

التظاهرات السريرية والتغيرات الشكلية لدوالي الطرفين السفليين

الدكتور عيسى يوسف أحمد*

الدكتور غانم علي أحمد**

(تاريخ الإيداع 8 / 11 / 2012. قُبل للنشر في 20 / 2 / 2013)

□ ملخص □

تصيب أوردة الدوالي حوالي 10-59% من السكان. الدوالي انعكاس سريري للقصور المترقي في أوردة الطرفين السفليين. سبب القصور الوريدي هو الخلل البنيوي في جميع طبقات جدار الوريد. من هنا أهمية الدراسة الشكلية والإحصائية لأوردة الطرفين السفليين ومقارنتها مع الطبيعي. أجرينا عمليات جراحية لدوالي 43 مريضاً، تمّ الفحص التشريحي المرضي لعينات الدوالي والأوردة الطبيعية المأخوذة من ثلاثة مرضى. متوسط أعمارهم 40,58 سنة. تمت الدراسة النسيجية والعينية بأخذ مقاطع نسيجية مختلفة لأوردة الدوالي والأوردة الطبيعية، تم استعمال ملونات روتينية وخاصة من أجل كشف تغيرات العناصر التركيبية لجدار الوريد. توصلنا إلى الاستنتاجات والتوصيات التالية: وجود تغيرات مؤكدة نوعية وكمية في جميع العينات المرضية طالت عناصر النسيج الضام والألياف العضلية الملساء تتوزع في جميع طبقات جدار الوريد بشكل قطعي. ضرورة بدء علاج الدوالي أبكر ما يمكن من أجل تفادي تطورها والوصول إلى الاختلاطات. من المفيد محاولة دراسة العلاقة بين ظهور الدوالي والزمرة الدموية للمرضى.

الكلمات المفتاحية: وريد دوالي، ألياف غرائية، ألياف مرنة، العضلات الملساء.

* أستاذ مساعد في قسم التشريح المرضي- كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.
** مدرس في قسم الجراحة - كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

Clinical manifestations and morphologic changes in varicose lower limbs

Dr. Issa Yusuf Ahmad*
Dr. Ghanem Ali Ahmad**

(Received 8 / 11 / 2012. Accepted 20 / 2 / 2013)

□ ABSTRACT □

Varicose veins affects about 10-59% of the population. Varicose is a clinical reflection of the progressive failure in the veins of the lower limbs. Venous insufficiency is caused by structural imbalances in all layers of the wall of the vein, hence, the importance of morphologic and statistical studies of the varicose veins of the lower limbs and comparison with normal veins. We had surgery for varicose 43 patients. We examined all samples of varicose veins and normal veins of three patients with pathological studies. Average age was 40.58 years. The study was done macroscopically and microscopically, taking different histological sections of varicose and normal veins. Routine and special Dyes were used, in order to detect changes in the compositional elements of the vein wall. We reached the following conclusions and recommendations: the presence of certain changes in the quality and quantity in all pathologic samples along connective tissue elements and smooth muscle fibers, distributed in all layers of the wall of the vein definitively; the need to start treating varicose veins early as possible in order to avoid its development and access to complications; it is useful to attempt to study the relationship between the appearance of varicose veins and blood group of the patients.

Keywords: varicose vein, collagen Fibers, elastic fibers, smooth muscle.

* Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة :

تشكل أوردة الدوالي المرض الوعائي الأكثر شيوعاً في الطرفين السفليين، تصيب 10-59% من السكان، 2-56% للرجال و1-73% للنساء، هي تظاهر سريري للقصور الوريدي، تتميز أوردة الدوالي بتوسع شديد وتعرج وتطاول المنظومة الوريدية [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]. تشمل عوامل الخطر العمر المتقدم، الجنس المؤنث، عوامل غذائية، السمنة، الفعالية الفيزيائية، مهنة الوقوف الطويل، شذوذات النسيج الضام، الاستعداد الوراثي، قصة خثار وريدي عميق سابق.

العوامل التي تؤدي إلى مرض أوردة الدوالي: القصور الدسامي، زيادة الضغط الدموي الوريدي والمائي السكوني، التغيرات في ترتيب وبنية مركبات المطرق الخلالي.

نال فقدان التوتر الناتج عن ضعف بنية جدار الوريد بسبب عدم التوازن في صنع وإعادة بناء بروتينات المطرق الخلالي اهتماماً كبيراً نتيجة أهمية خمائر البروتيناز المطرقية المعدنية (matrix metalloproteinase enzymes) ومثبطاتها النسيجية في صناعة المطرق الخلالي وتفكيكه، شذوذات المركبات الخلالية الأساسية مثل المركبات المرنة والغرائية، إعادة بناء النسيج هي العملية الدينامية الطبيعية والخلل فيها يؤدي إلى شذوذات المطرق الخلالي، حيث تفكك خميرة البروتيناز المعدنية الزائدة الفعالية المطرق وتزيد تفعيل مثبطاتها من تشكيل المطرق ويتعكس التغيرات في التوازن بينهما على البنية الشكلية لجدار الوريد مثل التخانة والتوسع والتليف. [11,12,13,14,15,16,17,18].

يؤدي الفحص النسيجي لأوردة الدوالي خللاً هاماً في ترتيب خلايا العضلات الملساء المنتظم والمطرق الخلالي الطبيعي. تظهر هذه التغيرات بشكل تناوبي مع المناطق السليمة، نلاحظ ترسبات الغراء (collagens) وصفائح ليفية تحت الخلايا البطانية [19,20,21,22].

تتمزق في الطبقة المتوسطة منصبة مركبات المطرق الخلالي وترتيب الأشرطة الليفية العضلية الملساء الدائرية والطولانية، تكبر خلايا العضلات الملساء وتفقد الشكلية الطولانية [10,22,23,24] يفترض هذا فقدان البنية النقصية. تفقد في المناطق المنتفخة خلايا العضلات الملساء وتتكون من الغراء المستور بالباطنة المنتفخة [20]. تبدي الغلالة الخارجية زيادة في خلايا العضلات الملساء وأرومات الليف والغراء، وتكون ضامرة في المناطق المنتفخة وتفقد عروق العروق. إذا وجدت الخثرة فهي في مراحل تعضي متباعدة، ألياف الصفيحة المرنة الداخلية منقطعة [26,27].

أهمية البحث وأهدافه :

تنبع أهمية البحث من شيوع أمراض الدوالي للطرفين السفليين، وما تسببه من أذى وظيفي وشكلي للأطراف، تفترض بعض الدراسات أن القصور الدسامي وزيادة الضغط السكوني المائي في الأوردة لا تشرح كامل التغيرات في المنظومة الوريدية لدى مرضى الدوالي [19] إنما هناك تغيرات في بنية جدار الأوردة.

لهذا سوف نقوم بدراسة شكلية سريرية للتغيرات في بنية جدار وريد الدوالي، حيث إنه يمكن من خلال ذلك وضع استراتيجيات الوقاية والعلاج من أوردة الدوالي.

