

**T.C**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK VARİKÖZ VENÖZ YETERSİZLİKLİ**  
**HASTALARDA PLAZMA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR**  
**İNHİBİTÖR -1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**  
**DR. NURİ ERGÜZEL**

**BOLU 2010**

**T.C**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK VARİKÖZ VENÖZ YETERSİZLİKLİ**  
**HASTALARDA PLAZMA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR**  
**İNHİBİTÖR -1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**  
**DR. NURİ ERGÜZEL**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. EMİR KUBİLAY ŞENEN**

**BOLU 2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülümser HEPER' e eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran , her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Kubilay ŞENEN'e, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum tezimin hazırlanmasında azımsanmayacak katkılarından ötürü Prof. Dr. Ertan YETKİN' e, yoğun çalışma temposuna rağmen güler yüz ve samimiyetlerinden ötürü tüm asistan arkadaşlarıma, başta Meral KARSLIOĞLU ve Yasemin KILIÇ olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum üzerimde sonsuz hakları olan servis hemşirelerimize, tezimin yazımında yardımlarından ötürü Jale ODABAŞI' na, kliniğimizin neşe kaynağı anjiyografi teknisyeni Cüneyt Bilgin' e, beni her zaman destekleyip yanımda olan canım anneme ve asistanlık sürecinde aramızdan ayrılan sevgili babama, bana tezimi hazırladığım süre boyunca desteğini esirgemeyen eşim Yeliz' e ve asistanlık sürecinde birlikte geçireceğimiz değerli zamandan ödün veren oğullarım Ulaş ve Ozan' a

Sonsuz Teşekkürler.....

# İÇİNDEKİLER

|                                                 | Sayfa |
|-------------------------------------------------|-------|
| • TEŞEKKÜR                                      | iii   |
| • İÇİNDEKİLER                                   | iv    |
| • SİMGELER VE KISALTMALAR                       | vi    |
| • ŞEKİLLER VE RESİMLER                          | viii  |
| • TABLOLAR                                      | ix    |
| • ÖZET                                          | x     |
| • ABSTRACT                                      | xii   |
| 1. GİRİŞ                                        | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER                               | 3     |
| 2.1 PERİFERİK VENÖZ YETERSİZLİK                 | 3     |
| 2.1.1 Tanım ve Sınıflama                        | 3     |
| 2.1.2 Venöz Fizyoloji ve Anatomi                | 8     |
| 2.1.3 Epidemiyoloji                             | 13    |
| 2.1.4 Etiyoloji                                 | 16    |
| 2.1.5 Histopatolojik ve Patofizyolojik Bulgular | 23    |
| 2.1.6 Semptomatoloji                            | 30    |
| 2.1.7 Tedavi                                    | 33    |
| 2.2 PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1           | 39    |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                              | 44    |
| 3.1 Olgu Seçimi                                 | 44    |
| 3.2 Çalışma dizaynı                             | 44    |
| 3.3 İstatistiksel Analiz                        | 46    |
| 4. BULGULAR                                     | 47    |
| 5. TARTIŞMA                                     | 50    |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER                            | 55    |
| 7. KAYNAKLAR                                    | 56    |

## **ŞİMGELER VE KISALTMALAR**

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| APC     | Aktive protein C                                      |
| APCR    | Aktive protein C direnci                              |
| APTT    | Aktive parsiyel tromboplastin zamanı                  |
| AT III  | Antitrombin III                                       |
| BKİ     | Beden kitle indexi                                    |
| CEAP    | Klinik, etiyolojik, anatomik, patofiyolojik sınıflama |
| DM      | Diyabetes mellitus                                    |
| DKH     | Düz kas hücresi                                       |
| DVT     | Derin ven trombozu                                    |
| EDRF    | Endotel kökenli gevşetici faktör                      |
| EM      | Elektron mikroskobu                                   |
| ESM     | Extraselüler matrix                                   |
| FY      | Fark yok                                              |
| FV      | Faktör 5                                              |
| HH      | Hiperhomosisteinemi                                   |
| ICAM -1 | İnterselüler adezyon molekülü-1                       |
| IL      | İnterlökin                                            |
| KAE     | Koroner arter ektazisi                                |
| KVY     | Kronik venöz yetersizlik                              |
| LDL     | Düşük dansiteli lipoprotein                           |
| MI      | Miyokard infarktüsü                                   |
| MMPs    | Matrix metaloproteinazlar                             |
| MPFF    | Mikronize pürifiye flavonoid fraksiyonu               |
| NO      | Nitrik oksit                                          |
| PA      | Plazminojen aktivatörü                                |
| PAI-1   | Plazminojen aktivatör inhibitor-1                     |
| PDGF    | Platelet kökenli büyüme faktörü                       |
| PS      | Protein S                                             |
| RDUS    | Renkli doppler ultrasonografi                         |
| SERPİN  | Serin proteaz inhibitör                               |
| SMB     | Somatomedin B                                         |

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| TGF    | Transforming growth faktör          |
| TIMPs  | Metalloproteinaz doku inhibitörleri |
| tPH    | Doku tip plazminojen aktivitörü     |
| uPAR   | Ürokinaz tip PA reseptör            |
| VCAM-1 | Vasküler hücre adezyon molekülü-1   |
| VSM    | Vena safena manga                   |
| VSP    | Vena safena parva                   |
| VTE    | Venöz tromboemboli                  |
| VN     | Vitronektin                         |

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

|                                                                                                                                                                                          | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Şekil 1.</b> V. saphena magna (A) ve v. saphena parva (B)                                                                                                                             | 10    |
| <b>Şekil 2.</b> Alt ekstremitenin perforatör ve variasyonel venleri                                                                                                                      | 13    |
| <b>Şekil 3.</b> Venöz yetersizlik ve variköz ven formasyonunda patolojik değişiklikler                                                                                                   | 18    |
| <b>Şekil 4.</b> PAI etki mekanizması ve ESM yıkılması                                                                                                                                    | 41    |
| <b>Şekil 5.</b> PAI-1 nin koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem ve MPP’de yeri                                                                                                        | 43    |
| <b>Şekil 6.</b> Kontrol ve varis grubları arasında PAI-1 düzeyleri                                                                                                                       | 49    |
| <br>                                                                                                                                                                                     |       |
| <b>Resim 1.</b> Ebers papirüsü                                                                                                                                                           | 14    |
| <b>Resim 2.</b> Ven duvarının yapısı ve venöz valf                                                                                                                                       | 24    |
| <b>Resim 3.</b> (a) Normal safen ven kesitinde normal tunika intima (I), tunika media (M) and tunika adventisya (Ad), (b) Variköz safen vende intima ve mediada kalınlaşma               | 25    |
| <b>Resim 4.</b> (a) Normal safen ven ve (b) variköz ven kesitinde Masson's trichrome x boyama ile media DKH’lerinde ve adventisyada kollajen birikimi                                    | 25    |
| <b>Resim 5.</b> Normal safen ven (sağda) intima ve media arasında internal elastik laminada siyah boyanmış (oklar) elastik fibriller. Variköz safen vende internal elastik lamina kaybı. | 26    |

## TABLÖLAR

|                                                                                                  | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 1.</b> CEAP klinik sınıflandırma (C0-6)                                                 | 5     |
| <b>Tablo 2.</b> CEAP etiyolojik sınıflandırma                                                    | 5     |
| <b>Tablo 3.</b> CEAP sınıflamasında ayrıntılı anatomik dağılım                                   | 6     |
| <b>Tablo 4.</b> CEAP patolojik sınıflandırma                                                     | 6     |
| <b>Tablo 5.</b> CEAP klinik skorelama sistemi.                                                   | 7     |
| <b>Tablo 6.</b> VCSS (Venöz Klinik Ciddiyet Skoru)                                               | 8     |
| <b>Tablo 7.</b> Bonn , Polish ve French çalışmalarında C0-C6 (CEAP) prevalansı                   | 15    |
| <b>Tablo 8.</b> Variköz venli hastalarda MMP ve TİMP düzeyleri                                   | 29    |
| <b>Tablo 9.</b> Öneri düzeyleri ve bu önerilerin kanıta dayalı olabilmesi için gereken kaynaklar | 35    |
| <b>Tablo 10.</b> Kronik venöz yetersizlik kliniği olan hastalarda tedavi önerileri               | 35    |
| <b>Tablo 11.</b> Değişik ilaçların kanıta dayalı tıp bilgileri içinde öneri düzeyleri            | 36    |
| <b>Tablo 12.</b> Primer venöz yetersizlikte cerrahi endikasyonlar                                | 39    |
| <b>Tablo 13.</b> Hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası değişkenlerin analizi        | 48    |
| <b>Tablo14.</b> Periferik varis oluşumu için lojistik regresyon analizi                          | 49    |

## ÖZET

**Dr. Nuri Ergüzel. Periferik Variköz Venöz Yetersizlikli Hastalarda Plazma Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Düzeylerinin Araştırılması Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu 2010.**

Periferik venöz yetersizlik venöz kapak yetersizliği, venöz akımda obstrüksiyon yapan nedenler veya ven duvarındaki anormallikler sonucunda yüzeysel venöz sistem, derin venöz sistem veya her ikisinde birden ortaya çıkabilen klinik bir tablodur. Primer variköz venöz hastalık erişkinlerde oldukça yaygın görülmekte olup çeşitli çalışmalarda %10-40 düzeyinde izlenmektedir.

Primer variköz ven gelişiminde en önemli faktör genetik yatkınlık olup bunu yaş, kadın cinsiyet, hareketsizlik, obezite , kentsel yaşam tarzı izlemektedir. Klinik tablo komplikasyonsuz telenjektaziden yaygın variköz genişlemeler ve venöz ülsera kadar uzanabilmektedir.

Bu çalışmada primer periferik variköz venöz yetersizlikli hastalarda plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerini hasta ve kontrol grubunda karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma ve istatistiksel analize kliniğimizde değerlendirilen 41 periferik variköz venöz yetersizlikli hasta ve benzer özelliklere sahip 37 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Kardiyovasküler risk faktörleri ve erkek hastalarda varikosel varlığı sorgulandı. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analiz tüm hasta ve kontrol grubunda değerlendirildi. Plazma PAI-1 düzeyleri PAI-1 Assay Max Human Plasminogen Activator Inhibitor 1 ELISA kits ile ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, vücut kitle indeksi ve varikosel varlığı açısından istatistiksel farklılık izlenmedi. Bununla birlikte PAI-1 plazma seviyeleri primer venöz yetersizlikli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Ayrıca yapılan lojistik regresyon analizinde ( kardiyovasküler risk faktörleri, vücut kitle indeksi, PAI-1 düzeyleri dahil

edilerek) primer variköz ven varlığı ile PAI-1 düzeyleri arasındaki anlamlı ve bağımsız ilişki ortaya kondu.

Çalışmamızda varisli hastalarda koagülasyon sistemi aktivitesinde artışla birlikte PAI-1 düzeylerinde azalma ile fibrinolitik sistem aktivitesinde olası artış olabileceği gösterildi. Fibrinolitik sistemde aktif plazmin MMP aktivasyonuna yol açarak medyal hasar ile varis gelişiminde rol oynamaktadır. Sık görülen bu sağlık probleminde PAI-1 ve fibrinolitik sistem bir tedavi hedefi olarak dikkate değer görünmektedir.

Azalmış PAI-1 seviyeleri artmış fibrinolitik aktiviteyi yansıtırken, bu azalma matrix metalloproteinazlarda (MMP) artışa neden olarak extrasellüler matrix remodelinginde rol oynayabilir. Bu bulgular ışığında gelecekte yapılacak çalışmalar periferik variköz ven ve dilate vasküler hastalıklarda PAI-1 ve MMP sisteminin patogenezdaki rolünü anlamamızı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler :** Periferik venöz yetersizlik, variköz ven, PAI-1

## ABSTRACT

**Dr. Nuri Ergüzel. Assesment of Plasminogen Activator Inhibitor-1 levels in Patients with Peripheral Varicose Vein Insufficiency. Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine Department of Cardiology Bolu**

Peripheral venous insufficiency is clinical disease which occurs as a result of venous valve insufficiency, venous flow obstruction, vessel wall structural abnormality in either deep or superficial venous system. Primary venous disease is frequently seen in adult patients ranging 10% to 40 % in clinical studies.

The most important factor in the pathogenesis of primary varicose vein is genetic predisposition and followed by age, gender, immobility, obesity and urban life style. The clinical manifestation of disease varies from simple formation of telangiectasia to severe varicose dilatations and venous ulcers.

In this study we aimed to assess and compare plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with primary varicose vein and control subjects.

Study population consisted of 41 patients with primary venous insufficiency and 37 age and gender-matched healthy subjects comprised the control group. Cardiovascular risk factors and presence of varicocele in male patients were recorded. Routine biochemical and complete blood cell analysis were performed in all patients and control subjects. Plasma levels of pai-1 were measured by PAI-1 Assay Max Human Plasminogen Activator Inhibitor 1 ELISA .kits.

There were not statistically significant differences between patients and control subjects in respect to cardiovascular risk factors, body mass index and presence of varicocele. However plasma levels of pai-1 was significantly lower in patients with primary venous insufficiency than that of control subject. Additionally logistic regression analysis (by including all cardiovascular risk factors, body mass index and pai-1 levels) revealed that pai-1 level was significantly and independently associated with the presence of primary varicose vein.

Although the decreased levels of pai-1 reflects increased fibrinolytic activity, this decreased activity might play a role in extracellular matrix remodeling by increasing matrix metalloproteinase enzymes. This finding provokes further studies to understand the role of pai-1 and MMP system in the pathogenesis of peripheral varicose vein and dilating vascular disease as well.

**Key words:** Peripheral venous insufficiency , varicose vein, PAI-1

# GİRİŞ

Periferik venöz yetersizlik venöz kapak yetersizliği, venöz akımda obstrüksiyon yapan nedenler veya ven duvarındaki anormallikler sonucunda yüzeysel venöz sistem, derin venöz sistem veya her ikisinde birden ortaya çıkabilen klinik bir tablodur. Primer variköz venöz hastalık oldukça yaygın görülmektedir. Sıklığı 30-70 yaş grubunda %10-40 düzeyinde izlenmektedir. Deri değişikliklikleri olmaksızın genel popülasyonda kadınlarda biraz yüksek olmak üzere sıklığı %20 civarındadır. Framingham çalışmasında yıllık insidans kadınlarda %2,6 erkeklerde ise %1,9 idi (1). Klinik tablo komplikasyonsuz telenjektaziden yaygın variköz genişlemeler ve venöz ülsera uzanabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde venöz ülserasyon sıklığı %1,5'un üzerindeyken 65 yaş üzerinde sıklığı % 4 düzeylerindedir (2,3). Amerika Birleşik Devletlerinde venöz yetersizlik ve venöz ülserin maliyetinin bir milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. (4-5)

Venöz ağdaki kapak yetersizliği ve bunun sonucu olarak artmış hidrostatik basınç ve bunun sonucu ortaya çıkan venöz hipertansiyona bağlı sekonder variköz venler gelişmektedir. (6) Buna karşın valvüler yetersizlik olmaksızın variköz ven gelişimi bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (7,8). Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer görüş ise valvüler yetersizliğin venöz dilatasyona bağlı sekonder gelişebileceğidir (9). Ven duvarındaki yapısal sorunlara bağlı olarak damar duvarında zayıflama venöz dilatasyonla sonuçlanabilir. (10-15) Ancak literatürde bu konuyla ilgili çelişkili bulgular mevcuttur. Psaila JV ve ark. göre primer variköz venlerde normal venlere göre elastin ve kollajen içeriğinde azalma mevcutken (12) birkaç başka çalışmada elastin içeriğinde değişiklik veya azalma olmaksızın kollajen içeriğinde artış tespit edilmiştir (11,13,14). Kockx MM ve ark. ise normal gruba göre variköz venlerde elastin içeriğinde azalmaya işaret ederken kollajen içeriğinin benzer olduğunu belirtmişlerdir (15).

Variköz venlerde değişik histopatolojik değişiklikler izlenmektedir. Ven intimasında irregüler kalınlaşma, intima ve media arasında fibrozis, elastik liflerde atrofi ve bozulma ve yerel kollajen fibrillerde kalınlaşma görülebilmektedir (16-21).

Plazminojen aktivator inhibitör-1 serin proteinaz inhibitör ailesinden olup doku tip plazminojen aktivatorünün (t-PA) major fizyolojik inhibitörüdür (22). PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar (23). Plazminojen aktivasyon sistemi ekstrasellüler proteolizis ve normal yara iyileşmesinde en önemli mekanizmalardan biridir. Venöz ülser iyileşmesinde de rol oynamaktadır. Kronik venöz ülserde PAI-1 reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (24) . Ciddi venöz yetersizlikte cilt biopsisinde ürokinaz tip plazminojen aktivatorü, von willerand faktör ve PAI-1 düzeylerinde artış gösterilmiş ve venöz ülser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (25) .

## GENEL BİLGİLER

### 2.1 PERİFERİK VENÖZ YETERSİZLİK

#### 2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Etiyolojisinde geçirilmiş derin ven trombozu olmayan ve spontan olarak gelişen alt ekstremitte variköziteleri ‘primer variköz ven’ olarak adlandırılır (26).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yetişkin nüfusun % 10’u ile % 35’i kronik venöz yetersizliğin bir formuna sahiptir. ABD de variköz venli kişi sayısı 25 milyon civarında iken kronik venöz yetersizlik 2-6 milyon kişide, venöz ülserse 500000 kişide mevcuttur (27) . Avrupada da benzer rakamlar ortaya çıkmakta ve 65 yaşın üzerindeki bireylerin % 4’ünde venöz ülser görülmektedir (28). Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri’ inde kronik venöz yetersizlik ve venöz ülserin tedavi maliyeti yılda 1 milyar doları geçmektedir. Bu rakamlar ve yüksek tedavi maliyeti bu alanda araştırmaların son yıllarda artmasına neden olmuştur.

Alt ekstremitte venöz sistemini; derin venöz sistem, yüzeysel venöz sistem, kominikan ven sistemi ve venöz mikrosirkülasyon olmak üzere dört grupta inceleyebiliriz. Bu sistemlerde gelişen çeşitli patolojiler sonucunda venöz basınç yükselir ve tüm alt ekstremitteyi etkiler. Bu patolojileri; kapak yetersizliği, venöz tıkanıklık veya kas pompasının yeterli çalışmaması oluşturur. Sıklıkla hastalarda kapaklara bağlı yetmezlik ön plana çıkmaktadır. Artan venöz basınç kronik venöz yetersizlik hastalarında kliniği oluşturan temel patolojidir. Yükselen venöz basınç ve artan kapiller geçirgenlik; ekstrasvasküler alanda sıvı ve makromolekül birikimine ve eritrosit ekstrasvazasyonuna neden olur. Ekstravaze hemosiderin cilde karakteristik kahverengi renk verir. Sonuç olarak ödem cilt değişiklikleri, hiperpigmentasyon, cilt altı fibrozisi (lipodermatosiklerozis) ve ülser ortaya çıkar (28,29).

Hastalar, hafif bacak ağrıları, kramplar veya basit bir telenjektaziden geniş tekrarlayan ülsere kadar çok değişik klinik tablolarla hekime başvurabilirler. Tekrarlayan ve tedavi edilmeyen ülsere yaralar artan tedavi maliyeti ve hospitalizasyonunda beraberinde getirmektedir.

Kadınlarda daha sık görülen kronik venöz yetersizlikte genetik yatkınlık ve uzun süre ayakta kalma bilinen risk faktörlerini oluşturur. Venöz yetmezlik kliniği ve

ülser oluşması yaşla, kiloyla, venöz tromboz ve tromboflebit anamneziyle beraber artmaktadır (29).

1994 yılında Amerikan Venöz Forum'da kronik venöz yetersizliğin tanısı, değerlendirilmesi ve sınıflandırılması amacıyla uluslararası bir panel düzenlenmiş ve sonucunda CEAP (C: Klinik, E: Etiyoloji, A: Anatomi, E: Etiyoloji) sınıflaması kabul edilmiştir. Klinik, etyolojik, anatomik ve patofizyolojik değerlendirmeyi içeren bu sınıflandırmanın bu alanda ortak bir dil olması amaçlanmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (30,31).

**Kronik venöz yetersizliğin sınıflaması; CEAP sınıflaması**

- C Klinik: (C0-6)
- E Etiyolojik: (Ec, Ep, Es)
- A Anatomi: Yüzeyel, Perforatör, Derin
- P Patofizyolojik: Reflü, Obstrüksiyon, Hepsi

**Klinik sınıflama;** CEAP sınıflamasının temelini oluşturmaktadır. Burada telenjektazi ve küçük varislerden ödem ve venöz ülser kadar değişebilen altı kategori yer almaktadır. C-0 venöz hastalık belirtileri olan ancak klinik görüntü olmayan hastaları kapsamaktadır. Retiküler venlerin çapı 3mm'den küçük iken variköz venlerin çapı 3mm'den büyüktür (Tablo 1).

**Etiyoloji;** Bu sınıfı dört grup oluşturur. Konjenital, primer, sekonder ve hiçbirisi. Konjenital grup içerisinde doğuştan gelen arteriovenöz malformasyonlar veya kalıtsal venöz kapak yetersizliği gibi hastalıklar yer alır. Primer grupta venöz kapak kaçakları sınıflandırılır. Sekonder grupta venöz tromboza bağlı, travma veya cerrahi sonrası oluşan yetmezlik yer alır (30). N gruptaki (hiçbiri) hastaların bilinen etiyolojileri yoktur (Tablo2).

**Anatomi;** Üç ana gruptan oluşmaktadır ; yüzeyel, perforan ve derin sistem (Tablo3).

**Patofizyoloji;** İki major kategoride değerlendirilir. Reflü ve tıkanıklık, tek başına olabildikleri gibi beraberde bulunabilirler. Reflü dupleks analizinde 0,5 saniyeden uzun ters akım bulunması olarak değerlendirilmektedir. Tıkanıklık ise invazif yada noninvazif görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmektedir (30) (Tablo 4).

