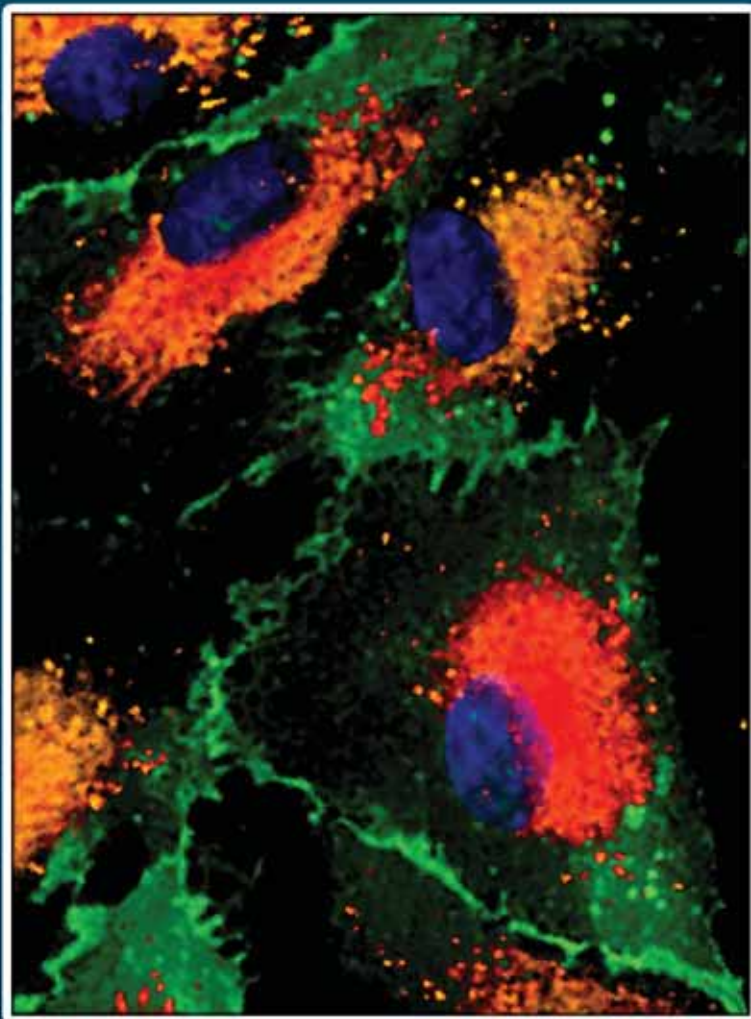


ÉRBE TE GSÉGEK

orvostudományi szakfolyóirat

2011/4.



*Jani Péter K., Makó Veronika,
Dr. Cervenak László*
**Természetes és szintetikus
flavonoidok gyulladásgátló
hatásának összehasonlítása
in vitro endotélsejt modellen**

*Farkasné Bangó Mária,
Dr. Keresztury Gábor*
**Érbetegszűrés Boso
boka/kar-index mérő
rendszerrel**

*Dr. Mohamed E. Salem,
Dr. Amr M. Salem,
Dr. Tarek M. Salem*

**Alsó végtagi varicositas
kezelése Salem-féle intima
stripping-műtéttel**

Kongresszusok, rendezvények



Magyar Angiológiai és Érbetegszűrés Társaság
Magyar Cardiovascularis és Intervenciósi Radiológiai Társaság



Kardio-vascularis nyilvántartó, vizsgálatsegítő és leletkészítő program

Kardiológusok és angiológusok számára készült program. Alkalmas a kardio-vascularis vizsgálatok specifikus adatainak rögzítésére, pl. artériás Doppler-vizsgálat, ergometria, EKG, carotis-ultrahang, echocardiográfia, Holter.

A felvett értékek alapján a program számos automatikus számítást elvégez: echocardiográfias értékek számítása, rizikóbecslés, testtömegindex, boka-kar index, stb.

Az anamnézis felvételt és a rizikó becslést célzott kérdések segítségével az asszisztens készítheti el.