تتلخص أهداف البحث في النقاط التالية:

1- دراسة التغيرات الشكلية في بنية عناصر جدار وريد الدوالي وتركيبه وتنظيمه مقارنة مع جدار الوريد

الطبيعي

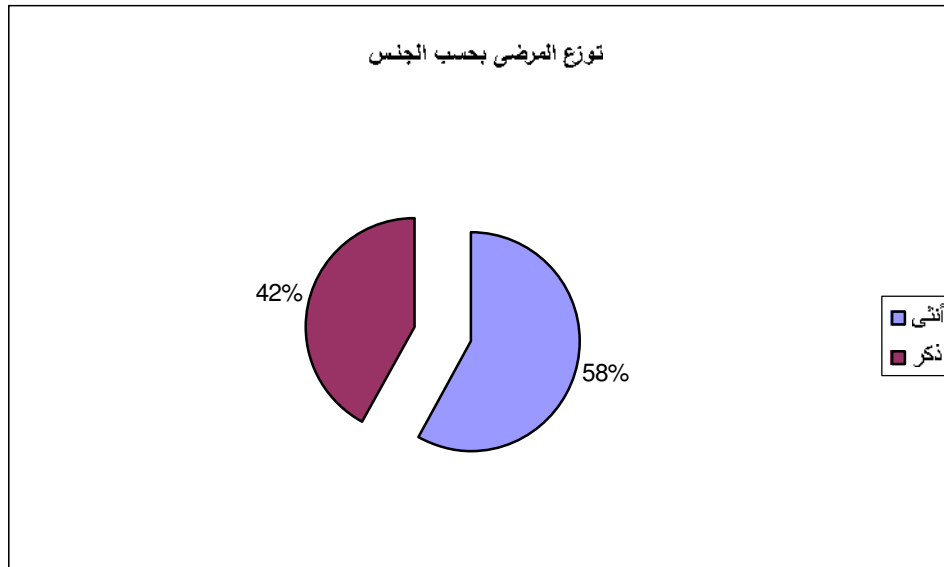
- 2- محاولة إيجاد العلاقة بين التظاهرات السريرية والتغيرات البنوية في الجدار .
3- دراسة إحصائية بسيطة حول الجنس والعمر والطرف المصاب والزمرة الدموية للمرضى.

طرائق البحث ومواده :

أجري علاج جراحي في مشفى الأسد الجامعي في الفترة بين 2009-2011 م، لعدد من مرضى الدوالي (43)، متوسط أعمارهم (40.58)، تراوحت الأعمار بين 21 و66 سنة، نرى في الجدول رقم (1) الشكل (1) توزيعهم حسب الجنس ومتوسط الأعمار. يظهر الجدول رقم (2) والشكل (2) الطرف السفلي المصاب بحسب الجنس.

الجدول رقم 1: متوسط الأعمار نسبة إلى الجنس

الجنس	العدد	تتراوح أعمارهم بين	النسبة المئوية	متوسط الأعمار
أنثى	25	56-23	58.14	41.60
ذكر	18	66-21	41.86	38.44
المجموع	43	66-21	100	40.58

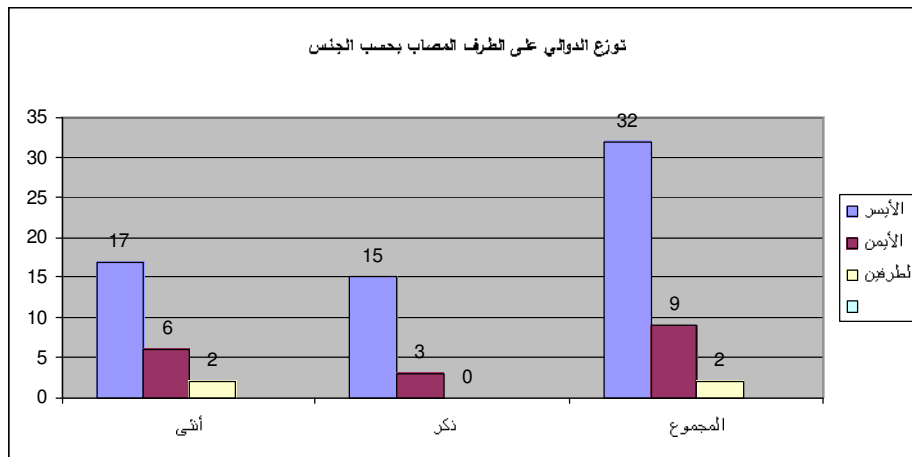


الشكل رقم (1)

يظهر الجدول رقم (3) والشكل (3) الزمر الدموية للمرضى المصابين. يظهر الجدول (4) والشكل (4) التغيرات الشكلية المصادفة في الدوالي المستأصلة.

الجدول رقم 2: يظهر الطرف المصاب نسبة إلى الجنس

النسبة المئوية	المجموع	العدد	الطرف المصاب	
			أنثى	ذكر
20.93	9	6	أنثى	الأيمن
		3	ذكر	
74.42	32	17	أنثى	الأيسر
		15	ذكر	
4.65	2	2	أنثى	الأيمن مع الأيسر
		0	ذكر	
100	43	43	المجموع	

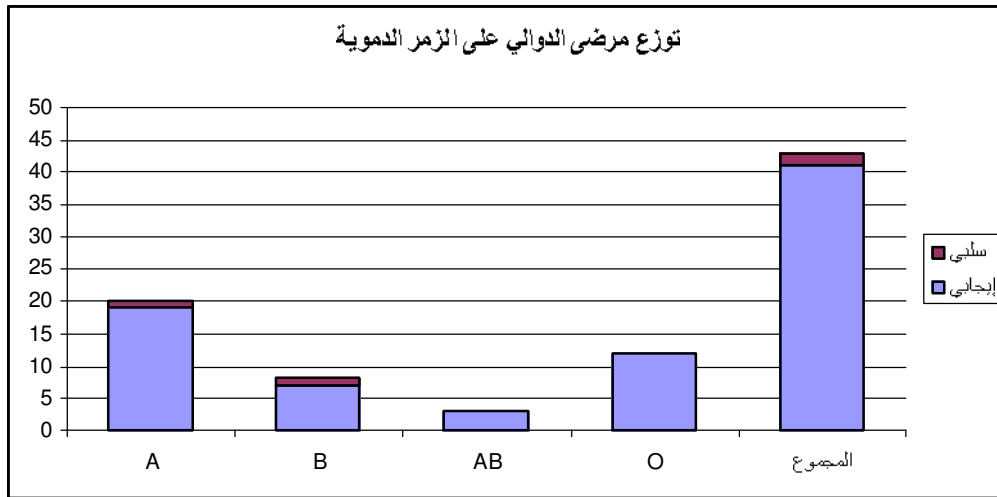


الشكل رقم (2)