- C0: Venöz hastalık yok
- C1: Telenjektazi veya retiküler ven; Spider venler olarakta adlandırılan telenjektaziler 1mm’den küçük genişlemiş venülleri tarif eder. Retiküler venler ise çapı 3mm’den küçük kıvrımlı intradermal venüllerdir.
- C2: Variköz venler; çapları 3 mm’den geniş, safen ven ve dalları ile herhangi bir vende ortaya çıkabilen alt ekstremiteye ait kıvrımlı ciltaltı venlerdir.
- C3: Ödem; genellikle ayak ve çevresinde ortaya çıkan ciltaltı dokuda sıvı birikimidir.
- C4: Deri değişiklikleri genellikle malleol ve civarında ortaya çıkar.
  - C 4a: Venöz hastalığa bağlı cilt değişiklikleri: pigmentasyon, egzama. Kronik venöz yetmezlikte görülen pigmentasyon kahverengi renk değişimidir. Egzama ise staz dermatidi olarakta tanımlanabilir. Ciltte kuruluk, kalınlaşma ve döküntülerle karakterizedir.
  - C 4b: Venöz hastalığa bağlı cilt değişiklikleri: dermatosklerosis, beyaz atrofi. Dermatosklerosis cilt altı dokunun kronik inflamasyonu ve sonucunda fibrozisidir, beyaz atrofi de ise ciltte beyaz renkli atrofik cilt alanları vardır.
- C5: İyileşmiş ülser; kenarları düzensiz, etrafı ödemli, tabanı pembe sıklıkla malleol etrafında ortaya çıkar
- C6: Aktif ülser
  - a: Aseptomatik,
  - s: Semptomatik; Semptomatik hastalarda ağrı, gerginlik, acı, cilt hassasiyeti, ağırlık hissi, ve kramp gibi venöz sisteme ait olabilecek şikayetler oluşur.

**Tablo 1.** CEAP klinik sınıflandırma (C0-6)

- Ec Konjenital; doğumda ortaya çıkar ve küçük yaşta belirti vermeye başlar.
- Ep Primer; belirlenebilen herhangi bir sebep yoktur
- Es Sekonder; posttrombotik ve/veya posttravmatik

**Tablo 2.** Etyolojik sınıflandırma

- A S: yüzeysel venöz sistem tutulumu
  - 1- telenjektazi, retiküler venler,
  - 2- diz üstü büyük safen ven
  - 3- diz altı büyük safen ven
  - 4- küçük safen ven
  - 5- safen bölgeleri dışında
- A D: derin venöz sistem tutulumu
  - 6- inferior vena cava
  - 7- common iliak ven
  - 8- internal iliak ven
  - 9- eksternal iliak ven
  - 10- pelvik venler: genital, large ligament
  - 11- common femoral ven
  - 12- derin femoral ven
  - 13- yüzeysel femoral ven
  - 14- popliteal ven
  - 15- bacak venleri: posterior tibial, anterior tibial, peroneal
  - 16- muskuler venler: gastroknemius, soleus ve diğerleri
- A P: perforan venöz sistem tutulumu
  - 17- uyluk
  - 18- bacak

**Tablo 3.** CEAP sınıflamasında ayrıntılı anatomik dağılım(3)

P r: reflü  
 P o: obstruksiyon  
 P r-o: ikisi

**Tablo 4.** CEAP patolojik sınıflama

CEAP sınıflama sisteminin nispeten statik yapısından dolayı tedavi sonrası değişikliklerin tespit edilmesinde yeterli duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle, CEAP sınıflamasında eksik olarak görülen hastalığın şiddeti ile ilgili skorelama sistemi sonradan kabul edilmiştir (32) . CEAP klinik skorelama sistemi adı verilen ve olguların klinik bulgularına dayanan bu sistem Tablo 5 de gösterilmiştir.

|                      | <u>0 puan</u> | <u>1 puan</u>                             | <u>2 puan</u>                             |
|----------------------|---------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Ağrı                 | Yok           | Orta derecede<br>(Analjezik ihtiyacı yok) | Ağır derecede<br>(Analjezik ihtiyacı var) |
| Ödem                 | Yok           | Hafif veya orta                           | Ağır                                      |
| Venöz kladikasyo     | Yok           | Hafif veya orta                           | Ağır                                      |
| Pigmentasyon         | Yok           | Sınırlı bir alanda                        | Yaygın                                    |
| Lipodermatosklerozis | Yok           | Sınırlı bir alanda                        | Yaygın                                    |
| Ülser çapı (cm)      | Yok           | <2                                        | ≥2                                        |
| Ülserin süresi (ay)  | Yok           | <3                                        | ≥3                                        |
| Ülser sayısı         | Yok           | 1                                         | Birden fazla                              |
| Ülser nüksü          | Yok           | Bir kez                                   | Birden fazla                              |

**Tablo 5 :** CEAP klinik skorlama sistemi.

Bir örnekle açıklamak gerekirse CEAP: C2,3,4,6(s)-Ep-As,p,d-Pr2,3,13,14,18 Bu hastada klinik olarak varis, ödem, cilt değişiklikleri ve aktif ülser vardır, hasta semptomatiktir; Etyoloji primerdir; Anatomik olarak her 3 venöz sistem de etkilenmiştir; Patofizyolojik olarak diz üstü, diz altı safen ven, superfisyel femoral, popliteal ven ve ayak perforanlarında yetmezlik olduğu anlaşılır.

Bu alanda geliştirilen ve sık olarak kullanılan skorlama sistemlerinden birisi de VCSS (Venöz Klinik Ciddiyet Skoru) skorlama sistemidir (32). Olguların klinik şikayetlerinin ve bulgularının puanlanması esasına dayanan bu sistem Tablo 6' da gösterilmiştir. CEAP klinik skorlama sistemi ve VCSS ile ileri evre kronik venöz hastalıklarda, özellikle hastalığın anatomik yaygınlığı ile paralel olarak yüksek değerler elde edilmektedir. Her iki skorlama sistemi de cerrahi sonrası elde edilen cevabın değerlendirilmesinde oldukça duyarlıdır ve doğru sonuçlar vermektedir .

|                    | 0 (Yok)                                                             | 1 (Hafif)                                                                             | 2 (Orta)                                                                                | 3 (Ağır)                                                                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ağrı               | Yok                                                                 | Ara sıra oluyor (Günlük aktiviteleri sınırlama ya da veya analjezik ihtiyacı olmayan) | Gün boyunca olan (Aktiviteleri orta derecede kısıtlı, ara sıra analjezik ihtiyacı olan) | Gün boyunca olan (Ciddi, aktivite sınırlayıcı veya düzenli analjezik kullanımı gerektiren)                 |
| Variköz venler     | Yok                                                                 | Az sayıda, dağınık yerleşmiş ve dallanmış                                             | Çok sayıda: VSM' da, (baldır veya uylukta)                                              | Yogun: Baldır ve uylukta veya VSM ve VSP dağılım alanlarında                                               |
| Venöz ödem         | Yok                                                                 | Sadece aksamaları oluşan ayak bileği ödemi                                            | Öğleden sonra ve ayak bileğinin yukarısında oluşan ödem                                 | Aktivite değişikliği ve bacak elevasyonu ihtiyacı doğuran ve ayak bileğinin yukarısında oluşan sabah ödemi |
| Cilt pigmentasyonu | Yok                                                                 | Yaygın ama belirli bir alanda sınırlanmış ve eski (kahverengi)                        | Yaygın ve ekstremitenin alt 1/3 kısmında yerleşmiş veya yeni oluşmuş pigmentasyon       | Oldukça yaygın ve ekstremitenin alt 1/3 kısmının üstünde yerleşmiş ve yeni oluşmuş pigmentasyon            |
| İnflamasyon        | Yok veya düşük yoğunlukta ve sınırlı bir alanda (sarımsı-kahverenk) | Hafif derecede sellülit, ülserin çevresindeki alanda sınırlanmış                      | Orta derecede sellülit, bacağın alt 1/3 kısmının çoğunda yerleşmiş                      | Ağır derecede sellülit (ekstremitenin alt 1/3 kısmı ve üstünde) veya önemli venöz egzama                   |
| Endurasyon         | Yok                                                                 | Sınırlı ve malleol çevresinde (<5 cm)                                                 | İç veya dışta, bacağın alt 1/3 kısmından daha az bir alanda                             | Bacağın alt 1/3 kısmının tamamı veya fazlasında                                                            |
| Aktif ülser sayısı | 0                                                                   | 1                                                                                     | 2                                                                                       | >2                                                                                                         |
| Ülserin süresi     | -                                                                   | < 3ay                                                                                 | >3 ay, <1 yıl                                                                           | 1 yıldan uzun süredir iyileşmemiş                                                                          |
| Ülserin çapı       | -                                                                   | <2 cm                                                                                 | 2-6 cm                                                                                  | >6 cm                                                                                                      |
| Kompresif tedavi   | Kullanılmıyor veya hasta uyumu yok                                  | Aralıklı varis çorabı kullanımı                                                       | Haftanın çoğu gününde varis çorabı kullanımı                                            | Varis çorabı kullanımı ve bacak elevasyonuna tam uyum                                                      |

**Tablo 6:** VCSS (Venöz Klinik Ciddiyet Skoru)

### 2.1.2 Venöz Fizyoloji ve Anatomi

Venöz sistemde akım 4 mekanizma ile sağlanmakta olup bunlar; adele katkısı, venlerdeki kapakçık sistemi, negatif intratorasik basınç ve konkomitan arterlerin basıncıdır. Derin ven trombozlarının görülme sıklığı ise oturma araçlarının günlük yaşamımızda yaygın olarak kullanılmasıyla artmıştır. 13.yüzyılda yayınlanan ilk venöz tromboz olgusundan bu yana insanların daha sedanter bir hayat yaşamaya başlamalarından dolayı, bir zamanlar çok nadir olarak görülen bu hastalık, bugün

damar hastalıkları içinde en yaygın olanı haline gelmiştir. Ayrıca pulmoner emboli tespit edilen hastaların birçoğunda sebebin tromboflebitin en tehlikeli formu olan ve prodromal belirti göstermeyen venöz trombozlar olması, bu konudaki koruyucu tedbirlerin önemle ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

### **Alt Ekstremitte Venöz Sistem Klinik Anatomisi**

Vücudumuzdaki venler üç grupta incelenebilir;

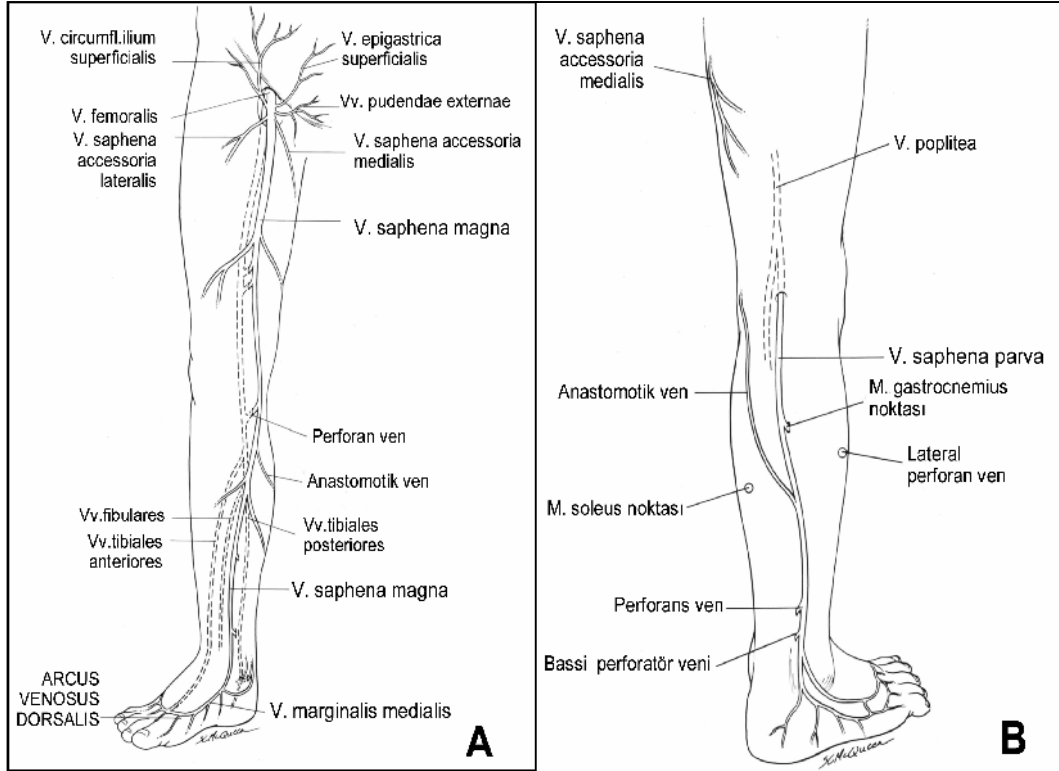
- 1-) Yüzeyel venler (vena superficialis),
- 2-) Derin venler (vena profunda)
- 3-) Perforan venler (vena perforans)

Yüzeyel venler, derin fasyanın yüzeyinde subkutanöz doku içinde yer alırlar. Derin venler ise arterlere eşlik eden venler olup fasya profunda ve kasların derininde uzanırlar. Perforan venler, derin fasyayı delip geçerek yüzeyel ve derin ven sistemlerini birbirine bağlarlar. Venöz kan akımı, biküspid kapakçıkların (valvula venosa) yönlendirmesi ile yüzeyel venlerden derin venlere doğrudur. Valvüller derin ve distal venlerde; ayrıca alt ekstremitede üst ekstremiteye nazaran daha fazladır. Vena'da tromboz oluştuğunda bu kapakçıklar bozulur; ven yeniden işlev görmeye başladığında yetersizlik gelişir. Variköz venler genellikle yüzeyel ve/veya derin venöz sistemdeki kapakçıkların yetersizliklerine (reflü) bağlı olarak ortaya çıkar.

#### **1. Yüzeyel Venler**

Alt ekstremitenin temel yüzeyel ven kollektörleri, vena saphena magna (VSM) ve vena saphena parva'dır (VSP) (Şekil 1 A, B). Bu iki venöz sistem genellikle birbirleriyle ilişki içindedir. Ayrıca yüzeyel venöz sistem perforan venler aracılığıyla ile derin venöz sistemle bağlantılıdır. Derin ve yüzeyel sistemleri birleştiren venlerdeki kapakçıklar içe doğru yönelmiştir ve böylece kan akımı yalnızca yüzeyel venlerden derin venlere doğru olabilmektedir. Ayak sırtındaki yüzeyel venler ayrıcalık taşır; burada venöz kan akımı derin venlerden yüzeyel venlere doğrudur.

Her iki ven birçok valvül (valvula venosa) içerir. Valvüllerin sayısı, v. Saphena magna'da 5-25; v. saphena parva'da 4-12'dir. V. saphena magna'daki valvüller ortalama 7 cm' lik aralıklarla yer alır.



**Şekil 1.** V. saphena magna (A) ve v. saphena parva (B) (33)

Alt taraf büyük yüzeysel venlerinin kaynağı arcus venosus dorsalis pedis'dir. Bu venöz arkus vv.digitales dorsales pedis → vv.metatarsales dorsales hiyerarşisi ile ayak sırtında derialtı dokusunda metatarsal kemikler düzeyinde oluşur. Arcus venosus dorsalis pedis proksimaldeki rete venosum dorsale pedis ve ayak tabanındaki arcus venosus plantaris ile bağlantılara sahiptir. Arcus venosus dorsalis pedis'in içyanından v.saphena magna, dış yanından v.saphena parva başlar.

## 2. Derin Venler

Alt ekstremitenin derin venleri, arterlere ve onların dallarına eşlik eden (vv. comitantes), çok sayıda valvül içeren venlerdir.

Venae digitales plantares, ayak baş parmağı plantar bölgesindeki deri altı dokusunda yer alan rete venosum plantare'den orjin alırlar. Bunların birleşmesiyle, intermetatarsal aralıklarda uzanan vv. metatarsales plantares oluşur; vv. metatarsales plantares, arcus plantaris'e eşlik eden arcus venosus plantaris'le uzanırlar. Arcus venosus plantaris'le arcus venosus dorsalis arasında bağlantı sağlayan venler (vv. perforantes / vv. intercapitulares) vardır. Arcus venosus plantaris'in medial ve lateral tarafından başlayan ve v. saphena magna / parva ile de bağlantılara sahip olan v.

plantaris medialis / lateralis malleolus medialis'in arkasından venae tibiales posteriores olarak uzanır.

Venae tibiales posteriores, aynı addaki artere eşlik eder. Bu venler, yüzeysel venlerle bağlantılara sahip m. soleus içindeki venöz pleksus ve venöz sinüslerin venleri ile vv. fibulares (vv. peroneae)'i drene eder. Baldır kaslarının pompalama gücü etkisindeki soleus venöz sinüsleri, periferik bir kalp gibi çalışır. M. soleus içinden çıkan venlerin çoğunluğu vv. fibulares üzerinden drene olduklarından peroneal venler, venografide görülen en geniş venlerdir.

Rete venosum dorsale pedis'ten başlayan vv. tibiales anteriores, aynı addaki artere eşlik ederler. Vv. tibiales anteriores, membrana interossea cruris'in proksimal kenarının üzerinden geçerek v. poplitea'yı oluşturmak üzere venae tibiales posteriores'le birleşir. Popliteal ven, olguların % 75'inde çifttir. M. gastrocnemius'un venleri genellikle doğrudan v. poplitea'ya açılır.

V. poplitea, a. poplitea'nın yüzeyselinde / arkasından mediale doğru geçerek hiatus adductorius'ta v. femoralis olarak uzanır. Genellikle 3 - 4 kapakçık içerir. V. poplitea, v. saphena parva, vv. geniculares ve vv. surales'in bir kısmını doğrudan drene eder.

V. femoralis (FV), hiatus adductorius'ta v. poplitea'nın devamı olarak başlar; lig. inguinale'nin derininde v. iliaca externa olarak sonlanır. Popliteal vende olduğu gibi 4-5 kapakçık içerir; vende tromboz oluştuğunda bu kapakçıklar bozulur. Olguların % 25'inde çift veya parsiyel duplike olabilir. Canalis adductorius'un distal bölümünde a.femoralis'in posterolateralinde; proksimal bölümünde ve trigonum femorale'nin distal kısmında a.femoralis'in posteriorunda; trigonum femorale'nin tabanında arterin medialinde yer alır. V. femoralis, lig. inguinale'nin 4-12 cm distalinde birçok muskuler dal ile arka yüzünden v. profunda femoris'i, ön yüzünden v. Saphena magna'yı, iç ve dış yanlarından v. saphena accessoria lateralis / medialis, v.epigastrica superficialis, vv. pudendae externae ve v. circumflexa ilium superficialis'i drene eder. V. profunda femoris'e drene olacak olan vv. circumflexae femoris mediales / laterales sıklıkla doğrudan femoral vene dökülürler. Aa.perforantes'e eşlik eden venler v. profunda femoris'e dökülür. V. Profunda femoris, dökülmeden hemen önce bir kapakçık içerir.

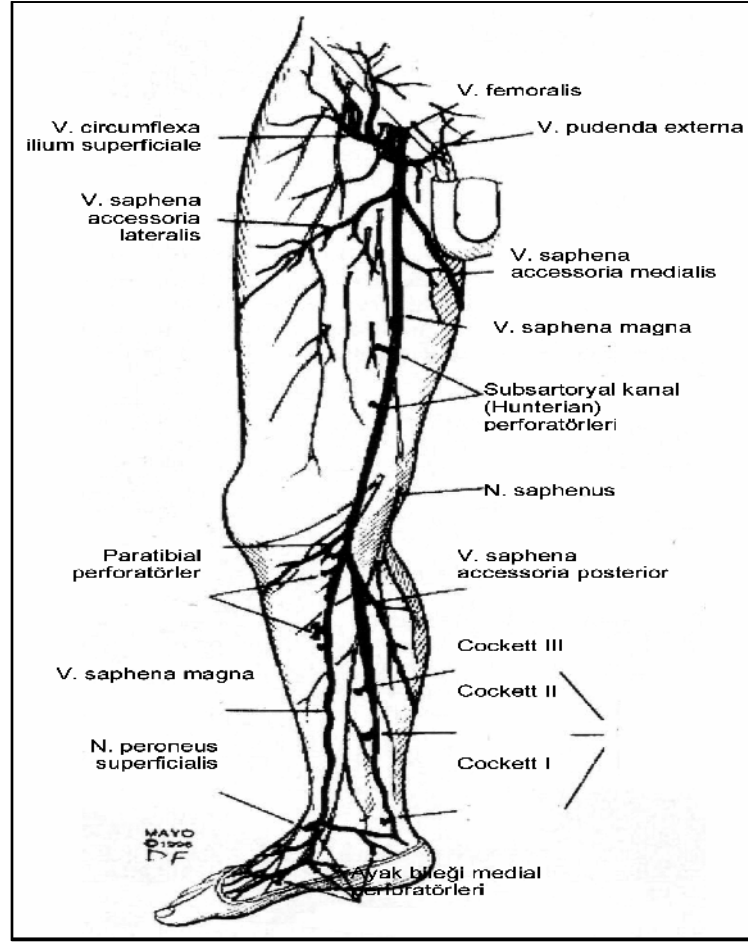
### 3. Perforan Venler (Venae perforantes)

Perforan venler, derin fasyayı delip geçerek yüzeysel ve derin ven sistemlerini birbirine bağlarlar. Bu venler, ya ana aksial venler arasında doğrudan (direkt) bağlantı sağlarlar veya muskuler dallanmalar / soleal venöz sinüsler yolu ile dolaylı (indirekt) bağlantı sağlarlar (Şekil 2) . Alt ekstremitelerde venöz kan akımı ayak hariç yüzeysel venlerden derin venlere doğru tek yöndedir; ayaklardaki kapakçık içermeyen perforan venlerde venöz kan akımı derin venlerden yüzeysel venlere doğrudur.

- **Cockett perforatörleri** : Baldır / Posterior tibial perforatörler olup v.arcuata cruris posterior (Leonardo veni) ile vv. tibiales posteriores arasında bağlantı sağlarlar. Bazı kişilerde Leonardo veni iyi gelişmemiş olabilir; bu durumda VSM' nin diğer dallarını derin posterior tibial venlere bağlarlar. Üç grup Cockett veni tanımlanmıştır. Cockett I, malleolus medialis'in arkasında yer alır ve endoskopik olarak ulaşılması zor olabilir. Cockett II, malleolus medialis'in alt kenarının 7-9 cm ve Cockett III 10-12 cm proksimalinde bulunur. Pierik ve arkadaşları, duplex scanning ve cerrahi deneyimleri ile bu perforatörleri, malleolus medialis'in alt kenarının 10-15 cm ve 11-20 cm proksimalinde olduğunu bildirmişlerdir. Cockett II – III'ler, Linton çizgisi olarak adlandırılan ve tibia'nın medial kenarının 2-4 cm arkasından geçen hatta konumlanmışlardır.