A felvett értékek alapján a program egy gombnyomásra nyomtatható vagy tovább szerkeszthető zárójelentést készít az ingyenes OpenOffice dokumentum formátumban.

A szoftver a legmodernebb technológiával készült többfelhasználós webes kliens felületű program ami akár telepítés nélkül az interneten keresztül is használható.

Információ:

Dr. Ádám Zsófia | 06-30-339-8198 | adamzsofia@freemail.hu

Nyilasy Péter | 06-70-615-5138 | nyilasy peter@gmail.com

A MAÉT közgyűlése, 2011. október 21-én,
a Budapesti Angiológiai Napokon
megválasztotta a Társaság új vezetőségét
és az új tisztségviselőket.

Acsády György egyetemi tanár
Bihari Imre főorvos - 2. titkár,
Phlebológiai Szekció elnöke
Bíró Gábor egyetemi adjunktus - Pénztáros
Dzsinich Csaba egyetemi tanár
Entz László egyetemi tanár
Farkas Katalin főorvos - Főtitkár
Hüttl Kálmán egyetemi tanár
Járay Zoltán főorvos
Keresztury Gábor főorvos
Kollár Lajos egyetemi tanár
Kolossváry Endre főorvos
Landi Anna főorvos - 1. titkár,
Angiológiai Szekció elnöke
Mátyás Lajos főorvos
Menyhei Gábor egyetemi tanár
Meskó Éva főorvos
Mogán István főorvos - Elnök
Nemes Attila egyetemi tanár
Pécsvárad Zsolt egyetemi tanár - Alapítvány
az Érbetegéért Kuratórium elnöke
Riba Mária főorvos
Simó Gábor főorvos
Sipka Róbert klinikai főorvos
Szeberin Zoltán egyetemi adjunktus
Vallus Gábor főorvos

Eredményes működést kívánunk
Társaságunk új Vezetőségének!

The Hungarian Journal of Vascular Diseases

Scientific Journal of the Hungarian Society
for Angiology and Vascular Surgery
and of the Cardiovascular
and Interventional Radiological Society
of Hungary

Contents
Vol. XVIII. No. 4. 2011.

Papers

Péter K. Jani, Veronika Makó, László Cervenak M.D.:
COMPARISON OF THE ANTI-INFLAMMATORY
EFFECTS OF NATURAL AND SYNTHETIC
FLAVONOIDS IN CULTURED ENDOTHELIAL
CELLS87

Mária Farkasné Bangó, Gábor Keresztury M.D.:
VASCULAR DISEASE SCREENING WITH
BOSO ANKLE/BRACHIAL INDEX
MEASUREMENT SYSTEM97

Mohamed E. Salem M.D., Amr M. Salem M.D.,
Tarek M. Salem M.D.:
TREATMENT OF VARICOSE VEINS
WITH SALEM INTIMAL
STRIPPING OPERATION103

ÉRBETEGSÉGEK • THE HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES

A Magyar Angiológiai és Érbézészeti Társaság, valamint a Magyar Cardiovascularis
és Intervenciós Radiológiai Társaság tudományos folyóirata

Scientific Journal of the Hungarian Society for Angiology and Vascular Surgery
and of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Hungary

FŐSZERKESZTŐ: DR. BIHARI IMRE • ISSN 1218-36-36

Szerkesztőbizottság: dr. Acsády György, dr. Dzsinich Csaba, dr. Hüttl Kálmán,
dr. Jámbor Gyula, dr. Lázár István, dr. Mátyás Lajos, dr. Nagy Endre, dr. Entz László

Rovatvezetők: Artériák: dr. Nemes Attila • Vénák: dr. Menyhei Gábor • Endovascularis beavatkozások: dr. Kollár Lajos
Alaptudományok: dr. Monos Emil • Haemorheológia: dr. Pécsvárad Zsolt • Belgyógyászat: dr. Meskó Éva
Radiológia: dr. Battyáni István • Gyermekkori érbetegségek: dr. Tasnádi Géza

Kiadja az ANGIOLÓGIAI Kft. Felelős kiadó: az ANGIOLÓGIAI Kft. ügyvezető igazgatója.

