb az eredménye, amely kézenfekvőnek tűnik, az UGFS-nak, csupán 23-58% közötti a hosszú távú elzáródása a kezelt VSM-nak, azonban a módszer előnye a noninvazivitás, könnyű többszöri reprodukciós lehetőség, költséghatékonyság, bár ez az eljárás sem szövődménymentes.^{56,62,63}

Leszögezhető talán, hogy az endovénás VSM ablációs módszerek válnak idővel „gold standard” eljárássá a VSM inkompetencia kezelésében, azonban az instrumentárium magas költségei, illetve a magasabb személyi felkészültségi igény egyelőre ennek határt szabnak hazánkban és egyes más országokban.⁵²⁻⁵⁶

Célkitűzések

A dolgozat célja, hogy a XIX. századra visszatekintő kriosebészetet, egész pontosan annak néhány évtizede alkalmazott, a visszérbetegség kezelésére mód felett alkalmas eljárásait bemutassa, a jelen ismereteink szerinti helyét a phlebológiában determinálja.

A dolgozat vázát a következőképpen adhatjuk meg:

1. Az első fejezetben szisztematikusan áttekintjük a rendelkezésre álló irodalmat, majd a kinyerhető nyers információk halmazából meta-analitikus módszerek segítségével megpróbáljuk meghatározni a tudomány jelen állása szerint a kriosebészeti eljárások szerepét a VSM inkompetencia kezelésében.
2. A Kanizsai Dorottya Kórház (korábban Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza) Általános Sebészeti Osztályán a felületes thrombophlebitis bizonyos eseteiben rutinszerűen alkalmazott cryostrippinggel nyert tapasztalok retrospektív elemzését végezzük el a dolgozat következő fejezetében.
3. A cryosclerosis, mint elfelejtett endovénás VSM ablációs metódus (a jelen szakzsargonba talán jobban illeszkedik az endovénás krioabláció elnevezés) tanulmányozása egy prospektív nem-randomizált vizsgálat rövid és közép távú eredményeinek bemutatása kapcsán.

A dolgozat legutolsó fejezetében összegezzük az eddig elért tudományos eredményeinket, igyekszünk az eljárások kedvező tulajdonságait kiemelni, illetőleg elhelyezni azokat a megfelelő helyen a phlebologia útvesztőjében.

A kriosebészet szerepe a VSM inkompetencia kezelésében

Bevezetés

A „hűtés” kedvező analgetikus és anti-inflammatorikus hatásai széles körben ismertek. A kriosebészet hőskora a XIX. században kezdődött, amikor Arnot felismerte, hogy a hűtés (jeges sóoldattal) fájdalomcsillapító hatású. Később fedezték fel, hogy a gáz halmazállapotú anyagoknak, mikor kitágulnak, csökken a hőmérsékletük. A XIX. század végén fejlesztette ki Dewar az első vákuum palackot. Von Linde és Hampson találták fel a folyamatosan üzemelő gáz cseppfolyósítót. Kriogén anyagként többnyire szén-dioxidot, dinitrogén-oxidot vagy nitrogént hasznosítanak. A modern kriosebészet 1961-ben kezdődött, amikor Cooper és Lee bemutatta az első krioszondát, melynek hatására széles körben elterjedt a kriosebészet. Az eljárások előnye a kontrollált szöveti károsodás, mely kisebb invazivitással és morbiditással jár együtt.⁶⁴

A VSM elégtelenség kezelésében két kriosebészeti eljárást írtak le a múlt század utolsó negyedében. A francia nyelvterületen születtek meg a legkorábbi eredmények és közlemények. A cryosclerosist R. Milleret és P. LePivert mutatta be az 1980-as években.³⁰ Az eljárás manapság a divatosabb endovénás krioabláció elnevezést kaphatná. Lágýéki feltárásból megtörténik a crosssectomia (angolszász nyelvterületen ezt magas lekötésnek - high ligation - nevezik), majd a VSM-ba vezetett krioszondával a főtörzs szegmentális fagyasztását végzik el a combon, végeredményben az értörzs helyben marad, így csökkentve a szöveti traumatizációt.³⁰ A phlebologia akkori állása szerint a „gold standard” eljárás a VSM radikális eltávolítása volt, ezért a szerzők a cryosclerosist, mint egy alternatív kezelési lehetőséget javasolták a VSM elégtelenség kezelésére azon betegek részére, akik a „szokványos” műtétre aneszteziológiai okokból nem voltak alkalmasak.³⁰ Az eljárást helyi érzéstelenítésben végezték.^{30,65-67} A cryosclerosist a feledés homályába merült a phlebologia endovénás korszakának kezdete előtt.⁶⁵⁻⁶⁷ A cryostripping, a hagyományos stripping alternatívája, valamivel később került leírásra, az 1990-es években. Lágýéki feltárásból a crosssectomia után merev krioszonda kerül intraluminálisan bevezetésre a VSM-ba, majd a fagyasztás során az eszközre rögzül a véna, végül a kettő együtt kerül eltávolításra a lábszári, esetenként a belboka feletti bőrmetszést, sebészi dissectiot elhagyva. A folyamat előnye a fagyasztás

vérzéscsillapító hatása, illetőleg a jobb kozmetikai eredmény.⁶⁴⁻⁶⁹ Az előbbieket figyelembe véve, a cryostripping előnyösebb eljárásnak tűnik, mint a klasszikus változat, de a megítélése a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján nem egységes.^{68,69}

Betegek és módszerek

Az irodalom szisztematikus áttekintését terveztük *elsődlegesen* értékelendő az ismert kriosebészeti eljárások rövid és hosszú távú hatékonyságát (a visszamaradó vagy újra kialakult elégtelen VSM-k hányadát). *Másodlagos* célja volt a vizsgálatnak a rendelkezésre álló adatok alapján elemezni a VSM strippinggel összeköthető gyakori posztoperatív szövődmények (nervus saphenus károsodás, suffusio) előfordulási gyakoriságát, valamint az életminőségbeli változások („quality of life” - QoL) meghatározását.

Irodalmi kutatás. A PubMed adatbázisban végeztünk keresést a következő kulcsszavakkal (a közlemény eredeti nyelve angol, ezért ennek megfelelően szerepelnek) 2014 szeptemberéig: cryosclerosis, cryoablation great saphenous vein, cryostripping, cryo-stripping, cryosurgery varicose veins és cryosurgery great saphenous vein.

Bevonási kritériumok. Meta-analízis elvégzését terveztük azon közlemények megfelelően értékelhető adataiból végezni, melyek randomizált kontrollált vizsgálatokat mutattak be legalább 6 hónapos utánkövetési időszakokkal. A klinikai hatékonyságra, technikai sikertelenségre, posztoperatív szövődményekre és QoL-mérésekre vonatkozó változókat gyűjtöttük.

Kizárási kritériumok. A nem összehasonlító vizsgálatokat, a beteg jellemzőkről, rövid és hosszú távú eredményekről elégtelen információkat tartalmazó közleményeket kizártuk az elemzésből.

Adatnyerés. A betegek számát, a reziduális inkompetens VSM-k hányadát (legalább 6 hónappal a beavatkozás után), a gyakori posztoperatív szövődmények (idegi bántalom, bevérzés) arányát, QoL-adatokat kerestünk a meta-analízishez.

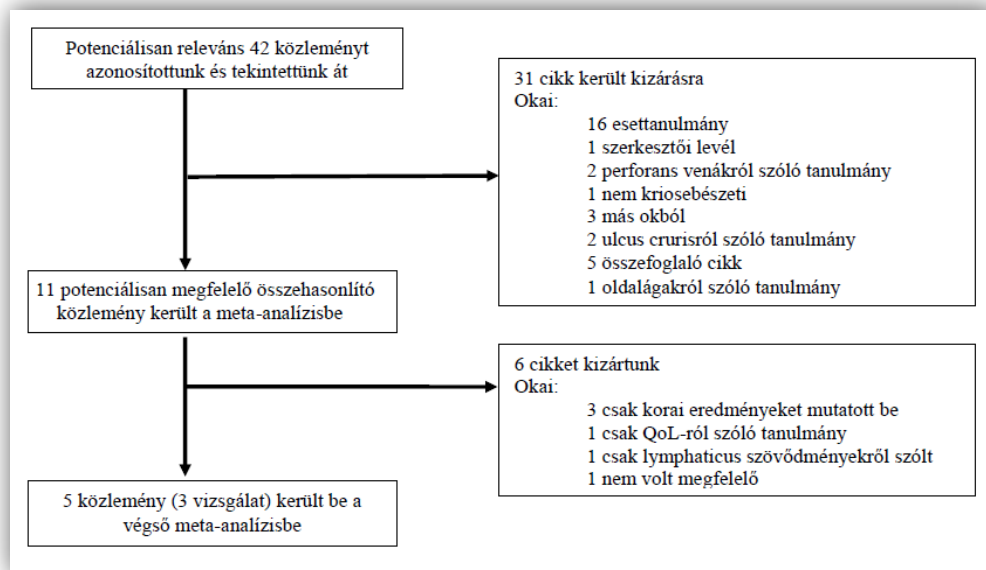
Meta-analízis. A MetaXL szoftvert használtuk (2.2-es verzió, kiegészítő szoftver a Microsoft Excel-hez, Epigear International nyitott forráskódú terméke). Az IVhet-

modellt választottuk a meta-analízishez, mely egy inverz variancia módszer, amit Doi és munkatársai fejlesztettek ki.⁷⁰ A módszer a konfidencia intervallumot a szokásos 95%-os terjedelemben tartja és a bevont vizsgálatok inverz variancia súlyát kezeli. Heterogenitás esetén a modell felerősíti a konfidencia intervallumot az összesített becslt értéknek megfelelően, de a vizsgálatok súlyát egyénileg kezeli függően a vizsgálati populáció nagyságától.⁷⁰ A szignifikancia határértéket $p < 0,05$ -re állítottuk.

Eredmények

Irodalmi kutatás a cryostrippingre vonatkozólag. A PubMed analízis során 42 önálló közlemény került azonosításra, közülük 5 szaccikk (3 vizsgálat) felelt meg a megfelelőségi kritériumoknak (3. ábra).^{58,68,69,71,72}

3. ábra. Az irodalmi kutatás folyamatábrája.



A publikációkban cryostripping és klasszikus stripping (2 cikk / 2 vizsgálat), valamint cryostripping és EVLA (3 cikk / 1 vizsgálat) kerültek összehasonlításra, összeségében 659 operált végtagot bevonva a vizsgálatunkba (2. táblázat). Az áttekintett, kigyűjtött adatokból meta-analízist a rövid távú klinikai hatékonyságról, valamint a posztoperatív idegi bántalmakról sikerült végezni. A műtéttel összefüggő

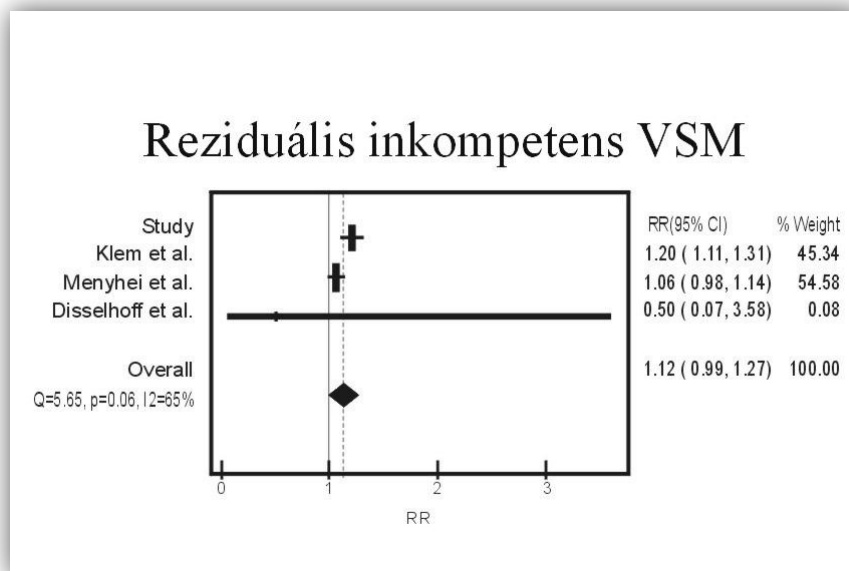
bevézésekről, életminőségbeli változásokról nem sikerült egységes adathalmazt alkotnunk, így a további elemzésből ezen változókat kizártuk. Hosszú távú eredményeket egyetlen publikáció mutatott csak be, ezért meta-analízis szintén nem volt végezhető ezen változóra vonatkozólag.⁵⁸

2. táblázat. A bevont közlemények (vizsgálatok) jellemzői.

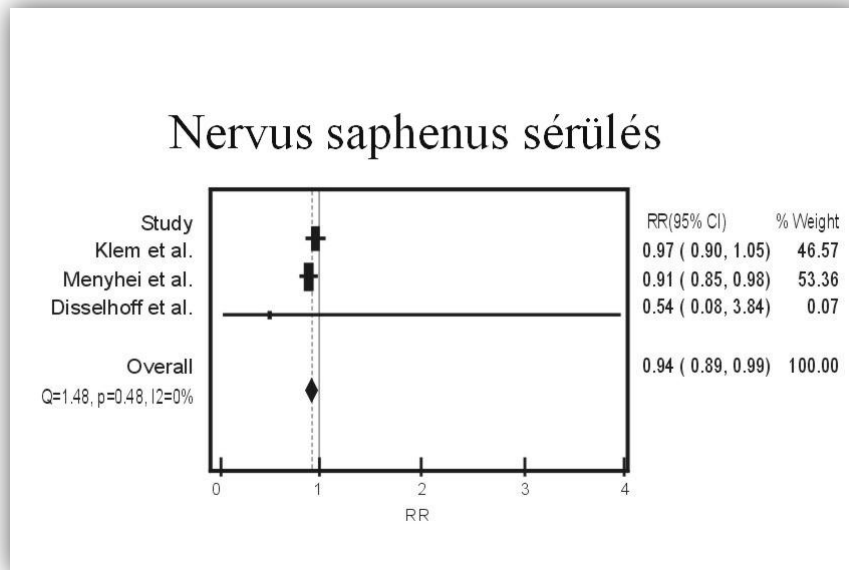
Szerzőség	Év	Ország	A bevont végtagok száma	Eljárás	A reziduális inkompetens VSM aránya 6 hónap után	Az érzészavar előfordulása 6 hónap után	Utánkövetés
Menyhei és mtsai.	2008	Magyarország	154	Cryostripping vs. Stripping	8,0% vs. 2,5%	0% vs. 9,0%	6 hónap
Klem és mtsai	2009	Hollandia	445	Cryostripping vs. Stripping	23,9% vs. 8,4%	13,5% vs. 13,9%	6 hónap
Disselhoff és mtsai.	2011	Hollandia	120	Cryostripping vs. EVLA	0% vs. 5%	6,9% vs. 5,0%	60 hónap

A cryostripping meta-analízise. A rövidtávú klinikai hatékonyságot tekintve nem volt szignifikáns különbség ($p=0,06$ RR: 1,12 95%-os CI: 0,99-1,27) a cryostripping és a klasszikus stripping között (4.ábra). A nervus saphenus sérülés hasonló arányban fordult elő ($p=0,48$ RR: 0,94 95%-os CI: 0,89-0,99) a csoportok között (5.ábra).

4. ábra. A klinikai hatékonyság meta-analízise.



5. ábra. Az érzészavar meta-analízise.



A cryosclerosis irodalmi kutatása. Mint már az előzőekben említettük, az endovenás krioabláció a feledés homályába merült a múlt század végére. Csak két összehasonlító, utánkövetéses vizsgálat lelhető fel a PubMed adatbázisban. Az egyik közlemény 800 beteg hosszú távú eredményeit demonstrálja, de sajnos nem tartalmaz korrekt információkat arról, hogy vajon a betegeket randomizálták-e, történt-e statisztikai elemzés, illetve rendkívül kevés adat áll rendelkezésre a betegek jellemzőit, a vizsgált eljárások eredményességét illetően.⁶⁵ A másik közlemény saját tanulmányunk, mely csupán rövid távú eredményeket tartalmaz.⁶⁶ Meta-analízishez a közlemények nem voltak alkalmasak.