سوف نحاول كشف التغيرات الشكلية في بنية الجدار من خلال الفحص العياني والنسجي للأوردة المستأصلة وتقصي عناصر المطرق الخلالي (الألياف الغزائية والمرنة والعضلات الملساء)، بعد أخذ مقاطع من العينات المدروسة لأوردة الدوالي وأخذ عينات طبيعية من الوريد الحرقفي المنعطف الظاهر أو الوريد الشرسوفي السطحي لثلاثة مرضى للمقارنة، تم استئصال أوردة الدوالي وهي في جميع الحالات الوريد الصافن الأنسي وفروعه. تم تثبيت العينات بالفورمالين 10%، ثم صب النسج ببلوكات الشمع وأخذت مقاطع نسيجية سماكتها 3-5 ميكرون، ومن ثم استعملت تلوينات روتينية وأخرى خاصة: هيماتوكسيلين وإيوزين (H&E) ، تلوينات خاصة مثل إلاستيك فان غيزون (Elastic Van Gieson (EVG) للكشف عن الألياف المرنة، وماسون تري كروم (Masson's Trichrome) التي تظهر الغراء والعضلات الملساء. قد التقطت صور التلوينات الروتينيه H&E والخاصة أثناء التقويم باستعمال كاميرا رقمية (Nikon DS-Fi1) مركبة على مجهر ضوئي (Nikon Eclipse 50i) أو كاميرا رقمية من نوع (Sony, cyber-shot)، مع تكبير 10 X أو 20 X أو 40 X أو 60 X للعدسة الجسمية وتكبير 10 X للعدسة العينية، وتم التعامل معها في حاسوب شخصي في برنامج ويندوز (Microsoft XP professional version 2002). الصور بتكبيرات متباينة.

الجدول رقم 3: يبين توزيع المرضى على الزمر الدموية والنسبة المئوية

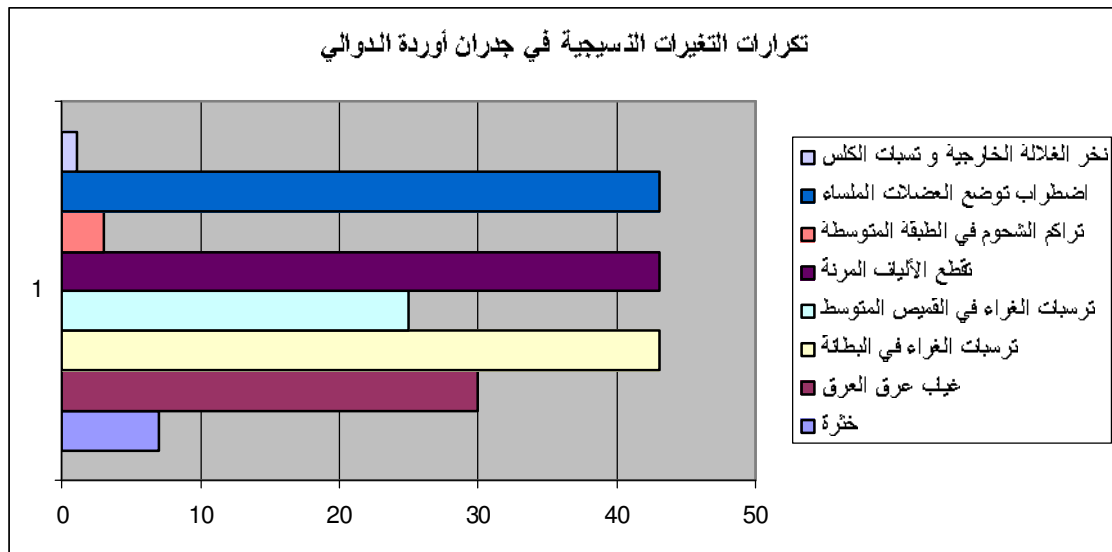
النسبة المئوية	المجموع	الزمر الدموية		العدد
		-	+	
46.51	20	1	-	A
		19	+	
18.60	8	1	-	B
		7	+	
6.98	3	0	-	AB ₀
		3	+	
27.91	12	0	-	O
		12	+	
100	43	43		المجموع



الشكل رقم (3)

الجدول رقم 4 : يوضح أعداد التغيرات التشريحية المرضية في جدار وريد الدوالي

النسبة المئوية	العدد	نوع التغير المرضي
9.30	4	خثرة متعضية
6.97	3	خثرة غير متعضية
69.77	30	غياب عروق العرق
100	43	ترسبات الغراء في البطانة
58.14	25	ترسبات الغراء في الطبقة المتوسطة
100	43	تقطع الألياف المرنة
100	43	اضطراب توضع خلايا العضلات الملساء
6.97	3	تراكم الشحوم في الطبقة المتوسطة
2.33	1	نخر الخلايا الخارجية والجلد فوقه مع ترسب الكالسيوم وبلورات الشحوم



الشكل رقم (4)

النتائج والمناقشة :

أبدى فحص العينات عياناً أوعية متموجة ملتفة ومتطاولة حلزونياً متوسعة ناحياً ومتضيفة مما يؤثر هذا على فروع الوريد، الشذوذات في البطانة الوعائية والخلايا العضلية الملساء هي السبب في توسع الجدار ومن ثم قصور الدسامات الوريدية الثانوي. الأشكال (5- A,B,C,D,E). [25,19]

يبدى الفحص النسيجي لأوردة الدوالي المدروسة في جميع العينات وجود آفات تعاقبية، حيث نلاحظ منطقة يكون فيها القميص الباطن طبيعياً، يليها منطقة قميصها الباطن ذو ثخانة غير متناظرة أو تليف على شكل صفائح تحت الخلايا البطانية. الأشكال (6,7,9 A,10 C,11 A). [11]

اضطراب هام في نمط ترتيب الخلايا العضلية الملساء مقارنة مع الطبيعي، تخرب ترتيب أشرطة الألياف العضلية الملساء الطولية والدائرية، حيث تفقد الخلايا العضلية الشكل الطولي. الأشكال (6,7B). تقطع الألياف المرنة الموازية للصفحة المرنة الداخلية. الشكل (8)، وبذلك يخسر الوريد الوظيفة التي يكتسبها من جراء تقلص العضلات الملساء.

تختل منصة المطرق الخلائي، حيث يكون الغراء غير منتظم، تنقص في المناطق الرقيقة من الجدار الخلايا العضلية الملساء، وتتكون هذه المناطق بشكل رئيسي من الغراء المغطى بالبطانة المتخنة. الأشكال (6, 11A). يزداد في الغلالة الخارجية خلايا العضلات الملساء وأرومات الليف والغراء. الشكل (7C, 10C). تحصل شذوذات في بنية جدار الوريد من جراء زيادة التليف واضطراب البنية الطبيعية لألياف النسيج الضام (الغرائية والمرنة) بسبب تثبيط فعالية خميرة البروتيناز وتنشيط مثبطاتها. [18]

تفقد عروق العرق. الشكل رقم (9B). الخثرات في مراحل تعضي متباينة. الشكل (10A,B). نرى هذه التغيرات بشكل حلقي على كامل محيط الجدار أحياناً، وأحياناً أخرى قطعية غير كاملة التدوير، أي جدار الوريد من جانب ثخين ومن جانب آخر مقابل له قليل الثخانة بشكل ملفت. الأشكال (6C, 7C, 9A, 10C).

