TARTU ÜLIKOOL
Arstiteaduskond
Anatoomia instituut

Jüri Lieberg

Ealised muutused varikoossete veenide seinas mees- ja naispatsientidel

Magistritöö biomeditsiini erialal

Juhendajad: dotsent Marina Aunapuu
professor Andres Arend

Tartu 2010

SISUKORD

1. KASUTATUD LÜHENDID 4

2. SISSEJUHATUS **5**

3. KIRJANDUSE ÜLEVAADE 6

3.1. Ajalooline ülevaade 6

3.2. Venoossete haiguste diagnostika ja ravi areng 7

4. VEENIDE MORFOLOOGIA 9

4.1. Alajäsemete veenide anatoomia 9

4.2. Veeni füsioloogia 10

4.3. Histoloogia 11

5. VENOOSSE PUUDULIKKUSE PATOLOOGIA 13

5.1. Primaarne venoosne puudulikkus 13

5.2. Krooniline venoosne puudulikkus 13

5.3. Veeniseina muutused ja klapipuudulikkus 14

5.4. Nahamuutused 14

6. VARIKOOS 15

6.1. Vanus ja CVPD 15

6.2. Varikoosi soodustavad faktorid 15

6.3. Varikoosi sümptomid 15

6.4. Varikoosi etioloogia 15

6.5. Varikoosi patofüsioloogia 16

6.6. Varikoosi anamnees 17

6.7. Objektiivne leid 17

6.8. Vaatlus 17

6.9. Palpatsioon 18

6.10. Kliinilised testid 18

6.11. Diagnostilised protseduurid 18

6.12. Varikoosi klassifikatsioon ja jaotused 19

6.13. Varikoosi ravinäidustused 20

6.14. Varikoosi ravi 20

6.14.1. Endovenoosne laser 20

6.14.2. Neovaskularisatsioon 21

6.14.3. Minimaalselt invasiivsed tehnikad 21

7. TÖÖ EESMÄRK 22
8. EKSPERIMENTAALNE OSA 23
8.1. Materjal ja meetodid 23
8.2. Operatsiooni metoodika 23
8.3. Histoloogia 23
8.4. Immunohistokeemia 24
8.5. Patsientide küsitlus 25
9. TULEMUSED 26
9.1. Histoloogia 26
9.2. Immunohistokeemia 27
9.3. Patsientide küsitlus 28
10. ARUTELU 29
11. KOKKUVÕTE 34
12. SUMMARY 35
13. KASUTATUD KIRJANDUS 36
14. TÄNUAVALDUSED 41
15. LISAD 42
15.1. Operatsiooni metoodika 42
15.2. Immunohistoloogiliste uuringute tabelid 46
15.3. Morfoloogiliste uuringute joonised 49

1. KASUTATUD LÜHENDID

A - anatoomiline

C - kliiniline

CD11b - neutrofiilide aktivatsiooni hindamise marker

CEAP – varikoosi klassifikatsioon

CPVD - krooniline perifeerne veenihaigus (chronic peripheral venous disease)

CT – kompuutertomograafia

CT – d – 3D – 3-dimensionaalne

DFD - süvaveenihaigus

DVT - süvaveeni tromboos

E – etioloogiline

EF – ejection fraction

ICAM-1 – intertsellulaarne adhesioonimolekul

KATE – kopsuarteri tromboemboolia

MPEF - lihaspumba kontraktsioon

MRT - magnetresonantstomograafia

MVO - maksimaalne venoosne väljavool

MRV – magnetresonants venograafia

P - patofüsioloogiline

TSV - telangiektaasia esinemine

PBS – phosphate buffered saline

PDGF-BB - trombotsüütidest lähtuv kasvufaktor

SFD - superfitsiaalne haigus

SFJ - saphenofemoraalne ühendus

SPJ - saphenopopliteaalne ühendus

SVC – segmentaalne venoosne kapatsiteet

TSV - telangiektaasia

UH – ultraheli

VCAM-1 – vaskulaarne adhesioonimolekul

VEGF – endoteeli kasvufaktor

VRT - venous refilling time

VSM – *vena saphena magna*

VSP – *vena saphena parve*

VV - varikoos

2. SISSEJUHATUS

Varikoosi diagnoosimise, tekkepõhjuste väljaselgitamise ning raviga on tegeletud juba aastasadu. Haigust soodustavaid faktoreid on uurinud paljud erinevad arstid ja teadlased, kuid tänaseni ei ole lõplikult välja selgitatud nn. ``võtmefaktoreid``, mille tundmine võimaldaks ennetada varikoosi haigestumist.

Varikoosiks nimetatakse veeni seina ja klappide pöördumatuid patoloogilisi muutusi, mis põhjustavad nende laienemise ja pikenemise alajäsemete nahaaluses koes. Varikoosseteks veenideks klassifitseeruvad nahaaluses koes laienenud >3mm diameetriga veenid, milledes klapipuudulikkuse tõttu tekivad refluksvoolud (Allegra jt., 2003).

Varikoosi peetakse tsiviliseeritud ühiskondade haiguseks: 10-20% meestest ja 60-70% naistest omavad kliiniliselt diagnoositavat varikoosi (Evans jt., 1999). Varikoos ei ole sageli pelgalt kosmeetiline probleem, vaid kätkeb endast tõsisemat kliinilist patoloogiat, põhjustades olulist elukvaliteedi langust ning võib tüsistuste tekkides osutuda eluohtlikuks.

Vaatamata asjaolule, et varikoossete veenide morfoloogiat on uuritud aastakümneid, on see endiselt aktuaalne, kuna uued uurimismeetodid võimaldavad välja selgitada uusi aspekte haiguse võimalikes tekkepõhjustes, andes uusi võimalusi selle haiguse ravis ja ennetamises.

3. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

3.1. Ajalooline ülevaade

Alates V-sajandist enne Kristust oldi arvamusel, et süda on kogu vaskulaarse süsteemi keskus. Sellest ajajärgust pärinevad ka esmased kirjeldused varikoossetest veenidest. 310-250 enne Kristust avastas Herasistratus anastomoosid ehk väikesed ühendused veenide ja arterite vahel, hiinlane Wang Shu So märkis ära, et süda on pump, mis reguleerib kogu keha vereringet. Need uuemad lähenemised varjutasid oluliselt vanu Hippocratese dogmasid, mida usuti ja peeti õigeks sajandeid (Hippocratese teooria järgi oli võtmeelund maks, millest said alguse kõik veenid ning et veenid üksi „toidavad" kõiki elundeid verega ja selles sisalduvate toitainetega. Arterid aga kannavad edasi eeterlikke vedelikke „elupiiritust"). Need arusaamad lähtusid Pythagoreanuse nelja olulise kehavedelike doktriinist (veri, lima, kollane sapp, must sapp) ja see oli meditsiinilises praktikas aluseks üle 2000 aasta.

1544.a kirjeldas hispaanlane Ludovicus Vassaeus üsna täpselt kardiovaskulaarset süsteemi ning kaks aastat hiljem kirjeldas Servetus pulmonaalset tsirkulatsiooni. Aastal 1571 avastas ja kirjeldas itaallane Andrea Cesalpino esmakordselt veenides klappide olemasolu ning nende funktsiooni. Kuigi vereringest kui tsirkulatsioonist on räägitud varasemalt, loetakse vereringe avastajaks William Harvey`t (1628). Esimese süstemaatilise kirjelduse venoosse süsteemi kohta andis Andre Vesale 1543. aastal. See oli üsna täpne kirjeldus, mis hõlmas ka veeniklappe ja perforantveene. Lisaks suutis Vesale küllalt täpselt kirjeldada veeniseina anatoomiat, selle kihte ja muid iseärasusi. 1770.a kirjeldas Antonio Valsalva venoosset naasu südamesse ja kopsuarterisse. Üks esimesi meieni jõudnud uurimusi varikoosist pärineb Hippocrateselt. Hippocrates uuris varikoosi epidemioloogiat ja patogeneesi ning märkas, et varikoosi esines sagedamini sküütidel, kes veetsid pikki tunde hobuse seljas ratsutades. Hiljem 1545.a täheldas Sanctus, et varikoosi esineb sagedamini rasedatel ja ka pikka aega jalgadel seisvat tööd tegevatel inimestel. 1554.a märkis Fernel, et varikoos võib areneda peale pingutust või traumat. Virchow oli esimene, kes tõi eelnevatele teooriatele lisaks välja pärilikkuse teooria (1846). Esimesena kirjeldas varikoosist tingitud venoosset puudulikkust 1603.a Hyeronimus Fabricius. Läks neli sajandit enne, kui sai selgeks, et veeniklapid ei takista mitte ainult refluksi, vaid nad toimivad ka kui venoosse verevoolu modulaatoritena (Lurie jt., 2003).

1707.a viitas Pierre Dionis kompressiooni mõju suurtele tüviveenidele. 1824.a näitas Paul Briquet, et varikoos tekib ebanormaalsest voolust süvaveenidest läbi perforaatorveenide pindmistesse veenidesse. 1545.a tuli kasutusele flebiidi termin, mille all mõisteti „paistes,

valulikku veeni“. 1793.a kirjeldas John Hunter esmakordselt flebotromboosi, sellest ajast on see ka terminina kasutusel.

3.2. Venoossete haiguste diagnostika ja ravi areng

1806.a kirjeldas Tomasso Rima lihtsat kliinilist testi - safeenus refluksi ning nelikümmend aastat hiljem testis Benjamin Brodie puudulikke veeniklappe jala painutuse ja palpatsiooniga.
1890.a ühendas Trendelenburg ülalkirjeldatud meetodid. 1923.a toimus flebograafia kasutuselevõtmine, kus Berberich ja Hirsch kirjeldasid strontsium bromiidi süstimist veeni.
1980.a kirjeldati CT ja MRT esmakasutust. Viimastel aastatel on tulnud kasutusele multilõiksed CT-d-3D superfitsiaalsetest veenidest (Caggiati jt., 2000), mis võimaldab hinnata preoperatiivselt varikoosseid jäsemeid (Uhl jt., 2003). Ultraheli hakati kasutama veenipatoloogias alates 1961, mil Stegall ja Rushmer kirjeldasid esimest Doppleri aparaati.
1976.a pärineb venoosne ehhotomograafia, 1986.a hakati kasutama veenihaiguste diagnoosimisel ultraheli (Szendro jt., 1986; Luizy jt., 1986).
Esmaseks teadaolevaks varikoosi raviviisiks on kompressioonravi. Henry de Mondeville (1260-1320) kinnitas, et „...kompressioon toob välja pahad vedelikud, mis infiltreeruvad jalgades ja haavandites..”. Siiani uuritakse kompressiooni kliinilist ja hemodünaamilist efekti venoosse puudulikkuse ravis (Partsch jt., 2002).
Skleroteraapia alguseks loetakse 1665.a, kui Sigismond Johann Elsholz ravis veenihaavandeid, süstides neisse destilleeritud vett, taimseid vedelikke, kusjuures süstlanõelana kasutas ta kanaluud ning süstlakolvina tuvi põit. Skleroteraapiaga kaasnes palju tüsistusi (lokaalne kudede nekroos, ekstravasatsioon, KATE, armkude, halb raviefekt – põhjuseks puudulik tehnika ning süstimisvahendid), mistõttu 1894.a keelati veeni haiguste puhune skleroteraapia tegemine täiesti ära. Operatsioonide ajaloost on teada, et algselt lõppesid need ettevõtmised enamasti verejooksu ja surmaga. Roman Celsus kirjeldas esmakordselt konksuga veeni eemaldamist, veeni ligatsiooni ja venektoomiat. Moodne skleroteraapia, mida tuntakse ka tänapäeval, arenes välja 1960-ndatel aastatel.
325-405 andis Pergamum välja 3-osalise varikoosi ravi hõlmava käsiraamatu, mõned selle põhimõtted on kasutusel tänaseni:

- veenid tuleb eemaldada, sest ainult ligeerimise tulemusel tekivad retsidiivid
- opereeritav jalg tuleb enne pesta ja raseerida
- varikoosne veen tuleb ära märkida patsiendi püsti seistes
- kõigepealt eemalda varikoos jala distaalsest osast, alles siis reie osast

- eemalda trombid/hüübed jala välise kompressiooni teel.

7. sajandil kirjeldas Aegina Paulus esmakordselt *v. saphena magnat* kui varikoosi lähtekohta. Moodne varikoosi kirurgia algas 1806, mil Tomasso Rima ligeeris *v. saphena magna* proksimaalse otsa. 1890.a kirjeldas seda tehnikat uuesti Trendelenburg, märkides, et „safeenuse refluks on esimene samm kontrollimaks distaalset varikoosi", *v .saphena magna* topelt ligeerimise läbi allpool safeenofemoraalset ühendust. Ta väitis, et teeb seda operatsiooni nii kiiresti, et mingit tuimestust ei ole vaja ja et seda tehnikat saab kasutada ainult safeenofemoraalse klapipuudulikkuse korral. Sellest ajast tuntakse seda meetodit Trendelenburgi operatsioonina.

1904.a võeti Charles Mayo poolt kasutusele stripping–tehnika, kasutades ekstraluminaarset strippingut, aasta hiljem võttis Keller kasutusele intraluminaarse strippingu. Selle meetodi puhul viidi veenivalendikku kõver ja rigiidne varras. Varras viidi distaalse veeniotsani välja ning seoti varikoosse veeni distaalse osaga, seejärel toimus varda ekstraktsioon koos veeniga.

1956.a tegi Muller lokaalanesteesias väikesed lõiked mõlemale safeenale kogu ulatuses, seda tehnikat on edasi arendatud ning tänapäeval on see meetod laialt levinud (Ricci jt., 1995).

2002.a võttis Yamaki kasutusele valvuloplastika (Yamaki jt., 2002). Moodne endovaskulaarne kauterisatisoonitehnika arendati välja aastaks 1964 Werneri ja McPeeters`i poolt. 1981.a kasutasid Milleret ja Le-Pivert külmutustehnikat ravimaks safeenus tüve puudulikkust. 1997 aastast on kasutatud endovenoosset laserit. Aastatel 1990-2000 arendati metoodika endovaskulaarse radiosagedusliku tehnika kasutamiseks.