Mozes ve arkadaşları, anatomik disseksiyon çalışmalarında her alt ekstremitelerde direkt + indirekt medial baldır perforatörler ortalama 14 adet olarak bulmuşlardır. Kronik venöz yetersizlik (KVY) gösteren hastalarda bu oran 7-22 olarak tespit edilmiştir.

- **Paratibial perforatörler** : V. saphena magna ve dalları ile posterior tibial ve popliteal venler arasında bağlantı sağlarlar. Mozes ve arkadaşları, 20 kadavranın 40 alt ekstremitesinde yaptıkları korozyon kast çalışmasında, medial tibial kenardan 1-2 cm arkada ve malleolus medialis'in alt kenarının 18-22 cm, 23-27 cm ve 28-32 cm proksimalinde olarak üç grup paratibial perforatör ven tespit etmişlerdir. 18-22 cm (veya ayak tabanından 24 cm proksimaldeki perforatör) Sherman tarafından tanımlanmıştır.



**Şekil 2:** Alt ekstremitenin perforatör ve varyasyonel venleri (34)

Dizin hemen distalinde, tuberositas tibiae hizasındaki Boyd's perforatörleri, VSM ile v.poplitea (veya posterior tibial venler) arasında bağlantı kurarlar.

- Bacak lateral perforatörleri : Doğrudan (Bassi's perforatörü) ve dolaylı (soleus ve gastrocnemius perforatörleri) perforatörler şeklindedir. Bassi perforatörü, peroneal venler ile küçük safen ven arasında bağlantı kurar. Alt tarafın en büyük dolaylı perforatörleri, m.soleus ve m.gastrocnemius noktalarında yer alır.

- Dodd's veya Hunterian perforatörleri : Uylukta subsartoryal kanalda bulunan bu perforatörler VSM'yı proksimal popliteal ve femoral vene bağlarlar.

### 2.1.3 Epidemiyoloji

Variköz venler kayıtlı tarihin başlangıcından beri bilinmektedir. Atina'da Ulusal Müze'de taşta kazınmış olarak uzun variköz ven açıkça görülmektedir. M.Ö 1550 de Ebers papirüsü (Resim 1) dolaşım sistemi, kan damarlarının tüm vücudu

sardığı, kalbin kanı dağıtan bir merkez olduğu gibi bilgileri içermesi, o dönemde tıbbın ulaştığı seviye hakkında şaşırtıcı ipuçları vermektedir. Arap kaynaklarında milattan sonra 400. yılda cildin kesilip varisin ortaya konulup altından arasına cerrahi bir mil yerleştirilerek varisin çekilerek koparılması bulunmaktadır (35).



**Resim 1 :** Ebers papirüsü

Kronik venöz hastalık için bilinen risk faktörleri ileri yaş, aile öyküsü, kadın cinsiyet, çoklu gebelik, ayakta durma, kadınlarda obesitedir (1, 29,36,39). Kronik venöz yetersizlikle ilgili birçok ülkede ciddi epidemiyolojik çalışmalar yapılmış ve odak noktası variköz venler olmuştur (29,42). İlk çalışmalarda variköz ven sıklığı kadınlarda %1 ile %73 erkeklerde ise %2 ile %56 aralığında tespit edilirken Beebe-Dimmer JL ve ark. çalışmasında kronik venöz yetersizlik prevalansı kadınlarda %1-40, erkeklerde %1-17 bulunmuştur (29). Variköz ven prevalansı batı toplumunda kadınlarda %25-33 erkeklerde %10-20 tespit edilmiştir (29,30,40,42). Framingham çalışmasında yıllık insidans kadınlarda %2,6 erkeklerde ise %1,9 idi (1) . Cilt değişikliklerinin prevalansı %3-13 iken aktif veya iyileşmekte olan venöz ülser prevalansı %1-2,7 düzeylerindedir. Ancak bu çalışmalarda çeşitli kısıtlılıklar söz konusudur. Bir çoğunda hastalık tanımlamasında standart olmadığı gibi çeşitli yaş gruplarının yeterince temsil edilmemesi ve genel popülasyona uyarlanmasında

yetersizlik gözlenmektedir. Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda ise CEAP sınıflaması kullanılmıştır(43-45).

Bonn Vein Study 18-79 yaş arasında 3072 katılımcı ile CEAP sınıflaması kullanılarak yapıldı (45). Venöz hastalıkla ilişkili şikayetler kadınlarda %62,1, erkeklerde %49.1 düzeyindeydi. C2 den C6 ya uzanan hastalık sıklığı artan yaşla ilişkili idi. Sadece C2-C3 grubunda kadın cinsiyet grubunda anlamlı farklılık vardı. Kentsel nüfusta C3-C6 grubunda sıklık artışı mevcuttu. Yaşam bölgesi ve yaşa göre ayarlanmış multivariant analizde variköz ven gelişimi için risk faktörleri ; ileri yaş, kadın cinsiyet, kadınlar için gebelik ve obezite idi. Kronik venöz yetersizlik için tespit edilen risk faktörleri ise ; ileri yaş, obezite ve kentsel yaşam idi (Tablo 7).

| <u>Bonn Vein Study</u> |                   |              |              | <u>Polish Study</u> | <u>French Study</u>         |              |
|------------------------|-------------------|--------------|--------------|---------------------|-----------------------------|--------------|
| KVY sınıfı             | C3 – C6           |              |              | C1 – C6             | Atrofik cilt değişiklikleri |              |
| Katılımcı sayısı:      | 3072              |              |              | 40,095              | 409                         |              |
| Erkek (E)              | 1350              |              |              | 6404                | 277                         |              |
| Kadın (K)              | 1722              |              |              | 33691               | 132                         |              |
| <u>Sınıf</u>           | <u>Toplam (%)</u> | <u>E (%)</u> | <u>K (%)</u> | <u>Toplam (%)</u>   | <u>E (%)</u>                | <u>K (%)</u> |
| C0                     | 9.6               | 13.6         | 6.4          | 51.5                | -                           | -            |
| C1                     | 59.1              | 58.4         | 59.5         | 16.5                | -                           | -            |
| C2                     | 14.3              | 12.4         | 15.8         | 21.8                | 23.7                        | 46.3         |
| C3                     | 13.4              | 11.6         | 14.9         | 4.5                 | 1.1                         | 2.2          |
| C4                     | 2.9               | 3.1          | 2.7          | 4.6                 | 4.0                         | 2.1          |
| C5                     | 0.6               | 0.6          | 0.6          | 1.0                 | 1.4                         | 0.7          |
| C6                     | 0.1               | 0.1          | 0.1          | 0.5                 | 0.0                         | 0.0          |

**Tablo 7 :** Bonn (21), Polish (20) ve French (19) çalışmalarında C0-C6 (CEAP) prevalansı

Polish study (44) 40095 erişkinin katıldığı CEAP sınıflamasının kullanıldığı bir diğer çalışma idi. Bu çalışmada bacaklara ait yakınmalar variköz venlere sahip grupta %81 iken variköz ven izlenmeyen grupta %35 olarak tespit edildi. Variköz ven ve kronik venöz yetersizlik için risk faktörleri benzerdi.

Bir diğerk Fransız çalışmasında (43) variköz venler için ana risk faktörleri aile öyküsü, yaş, gebelik, kadınlarda boy ve erkeklerde haftada birden az egzersiz yapılması olarak bulundu.

#### 2.1.4 Etiyoloji

Kronik venöz yetersizlik için bilinen risk faktörleri ; Yaş, genetik yatkınlık, kadın cinsiyet, hormonlar ve gebelik, derin ven trombozu öyküsü, alt ekstremitte travması, yaşam şekli (haftada birden az egzersiz yapma), obezite (özellikle kadınlarda) , hipertansiyon, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği olarak bilinir. Variköz ven gelişimi güçlü bir ailesel yatkınlık göstermektedir. Ancak varis oluşumuna neden olan spesifik genler tespit edilememiştir. Hirai ve ark. çalışmasında variköz venli hasta grubunda aile öyküsü oranı % 42 iken varis olmayan grupta oran %14 tespit edilmiştir (59). Carpentier ve ark. toplum bazlı çalışmasında varis gelişimi için her iki cinstede en önemli iki risk faktörünün öncelikle aile öyküsü ve yaş olduğunu belirttiler (60) . Daha sonra yapılan toplum bazlı tarama çalışmalarında ileri yaş, obesite, kentsel yaşam, aile öyküsü, gebelik, kadınlarda boy ve erkeklerde haftada birden az egzersiz yapılması olarak tespit edildi (43-45).

Variköz ven prevalansının yaşla birlikte artış göstermesinin muhtemel sebebi baldır kaslarında zayıflama ve venin matrix kompanentinde azalma olabilir. Hanemaaijer ve ark. çalışmasında yaşla varis gelişimindeki lineer artış gösterilmiştir (61). Framingham çalışmasında 30 yaş altında prevalans erkeklerde %1, kadınlarda %10 iken 70 yaş üstünde erkeklerde %57 kadınlarda ise %77 tespit edilmiştir (62) .

Kadınlarda varis gelişimi gebelikte belirgin şekilde artmaktadır. Artmış kan hacmi, intraabdominal basınç artışı, potent bir vazodilatatör olan relaksin sekresyonu, östrojene bağlı venöz kapasitenin artışı ve progesteron artışına bağlı venöz relaksasyon olası sebeplerdir. Şişman kadınlarda varis gelişimi için artış eğilimi varken erkeklerde böyle bir ilişki gösterilememiştir (16,63,64). Bu çelişkili klinik durumun nedeni açık değildir. Birkaç çalışmada öne sürülen nedenler genetik faktörler, azalmış aerobik kapasite ve sedanter yaşam şeklinin obez kadınlarda varis gelişimini kolaylaştırmasıdır (65-67). Varis gelişiminde rol alan diğerk nedenler sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı, HT, ve DM olarak belirtilmiştir (16,61-64,68) .

Primer variköz ven etiyolojisi hala açıklanabilmiş değildir. Bu konu ile ilgili öne sürülen teorilerden bazıları arasında perforan ven yetmezliği sonucu yüzeyel venöz sistemde basıncın artması venöz gerilimin artması arteriyovenöz kommunikasyonlardaki kan akımının artması ve biyokimyasal anomaliler sayılabilir (46-48)

Edward ve O'connor (49) primer variköz venlerde esas sorunun venöz sistemdeki kapak dejenerasyonu veya kapak yokluğu olmadığını göstermişlerdir. Variköz ven gelişiminin nedeni olan ven lümenindeki genişlemeyi açıklamaya yönelik damar duvarındaki kollajen, glikozaminoglikan düzeyini ve oksidatif stresi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (50-52). Variköz ven patolojisinin gelişimini aratırmaya yönelik birçok çalışma yapılmış olup, bunlardan bazıları ven duvarının fiziksel yapısını etkilediği düşünülen biyokimyasal olaylara yöneliktir (48).

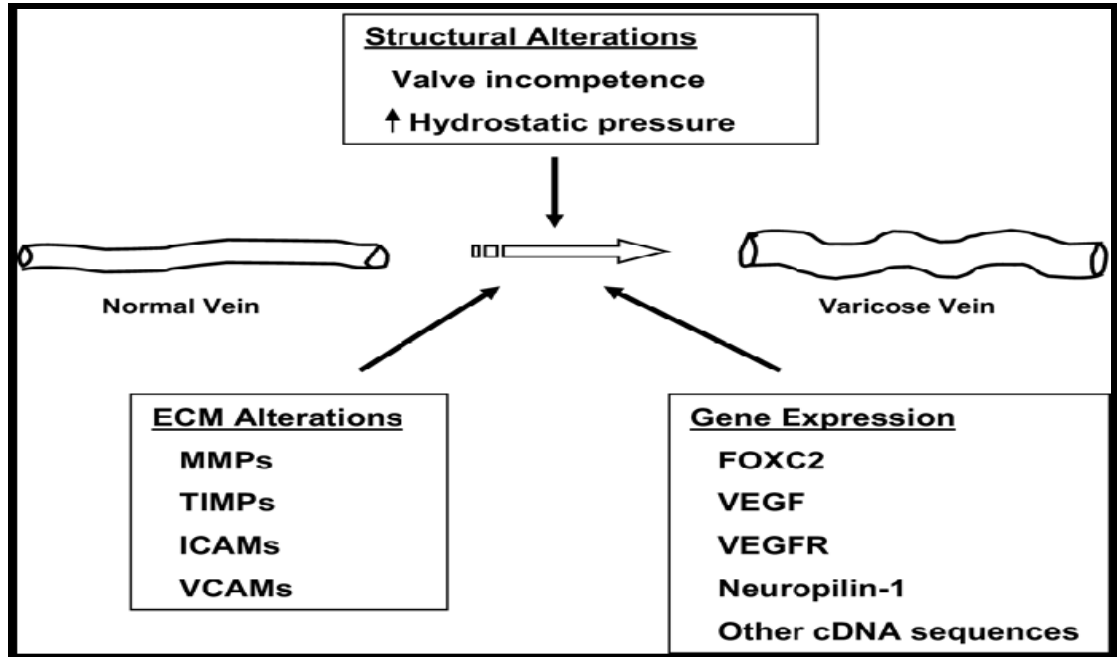
Bazı araştırmacılar variköz ven gelişimindeki esas sorunun ven duvarındaki venöz direnç ve venöz basınç arasındaki oran uyumsuzluğu olduğunu öne sürmüşlerdir (53,54). Bu iki faktör arasındaki oranın bozulması sonucunda ven duvarındaki direnç azalır ve basınç artarak ven lümeninde genişleme başlar. Ancak bu faktörler arasındaki uyumsuzluk sonucu gelişen venöz dilatasyonun nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Hücre bütünlüğünü tehdit eden en önemli sorunlardan birisi de lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu otokatalitik bir süreç olup, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilmesi sonucunda hücre membranında geçirgenlik bozulur (55). Ciuffetti ve arkadaşlarının (52) yaptıkları çalışmada, oksidan stresin birçok mekanizma üzerinden lokal doku hasarına ve sonuçta venöz yetmezliğe neden olduğu gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin venöz yetmezlikte venöz duvar yapısı üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (56,57).

Meltem Ercan ve ark. çalışmalarında eser elementleri incelemişler ; variköz ven grubunda çinko düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış ve bakır düzeylerinin ise anlamlı derecede artmış olduğu bulunurken her iki grubun demir düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir. Ayrıca variköz ven grubunda ölçülen lipid peroksit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptandı (58).

İkibin altmış ikiz kadın çift üzerinde yapılan genetik araştırma çalışmasında 16q24. kromozomdaki D16S520 geni varis gelişimi ile ilişkili marker olarak öne sürülmüş (69) ve FOXC2 geninin fonksiyonel varyantı olarak değerlendirilmiştir. FOXC2 geni başka çalışmalarda venöz valv gelişimindeki rolü ile varis ve lenfödem gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kim ve ark çalışmasında varisli ve normal hastaların gen analizinde varisli grupta cDNAs ekspresyonu belirgin artmıştı (70). cDNAs insan tropomiyozin 4 mRNA sı ile önemli benzerlik göstermektedir ve ürünleri ven duvar yapısı ve fonksiyonu ile hücresel kontraktıl fonksiyonların düzenlenmesinde etkilidir.

Hollingsworth ve ark (71) normal safen venli ve variköz venli hastalarda yaptığı araştırmada varisli hastalarda vasküler endotelial growth faktör (VEGF) - 121, VEGF-165 ve iki VEGF reseptörü VEGFR1 ve VEGFR2 de transkripsiyonel artış tespit ettiler. Safenopopliteal bileşkedeki valve fonksiyonel olduğunda VEGFR1 ekspresyonunda değişiklik gözlenmez. VEGFR1 in çözünür ve transmembran formları anjiogenez, vasküler permeabilite ve endotelial hücre proliferasyonunu düzenler (72).



**Şekil 3 :** Venöz yetersizlik ve variköz ven formasyonunda patolojik değişiklikler

Bu nedenle VEGF diferansiyel gen ekspresyonu ve VEGF, VEGFR1, VEGFR2 ve neuropilin-1'in etkileşimleri venlerin değişik uyarılara yanıtında önemli belirleyiciler olabilir (Şekil 3) (73) .

Venöz tromboz için 7 genetik anormallik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunlar; protein C, protein S ve antitrombin III yetmezliği, disfibrinojenemi, APC (aktive protein C) direncine neden olan F V Leiden mutasyonu, protrombin gen 20210 alleli ve hiper homosisteinemidir. Protein-C ve antitrombin III yetersizliğinin sıklığının hesaplaması için yaklaşık 10.000 kan vericide çalışma yapılmıştır. Buna çalışmaya göre Protein-C yetersizliğini sıklığı 1/500, tip I antitrombin III eksikliği sıklığı ise 1/5000 bulunmuştur. Aktif protein-C direnci ve faktör V Leiden sıklığı beyaz ırkta %3-7 arasında bulunurken, siyah ırkta ise çok nadirdir. Seçilmiş hasta gruplarında Protein-C, Protein-S ve antitrombin III yetersizliği sıklığı %5-10 arasındadır. Aktif protein-C direnci, hereditör trombozuların %50'den daha fazlasında görülmüş olup hereditör trombozun en önemli sebebidir. APC direnci, protrombin genindeki polimorfizm seçilmeden yapılmış trombozlu hastaların %6'sında, ailesinde tromboz olanların ise %18 de bulunmuştur. Dolayısıyla protrombin genindeki polimorfizm trombotik risklerin artışıyla yakından ilişkilidir.

- **Faktör V Leiden Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı**

Birkaç yıl öncesine kadar venöz tromboemboli (VTE) hastalarının büyük çoğunluğunda bir genetik faktör tanımlanamazken 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları venöz trombozlu hastaların bir kısmında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ölçümü esnasında, bazı hastaların plazmasına APC eklendiğinde pıhtılaşma zamanında olması beklenen uzamanın olmadığını gözlediler ve aktive protein C rezistansı (APCR) tanımlanmış oldu (74-76). Kalıtsal APCR , faktör V genindeki nükleotid 1691 pozisyonundaki tek nokta mutasyonu ile oluşur. Bu mutasyonda adenin yerine guanin geçmesi, 506. aminoasit pozisyonundaki arjinin aminoasitinin glutamin ile yer değiştirmesi ile sonuçlanır (77). Mutant faktör V, faktör V Leiden olarak bilinir veya FVR506Q, FV: Q506 olarak adlandırılır. Faktör V Leiden'in inaktivasyon hızı normal faktör V'ten yavaştır. Normal faktör V ve mutant form APC ile inkübe edilir ise normal faktör V 10 dakika içinde tamamen inaktive olurken, faktör V Leiden %45 başlangıç aktivitesine sahip olarak kalır, bu hiperkoagülobiliteye yol açar (78).

Faktör V Leiden prevalansı genel popülasyonda %2-15 oranında değişir (79). Beyaz ırkta siktir. Türkiye'deki prevalans ise %10 gibi oldukça yüksek bir düzeyde

bulunmuştur (80). Değişik yapıdaki birçok çalışma faktör V Leiden ve tromboz arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Faktör V Leiden heterozigot taşıyıcılarında VTE riski geniş bir olgu kontrol çalışmasında yedi kat fazla tespit edilmiştir (81). Homozigotlar için bu risk 80 kattır (82). Faktör V Leiden'in VTE'si olan gruplarda görülme sıklığı da incelenmiş olan diğer bir önemli noktadır. Faktör V Leiden mutasyonuna ilk kez derin ven trombozu (DVT) geçiren hastaların %18'inde ve trombofilisi olan ailelerde ise %40'a varan oranda rastlanmıştır (77,82). Faktör V Leiden DVT için risk faktörü olmanın yanı sıra serebral ven trombozu ve yüzeysel ven trombozu ile de ilişkilendirilmiştir (83,84). Ancak ilginç olarak DVT olmaksızın izole pulmoner emboli (PE) ile ilgili belirgin bir ilişki ortaya konulamamıştır (85,86).

- **Protrombin G20210A Mutasyonu**

Protrombin veya faktör II karaciğer tarafından üretilen ve fibrinojenin fibrine dönüşümünde aktive formu kilit görevi yapan vitamin K bağımlı bir zimojendir (87). Protrombin G20210A mutasyonu 1996 yılında trombotik epizodları olan ailelerdeki aday genlerin araştırılması esnasında bulunmuştur (88). Bu çalışmada olguların %18 (5/28)'inde 3'-untranslated bölgesinde 20210 pozisyonunda bir nükleotitte değişiklik (G→A) saptandı. Bu oran 100 sağlıklı kontrolde 1'di (88). Bu mutasyonu taşıyanlarda plazma protrombin düzeyi taşımayanlara göre fazladır. Bu artış da tromboz oluşum riskinin artmasına neden olur (88).

Rosendal ve arkadaşlarının yaptıkları geniş çalışmada, 5527 olguda toplam 111 heterozigot taşıyıcı tespit edilirken, hiç homozigot bireye rastlanmamıştır. Prevalans % 0.7-4 arasında değişmektedir (89). Faktör V Leiden'e benzer şekilde beyaz ırk dışında G20210A mutasyonunun prevalansı çok düşük bulunmuştur. Bugüne kadar sadece birkaç homozigot olgu bildirilmiştir. VTE geçiren seçilmiş olgularda mutasyon prevalansı %20'lere ulaşabilir, rölatif risk taşıyıcı olmayanlara göre iki-dört kat fazladır (87,90-93). G20210A mutasyonunun rekürrens tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak Lindmarker ve arkadaşları (94) 534 olguyu ilk VTE ataklarından sonra 48 ay izlemişlerdir. Taşıyıcıların rekürren olay riskinin taşımayanlardan farksız olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Martinelli ve arkadaşlarının çalışmasında da bu mutasyonu taşıyan ve taşımayanlar arasında rekürrens riski benzer bulunmuştur (95).