أظهر بعض الدارسين [20] أنه بسبب نقص الأكسجة تفعيل الكريات البيض والخلايا البطانية وتحرر الأولى الجذور الحرة وتعمل خميرة البروتيناز والتي تفكك بدورها المطرق الخلالي، وتحرر الخلايا البطانية المفعلة عوامل النمو وتحت تكاثر الخلايا العضلية الملساء وصنع المطرق الخلالي. تفترض هذه الدراسة تناوب تفكك وصنع المطرق الخلالي في جدار وريد الدوالي، تفكك البلاعم المطرق الخلالي المرسب من قبل أرومات الليف والخلايا العضلية الملساء بواسطة تحرير الأنظيمات المفككة. حيث يعتمد إعادة بناء الجدار الوعائي على فعالية البلاعم والخلايا العضلية الملساء والخلايا البطانية وأرومات الليف. [14]

تبين بفحص المقاطع وجود تجمعات هامة من الشحوم في الطبقة المتوسطة من جدار وريد الدوالي في 3 حالات، وهذا يتوافق مع دراسة أجريت سابقاً [28]، تسهم هذه التراكمات في إضعاف الدسامات وعدم كفاية جدار الوريد.

قد لاحظنا تفرحاً مزمناً في الجلد في حالة واحدة حيث ترسبت شوارد الكالسيوم بعد عملية شفاء القرحة في الغلالة الخارجية من الوعاء الشكل (11B)، يمكن أن تترافق كل عملية تنتهي بنخر خلوي أو نسيجي مع ترسب الكالسيوم مثل التهاب الجلد فوق وريد الدوالي أو التفرح المزمّن للجلد أو أي من الأسباب التالية الأخرى مثل تراكم الشحوم، التفاعل الالتهابي، فقدان عرق العرق، تسهم هذه العمليات في النخر الخلوي بدرجات متباينة وعلى مساحات مختلفة.

نلاحظ من الجدول رقم (3) والشكل (3) أن النسبة الأكبر للزمر الدموية هي A (20 مريض) 46.51% يليها الزمرة O (12 مريض) 27.91%، الغالبية العظمى هي الإيجابية. لم نلاحظ في الأدب الطبي دراسة علاقة الزمرة الدموية بحدوث الدوالي.

الدراسة المقارنة

نسبة إصابة النساء 58,14% (25 مريضة) مقارنة مع الذكور 41,86% (18 مريضاً)، نسبة النساء إلى الرجال 1/1,39، قريبة من النسبة 1/1,5، بينما لدى Evan النسبة متساوية، وكانت النسبة 1/3 و 1/5 في دراسات أخرى [31,30,29]، قد يكون سبب غلبة النساء هو الحمل الذي يزيد من الضغط داخل البطن وموسعات ومرخيات العضلات الملساء (البروجسترون) ومن ثم زيادة الاستيعاب الوريدي بفعل الإستروجين. [27,10]

متوسط عمر النساء 41.60 سنة والرجال 38,44 سنة والمتوسط العام 40,58 سنة. بينما متوسط عمر الجنسين عند أحد الدارسين [29] هو 50 سنة.

الطرف المصاب الأيسر هو الغالب لدى الجنسين 74,93%، قد يعود ذلك إلى سبب تشريحي (انضغاط الوريد الحرقفي الأيسر بالشريان الحرقفي الأيمن). لوحظ إصابة الطرفين لدى النساء في حالتين فقط، لم نعتز على دراسة في الأدب الطبي تعالج هذا الموضوع.

التغيرات المرضية النسيجية المطلقة المشاهدة في جميع الحالات هي ترسبات الغراء في البطانة، تقطع الألياف المرنة واضطراب توضع الألياف العضلية الملساء. أما التغيرات النسبية بحسب تسلسل تكرارها التنازلي هي كما يلي: غياب عروق العروق، ترسبات الغراء في المتوسطة، تشكل الخثرات المتعضية أو غير المتعضية، تراكم الشحوم في الجدار مع ترسبات كلسية أو دونها.

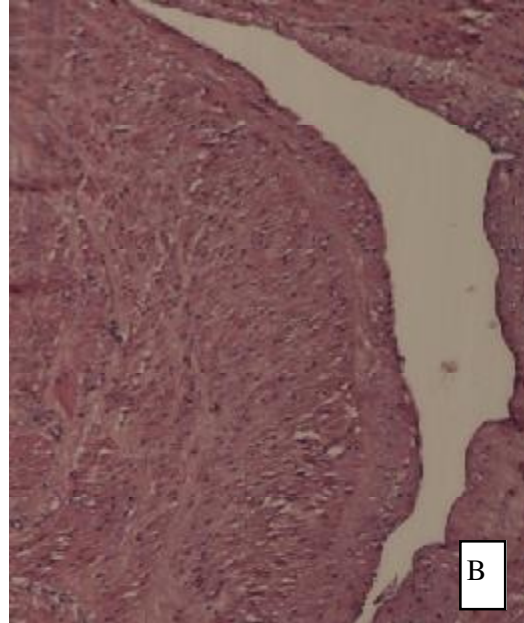
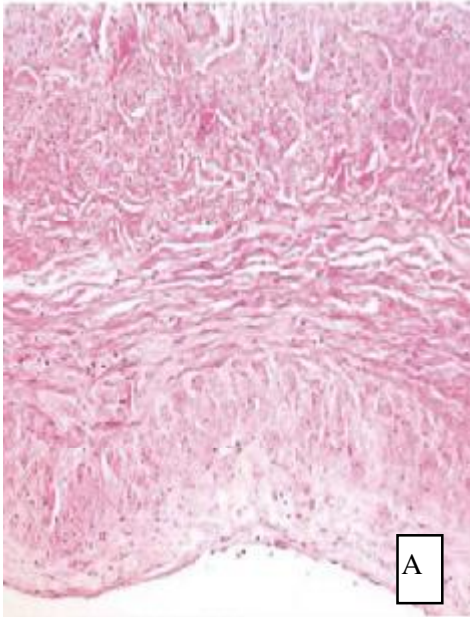
الاستنتاجات والتوصيات :