4. VEENIDE MORFOLOOGIA

4.1. Alajäsemete veenide anatoomia

Nii sääre kui reielihase osas tekib kaks ruumi, pindmine ja süvaruum, mida eraldab fastsia. Pindmine ruum sisaldab kõike kudesid, mis jääb naha ja fastsia vahele ja süvaruum sisaldab kõiki kudesid fastsia ja luu vahel (Hollinshead jt., 1969). Superfitsiaalsed veenid kulgevad superfitsiaalses ruumis, süvaveenid süvaruumis. Läbi fastsia kulgevad perforaatorveenid ja ühendavad pindmisi veene süvaveenidega. Ühendusveenid ehk kommunikantveenid ühendavad ühes ruumis kulgevaid veene, nt. ühendavad superfitsiaalses ruumis pindmisi veene teiste pindmiste veenidega jne. Safeenveenid on kaetud samanimelise fastsiaga. See fastsia on õhem, kui süvafastsia ja on eriti rõhutatud rohkem reie ülemises kolmandikus kui distaalsel (Caggiatti 1999; 2001). Ruumi, mis jääb safeenus fastsia ja lihase süvafastsia vahele, nimetatakse safeenusruumiks. Safeenusruum on subsuperfitsiaalne ruum.

Superfitsiaalne jala venoosne süsteem on jaotatud dorsaalseks ja plantaarseks subkutaanseks veenivõrguks. Superfitsiaalsed veenid suunduvad jalaseljal olevatesse veenidesse ja see võrgustik asub metatarsaal luude proksimaalsete peade kõrgusel. Mediaalsed ja lateraalsed harud sellest venoossest põimikust suunudvad *v. saphena magnasse* ja väikestesse safeenveenidesse.

Väikesed superfitsiaalsed veenid suunduvad naha ja subkutaansete subpapillaarsetesse ja retikulaarsetesse põimikutesse, moodustades seal suuremaid harusid, mis lõpuks ühinevad safeenusveenidega (Braverman 1997). *Vena saphena magna* (VSM) algab mediaalse pahkluu eesosast, läbib eest *tibia* ja kulgeb üles põlve mediaalsele küljele (Scultetus jt., 2001; Caggiatti & Bergan 2002; Caggiatti jt., 2001). Põlvest proksimaalsemal kulgeb VSM reie mediaalsel küljel ja siseneb *fossa ovalisesse* 3 cm all ja 3 cm lateraalsel kubeme kõbrukesest (Gardner & O`Rahilly 1986).

25% inimestest on VSM dubleeritud sääreosas, 8% reie osas (Thomson 1979). Sääre distaalses osas on safeenveeni kulg üsna lähedal VSM-le. Aksessoorsed suured safeenveenid on tihti olemas ja need kulgevad nii reie kui sääre osas paralleelselt VSM-ga. Tagumine lisa VSM (nim. ka Leonardo veeniks) on sage olemasolev haru, algab mediaalsest malleusest tagapool, astsendeerub sääre posteriomediaalses osas ja ühineb VSM-ga põlvest distaalsemal. Eesmine lisa VSM suundub põlvest allpool jala eesossa. Reie tagumine lisa VSM, kui ta üldse olemas on, suundub reie mediaalsesse ja tagumisse ossa (Hollinshead 1969). Reie eesmine lisa VSM kogub venoosse vere reie eesmisest ja lateraalsest osast. Eesmised ja tagumised lisa VSM–d ühinevad VSM-ga safeenofemoraal ühenduse juures.

Väikesed safeenusveenid jäävad sääre distaalsesse ossa Achilleuse kõõlusest lateraalsele (Kosinski 1926). Sääre alumises 2/3-s kulgeb *vena saphena parve* (VSP) subkutaanses rasvkoes, seejärel läbib fastsia ja kulgeb kahe kahepealise *gastrocnemius* lihase vahel. *Fossa popliteas* umbes 5 cm põlvest proksimaalsemal, VSP põhitüvi suundub popliteaalveeni. Harvem suundub VSP põhitüvi femoraalveeni või VSM-sse (Hollinshead 1969).

Intersaphenus veen (Giacomini veen) on ühendusveen, mis ühendab VSP-d VSM-ga reie tagumises mediaalses osas. Superfitsiaalsed veenid jala lateraalsest osast moodustavad lateraalse venoosse võrgustiku ja suunduvad VSP-sse või VSM-sse. Jalalaba süvaveenid jaotatakse plantaarseteks ja dorsaalseteks veenideks. Süva plantaarsetel veenidel on rohked anastomoosid, suunduvad plantaarsetesse digitaalsetesse veenidesse, suundudes läbi plantaarsete metatarsaalsete veenide. Süva plantaarne venoosne võrk suundub mediaalsetesse ja lateraalsetesse plantaarveenidesse, mis jätkuvad tagumiste tibiaalsete veenidena mediaalse pahkluu taga (White jt., 1996). Jalalaba seljaveenid dreneeruvad süvadesse dorsaalsetesse digitaalsetesse veenidesse läbi dorsaalsete metatarsaalsete veenide. Jalalaba dorsaalsed veenid jätkuvad eesmiste tibiaalveenidena. Paarilised eesmised ja tagumised tibiaalveenid ja peroneaalveenid suunduvad popliteaalveeni ning sinna suubuvad ka suured sääreosa lihasveenid. Süvaveenidega on seotud ka venoossed siinused. Need asuvad säärelihastes nagu *soleus* ja *gastrocnemius* ja on võimelised dilateeruma ja koguma suure hulga verd. Lihase kontraktsioonil nt. käimisel, pumbatakse veri proksimaalsetesse süvaveenidesse (*säärlihaspump).* Popliteaalsed ja femoraalsed veenid on tihti dubleeritud (Zbrodowski jt., 1995). Distaalsel kulgeb reieveen arterist lateraalsemal, proksimaalsemal kulgeb veen arterist mediaalsemal. Süvad reieveenid (*v. femoralis profunda*) ühinevad reieveeniga, moodustades ühisreieveeni, 9 cm *lig. inguinalest* allpool (Dodd & Cockett 1956). Ühisreieveen jääb mediaalsemale ühisreiearterist ja läheb üle väliseks niudeveeniks *lig. inguinale* kõrgusel. Inimesel on umbes 150 perforeerivat veeni alajäsemetel, kuid ainult mõned neist omavad kliinilist tähtsust.

4.2. Veeni füsioloogia

Inimese organismis ringleb 60-75 % kogu keha verest veenides. Ja sellest 80% on alla 200 mikromeetrise läbimõõduga veenides, millistel on oluline reservuaarfunktsioon. Veeniklapid mängivad olulist rolli transportides verd alajäsemetest südamesse. Rõhk ja voolukiirus üle 30 cm/sec viib klapi sulgumisele. Klappide otsese jälgimise on teinud võimalikuks moodne UH-tehnika (Lurie jt., 2003). Veeni verevool on pulsatiivne ja veeniklapid läbivad regulaarse avanemis ja sulgemistsükli. Isegi kui klapp on laialt avatud on ikkagi ristiläbimõõt 35%

väiksem kui klapist distaalsemal. Seistes on rõhk pindmistes ja süvaveenides üldiselt sama, kuid on leitud, et süvaveenides on rõhk 1 mm kõrgem, mis hoiab perforaatorveenide klapid suletuna (Arnoldi 1965). Normaalselt toimivad perforaatorveenide klapid kaitsevad nahka ja subkutaanset kude lihaskontraktsioonist tuleva rõhu eest, mis võib ületada 100-130 mmHg. Lihaskontraktsiooni mõju klappidele on teada, viimaste eesmärk on ergutada antegraadset voolu pindmistest süvaveenidesse. Vastavalt füüsilisele koormusele muutub maht ja rõhk veenides. Puhkeolekus, kui jalg on toetatud maha, ei ole veenides voolu. Kontsaga käies tühjeneb kanna all olev ja plantaarne venoosne põimik proksimaalsele (Bejar`i plexus) ja veri voolab süvadesse sääreveenidesse. Sääre kontraktsioon viib vere süvadesse reieveenidesse, sealt edasi vaagnaveenidesse, õõnesveeni ja sealt edasi südamesse, kõik tingitud alajäseme muskulaarsest kontraktsioonist (Gardner & Fox 1993).

4.3. Histoloogia

Veeniseinas on kolm kihti: *tunica intima*, *tunica media* ja *tunica adventitia*. Intima koosneb endoteliaalsetest rakkudest ja selle all olevast õhukesest subendoteliaalkihist. Klapid koosnevad intimast, nad on mõlemalt poolt kaetud endoteeliga ja neil on väga õhuke või nõrk sidekoeline ehitus. Veeniklapid on bikuspidaalsed. Klappide kohal on veenid nagu venitatud, tingitud sekundaarselt lokaalsest voolust. Intima piiriks on sisemine, paksude elastsete kiududega kiht. Sisemine elastne kiht on hästi arenenud ainult suurtel veenidel, see on ebatäiuslik keskmistel veenidel ja puudub üldse väikestel veenidel. Meedia moodustub lihaskihist ja sidekoekiududest, millest enamik on kollageensed kiud. Suurtel pindmistel veenidel nagu *v. saphena magna*, on paks lihaseline meedia, mis on hea kontraktsioonivõimega. *V. saphena magna* väikestel harudel on õhem meedia, ning nad kalduvad kergemini varikoosile. Sääre süvaveenide meedia sisaldab rohkelt kollageenseid kiude, mis annab nendele veenidele parema veeniseina pinge. Ülejäänud tsentraalsed süvaveenid nagu femoraalsed, ilikaalsed, aksillaarsed, subklaavia, sisaldavad järjest vähem silelihasrakke keskmises kestas. Õõnesveenide meedia on üles ehitatud valdavalt sidekoest. Sidekoelist adventiitsiat on raske eristada meediast, eriti suurtes veenides. Vere staasiga tekivad isheemilised muutused endoteelirakkudes, mis kutsuvad esile põletikulised protsessid, millised väljenduvad leukotsüütide infiltratsiooniga varikoossete veenide kestades. Veenide kestades esinevad fibrillaarsed tüüpi kollageenid I ja III ning toestav, võrgustikke moodustav kollageen IV. Kollageenid kindlustavad veeniseina vastupidavuse ja tugevuse. Kollageeni molekulid koosnevad kolmest polüpeptiidi ahelast ning molekuli molekulaarmass on 300 kDa. Eristatakse mitmeid erinevaid kollageenide tüüpe, mis põhiomadustelt on sarnased.

Keemiliselt nõrgemate sidemetega on I tüüpi kollageen, mille tase varikoossete veenide kestades on küllaltki kõrge (Sansilvestri-Morel jt., 2002). Kollageen II esinemist varikoossete veenide kestades uuritud ei ole, kuna seda tüüpi kollageen paikneb põhiliselt kõhr- ja luukoes. Kirjanduse järgi suureneb IV tüüpi kollageeni hulk varikoossete veenide subendoteliaalses kihis (Kirsc jt., 1999), kuid normaalveenides paikneb kollageen IV ühtlaselt kõikides kestades ning on põhiliseks kollageenseid kimpe moodustavaks struktuuriks. Teise grupi veeniseinas asuvatest ekstratsellulaarse maatriksi komponentidest moodustavad laminiinid. Laminiini molekulaarmass on 140-400 kDa, eristatakse alfa (alfa 1, 2, 3, 4, 5), beeta (beeta 1, 2, 3) ja gamma (gamma 1, 2, 3) ahelaid. Praeguseks on teada 15 erinevat laminiini isovormi, kuid ei ole täpselt määratletud, millised neist paiknevad varikoossete veenide kestades, uuringutes on määratud üldise laminiini sisaldust (Kirsch jt., 1999), ning see on varikoossetes veenides kõrgem. Viimasel ajal on teaduskirjanduses pööratud tähelepanu adhesiooni molekulide ICAM-1 ja VCAM-1 esinemisele varikoossete veenide kestades (Aunapuu & Arend 2005). Adhesiooni molekul ICAM-1 on leukotsüütide ja endoteelirakkude transmembraanne proteiin ning on vastutav rakkudevahelise adhesiooni eest.

VCAM-1 (vaskulaarne raku adhesiooni molekul-1) sisaldab seitset immunoglobuliini domeeni. Vastutab veresoontes leukotsüütide ja endoteelirakkude adhesiooni eest. Kui ICAM-1 ja VCAM-1 sisaldus kestades on kõrgenenud, võrreldes normaalveeniga, viitab see näitaja kroonilisele venoossele põletikule (Aunapuu & Arend 2005; 2009).

5. VENOOSSE PUUDULIKKUSE PATOLOOGIA

5.1. Primaarne venoosne puudulikkus

Alajäsemete puudulikult funktsioneerivad veenid viivadki venoossele puudulikkusele. Primaarne venoosne puudulikkus väljendub kas nahasisestes telangiektaasiates või nahaaluses varikoosis. Veeniseinte ja klappide vigastustest tekib puudulikkus. Kahjustus, mis on tekkinud valdavalt põletikust, on omandatud põhjus (Schmid- Schönbein jt., 2001). Primaarse venoosse puudulikkuse mitte-omandatavateks põhjusteks on pärilikkus, ülekaal, naissugu, rasedus, pikaajaline jalgadel seismine (juuksurid, õpetajad, müüjad jt).

Veeniseina kahjustus viib veeni elongeerumisele, dilatatsioonile, tekib visuaalne varikoos. Veeni diameetri suurenemine viitab refluksist tingitud klapi düsfunktsioonile. Püsiv refluks läbi aksiaalsete veenide tõstab distaalsel venoosset rõhku. Pikaajaline venoosne hüpertensioon kutsub esile tõsiseid muutusi. See viib turse, valu, sügeluse, naha diskoloratsiooni ning haavandumisele (Ballard & Bergan 2000). Venoosse puudulikkuse varajased tunnused on epidermise ja dermise elongeerunud ja dilateerunud veenid, mida nimetatakse telangiektaasiateks. Veidi sügavamal subkutaansel paiknevad retikulaarsed sinakas-lillakad veenid, ka need võivad olla elongeerunud ja dilateerunud. Ja lõpuks veel sügavamal, kuid pindmisest fastsiast siiski pindmisemalt kulgevad varikoossed veenid. Kõikidele nendele veenidele on ühine see, et nad on elongeerunud, väänilised, neil on puudulikult toimivad klapid.