Megbeszélés

A cryostripping és klasszikus stripping meta-analízise. A vizsgálatunk eredményei alapján a cryostripping hasonló hatékonyságú, mint a hagyományos stripping. Megjegyzendő, hogy a bevont közlemények adataiból csak azon beavatkozásokat tekintettük sikertelennek, amelyek utánkövetése során inkompetens VSM-t detektáltak.²⁶⁻²⁹ Egyértelmű, hogy rövid stripping során a VSM lábszári szakasza nem kerül eltávolításra, ami kompetens törzsnek tekintendő. A cryostripping során, kellő

tapasztalat hiányában, gyakorta nehéz eldönteni, vajon a saphena törzs hol is szakad el pontosan, ennél fogva, komolyabb felkészültséget igényel ezen eljárás. Sok esetben nem könnyű megítélni, hogy az egész inkompetens szakaszt eltávolítottuk-e vagy sem.⁷³ Utóbbi tény befolyásolhatta a bevont közlemények eredményeit, illetőleg ezen keresztül meta-analízisünket. Habár a cryostrippingnek több módszertani nehézsége van, ahogy Klem és munkatársai is leírták⁶⁹, úgy gondoljuk, más szerzőkkel egyetértésben, hogy biztonságosan és hatékonyan kivitelezhető tapasztalt kezekben.^{58,65,68} Disselhoff és munkatársai a hosszan tartó vizsgálatukban nem találtak szignifikáns különbséget a cryostripping és az EVLA hatékonysága között, bár az előbbi eljáráshoz gyakrabban társult neovascularisatio.⁵⁸ Utóbbi megállapítás nyilvánvalóan a crosssectomiával áll összefüggésben, amit több szerző is leírt korábban.^{26-29,58} A nervus saphenus károsodása gyakran (30-40%) észlelhető hosszú stripping után, míg sokkal ritkábban (10-15%) fordul elő, ha csak az inkompetens combi szakaszát távolítjuk el a VSM-nak.^{10,11} A közleményekben szereplő cryostrippingen átesett végtagok 9,6%-ában történt idegsérülés, mely nem különbözik szignifikánsan a hagyományos stripping után megfigyelt előfordulástól, valamint ez korrelál az előzőekben említett irodalmi adatokkal. A cryostripping, a jobb kozmetikai eredményeket és a kedvező hatékonyságot tekintve, az inkompetens VSM kezelésének széles körben elfogadott alternatívája lehetne.

Cryosclerosis. Az endovénás krioablációt biztonságos és hatékony módszernek tekintette a korábbi közleményeiben Garde és LePivert.^{65,74} Előbbi szerző egy hosszan tartó (6 év) összehasonlító, 800 beteg bevonásával végzett vizsgálat eredményeit mutatta be cikkében. A cryosclerosisra átesett csoportban 25% volt a rekanalizációval összefüggő recidíva aránya. Besset tapasztalatai alapján a technikai siker legfontosabb faktora a precíz fagyasztási szekciók betartása.⁷⁵ Beale és Gough összefoglaló munkájukban azt állították, hogy a cryosclerosis, a magas rekanalizációs arányt és a posztoperatív szövődmények előfordulási gyakoriságát (nervus saphenus károsodása, bevérzés, beszűrttség) tekintve, nem ad semmi többletet a CVI kezeléséhez.⁷⁶ Valójában ezen faktorok nem térnek el jelentősen a többi endovénás műtéti eljárás során megfigyeltektől, figyelembe véve az elmúlt évtizedben publikált eredményeket^{76-97,119,120}, ennél fogva, a megelőző állítást érdemes lenne újragondolni.^{52-63,77,78} Egy hosszan tartó, jól tervezett, prospektív randomizált kontrollált vizsgálat szükséges, hogy erős bizonyítékokat nyerhessünk a cryosclerosis hatékonyságát illetően.

Korlátok. A publikációs hiba csökkenthető kiterjesztett irodalmi kutatással, a lehetőségekhez mérten szűkített megfelelőségi kritériumokkal, valamint helyesen kiválasztott meta-analitikus módszerrel, így lehet minél több közleményt a vizsgálatba bevonni. Vizsgálatunkból kizárásra került számos cikk, mert nem teljesítették a megfelelőségi kritériumokat. Többségük leíró tanulmány volt a cryostrippingről vagy cryosclerosisról (leszámítva Garde összehasonlító munkáját), melyekből fontos részleteket mellőztek a szerzők.⁶⁵ Amennyiben bevonásra került volna ezen vizsgálatok némelyike, a kriosebészeti csoport túl nagy és heterogén lett volna, ami pontatlan paraméterekhez vezetett volna. A vizsgálatunk korlátozottan értékelhető a kis mintaszám miatt, így csak gyenge végkövetkeztetések vonhatóak le. A kriosebészeti eljárások hosszú távú hatékonyságáról pontos állítás nem is tehető.

Következtetések

Az elvégzett meta-analízis alapján az eddig is ismert kedvezőbb kozmetikai eredmény mellett a cryostripping hasonlóan megbízható módszer tapasztalt kezekben, mint a klasszikus stripping, valamint a vizsgált eljáráshoz nem társul gyakrabban nervus saphenus bántalom. Hosszan tartó összehasonlító vizsgálatok hiányában a hosszú távú eredményességéről pontosan nyilatkozni nem lehetséges.

A cryosclerosis egy lehetséges alternatívája az ismert, széles körben elterjedt endovenás ablációs módszereknek, de biztonsággal értékelhető bizonyítékok hiányában, különösen a hosszú távú eredményességét illetően, az igazi helyét a CVI kezelésében egyelőre meghatározni nem lehetséges.

A cryostripping jelentősége a felületes thrombophlebitis kezelésében

Bevezetés

A felületes thrombophlebitis (FT) és a felületes véna trombózis (FVT) szinonimák. A kórfolyamatot rendkívül alábecsülték a közelmúltig. A varicositas gyakori szövődménye a FT, mely klinikai megjelenését tekintve változékony. Az oka a primer varicositas az esetek 60-80%-ban. Rizikótényezők az orális antikonceptív szedése, terhesség, trauma, immobilitás, obezitás, malignitás, diabetes mellitus és véralvadási zavarok. Úgynevezett „spontán” phlebitis esetén (visszeresség hiányában) gondolni kell a háttérben megbújó malignómára, Bürger-kórra és örökletes véralvadási zavarokra.⁷⁹⁻⁸⁰ Ha a VSM érintett, súlyos tromboembóliás (TE) szövődmények jelentkezhetnek, habár ipsilaterális mélyvénás trombózis (MVT) kifejlődhet a perforans vénákon keresztül progrediáló folyamatból a VSM érintettsége nélkül is akár. Kontralaterális MVT is magas arányban társulhat a FT-hez, azonban pulmonális embólia (PE) alacsony kockázattal fordul elő.⁸¹⁻⁸⁸ A diagnózis felállítása egyszerű fizikális vizsgálattal megtörténhet, azonban a SFJ és SPJ, valamint az ipsi- és kontralaterális mélyvénák feltérképezésére DUH szükséges.⁷⁹⁻⁸⁸

A FT kezelése a napi rutinban elsősorban nem sebészi (kompressziós harisnya vagy rugalmas pólya viselése, korai mobilizáció, venoaktív és non-szteroid anti-inflammatorikus gyógyszerek - NSAID - használata). Kis molekulatömegű heparin (LMWH) kezelés javasolt az FT bármely klinikai megjelenési formájában az utóbbi évek tudományos eredményei alapján profilaktikus dózisban legalább 4-6 héten keresztül, hogy a társuló MVT/PE kockázatát csökkentsük.⁸¹⁻⁸⁵ Elektív műtét néhány héttel a folyamat lezajlását, a gyulladással járó panaszok megszűnését követően végezhető, amennyiben a kórok a primer varicositas.⁷⁹⁻⁸⁰ Amennyiben aszcendáló VSM vagy VSP thrombophlebitis-szel van dolgunk vagy a folyamat már a felismerés pillanatában megközelíti a junctiókat a DUH-n, sürgető műtétet érdemes végezni, megelőzendő a TE-t. Rutinszerűen ez a junctiók lekötését jelenti, mely kiegészíthető elsősorban a VSM esetén strippinggel.⁸⁹⁻⁹¹ Az utóbbi módszer kedvező rövid és hosszú távú eredményeket, alacsony TE kockázatot és kedvező recidívaarányt nyújthat.⁹¹⁻⁹² Jól szervezett, hosszan

tartó vizsgálatok hiányában a sebészeti eljárások szerepe a FT kezelésében tisztázatlan.^{83,84}

A kriosebészeti eljárások, mint az előző fejezetben elemeztük, alkalmasak a VSM elégtelenség kezelésére. A cryostrippinget évtizedek óta alkalmazzuk az aszcendáló VSM thrombophlebitis gyógyítására osztályunkon.

Betegek és módszerek

Egy retrospektív vizsgálatot terveztünk a FT diagnózissal 2001. októbere és 2014. októbere között kezelt eseteinken. A betegjellemzők (kor, nem, végtag oldaliság, etiológia, anamnézis, DUH leletek, megelőző MVT/PE), a FT-szel kapcsolatba hozható további TE esemény, a reziduális varixok jelenléte és a gyógyulási időtartam (a teljes fizikai aktivitás visszanyeréséhez vagy a gyulladással jelek eltűnéséhez szükséges napok száma) kerültek kigyűjtésre, majd elemzésre a rendelkezésre álló betegdokumentációkból.

Megfelelőségi kritériumok. Azon betegek kerültek bevonásra, akiknél a FT bármely típusa miatt történt kezelés és korábban nem végeztek náluk sebészi beavatkozást a felületes vénás hálózaton, illetve legalább 4-6 hetes utánkötésről sikerült adatokat gyűjteni. Azon esetek, amelyeknél crosssectomia VSM strippinggel vagy anélkül szerepelt a kórelőzményben, kizárásra kerültek az elemzésből.

Módszertan. A *Konzervatívan Kezelt Csoportban* nem sebészi megközelítést alkalmaztunk (azon betegek, akik nem kerültek műtetre kevésbé súlyos megbetegedés miatt, mint a comb középső és alsó harmadában, valamint a térd alatt jelentkező tünetek és klinikai jelek, vagy éppen a kezelés elutasítása következtében), amely kompressziós harisnya viseléséből, korai mobilizálásból, venoaktív gyógyszerek, NSAID szedéséből és heparintartalmú kenőcsök alkalmazásából állt. LMWH-t nem írtunk fel rutinszerűen, ugyanis a betegeink többsége a CALISTO-vizsgálatot és az erre alapuló irányelveket megelőző időszakban állt kezelésünk alatt. A *Cryostripping Csoportot* azon betegeink alkották, akiket aszcendáló VSM thrombophlebitis miatt operáltunk. Két esettől eltekintve, mindegyiküknek térd feletti panaszai/tünetei voltak és a gyulladással jelek megközelítették a lágyékredőt. DUH sajnálatosan csak 100 betegnél történt, ugyanis az eljárást nem végezték rutinszerűen intézetünkben a közelmúltig. Amennyiben az

ultrahang vizsgálat a SFJ-t 10 cm-re megközelítő trombust igazolt, szintén sebészeti megközelítést választottunk, még akkor is, ha a klinikai jelek nem utaltak a VSM femoralis szakaszának érintettségére (az előzőleg említett két eset). Az aszcendáló VSM thrombophlebitis műtéte nagyon hasonló volt a primer varicositas miatt kezelt betegekéhez. A crosssectomiát proximális femorális cryostripping, végül microincisiokon át végzett lokális thrombectomia követték. Az Erbokryo CA 300 eszközt használtuk (Erbe Elektromedizin GmbH, Németország) a cryostripping elvégzésére (6. ábra). A perioperatív (kórházi bentfekvés alatti) időszakban profilaktikusan LMWH-t adtunk (40mg enoxaparine/Clexane subcutan injekció naponta). A betegek kompressziós harisnyát kellett viseljenek 8 hétig a műtétet követően. Az összes sebészi beavakozást spinális anesztéziában, kórházi bentfekvés során végeztük.

6. ábra. Erbokryo CA 300 kriosebészeti berendezés 20 éve és napjainkban. A két készülék között érdemi eltérés nincs.



Statisztikai elemzés. Chi négyzet tesztet végeztünk a kategórikus változók elemzéséhez (nemek és végtagok oldaliságának aránya, megelőző MVT/PE, DUH eredmények), valamint varianciaanalízist (ANOVA) a kor, etiológia, a TE események előfordulása, a reziduális varixok és a gyógyulás változóinak értékeléséhez. A

szignifikancia határértéket $p < 0,05$ -re állítottuk. A statisztikai elemzésekhez a SPSS programot használtuk (20. verzió, IBM Corporation, USA).

Eredmények

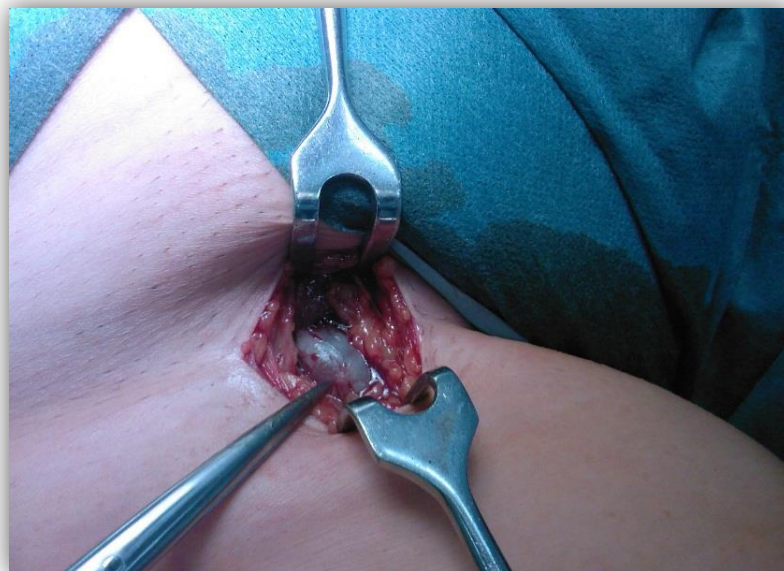
Betegek. 246-an feleltek meg a bevonási követelményeknek. 152 beteget kezeltünk konzervatív módon. 94 beteg esett át műtéten VSM aszcendáló thrombophlebitis miatt. 73%-a a betegeknek volt nő mindkét csoportban. A konzervatíván kezelt csoportban a gyulladásos jelek a betegek 67%-ában a térd alatt voltak észlelhetőek és 93%-ban primer varicositas állt a háttérben. A cryostrípingen átesett betegek 98%-ának voltak tünetei és klinikai jelei a combon. Ebben a csoportban 95%-ban állt a FT kapcsolatban primer varicositással. Anamnesztikus TE eseményt mindkét csoportban találtunk (6-6%). A részletek a 3. táblázatban láthatóak.

3. táblázat. Csoportjellemzők és statisztikai eredmények.

	Cryostríping Csoport (n=94)	Konzervatíván Kezelt Csoport (n=152)	Medián	Átlag +/- SD (Standard Deviáció)	Konfidencia Intervallumok		P érték
					Alsó határérték	Felső határérték	
Kor években	30-86	19-85	62 vs. 55	60 +/- 12,56 vs. 54 +/- 15,98	57,67 vs. 51,62	62,82 vs. 56,74	p=0,002 (ANOVA)
Nemek aránya (Nő:Férfi)	70 : 24	111 : 41	1 vs. 1	1,26 +/- 0,44 vs. 1,27 +/- 0,45			p=0,471 (Chi ² teszt)
Oldalak aránya (Jobb:Bal)	50 : 44	78 : 74	3 vs. 2	3,43 +/- 0,61 vs. 2,16 +/- 1,06			p=0,750 (Chi ² teszt)
FT a térd felett (Jobb:Bal)	48 : 44	27 : 24					
FT a térd alatt (Jobb:Bal)	2 : 0	51 : 50					
Etiológia			1 vs. 1	1,05 +/- 0,23 vs. 1,08 +/- 0,32	1,01 vs. 1,03	1,10 vs. 1,13	p=0,491 (ANOVA)
Primer varicositas	89	142					
Primer varicositas és paraneoplasia	5	8					
Paraneoplasia	0	2					
Anamnesztikus TE	6	9	1 vs. 1	1,18 +/- 0,73 vs. 1,10 +/- 0,43			p=0,027 (Chi ² teszt)
FT	0	2					
MVT	3	7					
PE	1	0					
MVT és PE	2	0					

Tromboembólia. DUH lelet a cryostríppingen átesett betegek 51%-ában, illetve a konzervatíván kezelték 34%-ánál állt rendelkezésre. Az ultrahangvizsgálat megerősített 4 ipsilaterális MVT-t (ez az esetek 6%-a, 3 betegnél a VSM nem volt érintett, egyikük korábban FT miatt esett át műtéten, és volt korábban MVT-a) a konzervatíván kezelték között. Két beteg szenvedett el PE-t ebben a csoportban, ipsi- vagy kontralaterális MVT-t nem sikerült azonosítani náluk, azonban egyikük néhány hónappal korábban FT miatt átesett műtéten. Két kontralaterális MVT (2%-a a betegeknek, mindkettő a VSM érintettségével egyidejűleg volt jelen, egy betegnek volt megelőzően MVT-a) került felismerésre a cryostríppingen átesett betegeknél. Ebben a csoportban is ketten szenvedtek el PE-t, ipsi- vagy kontralaterális MVT nem került leírásra, egyik betegnek sem volt megelőzően TE eseménye, egyikük előzményében daganatos megbetegedés szerepelt. A PE-t a panaszok, tünetek és klinikai jelek alapján végzett mellkasi CT-vizsgálatok igazolták. A műtét során 69%-ban észleltük a SFJ érintettségét a VSM ascendáló thrombophlebitis miatt kezeltéknél. 33-uknak volt preoperatív ultrahang vizsgálata, amely 29 trombust írt helyesen a SFJ-ban, ami 88%-os pontosságot jelent (7. és 8. ábra).