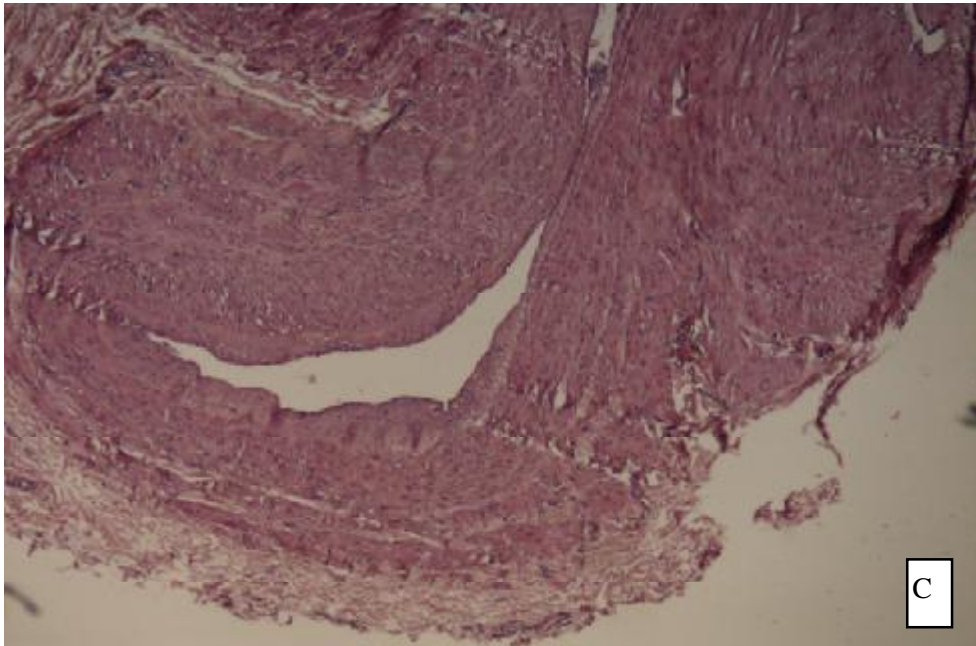
- 1- التغيرات المؤكدة والمصادفة في جميع أوردة الدوالي هي وجود خلل في ترتيب عناصر النسيج الضام والألياف العضلية الملساء من حيث النوعية والكمية التي تصيب كل طبقات جدار وريد الدوالي.
- 2- بالمراقبة الطبية الدورية للمرضى الذين لديهم خطر تطور الدوالي، يمكن كشف المرض في مراحل تطوره المبكرة والبدء بالعلاج من أجل منع حدوث هذه التغيرات التشريحية المرضية وبشكل خاص الخثرات أو التقرحات الجلدية وترسبات الشحوم في الجدار.
- 3- عندما تبدأ التغيرات الشكلية في جدران الأوردة التي تنتهي بالدوالي تمر بمراحل متعددة ذات تظاهرات سريرية معينة، يمكن من خلال التدخل السريري تفادي حصول الكثير من هذه المراحل واختلاطات الدوالي.
- 4- من المفيد إجراء دراسات مستقبلية دقيقة حول عدد من النقاط التي لم تلاحظ في الأدب الطبي وهي: علاقة الزمرة الدموية بنشوء الدوالي، وسبب سيطرة دوالي الطرف الأيسر في العينة المدروسة.



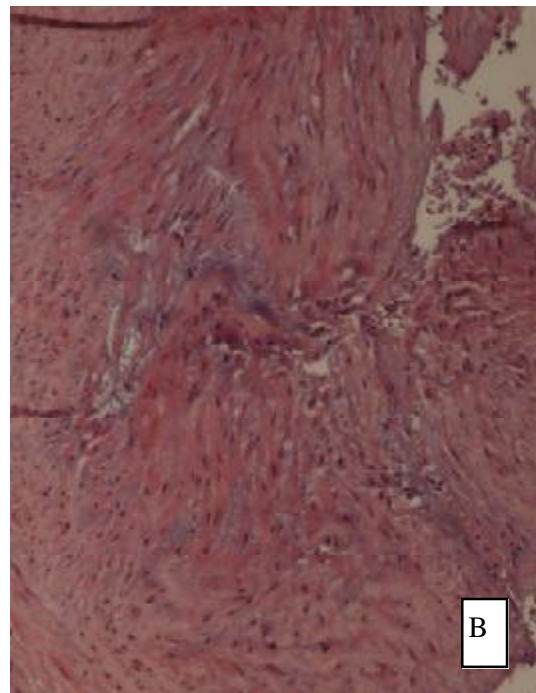
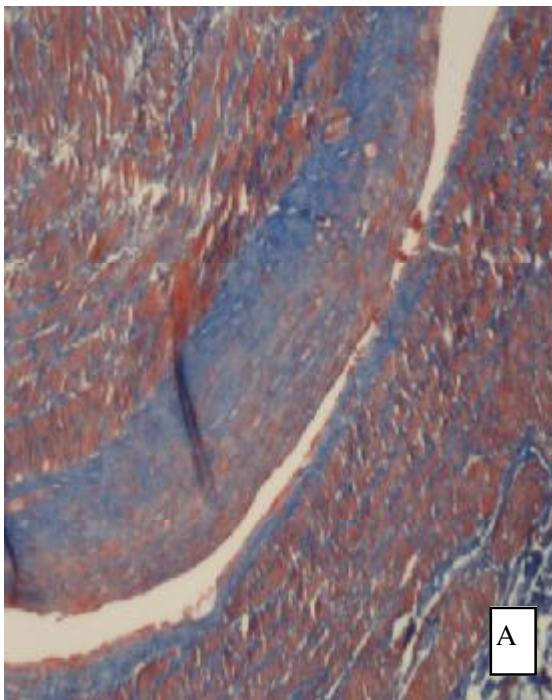


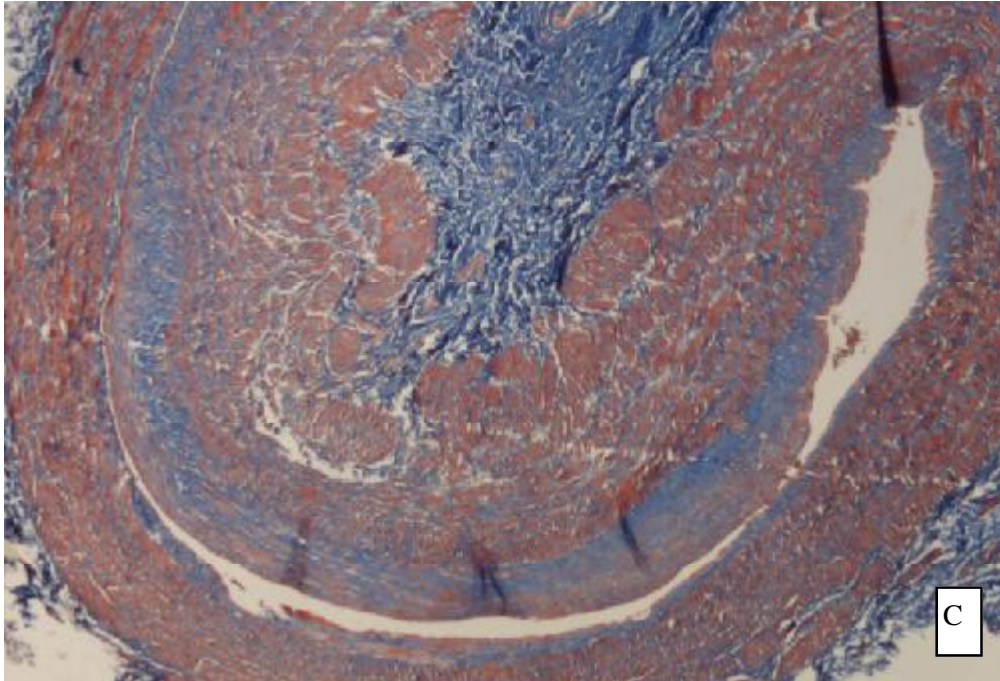
الشكل رقم (5) س A, C - عينات الدوالي المستأصلة (تعزج توسع). B - دوالي طرف سفلي لرجل عمره 65 سنة. D, E - خثرات في أوردة الدوالي.