5.2. Krooniline venoosne puudulikkus

Kroonilise venoosse puudulikkuse alla kuulub naha hüperpigmentatsioon, armistumised eelnevatest haavanditest, aktiivsed haavandid. Kroonilise venoosse puudulikkuse tekkes on mitmeid erinevaid teooriaid (Homans 1917; Browse & Burnand 1982). John Homans tõi välja venoosse staasi teooria ning tõi meditsiinikirjandusse sisse termini „post-flebiitiline sündroom“ (Homans 1916). Alfred Blalock, kes tegeles kardiokirurgiaga, lükkas ümber staasi teooria ja uuris hapniku sisaldust varikoossetes ja normaalsetes veenides (Blalock 1929). Ta suutis näidata, et hapniku sisaldus reieveenis tõsise kroonilise venoosse puudulikkusega patsiendil on kõrgem kui vastaspoole veenis, mis oli patoloogiata. Kõrgema hapniku sisalduse olemasolu tõttu arvati ka, et arteriovenoossed fistulid põhjustavad staasi ja varikoosi (Piulachs & Vidal Baraquer 1953; Brewer 1950). See selgitus, kuigi see ei ole tõestatud, räägib ikkagi selle kasuks, et kogu termaalne regulatoorne aparaat jäsemetes sõltub arteriovenoossete shuntide avanemisest ja sulgumisest. Läbi nende shuntide on võimalik skleroteraapial süstitava aine sattumine veenist arteriaalsesse süsteemi (Bergan jt., 2000).

Lähemad uurimised pole siiski suutnud tõestada arteriovenooset kommunikatsiooni teooriat, vaatamata sellele, et shundid siiski eksisteerivad ja ei avane venoosse hüpertensiooni mõjul. Hüpoksiat ja selle rolli kroonilise veenipuudulikkuse kujunemises on uuritud pikka aega läbi 20. sajandi II-poole. Coleridge Smith`i uuringute põhjal selgub, et fibriin (mida on uuritud histoloogiliselt) blokeerib ära hapniku transpordi ja et fibriin on vastutav tekkivates nahamuutustes jala distaalsetes osades (Coleridge Smith 2001). Kuid ka see teooria pole leidnud lõpuni heakskiitu.

On kaks elementi, mis vastutavad alajäsemete venoosse puudulikkuse manifesteerumise eest, ja need on veeniseina kahjustus ja klapipuudulikkus, mis omakorda viivad venoossele hüpertensioonile (Takase jt., 2000).

5.3. Veeniseina muutused ja klapipuudulikkus

Venoosne hüpertensioon viib leukotsüütide ja endoteeli interaktsioonile, mis väljendub kroonilises põletikus (Takase jt., 1999). Leukotsüüdid adheseeruvad endoteelile ja läbi endoteeli barjääri klappide ja veeniseina parenhüümile (Takase jt., 2004). Makrofaagide proteaasid lammutavad elastiini ja ilmselt ka kollageeni. Veenisein muutub väljavenitatuks, veeniklapid muutuvad perforeerituks, lõdvaks ja vahel ka armistuvad. Neid muutusi võib näha nii makroskoopiliselt kui ka angioskoopiliselt (Hoshino jt., 1992). Morfoloogilisel uurimisel tuvastatakse enamasti erineva tugevusega muutuseid veeniseina kestades (Aunapuu & Arend 2005).

5.4. Nahamuutused

Ka siin vastutavad muutuste eest leukotsüüdid. Naha primaarne kahjustus tuleb makromolekulide ekstravasatsioonist derma interstiitsiumi. Elektronmikroskoopilistel ja immuunohistokeemilistel uuringutel on leitud T-lümfotsüüte, makrofaage, nuumrakke (Wilkerson jt., 1993; Pappas jt., 1997). Leukotsüüdid jäävad nagu „lõksu” venosses mikrotsirkulatsiooni häires, mida põhjustab venoosne hüpertensioon. Arvatakse ka, et selles olekus leukotsüüdid aktiveeruvad ja hakkavad rohkem tootma toksilisi metaboliite, mis kahjustabki nahka.

6. VARIKOOS

6.1. Vanus ja CPVD

Vanuse tõustes suureneb varikoosi haigestumiserisk ning vanuses 70-79 aaastat esineb varikoosi juba kaks korda sagedamini kui vanuses 40-49. Vanuse tõustes sageneb ka telangiektaasia esinemine (TSV). Troofika muutused on kõige sagedamini seotud vanuse kasvuga, vanematel inimestel esineb neid neli korda sagedamini kui noorematel. SFD ehk superfitsiaalne haigus esineb üle kahe korra sagedamini kui DFD ehk süvaveenihaigus.

6.2. Varikoosi soodustavad faktorid

Nähtav VV ehk varikoos on ligikaudu kaks korda sagedamini diagnoositav naistel kui meestel. Siiski esineb troofikahäireid enam ülekaalus meestel, ka turseid täheldatakse enam meestel kui naistel. Süvaveeni haigust on meestel sagedamini kui naistel. Pindmised veenihaigused esinevad pigem naistel, ja seda seostatakse raseduse ja hormonaalsete faktoritega. Varikoosi esineb valgenahalistel sagedamini kui afroameeriklastel ja aasialastel. Oma osa on ka pärilikkusel, nt. liigne sidekoe lõtvus, liigne paiduvus. Olulised on alajäsemete traumad, kardiovaskulaarse süsteemi häired, stenokardia, hüpertensioon ja ateroskleroos. Haigestumist soodustavad pikaaegne jalgadel käimine või seismine, ülekaalulisus, vähene füüsiline koormus (füüsilisel koormusel aktiveeruv venomuskulaarne pump, mis omakorda alandab venoosset rõhku).

Rasedus ongi aeg, mil tavaliselt esmaselt märgatakse varikoosi, puberteedieas seda probleemi reeglina ei ole. Populatsiooni uuringud näitavad, et ainult 12% varikoosiga naispatsientidest pole olnud rasedad (Henry & Corless 1989). 70-80%-l rasedatest areneb varikoos esimese trimestri ajal, mil emakas on vaid kergelt suurenenud. Teisel trimestril areneb 20-25%-l naistest varikoos ning kolmandal trimestril areneb 1-5%-l naistest varikoos (McCausland 1939). Varikoosi teket soodustab ka suitsetamine.

6.3. Varikoosi sümptomid

Varikoosi sümptomiteks on valu, krambid, väsinud jalad, turse, sügelus, „rasked jalad", „rahutud jalad".

6.4. Varikoosi etioloogia

Varikoosi etioloogia jagatakse järgmiselt:

1. Primaarne - pindmiste veenide klappide puudulikkus, kõige sagedasem esinemine safeenofemoral süsteemis.

2. Sekundaarne

a. põhiliseks põhjuseks süvaveeni tromboos (DVT), pikaajalisi muutusi tuntakse posttraumaatilise sündroomi nime all

b. kateetriga seotud süvaveeni tromboos

c. raseduse ja progesterooniga seotud veeniseina ja veeniklapi nõrkus, suurenenud tsirkuleeriva vere maht, suurenenud emaka kompressioon alumisele õõnesveenile ja alajäsemete veenidele

d. trauma

3. Kongenitaalne- hõlmab venoosseid malformatsioone, nt. Klippel-Trenaunay sündroom, klappide puudumine (avalvulia)

6.5. Varikoosi patofüsioloogia

Varikoossed veenid on subkutaansed pindmise veenisüsteemi laienenud, looklevad veenid. Nende tekkest arusaamiseks on vaja mõista alajäsemete venoosset süsteemi. Alajäsemetel on pindmine ja süva veenisüsteem. Alajäsemete pindmised veenid jäävad jäsemete süvafastsia ette, neid on arvuliselt palju, kuid kõik nad suunduvad kahte suurde veeni, need on *v. saphenus major*, *v. saphenus minor*. Süvaveenid suunduvad alumisse õõnesveeni, sealt edasi südame paremasse kotta.

Pindmiste veenid ühenduskohad süvaveenidega:

Perforantveenid - need veenid läbivad alajäsemete süvafastsia, neid leidub terve alajäseme ulatuses.

Saphenofemoraalne ühendus (SFJ) - asub kubemest proksimaalsemal, kus *v. saphena magna* ühineb *v. femoralisega*.

Saphenopopliteaalne ühendus (SPJ) - aub põlveõndlas, kus *v. saphena parva* ühineb *v. popliteaga*.

Tervete veenide korral kulgeb verevool pindmistest veenidest süvadesse ja sealt suurtest õõnesveenidest südamesse. Ühesuunalisi veeniklappe on leitud mõlemas süsteemis, ka perforantveenides. Häire ühes süsteemis viib häirele teistes süsteemides. 53%-l haigetest on leitud ainult pindmine veeni tagasivool, 15%-l isoleeritud süvaveeni tagasivool ehk refluks, samuti esineb kombineeritud varianti. Isoleeritud pindmiste veenide puudulikkuse põhjustavad tavaliselt puudulikult töötavad klapid safeenofemoraal ühenduses. Perforantveenide puudulikkus viib hüdrodünaamilisele rõhule, st. tõuseb rõhk süvas veenisüsteemis ning kujuneb venoosne hüpertensioon, mis viib veenide dilatatsioonile,

klapipuudulikkusele. Kohati venoosse hüpertensiooni raskusaste ei korreleeru kliinilise leiuga. Varikoosi esinemine ja suurus ei näita venoosse tagasivoolu mahtu ega rõhku.

6.6. Varikoosi anamnees

- venoosse puudulikkuse algus (millal esmakordselt märgati patoloogilisi sooni, kas on esinenud raseduse ajal venosseid probleeme)
- esinevad või puuduvad predisponeerivad faktorid (pärilikkus, jalgade trauma, teatud spordialad, elukutsega seotud jalgade koormus)
- turse anamnees (millal algas, koht, intensiivsus, konsistents, kuidas mõjutab turset puhkus, predisponeerivad faktorid)
- eelnev veenihaiguste ravi (medikamendid, süstid, tugisukad, kompressioon, kirurgia)
- pindmise või süva tromboflebiidi anamnees
- teiste vaskulaarsete haiguste anamnees (perifeersed arterite haigused, koronaaride haigused, lümfangiit)
- igasugust tüüpi vaskulaarse haiguse perekondlik anamnees

6.7. Objektiivne leid

Probleemi tõsidus ei korreleeru alati nähtava varikoosi suuruse, ulatuse, refluksimahuga. Süvaveeni süsteem ei ole otseselt uuritav, palpeeritav, auskulteeritav. Paljudes piirkondades on ainult pindmised veenid informatsiooni andjateks süvaveenide kohta.

6.8. Vaatlus

- kirurgilised armid
- pigmentatsioon, nahavärvi muutused (nt. pruunikas nahk lipodermatoskleroosi korral, ilmneb tavaliselt pahkluu piirkonnas, võib levida tervele jalale)
- varikoossed veenid (nähtavad, palpeeritavad subkutaansed veenid, suuremad kui 3 mm)
- retikulaarsed veenid (nimetatakse ka „sinisteks veenideks“, ka subdermaalseteks vaariksiteks, venulektaasiateks- nähtavad, laienenud mitte-palpeeritavad veenid 1-3 mm)
- telangiektaasiad (nimetatakse ka „ämblikveenideks”- dilateerunud intradermaalsed veenid alla 1mm läbimõõduga)
- ekseem - erütematoosne dermatiit, mis võib anda ka ville, ketendust
- atroofia (nimetatakse ka „valge atroofia”- kapillaaride ümber on valkjas tsirkulaarne atroofiline nahk, mõnikord ka hüperpigmentatsioon)

  NB! See definitsioon ei hõlma paranenud haavandite arme.

- *corona phlebectatica* (lehviku kujulised arvukad intradermaalsed veenid, hüppeliigese ja jalalaba piirkonnas)
- haavandid hüppeliigese mediaalsel küljel- venoosse puudulikkuse tulemus

6.9. Palpatsioon

Palpatsioon on oluline, kuna vahel ei ole dilateerunud veenid nähtavad, küll aga palpatsioonil tunda. Oluline on üles leida distaalsete ja proksimaalsete arterite pulsid. Rolli mängib ka „ankle-brachial" indeks.

- alajäseme eesmine mediaalne pind on *v. saphena magna* kulgemise piirkond. Soovitav on palpeerida *lig. inguinale* alt ja *a. femoralisest* mediaalsemal.
- sääremarja tagaosa on *v. saphenus parva* kulgemispiirkond.
- palpatsioonil tekkiv valu, tundlikkus, paksendid viitavad põletikulisele protsessile veenides.
- palpatsioonil peaks eristama aastaid kestnud varikoosi ja hiljuti tekkinud varikoosi.

6.10. Kliinilised testid

Varem kasutusel olnud kliinilised testid on tänaseks ajaloolise väärtusega:
Perkussioon, Schwartz`i test (kasutatakse kahe veenisegmendi omavahelise ühenduse kindlaks tegemisel). Köhatest; Trendelenburgi test; Perthese test.

6.11. Diagnostilised protseduurid

Testid, välistamaks süvaveeni tromboosi kui võimalikku varikoosi põhjust.

- UH dupplex sonograafia - mitteinvasiivne, hea sensitiivsus ja spetsiifilisus.
- Perthes`i manööver/Lintoni test
- maksimaalne venoosne väljavool (MVO)
- MRV- kõige sensitiivsem uuring leidmaks obstruktsiooni põhjust.

Testid refluksi diagnoosimiseks.

- UH dupplex sonograafia (värviline vool)
- Trendelenburgi test
- Doppler auskultatsioon
- VRT- venous refilling time
- MPEF- lihaspumba kontraktsioon

Testid anatoomia identifitseerimiseks.

- UH dupplex sonograafia
- direktne kontrast venograafia

6.12. Varikoosi klassifikatsioon ja jaotused

Varikoosi klassifikatsioon põhineb kliinilisel, etioloogilisel, anatoomilisel, patofüsioloogilisel leiul. 1994. a Ameerika Veeni Foorumilt (AVF) pärinevat Hawaii klassifikatsiooni nimetatakse veel CEAP- klassifikatsiooniks. Varikoosi klassifikatsioon on viimati üle vaadatud ja täiendatud Orlandos, 2004 (Eklöf jt., 2004). Antud klassifikatsioon puudutab kõiki kroonilise veenihaiguse variante.

Kliiniline jaotus:
- C0 - pole nähtavat ega palpeeritavat veenihaigust
- C1 - telangiektaasiad või retikulaarsed veenid
- C2 - varikoossed veenid
- C3 - turse
- C4a - pigmentatsioon või ekseem
- C4b - lipodermatoskleroos või nahaatroofia
- C5 - paranenud venoosne haavand
- C6 - aktiivne venoosne haavand
- S - sümptomaatiline- valu, raskustunne, nahaärritus, lihasspasmid
- A - asümtomaatiline

Etioloogiline jaotus:
Ec - kongenitaalne
Ep - primaarne
Es - sekundaarne (posttrombootiline)
En - puudub venoosne põhjus

Anatoomiline jaotus:
As - pindmised veenid (superfitsiaalsed)
Ap - perforaatorveenid
Ad - süvaveenid
An - veeni lokalisatsioon ei ole identifitseeritav

Patofüsioloogiline jaotus:
Basaalne või põhi CEAP
- Pr - refluks ehk tagasivool
- Po - obstruktsioon
- Pr,o - refluks ja obstruktsioon
- Pn -venoosset patoloogiat ei tuvastata

Täiendatud CEAP- sama, mis basaalne CEAP, kuid kõiki 18 veeni segmenti kasutatakse veeni patoloogia lokaliseerimiseks.
- Superfitsiaalsed veenid: (1) telangiektaasiad ehk retikulaarsed veenid, VSM (2) põlvest üleval pool või (3) allpool VSP või (5) non-saphenus veenid.
- Süvaveenid: (6) *v.cava inf.*, (7) *v.illiaca communis*, (8) *v.illiaca interna*, (9) *v. illiaca externa*, (10) vaagnaveenid- gonadaalne, laia ligamendi veenid ja teised, (11) *v.femoralis communis*, (13*) v. femoralis*, (14) *v. poplitea*, (15) sääreveenid (*tibialis ant, post*, *v. peroneal*, või (16) lihaseveenid- soleaalveenid, gastroknemiaalveenid ja teised.
- Perforeerivad veenid: (17) reie (18) sääre.