7. ábra. A thrombophlebitis által érintett saphenofemoralis junctio.



8. ábra. A gyulladt, rögös vena saphena magna a cryostripping során.



Reziduális varicositas, gyógyulás és szövődmények. A konzervatíván kezelt betegek 69%-ánál és a cryostrippingen átesettek 15%-ánál került leírásra reziduális varicositas az utánkövetés során (legalább 4 héttel a diagnózis felállítását követően). Az átlagos gyógyulási idő 26 és 15 nap volt a konzervatíván kezelt betegeknél, illetőleg a cryostrippingen átesettekénél. Nem észleltünk vérzéses szövődményt a műtétek kapcsán. Lymphorrhoea következtében kialakult súlyos sebgyógyulási zavart két esetben észleltünk az operáltaknál, melyek kiegészítő sebkezelés eredményeként rendeződtek. A lágyéki bőrpír és a comb bevézése gyakori volt a műtétes csoportban.

Statisztikai analízis. A nemek és az oldaliság aránya, az etiológia és a DUH leletek tekintetében a csoportok hasonlóak voltak. A koreszolás és az anamnesztikus TE események szignifikáns különbséget mutattak. A FT-szel összefüggő TE hasonló incidenciával fordult elő a csoportokban. Reziduális visszértágulatok alacsonyabb arányban voltak észlelhetők cryostripping után. A gyógyulási idő szignifikánsan rövidebb volt a műtéti csoportban, mint a konzervatíván kezelt betegek esetében. A részletek a 4. táblázatban láthatóak.

4. táblázat. Csoportjellemzők és statisztikai eredmények.

	Cryostripping Csoport (n=94)	Konzervatíván Kezelt Csoport (n=152)	Medián	Átlag +/- SD (Standard Deviáció)	Konfidencia Intervallumok		P érték
					Alsó határérték	Felső határérték	
DUH	48	52	1 vs. 0	1,14 +/- 1,23 vs. 0,55 +/- 0,92			p=0,959 (Chi ² teszt)
Nincs trombózis	11	32					
VSM	37	17					
SFJ	20	5					
MVT	2	4					
FT-hez köthető TE	4	6	1 vs. 1	1,11 +/- 0,60 vs. 1,11 +/- 0,55	0,98 vs. 1,02	1,23 vs. 1,19	p=0,988 (ANOVA)
Ipsilaterális MVT	0	4					
Kontralaterális MVT	2	0					
Alacsony kockázatú PE	2	1					
Szubmasszív PE	0	1					
Reziduális varicositas	14/83	80/116	1 vs. 2	1,03 +/- 0,52 vs. 1,42 +/- 0,99	0,93 vs. 1,26	1,14 vs. 1,58	p=0,001 (ANOVA)
A gyógyulási idő napokban	6-59	7-73	12 vs. 21	15 +/-10,50 vs. 26 +/- 12,32	12,56 vs. 24,24	16,86 vs. 28,19	p<0,001 (ANOVA)

Megbeszélés

Betegjellemzők. Az anamnesztikus MVT/TE-t és a koreloszlást illetően észlelt szignifikáns különbségek befolyásolhatták a vizsgálatunk eredményeit. A korábbi MVT gyakoribb volt a konzervatíván kezelt csoportban, holott megelőző PE csak a cryostrippingen átesetteknél szerepelt a kórelőzményben. Megjegyzendő, hogy az egész betegcsoportban felismert, FT-szel összefüggésbe hozható TE-t elszenvedettek közül 3 betegnek (10-ből) volt megelőzően FT-e vagy MVT-a vagy PE-a az előzményben, ami egy lehetséges kapcsolatot jelez a korábbi TE és a későbbi szövődményes FT között. A legfrissebb irodalmi adatok alapján a kort nem tartják a FT rizikótényezőjének, ezért nagy valószínűséggel eme változó eltérései nem befolyásolták a vizsgált többi tényező eloszlását.^{82,83}

FT-hez köthető tromboembólia. Eme szövődmények hasonló gyakorisággal, de eltérő megjelenésben fordultak elő a csoportokban. A felismert MVT-k aránya alacsonyabb volt, mint az némely publikációban olvasható.⁸¹⁻⁸⁸ A PE hasonló incidenciát mutatott a korábban Nicolaidis és munkatársai által leírtakhoz⁸³, bár az irodalmi adatok nem egységesek.⁸¹⁻⁸⁸ Az eredményeinkben rejlő hibákat az információk elégtelensége okozhatta, ugyanis retrospektív elemzésünk során azt találtuk, hogy csak a bevont betegek 41%-nál történt alsó végtagi DUH, ezért a fel nem ismert, aszimptomatikus MVT-k aránya magasabb lehetett. A legutóbbi evidenciák alapján kétoldali alsó végtagi DUH elvégzése javasolt a felületes és mélyvénás hálózat állapotának feltérképezésére FT esetén. Ezen noninvazív, könnyen ismételtető vizsgálat a legfontosabb diagnosztikus eszköze a FT-nek. Antikoaguláns kezelés 4-6 hétig szükséges a jelen evidenciák alapján.⁸¹⁻⁸⁵ Ugyanakkor, nem könnyű meghatározni a műtét szerepét a FT kezelésében. A CALISTO vizsgálatban kizárási kritériumak számított, ha a vizsgáló bármely okból indokoltak tartotta a crossectomiát strippinggel vagy anélkül^{81,85}, ennél fogva, eme átfogó széles betegcsoportot érintő vizsgálatnak szelektív hibája adódhatott. Az eredményeink azt mutatják, hogy az operált betegek 69%-ánál trombust találtunk a SFJ-ban, ami mindenképpen magas kockázatot jelent TE szövődményekre, tehát érdemes elgondolkodni a műtéten FT esetén, főleg ha a tünetek és a klinikai jelek progrediálnak, azaz aszcendáló VSM thrombophlebitis-szel van dolgunk.

Reziduális varicositas. A primer műtétként elvégzendő crossectomia, cryostripping és lokális thrombectomia után kedvezően alacsony arányban maradnak vissza varixok összehasonlítva a konzervatíván kezelt betegekkel. Az oldalágakon zajló thrombophlebitis hasonló hatású, mint a scleroterapia. Eredményeink nem különböznek a Disselhoff és munkatársai által megfigyeltékétől (vizsgálatukban primer varicositas miatt történt intervenció, 60 cryostrippingen átesett beteg közül 28 igényelt további beavatkozást reziduális visszértágulatok miatt).^{58,71}

Gyógyulás. Az átlagos gyógyulási idő a műteti csoportban 15 nap volt, míg sokkal hosszabb időt vett igénybe (átlagosan 26 napot), hogy visszanyerjék a teljes fizikai aktivitásukat vagy tünetmentessé váljanak azon betegek, akiket konzervatíván kezeltünk. Ha csak a „megszokott” crossectomiát végezzük el a TE megelőzésére FT esetén, a gyógyulás, a tünetek remisszióba kerülése általában 3-4 hétig vagy akár annál

tovább is eltart, majd ezt követően végezhető csak el az elektív műtét. Ezen betegek többnyire nem képesek munkába állni ebben a periódusban, ezért összeségében a gyógyulás, együttvéve a második ülésben végzett műtéttel, akár 8-10 hetet is igénybe vehet. A primer sebészi intervenció FT esetén előnyt jelenthet a betegeknek a hagyományos, rutin megközelítéssel szemben (kezdetben konzervatív kezelés, majd a gyulladás megszűnte után a műtét), hiszen lerövidül a gyógyulási időszak. A műtéten átesett betegeinknek az átlagos felépülése hasonló volt, mint a Disselhoff és munkatársai által megfigyelt szövődménymentes állapotban, primer varicositas miatt operált eseteknél, holott a FT-nek a várkozások alapján inkább meg kellene nyújtania a gyógyulást.^{58,71}

Gyakori szövődmények. Tapasztalainkat figyelembe véve gyulladt környezetben oprálva sem növekszik jelentős mértékben a kockázata a többnyire nyiroksérüléssel kapcsolatba hozható sebgyógyulási zavaroknak. Az észlelt eseteink hasonló incidenciát mutatnak a Disselhoff és munkatársai, valamint Menyhei és munkatársai által megfigyelttekhez.^{58,71,68}

Korlátok. Egy retrospektív elemzés alkalmas arra, hogy adatokat szolgáltatson alacsony incidenciájú megbetegedésekről, bár magában hordoz jelentős hibalehetőségeket. A széles körű adatgyűjtéssel a szelekciós hiba csökkenthető. Ennélfogva csak két bevonási kritériumot választottunk a vizsgálatunkhoz, mint a FT diagnózisa és az intakt VSM korábbi sebészi beavatkozás hiányában. Utóbbira azért volt szükség, hogy összehasonlíthassuk a konzervatív és sebészi gyógymódokat. Mivel retrospektív elemzést végeztünk, eredményeinket korlátozza az egyértelmű, átlátható diagnosztikus és terápiás protokollok hiánya, a korrekt betegkövetés.

Következtetések

Ki kell hangsúlyozunk, hogy a megfigyelésünk alapján szoros a kapcsolat a FT, MVT és TE között. A primer sebészi ellátás aszcendáló VSM thrombophlebitis esetén úgy tűnik, nem csökkenti érdemben a további TE szövődmények kockázatát. Nehéz meghatározni, mikor is döntsünk a műtét mellett. Az igazi kihívás meghatározni azon egyénre szabott rizikótényezőket, amelyek növelhetik a TE gyakoriságát.⁸² A vizsgálatunk alapján ha elvégezzük a crossectomiát, majd cryostrippinget aszcendáló

VSM thrombophlebitis esetén, kedvezően alacsony arányban találkozunk reziduális varixokkal és gyorsabb felgyógyulást tapasztalhatunk.

Az endovénás krioabláció szerepe a VSM elégtelenségének kezelésében

Bevezetés

Habár a varicositas jóindulatú megbetegedés, világszerte jelentős feladatot jelent kezelése. Prevalenciája magas, a lábszárfekélyek kialakulásában komoly szerepet játszik.¹⁻⁵ Amennyiben a CVI oka a SFJ elégtelensége, crosssectomia VSM strippinggel volt a követendő eljárás évtizedekig.^{7,25} Az évekkel a műtét után nagy arányban megjelenő recidív varixok mozdították el az orvosi kutatásokat abba az irányba, hogy a radikalitást csökkentsék, a CVI patológiáját jobban megértsék, így pontosabb oki kezelést alkalmazzanak, melynek eredményeként az invazivitas is jelentősen csökkent. A folyamat eredményeként hódítottak teret az utóbbi évtizedben az endovénás műtéti eljárások a VSM inkompetencia kezelésében.³³⁻³⁸

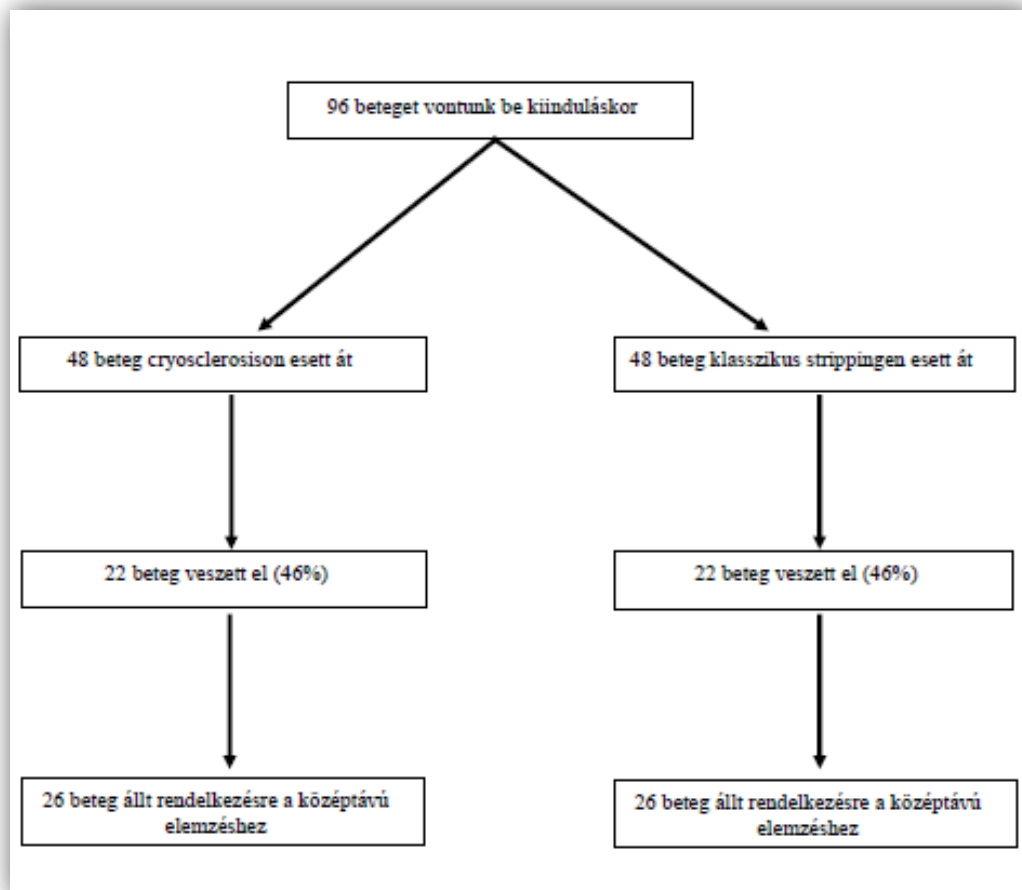
Mint azt a megelőző fejezetekben említettük, Milleret és Le Pivert fejlesztette ki a cryosclerosist az 1970-es évek végén. Flexibilis krioszondát alkalmaztak, retrograd vezették be a VSM-ba és ezt követően végezték el a főtrónsi véna szegmentális fagyasztását -89 Celsius fokon. A 44 betegen végzett induló tanulmányuk alapján az indukált trombózis a vénafal gyulladását idézi elő, ami progresszív fibrózist eredményezve a véna végleges elzáródásához vezet. Rekanalizációt nem észleltek. A szerzők eredményeiket 1981-ben közzölték.^{30,64,66,67} 1987-ben Le Pivert publikálta tapasztalait, melyeket 350 beteg kezelése során szerzett, véleménye szerint az eljárás minimál invazív, jól kivitelezhető és hatékony.^{64,66,67} 1994-ben Garde összegezte 800 betegen végzett tanulmányának hosszú távú eredményeit. Egyaránt végeztek cryosclerosist és cryostrippinget. A magas recidívaarány (25-30%) ellenére a cryosclerosist biztonságos és hatékony eljárásnak véleményezte.⁶⁵

Osztályunkon 2012 tavaszán vezettük be az említett endovénás krioablációt a VSM inkompetencia kezelésében. Egy prospektív nem-randomizált összehasonlító utánkövetéses vizsgálatot végeztünk.

Betegek és módszerek

Betegek. 96 esetet vontunk be a vizsgálatunkba. Részletes felvilágosítás után a beteg és az operáló orvosa közösen döntöttek a választandó eljárásról. Egyoldali műtétek történtek. 48 végtagon végeztünk cryosclerosist, a többin klasszikus strippinget. A betegeket a műtétet követő 1. és 7. napon, majd a 6. héten kontrolláltuk a rövid távú eredményeink felmérése végett. 2 évvel a beavatkozások után ismételtén visszarendeltük a betegeket ellenőrző vizsgálatra (levélben és telefonon értesítettük őket). A 9. ábrán a betegbevonás és utánkövetés folyamatábrája látható.

9. ábra. A betegbevonás és utánkövetés folyamatábrája.