- **Protein S Eksikliği**

Protein S (PS) önemli bir antikoagülan proteindir. Faktör Va ve VIIIa'nın inaktivasyonu işleminde APC'nin nonenzimatik kofaktörü rolünü oynamasının yanı sıra APC'den bağımsız olarak da antikoagülan aktivite gösterir. Bu nedenle PS eksikliği tromboz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür (96). Dolaşımda iki tip PS yer almaktadır. Serbest PS, APC için kofaktör rolü oynayan formdur, total PS'nin %40'ını oluştururken, %60'da C4 bağlayıcı protein ile kompleks oluşturan kompleks PS yapısı mevcuttur. PS eksikliği ile VTE oluşumu arasındaki ilk ilişki 1984 yılında ortaya konulmuştur (97,98). PS eksikliğin ailevi aktarım şekli genellikle otozomal dominanttır (75,96,99). Plazma düzey ölçümlerine göre PS değişikliği üç tipe ayrılır; tip I (hem total hem de serbest PS eksikliği olan kantitatif eksiklik), tip II (normal total ve serbest PS antijen düzeyinin olduğu azalmış aktivite ile seyreden kalitatif eksiklik) ve tip III (normal total PS düzeyi ancak düşük serbest PS düzeyi) (75). Toplumda PS eksikliğin prevalansı %0.03- %0.13 arasındadır (101). Trombofilisi olan ailelerde ise oranın %6'ya ulaştığı bildirilmektedir (96). Yapılan aile çalışmalarında PS genini heterozigot taşıyan bireylerde VTE riskinin altı-on kat arttığı ortaya konulmuştur. Ancak olgu kontrol çalışmalarında bu kadar yüksek oranlar tespit edilememiştir (75,96). Yapılan çalışmalarda PS eksikliği olan ailelerin %40'ında aynı zamanda faktör V Leiden mutasyonunun da olduğu ortaya konulmuştur. Aynı zamanda iki trombofilik risk faktörünü de taşıyan olguların tek bir trombofilik risk faktörü taşıyanlara göre daha yüksek tromboz riski taşıdığı gösterilmiştir (102,103). Bu nedenle bu tip olguların ömür boyu tedavi alması gerekmektedir.

- **Antitrombin III yetersizliği**

Antitrombin, trombin inhibitörü olarak koagülasyon sisteminde önemli bir fizyolojik rol oynar ve F Xa, F IXa, ve F XIa gibi diğer serin proteazları da inhibe eder. AT-III, F VIIa-doku faktörü kompleksinin ayrılmasını hızlandırarak F VIIa'nın fizyolojik inhibisyonunda önemli rol oynar. Edinsel yetersizlikte dissemine intravasküler koagülopati, iliofemoral tromboz, akciğer embolisi ve bacak trombozları gelişebilir. Derin ven trombozu ya da akciğer embolisi olan vakaların %70 de antitrombin III eksikliği görülürse de bunların çoğunun tüketim nedeniyle olduğu kabul edilmektedir. Plazma düzeyleri kronik hepatit ve nefrotik sendromda

azalmıştır. Kalıtsal vakaların çoğu heterozigot olup geçiş otozomal dominanttır ve bu durumda molekülün hem antijen miktarı hem de aktivitesi birlikte azalmıştır.

AT-III sıklığı genel popülasyonda %0.3 iken, venöz tromboembolilerde %3 düzeyinde izlenmektedir. Antitrombin III eksikliğinin klinik semptomları protein C ve S'nin klinik semptomlarına benzerdir. Tip I de düşük fonksiyonel ve immünolojik AT-III, Tip II de variant AT-III söz konusudur. Bu varyant şekiller; RS (reaktif bölge üzerine etkili), HBS (heparin bağlayıcı bölge üzerine etkili) ve PE (pleitropik etkili) dir. Her ikisinde de trombositoz saptanmıştır. Ancak Tip II'de sadece homozigot olanların bir kaçında tromboza rastlanmıştır. Antitrombin III eksikliğinde tromboz genç yaşlarda oluşabilir ve olguların %50'de ilk trombotik olay 25 yaşından öncedir ve genellikle tekrarlayan trombozlar şeklinde görülür.

- **Hiperhomosisteinemi**

Hiperhomosisteinemi (HH) ,venöz tromboz oluşumunda önemli bir faktördür (104). HH li kadınlarda sebebi açıklanamamakla birlikte venöz tromboz riski erkeklerden daha fazladır ve HH li hastalarda venöz tromboz riski yaşla korele bir şekilde artmaktadır(104). Falcon ve ark (105) ile Den Heijer ve ark yaptıkları çalışmada HH li kişilerde rekürren tromboz riski genel popülasyona göre artmıştır (106). HH, vitamin B12 B6, kobalamin, folat veya pridoksin gibi vitamin eksiklikleri veya metionin metabolizmasında genetik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkar. Genetik enzim defektlerinden en sık görüleni sistationin-beta sentetaz eksikliğidir (107). Normalde açlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Hiperhomosisteinemiler hafif (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), orta (30-100  $\mu\text{mol/L}$ ) ve ciddi (>100  $\mu\text{mol/L}$ ) hiperhomosisteinemi olmak üzere 3 gruba ayrılabilir (108).

- **Disfibrinojenemi**

Trombozlu olgularda disfibrinojenemi nadiren saptanır. Trombin ve reptilaz zamanları disfibrinojenemili olguları taramada kullanılabilirler. Bu iki basit testle saptanan olgulara fonksiyonel ve immünoreaktif fibrinojen analizi de yapılarak tanı

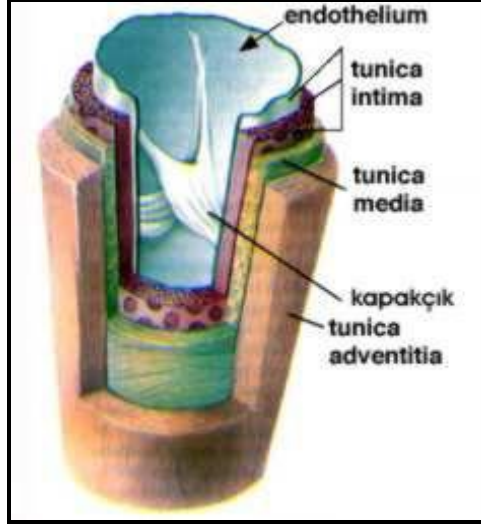
teyit edilmelidir. Klasik olarak, disfibrinojenemi normal veya daha yüksek antijen düzeyleri ve düşük fonksiyonel aktivite sergiler.

### **2.1.5. Histopatolojik ve Patofizyolojik Bulgular**

Venlerde meydana gelen patolojik olaylar ve bunların seyri ilk olarak 1888'de Ebert ve Schimmelbusch tarafından tanımlanmıştır. Eski tıp literatürlerinde dahi trombozlarla ilgili bilgilere rastlamak mümkündür. Hipokrat, kanın pıhtılaşması ve “phlegmasia alba dolens” benzeri bir tablodan, Aristoteles kanda pıhtılaşma için önemli lifçiklerden, Galen ise kanın pıhtılaşmasının sadece vücut dışında olmadığından bahsetmişlerdir. Celsus varislerde oluşan flebektondan bahsederken, kan dolaşımını keşfeden Harvey'den sonra Webfer ise trombüsün apopleksiye sebep olduğunu bildirmiştir. Birkaç asır sonra Lancisi köpeklerde parsiyel damar ligatüründen sonra tromboembolik fenomenden söz etmiştir. Gruveilhier ilk olarak damar cidarının hastalandığını ve bunun sonucu pıhtı oluştuğunu bildirmiştir. Virchow (1847) kaşektik hastalarda spontan olarak gelişen trombozları incelemiş ve koagülasyonun mekanik nedenle (staz sonucu) olduğunu ileri sürmüştür. Virchow trombozun primer, venin iltihabının sekonder olduğunu savunmuştur. Daha sonraları ise tromboza yol açan faktörlerin; venöz staz, damar duvarı hasarı ve kan anormalliği (hiperkoagulabilite) sonucu ortaya çıktığı tespit edilerek, bu olay Virchow triadı olarak adlandırılmıştır.

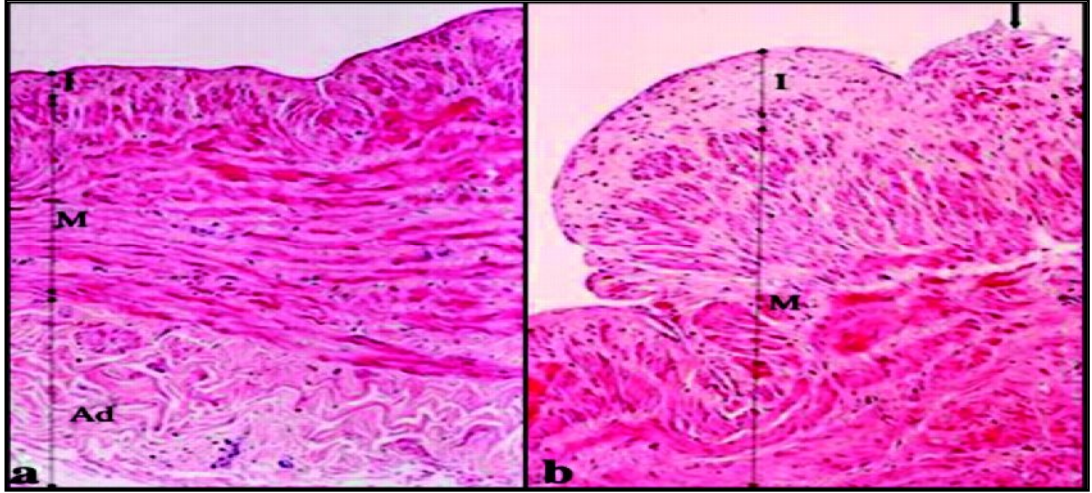
**Normal ven yapısı :** Venlerin yapısı vücudun farklı bölgelerinde değişiklikler gösterir. Üst ekstremité venleri safen venlere göre nispeten daha az düz kas kas hücresi (DKH) içermektedir. Vena kava rezarvuvar ve iletim fonksiyonları nedeniyle kalınlaşmış adventisya ile bol miktarda kollajen ve elastik fibril içerir. Histolojik olarak normal ven intima, media ve adventisya tabakalarından oluşur (148). (resim 2) . İntima bazal membran, internal elastik lamina ve tek katlı endotelial hücrelerden oluşur. Media tabakası içte ve dışta uzunlamasına ve ortada sirküler yerleşimli üç DKH tabakası içerir (62,64,109-112). Venöz duvarın dış tabakasını oluşturan adventisya irregüler longitudinal musküler lifler, kollajen, fibroblast, DKH ve vasa vazorumlardan oluşmaktadır(110-112).

Elektron mikroskopunda (EM) intimadaki DKH membranında hemidesmozomlar izlenir ve hücre ile matrix proteinleri arasındaki ilişkide rol oynarlar. DKH leri vertikal ve horizontal olarak yerleşmiş kollojen lifleri ve fibröz doku içinde düzenli olarak yerleşmiştir(10,62,110). Bu yapısal özellikler alt extremité venlerine kontraktil özellik sağlayarak elastik geri akım ve venöz dönüşün artmasını sağlar.



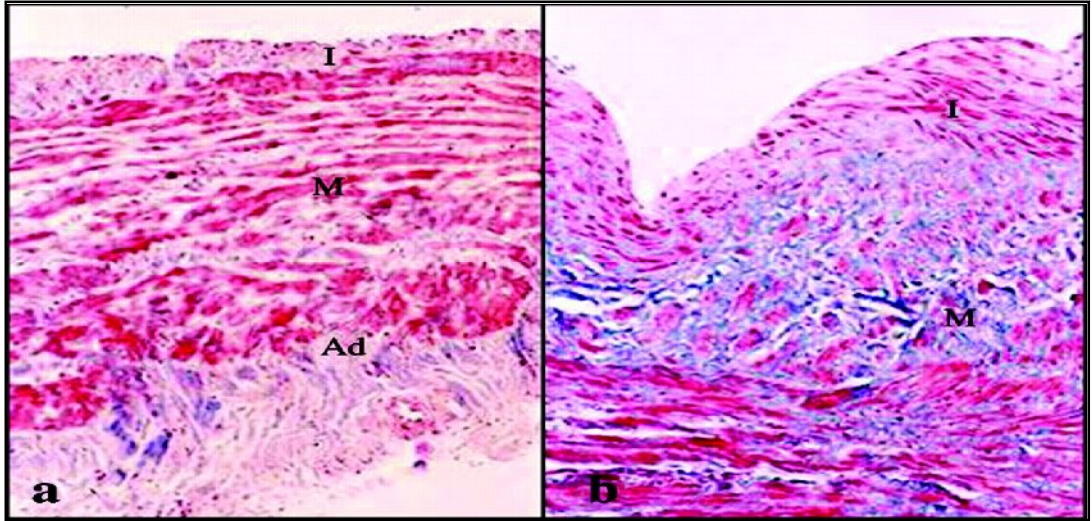
**Resim 2 :** Ven duvarının yapısı ve venöz valf

**Variköz ven yapısı :** Normal venlere kıyasla variköz venler kıvrımlı, dilate ve uzamıştır. Dilatasyon, sakkülizasyon ve anevrizmal formasyon genellikle etkilenen venöz valf altındaki segmentte izlenir( 12,109). Histolojik incelemede variköz venlerde DKH ve extrasellüler matrix yapısında belirgin düzensizlik ve bozulma izlenir. İntimada sağlam bölgeler olabildiği gibi yer yer intimal kalınlaşma ve fibrosiz izlenebilir (Resim 3) . İntimal değişiklikler sıklıkla endotel altında plak oluşumu ve kollajen depozitleri ile ilişkilidir (109-112). Media tabakasında ekstrasellüler matrix ve DKH lerinin yapı ve dağılımında bozulma izlenir (50,112,113). DKH' leri uzunlamasına morfolojilerini kaybederek genişler ve kontraktil yeteneklerinde azalma meydana gelir. Adventisyada düz kas hücreleri, fibroblast ve kollajen artışı görülür ( Resim 4). İnternal elastik laminada fragmente elastik fibriller ve çeşitli derecelerde organize trombüs bulunabilir (Resim 5) (110).



**Resim 3 :** (a) Normal safen ven kesitinde normal tunika intima (I), tunika media (M) and tunika adventisya (Ad), (b) Variköz safen vende intima ve mediada kalınlaşma

EM' da media tabakasında DKH demetleri ve matrixe dağılmış disorganize kollajen fibriller izlenebilir. Media da DKH lerinde azalma, intimal kalınlaşmaya neden olan, kollajen çizgilenmeleri ve vasovazorum kaybı izlenen atrofik adventisya görülebilir (10,62,64). (Resim )Ven duvarında oluşan bu değişimler uniform olmayıp aynı örnekte normal ve variköz değişiklikler bir arada izlenebilir( 12) .



**Resim 4:** (a) Normal safen ven ve (b) variköz ven kesitinde Masson's trichrome x boyama ile media DKH'lerinde ve adventisyada kollajen birikimi. tunika intima (I), tunika media (M) and tunika adventisya (Ad)

Günümüzde variköz ven gelişiminde patofizyoloji halen yeterince aydınlatılamamıştır. İlk dönemlerde bu gelişim büyük oranda valvüler yetersizlik özellikle safenopopliteal ve safenofemoral bileşkedeki valvüler yetersizlik ve oluşan

venöz hipertansiyona bağlanmıştır. Ancak nadir olmayarak variköz venlerde kapakçık fonksiyonlarının normal olması ve normal kapak fonksiyonlarına karşın venöz dilatasyon gelişmesi araştırmaların sürmesine neden olmuştur (114) .

Daha sonra cerrahi örneklerin değerlendirilmesi ve ultrasaund deneyimleri primer valvüler yetersizlik gelişiminin multisentrik bir süreç olduğunu gösterdi (115). Bazı araştırmalar ise ven duvarındaki intrensek strüktürel ve biyokimyasal anormalliklere odaklanırken variköz ven gelişiminden venöz tonus değişiklikleri ve konnektif doku defektlerini öne sürdü (116-118) . Variköz venlerde izlenen histopatolojik değişiklikler; ven intimasında irregüler kalınlaşma, intima ve media arasında fibrozis, elastik liflerde atrofi ve bozulma ve yerel kollajen fibrillerde kalınlaşmadır (16-21) .

Histolojik değişiklikler variköz venlerde kompliyans ve kontraktilitenin azaldığını göstermektedir. Gandhi RH ve ark. variköz safen vende elastin azalması ve kollajen artışı göstermişlerdir (11) . Venturi ve ark. elastin içeriğinin azalması ile ven duvarında dilatasyon gelişmesi arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (50).Elastin üretimi artan yaşla birlikte azalırken varis sıklığının yaşla artması aradaki ilişkiyi düşündürmektedir. Variköz safen vende düz kas hücrelerinde total protein içeriği azalırken musküler katmanlarda fragmantasyona bağlı efektif kontraksiyon bozulmaktadır (14,20)



**Resim 5:** Normal safen ven (sağda) intima ve media arasında internal elastik laminada siyah boyanmış (oklar) elastik fibriller. Variköz safen vende internal elastik lamina kaybı.

Bu strüktürel değişikliklerin primer veya diğer patolojik süreçlerin bir sonucu olup olmadığı açık değildir. Öne sürülen mekanizmalar ; hipoksi ile ilişkili endotelial değişiklikler, apoptosizde down regülasyon, enerji metabolizmasında azalma sonucunda enzim aktivitesinde değişikliklere bağlı artmış lizozomal aktivite ve vasküler reaktivitenin kaybına bağlı venöz tonus defektidir (16,20,110,119, 120).

Venöz staz ülserlerinin gelişimine yönelik birçok teori ileri sürülmüştür. Başlangıçta sadece inflamasyon ve bununla ilişkili olaylara odaklanılmıştır(121). Mevcut bilgiler ise venöz hipertansiyonun neden olduğu fibrinojen ve  $\alpha_2$ -makroglobülin gibi makromoleküllerin ekstrasvazasyonu ve eritrositlerin dermal intertisyuma geçişine bağlı persistan veya kronik uyarıya bağlı olduğunu göstermektedir (121-125). Eritrosit yıkım ürünleri ve intertisyel protein ekstrasvazasyonu potent bir kemoatraktan olup kronik inflamatuvar süreci başlatmak üzere güçlü bir lökosit yanıtına neden olur. Bu sitokimyasal olayların sonucunda endotelial hücrelerde ICAM-1 (İntersellüler adezyon molekülü-1) ekspersyonunda artış venöz yetersizlikli hastaların dermal biopsilerinde gözlenmiştir (126) . Lenfosit ve makrofajların diapedesi ICAM-1 aktivitesine bağlıdır ve immunhistokimyasal çalışmalarda dermal intertisyumda her iki hücrenin varlığı gözlenmiştir (126). Aunapuu ve ark. (131) 26-35 ve 36-45 yaş grubundaki arasındaki extrasellüler matrix değişikliklerini karşılaştırdılar ve variköz venlerde konnektif doku artışı ve DKH demetleri çevresinde elastik yapıda bozulma tespit ettiler. Laminin, ICAM-1, VCAM-1 ( Vasküler hücresel adezyon molekülü-1) düzeylerinin özellikle yaşlı grupta belirgin olmak üzere varisli hastalarda arttığını gözlemlediler. Ayrıca ICAM-1 ve VCAM-1 kadınlarda daha yüksek düzeylerde idi. Bu nedenle extrasellüler matrix bileşenlerinin yapım ve yıkımındaki anormallikler variköz ven gelişiminin yaşla birlikte artmasında nedensel bir faktör olabilir.

Variköz venli hastaların DKH ve fibroblast kültürlerinde tip III kollajen ve fibronektin kaybı izlenmektedir (15,63). Tip I kolajen sentezindeki artışa bağlı olarak toplam kollajen üretimi artmıştır. Düşük tip III kollajen düzeyleri damarın esnekliğini azaltmaktadır. Artmış tip I kollajen media tabakasında DKH' lerinin dağılımının bozulmasına neden olur. Tip I ve tip III kollajen oranındaki bu değişim variköz ven duvarında zayıflık ve elastikiyet kaybı ile sonuçlanır.

Endotelial hücre aktivasyonu dengesinin bozulması, DKH proliferasyonu, extrasellüler matrixte (ESM) depolanma ve bozulmanın sonuçları venöz dilatasyon, uzama ve ven duvarında gelişen remodeling olup ven duvarının mekanik direnci azalmaktadır.

Paspas PJ ve ark. nın çalışmasında dermal mikrosirkülasyonda sadece makrofaj ve mast hücreleri tespit edilirken venöz yetersizlikli hastalarda dermal patoloji gelişiminde lenfositlerin rolü sorgulandı (127). Lökositlerin venöz yetersizlik patogenezindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir ancak mast hücrelerinin varlığı doku remodelingi ve ülser formasyonunda sitokin aktivasyonun rolünü düşündürmektedir.

Aktive endotelial hücreler inflamatuvar mediatörler salgılayarak nötrofil aktivasyonuna neden olurlar. Aktive nötrofiller serbest radikal oluşumu ve protazlar üreterek ESM’ de bozulmaya neden olur( 110) . Mikrosirkülasyonda ki venöz staz endotelial hücreler üzerindeki shear stresi oranını azaltırken bunun sonucunda hücrel nitrik oksit (NO) düzeyleri azalır. Bu durum adezyon molekül ekspresyonu ve nötrofil aktivasyonu için anahtar olaydır (132). Ek olarak aktive endotelial hücrelerden salınan büyüme faktörleri DKH migrasyonu, proliferasyonu ve dediferansiyasyonu yoluyla neointimal formasyona neden olur (133). Variköz ven endotelial hücrelerinin histolojik analizinde endotelin-1 binding ve endotelin-B reseptör yoğunluğunda azalma, endotelial hücre kaynaklı kontraksiyon faktörleri olan prostasiklin ve anjiotensin II üretiminde azalma tespit edilmiştir (134,135). Bu durum variköz venlerde azalmış kontraktiletiyi kısmen açıklayabilir.

Lökositler ekstrasellüler alana geçtiklerinde kapiller ve postkapiller venüller etrafında toplanırlar. Perivasküler alan perivasküler tıkaç formasyonunu oluşturan ESM proteinleri içerir (122,124-126,128) . Bu perivasküler tıkaç ve eşlik eden kollajen depositleri venöz yetersizlikteki doku hasarı için vazgeçilmez koşuldur. İmmünohistokimyasal çalışmalar tıkaç içinde transforming growth faktör-  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) ve  $\alpha$ 2-makroglobülin varlığını göstermiştir (124).