6.13. Varikoosi ravinäidustused

- valu, põletav tunne, raskustunne jalgades
- turse jala mistahes piirkonnas
- dermatiit - fokaalne, ulatuslik
- lipodermatoskleroos
- haavandumine - hetkel olemas või paranenud
- pindmine tromboflebiit
- väline veritsus
- välimus

6.14. Varikoosi ravi

Kirurgiline ravi on ablatiivne või restoratiivne. Enamus restoratiivsetest tehnikatest pole tänasel päeval enam kasutusel, kasutatakse vaid klapi plastikat, Palma protseduuri.

Väikesed kutaansed venektaasiad läbimõõduga alla 1 mm ei vaja operatiivset ravi, nende puhul kasutatakse skleroteraapiat. Kui nende põhjuseks on *v. saphenuse* puudulikkus kasutatakse radiosageduslikku energiat, endovenoosset laserit, skleroseerivat vahulahust. Telangiektaasiate puhul pole laserprotseduuridega saavutatud edu. Flebektoomia käigus eemaldatakse sooni läbimõõduga 4 mm ja enam.

6.14.1. Endovenoosne laser

Endovenoosse laseri kasutamisel destrueerivad laseri kiired vaskulaarse endoteeli. Seldingeri tehnikas kasutatakse pikka kateetrit, kogu varikoosi tüve ulatuses, kateeter jääb klapist distaalsemale, kontroll teostatakse UH all. Venoosse radiofrekventse ablatsiooni korral radiosageduse energia suunatakse otse veresoone seinale, see põhjustab proteiini denaturatsiooni, kollageenne kontraktsioon sulgeb koheselt soone. RF-kateeter on otseses kontaktis seinaga, erinevalt laserprotseduurist.

V. saphenus magna eemaldamine toimub lõikega kubemest ja põlve juurest. Retsidiivide hulk esineb 15-30% ravitud patsientidest. Vähendamaks postoperatiivset düskomforti, soovitatakse ablatsiooni protseduure laseriga või radiosagedusliku energiaga, kasutatud on ka elektrokauterisatsiooni veeniseinas ja klapil. Esimesel viiel aastal peale operatsiooni on ablatsiooni tulemused sama head kui konventsionaalsel kirurgial.

Süvaveeni refluks ei ole *v. saphenuse* ablatsiooni vastunäidustuseks.

Süvaveeni refluks võib kaduda kui pindmise veeni refluks on korrigeeritud.

6.14.2. Neovaskularisatsioon

Neovaskularisatsioon on kirurgiline VSM stripping. Uued veresooned kasvavad kubemesse 1-2 aastaga. Arvatakse, et neovaskularisatsioon põhjustab retsidiveeruvat varikoosi. Radiosagedusliku energia kasutamine ja laserprotseduuri järgselt ei teki kunagi neovaskularisatsiooni.

6.14.3. Minimaalselt invasiivsed tehnikad

Skleroteraapia

Skleroteraapia tüsistused:

- Hüperpigmentatsioon, 11-80%-l. Pigmentatsioon on tavaliselt ajutine
- Nahanekroos - skleroseeruva aine ekstravasatsioon
- Vasospasm, püsiv vasospasm viib haavandumisele
- Süsteemsed allergilised reaktsioonid (oksendamine, tahhükardia jne.)
- Migreen (oksendamine, nägemishäire)
- Superfitsiaalne tromboflebiit (see vähenes kontsentratsiooni alandamisega)
- Halb maitse suus
- Postskleroteraapia haavand

7. TÖÖ EESMÄRK

1. Võrrelda morfoloogiliselt, kasutades selleks uusimaid metoodikaid, varikoossete veenide seina muutuseid erinevates vanusegruppides mees- ja naispatsientidel
2. Uurida veeniseina tugevust kindlustavate ekstratsellulaarse maatriksi valkude (laminiin, kollageen I, II, IV) sisalduse muutusi varikoossete veenide kestades sõltuvalt patsiendi vanusest ja soost
3. Uurida adhesiooni molekulide ICAM-1, VCAM-1 esinemist varikoossete veenide kestades sõltuvalt patsiendi vanusest ja soost

8. EKSPERIMENTAALNE OSA

8.1. Materjal ja meetodid

Uurimismaterjal on kogutud 2006-2009. a Tartu Ülikooli Kliinikumi Kirurgiakliinikus. Biopsiad on võetud operatsiooni käigus 119 varikoossete veenidega patsiendilt. Patsiendid olid jaotatud gruppidesse vastavalt vanusele. Grupp I, nooremad kui 35 aastat (8 meespatsienti; 28 naispatsienti). Grupp II, vanuses 36-50 aastat (12 meespatsienti; 35 naispatsienti). Grupp III, vanemad kui 50 aastat (5 meespatsienti; 31 naispatsienti). Uuringuteks on olemas TÜ Inimuuringute Eetikakomitee luba**.** Kõik patsiendid olid informeeritud uuringust ja olid andnud uuringus osalemiseks kirjaliku nõusoleku.

8.2. Operatsiooni metoodika

Üld- või regionaalanesteesias teostatakse lõige kubeme piirkonda *fossa ovalis`esse*, kus avastatakse *vena saphena magna* selle suubumiskohal *v. femoralisesse* (Lisa 14.1., fotod 3, 4), ligeeritakse väikesed kõrvalharud - *v. epigastrica superficialis*, *v. iliaca circumflexa*, *v. pudenda superficialis*.

V. saphena magna ligeeritakse umbes 0,5 cm *v. femoralise* lähtekohast. *V. saphena magna* distaalses osas lõikega mediaalse päksi piirkonnas avastatakse *v. saphena magna* distaalne osa, mille distaalne ots ligeeritakse. Seejuures on oluline see lahti prepareerida *n. saphenusest*. Suunaga distaalselt proksimaalsemale viiakse *v. saphena magnasse* spetsiaalne fleboekstraktor (Lisa 14.1., fotod 5, 6), mis fikseeritakse veeni külge *fossa ovalises* ja seejärel eemaldatakse stripping meetodil *v. saphena magna* kogu ulatuses (Lisa 14.1., foto 7).

V. saphena magna eemaldamise käigus rebitud kõrvalharudest tekkiva verejooksu tõttu komprimeeritakse manuaalselt opereeritud piirkonda 5-10 minutit. Seejärel tehakse üksiklõiked operatsioonieelselt märgitud veenilaiendite kohtadele ja samuti stripping meetodil eemaldatakse need. Hemostaasi saavutamise järgselt haavad õmmeldakse kihiti ning jalg seotakse elastse sidemega kinni (Lisa 14.1., foto 8).

8.3. Histoloogia

Operatsiooni käigus uurimiseks võetud *v. saphena magna* biopsiad fikseeriti koheselt 10% formaliini lahuses. Proovid sisestati parafiini klassikalise metoodika järgi automaatliinil Tissue-Tek® VIP™ 5 Jr (Sakura, USA). Proovidest lõigati rotatsioonimikrotoomil Ergostar HM 200 (Microm, Germany) 4-µm paksused lõigud ülevaatepreparaatide valmistamiseks,

millised värviti hematoksüliin-eosiiniga. Elastsete kiudude väljatoomiseks värviti preparaate resortsiin-fuksiiniga, kollageensete kiudude ja fibroblastide määramiseks PAS-iga, sidekoe hindamiseks van Giesoni meetodil. Morfoloogilised muutused hinnati skaalaga 0 kuni 3 (0 – muutused puuduvad, 1 – nõrgad muutused, 2 – keskmised muutused, 3 – tugevad muutused).

8.4. Immunohistokeemia

Immunohistokeemilisteks uuringuteks lõigati 3-µm paksused lõigud, millised kinnitati SuperFrost klaasidele (Menzel-Gläser, Germany). Immunohistokeemiliselt määrati laminiini, kollageen I, II, IV, ICAM-1, VCAM-1 sisaldust varikoossete veenide kestades.

Laminiin, kollageen

Laminiini ja kollageen I, II, IV sisalduse määramiseks preparaadid deparafineeriti ja veetustati. Peroksüdaas blokeeriti 0,6% H_2O_2 (Fluka, France) metanoolis (Merck, Germany). Seejärel pesti lõike destilleeritud vees ja PBS-is (pH=7,4 Gibco, Invitrogen Corporation, USA) 10 minuti jooksul. Järgnevalt töödeldi lõike normaalse 1,5% kitse seerumiga (Gibco, Invitrogen Corporation, USA) 30 minuti jooksul toa temperatuuril ja inkubeeriti seejärel primaarse antikehaga: laminiin (DAKO, Denmark), kollagen I, II, IV (NeoMarkers, Fremont, CA, USA) lahjenduses 1:250 üleöö temperatuuril 4°C niiskes kambris. Järgmisel päeval pesti lõike PBS-is ja inkubeeriti universaalse sekundaarse antikehaga (VECTASTAIN ABC Universal Kit, Burlingame, USA) 30 minutit toa temperatuuril. Lõike pesti PBS-is ja töödeldi reaktsiooni visualiseerimiseks DAB-iga (Vector, USA) 10 minuti jooksul toa temperatuuril. Lõike pesti PBS puhvris, järelvärviti hematoksüliiniga, veetustati ning sulundati Eukitt`iga (Fluka, Switzerland). Laminiini ja kollagen I, II, IV sisaldust varikoossete veenide kestades hinnati skaalaga 0 kuni 3 (0 – reaktsioon puudub, 1 – nõrk reaktsioon, 2 – keskmine reaktsioon, 3 – tugev reaktsioon). Immunohistokeemilise uuringu negatiivne kontroll tehti primaarse antikehata.

ICAM-1, VCAM-1

ICAM-1, VCAM-1 määramiseks preparaadid deparafineeriti ja veetustati. Peroksüdaas blokeeriti 0,6% H_2O_2 (Fluka, France) metanoolis (Merck, Germany). Seejärel pesti lõike destilleeritud vees ja PBS-is (pH=7,5 Gibco, Invitrogen Corporation, USA) 10 minuti jooksul. Järgnevalt töödeldi lõike normaalse 1,5% kitse seerumiga (Gibco, Invitrogen Corporation, USA) 30 minuti jooksul toa temperatuuril ja inkubeeriti primaarse antikehaga ICAM-1, VCAM-1 (R&D Systems, USA, lahjendus 1:200) 45 minutit toa temperatuuril. Seejärel pesti

lõike PBS-is ja inkubeeriti kitsevastase IgG-ga 20 minutit. Järgnes pesu PBS-is, inkubeerimine universaalse sekundaarse antikehaga VECTASTAIN ABC Universal Kit (Burlingame, USA) 30 minutit toa temperatuuril. Lõike pesti uuesti PBS-is ja töödeldi reaktsiooni visualiseerimiseks Vector®NovaRED (Burlingame, USA) 5 minuti jooksul toa temperatuuril. Seejärel preparaadid pesti bidest vees, järelvärviti hematoksüliiniga, veetustati ning sulundati Eukitt`iga (Fluka, Switzerland). ICAM-1, VCAM-1 sisaldust varikoossete veenide kestades hinnati skaalaga 0 kuni 3 (0 – reaktsioon puudub, 1 – nõrk reaktsioon, 2 – keskmine reaktsioon, 3 – tugev reaktsioon). Immunohistokeemilise uuringu negatiivne kontroll tehti primaarse antikehata.

8.5. Patsientide küsitlus

Patsientidele koostatud küsimustikus märgiti ära patsiendi sugu, vanus, pärilikkus (kas varikoosi on esinenud emal, isal, vanavanematel). Eraldi lõigu moodustasid küsimused patsiendi töö iseloomu kohta – kas tegemist on seisva, istuva tööga või aktiivse liikumisega. Veel tuli patsientidel vastata küsimustele suitsetamise kohta ning varikoosi soodustava haiguse – diabeedi kohta.

9. TULEMUSED

9.1. Histoloogia

Varikoossete veenide seinad olid väljaveninud ning nende valendik normist laiem. Veenide kestade uurimisel selgus, et kestad olid patsientidel väga erineva paksusega, aga sellel erinevusel ei olnud soolist ega vanuselist seost. Ka ühel ja samal patsiendil erines *v. saphena magna* sooneseina paksus erinevates lõikudes. Intima oli reeglina õhuke ja sellele kestale oli iseloomulik vähene fibroblastide hulk. Endoteeli rakud ei olnud nähtavad paljudes meie poolt uuritud proovides (puudusid 17% proovides, kuid see ei olnud tekkinud mitte mehaanilise vigastuse tulemusena), mis viitab varikoosses veenis toimuvatele patoloogilistele muutustele. Selline endoteeliga katmata sisemine veresoone pind on potentsiaalne trombi tekkimise koht, sest sinna hakkavad kinnituma vere vormelemendid. Säilinud endoteeli rakud olid morfoloogiliselt normis, ainult ühel III grupi naispatsiendil olid endoteeli rakkudel ebatüüpiliselt kõrged ümmargused tuumad.

Intima-meedia piir uuritud varikoossetes veenides oli ebaselge ja raskesti jälgitav. Enamuses proovidest oli meedia intimast kuni neli korda paksem, kest sisaldas silelihasrakke, fibroblaste, peeni elastseid ning jämedaid kollageenseid kiude. Meedias olid nähtavad ka teda varustavad väikesekaliibrilised soonte sooned. Välimises adventitsiaalkestas prevaleerisid reeglina silelihasrakkude jämedamad kimbud. Suur hulk lihaskudet meedias viitab sellele, et tegemist on alakeha veenidega. Adventiitsia oli paksenenud sidekoe arvelt ning oli hästi varustatud soonte soontega. Kollageensed kiud moodustasid jämedaid igas suunas kulgevaid kimpe.