Megfelelőségi kritériumok. Azon betegek kerültek bevonásra, akiket a VSM inkompetencia okozta primer varicositas miatt operáltunk. A korábbi anamnesztikus

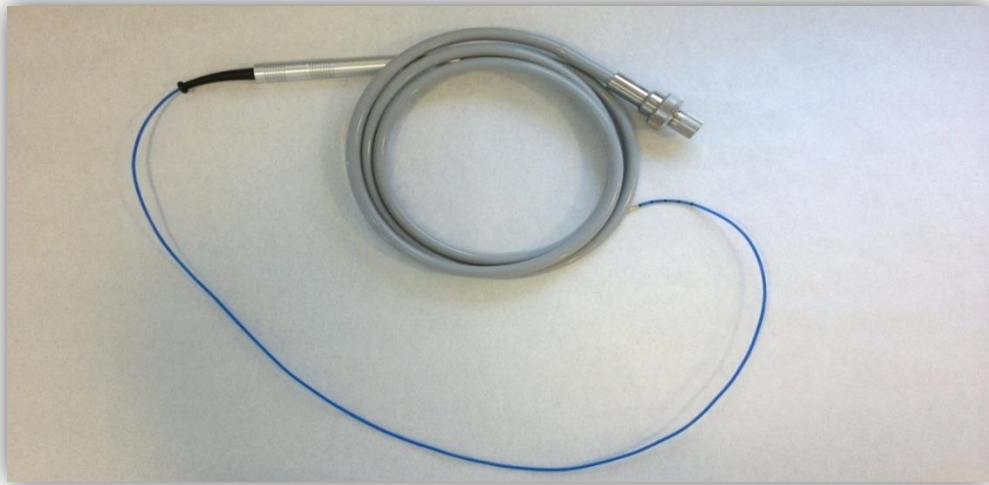
MVT/PE és/vagy crossectomia strippinggel vagy anélkül kizáró tényezőnek számítottak.

Elsődleges végpontként a kezelt VSM-k elzáródását vizsgáltuk rövid (6 hét) és közép távon (2 év) egyaránt. Az újonnan kialakult SFJ elégtelenséget, a szegmentális vagy teljes rekanalizációját a kezelt VSM-nak az eljárás technikai avagy anatómiai sikertelenségének könyveltük el. Egy független radiológust kértünk fel az alsó végtagi DUH-k elvégzésére (6 hét és 2 év múltán). GE LOGIQ 5 (General Electric Company, USA) ultrahang berendezést használtunk. *Másodsorban* vizsgáltuk a betegjellemzőket, a műtétek hosszát, a kórházban töltött napok számát, a gyakori posztoperatív szövődeményeket (bevérzés a combon, sebgyógyulási zavar, nyirokcsorgás a lágyékban, idegkárosodás, lábdagadás a műtét után), a műtétek utáni fájdalmat (Likert-skála - Vizuális Analóg Skála), a teljes fizikai aktivitás visszanyeréséhez szükséges időtartamot (napokban) kérdőívek alapján *rövid távon*. Szintén a betegjellemzőket, valamint a body mass indexet (BMI), az utánkövetés hosszát, a klinikai állapot alakulását (recidív varicositas megjelenése), a CEAP besorolást és a VCSS változását elemeztük *közép távon*. Az utánkövetéses vizsgálatokat járóbetegellátás keretei között végeztük. A posztoperatív szövődeményeket az operáló orvos értékelte fizikális vizsgálat során. A fájdalmat VAS-n monitorizáltuk a betegek összesített véleménye alapján, hasonlóképpen került meghatározásra a teljes felgyógyuláshoz szükséges idő is. A korhoz és nemhez illesztettük a BMI-t. A CEAP besorolást és a VCSS-t a kezelőorvos határozta meg. Klinikai sikertelenségnek számítottunk minden olyan újonnan megjelent varicosus vénát, mely lágyéki neovasculogenesisnek, újonnan kialakult SFJ refluxnak, VSM főtranzi vagy azonos területi perforans elégtelenségnek volt tulajdonítható. Az estére jelentkező boka körüli dagadást nem értékeltük recidív klinikai jelnek, hiszen több egyéb tényező is okozhatta (hosszas állás munka során, a CVI egyéb kiváltó okai, szívbetegség, vese- és májelégtelenség). Kiegészítésként 3 esetben véna darabkákat távolítottunk el a primer műtétek kapcsán további tudományos vizsgálatok céljából. Két alkalommal az eljárás befejeztével az eltávolított vénafalrészleteket a megszokott (hematoxillin-eozin) festési eljárás után fénymikroszkópos vizsgálatnak vetettük alá. Egy esetben több vénaszegmens került eltávolításra, majd egyet natívan, egyet-egyet 5, 10, 15 másodperces fagyasztás után glutáraldehides médiumban transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálatra küldtünk az Eötvös Loránd Tudományegyetem Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékére beágyazásra és a képek elkészítésére,

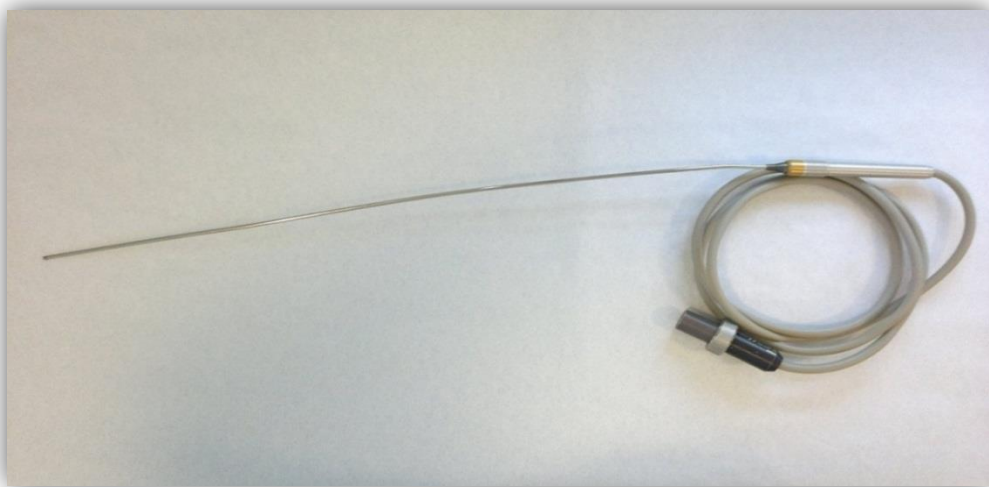
majd azokat a Pécsi Tudományegyetemen, a Központi Elektronmikroszkópos Laboratóriumban értékelték. A kétéves utánkövetés kapcsán egy betegnél VSM elégtelenség miatt recrosectomiára és kiegészítő cryostrippingre kényszerültünk. A műtét során a heges, szegmentálisan beszűkült, mégis rekanalizálódott VSM-ből eltávolított vénafalrészletet fénymikroszkópos vizsgálatra küldtük. Hematoxillin-eozin, Picrosyrus vörös és immunhisztokémiai festéseket (CD68, CD34, S-100) végeztek a helyi kollégáink.

A beavatkozások. A cryosclerosist lágyéki feltárásból végzett módosított crossectomia (az oldalágak átvágása szükségtelen volt, csak lekötésre kerültek) után végeztük el. Venotomián keresztül újrahasznosítható krioszondát vezettünk retrográd a VSM-ba a lágyéktól a térd alá, majd szegmentális fagyasztást végeztünk -81 Celsius fokon 15 másodpercig. A szondát megszakításokkal húztuk anterográd irányba, folyamatosan ismételve a fagyasztásos epizódokat 5 centiméterenként. Megemlítendő, hogy a felengedés kapcsán óvatosan húzást alkalmaztunk a szondán, hogy diszkrét endothelium berepedéseket okozzunk. A krioabláció végén a venotomiát bevarrtuk, a SFJ-t lekötöttük. Az Erbokryo CA (Erbe Elektromedizin GmbH, Németország) kriosebészeti eszközt használtuk (kriogenikus anyag: N₂O) (6. ábra). 8 mm átmérőjű saphenatorzs alatt a flexibilis, míg a fölött a merev krioszonda került bevezetésre a lumenbe (10., 11. és 12. ábra). A másik betegcsoportnál lágyéki feltárásból végzett crossectomiát követően klasszikus strippinget végeztünk a térdtől a lágyék irányába eldobható műanyag vénastripperrel (Vastrip Special, Astra Tech AB, Svédország). Minden betegnél történt lokális varicectomia Várad-horoggal és/vagy Smetana-késsel. Az összes unilaterális beavatkozást spinalis anesztéziában, kórházi befekvés során végeztük el. A műtét végén rugalmas pólya, majd a posztoperatív első napon II. kompressziójú combtőig érő gyógyharisnya került az operált végtagokra. Perioperatív (a műtét előtti és utáni este) LMWH injekciókat adtunk (40 mg enoxaparine/Clexane subcutan injekció). A betegeket fokozatos terhelésre bíztattuk.

10. ábra. A flexibilis újrahasznosítható krioszonda.



11. ábra. A merev újrahasznosítható krioszonda.



Statisztikai elemzés. Chi-négyzet teszttel elemeztük a kategórikus változókat, mint a nemek és végtagok oldalának aránya. Egyutas ANOVA vizsgálattal hasonlítottuk össze az ordinális és a folyamatos változók varianciáit (kor, műtéti idő, kórházi napok száma, posztoperatív szövődmények, műtéti utáni fájdalom, gyógyulási idő, BMI, utánkövetés ideje, CEAP beosztás, VCSS). Az anatómiai és klinikai sikerarányok értékelésére Kaplan-Meier élettábla analízist végeztünk. A recidívák előfordulását log rank teszttel hasonlítottuk össze. A szignifikancia határértéket $p < 0,05$ -re állítottuk. A

statisztikai elemzésekhez az SPSS programot használtuk (20. verzió, IBM Corporation, USA).

Eredmények

Betegek. A cryosclerosison átesett betegeknél terveztünk alsóvégtagi DUH-t, azonban tekintettel a gyenge beteg compliance-re, már a műtétek után 6 héttel is csak 30 esetben történt meg a vizsgálat. Mindkét csoportban a betegek távozásakor átadott kérdőívek visszaküldésre kerültek (mind a 96 esetet sikerült elemezni). Meglepő módon csoportonként azonos számban (22-22 eset) „vesztek el” betegek az utánkövetés során. Végeredményben 52 esetet tudtunk értékelni közép távon (2 év után). A kiindulási betegjellemzőket az 5. táblázat tartalmazza.

12. ábra. A flexibilis szondával a vena saphena magna és a cruralis vena saphena accessoria anterior kezelése.



5. táblázat. Csoportjellemzők kiinduláskor.

	Cryosclerosis	Stripping	Medián	Átlag +/- SD (Standard Deviáció)	Konfidencia Intervallumok		P érték
	n=48	n=48			Alsó határérték	Felső határérték	Szignifikancia határérték: p<0,05
Kor években	18-73	21-83	39 vs. 51,5	44,38+/-15,202 vs. 50,67+/-11,797	39,96 vs. 47,24	48,79 vs. 54,09	p=0,026 (ANOVA)
Nemek aránya (Nő:Férfi)	34 : 14	31 : 17					p=0,175 (Chi ² teszt)
Oldalak aránya (Bal:Jobb)	25 : 23	26 : 22					p=0,154 (Chi ² teszt)
Műtéti idő percekben	20 - 95	20 - 85	40 vs. 45	44,48+/-12,558 vs. 45,94+/-12,057	40,83 vs. 42,44	48,13 vs. 49,44	p=0,563 (ANOVA)
	Össz.: 2135	Össz.: 2205					
Kórházi napok	1 - 6 nap	1 - 5 nap	2 vs. 2	1,92+/-1,048 vs.2,02+/-0,812	1,61 vs. 1,79	2,22 vs. 2,26	p=0,588 (ANOVA)
	Össz.: 92	Össz.: 97					

Rövid táv. A betegek demográfiai jellemzői a koreloszlást ($p=0,026$) leszámítva hasonlóak voltak. A műtétek hossza és a kórházban töltött idő sem mutatott eltérést a csoportok között. Nem észleltünk súlyos vérzést, sebgyógyulási zavart, egyéb társuló megbetegedést vagy halálesetet egyik betegcsoportban sem. TE egy betegnél, aki strippingen esett át, került felismerésre, (alacsony kockázatú PE, az elvégzett DUH nem igazolt sem ipsi-, sem kontralaterális MVT-t). Két betegnél figyeltünk meg teljes korai rekanalizációt 6 héttel a műtét után (6,7%), a többi 28 esetben a VSM kezelt szakasza trombotizálódott a kezelés eredményeként (13. ábra).

A műtéthez kapcsolható gyakori szövődmények (enyhe sebgyógyulási zavar, nyirokcsorgás, lábdagadás) hasonló incidenciát mutattak. Az átmeneti érzészavarok egyformán gyakoriak voltak mindkét csoportban, de tartós nervus saphenus károsodás szignifikánsan gyakrabban ($p=0,006$) fordult elő a strippingen átesett betegek között. A műtéttel összefüggő fájdalom ($p=0,002$) és a combon észlelt bevérzések ($p<0,001$) adatainak értékelése alapján a cryosclerosis sokkal kevésbé invazív eljárás, mint a konvencionális stripping. A gyógyulási idő szignifikánsan rövidebb volt endovénás krioabláció után ($p=0,037$). A részletek az 6. táblázatban szerepelnek.

13. ábra. Az elzáródott VSMa comb középső részén (a kép első fele) és a térd feletti szakaszán (a kép második fele).



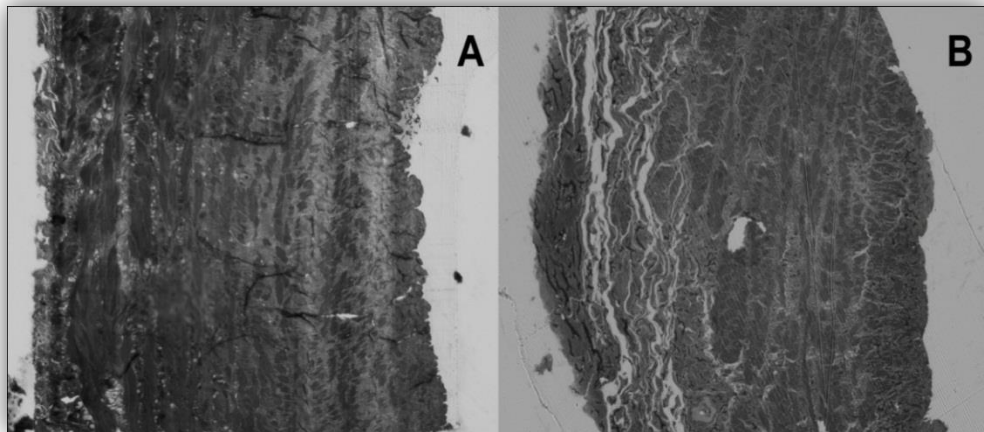
6. táblázat. A posztoperatív szövődmények előfordulási mintája, a műtétet kísérő szubjektív fájdalom és a gyógyuláshoz szükséges időtartam leíró és összehasonlító statisztikája.

	<i>Cryosclerosis</i>	<i>Stripping</i>	<i>Medián</i>	<i>Átlag +/- SD (Standard Deviáció)</i>	<i>Konfidencia Intervallumok</i>		<i>P érték</i>
	<i>n=48</i>	<i>n=48</i>			<i>Alsó határérték</i>	<i>Felső határérték</i>	
Bevérzés	6	26		1,13+/-0,334 vs. 1,54+/-0,504	1,03 vs. 1,40	1,22 vs. 1,69	p<0,001 (ANOVA)
Lágyéki sebgyógyulási zavar	8	11		1,17+/-0,377 vs. 1,23+/-0,425	1,06 vs. 1,11	1,28 vs. 1,35	p=0,448 (ANOVA)
Nyirokcsorgás	2	3		1,04+/-0,202 vs. 1,06+/-0,245	0,98 vs. 0,99	1,10 vs. 1,13	p=0,650 (ANOVA)
Idegkárosodás	26 átmeneti	11 átmeneti		1,60+/-0,494 vs. 1,50+/-0,505	1,46 vs. 1,35	1,75 vs. 1,65	p=0,310 (ANOVA)
	3 tartós	13 tartós		1,06+/-0,245 vs. 1,27+/-0,449	0,99 vs. 1,14	1,13 vs. 1,40	p=0,006 (ANOVA)
Lábdagadás műtét után	32	27		1,67+/-0,476 vs. 1,56+/-0,501	1,53 vs. 1,42	1,80 vs. 1,71	p=0,299 (ANOVA)
Műtét utáni fájdalom (VAS)	1 - 7	1 - 5	2 vs. 3	2,00+/-1,185 vs. 2,69+/-0,926	1,66 vs. 2,42	2,34 vs. 2,96	p=0,002 (ANOVA)
A gyógyulási idő napokban	7 - 56	7 - 56	17,5 vs. 28,0	22,3+/-1,697 vs. 27,6+/-1,779	18,83 vs. 23,94	25,76 vs. 31,15	p=0,037 (ANOVA)

Az eljárások során eltávolított vénadarabkák fénymikroszkópos elemzése a cryosclerosissal összefüggésbe hozható elváltozásokat kimutatni nem tudott, ellenben a transzmissziós elektronmikroszkópos összehasonlító elemzés szupravitalis károsodást igazolt a kontroll minta és elsősorban a 15 másodperces fagyasztáson átesett specimen között. Endothelialis sérülésekre derült fény (szöveti rétegek elvékonyodása, a

citoplazma zsugorodása, magfragmentáció - azaz nekrobiotikus jelenségek), valamint a subendothelialis és tunica media simaizomrétegének fellazulása látszottak (14.ábra).