Szerkesztőség címe: 1081 Budapest, Népszínház u. 42-44. Tel./Fax: 3345-468.

Tervezőszerkesztő: Kincses Gábor • Nyomdai munkák: Blackprint Kft.

Honlap: <http://www.erbetegsegek.com/>

FELHÍVÁS

Az Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társasága
2012-ben is megrendezi a

Fiatalok Fórumát

Az eseményre várjuk 35 év alatti, a rehabilitációt érintő bármely szakmában dolgozó fiatalok előadásait. A legjobb előadásokat 3 tagú zsűri javaslata alapján jutalmazzuk.

Helyszín: **Szigetvár**
Időpont: **2012. 05. 18.**

Az előadások maximum 7 percesek lehetnek. Az előadáshoz számítógépes kivetítőt lehet igénybe venni. Kérjük a **címet, előadók nevét, korát, munkahelyét, postai és elektromos levelezési címét, és az előadás absztraktját** tartalmazó jelentkezést elküldeni az alábbi címre:

Dr. Vén Ildikó OORI
1528 Budapest, Szanatórium u. 19.
Tel: 1-3911-900, -20-3277-426
i.ven@rehabint.hu

Határidő: **2012. 04. 10.**

Ebédigény bejelentése: Dr. Péley Iván ov. főo. peleyivan@gmail.com

Az egészséges lábakért!



ELASTOMED®
KOMPRESSZIÓS GYÓGYHARISNYA ÉS
HARISNYANADRÁG TERMÉKCSALÁD

A II. kompressziós fokozatú standard és egyedi méretre készülő **ELASTOMED KOMFORT** és **ELASTOMED STRETCH** lábharisnyák, valamint az **ELASTOMED S** síkkötött karharisnyák a vénás és nyirokrendszeri betegségek kezelése során nélkülözhetetlenek. Használatuk széles körben elterjedt, a lábra és a karra az ideális eloszlásban fejtik ki a nyomást.

Az **ELASTOMED KOMFORT** és **ELASTOMED STRETCH** lábharisnyák, továbbá az **ELASTOMED S** karharisnyák szakorvosok által felírható, az OEP által támogatott termékek.

Az **ELASTOMED** kompressziós térdzoknik, harisnyák, harisnyanadrágok, karharisnyák és ízületi támaszok magyar termékek.

Kapható a gyógyászati segédeszköz boltokban és a gyógyszertárakban.
Méretvételhez és rendeléshez méretvételi lap igényelhető.

A kockázatokról olvassa el a használati útmutatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát!



Természetes és szintetikus flavonoidok gyulladásgátló hatásának összehasonlítása *in vitro* endotélsejt modellen

JANI PÉTER KÁROLY, MAKÓ VERONIKA, DR. CERVENAK LÁSZLÓ

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Az érhalózatban fellépő gyulladásos állapot számos kardiovaszkuláris betegség esetén megfigyelhető. A folyamatban résztvevő sejtek közül kiemelten fontosak az endotélsejtek, melyek egyik legismertebb feladata a gyulladás szabályozása. A hibás endotél működés gyógyszeres kezelésére nem sok lehetőség van. A flavonoidok azonban olyan másodlagos növényi anyagcseretermékek, melyeknek az érrendszerre gyakorolt jótékony, gyulladás gátló hatását régóta ismerik, viszont a hatásmechanizmus nem tisztázott.

Célkitűzés: Célunk volt a flavonoidokhoz tartozó öt, szerkezetileg rokon vegyület gyulladás gátló hatását egymással összehasonlítani *in vitro* endotélsejt tenyészetben.