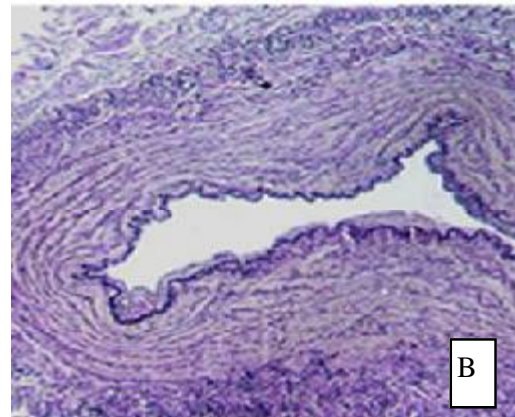
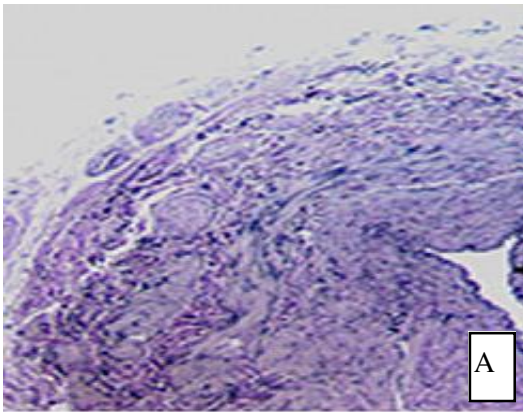


الشكل رقم (6) A- جدار وريد طبيعي. B, C- أوردة دوالي
(تتخّن في باطنه الوريد وفرط ضخامة العضلات الملساء واضطراب توجهاتها) تلوينات (H&E)

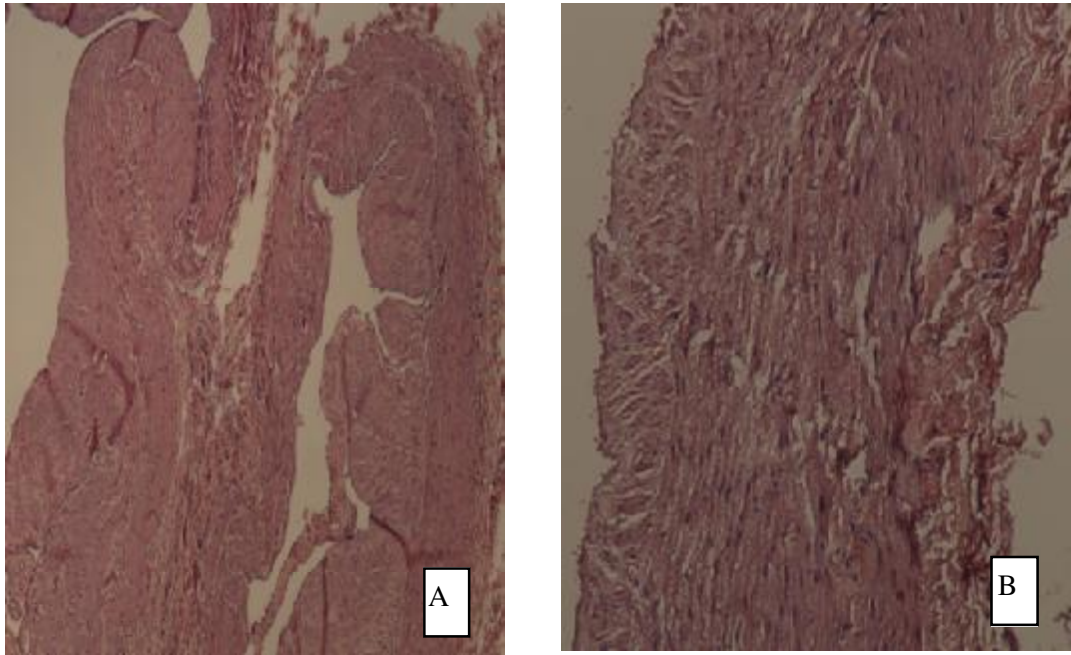




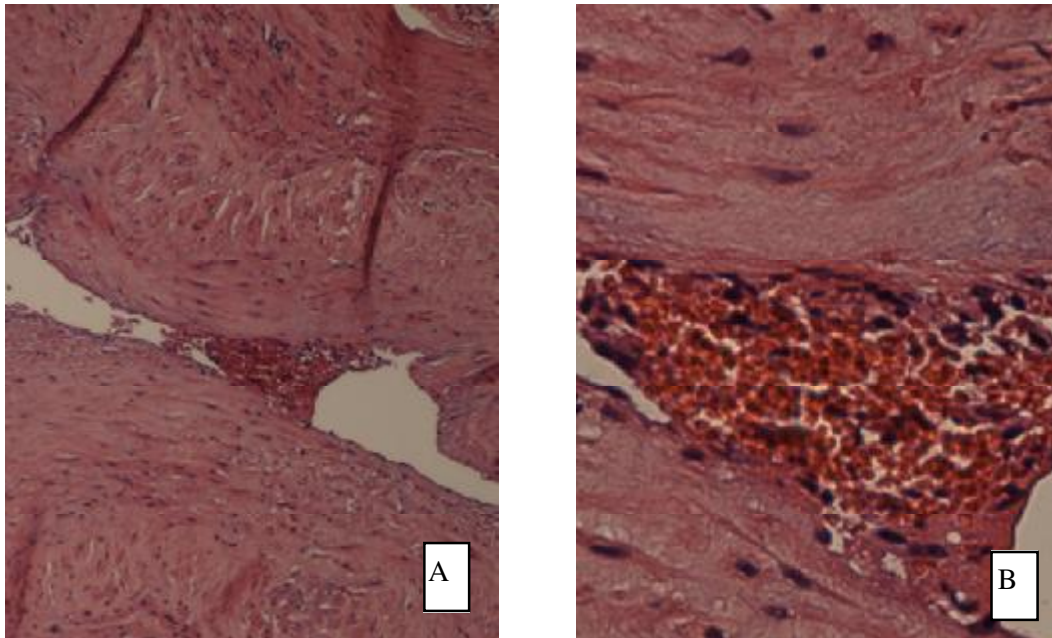
الشكل رقم (7) A,C - العضلات المنسأة باللون الأحمر، نلاحظ ترسبات الغراء في الباطنة أو تليفها (باللون الأزرق) ، تتخذ جدار الوريد في جانب ورقته في الجانب المقابل. قرط ضخامة العضلات المنسأة (اللون الأحمر). (تلوين ماسون تري كروم). B - اضطراب توجهات الألياف العضلية المنسأة. تلوين (H&E)