Resortsiin-fuksiin värvinguga hindasime elastsete kiudude esinemist varikoossete veenide kestades. Suuremat hulka jämedamaid elastseid kiude sisaldasid I grupi naispatsientide varikoossete veenide kestad (Joonis 1; Tabel 1). Kõige tihedamalt paiknesid elastsed kiud varikoossete veenide kestadest intimas ja meedias. 21 patsiendil (18,4%) olid varikoossetes veenides moodustunud elastseid membrane meenutavad katkendlikud struktuurid. Elastsed membraanid on omased lihaselist tüüpi arteritele, siiski keskmise suurusega veenides on elastsed membraanid mõningatel juhtudel eristatavad. Meie uuringus oli selliste elastsete membraanide paiknemise levinumaks kohaks intima-meedia piir, harvemini meedia-adventiitsia piir. Kõige rohkem oli elastseid membraane meenutavaid struktuure II grupi naispatsientide varikoossetes veenides (9 patsiendil), meestel seevastu esines neid ainult ühel I grupi patsiendil. Elastsete kiudude hulga vähenemist varikoossete veenide intimas vanuse tõustes võis täheldada selgelt naispatsientide osas, sama tendents oli märgatav ka

meespatsientide II ja III vanusegrupi vahel, kuid I vanusegrupis oli elastsete kiudude hulk madal (Tabel 1).

9.2. Immunohistokeemia

Laminiin

Laminiini sisaldust määrasime nais- ja meespatsientide varikoossete veenide kolmes kestas (Tabel 2). Naistel tõusis laminiini sisaldus III grupi meedias ja adventiitsias; tabel 2, joonis 2). Meestel oli naispatsientidega võrreldes samades vanuserühmades laminiini sisaldus intimas ja meedias madalam (välja arvatud meedias II grupi mees- ja naispatsientide vahel, tabel 2).

Kollageen I, II, IV

Varikoossete veenide kestades määrati sidekoe struktuurivalkude kollageen I (Joonis 3; Tabel 3), kollageen IV (Tabel 4) ning adventitsiaalkestas ka kollageen II sisaldust (Tabel 5). Kollageen I sisalduses ei ilmnenud olulisi erinevusi ei mees- ega naispatsientidel eri vanuserühmade vahel. Küll oli meespatsientidel kollageen I sisaldus madalam võrreldes vastavate naispatsientide vanuserühmadega, statistiliselt tõepärased erinevused olid kõikides kestades II ja III grupi nais – ja meespatsientide vahel (välja arvatud medias III grupi nais ja meespatsientide vahel, tabel 3). Kollageen IV sisalduses ilmnesid kõige suuremad rühmadevahelised erinevused intimas - naispatsientidel langes kollageen IV sisaldus III grupis, meespatsientidel oli aga kollageen IV sisaldus kõige madalam II grupis, samas meespatsientidel oli I ja III grupis kollageen IV sisaldus kõrgem võrrelduna samade vanusegruppidega naispatsientidega (Tabel 4). Meedias võis täheldada kollageen IV hulga tõusu naispatsientidel II ja III grupis (Tabel 4). Kollageen II sisaldus oli määratav ainult välimises, adventitsiaalkestas ning naispatsientidel selle struktuurivalgu sisaldus tõusis vanemates vanusgruppides (Tabel 5), meespatsientidel aga oli kollageen II sisaldus madalam II grupis võrrelduna nii I kui III vanusegrupiga. Teise vanusegrupi meespatsientide kollageen II sisaldus adventiitsias oli madalam ka võrrelduna II grupi naispatsientide andmetega (Tabel 5).

Adhesioonimolekulid VCAM-1 ja ICAM-1

VCAM-1 sisaldus naispatsientidel oli intimas madalaim teises vanusegrupis, meespatsientidel aga kolmandas vanusegrupis. Kolmanda vanusegrupi VCAM-1 sisaldus intimas oli madalam meespatsientidel võrrelduna sama vanusegrupiga naispatsientidega (Tabel 6). Meedias naispatsientidel VCAM-1 tase oli kõige kõrgem III vanusegrupis, meespatsientidel aga II

vanusegrupis. Meespatsientidel oli III grupis meedias VCAM-1 sisaldus madalam kui vastavas vanusegrupis naispatsientidel (Tabel 6). Adventiitsias oli VCAM-1 sisaldus kõrgem naispatsientidel III grupis, meespatsientidel aga I grupis ja langes tuntavalt III vanusegrupis. Ka oli meespatsientidel adventiitsias I grupis VCAM-1 sisaldus kõrgem ja III grupis madalam kui naispatsientidel samades vanusegruppides (Tabel 6).

ICAM-1 määramisel ilmnes, et intimas oli meespatsientidel tase kõige kõrgem I vanusegrupis võrreldes teiste vanusegruppidega (Tabel 7). Meedias oli ICAM-1 sisaldus naistel kõige madalam III grupis võrreldes teiste vanusegruppidega, meestel aga esimes grupis. Samas meespatsientidel oli III grupis ICAM-1 sisaldus meedias kõrgem kui III grupi naispatsientidel (Tabel 7). Adventiitsias oli ICAM-1 sisaldus kõrgem naispatsientidel II grupis võrrelduna ülejäänud vanusegruppidega (Tabel 7).

9.3. Patsientide küsitlus

Meie poolt kogutud küsitluste analüüs näitas, et enim haigestunuid meespatsiente oli teises vanusegrupis, naispatsientide arv jaotus võrdselt kõigi kolme vanusegrupi vahel (Tabel 8). Pärilikkuse arvestamisel selgus, et 34,5% patsientidest esines varikoos ka emal ning vaid 16,8% patsientidest esines varikoosi ka patsiendi isal (Tabel 8). Küsitluse järgi soodustasid varikoosi nii seisev töö kui ka pikaajaline istumine, kuid ka liikuva tööiseloomuga haigestunud patsientide hulk oli suur – 16% küsitletuist (Tabel 8). Meie andmete põhjal ei saa väita, et suitsetamine on varikoosi tekkimist soodustavaks faktoriks, kuna suitsetajaid oli väga vähe (Tabel 8). Samuti põdesid varikoosi haigestumisse soodustavat diabeeti ainult üks nais- ja üks meespatsient (Tabel 8).

10. ARUTELU

Kuigi varikoossete veenide uuringutega on tegeletud juba aastasadu, on selle haiguse tekkimises, kulus ja põhjustes veel praegugi palju vastamata küsimusi. Varikoos ei ole pelgalt kosmeetiline probleem, vaid kätkeb endast tõsisemat kliinilist probleemi, mis viitab juba kroonilisele venoossele puudulikkusele ja venoossele hüpertensioonile. Venoosne hüpertensioon omakorda viib suurele hulgale kliinilistele manifestatsioonidele nagu varikoossed veenid nahaalusi, retikulaarsed veenid, telangiektaasiad, turse, nahavärvi muutused ja naha haavandumised. Varikoosi diagnoosiga patsientide veresoonte morfoloogiliste muutuste ulatus ja tugevus sõltub patsiendi vanusest, soost, haiguse iseloomust ja komplikatsioonidest, eeskätt põletikulistest protsessidest (Eklöf jt., 2004; Kroeger jt., 2004). Operatsiooni tulemus sõltub suuresti sellest, kui kaugele on haigus arenenud ja kui tugevasti on kahjustunud veresooneseinad ja ümbritsevate kudede troofika.

Varikoos esineb enamasti *v. saphena magna* süsteemis ja see veen kuulub alajäseme pindmiste veenide hulka, millel puudub toestus. Kui verevoolule veenis tekivad takistused või kui on tegemist pärilikult nõrkade veeniseinadega, siis alajäsemete veenid laienevad muutudes lõpuks ebakorrapäraselt väänilisteks. Meie uuringu tulemustest selgus, et kõige rohkem patsiente kuulus CEAP 2 gruppi, mida iseloomustavad laienenud palpeeritavad subkutaansed veenid diameetriga rohkem kui 3 millimeetrit. Veenikestades toimuvaid ealisi muutusi, sealhulgas sklerootilisi, võib samuti pidada alajäsemeveenide laienemist ja veenide õhemaks muutumist soodustavateks teguriteks (Kroeger jt., 2004) ja see tendents oli jälgitav ka meie uuringus.

Varikoosi tekkepõhjusi on palju (Kroeger et a.,l 2004). Haigusel võib olla pärilik eelsoodumus (Fiebig jt., 2010), millele viitab ka meie küsimistiku osa, kus ilmnes varikoosi esinemine 1/3 patsientide emadel, samas isadel esines varikoosi vaid 16%. Ka meie uuringusse sattus vähem mees- kui naispatsiente, mis toetab väidet, et naissugu on varikoosi riskifaktoriks (Kroeger jt., 2004). Kuigi enamuse meie uuringu patsientidest (79%) moodustasid naised, siis peab ütlema, et neile on varikoossed veenid väga oluline kosmeetiline probleem, mis võib ka mõneti seletada naispatsientide nii suurt ülekaalu meie uuringus. Varikoosi kujunemist võib soodustada ka elukutsed, mis eeldavad kestvat staatilist asendit – pikaajalist seismist või istumist. Meie uuringus ilmnes seos staatilise kehaasendi ja varikoosi vahel kahes vanemas naispatsientide rühmas, eriti oli see märgatav seismist nõudvate ametite juures – II grupi 29 patsiendist 13 patsiendil ja III grupi 25 patsiendist 13

patsiendil elukutse nõudis kestvat seismist (Tabel 8). Kestva seismise korral eeldatakse, et järk-järgult nõrgenevad veeniseina elastsete kiudude seosed (Wali & Eid 2002).

Elastiin ja kollageen on kiulised struktuurivalgud, mis tagavad veresoontele vastupidavuse ja elastsuse (Wali & Eid 2002). Nagu võib järeldada meie poolt tehtud uuringust, varikoossete veenide kestades paiknevate erinevat tüüpi kollageenide sisaldus muutub, võrreldes tervete veenidega. Kollageen I sisalduses veeniseina kestades väga suuri muutusi vanusegruppide vahel ei esinenud, seda nii mees- kui naispatsentide osas. Küll oli meespatsientidel märgata madalamat kollageen I sisaldust veeniseina kestades võrreldes vastavate naispatsientide rühmadega, eeskätt II ja III gruppide vahel (Tabel 3). Meie tulemuste alusel võib oletada, et varikoosi korral kollageen I sisaldus langeb eriti veenide meedias ja adventiitsias, millele viitab ka kõrgem kollageen I sisaldus nimetatud kestades tervetel veenidel (otsustades kahe vanemaealise meesterahva väliselt normaalsete veenide uurimisel, mis antud töö tulemusteosas ei kajastu). Teiste uurijate tulemused on kollageen I sisalduse osas varikoossetes veenides vastuolulised. Nii on Haviarova kaasautoritega (2008) leidnud, et kollageen I on vähem varikoossetes veenides ja rohkem tervetes veenides (seda eriti võrrelduna kollageen III sisaldusega). Ka Andreotti kaasautoritega (1978) ja Psafla ja Melhuish (1989) on näidanud kollageeni sisalduse langust varikoossetes veenides. Samas Sansilvestri-Morel kaasautoritega (2007) on näidanud kollageen I hulga tõusu varikoossetes veenides. Ka Rose ja Ahmed (1986) ning Maurel kaasautoritega (1990) on näidanud kollageeni tõusu varikoossetes veenides. Janowski kaasautoritega (2007) on näidanud korrelatsiooni intimas ja meedias kollageensete kiudude hulga suurenemise ja varikoosi raskusastme vahel. Kollageen II on põhiliselt kõhrkudedes esinev kollageeni vorm ja seda on veenide seinas vähe uuritud. Meie uuringus oli kollageen II määratav ainult veenide välimises, adventitsiaalkestas. Kollageen II sisaldus suurenes II ja III grupi naispatsientidel ja meestel III grupis võrreldes I grupiga, kuid meespatsientide II grupis oli kollageen II tase madal. Tundub, et kollageen II taseme muutused varikoossete veenide seinas on vastupidised kollageen I-le, vanemaealistel patsientidel on tase kõrgem (sellele viitab ka uuring tervetel veenidel kahel vanemaealisel meesterahval). Fibrillaarsete kollageenide I ja II muutused ilmselt peegeldavad varikoosile iseloomulikke ekstratsellulaarmaatriksi nihkeid, mis viivad veeniseina struktuuri nõrgenemisele. Samas need muutused on varieeruvad patsientide gruppide vahel. Nii võis täheldada kollageen I suhteliselt kõrgemat taset naispatsientide III grupi adventiitsias võrreldes I grupiga (Tabel 3), mida meespatsientide osas nii selgelt ei ilmenenud. Kõrvuti kollageen I ja II tõusuga adventitsiaalkestas toimus märgatav elastsete kiudude muutus – need kiud olid muutunud katkendlikeks, peenemateks ning nende paigutus

oli muutunud ebakorrapärasemaks. Elastsete kiudude hindamisel intimas ilmnes naispatsientidel nende kiudude hulga langus vanemates eagruppides, meespatsientidel aga oli elastsete kiudude hulk madal kõige vanemas ja üllatuslikult ka kõige nooremas vanusgrupis (Tabel 1). Elastiini vähenemist varikoossetes veenides kirjeldas ka Andreotti kaasautoritega (1978) ja Elsharawy kaasautoritega (2007), Jeanneret kaasautoritega (2007) leidis elastiini hulga languse adventiitsia. Sansilvestri-Morel kaasautoritega (2007) kirjeldas elastsete kiudude remodelleerumist ja fragmenteerumist varikoossetes veenides, kuid täheldasid siiski kvantitatiivsel analüüsil elastsete kiudude hulga suurenemist. Samas Haviarova kaasautoritega (1999) ei leidnud vahet elastiini sisalduses variokoossete ja tervete veenide vahel. Meie uuringus noorematel naispatsientidel olid intima-meedia piiril elastsed kiud selgemalt grupeerunud ning moodustasid kohati katkendlikke elastseid membraane, mida vanemate naispatsientide grupis ei ilmnenud. Sisemise elastse membraani õhenemist ja fragmenteerumist on varikoossetes veenides täheldanud ka Elsharawy kaasautoritega (2007) ning Jankowski kaasautoritega (2007). Ilmselt on just üheks oluliseks põhjuseks varikoosi tekkel elastsete kiudude süsteemis toimuvad muutused – elastsete kiudude ruumilise paigutuse ümberehitumine ja nende hulga vähenemine (koos muutustega silelihasrakkudes) viib veeniseina struktuuri nõrgenemiseni, elastsuse kaotuseni ja veenide laienemiseni (Bujan jt., 2003). Veelgi laiemalt ekstratsellulaarse maatriksi muutusi hinnates oletatakse, et ebanormaalne kollageeni/elastiini suhe ja korrapärase kollageensete/elastsete kiudude võrgustiku kadumine on üheks põhjuseks, mis viib varikoosi tekkele (Wali & Eid, 2002).