Módszerek: Kísérleteinket emberi köldökzsínór vénából kollagenázos emésztéssel preparált endotélsejteken (HUVEC) végeztük. A HUVEC sejteket 1% FCS-el, EGF-el, β -ECGF-el és heparinnal kiegészített AIM-V médiumban tenyésztettük. A citotoxicitási tesztet SYBR-Green fluoreszcens magfestéssel, az NF κ B nukleáris transzlokációját fluoreszcens mikroszkóppal mértük és kvantifikáltuk.

A citokin termelést ELISA és xMAP módszerekkel végeztük. Tenyésztéskor a sejteket kezeltük a flavonoidokkal, majd IL-1 β indukciót alkalmaztunk 24 órán át. A kezelés végén a felülúszókból meghatároztuk az IL6, IL-8, és MCP-1 koncentrációt a kitek gyári leírásai alapján.

A flavonoidok oxidációját a specifikus fényelnyelési hullámhosszokon az OD megváltozása alapján mértük.

Eredmények: Az általunk vizsgált flavonoidok közül

COMPARISON OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF NATURAL AND SYNTHETIC FLAVONOIDS IN CULTURED ENDOTHELIAL CELLS

Péter K. Jani, Veronika Makó, László Cervenak M.D.

Introduction: In the regulation of inflammation, endothelial cells are very important. Thus it is not surprising that the dysfunction of endothelial cells is involved in the pathogenesis of most cardiovascular diseases accompanied by inflammation. From the limited number of available drugs, improving endothelial cell function flavonoids are used most frequently. Flavonoids are secondary metabolites of plants, whose beneficial and anti-inflammatory effects on the vascular tree are well-known; however, the real mode of action has not been clarified completely so far.

Aim: Our aim was to compare the anti-inflammatory effects of five structurally related- natural and synthetic flavonoids (quercetin, rutin, hydroxyethyl-rutoside, trihydroxyethyl-rutoside and isorhamnetin) in cultured human umbilical vein endothelial cells.

Materials and methods: Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were digested from the umbilical cord vein by collagenase, culture in AIM-V medium completed with 1% FBS, EGF, beta-ECGF and heparin. Cytotoxicity was measured by SYBR-Green nuclear staining, and translocation of the NF κ B was measured and quantified by fluorescence microscopy.

The cytokine production of HUVECs was measured by ELISA and xMAP technologies. HUVECs were treated with different concentrations of the flavonoids for one hour and then induced with IL-1 β for 24 hours. After 24 hours of culture, the concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 cytokines were detected from the supernatant according to the manufacturer's description. The oxidation of the flavonoids was measured spectrophotometrically.

egyik sem mutatott citotoxikus hatást 50 μM -os koncentrációig, kivételt az izoramnetin jelentett, amely még 25 μM -os koncentrációnál is enyhén toxikusnak bizonyult. Először megvizsgáltuk a flavonoidoknak az NF κ B nukleáris transzlokációjára gyakorolt hatását, és azt tapasztaltuk, hogy csak a kvercetin gátolja ezt a folyamatot. Ezután megnéztük, hogy befolyásolják-e a flavonoidok az IL-1 β indukálta citokin választ. A gyógyászatban is ismert hidroxietil-rutozidok, illetve a trihidroxietil-rutozid nem befolyásolták az IL-1 β által kiváltott citokin termelést, viszont a nem hidroxietilált flavonoidok az IL-1 β indukálta citokin választ különböző mértékben gátolták. Legerősebb hatása a kvercetinnek volt, ezt követte az izoramnetin, és a szintén gyógyszerként alkalmazott rutin. Feltételezésünk szerint a különböző molekulaszerkezetű flavonoidok közötti különbség hátterében az eltérő gyökfogóképesség is állhat. Ezért megnéztük, mely vegyületek képesek semlegesíteni a H $_2$ O $_2$ -t. A vártakkal összhangban a kvercetin és az izoramnetin oxidálódott H $_2$ O $_2$ jelenlétében, míg a glikozilált származékok egyáltalán nem.