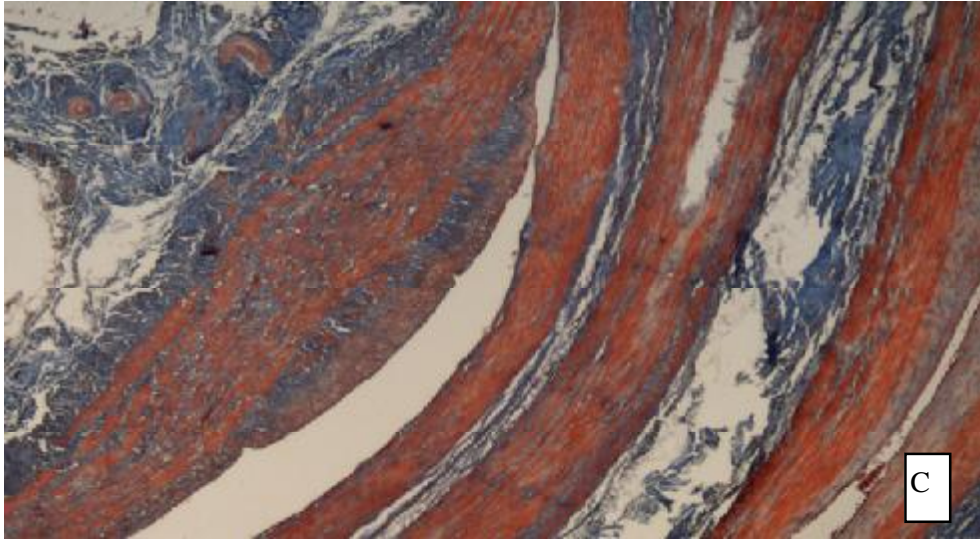


الشكل رقم (8) A - تقطع الألياف المرنة في جدار وريد الدوالي. B - وريد طبيعي (تلوين إلاستيك فان غيزون للألياف المرنة)

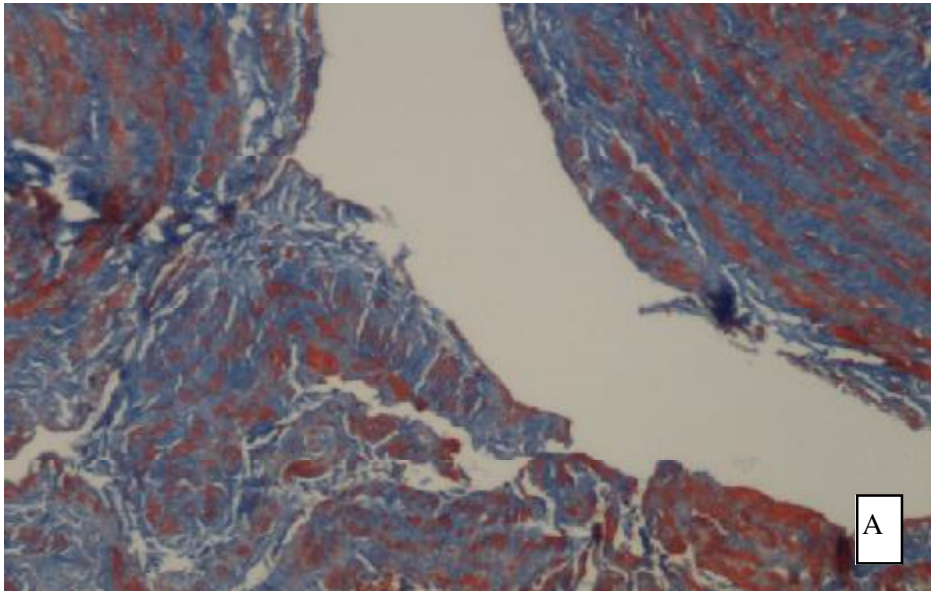


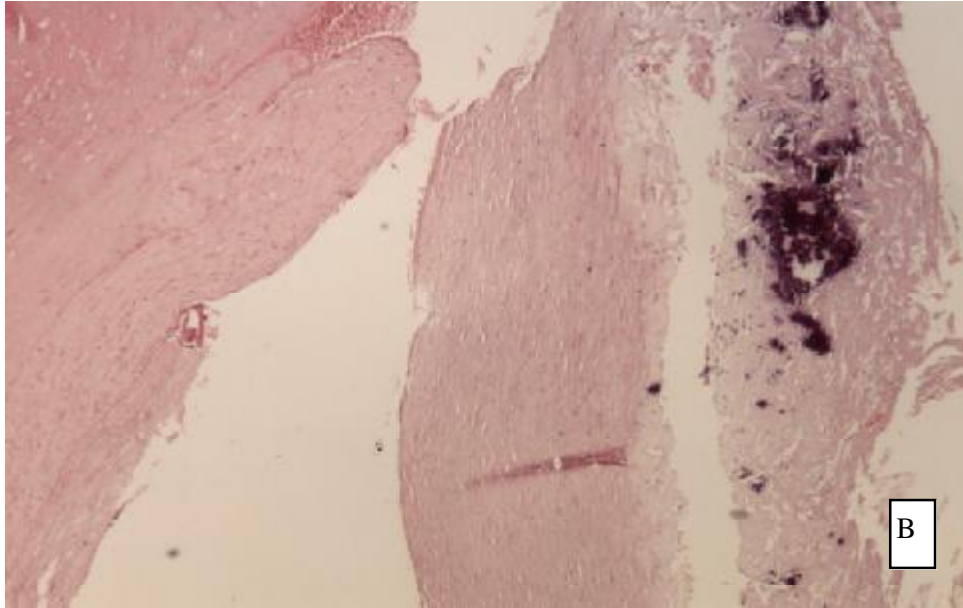
الشكل رقم (9) -A وريد دوالي ترقق في جانب وتنخن وفرط ضخامة العضلات الملساء في جانب آخر. -B وريد دوالي، فقدان عروق العروق. تلوينات (H&E) .





الشكل رقم (10) A,B - خثرات في أوردة الدوالي. تلوين (H&E). C- ترسبات الغراء في طبقات جدار وريد الدوالي (اللون الأزرق)، اضطراب توضع الألياف العضلية الملساء. تتخن الجدار وترقق مقابل. تلوين ماسون تري كروم.





الشكل رقم (11) A- توضع الغراء في باطنه وريد الدوالي (اللون الأزرق) والطبقة المتوسطة، اضطرابات توضع الألياف العضلية المنسأة (اللون الأحمر). تنويين ماسون تري كروم. B- تكتلات في الطبقة الخارجية لجدار وريد الدوالي مع ترسبات بثلورات الشحوم. تنويين (H&E).