14. ábra. Az "A" képen a natív vénafal, míg a "B" képen az endothel és a tunica media elváltozásai láthatóak (15 másodperces fagyasztás után).



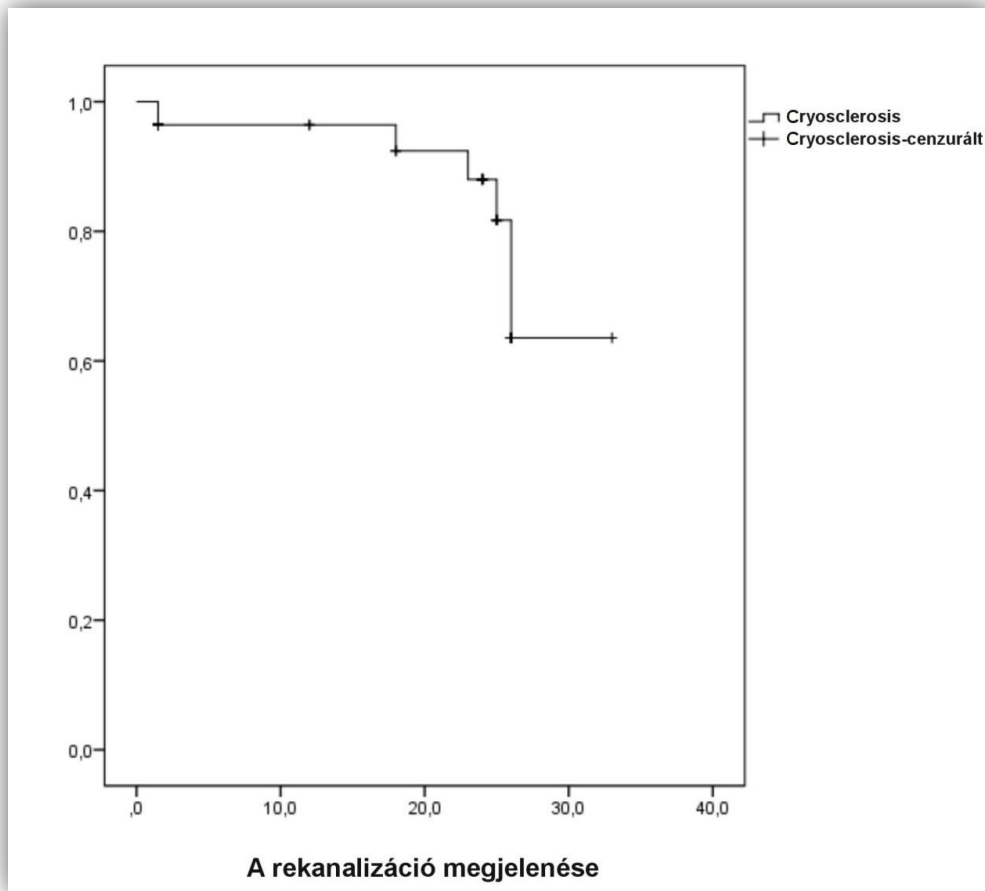
Közép táv. Hasonlóan a rövid távú eredményekhez a 2 éves nyomonkövetés során elemzett betegek demográfiai jellemzőiben egyedül a koreloszlás mutatott különbséget ($p=0,027$). Az átlagos utánkövetés 23,5 és 23,9 hónap volt a cryosclerosis, illetve a strippingen átesett betegeknél (7. táblázat).

7. táblázat. Csoportjellemzők közép távon.

	<i>Cryosclerosis</i>	<i>Stripping</i>	<i>Medián</i>	<i>Átlag +/- SD (Standard Deviáció)</i>	<i>Konfidencia Intervallumok</i>		<i>P érték</i>
	<i>n=26/48</i>	<i>n=26/48</i>			<i>Alsó határérték</i>	<i>Felső határérték</i>	<i>Szignifikancia határérték: p<0,05</i>
Kor években	26-76	34-75	43,5 vs. 56,5	47,5 +/- 14,72 vs. 55,7 +/- 10,82	41,59 vs. 51,32	53,48 vs. 60,06	p=0,027 (ANOVA)
Nemek aránya (Nő:Férfi)	20 : 6	20 : 6					p=0,671 (Chi ² teszt)
Oldalak aránya (Bal:Jobb)	14 : 12	13 : 13					p=0,431 (Chi ² teszt)
BMI (kornak és nemnek megfelelően korigálva)	18,6-36,7	18,2-39,0	27,3 vs. 29,7	26,9 +/- 4,85 vs. 29,1 +/- 4,78	24,94 vs. 27,20	28,85 vs. 31,06	p=0,101 (ANOVA)
Az utánkövetés hónapokban	12-33	15-28	25 vs. 24	23,5 +/- 4,51 vs. 23,9 +/- 2,96	21,68 vs. 22,65	25,32 vs. 25,04	p=0,745 (ANOVA)

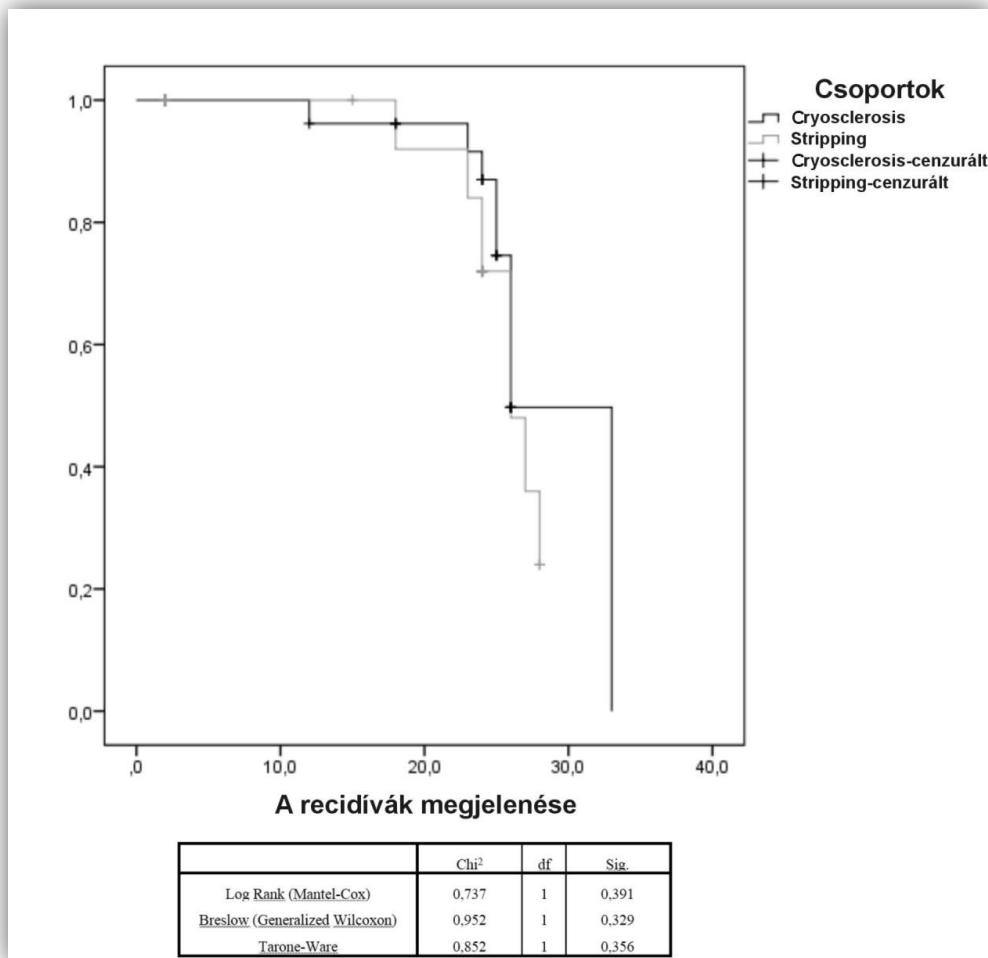
A cryosclerosissal 80,8%-os technikai sikerarányt (occlusio arányt) sikerült elérni közép távon. A rendelkezésre álló végtagok adatai alapján 13 - a megítélhető VSM-k közül - heges köteggént ábrázolódott, 8 pedig nem volt azonosítható. Egy recidívát okozó inkompetens törzset találtunk. 4 kinyílt VSM látszott a DUH során lassú lamináris áramlást mutatva klinikai konzekvenciák nélkül. A Kaplan-Meier élettábla analízis az idő elteltével mutatja a rekanalizáció alakulását, mint a vizsgálat elsődleges végpontját (15.ábra).

15. ábra. A rekanalizáció (két éves periódus alatti) megjelenését mutató Kaplan-Meier élettábla elemzés.



A klinikai eredmény (az ismételten megjelenő visszértágulatok) nem volt túl kedvező egyik csoportban sem, hiszen csak a betegek 65,4%-a és 57,7%-a volt recidívamentes a cryosclerosisison, illetve a strippingen átesettek között. A log rank teszt nem igazolt szignifikáns eltéréseket a csoportok között ($p=0,391$). Az alábbi Kaplan-Meier élettábla elemzés demonstrálja a recidíva megjelenését az idő múltával (16.ábra).

16. ábra. A recidíva (két éves periódus alatti) megjelenését mutató Kaplan-Meier élettábla elemzés.



A törzsi (VSP, VSAA) és perforans vénák elégtelensége volt jellemzően az oka a recidívának krioabláció után. Ebben a csoportban egy betegnél elzáródott VSM mellett fejlődött ki egyszerre VSP és VSAA elégtelenség. Neovasculogenesis és perforans véna inkompetencia voltak az okai a klinikai sikertelenségnek a strippingen átesettek között. Egy esetben inkomplett volt a VSM combi szakaszának eltávolítása az eljárás során (8. táblázat).

8. táblázat. A recidíva okai.

	<i>Cryosclerosis</i> n=26/48	<i>Stripping</i> n=26/48
Recidíva	9 (34,6%)	11 (42,3%)
Inkompetens VSM	1	1
Inkompetens VSAA	1	0
Inkompetens VSP	1	0
Inkompetens perforans vena	4	3
Neovascuogenesis	3	7
Megjegyzés: Egy cryosclerosisos átesett betegnél detektáltunk egy szerre elégtelen VSAA-t és VSP-t. Az inkompetens VSM oka a másik csoportban inkomplett stripping volt.		

Szignifikáns volt a javulás mindkét csoportban a CEAP besorolásban. Nem volt jelentős a különbség a csoportok között sem kiinduláskor, sem közép távon a CEAP beosztást illetően. A VCSS szignifikánsan csökkent mindkét csoportban a beavatkozások eredményeként. Nem volt statisztikailag értékelhető eltérés a csoportok között a VCSS-t illetően. Az előbbi eredményeket részletesen a 9-11. táblázatok demonstrálják.

9. táblázat. A CEAP beosztás összehasonlító táblázata

	<u>CEAP beosztás kiinduláskor</u>		<u>CEAP beosztás 2 év után</u>	
	<i>Cryosclerosis</i>	<i>Stripping</i>	<i>Cryosclerosis</i>	<i>Stripping</i>
	<i>n=26/48</i>	<i>n=26/48</i>	<i>n=26/48</i>	<i>n=26/48</i>
Klinikum				
<i>C0</i>	0	0	17	12
<i>C1</i>	0	0	0	0
<i>C2</i>	9	7	4	3
<i>C3</i>	15	14	4	6
<i>C4a</i>	2	4	0	3
<i>C4b</i>	0	1	1	2
<i>C5</i>	0	0	0	0
<i>C6</i>	0	0	0	0
Etiológia				
<i>Kongenitális</i>	0	0	0	0
<i>Primer</i>	26	26	0	0
<i>Secunder</i>	0	0	9	14
Anatómia				
<i>Felületes véna</i>	26	26	5	8
<i>Mély véna</i>	0	0	0	0
<i>Perforans véna</i>	0	0	4	3
Patofiziológia				
<i>Reflux</i>	26	26	6	4
<i>Obstrukció</i>	0	0	0	0

10. táblázat. A CEAP beosztás változása a beavatkozások eredményeként.

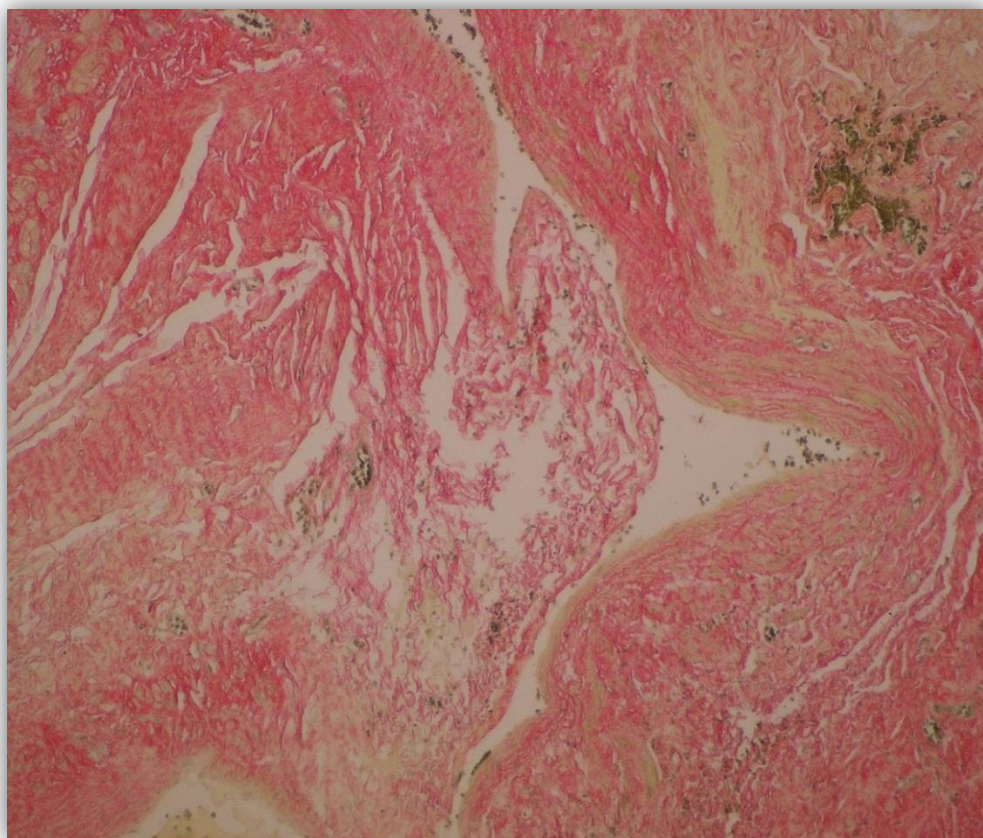
	<u>Cryosclerosis (n=26/48)</u>					<u>Stripping (n=26/48)</u>					P érték Szignifikancia határérték: p<0,05
	Min. és max. ("C")	Medián ("C")	Átlag +/- SD	Konfidencia Intervallumok		Min. és max. ("C")	Medián ("C")	Átlag +/- SD	Konfidencia Intervallumok		
				Alsó határérték	Felső határérték				Alsó határérték	Felső határérték	
Kiindulás	2 és 4a	3	2,73 +/- 0,60	2,49	2,97	2 és 4b	3	2,96 +/- 0,77	2,65	3,27	p=0,236 (ANOVA)
2 év	1 és 4b	1	1,62 +/- 1,02	1,2	2,03	1 és 4b	2	2,23 +/- 1,37	1,68	2,78	p=0,072 (ANOVA)
Javulás	p<0,001 (ANOVA)					p=0,021 (ANOVA)					

11. táblázat. A VCSS alakulása.