Következtetés: A vizsgált flavonoidok gyulladásgátló mechanizmusa szoros szerkezet/hatás összefüggést mutat. Ezt részben jól magyarázza az NF κ B transzlokációjának és a proinflammatorikus citokinek termelődésének visszaszorítása. Az öt, strukturálisan rokon flavonoidszármazék gyulladáscsökkentő hatásának pontosabb feltérképezésére az *in vitro* eredményeket állatmodellen is fontos megismételni, hiszen az így kapott farmakokinetikai tulajdonságok az *in vivo* vaszkuláris betegségekre gyakorolt hatásukról adhatnak egy pontosabb képet.

KULCSSZAVAK

Endotélsejt, flavonoid, kvercetin, gyulladás, citokin, oxidáció

Bevezetés

Az ereket belülről borító endotélsejt hálózat a szelektív barrier funkció ellátása mellett számos folyamat regulátora. Az endotélium működése az érhalózat különböző szakaszain hasonló, de mégis érszakasz specifikus. Így például a vérnyomás szabályozása az artériakon-arteriólákon, a permeabilitás szabályozása a kapillárisok területén, míg a fehérvérsejtek transzmigrációjának szabályozása a venulákon és a kapillárisoknál valósul meg a leghatározottabban.

Bár a szív és érrendszeri megbetegedések nagyobb csoportokba oszthatók a kóros érszakaszok anatómiai helyzete alapján (1. ábra), az endotélsejtek hibás működése az érszakasztól függetlenül, jól leírt módon

Results: None of the used flavonoids showed cytotoxicity up to 50 μM in HUVEC culture, except isoramnetin, which was slightly toxic even at 25 μM .

First we examined whether the flavonoids have any effects on NF κ B activation. We found that only quercetin inhibited the NF κ B nuclear translocation induced by IL-1 β but none of the flavonoids had any effects per se. Then we investigated how the flavonoids influence the cytokine release of HUVECs induced or not by interleukine-1 β . The flavonoids alone did not have any effects on cytokine release; however, they had different capacity to inhibit cytokine production in response to IL-1 β . Monocyte chemoattracting protein-1 production was blocked by quercetin, interleukin-6 production was decreased by quercetin and isoramnetin, whereas interleukin-8 production was inhibited by quercetin, isoramnetin and also by rutin. The hydroxyethyl-rutosides did not have any effects on this process. We supposed that anti-inflammatory reaction correlates with the anti-oxidant capacity, which in turn depends on the chemical structure of the flavonoids. Therefore we assessed the anti-oxidant capabilities of the flavonoids using hydrogenperoxide. As we assumed, quercetin and isoramnetin were able to be oxidized by H $_2$ O $_2$, while the glycosylated flavonoids remained intact.

Conclusion: The flavonoids used in this study showed a strong structural and functional relationship. The structure related anti-oxidant capacity can well explain the differences between various flavonoids found in the inhibition of the NF κ B pathway and cytokine release. To better unravel the mode of action of these 5 structurally-related flavonoids, our *in vitro* results should be reinterpreted in animal models, where important pharmacokinetic properties may also substantially influence the *in vivo* effects on vascular diseases.

KEYWORDS

Endothelium, flavonoid, quercetin, inflammation, cytokine, oxidation

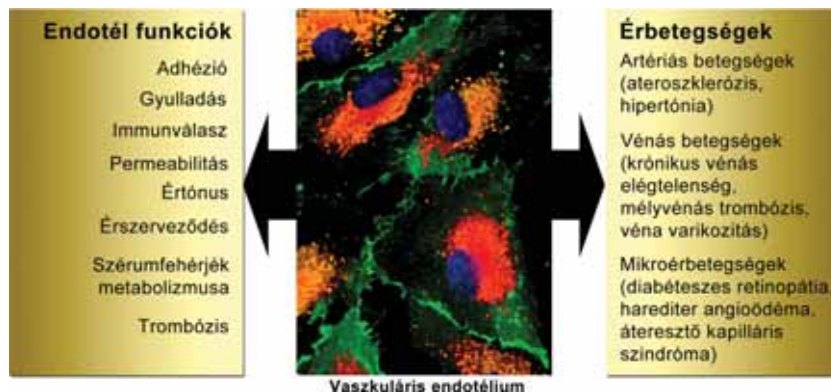
hozzájárul, vagy megelőzi e betegségek (pl. atheroszklerózis, krónikus vénás elégtelenség, diabéteszes retinopátia) kialakulását (1).