المراجع :

- 1- GOLDMAN, M.P.; FRONEK, A. *Anatomy And Pathophysiology Of Varicose Veins*. J Dermatol Surg Oncol, № 15, 1989, 138-145.
- 2- GOLDMAN, M.P.; WEISS, R.A.; BERGAN, J.J. *Diagnosis And Treatment Of Varicose Veins: a review*. J Am Acad Dermatol, № 31, 1994, 393-413.
- 3- AUNAPUU, M.; AREND, A. *Histopathological Changes And Expression Of Adhesion Molecules And Laminin In Varicose Veins*. Vasa, № 34, 2005, 170-175.
- 4- PARTSCH, H. *Varicose Veins And Chronic Venous Insufficiency*. Vasa, № 38, 2009, 293-301.
- 5- ADHIKARI, A.; CRIQUI, M.H.; WOOLL, V.; DENENBERG, J.O.; FRONEK, A.; LANGER, R.D. *The Epidemiology Of Chronic Venous Disease*. Phlebology, № 15, 2000, 2-18.
- 6- EVANS, C.J.; FOWKES, F.G.; HAJIVASSILIOU, C.A.; HARPER, D.R.; RUCKLEY, C.V. *Epidemiology Of Varicose Veins: a review*. Int Angiol, № 13, 1994, 263-270.
- 7- BERGAN, J.J.; SCHMID-SCHONBEIN, G.W.; SMITH, P.D.; NICOLAIDES, A.N.; BOISSEAU, M.R.; EKLOF, B. *Chronic Venous Disease*. N Engl J Med, № 355, 2006, 488-498.
- 8- FRANKS, P.J.; WRIGHT, D.D.; MOFFATT, C.J.; STIRLING, J.; FLETCHER, A.E.; BULPITT, C.J. *Prevalence Of Venous Disease: A Community Study In West London*. Eur J Surg, № 158, 1992, 143-147.
- 9- EVANS, C.J.; FOWKES, F.G.R.; HAJIVASSILIOU, C.A. *Epidemiology Of Varicose Veins*. Int Angiol. Vol. 13, № 13, 1994, 263-270.
- 10- ASCHER E; JACOB T; HINGORANI A. *Expression Of Molecular Mediators Of Apoptosis And Their Role In The Pathogenesis Of Lower-Extremity Varicose Veins*. J Vasc Surg., №33, 2001, 1080.

- 11- BADIER-COMMANDER, C.; VERBEUREN, T.; LEBARD, C.; MICHEL, J.B.; JACOB, M.P. *Increased TIMP/MMP Ratio In Varicose Veins: A Possible Explanation For Extracellular Matrix Accumulation.* J Pathol, № 192, 2000, 105-112.
- 12- KOCKX, M.M.; KNAAPEN, M.W.; BORTIER, H.E.; CROMHEEKE, K.M.; BOUTHERIN- FALSON, O.; FINET, M. *Vascular Remodeling In Varicose Veins.* Angiology, № 49, 1998, 871-877.
- 13- SANSILVESTRI-MOREL, ??; NONOTTE, I.; FOURNET-BOURGUIGNON, M.P.; RUPIN, A.; FABIANI, J.N.; VERBEUREN, T.J. *Abnormal Deposition Of Extracellular Matrix Proteins By Cultured Smooth Muscle Cells From Human Varicose Veins.* J Vasc Res, № 35, 1998, 115-123.
- 14- BORDEN, P.; HELLER, R.A. *Transcriptional Control Of Matrix Metalloproteinase And The Tissue Inhibitors Of Matrix Metalloproteinases.* Crit Rev Eukaryot Gene Exp, № 7, 1997, 159-178
- 15- ANDREOTTI, L.; CAMMELLI, D.; SAMPOGNARO, S.; ALLORI, A.; BALDONI, D.; BUSSOTTI, A. *Biochemical Analysis Of Dermal Connective Tissue In Subjects Affected By Primary Uncomplicated Varicose Veins.* Angiology Vol. 36, № 5, 1985, 265-270.
- 16- GANDHI, R.H.; IRIZARRY, E.; NACKMAN, G.B.; HALPERN, V.J.; MULCARE, R.J.; TILSON, M.D. *Analysis Of The Connective Tissue Matrix And Proteolytic Activity Of Primary Varicose Veins.* J Vasc Surg. Vol. 18, № 5, 1993, 814-820.
- 17- SANSILVESTRI-MOREL, P.; RUPIN, A.; BADIER-COMMANDER, C.; KERN, P.; FABIANI, J.N.; VERBEUREN, T.J. *Imbalance In The Synthesis Of Collagen Type I And Collagen Type III In Smooth Muscle Cells Derived From Human Varicose Veins.* J Vasc Res. Vol. 38, № 6, 2001, 560-568.
- 18- CREEMERS, E.E.; CLEUTJENS, J.P.; Smits, J.F.; DAEMEN, M.J. *Matrix Metalloproteinase Inhibition After Myocardial Infarction: A New Approach To Prevent Heart Failure?.* Circ Res. Vol. 89, № 3, 2001, 201-210.
- 19- LONDON, N.J.; NASH, R. *ABC Of Arterial And Venous Disease. Varicose Veins.* BMJ, №320, 2000, 1391.
20. MICHIELS, C.; ARNOULD, T.; THIBAUT-VERCRUYSSSEN, R.; BOUAZIZ, N.; JASSENS, D.; REMACLE, J. *Perfused Human Saphenous Veins For The Study Of The Origin Of Varicose Veins: Role Of The Endothelium And Of Hypoxia.* Int Angiol, № 16, 1997, 134-41.
- 21- MILROY, C.M.; SCOTT, D.J.; BEARD, J.D. *Histological Appearances Of The Long Saphenous Vein.* J Pathol, № 159, 1989, 311.
- 22- 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.
- 23- VENTURI, M.; BONAVINA, L.; ANNONI, F. *Biochemical Assay Of Collagen And Elastin In The Normal And Varicose Vein Wall.* J. Surg Res, № 60, 1996, 245.
- 24- PORTO, L.C.; DA SILVEIRA, P.R.; DE CARVALHO, J.J. *Connective Tissue Accumulation In The Muscle Layer In Normal And Varicose Saphenous Veins.* Angiology, № 46, 1995, 243.
- 25- PSAILA, J.V.; MELHUIISH, J. *Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins.* Br. J. Surg., №76, 1989, 37.

- 26- ROSE, S.S.; AHMED, A. *Some Thoughts On The Aetiology Of Varicose Veins*. J. Cardiovasc Surg Torino, № 27,1986, 534
- 27- LENGYEL, I.; ACSADY, G. *Histomorphological And Pathobiochemical Changes Of Varicose Veins. A Possible Explanation Of The Development Of Varicosis*. Acta Morphol Hung, № 38,1990, 259
- 28- TANAKA, H.; ZAIMA, N.; YAMAMOTO, N.; SAGARA, D.; SUZUKI, M.; NISHIYAMA, M.; MANO, Y.; SANO, M.; HAYASAKA, T.; GOTO-INOUE, N.; SASAKI, T.; KONNO, H.; UNNO, N.; SETOU, M. *Imaging Mass Spectrometry Reveals Unique Lipid Distribution in Primary Varicose Veins*. Eur J Vasc Endovasc Surg. № 40, 2010, 657-663
- 29- METCALFE, M. ; BAKER, D. *Varicose veins*. Vascular Surgery. U.K., Vol.24 №12, 2004, 321-323
- 30- CALLAM, M.J. *Epidemiology of varicose veins*. Br. J. Surg., № 81, 1994, 167-173.
- 31- EVANS, C.J.; FOWKES, F.G.; RUCKLEY, C.V.; LEE, A.J. *Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study*. J. Epidemiol Comm Health, № 53, 1999, 149-153.