	<u>Cryosclerosis (n=26/48)</u>					<u>Stripping (n=26/48)</u>					P érték Szignifikancia határérték: p<0,05
	Min. és max.	Medián	Átlag +/- SD	Konfidencia Intervallumok		Min. és max.	Medián	Átlag +/- SD	Konfidencia Intervallumok		
				Alsó határérték	Felső határérték				Alsó határérték	Felső határérték	
Kiindulás	3 és 12	5	5,96 +/- 2,43	4,98	6,94	3 és 15	6	7,08 +/- 2,77	5,96	8,2	p=0,129 (ANOVA)
2 év	0 és 8	2	2,23 +/- 2,46	1,24	3,22	0 és 13	2	3,35 +/- 3,60	1,89	4,8	p=0,198 (ANOVA)
Javulás	p<0,001 (ANOVA)					p<0,001 (ANOVA)					

Annál a betegnél, akinél recidívát okozó VSM elégtelenséget találtunk, újabb műtétet végeztünk, melynek során újbóli crossectomia után a heges, részben remodellálódott saphenatorzset eltávolítottuk. Egy vénarészletet fénymikroszkópos patológiai vizsgálatra küldtünk. Hematoxillin-eozin, Picrosyrus vörös és immunhisztokémiai vizsgálatok (CD68, CD34, S-100) történtek. Az érfal fiziológias anatómiai felépítését nem sikerült azonosítani. A fal egészében kollagenizálódott, amit endothel bélelt (17. ábra).

17. ábra. A vénafal fénymikroszkópos képe Picrosyrius festéssel.



Megbeszélés

A cryosclerosis anatómiai sikeressége. Az ismert endovénás kémiai és hő ablációk technikai sikeressége az ismert irodalmi adatok alapján széles skálán (40-100% között) mozog függően a CVI kiindulási állapotától és az alkalmazott módszertől. Az idő teltével egyre több kezelt VSM nyílik ki, bár a szerzők egyöntetű véleménye az, hogy általában a beavatkozást követő 1-2. évben észlelhető rekanalizáció.^{56-63,65,93-97} Hosszú, tág, kanyargós lefutású vénák, már kezdetben elégtelen perforansok jelenléte rossz prognózist sugall. Megemlítendő, hogy nem egyöntetű a közleményekben a technikai sikertelenség definíciója. Amennyiben a bevonásra került esetekben kevésbé súlyos a CVI, sokkal kedvezőbb végeredmény várható. Garde eredményeit figyelembe véve, a cryosclerosisban átesett betegeknél viszonylag nagy arányú a rekanalizáció (több, mint 25%) és recidíva (25-30%), de ha áttekintjük az azóta rendelkezésünkre került többi endovénás módszerrel kapcsolatos irodalmi adatot, észrevehető, hogy a

cryosclerosis szoros hasonlóságot mutat az ekjárásokkal.^{56-63,65,93-97} Az eredményeink illeszkednek az áttekintett közlemények adataihoz. A betanulási időszak letelte után még kedvezőbb sikerekre számíthatunk. A rekanalizáció oka, mint azt korábban Besset is fejtegette, legtöbbször az elégtelen fagyasztás.⁷⁵ Ennélfogva, szigorúan be kell tartani az eljárás során, hogy minden 5 cm-es szegmenst legalább 15 másodpercig kezeljünk. Előnyösebbnek tűnik a merev szonda használata, mivel az egész hosszában fagyaszt, így retrográd bevezetés esetén a VSM csaknem egész femoralis szakasza hosszabb ideig kerül fagyott állapotba. Ellenben a csak a csúcsi részén effektív flexibilis szonda kanyargós törzs esetén könnyebben levezethető és szerencsés esetben akár több ág is kezelhető vele (12. ábra). Érdekes a felengedési fázisban egy kis húzással endothelium rupturát előidézni. A crossectomia elhagyásával, ultrahangvezérlés bevezetésével lehetne a cryosclerosist egyértelműen az ismert endovénás eljárások sorába helyezni. Valójában a meggyőződésünk az, hogy a lágyéki feltárás nem felesleges kiterjesztése a műtétnek, mivel a reflux a legbiztonságosabban a crossectomiával eliminálható és a betegnek minimális fájdalmat okoz, a heg pedig rejtett. Tekintve azt, hogy a cryosclerosisához kapcsolt crossectomia során nem szükséges a lágyéki feltárás során a beömlő vénákat átvágni, csak lekötni, ugyanis a VSM sem lesz exstirpálva, a neovascularisatio előfordulása nem válik vélhetően gyakoribbá, viszont a crossectomia előnyei adottak.^{26-29,98} Az endovénás hő indukálta trombózis (EHIT)⁹⁹, illetőleg a SFJ neoreflux okozta rekanalizáció aránya jelentősen nőhet, ha nem kötjük le a SFJ-t.^{56,57,59} Amennyiben az oldalági varicositas kezelését szekvenciálisan végeznénk, az invazivitas tovább csökkenthető lenne, ezáltal az endovénás krioablációt lehetne regionális vagy lokális anesztéziában végezni egynapos sebészet, esetleg járóbetegellátás keretei között.

Másodlagos célok. A vizsgálatunk rövid távú másodlagos végpontjai a cryosclerosis biztonságosságát, minimál invazivitását voltak hivatottak igazolni. A két vizsgált eljárást hasonló idő alatt lehet elvégezni. Amennyivel tovább tart a cryosclerosis, körülbelül annyi időt ölel fel a strippinghez szükséges distalis dissectio és sebzárás, valamint az eltávolított VSM helyén jelentkező vérzések kompresszióval történő csillapítása. A betegek gyakorlatilag ugyanannyi ideig voltak kórházban mindkét csoportban. Általánosságban igaz, hogy a hospitalizációt a spinalis anesztézia szövődményei (liquorsorgás okozta fejfájás, szédülés) nyújtják meg. A posztoperatív szövődményeket illetően nem volt különbség a csoportok között, ami várható volt, hiszen mindkét eljárást lágyéki feltárásból, crossectomia után, lokális varicectomiával

kiegészítve végeztük el. Összesen egy betegnél észleltünk PE-t, sem ipsi-, sem kontralaterális MVT-t kimutatni nem sikerült, az eredete ismeretlen maradt, az esetet sporadikusnak tekintjük. A cryosclerosis után sokkal ritkábban észleltük a strippinghez gyakorta köthető bevézések a combon, ami kézenfekvő, hiszen a szöveti károsodás sokkal kisebb endovénás műtétek esetén.^{54,55,68,71} Véleményünk szerint a cryosclerosis után észlelhető suffusio oka a merev eszköz bevezetésekor okozott vénafalsérülés, ami kellő gondossággal és gyakorlottsággal elkerülhető. A kisebb traumatizációval szintén kapcsolatba hozható a műtéttel összefüggő kisebb fájdalom és a gyorsabb gyógyulás, azonban megjegyzendő, hogy ezen eredményt kritikusan kell értékelnünk, hiszen a strippingen átesett betegek csoportja jelentősen idősebb volt. Megjegyzendő, hogy a Rasmussen és munkatársai által megfigyeltékhez képest mindkét betegcsoportunkban hosszabb ideig tartott a gyógyulás, azonban nem szabad elfelejteni, hogy mindkét eljárásunk során lágyéki feltárás és oldalági varicectomia is történt, melyek okozta traumatizáció jelentősen befolyásolja a gyógyulási időt.¹⁰⁰ A nervus saphenus bántalma gyakori volt mindkét műtéti csoportban, azonban a cryosclerosis átesetteknél ez többnyire átmenetinek bizonyult. Ennek oka kézenfekvő lehet, hiszen az ideget extrém hőhatás éri, amitől „megbénul”, de 3-4 hét alatt az állapot rendeződik. Ez is vélhetően elkerülhető lenne a tumescens anesztézia bevezetésével (szobahőmérsékletű hígított lokál anesztetikum a VSM köré). Az idegkárosodás nem ritka stripping után. Amennyiben a VSM a bokától a lágyépig kerül eltávolításra, 30-40%-ban fordul elő, míg rövid stripping esetén csak 10-15% az incidencia.^{10,11} A közép távú másodlagos céljaink között szerepelt a klinikai eredményesség felmérése, ami több tényezőn is múlik, így igazi kihívás a különböző vizsgálatok klinikai sikerességét meghatározni és összehasonlítani. A CVI természetes progressziója (újabb törzsi és perforans elégtelenség kifejlődése) gyakorlatilag elkerülhetetlen bizonyos esetekben. A legkorábban Garde által közölt információk szerint a cryosclerosishoz relatíve nagy arányban társul rekanalizáció (>25%) és recidíva (25-30%), de ez a jelen irodalmi adatok szerint hasonló, mint a stripping és a többi endovénás beavatkozás során, mint arra az előzőekben is utaltunk.^{56-63,65,93-97} Az eredményeink illeszkednek az előbbi közlemények szerzői által megfigyeltékhez. Az endovénás krioablációnak bár rövid távon vannak előnyei a strippinggel szemben, de összességében elmondható, hogy közép távon nem nyújt kedvezőbb eredményt, tekintve a recidívák arányát, a CEAP besorolás változását és a VCSS javulását, mint a hagyományos műtét. Utóbbi jellemző bármely eddig vizsgált endovénás ablációra. Végül megemlítenénk a hisztomorfológiai

elváltozásokat. Az inkompetens VSM elektronmikroszkóppal igazolt ultrastrukturális elváltozásairól olvashatunk néhány közleményben.^{101,102} Az endovénás eljárásokkal kapcsolatban számos hisztológiai vizsgálat jelent meg, de ezek elsősorban fénymikroszkópos eredményeket közöltek.¹⁰³⁻¹⁰⁸ A kiinduláskor gyűjtött vénaszegmensekből fénymikroszkóppal szerkezeti eltéréseket igazolni nem sikerült, azonban az elektronmikroszkópos vizsgálat igazolta a fagyasztás okozta ultrastrukturális elváltozásokat. A hosszabb távon észlelhető morfológiai átalakulásokról kevés közlemény nyilatkozik elsősorban azért, mert a vizsgálatok többsége állatkísérlet, melynek korlátai vannak.¹⁰³⁻¹⁰⁸ Jellemző az endovénás saphena abláció bármely típusára, hogy az eljárás kiváltotta vénafalkárosodás trombózist, steril gyulladásos cascade-ot, valamint immunrendszer aktiválódást (fibroblast migráció) eredményez. A folyamat eredményeként a véna fala kollagenizálódik, a lumen beszűkül, illetőleg elzáródik. A folyamatot remodellációnak nevezzük.¹⁰³⁻¹⁰⁸ A két évvel cryosclerosis után eltávolított VSM részletek hegesek voltak a fibroblast aktivitás okozta kollagéndepozíció miatt, tehát a krioabláció végeredményben ugyanazt a hatást váltja ki, mint a többi ismert endovénás beavatkozás. Ugyanakkor felmerült bennünk, hogy mégis miért rekanalizálódott az illető VSM. Az észlelt SFJ neoreflux és posteromedialis perforans elégtelenség a combon tűnnek a legvalószínűbb magyarázatnak.

Korlátok. Általánosságban elmondható, hogy bármely nem-randomizált, egy intézményben folytatott kutatásnak az eredményeket befolyásoló szelekciós hibái lehetnek, ennél fogva az eredményeket óvatosan illik interpretálni. Az orvosi vélemény és a betegek akarata befolyásolta elsődlegesen a választott kezelési eljárást a vizsgálat során. A betegelégedettség mindkét csoportban magas volt. A vizsgálat értékét korlátozza a kis mintákból eredő bizonytalanság, a betegcsoportok koreloszlása közötti jelentős különbség, valamint a viszonylag széles időintervallum a rövid és közép távú eredmények értékelése között.

Következtetések.

Megállapítható a fenti korlátok figyelembe vételével, hogy a cryosclerosis hatékonynak tűnik a VSM remodellálásában, kevésbé invazív eljárás, mint a klasszikus stripping, valamint hasonlóak a közép távú eredmények a két eljárás esetén.

Jelen pillanatban bármelyik ismert saphena ablációs eljárás csak alternatívának tekinthető a VSM elégtelenségének kezelésében, nincs új „gold standard” beavatkozás, noha az utóbbi idők irányelvei a termikus saphena ablációt javasolják elsődlegesen választandó módszernek, azonban a magasabb instrumentális költségek, valamint a betanulási időszak hosszabb volta miatt az előbbi eljárások nem terjedtek el kellően széles körben hazánkban és főként nem államilag finanszírozott intézményekben.³⁵⁻³⁸

Új eredmények ismertetése

1. A kedvező kozmetikai eredményt nyújtó cryostrippinghez nem társul gyakrabban nervus saphenus károsodás, mint a klasszikus strippinghez.
2. Az elsődleges sebészi ellátás aszcendáló VSM thrombophlebitis esetén nem csökkenti a további a TE szövődmények kockázatát.
3. Amennyiben elvégezzük a cryostrippinget aszcendáló VSM thrombophlebitis esetén, gyorsabb gyógyulás várható, mint a konzervatív kezelés során.
4. Prospektív összehasonlító vizsgálatunk bizonyította, hogy a cryosclerosis hatékony beavatkozás a VSM elégtelenség kezelésében mind rövid, mind közép távon.
5. A cryosclerosishoz nem társulnak gyakrabban az ismert, hagyományos visszérműtéttel kapcsolatba hozható posztoperatív szövődmények.
6. A cryosclerosis elvégzésével jelentős javulás érhető el a betegek CEAP besorolásában, valamint VCSS értékeiben, hasonlóképpen a klasszikus strippinghez.
7. Tanulmányunkban nem mutatkozott különbség a cryosclerosis és a klasszikus stripping között a recidív varicositas megjelenését illetően.
8. A két évvel a cryosclerosis után recidív varicositas miatt operált esetben az eltávolított VSM részlet részleges remodelációja igazolódott a fénymikroszkópos vizsgálatok során.

Összefoglalás

A dolgozat céljával azt tűztük ki, hogy a napjainkban is jelentős társadalmi nehézségeket okozó visszérbetegség kezelésében alkalmazható, széles körben mégsem elterjedt kriosebészeti eljárásokat a modern phlebologia elveinek megfelelően bemutassuk és az eredményeiket elemezzük.

Az első fejezetben részletezett szisztematikus áttekintés alapján a múlt század végén - elsősorban a cryostrippinggel - nagy beteganyagon nyertek tapasztalatokat, azonban a nagy számú közlemény közül statisztikai szempontból kevés bizonyult magas színvonalúnak. A rendelkezésre álló irodalmi adatokból kinyert információk felhasználásával meta-analízist végeztünk. A VSM inkompetencia kezelésében a cryostripping megbízható módszernek tűnik tapasztalt kezekben, kedvezőbb kozmetikai eredményt biztosít, mint a klasszikus dróts stripping. Hosszan tartó összehasonlító vizsgálatok hiányában a hosszú távú eredményességéről azonban pontosan nyilatkozni nem tudunk. A cryosclerosis egy lehetséges alternatívája az ismert, széles körben elterjedt endovénás ablációs módszereknek, de biztonsággal értékelhető bizonyítékok hiányában, különösen a hosszú távú eredményességét illetően, további vizsgálatok szükségesek.

A FT-n átesett betegcsoportunk retrospektív elemzése alapján a primer sebészeti ellátás aszcendáló VSM thrombophlebitis esetén úgy tűnik, nem csökkenti érdemben a kockázatát a további TE szövődményeknek, azonban a vizsgálatunk azt igazolja, hogy a primer műtét elvégzésével kedvezően alacsony arányban észlelhetünk reziduális varicositást és a betegek rövidebb idő alatt meggyógyulnak így válva ismét értékes tagjává társadalmunknak. Egyénre szabottan értékelve a klinikai és radiológiai leleteket kell meghoznunk döntéseinket a FT kezelésében, válogatott esetekben előnyt kovácsolhatunk betegünk számára a primeren végzett műtéttel.

A cryosclerosis, az elfelejtett endovénás krioabláció, a prospektív utánkövetéses tanulmányunk alapján rövid távon kedvezőbb eredményeket biztosít, mint a hagyományos stripping, kellően hatékonynak tűnik a VSM inkompetencia kezelésében, azonban közép távú klinikai eredményessége nem múlja felül a hagyományos műtéti megoldást. Egy további nagy esetszámú prospektív leíró tanulmány, esetleg randomizált kontrollált vizsgálat igazolhatja érdemben a cryosclerosis létjogosultságát a VSM

inkompetencia kezelésében, illetve helyezheti el az eljárást az endovénás termikus ablációk sorába.