Az endotélsejt funkciói közül a gyulladás szabályozása központi szerepet tölt be. Ezt citokinek, kemokinek és sejtfelszíni adhéziós molekulák segítségével valósítják meg az endotélsejtek, melyeknek hibás működése krónikus gyulladással állapot kialakulásához vezet (2). A gyulladással állapot kialakulása és krónikus fennállása nyomon követhető a gyulladás kialakulását meghatározó citokinek és kemokinek, mint például az interleukin-6, interleukin-8 (IL-6, IL-8) és a monocita-kemoatraktáns protein-1 (MCP-1), termelődésének fokozódásával, és a gyulladásban résztvevő sejtek sejtfelszíni adhéziós molekuláinak fokozott expressziójával. Ezen molekulák

kifejeződése több szignáltranszdukciós útvonalon beindítható, melyek közül az NFκB mediált transzkripció az egyik legismertebb folyamat. A citokinek, kemokinek és az adhéziós molekulák olyan gyulladási markerek, amelyek emelkedett szintjét leírták már számos szív és érrendszeri betegség esetén. Például a krónikus szívelégtelenség esetén főleg az IL-6 és MCP-1 szérumszintje emelkedett, míg az atheroszklerózisban inkább az IL-8 növekedése jellemző (3, 4).

Az endotélsejtek működésének normalizálására azonban nem sok gyógyszeres kezelési lehetőség van. A flavonoid molekulacsalád számos tagjáról leírták már, az érhalózatra gyakorolt jótékony, gyulladáscsökkentő hatásuk van. A publikálók közül elsőként Szent-Györgyi és Rusznayk írták le az általuk elnevezett P-vitaminról, - amely szintén egy flavonoid származék, - hogy képes csökkenteni a kapillárisok permeabilitását (5). A flavonoidok másodlagos növényi anyagcseretermékek, megoszlásuk az emberi táplálékokban nagyon változó. A táplálkozási szokásoktól függően az átlagos flavonoid fogyasztás 10-100 mg/nap között van. A legnagyobb mennyiségben a vöröshagyma, az alma, a cseresznye, a brokkoli, a lestyán, a vörös szőlő, és a tea (*Camellia sinensis*) tartalmaz flavonoidokat, közülük a kvercetin mennyisége a legnagyobb, amely elérheti esetenként az összes flavonoid bevitel 2/3-ad részét is (1.táblázat). Leírták, hogy azokban az országokban, ahol a táplálkozási szokások miatt az átlagos napi flavonoid bevitel magasabb mint 25 mg, a kardiovaszkuláris megbetegedések száma, valamint a kialakulásának rizikója szignifikánsan alacsonyabb azokhoz képest, ahol a flavonoid napi beviteli szintje a 19 mg-ot nem haladja meg (6). A természetes módosulatok gyakran glikoziláltak, a keringési rendszerbe azonban leginkább aglikon formában jutnak el (7). A fentebb említett P-vitamin, - más néven rutin - is a kvercetin egy rutinózzal szubsztituált módosulata. Ezt a vegyületet már évtizedek óta alkalmazzák a gyógyászatban visszér és aranyeres panaszok kezelésére. A rutinból szintetizálják a hidroxietil-rutozidokat, melyek közül a legnagyobb arányban keletkezik a trihidroxietil-rutozid. Ezeket a vegyületeket a vaszkuláris funkciók javítása érdekében alkalmazzák a krónikus vénás elégtelenség és ödéma kezelésére. A természetben szintén gyakori, hogy szulfatált vagy metilált módosulatok jönnek létre. A kvercetin egy metilált módosulata endotélsejtekben alakul ki, ezt a vegyületet izoramnetin néven ismerik.