Kronik inflamatuvar sürece bağlı lökosit toplanması, ESM değişiklikleri ve doku fibrosizi TGF-  $\beta$ 1 gen ekspresyonu ve protein üretiminde değişikliklere neden olur. TGF-  $\beta$ 1 in CEAP 4-6 grubundaki hastaların dermisinde patolojik varlığı gösterilmiştir. Dokuda oluşan yoğun fibrosizin sebebi artmış olan TGF-  $\beta$ 1

düzeyleridir. Ancak TGF-  $\beta$ 1 in venöz ülser gelişimindeki rolü henüz açık değildir. Dermal biopsilerde tespit edilen diğer sitokinler vasküler endotelial growth faktör (VEGF), ve platelet derived growth faktör (PDGF) ün venöz yetersizlik gelişimindeki rolü aydınlanmamıştır.

MMPs (matrix metalloproteinazlar) ve inhibitörü TIMPs'in (matrix metalloproteinaz doku inhibitörü) ana regülasyonu ESM' de gerçekleşir. Variköz venlerde MMP-1,-2,-9,-12 artışı (15,63,64,136) ve TIMP -1 ve -2 artışı (15,63,136) gösterilmiştir (Tablo 8).

| Kaynak                  | MMP-1 | MMP-2       | MMP-9          | MMP-12 | TIMP-1 | TIMP-2 |
|-------------------------|-------|-------------|----------------|--------|--------|--------|
| Parra (58)              |       | ↓           | FY             |        | ↑      | FY     |
| Sansilvestri-Morel [59] | FY    | FY          | FY             |        | FY     | FY     |
| Badier-Commander [3]    |       | ↓           | Azalma eğilimi |        | ↑      | FY     |
| Ishikawa [1]            | ↓     | FY          | FY             |        | FY     | FY     |
| Gillespie [60]          | ↑     |             |                |        |        |        |
| Sansilvestri-Morel [61] |       | ↑ Pro-MMP-2 |                |        | FY     | FY     |
| Kosugi [62]             |       |             | ↑              |        |        |        |
| Woodside [63]           | FY    | FY          | Azalma eğilimi | ↓      | FY     | FY     |
| Kowalewski [51]         | FY    | ↑           | FY             |        |        |        |

**Tablo 8 :** Variköz venli hastalarda MMP ve TIMP düzeyleri ( FY: Fark yok, ↓ : normal vene göre azalmış protein sekresyonu ( $p<0.05$ ) , ↑ : normal vene göre artmış protein sekresyonu ( $p<0.05$ ) )

MMP-1 variköz venlerde endotel , DKH, fibroblastlar ve az miktarda adventisyada olmak üzere artmaktadır (64). Pro-MMP-2 düzeyleri MMP-2 ekspresyonunda ve aktivitesinde önemli artış (64) veya azalmalar (67) olmaksızın artmaktadır (63). MMP-9 düzeylerinde (64,110) ve MMP-12 düzeylerinde (64) anlamlı değişiklik izlenmemiştir. TIMP-1 protein düzeyli varisli hastalarda normal veya yüksek bulunurken TIMP-2 düzeylerinde fark izlenmemiştir.

Venöz ülser gelişiminden sorumlu mekanizmalar ve uzamış yara iyileşmesinin nedenleri yeterince anlaşılamamıştır. Yara iyileşmesi süreci inflamasyon, reepitelizasyon, matrix birikimi ve doku remodelingini içerir. Doku remodelingi ve matrix birikimi MMPs (matrix metalloproteinaz) ve TIMPs (matrix

metalloproteinaz doku inhibitörü) tarafından kontrol edilir. Matrix metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matrix (ESM) yıkılmasında önemlidir (129). MMPs ve TIMPs ekspresyonu çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri gibi ekzojen sinyaller ve hücreler arası ve hücre matrix etkileşimleri ile artar. TGF-  $\beta$ 1 TIMP-1 için potent bir uyaranken MMP-1 için inhibitördür. Birçok çalışmada uzamış ve sürekli TGF-  $\beta$ 1 üretiminin ESM üretimi stimülasyonu ile doku fibrosizine neden olduğunu ve MMP ve TIMP yıkımının inhibisyonuna neden olarak etkinliklerinin devamını sağladığını göstermiştir. Weckroth M. Ve ark. aktif venöz ülserli hastalarda ülser eksudasında artmış MMP aktivitesi ve keratinositlerde azalmış TIMP-1 ekspresyonunu bildirmişlerdir (130)

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 serin proteinaz inhibitör ailesinden olup doku tip plazminojen aktivatörün major fizyolojik inhibitörüdür (22). Fibrinolitik sistemde PAI-1 inaktivasyonu fibrin yıkımını önler ve yüksek PAI-1 tromboz riskini artırır (141). PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar . PAI-1 inhibisyonu PA aktivasyonu ile artmış plazmin oluşumuna neden olur. Artmış plazmin fibrinolitik ekti ile birlikte doku MMP aktivasyonuna yol açar. Aktif MMP’de ESM yıkımına neden olur (23).

Safen venin variköz hastalığında birkaç çalışmada fibrinolitik potansiyel araştırılmış ve fibrinolitik aktivite düzeyinde önemli artış izlenmiştir (142,143). Artmış plazma PAI-1 düzeyleri derin venöz trombozda artmış trombotik komplikasyonlarla ilişkilidir (144). Badier-Commander C. Ve ark CEAP sınıflaması yapılmamış hastalarda PAI-1 düzeylerini sınırlı hasta sayısına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (145). Blomgren L ve ark. progresif cilt değişiklikleri izlenen venöz yetersizlikli hastalarada PAI-1 ve tPA düzeylerinde anlamlı artış tespit ettiler (146). Kolbach DN ve ark venöz ülserli hastalarda yaptıkları çalışmada deri biopsisinde kontrol grubuna göre mikrovasküler PAI-1 birikiminde fark bulamamışlardır (147).

### **2.1.6 Semptomatoloji**

Hastalığın en önemli belirtisi ağrıdır. Sabahları olmayan, günün ilerleyen saatlerinde fazla ayakta durma ile başlayan bir karakter taşır. Bazı hastalarda egzersiz

sonrası başlayan baldır ağrısı venöz yetmezliğin tek semptomu olabilir. Hastalar ayaklarını yükseğe kaldırmakla veya ayaklarını soğuk suyla yıkamakla rahatladıklarını ifade ederler. Sıcak havalarda veya menstürüasyon durumlarında su ve tuz retansiyonu nedeniyle ödem ve ağrı yakınmaları artar.

Bileklerde şişme ve tabanlarda yanma hissi ağrıya eşlik eder. Ödem venöz hastalıkların erken semptomudur. Başlangıçta maleol çevresine lokalizedir. Bacağı kaldırmakla düzelir. Ödem önceleri gode bırakır ancak olay kronikleştikçe sübkütan fibrozis gelişmesine bağlı olarak gode bırakmaz hale gelir.

Cilt görüntüsü bu yakınmalar kadar önemlidir. İlerlemiş vakalarda hemosiderin birikimine bağlı pigmentasyon artışı vardır. Kozmetik bozukluk hastaların önemli bir kısmında şikayet nedenidir. Bazı hastalar belirgin varislere rağmen asemptomatik olabilir. Venöz yetmezlikte hastalarda cilt değişiklikleri, hiperpigmentasyon, ödem, dermatit ve venöz ülserler gibi bulgulara da sıkça rastlanılır. Ciltte eritem ve ısı artışı da hastalarda görülen önemli semptomlardır.

### **2. 1.7. Tanı**

Variköz venlerin tanısı inspeksiyonla kolaylıkla konur. Muayene ayakta yapılmalıdır. Fizik muayenede variköz venler, cilt pigmentasyonu, endurasyon, subakut selülit, lokalize dermatit ve yüzeysel ülserasyonların olup olmadığı kontrol edilmelidir. Primer varisler sıklıkla kasık bölgesinden başlayıp aşağı doğru yayılırlar. Sekonder varisler ise genellikle bacağın alt kısımlarından başlayarak yukarıya doğru ilerlerler.

Venöz yetersizliğin tanısında en sık kullanılan tanı yöntemi renkli doppler ultrasonografi (RDUS) dir. (168). RDUS ile safenofemoral bileşke yetersizliği, reflü varlığı tespit edilebilir. Ayrıca, varis yada yüzeysel venöz sistemdeki yetersizlik varlıklarında tedavi öncesi derin venöz sistemin durumu değerlendirilir (geçirilmiş trombüs atağı, vs) .

Akut bacak şişmesinde RDUS inceleme venöz trombüsün dışlanması için ilk yapılacak radyolojik yöntem olmalıdır. Kronik hadiselerde ise, özellikle venöz yetersizlik sıklıkla iki ekstremitayı birden etkilediğinden dolayı, hastanın şikayeti tek ekstremitede olsa bile, ilk radyolojik değerlendirmede iki ekstremiteninde incelenmesi önerilir. Büyük ve küçük safen venleri, dalları, komplike olmuş ya da

olmamış varis paketleri, tekrarlayan varisler, postflebitik değişiklikler ve komplikasyonları, varsa venöz malformasyonlar değerlendirilebilir.

RDUS incelemesinde en önemli bulgu venlerin kompresyona cevabıdır. Kompresye olmayan venin trombüs içerdiği kabul edilir. Habscheid W arkakadaşlarına göre kompresyon yöntemi incelemenin temelini oluşturmaktadır (169). Ancak, geçirilmiş trombüslerin de büyük kısmı skar bırakarak iyileştiğinden dolayı kompresyon cevabı yetersiz kalabilir. Bu durumun akut bir trombüse mi yoksa skara ait değişiklik mi olduğu aydınlatılmalıdır.

Taze trombüs, tıkalı olduğu zaman, tipik olarak damar çapını genişletir. Birkaç hafta sonra tıkaama durumu devam ettikçe, damar çapı azalmaya başlar. Trombüs ekojenitesindeki değişiklik de olaya eşlik edebilir. Ancak, bu durumların trombüs yaşını kesin belirlemede kullanılamayacağı da unutulmamalıdır. Kalıcı oklüzyonun bulguları ise damar çapında azalma, damar konturunda keskinlik kaybı, duvarda kalınlaşma, hiperekoik lümen içi kord görünümü, yetersiz kompresyon ve lümen içi hiperekoik bantlardır. Rekanalizasyonun başlayıp başlamadığını anlamının temel koşulu lümeni cihazın renkli moduyla değerlendirmektir. Aynı şekilde reflü varlığı da renkli mod ile değerlendirilebilir.

Reflü kan akımında geri kaçıdır. Ancak reflü tanımı yapılırken kapak hareketine bağlı spektral Doppler de görülen kısa süreli reflü görünümünün patolojik olmadığı konusunda fikir birliği vardır. Bu fizyolojik süre bir saniyenin altındadır (170).

RDUS un invazif olmaması, ucuz olması, radyasyon içermemesi gibi durumlara ek olarak bir zamanlar sık kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen venografi (flebografi) ile RDUS karşılaştırıldığında RDUS un kesin olarak avantajlı olduğu durumlar vardır. Safen bileşkelerindeki ve profunda femoris venindeki trombüse RDUS ile daha kolay tanı konur (171). Soleus ve gastroknemius venlerindeki problemler de RDUS ile daha iyi tanınır. Venlerde duplikasyon gibi varyasyonlar sık olduğundan dolayı duplike venlerin biri tıkalı olduğu zaman venografi bunu tespit edemeyebilecektir. Venöz hadiseler ek olarak eşlik eden ya da problemin temelini oluşturan durumlarda (ör:Baker kisti, hematoma, vs) RDUS ile tanınabilmektedir.

Klinik olarak trombüs şüphesi varsa ve tüm ekstremitayı içeren kompresyon yöntemine göre bulgular negatifse, RDUS 1 hafta içerisinde tekrarlanabilir (5). Rezidü trombüs varlığı rekürrens sıklığını arttırmaktadır (175). Ancak, kronik değişikliklere bağlı skar dokusu ile yeni gelişmiş trombüs radyolojik olarak ayırt edilemeyebilmektedir.

Venografi daha önceleri altın standartken günümüzde RDUS un sık kullanılmasıyla popülaritesini kaybetmiş, seçilmiş olgulara saklanmıştır. Klinik rutinde, venöz segmentlerin %10-20 si venografi ile yeterince değerlendirilemez (173). Venografinin en önemli avantajı dokümantasyonun iyi olmasıdır. Dezavantajları ise radyasyon, invaziflik ve kontrasta karşı allerjidir. Böbrek yetmezliğide kullanımını kısıtlayan nedenlerdendir. RDUS un negatif olduğu ancak yüksek riskli hastalarda venografi yapılabilir. Ancak posttrombotik değişikliklerden şüphelenilen ve RDUS u negatif olan olgularda, klinik gereklilikte venografi tercih edilebilir.

Bilgisayarlı tomografide venografide olduğu gibi radyasyon riski vardır ve iyotlu kontrast kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntülemeye radyofrekans dalgaları kullanılmaktadır ve harekete duyarlılık fazladır; hasta hareketsiz kalamıyorsa yeterli görüntü alınamaz. Femoropopliteal bölgede bu yöntemlerin doğruluğu RDUS ve venografiye yakındır (174). Ancak bu yöntemler RDUS a göre oldukça pahalıdır. Pelvik venlerin ve inferior vena kavanın araştırmasında bu yöntemler, kemik dahil çevre dokuları da görüntüleyebildiğinden dolayı, avantajlıdır.

### **2.1.8 Tedavi**

Varis hastalarında tedavi beş ana grupta toplanabilir ;

1. Hasta eğitimi
2. Elastik kompresyon
3. Medikal tedavi
4. Skleroterapi, termokoagülasyon
5. Endoluminal veya cerrahi tedavi

**1. Hasta eğitimi :** Sık egzersiz yapmak varis yakınmalarının azaltılmasında büyük farklılık yaratabileceği gibi yaşam tarzı değişiklikleri varislerin ilk etapta oluşmasını engelleyebilir. Uzun süre sabit olarak oturmak veya ayakta sabit durmak

ise alt ekstremitte venlerinde basınç artışına neden olur. Hastalara önerilebilecek basit yaşam tarzı değişiklikleri aşağıda sıralanmıştır.

- a. Bacak ve ayak elevasyonu: Hedef olarak günde en az 3-4 kez 10-15 dakika uygun olabilir. Geceleri ayaklar bir yastık ile 5 -10 cm yukarı kaldırılabilir.
- b. Ayakta veya oturarak uzun süre hareketsiz kalmamak: Eğer bireyin mesleği veya günlük yaşamı uzun süre ayakta olmasını veya sürekli oturmasını gerektiriyorsa düzenli olarak bacak ve ayaklarını hareket ettirmelidir. Her gün üst bacak kaslarını uyaran spor yapılmalıdır. Bu yürüyüş, yüzme ve olabilir. Burada amaç üst bacak kaslarını güçlendirerek kanın yerçekimine karşı kalbe doğru hareketine yardımcı olmaktır.
- c. Aşırı kilodan kaçınmak: Bacaklara büyük bir yük binmesine neden olduğundan şişmanlık varisler için bir risk faktörüdür. Düşük yağ ve yüksek lif oranına sahip beslenme alışkanlığı hastalara önerilmelidir.

**2. Elastik kompresyon :** Yakınması az olan hastalar veya cerrahi riski yüksek olan bireylere varis çorabı önerilir. Varis çorabı sabahları bacağın 5-10 dakikalık elevasyonunu takiben giyilmelidir. Gün içinde ayakta kaldığı sürece varis çorabı giyilmelidir. Değişik seviyelerde ve değişik basınçlarda varis çorapları bulunmaktadır. Her hasta için uygun varis çorabı seçilmelidir.

**3. Medikal tedavi :** Tedavide kullanılan venoaktif ilaçlar heterojen birkaç ilaç grubundan oluşmaktadır (176). Bitkisel kökenli veya sentetik olabilirler. Bu ilaçlar anti-ödem, filebotonik, venotonik, vasoprotektif, filebotropik, venotropik gibi isimlerle de anılmışlardır. Kronik venöz yetersizlikte temelde venöz hipertansiyon ve kapiller basınç artışı ile birlikte kapiller yatakta lökositler tutulur ve aktive olur. Kronik venöz yetersizliği olan bireylerde 60 dakika oturma sonrası alınan kan örneklerinde lökositlerin %30'u, normal bireylerde ise %7'si tutulmaktadır. Birey düz yatırılınca bu bulgu düzelmektedir (121). Lökositlerin aktivasyonu kapiller permeabilite artışı ve doğal sonucu olarak ödem, plazma proteinleri ve fibrinojenin intersitisyuma geçişine yol açacaktır. Bu patolojik değişiklik kronik venöz yetersizlikte sık ortaya çıkan ödem yakınmasını açıklamaktadır. Ödem dokularda yerleşen ve ağrıyı algılayan nörojenik yapıları uyaracak ve hastalarda görülen ağrı ve dinlenemeyen bacak sendromu ortaya çıkaracaktır. Son aşamada fibrin cuff oluşumu gelişecek, dokulara oksijen difüzyonu azalacak ve lipodermatosiderozis ve varis

ülseri oluşacaktır. Venoaktif ilaçlar temelde antioksidan mekanizma ile etkilerini kronik venöz yetersizliğin ödem ve semptomlarını gidererek gösterirler. Takase çalışması oksidan yanıtı azaltmanın valvüler remodeling üzerine etkisini göstermiştir (177).

İtalya’ da 2005 yılında yapılan konsensus çalışmasında kanıta dayalı tıp önerileri ve mevcut ilaçların kanıt düzeyi belirlenmiştir (178). Yine aynı konsensusta venöz yetersizliğin tüm evrelerinde tedavi stratejileri belirlenmiştir (Tablo 9,10,11).

| Öneri          | Kanıt düzeyi                                                                        | Yorum                                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade A</b> | -Randomize kontrollü çalışmalar<br>-Geçerli meta-analiz                             | -Büyük randomize kontrollü çalışmalar<br>-Homojen sonuçlu metaanaliz             |
| <b>Grade B</b> | -Randomize kontrollü çalışmalar<br>-Bir randomize kontrollü çalışma                 | -Küçük gruplarda randomize kontrollü çalışma<br>-Bir randomize kontrollü çalışma |
| <b>Grade C</b> | -Diğer randomize kontrollü çalışmalar<br>-Retrospektif çalışmalar<br>-Olgu serileri | - Gözlemsel çalışmalar                                                           |

**Tablo 9:** Öneri düzeyleri ve bu önerilerin kanıta dayalı olabilmesi için gereken kaynaklar

|                                             | <b>C0s-C1s</b>               | <b>C2s-C3s</b>                                                                       | <b>C4s-C5s</b>              | <b>C6s</b> |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| <b>Etyolojik tedavi</b>                     | Yaşam tarzı değişiklikleri   | Mümkün olabildiğince hemodinamik düzeltme; Cerrahi / endovenöz tedavi / Skleroterapi |                             |            |
| <b>Semptomatik tedavi (İlk seçenek)</b>     | Vazoaktif ilaç<br>Kompresyon | Kompresyon                                                                           | Yüksek basınçlı kompresyon  |            |
| <b>Semptomatik tedavi (İkincil seçenek)</b> | Düşük basınçlı kompresyon    | Ağrı devam ederse vazoaktif ilaç                                                     | İlave olarak vazoaktif ilaç |            |

**Tablo 10:** Kronik venöz yetersizlik kliniği olan hastalarda tedavi önerileri

| Öneri   | İlaç                                                             | Randomize kontrollü çalışma                                                       | Meta-analiz                    |
|---------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Grade A | Kalsiyum dobesilat                                               | Casley-Smith 1988<br>Widmer 1990<br>Labs 2004                                     | Espinoza 2001<br>Ciapponi 2004 |
|         | Diasmin-heperidin,<br>Mikronize pürifiye<br>flavanoid fraksiyonu | Gilly 1994<br>Guilhou 1997<br>Chassignolle 1999<br>Danielsson 2002                |                                |
|         | HR-Oxerutins                                                     | Krancdonk 1993<br>Diebschlag 1994<br>Cloarec 1996<br>Unkauf 1996<br>Grossman 1997 | Poynard 1994                   |
| Grade B | Escin :HCSE                                                      | Diehm 1996                                                                        | Pitler 2002<br>Siebert 2002    |
|         | Ruscus extresi                                                   | Vanscheidt 2002<br>Parradio 1999                                                  | Boyle 2003                     |
| Grade C | Diosmin<br>troxerutin                                            | Carpentier 1994<br>Vin 1994<br>Rehn 1993                                          |                                |
|         | Gingko biloba                                                    | Zuccarelli 1986<br>Natali 1989                                                    |                                |
|         | Proanthocyanidines                                               | Kiesewetter 2000<br>Petrassi 2000                                                 |                                |
|         | Troxerutin-Coumarin<br>Centella asiatica<br>Naftazone            | Vanscheidt 2002<br>Allegra 1998<br>Vayssairat 1997                                |                                |

**Tablo 11** : Değişik ilaçların kanıta dayalı tıp bilgileri içinde öneri düzeyleri

- **Doğal Preperatlar**

**Benzopiron Grubu İlaçlar**; Bu ilaçlar iki alt grupta incelenirler:

A) Alfa Benzopironlar ; Bu grubun majör ilacı Coumarindir (1,2-benzopyrone;5,6-benzo-alpha-pyrone). Esculetin (6,7 dihydroxycoumarin) ise bir coumarin derivativesidir ve bu grupta bilinen diğer ilaçtır. Coumarin yarı ömrü 1 saattir. Böbrekler yoluyla metabolize olup, vücuttan atılır. Coumarin lenfödem içindeki protein moleküllerinin proteolizisini sağlayarak lenfödem içinde küçük proteinlerin oluşumuna neden olur. Böylece intersitisyumda biriken sıvı içinden damar içine proteinlerin daha kolay geçişini sağlayarak ödem ve semptomların gerilemesine neden olur. Etkinliği tartışılmaktadır ve Coumarin kullanımına bağlı toksik hepatit vakaları bildirilmiştir. Ülkemizde kullanılmamaktadır.

B) Gama Benzopironlar ; Bu grubun en önemli ilacı Diosmindir (3', 5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavone-7-rhamno-glucoside). Diosminin yarı ömrü 8-12 saattir ve böbrekten atılır. Diosmin parçalanıp küçük moleküllere ayrıldıkça etkinliği de artmaktadır. Bu nedenle ilacın mikronize edilmiş şekli de piyasada bulunmaktadır

(Mikronize pürifiye flavanoid fraksiyonu, MPFF). Ayrıca bu grupta kullanılan ilaçlardan diğer ikisi de Rutosidler ve Oxerutindir.