Összefoglalásként elmondható, hogy a visszérbetegség, elsősorban a VSM inkompetencia, kezelésében a modern phlebológiában több lehetőség is rendelkezésünkre áll. A cryostripping egy biztonságos, hagyományos megközelítésű eljárás, részben kedvezőbb klinikai eredménnyel, mind a primer, mind a szövődményes VSM főtrörszi varicositas kezelésében. A modern irányelvek a termikus saphena ablációt javasolják már elsődlegesen választandó kezelésként a VSM inkompetencia kezelésére, melynek egyik méltó típusa lehet a jövőben az endovénás krioabláció, de a helyének pontosabb meghatározására további kutatások szükségesek.

Irodalomjegyzék

1. Wrona M, Jöckel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Sep;50(3):360-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.013. Epub 2015 Jun 30.
2. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Aug;48(2):208-14. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.017. Epub 2014 Jun 18.
3. Lattimer CR. CVD: a condition of underestimated severity. *Int Angiol.* 2014 June;33(3):222-8.
4. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F, The VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012 April;31(2):105-15.
5. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 381-6.
6. Pannier F, Rabe E. Progression in venous pathology. *Phlebology.* 2015 Mar;30(1 Suppl):95-7. doi: 10.1177/0268355514568847. Review.
7. Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. *Phlebology.* 5th edition, revised extended. Elsevier Masson S.A.S.; 2008.
8. Piazza G. Varicose veins. *Circulation.* 2014 Aug 12;130(7):582-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008331.
9. Raju S, Neglén P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med.* 2009;360:2319–2327.
10. Milone M, Di Minno M, Maietta P, Shatalova O, Musella M, Milone F. Great saphenous vein stripping and nerve injury. The role of stripping direction. *Int Angiol.* 2015 Jun;34(3):238-42. Epub 2014 Jun 19.
11. Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW. Nerve injuries and varicose vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:113-20.
12. Pittaluga P, Chastanet S. Persistent incompetent truncal veins should not be treated immediately. *Phlebology.* 2015 Mar;30(1 Suppl):98-106. doi: 10.1177/0268355515569141.

13. Chastanet S, Pittaluga P. Influence of the competence of the sapheno-femoral junction on the mode of treatment of varicose veins by surgery. *Phlebology*. 2014 May 19;29(1 suppl):61-65.
14. Pittaluga P, Chastanet S, Locret T, Barbe R. The effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:122-8.
15. Plate G, Brudin L, Eklöf B, Jensen R, Ohlin P. Congenital vein valve aplasia. *World J Surg*. 1986; 10:929-34.
16. Morano JU, Raju S. Chronic venous insufficiency: assessment with descending venography. *Radiology* 1990; 174: 441-4.
17. Marston WA. Evaluation of varicose veins: what do the clinical signs and symptoms reveal about the underlying disease and need for intervention? *Semin Vasc Surg*. 2010 Jun;23(2):78-84. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2010.01.003. Review.
18. Gaál Cs. Sebészet. 5. aktualizált és bővített kiadás. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest; 2002.
19. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg*. 2013 Jan; 57(1):254-61. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.011. Epub 2012 Nov 20
20. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits. *Phlebology*. 2012 Mar;27 Suppl 1:114-8. doi: 10.1258/phleb.2012.012S19.
21. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004 Dec;40(6):1248-52.
22. Vasquez MA, Munschauer CE. Revised venous clinical severity score: a facile measurement of outcomes in venous disease. *Phlebology*. 2012 Mar;27 Suppl 1:119-29. doi: 10.1258/phleb.2012.012S16.
23. Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF, Nagre SB, Iafrati MD, Bohannon WT, Moore CM, Heller JA, Schneider JR, Lohr JM, Caprini JA. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from

- the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *J Vasc Surg.* 2011 Dec;54(6 Suppl):2S-9S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.117. Epub 2011 Oct 1.
24. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, Meissner MH, Rutherford RB; American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg.* 2010 Nov;52(5):1387-96. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.161. Epub 2010 Sep 27.
 25. Bihari I. Az alsó végtagi varicositas műtéti eltávolításának módszerei. *Érbetegségek.* 1999;6(2):55-66.
 26. Mariani F, Mancini S, Bucalossi M, Allegra C. Selective high ligation of the sapheno-femoral junction decreases the neovascularization and the recurrent varicose veins in the operated groin. *Int Angiol.* 2015 June;34(3):250-6.
 27. Herman J, Musil D, Tichy M, Bachleda P. Recurrent varicose veins: causes and neovascularisation. A 17-year experience. *Int Angiol.* 2015 February;34(1):53-9.
 28. Labropoulos N, Bhatti A, Leon L, Borge M, Rodriguez H, Kalman P. Neovascularisation after great saphenous vein ablation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Feb;31(2):219-22. Epub 2005 Aug 15
 29. van Rij AM, Jones GT, Hill GB, Jiang P. Neovascularization and recurrent varicose veins: more histologic and ultrasound evidence. *J Vasc Surg.* 2004;40(2):296-302.
 30. Milleret R., Le Pivert P. Cryosclerosis of the saphenous veins in varicose reflux in the obese and elderly. *Phlebologie.* 1981 Oct-Dec;34(4):601-5.
 31. Hauer G. Die endoskopische subfasciale discision der perforansvenen. *Vasa.* 1985;14(1):59-61.
 32. Vizsy L, Beznicza H, Bátorfi J. Cryosurgery and endoscopy in the treatment of varicose veins. *Magy Seb.* 2002 Apr;55(2):68-71.
 33. Coughlin PA, Berridge DC. Is there a continuing role for traditional surgery? *Phlebology.* 2015 Nov;30(2 Suppl):29-35. doi: 10.1177/0268355515589248.
 34. Mosti G, De Maeseneer M, Cavezzi A, Parsi K, Morrison N, Nelzen O, Rabe E, Partsch H, Caggiati A, Simka M, Obermayer A, Malouf M, Flour M, Maleti O, Perrin M, Reina L, Kalodiki E, Mannello F, Rerkasem K, Cornu-Thenard A, Chi YW, Soloviy M, Bottini O, Mendyk N, Tessari L, Varghese R, Etcheverry R, Pannier F, Lugli M, Carvallo Lantz AJ, Zamboni P, Zuolo M, Godoy MF, Godoy JM, Link DP, Junger M, Scuderi A. Society for Vascular Surgery and American

- Venous Forum Guidelines on the management of venous leg ulcers: the point of view of the International Union of Phlebology. *Int Angiol.* 2015 Jun;34(3):202-18. Epub 2015 Apr 21.
35. Pavlović MD, Schuller-Petrović S, Pichot O, Rabe E, Maurins U, Morrison N, Pannier F. Guidelines of the First International Consensus Conference on Endovenous Thermal Ablation for Varicose Vein Disease--ETAV Consensus Meeting 2012. *Phlebology.* 2015 May;30(4):257-73. doi: 10.1177/0268355514524568. Epub 2014 Feb 17.
 36. O'Flynn N, Vaughan M, Kelley K. Diagnosis and management of varicose veins in the legs: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2014 Jun;64(623):314-5. doi: 10.3399/bjgp14X680329. Review.
 37. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P, Partsch H, Rybak Z. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014 April;33(2):87-208.
 38. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Lohr JM, McLafferty RB, Meissner MH, Murad MH, Padberg FT, Pappas PJ, Passman MA, Raffetto JD, Vasquez MA, Wakefield TW; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5 Suppl):2S-48S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079
 39. Rautio TT, Perälä JM, Wiik HT, Juvonen TS, Haukipuro KA. Endovenous obliteration with radiofrequency-resistive heating for greater saphenous vein insufficiency: a feasibility study. *J Vasc Interv Radiol.* 2002 Jun;13(6):569-75.
 40. Weiss RA, Weiss MA. Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up. *Dermatol Surg.* 2002 Jan;28(1):38-42.
 41. Goldman MP, Amiry S. Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: 50 patients with more than 6-month follow-up. *Dermatol Surg.* 2002 Jan;28(1):29-31.
 42. Weiss RA. Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model. *Dermatol Surg.* 2002 Jan;28(1):56-61.
 43. Min RJ, Zimmet SE, Isaacs MN, Forrestal MD. Endovenous laser treatment of the

- incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol.* 2001 Oct;12(10):1167-71.
44. Navarro L, Min RJ, Boné C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins--preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg.* 2001 Feb;27(2):117-22.
 45. Goldman MP. Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: preliminary 6-month follow-up. *Dermatol Surg.* 2000 May;26(5):452-6.
 46. Kanter A. Clinical determinants of ultrasound-guided sclerotherapy. Part II: In search of the ideal injectate volume. *Dermatol Surg.* 1998 Jan;24(1):136-8; discussion 138-40.
 47. Kanter A. Clinical determinants of ultrasound-guided sclerotherapy outcome. Part I: The effects of age, gender, and vein size. *Dermatol Surg.* 1998 Jan;24(1):131-5.
 48. Min RJ, Almeida JI, McLean DJ, Madsen M, Raabe R. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phlebology.* 2012 Dec;27(8):398-403. doi: 10.1258/phleb.2011.011084.
 49. van Eekeren RR, Boersma D, Elias S, Holewijn S, Werson DA, de Vries JP, Reijnen MM. Endovenous mechanochemical ablation of great saphenous vein incompetence using the ClariVein device: a safety study. *J Endovasc Ther.* 2011 Jun;18(3):328-34. doi: 10.1583/11-3394.1.
 50. van den Bos RR, Milleret R, Neumann M, Nijsten T. Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. *J Vasc Surg.* 2011 Jan;53(1):181-6. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.171.
 51. Subwongcharoen S, Praditphol N, Chitwiset S. Endovenous microwave ablation of varicose veins: in vitro, live swine model and clinical study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Apr;19(2):170
 52. Recek C. Significance of Reflux Abolition at the Saphenofemoral Junction in Connection with Stripping and Ablative Methods. *Int J Angiol.* 2015 Dec;24(4):249-61. doi: 10.1055/s-0035-1546439. Epub 2015 Mar 23. Review.
 53. Davies HO, Popplewell M, Darvall K, Bate G, Bradbury AW. A review of randomised controlled trials comparing ultrasound-guided foam sclerotherapy with endothermal ablation for the treatment of great saphenous varicose veins. *Phlebology.* 2015 Jul 9. pii: 0268355515595194. [Epub ahead of print] Review.

54. van Eekeren RR, Boersma D, de Vries JP, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Update of endovenous treatment modalities for insufficient saphenous veins--a review of literature. *Semin Vasc Surg.* 2014 Jun;27(2):118-36. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.02.002. Epub 2015 Feb 18.
55. Mowatt-Larssen E, Shortell CK. Treatment of primary varicose veins has changed with the introduction of new techniques. *Semin Vasc Surg.* 2012 Mar;25(1):18-24. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2012.02.002.
56. Balint R, Farics A, Parti K, Vizsy L, Batorfi J, Menyhei G, Bálint IB. Which endovenous ablation method does offer a better long term technical success in the treatment of the incompetent great saphenous vein? Review. *Vascular* 2016 Dec;24:(6) pp. 649-657. doi: 10.1177/1708538116648035
57. Rass K, Frings N, Glowacki P, Gräber S, Tilgen W, Vogt T. Same Site Recurrence is More Frequent After Endovenous Laser Ablation Compared with High Ligation and Stripping of the Great Saphenous Vein: 5 year Results of a Randomized Clinical Trial (RELACS Study). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Nov;50(5):648-56. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.07.020. Epub 2015 Aug 28.
58. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg.* 2011 Aug;98(8):1107-11. doi: 10.1002/bjs.7542. Epub 2011 Jun 1.
59. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomised clinical trial of endovenous laser ablation of the great saphenous vein with and without ligation of the saphenofemoral junction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 May;41(5):685-90. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.12.014. Epub 2011 Feb 18.
60. Proebstle TM, Alm BJ, Göckeritz O, Wenzel C, Noppeney T, Lebard C, Sessa C, Creton D, Pichot O. Five-year results from the prospective European multicentre cohort study on radiofrequency segmental thermal ablation for incompetent great saphenous veins. *Br J Surg.* 2015 Feb;102(3):212-8. doi: 10.1002/bjs.9679.
61. Merchant RF, Pichot O; Closure Study Group. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2005 Sep;42(3):502-9; discussion 509.
62. Kalodiki E, Lattimer CR, Azzam M, Shawish E, Bountouroglou D, Geroulakos G. Long-term results of a randomized controlled trial on ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with saphenofemoral ligation vs standard surgery for

- varicose veins. *J Vasc Surg.* 2012 Feb;55(2):451-7. doi: 10.1016/j.jvs.2011.08.040. Epub 2011 Nov 21.
63. Chapman-Smith P, Browne A. Prospective five-year study of ultrasound-guided foam sclerotherapy in the treatment of great saphenous vein reflux. *Phlebology.* 2009 Aug;24(4):183-8. doi: 10.1258/phleb.2009.008080.
64. Balint R, Vizsy L, Farics A, Balint IB. The role of cryosurgery in the treatment of the incompetent great saphenous vein. *Int Angiol.* 2016 Feb;35(1):78-83.
65. Garde C. Cryosurgery of varicose veins. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994 Jan;20(1):56-8.
66. Balint IB, Vizsy L, Vargovics E, Farics A, Parti K, Simon E. Cryosclerosis. A forgotten endovenous procedure for treating the incompetence of the great saphenous vein. Short term results. *Int Angiol.* 2014 Dec;33(6):547-52. Epub 2014 Mar 28.
67. Bálint IB, Farics Á, Vizsy L, Vargovics E, Bálint R, Bátorfi J, Menyhei G. Cryosclerosis. The forgotten endovenous cryoablation of the great saphenous vein. Mid-term results of a prospective comparative trial. *Orv Hetil.* 2016 Dec;157(50):1994-2001. Hungarian.DOI: 10.1556/650.2016.30625
68. Menyhei G., Gyevnar Z., Arató E., Kelemen O., Kollar L. Conventional stripping versus cryostripping: a prospective randomised trial to compare improvement in quality of life and complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Feb;35(2):218-23. Epub 2007 Oct 26.
69. Klem TM, Schnater JM, Schütte PR, Hop W, van der Ham AC, Wittens CH. A randomized trial of cryo stripping versus conventional stripping of the great saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2009 Feb;49(2):403-9. doi: 10.1016/j.jvs.2008.09.016. Epub 2008 Nov 22.
70. Doi SA, Barendregt JJ, Rao C. An updated method for risk adjustment in outcomes research. *Value Health.* 2014 Jul;17(5):629-33. doi: 10.1016/j.jval.2014.05.003. Epub 2014 Jun 23.
71. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Randomized clinical trial comparing endovenous laser with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg.* 2008 Oct;95(10):1232-8. doi: 10.1002/bjs.6351.
72. Disselhoff BC, Buskens E, Kelder JC, der Kinderen DJ, Moll FL. Randomised comparison of costs and cost-effectiveness of cryostripping and endovenous laser ablation for varicose veins: 2-year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009

- Mar;37(3):357-63. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.013. Epub 2008 Dec 25.
73. Vandebroek TA. Regarding "A randomized trial of cryo stripping versus conventional stripping of the great saphenous vein". *J Vasc Surg.* 2009 Aug;50(2):477-8; author reply 478. doi: 10.1016/j.jvs.2009.04.058.
 74. Le Pivert P. Controlled cryosurgery of varices of the lower extremities. A new therapeutic approach. Apropos of 350 cases. *Phlebologie.* 1987 Jan-Mar;40(1):123-48.
 75. Besset JF. My experience with cryosurgery. *Phlebologie.* 1989 Nov-Dec;42(4):579-83.
 76. Beale RJ and Gough MJ. Treatment Options for Primary Varicose Veins—A Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 Jul;30(1):83-95.
 77. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009 Jan;49(1):230-9. doi: 10.1016/j.jvs.2008.06.030. Epub 2008 Aug 9.
 78. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Duggirala MK, Erwin PJ, Montori VM, Gloviczki P. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5 Suppl):49S-65S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.02.031.
 79. Sandor T. Treatment of surface thrombophlebitis. *Orv Hetil.* 2009 Dec 20;150(51):2319-22. doi: 10.1556/OH.2009.28770.
 80. Hanson JN, Ascher E, DePippo P, Lorensen E, Scheinman M, Yorkovich W, Hingorani A. Saphenous vein thrombophlebitis (SVT): A deceptively benign disease. *J Vasc Surg.* 1998 Apr;27(4):677-80.
 81. Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, Quéré I, Prandoni P, Decousus H; CALISTO Study Group. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study. *Blood.* 2013 Sep 5;122(10):1724-9. doi: 10.1182/blood-2013-04-498014. Epub 2013 Jul 2.
 82. Hirmerova J, Seidlerova J, Subrt I. Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism concurrent with superficial vein thrombosis of the legs: cross-sectional single center study of prevalence and risk factors. *Int Angiol* 2013 August;32(4):410-6.
 83. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, Myers K, Samama M, Fletcher J, Kalodiki E, Bergqvist D, Bonnar J, Caprini JA, Carter C, Conard J, Eklof B, Elalamy I, Gerotziafas G, Geroulakos G, Giannoukas A, Greer

- I, Griffin M, Kakkos S, Lassen MR, Lowe GDO, Markel A, Prandoni P, Raskob G, Spyropoulos AC, Turpie AG, Walenga J M, Warwick D. Prevention and treatment of venous thromboembolism - International Consensus Statement. *Int Angiol.* 2013 April;32(2):111-260.
84. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD004982. doi: 10.1002/14651858.CD004982.pub5.
85. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1222-32. doi: 10.1056/NEJMoa0912072.
86. 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 Oct;27(10):758-61. doi: 10.1136/emj.2009.079517. Epub 2010 Jun 17.
87. Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, Kroemer S, Custovic J, Hofmann-Wellenhof R. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. *Arch Dermatol.* 2009 Jul;145(7):753-7. doi: 10.1001/archdermatol.2009.123.
88. Sobreira ML, Maffei FH, Yoshida WB, Rollo HA, Lastória S, Griva BL, De Carvalho LR. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis of the lower limbs: prospective study of 60 cases. *Int Angiol.* 2009;Oct;28(5):400-8.
89. Hill SL, Hancock DH, Webb TL. Thrombophlebitis of the great saphenous vein--recommendations for treatment. *Phlebology.* 2008;23(1):35-9.
90. Beatty J, Fitridge R, Benveniste G, Greenstein D. Acute superficial venous thrombophlebitis: does emergency surgery have a role? *Int Angiol.* 2002 Mar;21(1):93-5.
91. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. *J Am Coll Surg.* 2001 Nov;193;5:556-562.
92. Balint IB, Farics A, Manfai G, Szekely I, Menyhei G, Vizsy L. Does cryostripping add anything to the treatment of the ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein? *Vascular.* 2016 Oct;24(5):510-4. doi:

10.1177/1708538115616006.