A flavonoidok endotélsejtekre gyakorolt gyulladásgátló hatása régóta ismert, azonban a pontos hatásmechanizmus nem tisztázott. Fontos megjegyezni azonban, hogy a flavonoidokra általánosan nem lehet egyetlen mechanizmust illeszteni, hiszen az óriási molekuláris



1. ábra: Endotélsejtek funkciói

Fig. 1. Functions of endothelial cells.

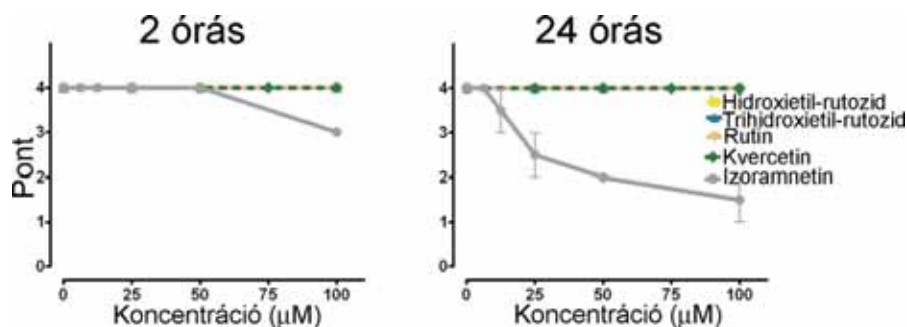
variabilitás eleve több csoportba osztható hatást feltételez. Ezek között szerepel elsősorban a szabadgyökfogó-képesség, és bizonyos, a gyulladás folyamatában résztvevő enzimek működésének gátlása vagy éppen aktiválása is. A reaktív oxigéngyököknek (ROS) fontos szerepük van a gyulladás fiziológiás folyamatában, azonban a szabályozatlan termelődésük vagy nem hatékony eliminációjuk súlyos következményekkel jár. Az általunk vizsgált ötféle flavonoid strukturálisan a kvercetin köré csoportosítható. Molekulaszerkezeti különbségeik jól definiáltak és a gyulladáscsökkentő hatásukról számos értekezés szól, azonban ezen vegyületek gyulladáscsökkentő hatásáról összehasonlító tanulmány nem készült.

Célkitűzés

Kísérleteinkben a kvercetin, az izoramnetin, a rutin, a trihidroxietil-rutozid és a hidroxietil rutozidok in vitro tenyésztett endotélsejtekre gyakorolt gyulladáscsökkentő hatásának összehasonlítását tűztük ki célul. Az irodalomban ugyanis hiányosak az ismeretek ezen flavonoidok gyulladáscsökkentő mechanizmusairól, és az egymáshoz viszonyított hatásokról egyetlen értekezés sem szól, pedig ezek strukturálisan hasonló vegyületek, és a szerkezet/hatás összefüggése a flavonoidok körében jól ismert. Mindemellert, a kvercetin családba tartozó flavonoidok közül a kvercetin (QRC) a legnagyobb mennyiségben előforduló természetes flavonoid, a rutin (RUT) és a felszintetikus hidroxietil-rutozidok (THR, HR) gyógyszerként alkalmazott flavonoidok, míg az izoramnetin (IRM) a kvercetin endotélsejtek által metilált aktív metabolitja, így ezen molekuláknak kiemelt szerepe van az endotélsejt diszfunkció kijavításában.

Anyagok és módszerek

Az endotélsejt preparálást az emberi köldökzsinór vénából és a tenyésztés folyamatát a laboratóriumunkban leírt és beállított protokoll szerint végeztük (8).



2. ábra: A flavonoidok citotoxicitásának mérése. A vizsgált flavonoidok 2 és 24 órás kezelés után sem mutattak jelentős citotoxikus hatást, azonban az izoramnetin 10 μM felett toxikus volt. A mérés mikroszkópos vizsgálaton alapul, amelyben a sejtek alakja és a relatív sejtszám alapján pontoztuk a flavonoidok toxikus hatását.