Mikronize pürifiye flavanoid fraksiyonu (MPFF, hesperidin+diosmin) lökositlerin adezyonunu azaltarak mikrosirküler permeabiliteyi korur ve inflamatuvar mediatörlerin serbest kalmasına engel olur. Bu ilaçların ayrıca ven duvarında noradrenalinin vazokonstriktör etkisini arttırdığı bilinmektedir. Böylece venöz tonus artışı, venöz kapasitans ve staz azalması ve sonuç olarak venöz dönüş artışı ve hipertansiyonda azalmaya yol açarlar. Lenfatik drenajı da arttırırlar. Bu grup ilaçlar başta ödem olmak üzere diğer venöz yetmezlik semptomlarını azaltırlar. Guilhou ve ark MPFF kullanılması ile venöz ülser iyileşme hızında artış olduğunu belirtmişlerdir (183). Coleridge-Smith P ve ark. metaanalizinde (181) altı ayda ülser iyileşme olasılığının MPFF kullanan hastalarda %32 daha iyi olduğu ve bu farkın 2 aydan itibaren belirgin hale geldiği belirtilmiştir. MPFF grubunda iyileşmenin daha hızlı olduğu gözlenmiştir (16 yerine 21 hafta;  $P = 0.0034$ ) MPFF tedavisinden en çok yararlananlar 5-10 cm<sup>2</sup> arası çaplı ve 6-12 aydır süregelen ülserlerdir.

Beta-hidroksietil-rutosid inflamatuvar mediatörlerin serbest kalmasına, eritrosit agregasyonunda azalmaya, eritrosit deformabilitesinde artışa ve dolayısıyla mikrosirkülasyonda düzelme ve doku oksijenizasyonunda artışa yol açmaktadırlar. Uzun uçak yolculukları sırasında ödemi azaltmaktadır. Yedi saat üzerinde uçuş yapan 80 kronik venöz yetersizlik hastasıyla yapılan çalışmada(182) parametre olarak lazer Doppler akım ölçümü, PO<sub>2</sub> bakılmıştır. Kontrol ve oxerutin gruplarında belirgin olarak PO<sub>2</sub> azalması saptanmış, ancak oxerutin ile tedavi edilen grupta PO<sub>2</sub> azalması daha az bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

### **Saponin Grubu İlaçlar**

A. Escin; Gastrointestinal sistemden emilen ve safra yoluyla atılan bu ilacın yarılanma ömrü 16 saattir. Perkütan yol ile de uygulanabilir. Venöz yetmezlikte antiödem tedavi olarak kullanılmaktadır.

B. Ruscus Extreleri; Bu ilacın içeriğinde saponin ve flavonid vardır. Venöz yetmezlikte antiödem etki ve ağrının azaltılması için kullanılmaktadır. Venotonik etkisinin de olması venöz yetmezlik semptomlarının azaltılmasını sağlar.

C. Ginkgo Biloba ve Centella Asiatica; Bu ilaçların da çeşitli mekanizmalarla çeşitli etkileri olmakla beraber tedavide kullanım amaçları diğer ilaçlarla aynıdır.

- **Sentetik ilaçlar**

A. Kalsiyum dobesilat (dihydroxy-2,5-benzene-calcium sulfonate); Gastrointestinal sistemden emilir. Yarılanma ömrü 5 saattir. Metabolize olmadan idrar yoluyla atılır. Primer olarak etkisi antioksidan özelliği dolayısıyla kapiller permeabiliteyi azaltması, lenfatik drenajı arttırması ve kan vizkositesini azaltmasıdır. Ayrıca Ruiz ve arkadaşları izole tavşan aortalarında kalsiyum dobesilat'ın endotele bağlı gevşetici faktör (EDRF) salınımının artışına yol açtığını (6), Suschek ve arkadaşları ise bu artışın endotelden salgılanan nitrik oksit sentetaz aktivitesi artışı ile sağlandığını göstermişlerdir (180). Bu etkilerine ek olarak çok iyi bilinmese de kalsiyum dobesilat etkin bir antiagregandır. Antiödem etkisi ilaç kesildikten sonra 2 ay kadar da devam etmektedir.

2. Benzarone ve Naftazone ; Benzarone'un hepatit ve fotosensitizasyon yaptığı bilinmektedir. Naftazone ise benzarone'a göre daha az yan etkisi olan bir ilaçtır. Venokonstrüktör etkisinin yanında damar duvar permeabilitesi üzerine etkisi de vardır.

#### **4. Skleroterapi**

Skleroterapi variköz veya telenjektazik ven içine deterjan, ozmotik ve kimyasal etkili yabancı bir madde enjekte ederek damar lümeninin kapanmasını sağlamaktadır. Mikroskleroterapi işlemin telenjektazilere uygulanmasına verilen isimdir. Deterjanlar içinde en sık kullanılanlar polidocanol, sodyum tetradecyl sulfattır. Hücre duvarı lipidleri ile etkileşerek endotel hasarı yaparlar. Ozmotik solusyonların başında dekstroz %66 ve %20 lik sodyum klorür gelir.

Skleroterapi yan etkileri: İşlem bölgesinde hiperpigmentasyon, hiperemi, lokalize ürtiker, flaster yapışma bölgelerinde bül oluşumu, ciltte nekroz, artere enjeksiyon ve ilgili alanda nekroz gelişimi, kullanılan ajana yönelik alerjik reaksiyonlar, yüzeysel tromboflebit, sinir hasarı ve parestezi, sklerozan ajanın köpük şeklinde uygulanmasına bağlı hava embolisi ve skotom oluşumu görülebilir (184).

Skleroterapi gebelere, hareket kısıtlılığı olanlara, derin ven trombozu öyküsü olanlara, alerjik öyküsü olanlara ve hormon tedavisi alanlara uygulanmamalıdır.

Telenjektazi tedavisinde lazer ve radyofrekans dalgaları ile termoregülasyon yöntemleri de kullanılmaktadır. Lazer tedavisinde 600-900 nm ışın kullanılmaktadır.

## 5. Cerrahi Tedavi

Primer venöz yetmezlik için cerrahi endikasyonlar Tablo 12’de belirtilmiştir.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Genel görünüm</li><li>• Ağrı</li><li>• Bacaklarda ağırlık hissi</li><li>• Bacak yorgunluğu</li><li>• Yüzeyel tromboflebit</li><li>• Kanama</li><li>• Ayak bileğinde hiperpigmentasyon</li><li>• Lipodermatoskleroz</li><li>• Atrofi blanş</li><li>• Venöz ülser</li></ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tablo 12 :** Primer venöz yetersizlikte cerrahi endikasyonlar

Cerrahi tedavi oldukça kapsamlı ve hastaya göre farklılıklar göstermesi bakımından ve kardiyolojinin alanı dışında olduğundan bu bölümde kapsamlı olarak incelenmemiştir.

### 2.2 PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBTÖR-1

PAI-1 serin proteinaz inhibitör (SERPIN) ailesinden olup doku tip plazminojen aktivatörün (t-PA) major fizyolojik inhibitörüdür (22). 12 kromozomda (7q21.3-q22) kodlanmıştır ve 9 exon, 8 intron içerir (149). 379 aminoasitten oluşan moleküler ağırlığı 50,000 kDa olan tek zincirli globüler glikoproteindir (150). Yapısal olarak anjiotensinojen, antitrombin ve alfa 2 antiplazminin dahil olduğu diğer serpinlere benzer. Plazminojen aktivatör (PA)/plazmin intravasküler tromboz gelişimi için endojen savunma mekanizmalarıdır (151).

PAI-1 karaciğer, vasküler doku ve adipoz doku başta olmak üzere farklı dokularda aktif olarak sentezlenebilir (152). Etkileri Protein C, Protein S, antitrombin III, heparin kofaktör II gibi antikoagülanlar ve NO, prostoglandinler gibi endotelial kaynaklı platelet inhibitörleri ile tamamlanır (151).

Endotel dolaşan PAI-1 seviyesi için önemli sentez bölgesi olup endotelial hücre kültürlerinde hormonal, metabolik veya inflamatuvar uyaran yokluğunda bile bolca sentezlenir (152, 153)

Fibrinolitik sistem aktivitesi PA etkisi ile inaktive prekürsör plazminojenden aktif plazmin üretimi ile tanımlanır (151). Plazma t-PA ve ürokinaz-tip PA (u-PA) olmak üzere 2 tip PA tanımlanmış olup bu aktivatörlerin ikisinde endotelde sentezlenir ve t-PA kanda primer PA'dür (153).

t-PA'nın çok büyük kısmı plazmada PAI-1, antiplazmin ve C1 inhibitör gibi inhibitörlerle kompleks yapmış şekilde dolaşır (154). Fibrinolitik sistemde PAI-1 inaktivasyonu fibrin yıkımını önler ve yüksek PAI-1 tromboz riskini artırır (141).

PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar (23). PAI-1 inhibisyonu PA aktivasyonu ile artmış plazmin oluşumuna neden olur (23). Artmış plazmin fibrinolitik ekti ile birlikte doku MMP aktivasyonuna yol açar (23). Aktif MMP'de ECM yıkımına neden olur (23).

Fizyolojik olarak plazmada küçük konsantrasyondaki t-PA'ya bağlı olarak az miktarda plazmin üretilir (155). Plazminojen aktivasyonu spesifik ve hızlı çalışan PA/PAI ile düzenlenir (155). t-PA'in en önemli inhibitörü PAI-1 dir (155).

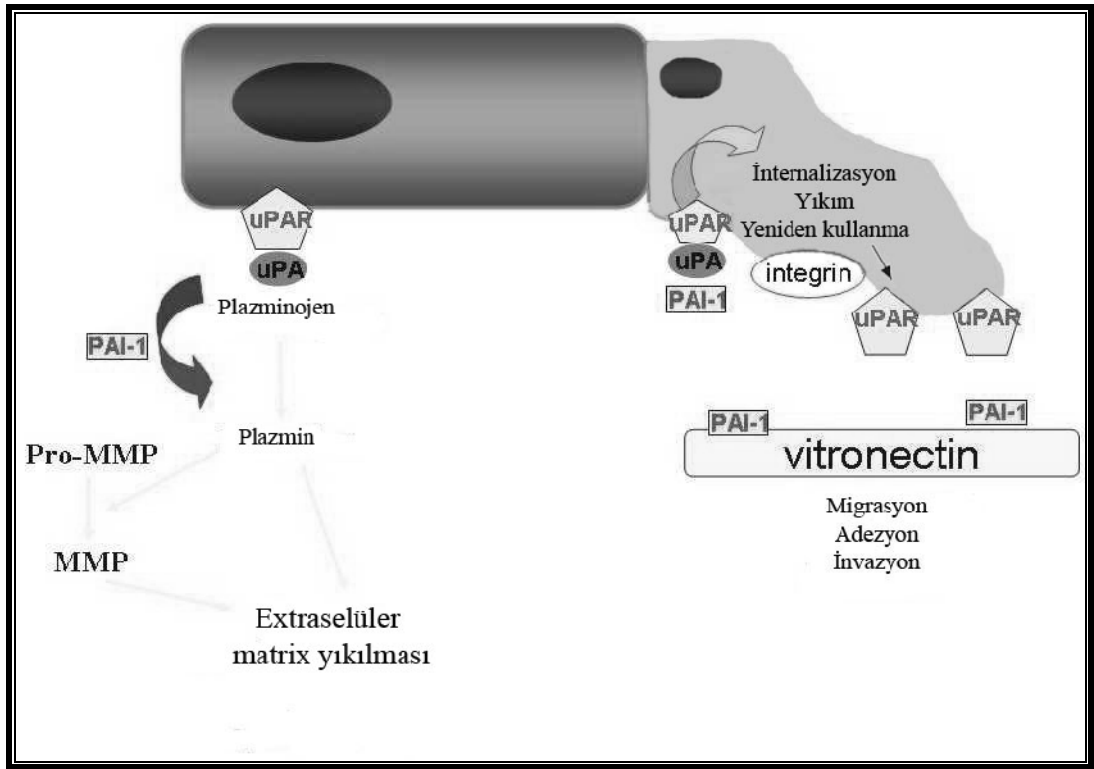
PAI-1 sentezi PDGF, trombin, interlökin-1 (IL-1), TGF- $\beta$ , fibroblast growth factor, ATII, ve endotoxin gibi sitokinlerle düzenlendiğinden ateroskleroz ve inflamasyonda önemli rol oynadı düşünölmektedir. (152). TGF- $\beta$ , östrojen, trombin ve insölin gibi hormonlar ve büyüme faktörleri PAI-1 üretimini düzenler (152).

Adiposit hücre kültürü çalışmalarında artmış inflamatuvar belirteçlerin PAI-1 mRNA sentezini uyardıkları gösterilmiştir (156). AT II ve AT IV'de invivo ve invitro olarak vasköler dokuda PAI-1 mRNA sentezini artırır (152 ).

PAI-1'in büyük kısmı plazmada dolaşır (152). Plazmada tespit edilebilir sınırlarda olup yapılan farklı çalışmalarda normal değeri 5-40 ng/ml olarak belirtilmiştir (152). Yaşlı popölasyonda hafif yüksek olma eğilimindedir (152).

Plazmada bir glikoprotein olan vitronektin (VN) ile kompleks olarak dolaşır (22). PAI-1'in VN'ye bağlanması PAI-1 stabilize eder (22). Bu bağlanma t-PA veya u-PA ile kompleks oluştuğunda geri dönüşümlüdür (22).

Subendotelyal matrixte VN'nin göreceli çokluğu PAI-1 aktivitesinin korunması için olanak sağlar ve fizyolojik olarak VN-PAI-1 kompleksi ile ESM'de inhibitör formda bulunur (159). VN'nin NH-terminal somatomedin B (SMB) bölgeleri, PAI-1 ve ürokinaz tip PA reseptörü (uPAR) için farklı yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri içerir (160). SMB için PAI-1'in affinitesi uPAR'ın affinitesinden çok daha yüksektir (22). PAI-1'in SMB'ye bağlanması integrin aracılı hücre adezyonunu inhibe eder (160). PAI-1, hücrelerin VN'ye uPAR bağımlı yapışmasının kompetitif inhibitörüdür (Şekil 4 )(22) .



**Şekil 4.** PAI etki mekanizması ve ESM yıkılması

Artmış PAI-1 seviyeleri artmış aterotrombotik olay riski ve vasküler hastalığın progresyonu ile ilişkilidir (152). t-PA plazma konsantrasyonu PAI-1 aktivitesi ile iyi korelasyon gösterir ve akut Mİ için iyi bir prediktördür (163).

Plazmin damar duvarında birçok fonksiyonu olan fibrinolitik sistemin önemli bir elemanıdır (157,158). Fibrinolitik aktivite aterosklerotik lezyonların progresyonunda önemli rol aynar (152). Apoprotein E eksikliği ile birlikte plazminojen eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada ateroskleroz gelişiminin hızlandığı tespit edilmiştir (152).

PA trombomodulin ile birlikte koroner dolaşımda trombosise karşı kritik endojen koruyucudur (162). Artmış PAI-1 koroner tromboz riskinde artışla birlikte (152). Epidemiyolojik ve deneysel veriler PAI-1'in iskemik KVVH gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir(141).

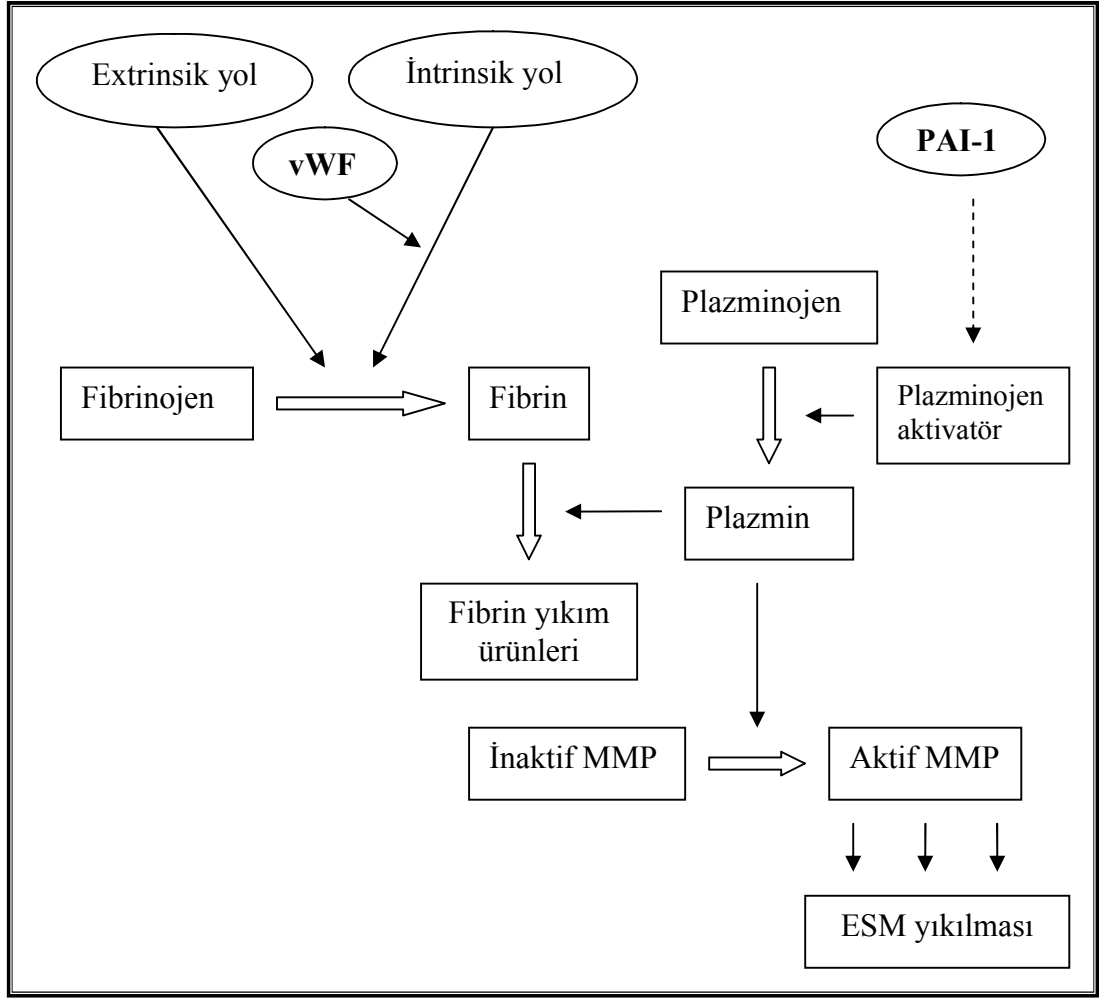
Trombin endotel hücre yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanınca protein C aktive olur ve koagülasyon kofaktörlerinin parçalanmasını ve PAI-1'in inaktivasyonunu sağlar (164).

Azalmış fibrinolitik aktivite, artmış PAI-1 plazma konsantrasyonu veya t-PA serbestleşmesinde bozulma birçok prospektif çalışmada MI için artmış risk ile birlikte (163). Akut koroner sendromlarda bu prokoagülan aktivitenin önemli olduğu düşünülür (163).

İnsülin bağımlı olmayan DM ve obezite artmış PAI-1 seviyesi ile birlikte (156). PAI-1 obezite gelişimi sırasında adipoz dokunun büyümesini içeren santral doku yeniden şekillenmesi ve periselüler proteolizde önemli rol oynar (156). Artmış plazma PAI-1 seviyesi vücut adipoz doku dağılımı ile koreledir ve kilo verme ile normale gelir (156).

Farklı çalışmalarda aterosklerotik plaklarda PAI-1'in arttığı gösterilmiştir (157, 158). PA sisteminde bozulmanın aterosklerotik lezyonların progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülür (152). Aterosklerozda yeniden şekillenme kapasitesi, MMP aktivite azalmasına, azalmış TGF aktivitesine bağlı düz kas hücre proliferasyonunda artmaya ve bozulmuş kolesterol metabolizmasına bağlı olarak azalır (152). Koroner arter anevrizmal hastalarda yapılan çalışmalarda MMP'nin aktive olarak ESM yıkımında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (23).

Son çalışmalar da konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak orta yaşlı akut MI hastalarda yüksek plazma PAI-1 seviyesi tespit edilmiştir (165). Düşük plazma fibrinolitik aktivitesi artmış PAI-1 aktivitesini yansıtır, buda genç iskemik kalp hastalığında önemli etken gibi görülmektedir (163).



**Şekil 5.** PAI-1'nin koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem ve MMP'de yeri

Farelerle yapılan bir çalışmada PAI-1 yüksekliğinin spontan makrovasküler tromboz ve MI ile sonuçlandığı tespit edilmiştir (152). Plazminojen ve kombine t-PA/u-PA yetersiz farelerde trombotik kapasitenin azaldığı tespit edilmiştir (152).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Hastalara çalışma ayrıntılı olarak anlatılmış ve çalışmayı kabul ettiklerine dair onam alınmıştır.

Çalışmamız Bolu Etik Kurulunda 2010-04 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

### 3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya Ocak 2010- Mart 2010 tarihleri arasında kliniğimizde ve Malatya İnönü Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde yapılan rutin poliklinik kontrolünde variköz venöz yetersizlik olan hastalar dahil edildi. Periferik venöz yetersizlik için CEAP sınıflaması kullanıldı. CEAP sınıflamasına göre primer etyolojiye sahip C2 ve C3 grubunda bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm gruplarda son üç ay içinde pulmoner emboli, son üç ay içinde derin ven trombüsü, son üç ay içinde cerrahi girişim, son üç ay içinde akut myokard enfarktüsü, son üç ay içinde perkütan koroner girişim yapılan hastalar, 65 yaş üstü olanlar, bilinen hematolojik anormallik olan hastalar, bilinen akut ve kronik enfeksiyonu olan hastalar, bilinen kalp yetersizliği olan hastalar, malignensi öyküsü olanlar, bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olanlar, otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya CEAP 2-3 grubunda bulunan 41 hasta ve benzer risk profiline ve demografik özelliklere sahip variköz venöz yetersizlik izlenmeyen 37 kişi kontrol grubunu oluşturmak üzere alındı.

Tüm hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği, geçirilmiş MI, KAH aile öyküsü ve kullandığı ilaçlar yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı.