93. Doerler M, Blenkers T, Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker M. Occlusion rate, venous symptoms and patient satisfaction after radiofrequency-induced thermotherapy (RFITT®): are there differences between the great and the small saphenous veins? *Vasa*. 2015 May;44(3):203-10. doi: 10.1024/0301-1526/a000431.
94. Golbasi I, Turkey C, Erbasan O, Kemaloglu C, Sanli S, Turkey M, Bayezid Ö. Endovenous laser with miniphlebectomy for treatment of varicose veins and effect of different levels of laser energy on recanalization. A single center experience. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan;30(1):103-8. doi: 10.1007/s10103-014-1626-0. Epub 2014 Jul 4.
95. Witte ME, Reijnen MM, de Vries JP, Zeebregts CJ. Mechanochemical Endovenous Occlusion of Varicose Veins Using the ClariVein® Device. *Surg Technol Int*. 2015 May;26:219-25.
96. Woźniak W, Mlosek RK, Ciostek P. Assessment of the efficacy and safety of steam vein sclerosis as compared to classic surgery in lower extremity varicose vein management. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015 Apr;10(1):15-24. doi: 10.5114/wiitm.2015.48573. Epub 2015 Jan 27.
97. Shadid N, Ceulen R, Nelemans P, Dirksen C, Veraart J, Schurink GW, van Neer P, vd Kley J, de Haan E, Sommer A. Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy versus surgery for the incompetent great saphenous vein. *Br J Surg*. 2012 Aug;99(8):1062-70. doi: 10.1002/bjs.8781. Epub 2012 May 25.
98. Chandler JG, Pichot O, Sessa C, Schuller-Petrovic S, Osse FJ, Bergan JJ. Defining the role of extended saphenofemoral junction ligation: a prospective comparative study. *J Vasc Surg* 2000;32:941-53.
99. Dexter D, Kabnick L, Berland T, Jacobowitz G, Lamparello P, Maldonado T, Mussa F, Rockman C, Sadek M, Giammaria LE, Adelman M. Complications of endovenous lasers. *Phlebology*. 2012 Mar;27 Suppl 1:40-5. doi: 10.1258/phleb.2012.012S18. Review.
100. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*. 2011 Aug;98(8):1079-87. doi: 10.1002/bjs.7555.
101. Mouton WG, Habegger AK, Haenni B, Tschanz S, Baumgartner I, Ochs M. Valve disease in chronic venous disorders: a quantitative ultrastructural analysis by

- transmission electron microscopy and stereology. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13755.
- 102.Mashiah A, Rose SS, Hod I. The scanning electron microscope in the pathology of varicose veins. *Isr J Med Sci* 1991;27(4):202-6.
- 103.van Eekeren RR, Hillebrands JL, van der Sloot K, de Vries JP, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Histological observations one year after mechanochemical endovenous ablation of the great saphenous vein. *J Endovasc Ther.* 2014 Jun;21(3):429-33. doi: 10.1583/13-4588MR.1.
- 104.Heger M, van Golen RF, Broekgaarden M, van den Bos RR, Neumann HA, van Gulik TM, van Gemert MJ. Endovascular laser-tissue interactions and biological responses in relation to endovenous laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2014 Mar;29(2):405-22.
- 105.Thomis S, Verbrugghe P, Milleret R, Verbeken E, Fourneau I, Herijgers P. Steam ablation versus radiofrequency and laser ablation: an in vivo histological comparative trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Sep;46(3):378-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.06.004. Epub 2013 Jul 6.
- 106.Vuylsteke ME, Mordon SR. Endovenous laser ablation: a review of mechanisms of action. *Ann Vasc Surg.* 2012 Apr;26(3):424-33. doi: 10.1016/j.avsg.2011.05.037. Epub 2012 Feb 3.
- 107.Vuylsteke ME, Martinelli T, Van Dorpe J, Roelens J, Mordon S, Fourneau I. Endovenous laser ablation: the role of intraluminal blood. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jul;42(1):120-6. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.03.017. Epub 2011 Apr 27.
- 108.Bush RG, Shamma HN, Hammond K. Histological changes occurring after endoluminal ablation with two diode lasers (940 and 1319 nm) from acute changes to 4 months. *Lasers Surg Med.* 2008 Dec;40(10):676-9. doi: 10.1002/lsm.20722.

Tudományos tevékenység jegyzéke

Eredeti közlemények IF: 1,915

Szisztematikus összehasonlító szakcikk (meta-analízis) IF: 2,103

Idézhető absztraktok IF: 2,612

Publikációk

Idegen nyelvű:

- Bálint Renáta, Farics Ákos, Parti Krisztina, Vizsy László, Bátorfi József, Menyhei Gábor, **Bálint István Bence**. *Which endovenous ablation method does offer a better long term technical success in the treatment of the incompetent great saphenous vein? Review*. VASCULAR 24:(6) pp. 649-657. (2016) **IF (2016): 0,733**
- Bálint Renáta, Vizsy László, Farics Ákos, **Bálint István Bence**. *The role of cryosurgery in the treatment of the incompetent great saphenous vein. Review*. INTERNATIONAL ANGIOLOGY 35:(1) pp. 78-83. (2016) **IF (2016): 1,37**
- **Bálint István Bence**, Farics Ákos, Mánfai Gergő, Székely István, Menyhei Gábor, Vizsy László. *Does cryostripping add anything to the treatment of the ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein?* VASCULAR 24:(5) pp. 510-514. (2016) **IF (2016): 0,733**
- **Bálint István Bence**, Bálint Renáta, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Vizsy László. *Early cost comparisons between cryosclerosis and great saphenous vein stripping in Hungary*. ITALIAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY 22:(3) pp. 119-124. (2015)
- **Bálint István Bence**, Nád Márta, Király Adrienn, Bali Ottilia, Rashed Adel, Vizsy László. *Giant appendix or an appendiceal mucocele? Case report of an 11-year-old child*. INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 6:(4) pp. 187-190. (2014)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Parti Krisztina, Simon Éva. *Cryosclerosis. A forgotten endovenous procedure for*

treating the incompetence of the great saphenous vein. Short term results. INTERNATIONAL ANGIOLOGY 33:(6) pp. 547-552. (2014) **IF (2014): 0,833**

- **Bálint István Bence**, Bali Ottilia, Vargovics Eszter, Simon Éva, Vizsy László. *The Histological Changes of the Great Saphenous Vein at 2 Years after Cryosclerosis.* VASCULAR SPECIALIST INTERNATIONAL 2014 Sep;30(3):102-104. (2014)

Magyar nyelvű:

- **Bálint István Bence**, Farics Ákos, Vizsy László, Vargovics Eszter, Bálint Renáta, Bátorfi József, Menyhei Gábor. *Cryoclerosis. Az elfelejtett endovénás cryoabláció a vena saphena magna elégtelenségének kezelésében: Egy prospektív összehasonlító vizsgálat középtávú eredményei.* ORVOSI HETILAP 157:(50) pp. 1994-2001. (2016) **IF (2016): 0,349**
- Vizsy László, **Bálint István Bence**, Farics Ákos, Parti Krisztina, Kolonics Gyula. *Varicophlebitis kezelése cryo-műtéttel. Összehasonlító tanulmány.* ÉRBETEGSÉGEK 21:(2) pp. 73-75. (2014)
- Bátorfi József, Simon Éva, **Bálint István Bence**. *Laparoscopos sebészet* ORVOSKÉPZÉS 83:(3) p. 261. 10 p. (2008)

Idézhető absztraktok

- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Farics Ákos, Orbán Lajos, Menyhei Gábor. *What are the histomorphological effects of cryosclerosis?* VASA: ZEITSCHRIFT FÜR GEFAESSKRANKHEITEN / JOURNAL OF VASCULAR DISEASES 46:(96) Suppl. 96. pp. 1-36. (2017) **IF (2016): 1,242**
- **Bálint István Bence**, Kolonics Gyula, Simon Éva, Mánfai Gergő, Orbán Lajos. *A rutinszerűen végzett Patey-műtéttől napjainkig...* MAGYAR SEBÉSZET 70:(2) pp. 159-194. (2017)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Farics Ákos, Bátorfi József, Menyhei Gábor. *Two-year experience with cryosclerosis.* INTERNATIONAL ANGIOLOGY 35:(2) Suppl. 1. pp. 21-22. (2016) **IF (2016): 1,37**
- **Bálint István Bence**, Farics Ákos, Mánfai Gergő, Vizsy László. *Two-year experience with cryosclerosis.* ÉRBETEGSÉGEK 22: p. 44. (2015)

- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Parti Krisztina, Székely István. *Vena Saphena Magna kryosclerosisával szerzett korai tapasztalataink.* MAGYAR SEBÉSZET 67:(3) Paper 10.1556/MaSeb.67.2014.3.11. (2014)
- Vizsy László, **Bálint István Bence**, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Székely István. *Endovascularis kryosclerosis alkalmazása a VSM primer varicositas kezelésében.* ÉRBETEGSÉGEK 20:(4) p. 110. (2014)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Székely István. *Endovascularis kryosclerosis alkalmazása a vena saphena magna (VSM) primer varicositas kezelésében.* MAGYAR SEBÉSZET 66:(2) Paper 10.1556/MaSeb.66.2013.2.5. (2013)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Parti Krisztina, Farics Ákos, Székely István. *Ritka aneurizmák előfordulása osztályunkon.* MAGYAR SEBÉSZET 65:(4) Paper 10.1556/MaSeb.65.2012.4.13. (2012)
- Vizsy László, **Bálint István Bence**. *Az ascendáló VSM thrombophlebitis műtéte Kryosondával.* ÉRBETEGSÉGEK 18:(Suppl. 2.) p. 36. (2011)

Előadások, poszterek

- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Farics Ákos, Orbán Lajos, Menyhei Gábor
What are the histomorphological effects of cryosclerosis?
XXIII European Chapter Congress of the International Union of Angiology and III Annual Congress of the European Society for Vascular Medicine. Grác, Ausztria
2017.05.07-2017.05.09. (e-poszter angol nyelven)
- **Bálint István Bence**, Kolonics Gyula, Simon Éva, Mánfai Gergő, Orbán Lajos
A rutinszerűen végzett Patey-műtéttől napjainking...
Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának 1. Országos Kongresszusa. Szeged, Magyarország
2017.03.23-25.
- **Bálint István Bence**, Varga Tibor
„Enni vagy nem enni?” Ez ma már nem kérdés!
MAITT Dél-Dunántúli Szekció Tudományos Ülése. Gosztola, Magyarország
2016.09.23-2016.09.24.

- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Farics Ákos, Bátorfi József, Menyhei Gábor
Two-year experience with cryosclerosis
 UIP (Union Internationale de Phlebologie) Chapter Meeting. Róma, Olaszország
 2016.04.13-2016.04.17. (előadás angol nyelven)
- **Bálint István Bence**, Farics Ákos, Mánfai Gergő, Vizsy László
Two-year experience with cryosclerosis
 XXII European Chapter Congress of the International Union of Angiology and
 VII Educational Course of Central European Vascular Forum. Budapest,
 Magyarország
 2015.09.06 -2015.09.09. (előadás angol nyelven)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Parti
 Krisztina, Székely István
Vena Saphena Magna kryosclerosisával szerzett korai tapasztalataink
 Magyar Sebész Társaság 62. Kongresszusa, Győr. Győr, Magyarország
 2014.06.12 -2014.06.14. (poszter magyar nyelven)
- Vizsy László, **Bálint István Bence**, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Székely
 István
Endovascularis kryosclerosis alkalmazása a VSM primer varicositas kezelésében
 Pécsi Angiológiai Napok. Pécs, Magyarország
 2013.11.21 -2013.11.23. (poszter magyar nyelven)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Vargovics Eszter, Farics Ákos, Székely
 István
*Endovascularis kryosclerosis alkalmazása a vena saphena magna (VSM) primer
 varicositas kezelésében*
 A Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekciójának XXIV.
 Kongresszusa. Debrecen, Magyarország
 2013.06.13 -2013.06.15. (poszter magyar nyelven)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Parti Krisztina, Farics Ákos, Székely István
 Ritka aneurizmák előfordulása osztályunkon
 Magyar Sebész Társaság 61. Kongresszusa. Szeged, Magyarország
 2012.09.13 -2012.09.15. (poszter magyar nyelven)
- **Bálint István Bence**, Vizsy László, Parti Krisztina, Farics Ákos
Az ascendáló VSM thrombophlebitis műtéte Kryosondával

Magyar Sebész Társaság Dunántúli Csoportjának Éves Tudományos
Rendezvénye. Sopron, Magyarország
2012.03.02-2012.03.03.

- Vizsy László, **Bálint István Bence**

Az ascendáló VSM thrombophlebitis műtéte Kryosondával

Budapesti Angiológiai Napok. Budapest, Magyarország

2011.10.20 -2011.10.22. (poszter magyar nyelven)

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban tartozom köszönettel Prof. Dr. Menyhei Gábornak (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar - Érsebészeti Klinika) és Prof. Dr. Bátorfi Józsefnek (Kanizsai Dorottya Kórház - Általános Sebészeti Osztály) a jelen tudományos munka formába öntéséhez adott segítségért és támogatásért. Dr. Vizsy László főorvos úr (Kanizsai Dorottya Kórház - Általános Sebészeti Osztály) szakmai útmutatása és bátorítása nélkül a dolgozat nem készülhetett volna el. Dr. Vargovics Eszter (Kanizsai Dorottya Kórház - Radiológiai Osztály) érdeme, hogy az ultrahang vizsgálatok megtörténtek. Dr. Bali Ottilia és Dr. Baranyay Ferenc (Kanizsai Dorottya Kórház - Patológiai Osztály) munkájának köszönhetőek a fénymikroszkópos vizsgálataink. A Kanizsai Dorottya Kórház Általános Sebészeti Osztályán és a Központi Műtőben dolgozó munkatársaim segítsége nélkül nem születhettek volna meg tudományos eredményeink, a mindennapok nehézségein ők segítettek átlendülni.

Külön hálával tartozunk Dr. László Lajosnak (Eötvös Loránd Tudományegyetem - Anatómia, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék) a vénafalrészletekről készített elektronmikroszkópos képekért, valamint azok elemzéséért Prof. Dr. Seress Lászlónak (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar - Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium). Nagyra becsüljük Vizsy Nóra (Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum) segítségét az utóbbi folyamatok koordinálásban.

Legvégül szeretnék köszönetet mondani Feleségemnek, Szüleimnek és Testvéremnek, hogy szerető támogatásukkal segítették a dolgozatom megszületését. A nehéz pillanatokban Ők álltak mellettem és inspiráltak. Lelki támaszként szolgáltak eme utolsó sorok papírra kerüléséhez vezető rögös úton.