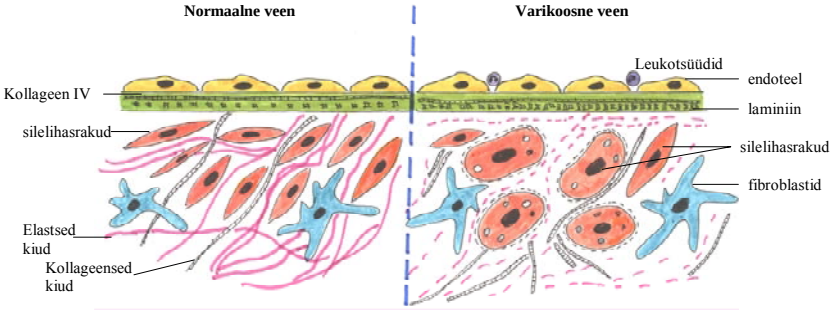
Teised töös uuritud ektratsellulaarse maatriksi valgud kollageen IV ja laminiin on peamiselt basaalmembraanide/basaalkihtide struktuurikomponentideks. Kollageen IV esinemises varikoossetes veenides ilmnes soolisi iseärasusi – naispatsientidel oli kollageen IV tase madalam võrreldes sama vanusegrupi meespatsientidega (Tabel 4). Kui naispatsientidel oli tase madalam 1. ja 3. grupis (intimas ja meedias), siis meespatsientidel oli tase just kõrgem 3. grupis. Laminiini esinemisel oli pilt paljuski vastupidine, seda eriti intima osas, kus meespatsientidel laminiini tase oli kõigis vanusegruppides madalam võrreldes naispatsientide näitajatega (Tabel 2). Laminiini taseme langus ilmnes ka "normveenidega" võrreldes (kahe eakama meesterahva väliselt tervete veenide laminiinisisaldus hindamise alusel, mis ei kajastu antud töö tulemuste osas). Meedias ja adventiitsias naispatsientidel laminiini tase tõusis kõige vanemas, 3. grupis, mis ühtib Aunapuu ja Arend (2005) uuringuga, kus näidati laminiini suurenemist variokoossetes veenides just vanemaealiste patsientide rühmas. Laminiini hulga suurenemist varikoossetes veenides on leidnud ka Sansilvestri-Morel kaasautoritega (2007). Kõrgemat kollageen IV ja laminiini taset varikoossetes veenides on võrreldes normaalsete

veenidega näidanud Kirsch kaasautoritega (2000). Samas vajaksid uurimist laminiini erinevad ahelad, kuna nn. üldlaminiini määramine veeniseinas ei anna ülevaadet selle ekstratsellulaarse maatriksi valgu võimalikest isovormidest ja nende paiknemisest varikoossete veenide kestades (kokku eristatakse vähemalt 15 laminiini varianti, mis koosnevad erinevatest α-, β- ja γ-ahelatest, Scheele jt., 2007). Hallmann kaasautoritega (2005) on näidanud, et laminiini isovormid ekspresseeruvad veresoonte seinas erinevalt ja nende ülesreguleerimine põletiku korral on erinev.

Veeniseina põletikulise protsessi markeritena sai antud töös immunohistokeemiliselt määratud adhesioonimolekulide ICAM-1 ja VCAM-1 esinemist. ICAM-1 ekspresseerumist on näidatud varikoossete veenide intima endoteelis ja ka soonte soonte endoteelis nii meedias kui adventiitsias (Takase jt., 2000). Crook kaasautoritega (2000) on näidanud, et ICAM-1 ja VCAM-1 esineb üleekspressiooni safeenveenide endoteelis tsütokiinide stimulatsioonil. Meie uuringus olid nii ICAM-1 kui VCAM-1 määratavad varikoossetes veenides kõikides kestades, kuid nende esinemises oli ealisi ja soolisi erinevusi. ICAM-1 sisaldus oli nii mees- kui naispatsientidel intimas madalam kõige vanemas, 3. grupis. Sama tendents oli jälgitav ka teiste naispatsientide gruppide (veidi vähem meespatsientide gruppide) puhul – ICAM-1 langus on seostatav kõrgeneva patsiendi vanusega (Tabel 7). Sarnane langus ilmnes ka VCAM-1 tasemes meespatsientidel kõige vanemas, 3. eagrupis (Tabel 6), samas 3. grupi naispatsientide osas võis pigem jälgida VCAM-1 taseme tõusu. Üldiselt VCAM-1 osas olid 3. grupis kõigis veeniseina kestades naispatsientide näitajad kõrgemad meespatsientide omadest (Tabel 6). ICAM-1 ja VCAM-1 erinevaid tasemeid on leitud ka in vivo eksperimentide korral venoosse tromboosi mudelil, kus näidati just VCAM-1 tõusu, aga ICAM-1 tase jäi muutumatuks (Quarmby jt., 1999). ICAM-1 ja VCAM-1 suurenenud ekspressioon on endoteelirakkude kahjustuse tulemus, sest kahjustatud piirkonnas tõuseb leukotsüütide kinnitumine kahjustunud veresoone seinale järgneva ekstravasatsiooniga (Labarrere jt., 2000; Weyl jt., 1996). Põletikulise protsessi kujunemist varikoosete veenide seinas kinnitavad ka Sayer ja Smith (2004), kes on näidanud monotsüütide/makrofaagide hulga suurenemist varikoossete veenide seinas. Leitud on ka nuumrakkude hulga suurenemist varikoossete veenide seinas (Yamada jt., 1996). Nuumrakud omakorda mõjutavad põletikureaktsiooni kujunemist vabastades mitmeid vasoaktiivseid aineid ja on näidatud, et nuumrakud on ka ICAM-1 ja VCAM-1 ekspressiooni regulaatorid (Meng jt., 1995). Samamoodi ka makrofaagid-monotsüüdid võivad võimendada endoteeli adhesioonimolekulide ekspressiooni (Chester jt., 1998). Põletikuliste rakkude poolt vabastatavd proinflamatoorsed tsütokiinid ja maatriksi metalloproteinaasid ilmselt mängivad kriitilist rolli veeniseina struktuuri

ümberehitamisel ja põhjustavd silelihasrakkude fenotüübi muutumist. Varikoossete veenide silelihasrakud on leitud olevat desorganiseerunud ja dediferentseerunud kontraktiilselt fenotüübilt proliferatiivsele (Lim & Davies, 2009). Lisaks peetakse üheks varikoosi kujunemise põhjuseks ka meedia silelihasrakkude apoptoosi regulatsioonihäireid (Ducase jt., 2007; Urbanek jt., 2004).

Ilmselt on varikoosi esmaseks tekkepõhjuseks muutused veeni seinas, mitte aga veeniklappides. Seda kinnitavad ka uurimused, kus ei leitud erinevusi varikoossete veenide seina ehituses klapipuudulikkuse esinemisel või mitteesinemisel (Elsharawy jt., 2007) Klapimuutused on tõenäoliselt enamasti sekundaarsed tingituna veenide laienemisest (Golledge & Quigeley, 2003) ja klapipuudulikkus omakorda viib verevoolu häiretele ja staasile. Viimane aga omakorda aktiveerib endoteeli ekspresseerima adhesioonimolekule järgneva veeniseina leukotsütaarse infiltratsiooniga. Põletikurakkude poolt toodetud maatriksi metalloproteinaasid põhjustavad kollageensete ja elastsete kiudude ümberehituse ning nii silelihasrakkude korrapärase paigutuse kadumise kui ka kontraktiilse fenotüübi asendumise sekretoorsega. Kõik see viib veeniseina elastsuse vähenemisele ja lõpuks varikoosile iseloomulikule veenide laienemisele. Varikoosi patogeeneetilisi mehhanisme eeskätt antud töös uuritud aspektide osas on püütud summeerida skeemil 1.



Skeem 1. Normaalse ja varikoosse veeni kestad

11. KOKKUVÕTE

Varikoosi haigestumise põhjuste väljaselgitamisega ja haiguse tekkimist soodustavate faktorite uurimisega on tegelenud paljud arstid ja teadlased, ja ikkagi ei ole praeguseks väljaselgitatud nn „võtmefaktorid", mis võimaldaksid varikoosi haigestumist ennetada. arikoos ei ole pelgalt kosmeetiline probleem, vaid kätkeb vahel endast tõsisemat kliinilist probleemi, mis viitab juba kroonilisele venoossele puudulikkusele ja venoossele hüpertensioonile.

Käesoleva dissertatsiooni eksperimentaalses osas teostati operatsioonil eemaldatud varikoossete veenide võrdlevaid morfoloogilisi uuringuid mees- ja naispatsientidel. Patsiendid olid jaotatud vastavalt vanusele kolme gruppi: alla 35 aastased, 35-50 aastased ja üle 50 aastased. Histoloogiliste uuringute tulemusena selgus, et varikoosse veeniseina paksus ei ole sõltuvuses patsiendi vanusest ega soost. Veresoonte seinas paiknevate elastsete kiudude võrgustik varikoossetes veenides oli muutunud fragmenteeritumaks, samas moodustasid elastsed kiud katkendlikke elastseid membraane, rohem intima-meedia piiril, mis väljendus selgemalt naispatsientidel. Immunohistoloogilistes uuringutes määrati erinevate intertsellulaarse maatriksi proteiinide (laminiin, kollageen I, II, IV) sisaldust varikoossete veenide kestades. Laminiini sisaldus veeniseina kestades oli kõrgem vanemaealistel naispatsientidel, meespatsientidel oli kõikides vanusegruppides laminiini sisaldus madalam kui naispatsientidel. Kollageen I sisalduse hindamisel ilmnenes, et meespatsientidel oli kollageen I sisaldus madalam võrreldes vastavate naispatsientide vanuserühmadega. Kollageen IV sisalduses ilmnesid kõige suuremad rühmadevahelised erinevused intimas - naispatsientidel langes kollageen IV sisaldus 3. grupis, meespatsientidel oli aga kollageen IV sisaldus kõige madalam 2. grupis. Kollageen II sisaldus oli määratav ainult välimises, adventitsiaalkestas ning naispatsientidel tõusis selle struktuurivalgu sisaldus vanemates vanusgruppides, meespatsientidel aga oli kollageen II sisaldus madalam 2. grupis. Adhesioonimolekulide hindamisel ilmnes, et ICAM-1 ja VCAM-1 tase langes meespatsientidel 3. vanusegrupis, naispatsientidel aga ICAM-1 sisaldus langes ja VCAM-1 tõusis 3. vanusegrupis.

Varikoossete veenide morfoloogilised uuringud kinnitavad, et veeniseina muutused on väga varieeruvad ning esineb nii soolisi kui vanuselisi erinevusi uuritud intertsellulaarmaatriksi valkude ja adhesioonimolekulide sisalduses. Küll on varikoossetele veenidele iseloomulik elastsete kiudude võrgustiku korrapärase ehituse kadumine ja fragmenteerumine, mis ilmselt viibki varikoosile iseloomulikule veenide laienemisele.

12. SUMMARY

Many doctors and researchers have studied the causes of varicosis and factors contributing to its development. However, the key factors for preventing the development of varicosis are still unclear. Varicosis is not merely a cosmetic problem but constitutes a serious clinical issue indicating the presence of chronic venous insufficiency and venous hypertension.

The experimental part of the dissertation included comparative morphological investigations of varicose veins removed from male and female patients. The patients were distributed to three age groups: aged below 35 years, aged 35-50, and aged over 50. As a result of histological investigations it was found that the thickness of varicose vein walls was not dependent on the age or gender of the patients. The network of elastic fibres in varicose vein walls had become more fragmented, while elastic fibres formed fragmented elastic membranes, more on the border of intima-media, which was more clearly expressed in female patients. Immunohistological investigations were used to determine the content of different inter-cellular matrix proteins (laminin, collagen I, II, IV) in varicose vein wall layers. Laminin content in vein wall layers was higher in older female patients. In male patients in all age groups the laminin content was lower than in female patients. Determination of collagen I content revealed that male patients had a lower collagen I content as compared to the corresponding age groups of female patients. In the case of collagen IV, the highest intra-group differences were in the intima – in female patients collagen IV content was lowest in the third group while in male patients collagen IV was lowest in the second group. Collagen II content could be determined only in the outermost, adventitial layer, and in female patients the content of this structural protein increased in the older age groups, while in male patients collagen II content was lowest in the second group. In the case of adhesion molecules, it was found that ICAM-1 and VCAM-1 level decreased in male patients in the third age group, while in female patients ICAM-1 content decreased and VCAM-1 content increased in the third age group.

Morphological investigations of varicose veins confirm that changes in the vein wall are highly variable and both gender and age-related differences occur in the content of inter-cellular matrix proteins and adhesion molecules. However, varicose veins are characterised by the fragmentation and disappearance of the elastic fibre network architecture, which apparently leads to the development of enlarged veins typical of varicosis.

13. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Allegra C., Antignani P.L., Bergan J.J., Carpentier P.H., Coleridge-Smith P., Cornu-Thenard A. et al. (2003) The „C" of CEAP:Suggested definitions and refinements: An International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg*. **37**, 129-131.
2. Andreotti L., Cammelli D., Guarnieri M., Serantoni C. (1978) Collagen, elastin and sugar content in primary varicose veins. *Ric Clin Lab*. **8**, 273-285.
3. Aunapuu M., Arend, A. (2005) Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins. *VASA*. **34**, 170-175.
4. Aunapuu M., Arend A. (2009) Varicose Veins, In: *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*, (Lang F., eds.), pp. 2170-2171. Springer, Germany.
5. Arnoldi C.C. (1965) Venous pressures in the leg of healthy human subjects at rest and during muscular exercise in the nearly erect position. *Acta Chir Scand*. **130**, 520-534.
6. Ballard J.L., Bergan J.J. (2000) Chronic Venous Insufficience, In: *Diagnosis and Treatment*. Springer-Verlag, London Berlin Heidelberg.
7. Bergan J.J., Weiss R.A., Goldman M.P. (2000) Extensive tissue necrosis following high-concentration sclerotherapy for varicose veins. *Derm Surg*. **26**, 535-542.
8. Blalock A. (1929) Oxygen content of blood in patients with varicose veins. *Arch Surg*. **19**, 898-904.
9. Braverman I.M. (1997) The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation*. **4**, 329-340.
10. Brewer A.C. (1950) Arteriovenous shunts. *Br Med J*. **2**, 270.
11. Browse N.L., Burnand K.G. (1982) The cause of venous ulceration. *Lancet*. **1998**, 243-245.
12. Bujan J., Gimeno M.J., Jimenez J.A., Kielty C.M., Mecham R.P., Bellon J.M. (2003) Expression of elastic components in healthy and varicose veins. *World J Surg*. **27**, 901-905.
13. Caggiatti A. (1999) Fascial relationships of the long saphenous vein. *Circulation*. **100**, 2547-2549.
14. Caggiatti A. (2001) Fascial relationships of the short saphenous vein. *J Vasc Surg*. **34**, 241-246.
15. Caggiati A., Luccichenti G., Pavone P. (2000) Three-dimensional phlebography of the saphenous venous system. *Circulation*. **102**, E33-35.