Hastalar 30 dakika öncesinde kafeinli içecek ve sigara içmemeleri koşuluyla 15 dakika sessiz ortamda dinlendirilerek uygun boyutta manşon kullanılarak civalı sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçüldü. Korotkoff seslerinin en güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşincisi diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Elde edilen kan basınçları sonucu 3 farklı ölçümde >140/90 olanlar veya antihipertansif kullananlar hipertansif olarak kabul edildi.

Hiperlipidemi öyküsü, antihiperlipidemik tedavi alması yada herhangi bir zamanda bakılan açlık lipid profilinin LDL >160 mg/dl veya total kolesterol >240 mg/dl veya trigliserit >160 mg/dl tespit edilmesi olarak kabul edildi.

Aile KAH hikayesi birinci derece yakınlarında erkek için <55 yaş, kadın için <65 yaşta KAH tespit edilme öyküsü olarak kabul edildi.

Kilo ve boyları ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ) “ağırlık (kg)/boy (m)<sup>2</sup>”, formülü kullanılarak hesaplandı. Kliniğimizde daha önce rutin kontroller sırasında bakılan böbrek fonksiyon testleri, hemogram ve açlık kan şekeri sonuçları kaydedildi.

Kan örnekleri 10-14 ortalama 12 saatlik gece açlık sonrası alındı. Hastalar sabah 8:00’de çağrıldı. 10 dk dinlenme sonrası iki adet trisodyum sitratlı tüplere kanlar alındı. 30 dak beklendikten sonra her iki tüp de 3000 rpm de 15 dak santrifüj edildi. Elde edilen plazma ayrılıp -80 C’de ağzı kapalı olarak saklandı. Örnekler daha sonra toplu olarak çalışıldı.

PAI-1 Assay Max Human Plasminogen Activator Inhibitor 1 ELİZA kiti ile ölçüldü. Bu yöntemde mikropaklar PAI-1’e spesifik poliklonal antikorlar ile kaplanmıştır. PAI-1 standartları ve hasta örnekleri immobilize antikorlar ve biotinylated poliklonal PAI-1 spesifik antikorlar arasında sandviçlenir. Bu kompleks streptavidin peroksidaz konjugat ile işaretlenir. Bağlanmamış materyallerin yıkama ile uzaklaştırılmasından sonra peroksidaz enzim substratının eklenmesinden bir süre sonra işlem durdurularak oluşan renk 450 nm. dalga boyunda ölçülür. PAI-1 değerleri ng/ml olarak tespit edildi.

Bu çalışmada da içeriği bilinen standartların aborbans değerlerinin ölçülmesi sureti ile bir grafik oluşturulmuş, daha sonra test sonucunda aborbansı tespit edilen hasta örneklerinin aborbans değerlerinin grafik üzerindeki yerlerinin karşılık geldiği değerler (hasta plazmasındaki PAI-1 konsantrasyonları) saptanmıştır. Saptanan değerler çalışmada yapılan dilüsyon katsayısı ile çarpılarak gerçek değerlere ulaşılmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS sürüm 14 (SPSS for Windows 14, Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler yüzde ve aritmetik ortalama  $\pm$  standart deviasyon şeklinde sunuldu. Gruplar arasında parametrik testlerin karşılaştırılmasında student-T testi, non-parametrik değerlerin ve yüzdelerin karşılaştırılmasında Fisher exact testi ve chi-square testi kullanıldı. Nonparametrik değişkenlerle PAI-1 ve venöz yetersizlik arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere logistik regresyon analizi uygulandı. Bütün analizlerde anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya CEAP 2-3 grubunda venöz yetersizliği olan hastalar ve venöz yetersizlik olmayan benzer profile sahip kontrol grubu alındı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 12 de özetlendi.

Venöz yetersizlik grubuna yaş ortalaması  $43,9 \pm 7,8$  olan 41 hasta kontrol grubuna ise yaş ortalaması  $43,5 \pm 8,7$  olan 37 hasta dahil edildi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark izlenmedi.

Her iki grupta kadın-erkek sayıları benzerdi ve istatistiksel olarak fark izlenmedi.

BKİ değerleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi.

Her iki grupta hipertansif hasta sayıları benzerdi ve istatistiksel olarak fark izlenmedi.

DM varlığı her iki grupta eşitti ve istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Her iki grupta sigara içiciliği sayıları benzerdi ve istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Hiperlipidemi öyküsü kontrol grubunda %19 a karşılık varis grubunda % 5 izlendi ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Koroner arter hastalığı için aile öyküsü açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Sözel olarak sorgulanan varikozel ve hemoroid varlığı benzerdi.

BKİ değerleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi.

Labaratuar parametrelerinin analizinde açlık glukozu, üre, kreatin, trombosit ve WBC sayılarında gruplar arasında fark izlenmedi.

|                           | <b>Varis<br/>(n:41)</b> | <b>Kontrol<br/>(n :37)</b> | <b>P değeri</b> |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>BKİ</b>                | 29,3 ± 6,5              | 27,8 ± 4,7                 | 0,25            |
| <b>WBC</b>                | 7,6 ± 2,3               | 7,1± 2,2                   | 0,27            |
| <b>Trombosit</b>          | 268 ± 71                | 252 ± 64                   | 0,32            |
| <b>Üre</b>                | 27,5 ± 7,2              | 30,6 ± 8,8                 | 0,91            |
| <b>Glukoz</b>             | 98 ± 21                 | 95 ± 27                    | 0,61            |
| <b>Kreatin</b>            | 0,83 ± 0,17             | 0,76 ± 0,14                | 0,63            |
| <b>PAI-1</b>              | 5,19±2,2                | 6,47±2,6                   | 0,025*          |
| <b>Yaş</b>                | 43,9 ±7,8               | 43,5± 8,7                  | 0,83            |
| <b>Erkek<br/>cinsiyet</b> | 22 ( %51,2)             | 19 (%51,4)                 | 0,84            |
| <b>Diyabet</b>            | 5 (%14)                 | 5 ( %14)                   | 0,86            |
| <b>Hipertansiyon</b>      | 9 (%22)                 | 9 ( %24)                   | 0,8             |
| <b>Hiperlipidemi</b>      | 2 (% 5)                 | 7 (%19)                    | 0,053           |
| <b>Sigara</b>             | 14 (% 34)               | 15 (%41)                   | 0,56            |
| <b>Varikosel</b>          | 1 (% 2)                 | 0                          | 0,39            |
| <b>Hemoroid</b>           | 3 (%7)                  | 5 (%14)                    | 0,36            |

**Tablo 13.** Hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası değişkenlerin analizi

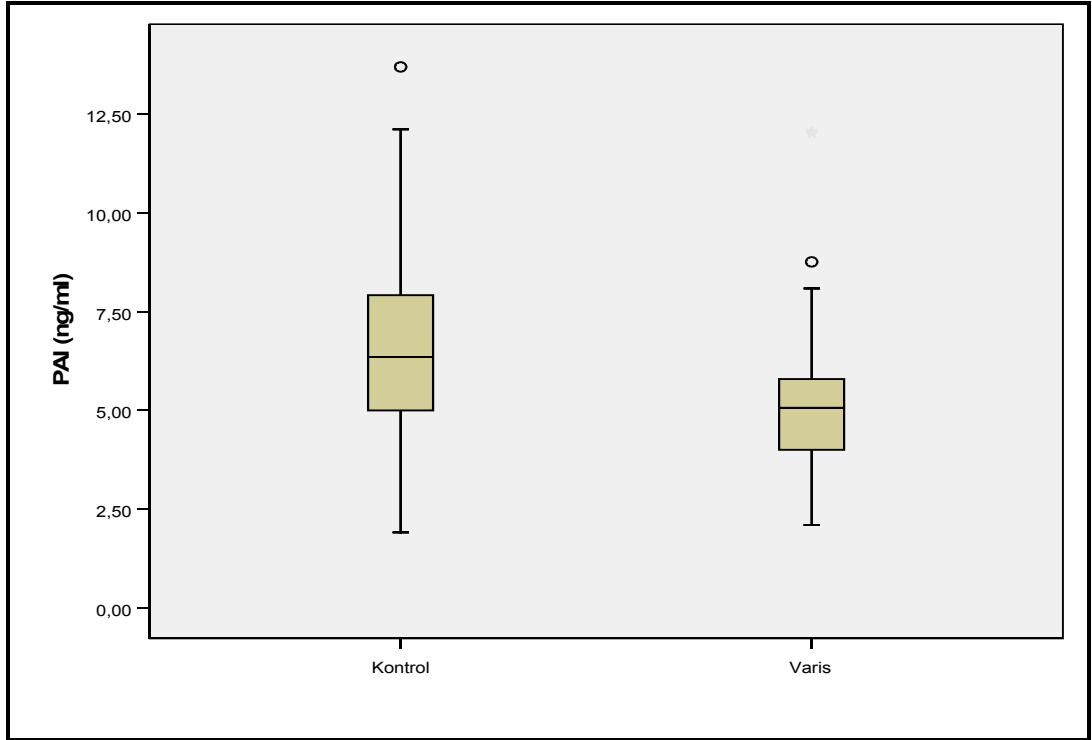
\* istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda PAI-1 düzeyleri gruplar arasında farklı olarak bulundu. Venöz yetersizlik grubunda  $5,19 \pm 2,2$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $6,47 \pm$  ng/ml olarak tespit edildi ( $p<0,025$ ) .

Kardiyovasküler risk faktörleri, yaş, cins , BKİ ile plazma PAI-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizinde istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi. Bu durum primer variköz ven varlığı ile PAI-1 düzeyleri arasındaki önemli ve bağımsız ilişkiyi göstermiş oldu ( Tablo 14).

| Değişkenler | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) |        |
|-------------|------|--------|-----------------------|--------|
|             |      |        | Lower                 | Upper  |
| Yaş         | ,635 | 1,017  | ,948                  | 1,091  |
| Cins        | ,605 | ,754   | ,258                  | 2,200  |
| BKİ         | ,166 | 1,078  | ,969                  | 1,198  |
| DM          | ,417 | ,476   | ,079                  | 2,861  |
| HT          | ,603 | 1,426  | ,374                  | 5,438  |
| HL          | ,077 | 5,617  | ,828                  | 38,109 |
| Sigara      | ,991 | 1,007  | ,342                  | 2,961  |
| PAI-1       | ,046 | ,802   | ,645                  | ,996   |
| Sabit       | ,310 | ,080   |                       |        |

**Tablo14 :** Periferik varis oluşumu için lojistik regresyon analizi



**Şekil 6 :** Kontrol ve varis grupları arasında PAI-1 düzeyleri

## TARTIŞMA

Etiyolojisinde geçirilmiş derin ven trombozu olmayan ve spontan olarak gelişen alt ekstremitte variköziteleri ‘primer variköz ven’ olarak adlandırılır (26). Amerika Birleşik Devletleri’nde erişkinlerin % 10’u ile % 35’i kronik venöz yetersizliğin bir formuna sahiptir. ABD de variköz venli kişi sayısı 25 milyon civarında iken kronik venöz yetersizlik 2-6 milyon kişide, venöz ülserse 500000 kişide mevcuttur (27) .

Alt ekstremitte venöz sistemi; derin venöz sistem, yüzeysel venöz sistem, kominikan ven sistemi ve venöz mikrosirkülasyon olmak üzere dört grupta incelenebilir . Bu sistemlerde gelişen çeşitli patolojiler sonucunda venöz basınç yükselir ve tüm alt ekstremitteyi etkiler. Bu patolojileri; kapak yetersizliği, venöz obstrüksiyon veya kas pompası yetersizliği oluşturur. Sıklıkla hastalarda kapakçık yetmezliği ön plana çıkmaktadır. Artan venöz basınç kronik venöz yetersizlik hastalarında kliniği oluşturan temel patolojidir. Yükselen venöz basınç ve artan kapiller geçirgenlik; ekstrasvasküler alanda sıvı ve makromolekül birikimine ve eritrosit ekstrasvazasyonuna neden olur. Ekstravaze hemosiderin cilde karakteristik kahverengi renk verir. Sonuç olarak ödem cilt değişiklikleri, hiperpigmentasyon, cilt altı fibrozisi (lipodermatosiklerozis) ve ülser ortaya çıkar (28,29).

Kadınlarda daha sık görülen kronik venöz yetersizlikte genetik yatkınlık ve uzun süre ayakta kalma bilinen risk faktörlerini oluşturur. Venöz yetmezlik kliniği ve ülser oluşması yaşla, kiloyla, venöz tromboz ve tromboflebit anamneziyle beraber artmaktadır (29).

1994 yılında Amerikan Venöz Forum’da kronik venöz yetersizliğin tanısı, değerlendirilmesi ve sınıflandırılması amacıyla uluslararası bir panel düzenlenmiş ve sonucunda CEAP (C: Klinik, E: Etiyoloji, A: Anatomi, E: Etiyoloji) sınıflaması kabul edilmiştir. Klinik, etyolojik, anatomik ve patofizyolojik değerlendirmeyi içeren bu sınıflandırmanın bu alanda ortak bir dil olması amaçlanmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (30,31).

CEAP sınıflaması kullanılarak yapılan Bonn Vein Study’ de (45) C2 den C6 ya uzanan hastalık sıklığı artan yaşla ilişkili idi. Sadece C2-C3 grubunda kadın cinsiyet grubunda anlamlı farklılık vardı. Kentsel nüfusta C3-C6 grubunda sıklık

artışı mevcuttu. Yaşam bölgesi ve yaşa göre ayarlanmış multivariant analizde variköz ven gelişimi için risk faktörleri ; ileri yaş, kadın cinsiyet, kadınlar için gebelik ve obesite idi. Kronik venöz yetersizlik için tespit edilen risk faktörleri ise ; ileri yaş, obesite ve kentsel yaşam idi.

Carpentier PH ve ark çalışmasında (43) variköz venler için ana risk faktörleri aile öyküsü, yaş, gebelik, kadınlarda boy ve erkeklerde haftada birden az egzersiz yapılması olarak bulundu. Variköz ven gelişimi güçlü bir ailesel yatkınlık göstermektedir. Ancak varis oluşumuna neden olan spesifik genler tespit edilememiştir. Hirai ve ark. çalışmasında variköz venli hasta grubunda aile öyküsü oranı %42 iken varis olmayan grupta oran %14 tespit edilmiştir (59). Carpentier ve ark. toplum bazlı çalışmasında varis gelişimi için her iki cinstede en önemli iki risk faktörünün öncelikle aile öyküsü ve yaş olduğunu belirttiler (60) .

Primer variköz ven etiyolojisi hala açıklanabilmiş değildir. Bu konu ile ilgili öne sürülen teorilerden bazıları arasında perforan ven yetmezliği sonucu yüzeysel venöz sistemde basıncın artması venöz gerilimin artması arteriyovenöz kormünikanlardaki kan akımının artması ve biyokimyasal anomaliler sayılabilir (46-48).

Normal venlere kıyasla variköz venler kıvrımlı, dilate ve uzamıştır. Dilatasyon, sakkülizasyon ve anevrizmal formasyon genellikle etkilenen venöz valf altındaki segmentte izlenir (12,109). Histolojik incelemede variköz venlerde DKH ve extrasellüler matrix yapısında belirgin düzensizlik ve bozulma izlenir. İntimada sağlam bölgeler olabildiği gibi yer yer intimal kalınlaşma ve fibrosiz izlenebilir. İntimal değişiklikler sıklıkla endotel altında plak oluşumu ve kollajen depozitleri ile ilişkilidir (109-112). Media tabakasında ekstrasellüler matrix ve DKH lerinin yapı ve dağılımında bozulma izlenir (50,112,113). DKH' leri uzunlamasına morfolojilerini kaybederek genişler ve kontraktıl yeteneklerinde azalma meydana gelir. Adventisyada düz kas hücreleri, fibroblast ve kollajen artışı görülür. İnternal elastik laminada fragmente elastik fibriller ve çeşitli derecelerde organize trombüs bulunabilir (110). EM' da media tabakasında DKH demetleri ve matrixe dağılmış disorganize kollajen fibriller izlenebilir. Media da DKH lerinde azalma, intimal kalınlaşmaya neden olan, kollajen çizgilenmeleri ve vasovazorum kaybı izlenen atrofik adventisya görülebilir (10,62,64). Ven duvarında oluşan bu değişimler

uniform olmayıp aynı örnekte normal ve variköz değişiklikler bir arada izlenebilir (12).

Variköz venlerde izlenen histopatolojik değişiklikler; ven intimasında irregüler kalınlaşma, intima ve media arasında fibrozis, elastik liflerde atrofi ve bozulma ve yerel kollajen fibrillerde kalınlaşmadır (16-21). Variköz ven endotelial hücrelerinin histolojik analizinde endotelin-1 binding ve endotelin-B reseptör yoğunluğunda azalma, endotelial hücre kaynaklı kontraksiyon faktörleri olan prostasiklin ve anjiotensin II üretiminde azalma tespit edilmiştir (134,135). Bu durum variköz venlerde azalmış kontraktiletiyi kısmen açıklayabilir.

Bu strüktürel değişikliklerin primer veya diğer patolojik süreçlerin bir sonucu olup olmadığı açık değildir. Öne sürülen mekanizmalar ; hipoksi ile ilişkili endotelial değişiklikler, apoptosizde down regülasyon, enerji metabolizmasında azalma sonucunda enzim aktivitesinde değişikliklere bağlı artmış lizozomal aktivite ve vasküler reaktivitenin kaybına bağlı venöz tonus defektidir (16,20,110,119, 120).

Aunapuu ve ark. (131) extrasellüler matrix değişikliklerini karşılaştırdılar ve variköz venlerde konnektif doku artışı ve DKH demetleri çevresinde elastik yapıda bozulma tespit ettiler. Laminin, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerinin özellikle yaşlı grupta ve kadınlarda daha belirgin olmak üzere varisli hastalarda arttığını gözlemlediler. Bu nedenle extrasellüler matrix bileşenlerinin yapım ve yıkımındaki anormallikler variköz ven gelişiminin yaşla birlikte artmasında nedensel bir faktör olabilir.

Variköz venli hastaların DKH ve fibroblast kültürlerinde tip III kollajen ve fibronektin kaybı izlenirken Tip I kolajen sentezindeki artışa bağlı toplam kollajen üretimi artmıştır. Tip I ve tip III kollajen oranındaki bu değişim variköz ven duvarında zayıflık ve elastikiyet kaybına neden olmaktadır (15,63).

MMP-1 variköz venlerde endotel , DKH, fibroblastlar ve az miktarda adventisyada olmak üzere artmaktadır (64) . Pro-MMP-2 düzeyleri MMP-2 ekspresyonunda ve aktivitesinde önemli artış (64) veya azalmalar (67) olmaksızın artmaktadır (63). MMP-9 düzeylerinde (64,110) ve MMP-12 düzeylerinde (64) anlamlı değişiklik izlenmemiştir. TIMP-1 protein düzeyi varisli hastalarda normal veya yüksek bulunurken TIMP-2 düzeylerinde fark izlenmemiştir.

Variköz venlerin diğer sistemik venöz ve arteriyel dilatasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir. Triantafillidi ve ark (185) ile Yetkin ve ark (186) koroner arter ektazisi (KAE) olan hastalarda variköz ven prevalansını yüksek bulmuştur. Yine benzer şekilde varikosel ile periferik varisler arasında ilişki saptanmıştır (186). Tüm bu ilişkiler hastalığın sistemik bir damar duvarı hasarı veya anomalisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Damar duvarı değişiklikleri çoğunlukla media ve adventisya tabakasında oluşmaktadır. Bu da extrasellüler matrix remodelinginde değişiklikler olabileceğini göstermektedir. KAE olan hastalarda artmış inflamatuvar parametreler gösterilmiştir.

Çalışmamızda variköz venli hastalarda PAI-1 düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu ilk bakışta artmış fibrinolitik sistem aktivitesini göstermektedir. Ancak PAI-1 düzeyleri özellikle extrasellüler matrix remodelinginden sorumlu olan MMP' lar ile yakın ilişki içindedir.

PA/plazmin intravasküler tromboz gelişimi için endojen savunma mekanizmaları olup plazmin fibrinolitik etki ile kontrolsüz trombüs oluşumunu engeller (151, 152). Plazminojenden aktif plazmin oluşumu PA ile aktive edilirken PAI-1'de PA'nün aktivasyonunu engelleyerek aktif plazmin oluşumunu sınırlandırır Böylece fibrinolitik sistemin kontrolsüz fibrinolizi engellenir (151, 152).

Aktif plazmin fibrinolitik etki yanında MMP aktivasyonuna da yol açar ve aktifleşen MMP ESM yıkımında rol oynar (23, 167). Yapılan çalışmalarda arteriyel ve venöz trombozlu hastalarda MMP'nin aktive olduğu ve bunun ESM yıkımına neden olarak trombojenik komplikasyonları arttırdığı öne sürülmüştür (23, 167). Ayrıca PAI-1 MMP-3 ile yıkıldığından artmış MMP PAI-1'in yıkımını artırıp seviyesini düşürürken PAI-1 ve MMP arasında kısır döngü oluşur (167).

İnsülin bağımlı olmayan DM ve obezite artmış PAI-1 seviyesi ile birliktedir (156). PAI-1 obezite gelişimi sırasında adipoz dokunun büyümesini içeren santral doku yeniden şekillenmesi ve periselüler proteolizde önemli rol oynar (166). Artmış plazma PAI-1 seviyesi vücut adipoz doku dağılımı ile koreledir ve kilo verme ile normale gelir (156). Bizim çalışmamızda DM' lu hasta grubunda PAI-1 düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Bu durum diyabetik hasta sayısının yeterli olmaması ile açıklanabilir. Yine çalışmamızda obezite ile PAI-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda periferik variköz venöz hastalıkta eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özelliklerden bağımsız olarak PAI-1 düzeyinin azaldığını gösterdik. PAI-1 azalması ise muhtemelen fibrinolitik sistemin ve beraberinde MMP'nin aktif olduğunu düşündürmektedir. Fibrinolitik sistemde aktif plazminin MMP aktivasyonuna yol açıp ve ESM yıkımı ile varis gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir .

## SONUÇ ve ÖNERİLER

- PAI-1 düzeyinde azalma muhtemelen plazmin aracılı fibrinolitik sistem aktivitesinde artış ve MMP aktivitesine artışla birlikte.
- PAI azalması dolaylı olarak plazmin artışı ile MMP aktivasyonunu artırmakta ve aktif MMP’de extraselüler matrix yıkımına neden olarak varis oluşumunda rol oynamaktadır.
- Venöz yetersizlik patogeneğinde extraselüler matrix yeniden şekillenmesi ve tunika media dejenerasyonu önemli rol oynuyor gibi görünmektedir.
- Elde edilen sonuçlar yaygın bir hastalık olan venöz yetersizliğin patogeneğinde önemli olup tedavi açısından yeni hedefler oluşturmak açısından daha kapsamlı ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988;4:96-101.
2. White GH. Chronic venous insufficiency. In: Veith F, Hobson RW, Williams RA, Wilson SE, editors. *Vascular surgery*. 2nd ed. New York:McGraw-Hill, Inc; 1993. p. 865-88.
3. Reporting standards in venous disease. Prepared by the Subcommittee on Reporting Standards in Venous Disease, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1988;8:172-81.
4. Hume M. A venous renaissance? *J Vasc Surg* 1992;15:947-51.
5. U.S. Department of Health and Welfare. The magnitude of chronic disease problems in the United States. National Health Survey 1935-1936 Preliminary Reports. Washington, DC; 1938.
6. Moore HD. Deep venous valves in the etiology of varicose veins. *Lancet* 1951; 2:7-10.
7. Cooper DG, Hillman-Cooper CS, Barker SG, Hollingsworth SJ. Primary varicose veins: the sapheno-femoral junction, distribution of varicosities and pattern of incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:53-90.
8. Wong JKF, Duncan JL, Nichols DM. Whole-leg duplex mapping for varicose veins: observations on patterns of reflux in recurrent and primary legs, with clinical correlation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:267-275.
9. Golledge J, Quigley FG. Pathogenesis of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:319-324.
10. Rose SS, Ahmed A. Some thoughts on the etiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27:534-543.
11. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1993; 18:814-820.
12. Psaila JV, Melhuish J. Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins. *Br J Surg* 1989; 76:37-40.

13. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *J Vasc Res* 2001; 38:560–568.
14. Travers JP, Brookes CE, Evans J, Baker DM, Kent C, Makin GS, Mayhew TM. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 230–237.
15. Kockx MM, Knaapen MW, Bortier HE, Cromheeke KM, Bouterin-Falson O, Finet M. Vascular remodeling in varicose veins. *Angiology* 1998; 49:871–877.
16. Ascher E, Jacob T, Hingorani A, Tsemekhin B, Gunduz Y. Expression of molecular mediators of apoptosis and their role in the pathogenesis of lower-extremity varicose veins. *J Vasc Surg* 2001;33:1080-6.
17. Bouissou H, Julian M, Pieraggi MT, Louge L. Vein morphology. *Phlebology* 1988;3 (Suppl 1):1-11.
18. Goldman MP, Fronek A. Anatomy and pathophysiology of varicose veins. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:138-45.
19. Jones GT, Solomon C, Moaveni A, van Rij AM, Thomson IA, Galvin I. Venous morphology predicts class of chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:349-54.
20. Lowell RC, Gloviczki P, Miller VM. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1992;16:679-86.
21. Porto LC, Azizi MA, Pelajo-Machado M, Matos da SP, Lenzi HL. Elastic fibers in saphenous varicose veins. *Angiology* 2002;53:131-40
22. Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781-791.
23. Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor-1 levels in coronary artery aneurysmatic patients. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 207-211.
24. Epithelial tissue-type plasminogen activator expression, unlike that of urokinase, its receptor, and plasminogen activator inhibitor-1, is increased in chronic venous

- ulcers. Weckroth M, Vaheri A, Virolainen S, Saarialho-Kere U, Jähkola T, Sirén V. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151(6):1189-96.
25. Severity of venous insufficiency is related to the density of microvascular deposition of PAI-1, uPA and von Willebrand factor. Kolbach DN, Hamulyák K, Prins MH, Neumann HA, Cleutjens JP. *Vasa*. 2004 Feb;33(1):19-24.
  26. Sumner DS. Hemodynamics and pathophysiology of venous disease. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989:1483-503.
  27. White JV, Ryjewski C. Perspective Chronic venous insufficiency. *Vasc Surg Endovasc Ther*. 2005 Dec;17(4):319-27.
  28. Pappas PJ, Lal BK, Cerveira JJ, Padberg FT Jr, Duran WN. Causes of severe chronic venous insufficiency. *Semin Vasc Surg*. 2005 Mar;18(1):30-5.
  29. Beebe Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The Epidemiology of Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins *Ann Epidemiol*. 2005 Mar;15(3):175-84.
  30. Padberg FT Jr. CEAP classification for chronic venous disease. *Dis Mon*. 2005 Feb-Mar;51(2-3):176-82
  31. Gloviczki P, Yao JST(ed) *Handbook of venous disorders*, 2nd edition Arnold publishers 2001
  32. Kakkos SK, Rivera MA, Matsagas MI, Lazarides MK, Robless P, Belcaro G, Geroulakos G. Validation of the new venous severity scoring system in varicose vein surgery. *J Vasc Surg* 2003; 38(2): 224-8.
  33. Kadir S. *Atlas of Normal and Variant Angiographic Anatomy*, W B Saunders Company, Philadelphia 1991, p. 203-225
  34. Rutherford RB. *Vascular Surgery*, Sixth Edition, Elsevier Saunders, 2005, p. 2269
  35. Illing KA, Deweese JA. Venous and lymphatic disease. Gloviczki P, Yao JST. (eds). *Handbook of Venous Disorders*. 2th Edition, London, Great Britain Hodder Headline Group. 2001: 3-10.
  36. Evans CJ, Fowkes FG, Hajivassiliou CA, Harper DR, Ruckley CV. Epidemiology of varicose veins. A review. *Int Angiol* 1994;13:263-70.

37. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:149-53.
38. Fischer H. Venenleiden – Eine repräsentative Untersuchung in der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie) München: Urban und Schwarzenberg; 1981.
39. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001;52(Suppl 1):S5-15.
40. Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 2001;33:1022-7.
41. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg* 2002;36:520-5.
42. Widmer LK, Stählin HB, Nissen C, Da Silva A. Venen-, Arterien- Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen, Prospektivepidemiologische Untersuchung Baseler Studie I-III 1959-1978. Bern: Verlag Hans Huber.
43. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Poncot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004;40:650-9.
44. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology* 2003;18:110-21.
45. Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, Schuld K, Ponar C, Wittenhorst M, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003;32: 1-14.
46. Fegan WG, Kline AL. The cause of varicosity in superficial veins of the lower limb. *Br J Surg* 1972;59:798-803.

47. Schalin L. Arteriovenous communications in varicose veins localized by thermography and identified by operative microscopy. *Acta Chir Scand* 1981;147:409-12.
48. Dormandy JA. Microcirculation in venous disease: The role of the white blood cells. *Int J Microcirc* 1995;15(Suppl 1):3-8.
49. Edwards EA, O'Connor JF. Ordinary varicose veins as an expression of congenital hemangioma. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:1245-50.
50. Venturi M, Bonavina L, Annoni F, Colombo L. Biochemical assay of collagen and elastin in the normal and varicose vein wall. *J Surg Res* 1996;60:245-8.
51. Drubaix I, Viljanen TE, Robert AM, Robert L. Role of glycosaminoglycans in venous disease. Mode of action of some flavonoid drugs. *Pathol Biol Paris* 1995;43:461-70.
52. Ciuffetti G, Mannorino E, Paltriccia R, Malagigi V. Leukocyte activity in chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 1994;13:312-6.
53. Edwards JE, Edwards EA. The saphenous valves in varicose veins. *Am Heart J* 1990;19:338-42.
54. Harmonica H. Role of precapillary arteriovenous shunting in the pathogenesis of varicose veins and its therapeutic implications. *Surgery* 1984;101:515-22.
55. Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames EN, Soul RL. Oxygen free radicals and human disease. *Ann Inter Med* 1987;107:526-45.
56. Scott HJ, Smith PDC, Scurr JH. Histological study of white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br J Surg* 1991;78:210-1
57. Whiston RJ, Hallett MB, Davies EV, Harding KG, Lane IF. Inappropriate neutrophil activation in venous disease. *Br J Surg* 1994;81:695-8.
58. Meltem Ercan, Dr.Cengiz Köksal, Dr. Kamuran Kazımoğlu, Dr. Caner Arslan, Dr. Dildar Konukoğlu, Dr. Kürşat Bozkurt, Dr. Ayla Gürel Sayın. Varis Etiyolojisinde Eser Elementlerin Rolü *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;9:168-170
59. Hirai M, Naiki K, Nakayama R. Prevalence and risk factors of varicose veins in Japanese women. *Angiology* 1990;41:228.
60. Carpentier PH. Epidemiology and physiopathology of chronic venous leg diseases. *Rev Prat* 2000;50:1176.

61. Hanemaaijer R, Koolwijk P, le Clercq L, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vein and microvascular endothelial cells. Effects of tumour necrosis factor alpha, interleukin 1 and phorbol ester. *Biochem J* 1993;296:803.
62. Ishikawa Y, Asuwa N, Ishii T, et al. Collagen alteration in vascular remodeling by hemodynamic factors. *Virchows Arch* 2000;437:138.
63. Kowalewski R, Sobolewski K, Wolanska M, et al. Matrix metalloproteinases in the vein wall. *Int Angiol* 2004;23:164.
64. Lengyel I, Acsady G. Histomorphological and pathobiochemical changes of varicose veins. A possible explanation of the development of varicosis. *Acta Morphol Hung* 1990;38:259.
65. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, et al. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:271.
66. Hulens M, Vansant G, Claessens AL, et al. Predictors of 6-minute walk test results in lean, obese and morbidly obese women. *Scand J Med Sci Sports* 2003;13:98.
67. Iannuzzi A, Panico S, Ciardullo AV, et al. Varicose veins of the lower limbs and venous capacitance in postmenopausal women: Relationship with obesity. *J Vasc Surg* 2002;36:965
68. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Jaisson S, et al. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells. *Circulation* 2002;106:479.
69. Ng MY, Andrew T, Spector TD, et al. Linkage to the FOXC2 region of chromosome 16 for varicose veins in otherwise healthy, unselected sibling pairs. *J Med Genet* 2005;42:235.
70. Kim DI, Eo HS, Joh JH. Identification of differentially expressed genes in primary varicose veins. *J Surg Res* 2005;123:222.
71. Hollingsworth SJ, Powell G, Barker SG, et al. Primary varicose veins: Altered transcription of VEGF and its receptors (KDR, flt-1, soluble flt-1) with sapheno-femoral junction incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:259.
72. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312:549.

73. Woodside KJ, Naoum JJ, Torry RJ, et al. Altered expression of ascler endothelial growth factor and its receptors in normal saphenous vein and in arterialized and stenotic vein grafts. *Am J Surg* 2003;186:561.
74. Robetoyre RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001; 68: 256-68.
75. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109: 369-84.
76. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 395-403.
77. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
78. Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH. Activated protein C resistance: Molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood* 1995; 85: 3405-11.
79. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
80. Akar N, Akar E, Dalgın G, et al. Frequency of Factor V (1691 G --> A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1527-8.
81. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-6.
82. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
83. Martinelli I, Landi G, Merati G, et al. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 393-4.
84. de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, et al. Superficial vein thrombosis of lower limbs: Influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998; 80: 239-41.
85. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: Distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 2000; 118: 1405-11.

86. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Mannucci PM. Low prevalence of factor V: Q506 in 41 patients with isolated pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997; 77: 440-3.
87. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 595-604.
88. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
89. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79: 706-8.
90. Cumming AM, Keeney S, Salden A, et al. The prothrombin gene G20210A variant: Prevalence in a UK anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-5.
91. Hillarp A, Zoller B, Svensson PJ, Dahlback B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 990-2.
92. Brown K, Luddington R, Williamson D, et al. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol* 1997; 98: 907-9.
93. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G -A20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129: 89-93.
94. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684-9.
95. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000; 111: 1223-9.
96. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-9.

97. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525-8.
98. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300.
99. Ploos van Amstel JK, van der Zanden AL, Bakker E, et al. Two genes homologous with human protein S cDNA are located on chromosome 3. *Thromb Haemost* 1987; 58: 982-7.
100. Gandrille S, Borgel D, Sala N, et al. Protein S deficiency: A database of mutations--summary of the first update. *Thromb Haemost* 2000; 84: 918.
101. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, et al. A study of protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: Influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001; 113: 636-41.
102. Koeleman BP, van Rump D, Hamulyak K, et al. Factor V Leiden: An additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost* 1995; 74: 580-3.
103. Zoller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518-23.
104. Den heijer M, Koster T, Bloom H, Bos G. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med* 1996; 334: 759-62
105. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli L. High prevalence of Hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994 ;14 :1080-3
106. Den heijer M, Bloom HJ, Gerrits WJB. Is Hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis ? *Lancet* 1995; 85 : 2756-61
107. Laffan M. Pulmonary embolism *Thorax* 1998 : 53 : 698-702
108. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042,1998.
109. London NJ, Nash R. ABC of arterial and venous disease. Varicose veins. *BMJ* 2000;320:1391.

110. Michiels C, Arnould T, Thibaut-Vercruyssen R, et al. Perfused human saphenous veins for the study of the origin of varicose veins: Role of the endothelium and of hypoxia. *Int Angiol* 1997; 16:134.
111. Milroy CM, Scott DJ, Beard JD, et al. Histological appearances of the long saphenous vein. *J Pathol* 1989;159:311.
112. Moneta G, Hehler M. The lower extremity venous system: Anatomy and physiology of normal venous function and chronic venous insufficiency. In: *Handbook of venous disorders*. London: Chapman & Hall, 1986.
113. Porto LC, da Silveira PR, de Carvalho JJ, et al. Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous veins. *Angiology* 1995;46:243.
114. Cotton LT. Varicose veins. Gross anatomy and development. *Br J Surg* 1961;48:589-97.
115. Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, Mansour MA, Kang SS, Nicolaides AN, et al. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg* 1997;26:736-42.
116. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaides AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992;111: 402-8.
117. Leu HJ, Vogt M, Pfrunder H. Morphological alterations of nonvaricose and varicose veins. (A morphological contribution to the discussion on pathogenesis of varicose veins). *Basic Res Cardiol* 1979; 74:435-44.
118. Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous disease: from pathophysiology to quality of life. *Angiology* 1997;48:559-67.
119. Barber DA, Wang X, Gloviczki P, Miller VM. Characterization of endothelin receptors in human varicose veins. *J Vasc Surg* 1997;26: 61-9.
120. Haardt B. A comparison of the histochemical enzyme pattern in normal and varicose veins. *Phlebology* 1987;2:135-58.
121. Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1693-5.
122. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1071-2.

123. Herrick SE, Sloan P, McGurk M, Freak L, McCollum CN, Ferguson MW. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992;141:1085-95.
124. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor $\beta$  in venous ulceration. *Br J Dermatol* 1995;132:79-85.
125. Leu HJ. Morphology of chronic venous insufficiency--light and electron microscopic examinations. *VASA* 1991;20:330-42.
126. Leu AJ, Leu HJ, Franzeck UK, Bollinger A. Microvascular changes in chronic venous insufficiency--a review. *Cardiovasc Surg* 1995;3: 237-45.
127. Pappas PJ, DeFouw DO, Venezio LM, Gorti R, Padberg FT, Jr, Silva MB, Jr, et al. Morphometric assessment of the dermal microcirculation in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1997;26: 784-95.
128. Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC, Scurr JH, Smith PD. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg* 1993;17:669-75.
129. Prescott MF, Sawyer WK, Von Linden-Reed J, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-deficient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 179-90.
130. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, Sorsa T, Konttinen YT. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996;106:1119-24
131. Aunapuu M, Arend A. Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins. *Vasa* 2005;34:170.
132. Nikolovska S, Pavlova L, Ancevski A, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of venous ulcers. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005;13:242.
133. Michiels C, Bouaziz N, Remele J. Role of the endothelium and blood stasis in the development of varicose veins. *Int Angiol* 2002;21(Suppl 1):18.
134. Agu O, Hamilton G, Baker DM, et al. Endothelin receptors in the aetiology and pathophysiology of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:165.

135. Schuller-Petrovic S, Siedler S, Kern T, et al. Imbalance between the endothelial cell-derived contracting factors prostacyclin and angiotensin II and nitric oxide/cyclic GMP in human primary varicosis. *Br J Pharmacol* 1997;122:772.
136. Adhikari A, Criqui MH, Wool V, et al. The epidemiology of chronic venous diseases. *Phlebology* 2000;15:2.
137. Parra JR, Cambria RA, Hower CD, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is increased in the saphenofemoral junction of patients with varices in the leg. *J Vasc Surg* 1998;28: 669.
138. Sansilvestri-Morel P, Nonotte I, Fournet-Bourguignon MP, et al. Abnormal deposition of extracellular matrix proteins by cultured smooth muscle cells from human varicose veins. *J Vasc Res* 1998;35:115.
139. Gillespie DL, Patel A, Fileta B, et al. Varicose veins possess greater quantities of MMP-1 than normal veins and demonstrate regional variation in MMP-1 and MMP-13. *J Surg Res* 2002;106:233.
140. Kosugi I, Urayama H, Kasashima F, et al. Matrix metalloproteinase- 9 and urokinase-type plasminogen activator in varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2003;17:234.
141. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
142. De Cossart L, Marcuson RW. Vascular plasminogen activator and deep vein thrombosis. *Br J Surg.* 1983;70:369–370.
143. Wolfe JHN, Morland M, Browse NL. The fibrinolytic activity of varicose veins. *Br J Surg.* 1979;66:185–187
144. Jorgensen M, Bonnevie-Nielsen V. Increased concentration of the fast-acting plasminogen activator inhibitor in plasma associated with familial venous thrombosis. *Br J Haematol.* 1987;65:175–180.
145. Badier-Commander C, Verbeuren T, Lebard C, Michel JB, Jacob MP. *J Pathol.* 2000 Sep;192(1):105-12.
146. Blomgren L, Johansson G, Siegbahn A, Bergqvist D. *Vasa.* 2001 Jul;30(3):184-7.
147. Kolbach DN, Hamulyák K, Prins MH, Neumann HA, Cleutjens JP. *Vasa.* 2004 Feb;33(1):19-24.
148. Elsharawy M. A. et al.; Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007;6:219-224

149. Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the human-plasminogen-activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. *Eur J Biochem* 1988; 176: 609-616.
150. Erickson, LA, Ginsberg MH, Loskutoff DJ. Detection and partial characterization of an inhibitor of plasminogen activator in human platelets. *J Clin Invest* 1984; 74: 1465-1472.
151. Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol Hematol* 1986; 4: 249-301.
152. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
153. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 343-350.
154. Nordenhem A, Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 475-483.
155. Lijnen HR, Bachmann F, Collen D, et al. Mechanisms of plasminogen activation. *J Intern Med* 1994; 236: 415-424.
156. Crandall DL, Quinet EM, Morgan GA, et al. Synthesis and Secretion of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Human Preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3222–3227.
157. Schneiderman J, Sawdey MS, Keton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 6998-7002.
158. Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1090-1100.
159. Keijer J, Ehrlich HJ, Linders M, Preissner KT, Pannekoek H. Vitronectin governs the interaction between plasminogen activator inhibitor 1 and tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1991; 266: 10700-10707.
160. Okumura Y, Kamikubo Y, Curriden SA, et al. Kinetic analysis of the interaction between vitronectin and the urokinase receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 9395–9404.

161. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al. Inhibitory role of plasminogen activator inhibitor-1 in arterial wound healing and neointima formation: a gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation* 1997; 96: 3180-3191.
162. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-1564.
163. Rott D, Leibowitz D, Finci-Yeheskel Z, et al. The Relationship of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels to the ST Deviation Pattern of Acute Myocardial Infarction. *Cardiology* 2009; 112: 56-59.
164. Stein CM, Brown N, Vaughan DE, Lang CC, Wood AJ. Regulation of local tissue type plasminogen activator release by endothelium dependent and endothelium independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 117-122.
165. Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241-2247.
166. Crandall DL, Quinet EM, Morgan GA, et al. Synthesis and Secretion of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Human Preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3222–3227.
167. Lijnen HR, Arza B, Van Hoef V, Collen D, Declerck PJ. Inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by specific proteolysis with stromelysin-1 (MMP-3). *J Biol Chem* 2000; 275: 37645-37650.
168. Smith PC, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs-UIP consensus, Document. Part I. Basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31:83-92.
169. Habscheid W. Sonographie der Beinvenenthrombose. *Ultraschall in Med* 2006; 27:512-532.
170. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, et al. Definition of venous reflux in lower extremity veins. *J Vasc Surg* 2003; 38:793-798.
171. Habscheid W. Die isoliertrombose der vena profunda femoris als emboliequelle. *DMW* 1999; 124:793-796.

172. Lower extremity venous pathology mimicking deep vein thrombosis: 2 case reports. *Ultraschall in Med* 2007
173. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211:9-24.
174. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109 (Suppl 1):I15-I21.
175. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137:955-960
176. Ramelet AA: Venoactive drugs. In Goldman MP, Bergan JJ, Guex JJ., editors: *Sclerotherapy. Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins*. China, 2007, Mosby Elsevier, 373-381
177. Takase S, et al. Venous hypertansion, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004;28:484-493
178. Ramalet AA et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;33(4):309-19
179. Ruiz E, Lorente R, Tejerina T. Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol*. 1997;121(4):711-6
180. Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro-and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1997;122(7):1502-8
181. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(2):198-208
182. Cesarone MR, Belcaro G, Geroulakos G, et al. Flight microangiopathy on long-haul flights: prevention of edema and microcirculation alterations with Venoruton. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(2):109-14
183. Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoidic fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial.

Guilhou JJ, Février F, Debure C, Dubeaux D, Gillet-Terver MN, Guillot B, Levesque H, Marzin L, Mignot J, Ouvry P, Pillion G, Van Landuyt H, Zuccarelli F, Nicolaïdes AN. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997;17 Suppl 1:21-6.

184. Goldman MP, Bergan JJ, Guex JJ., editors: *Sclerotherapy. Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins*. China, 2007, Mosby Elsevier

185. Triantafillidi H, Rizos I, Androulakis A, et al. Coronary artery ectasia, aneurysm of the basilar artery and varicose veins: common presentation or generalized defect of the vessel wall? A case report. *Angiology* 2001; 52: 287-291.

186. Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, et al. Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 261-264.