16. Caggiatti A., Bergan J.J. (2002) The saphenous vein: Derivation of its name and its relevant anatomy. *J Vasc Surg*. **35**, 172-175.
17. Caggiatti A., Bertocchi P. (2001) Regarding „fact and fiction surrounding the discovery of the venous valves". *J Vasc Surg*. **33**, 1317.
18. Chello M., Mastroroberto P., Frati G., Patti G., D'Ambrosio A., Di Sciascio G., Covino E. (2003) Pressure distension stimulates the expression of endothelial adhesion molecules in the human saphenous vein graft. *Ann Thorac Surg***. 76**, 453-458.
19. Chester A.H., Morrison K.J., Yacoub M.H. (1998) Expression of vascular adhesion molecules in saphenous vein coronary bypass grafts. *Ann Thorac Surg*. **65**, 1685–1689.
20. Coleridge Smith P.D. (2001) Microcirculation disorders in venous leg ulcer. Microcirculation in CVI. *Microcirculation*. 1-10.
21. Crook M.F., Newby A.C., Southgate K.M. (2000) Expression of intercellular adhesion molecules in human saphenous veins: effects of inflammatory cytokines and neointima formation in culture. *Atherosclerosis*. **150**, 33-41.
22. Dodd H., Cockett F. (1956) *The pathology and surgery if the veins of the lower limb*. London: E. ans S. Livingstone. 28-64.
23. Ducasse E., Giannakakis K., Speziale F., Midy D., Sbarigia E., Baste J.C., Faraggiana T. (2008) Association of primary varicose veins with dysregulated vein wall apoptosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **35**, 224-9.
24. Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J., Carpentier P., Gloviczki P., Kistner R.L. (2004) American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statesment. *J Vasc Surg*. **40**, 1248-1252.
25. Elsharawy M.A., Naim M.M., Abdelmaguid E.M., Al-Mulhim A.A. (2007) Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 6: 219-224.
26. Evans C.J., Lee A.J., Rucley C.V., Fowkes F.G.R. (1999) How common in venous disease in the population? In: *Venous Disease* (Rucley C.V., Fowkes F.G.R., Bradbury A. W. eds), p. 79. London, Springer.
27. Fiebig A., Krusche P., Wolf A., Krawczak M., Timm B., Nikolaus S, Frings N., Schreiber S. (2010) Heritability of chronic venous disease. *Hum Genet*.
28. Gardner E., O`Rahilly R. (1986) Anatomy, a regional study of human structure. 5e. Philadelphia: W.B. Saunders. 190-196.

29. Golledge J., Quigley F.G. (2003) Pathogenesis of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **25**, 319-24
30. Hallmann R., Horn N., Selg M., Wendler O., Pausch F., Sorokin L.M. (2005) Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev*. **85**, 979-1000.
31. Henry M., Corless C. (1989) The incidence of varicose veins in Ireland. *Phlebology*. **4**, 133.
32. Hollinshead W.H. (1969) *Anatomy for surgeons*. Pp. 617-631, 754-758, 803-807. Harper and Row Publishers.
33. Homans J. (1917) The etiology and treatment of varicose ulcer of the leg. *Surg Gynecol Obstet*. **24**, 300-311.
34. Hoshino S., Satokawa H., Ono T., Igari T. (1992) *Surgical treatment for varicose veins of the legs using intraoperative angioscopy*. Phlebologie 92. John Libbey Eurotext, Paris. 1083-1085.
35. Janowski K., Sopinski M., Topol M. (2007) Changes in the wall of the great saphenous vein at consecutive stages in patients suffering from chronic vein disease of the lower limbs. *Folia Morphol*. **66**: 185-189.
36. Jeanneret C., Jäger K.A., Zaugg C.E., Hoffmann U. Venous reflux and venous distensibility in varicose and healthy veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **34**, 236-242.
37. Kirsch D., Schreiber J., Dienes H.P., Bottger T., Junginger T. (1999) Alterations of the extracellular matrix of venous walls in varicous veins. *VASA*. 28, 95-99.
38. Kroeger K., Ose C., Rudofsky G., Roesener J., Hirche H. (2004) Risk factors for varicose veins. *Int Angiol*. **23**, 29-34.
39. Labarrere C.A., Nelson D.R., Miller S.J., Nieto J.M., Conner J.A., Pitts D.E., Kirlin P.C., Halbrook H.G. (2000) Value of Serum-Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 for the Noninvasive Risk Assessment of Transplant Coronary Artery Disease, Posttransplant Ischemic Events, and Cardiac Graft Failure. *Circulation*. **102,** 1549-1555.
40. Lim C.S., Davies A.H. (2009) Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. **96**, 1231-42.
41. Luizy F., Franceschi C., Franco G. (1986) A method of venous study by real time ultrasonography associated with directional and continous Doppler ultrasonography. *Ann Med Interne*. **137**, 484-487.
42. Lurie F., Kistner R.L., Eklof B., Kessler D. (2003) Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: A new concept. *J Vasc Surg*. **38**, 955-961.

43. Maurel E., Azema C., Deloly J., Bouissou H. (1990) Collagen of the normal and varicose human saphenous vein: a biochemical study. *Clin Chim Acta*. **193**, 27-37.
44. McCausland A.M. (1939) Varicose veins in pregnancy. *Cal West Med*. **50**, 258.
45. Meng H., Tonnesen M.G., Marchese M.J., Clark R.A., Bahou W.F., Gruber B.L. (1995) Mast cells are potent regulators of endothelial cell adhesion molecule ICAM-1 and VCAM-1 expression. *J Cell Physiol*. **165**, 40–53.
46. Pappas P.J., DeFouw D.O., Venezio L.M., Gorti R., Padberg F.T., Silva M.B. (1997) Morphometric assessment of the dermal microcirculation on patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. **26**, 784-795.
47. Partsch H., Rabe E., Stemmer R. (2002) *Compression therapy of the extremities*. Editions Phlebologiques Francais, Paris.
48. Piulachs P., Vidal Baraquer F. (1953) Pathogenic study of varicose veins. *Angiology*. **4**, 59-100.
49. Psaila J.V., Melhuish J. (1989) Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins. *Br J Surg*. **76**, 37-40.
50. Ricci S., Georgiev M., Goldman M.P. (1995) *Ambulatory phlebectomy*. Mosby Press, St Louis.
51. Rose S.S., Ahmed A. (1986) Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg*. **27**: 534-543.
52. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Jaisson S., Fabiani J.N., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M. (2002) 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*. **106**, 479-483.
53. Sansilvestri-Morel P., Fioretti F., Rupin A., Senni K., Fabiani J.N., Godeau G., Verbeuren T.J. (2007) Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? *Clin Sci* (Lond). **112**, 229-39.
54. Scheele S., Nyström A., Durbeej M., Talts J.F., Ekblom M., Ekblom P. (2007) Laminin isoforms in development and disease. *J Mol Med*. **85**, 825-836.
55. Schmid-Schönbein G.W., Takase S., Bergan J.J. (2001) New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology*. **52**, Suppl 1: S27-34.
56. Scultetus A.H., Villavicencio J.L., Rich N.M. (2001) Facts and fiction surrounding the discovery of the venous valves. *J Vasc Surg*. **33**, 435-441.

57. Szendro G., Nicolaides A.N., Zukowski A.J., Christopoulos D., Malouf G.M., Christodolou C., Myers K. (1986) Duplex scanning in the assessment of deep venous incompetence. *J Vasc Surg*. **4**, 237-242.
58. Takase S., Schmid-Schönbein G., Bergan J.J. (1999) Leukocyte activation in patients with venous insufficiency. *J Vasc Surg*. **30**, 148-156.
59. Takase S., Lerond L., Bergan J.J., Schmid-Schönbein G.W. (2000) The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation*. **7**, 41-52.
60. Takase S., Pascarella L., Lerond L., Bergan J.J., Schmid-Schönberg G.W. (2004) Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **28**, 484-493.
61. Urbanek T., Skop B., Wiaderkiewicz R., Wilczok T., Ziaja K., Lebda-Wyborny T., Pawlicki K. (2004) Smooth muscle cell apoptosis in primary varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **28**, 600-11.
62. Uhl J.F., Verdeille S., Martin-Bouyer Y. (2003) Three- dimensional spiral CT venography for the pre-operative assessment of varicose patients. *VASA*. **32**, 91-94.
63. Wali M.A., Eid R.A. (2002) Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins. *Int Angiol*. 2**1**, 337-343.
64. White J.V., Katz M.L., Cisek P., Kreithen J. (1996) Venous outflow of the leg: Anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. *J Vasc Surg*. **24**, 819-824.
65. Wilkerson L.S., Bunker C., Edward J.C.W., Scurr J.H., Coleridge Smith P.D. (1993) Leukocytes, their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg*. **27**, 669-675.
66. Weyl A., Vanscheidt W., Weiss J.M., Peschen M., Schopf E., Simon J. (1996) Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin their ligands VLA-4 and LFA-1 in chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. **34**, 418-423.
67. Yamada T., Tomita S., Mori M., Sasatomi E., Suenaga E., Itoh T. (1996) Increased mast cell infiltration in varicose veins ofthe lower limbs: a possible role in the development of varices. *Surgery*. **119**, 494–497.
68. Yamaki T., Nozaki M., Sasaki K. (2002) Alternative greater saphenous vein sparing surgery: Valvuloplasty combined with axial transposition of a competent tributary vein for the treatment of primary valvular incompetence, 18-month follow-up. *Dermatol Surg*. **28**, 162-167.
69. Zbrodowski A., Gumener R., Gajisin S., Montandon D., Bednarkiewicz M. (1995) Blood supply of subcutaneous tissue in the leg and its clinical application. *Clin Anat*. **8**, 202-207.

14. TÄNUAVALDUSED

Töö on valminud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna anatoomia instituudis histoloogia töögrupis ajavahemikul 2009 kuni 2010.a. Teadustööd finantseeriti ETF grantidest 7147, 7301 ning sihtfinantseeritavast teemast 0182688s05.

Tahan tänada oma juhendajaid dotsent Marina Aunapuud ja professor Andres Arendit võimaluse eest tegeleda huvitava uuringuga ning abi ja igakülgse toetuse eest. Tänan laborant Niina Puusaag`i abi ja õpetamise eest histoloogia laboratooriumis. Tänan arstiteaduskonna dekanaadi töötajaid Leida Rõivassepa, Kerli Valsi ja Tuuli Ruusi mõistva suhtumise ja abi eest. Tänan oma perekonda, eriti abikaasa Nevet, kes olid toeks ja abiks magistritöö tegemisel.

15. LISAD

14.1. Operatsiooni metoodika

Fig. 1

Fig.2. Ettevalmistus operatsiooniks. Varikoossete veenide märkimine markeriga patsiendi jalale püsti (Fig. 1) ja pikali (Fig. 2) asendis

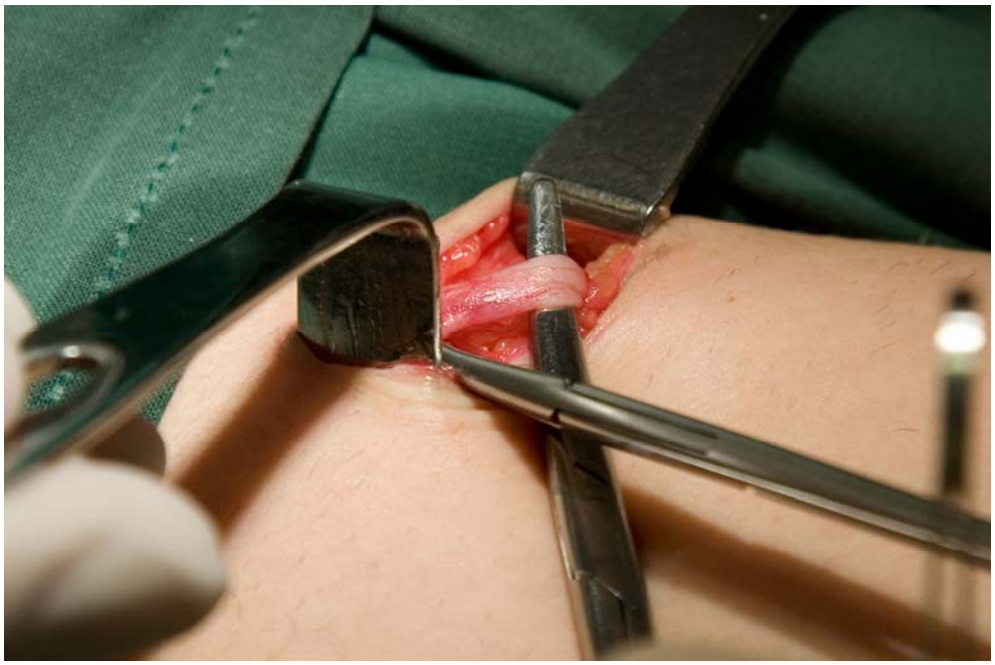


Fig. 3.

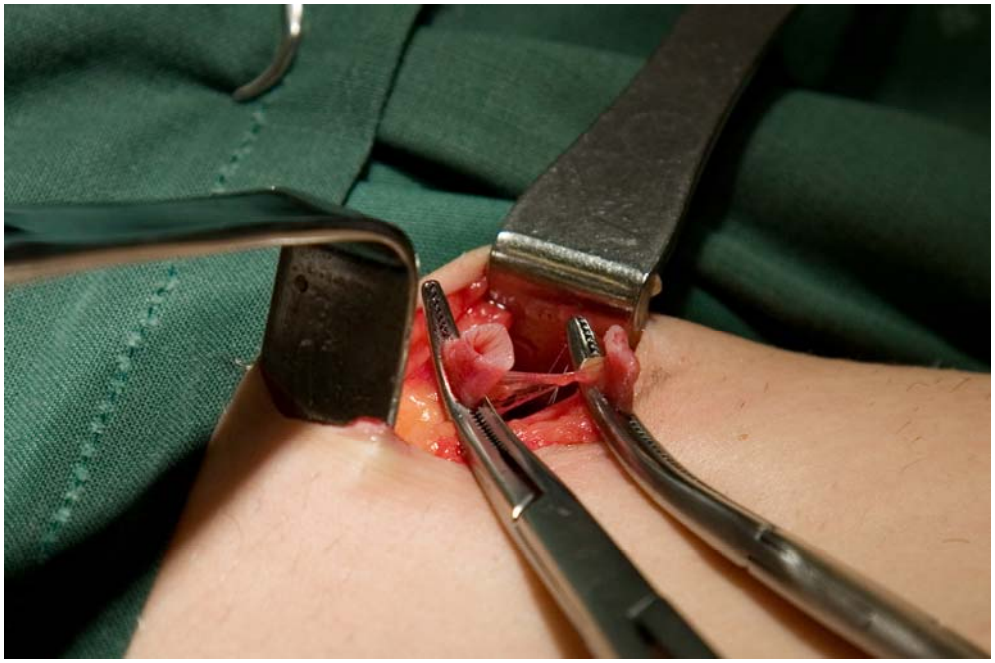


Fig. 4. *v. saphena magna* avastamine selle suubumiskohal *v. femoralisesse* (Fig. 3) ja selle läbimine (Fig. 4)

Fig. 5. *v.saphena magna* eemaldamiseks kasutatakse fleboekstraktorit

Fig. 6. *v. saphena magna* eemaldamine fleboekstraktoriga ja hemostaatiline komprimeerimine

Fig. 7. Veenilaiendite eemaldamine stripping meetodil

Fig. 8. Operatsiooni lõpetamisel seotakse patsiendi jalg elastse sidemega jääkverejooksu vältimiseks

14.2. Immunohistokeemiliste uuringute tabelid

Tabel 1. Elastsete kiudude hulk varikoossete veenide kestades erineva vanusega mees- ja naispatsientidel

Grupp	*Intima*	
	Naised	Mehed
<35	2.16±0.18a;b;c	0.91±0.16c;e
36-50	1.46±0.15a;d	2.82±0.24e;f;d
>50	1.36±0.10b	1.00±0.06f

Andmed: keskmised±standardviga.
Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 2. Laminiini sisaldus varikoossete veenide kestades määratuna immunohistokeemilisel meetodil

Grupp	*Intima*		*Media*		*Adventitia*	
	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed
<35	1.22±0.31a	0.61±0.30a	0.75±0.22d	0.89±0.25	1.45±0.30	1.49±0.31
36-50	1.35±0.20b	0.96±0.34b	0.88±0.16	0.72±0.17	1.20±0.12f	1.32±0.31
>50	1.32±0.31c	0.65±0.18c	1.19±0.23d;e	0.40±0.11e	1.78±0.27f	1.60±0.29

Andmed: keskmised±standardviga. Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 3. Kollageen I sisaldus varikoossete veenide kestades määratuna immunohistokeemilisel meetodil

Grupp	*Intima*		*Media*		*Adventitia*	
	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed
<35	1.00±0.58	0.13±0.07	0.75±0.24	0.20±0.03	1.38±0.65	0.25±0.14
36-50	1.67±0.38a	0.05±0.03a	0.88±0.25c	0.21±0.06c	0.88±0.25d	0.20±0.06d
>50	0.86±0.16b	0.25±0.14b	1.00±0.15	0.50±0.29	1.50±0.18e	0.50±0.29e

Andmed: keskmised±standardviga. Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 4. Kollageen IV sisaldus varikoossete veenide kestades määratuna immunohistokeemilisel meetodil

Grupp	*Intima*		*Media*		*Adventitia*	
	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed
<35	0.79±0.17a	1.88±0.34a;d	0.39±0.19f	0.80±0.17	0.91±0.27	1.20±0.13
36-50	1.25±0.23b	0.96±0.30d;e	0.71±0.09f;g	0.63±0.21	0.68±0.13	1.10±0.40
>50	0.58±0.07b;c	2.25±0.43c;e	0.50±0.26g	1.13±0.51	0.80±0.25	1.83±0.46

Andmed: keskmised±standardviga. Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 5. Kollageen II sisaldus varikoossete veenide kestades määratuna immunohistokeemilisel meetodil

Grupp	*Adventitia*	
	Naised	Mehed
<35	1.00±0.04a;b	0.75±0.43d
36-50	1.33±0.11a;c	0.17±0.11c;d;e
>50	2.00±0.37b	1.75±0.43e

Andmed: keskmised±standardviga.
Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 6. VCAM-1 sisaldus varikoossete veenide kestades määratuna immunohistokeemilisel meetodil

Grup p	*Intima*		*Media*		*Adventitia*	
	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed
<35	2.10±0.16a	2.00±0.02d	1.20±0.08e	1.25±0.08h; i	1.10±0.07k;l	1.88±0.08k; o;p
36-50	1.25±0.16a ;b	1.60±0.27	1.125±0.08f	1.50±0.13h; j	1.25±0.16m	1.70±0.13p
>50	2.50±0.19b ;c	1.429±0.20c ;d	1.75±0.16e; f;g	1.00±0.17g; i;j	1.75±0.16l; m;n	0.83±0.11n; o

Andmed: keskmised±standardviga. Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised
muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 7. ICAM-1 sisaldus varikoossete veenide kestades määratuna immunohistokeemilisel meetodil

Grupp	*Intima*		*Media*		*Adventitia*	
	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed
<35	1.62±0.17	2.00±0.02a;b	1.46±0.19c	1.00±0.02f;g	1.61±0.17h	1.75±0.16
36-50	1.80±0.12	1.50±0.13a	1.45±0.13d	1.67±0.11f	2.05±0.14h;i	1.67±0.11
>50	1.18±0.16	1.50±0.19b	0.75±0.16c;d;e	1.38±0.16e;g	1.25±0.20i	1.50±0.19

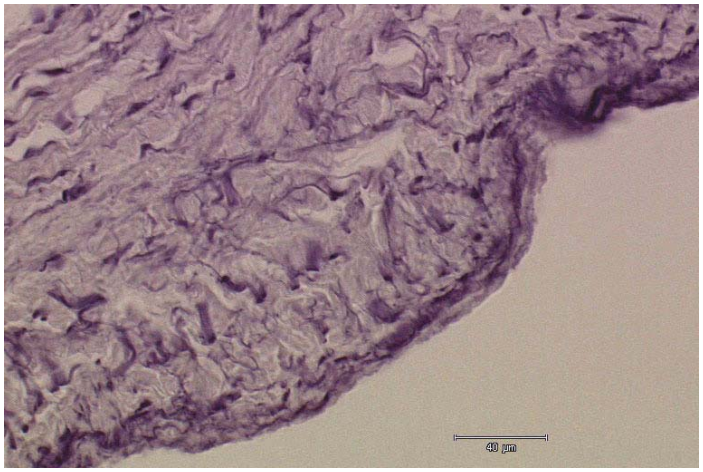
Andmed: keskmised±standardviga. Ühesuguste tähtedega on tähistatud need grupid, kus gruppidevahelised
muutused on statistiliselt tõepärased (P<0.05; Mann-Whitney test)

Tabel 8. Patsientide küsitluse tulemused.

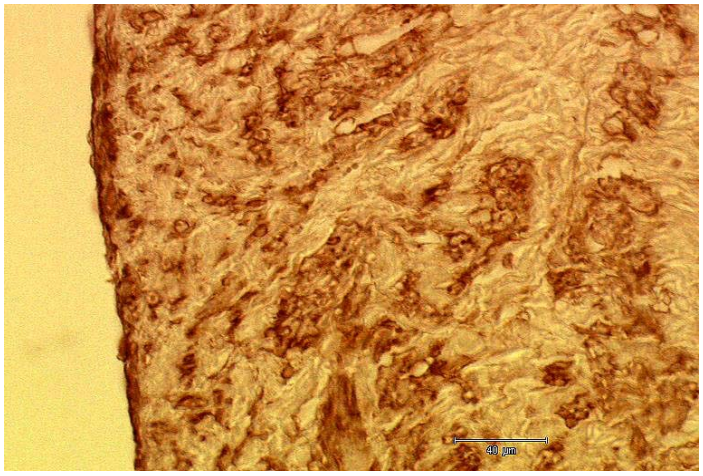
Grupp	CEAP				Pärilikkus		Töö iseloom			Suitse-tamine		Dia-beet
	M/N C2	M/N C3	M/N C4	M/N C6	Emal	Isal	Pidev seis-mine	Pidev istu-mine	Akt liiku-mine	Jah	Ei	
< 35	8/27	0/1	0/0	0/0	1/5	0/2	0/4	0/2	2/4	1/1	7/26	0/0
36 – 50	9/29	2/3	1/2	0/1	4/15	1/8	1/13	4/9	3/6	3/6	6/23	1/0
|> 50	5/25	0/3	0/3	0/0	2/14	2/7	1/13	1/5	0/4	0/4	5/21	0/1

Märkus: CEAP – rahvusvaheline varikoosi klassifikatsioon, mis jaotab haiguse kliinilistesse raskusastmetesse skaalal
C0 (veenihaigus puudub) kuni C6 (varikoos on komplitseeerunud aktiivse venoosse haavandiga).
M/N – meespatsiendid/naispatsiendid.

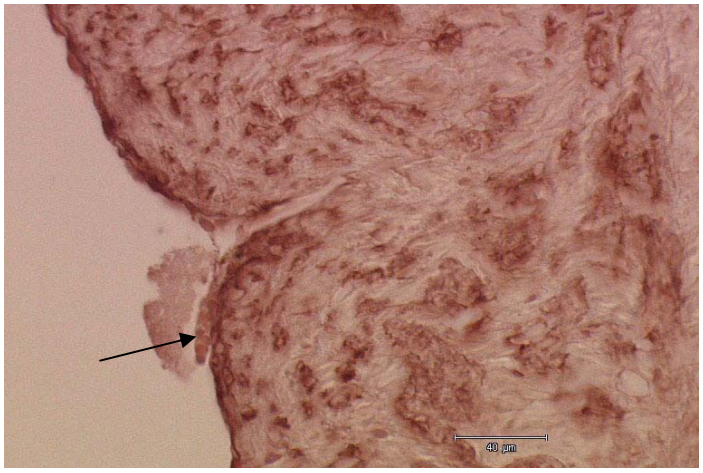
14.3. MORFOLOOGILISTE UURINGUTE JOONISED



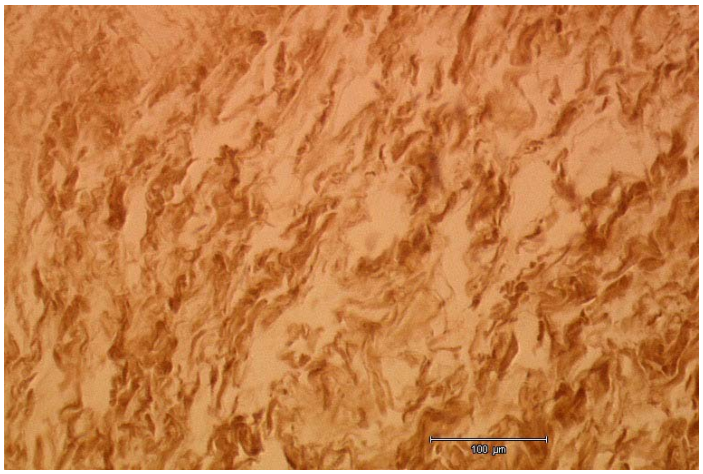
Joonis 1. Elastsed kiud I grupi naispatsiendi varikoosses veenis. Värving resortsiin-fuksiin.



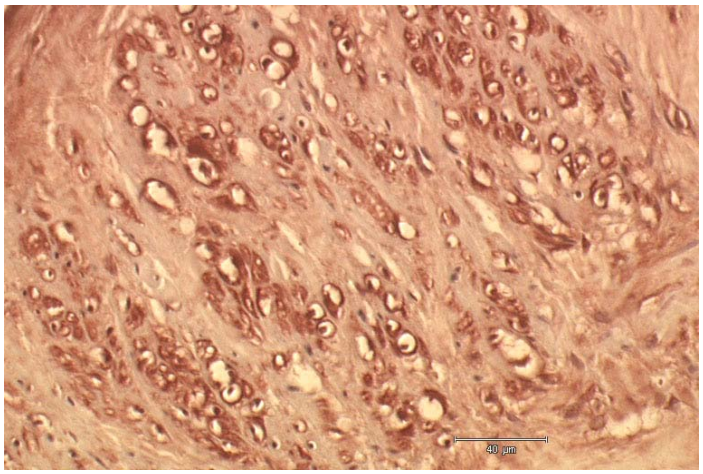
Joonis 2. Laminiin III grupi naispatsiendi varikoosses veenis. Värving hematoksüliin + DAB.



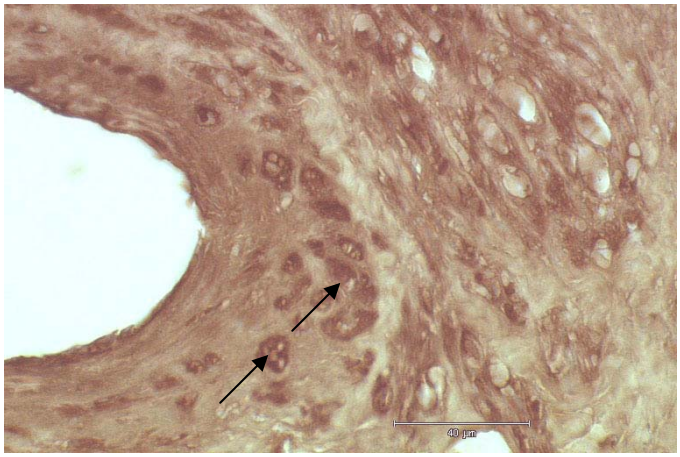
Joonis 3. Kollageen I III grupi meespatsiendi varikoosses veenis. Värving hematoksüliin + Vector®NovaRED. Noolega on näidatud võimalik trombi tekkimise koht.



Joonis 4. Kollageen II kolmanda grupi naispatsiendi adventitsiaalkestas. Värving hematoksüliin + DAB.



Joonis 5. ICAM-1 III grupi meespatsiendi varikoosses veenis. Värving hematoksüliin + Vector®NovaRED.



Joonis 6. VCAM-1 I grupi meespatsiendi varikoosses veenis. Värving hematoksüliin + Vector®NovaRED.