Fig. 2. Cytotoxicity of flavonoids. Flavonoids used in this study did not show remarkable cytotoxic reaction 2 or 24 hours after treatment, except isorhamnetin, which was toxic above 10 μM. The microscopy-based method for determining cytotoxicity of flavonoids integrates confluency and morphology parameters.

Az endotélsejtekkel végzett kísérleteket mindig a második vagy a harmadik passzálás után végeztük. A méréseket legalább háromszor ismételtük.

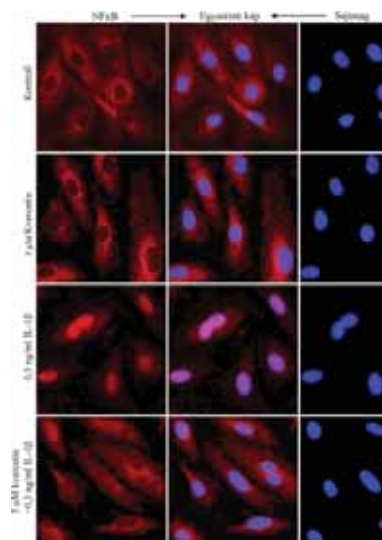
Először sejt citotoxicitási tesztet végeztünk kétféle módszer alkalmazásával. Az egyik egy mikroszkópos morfológiai vizsgálaton alapszik, melyben a sejtek alakját és számát értékeltük egy ötponos rendszerben. A sejteket 96 lyukú sejtenyészítő lemezre szélesztettük konfluens (10000 sejt/lyuk) koncentrációban, majd kezeltük a különböző koncentrációjú (200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25 μM) HR, THR, RUT, QRC és IRM flavonoidokkal 24, máskor 96 órán keresztül. A HUVEC sejtek számát és morfológiáját pontoztuk a flavonoid kezelés 2., 24., máskor a 48. és 96. órájában. A 0 pont közel 0% élő sejtet, 4 pont a konfluens, élő tenyészetet jelentette. A másik mérés fluoreszcens magfestésen alapul. Az előzőekben leírt kezelése alkalmazása után a sejteket mostuk, majd fixáltuk a 24 illetve a 96 óra elteltével jég hideg metanol/acetone 1:1 arányú elegyével. Ezután jelöltük a sejtmagot Sybr-Green fluoreszcens festékkel. Végül lyukanként leolvastuk a fluoreszcencia intenzitását, amely arányos a lyukankénti sejtszámmal.

A HUVEC sejteket 96-lyukú sejtenyészítő lemezre szélesztettük Comp-AIM-V médiumban, 8000 sejt/lyuk (szemikonfluens) koncentrációban. 1 nap elteltével kezeltük a sejteket a flavonoidok háromféle koncentrációjával (1, 5, 10/50 μM) és IL-1β-val (0,3 ng/ml, Biosource). 60 perces kezelést követően jég hideg metanol/acetonnal (50:50%) fixáltuk őket 10 percig, majd ECP-vel (Salsol-A 500ml TEVA-Gyógyszergyár Zrt., Tris-Cl 5ml SigmaAldrich, FCS-1% SigmaAldrich) történő rehidrációt követően 45 percig nyúl anti-humán NFκB p65 ellenanyaggal (1:200, Santa Cruz Biotechnology) inkubáltuk őket, ezt követően szekunder ellenanyagként kecske anti-nyúl Alexa-568-at (GAR-Alexa-568, 1:500, Molecular Probes), a mag

láthatóvá tételéhez Hoechst 33342 (Molecular Probes) festéket használtunk. A festett sejteket Olympus DP70 digitális kamerával felszerelt, Olympus IX-81 típusú (Olympus Optical Co.) inverz fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk. A transzlokáció mértékét a magban és a citoszolban mérhető piros fluoreszcencia intenzitás arányából számoltuk ki alysis szoftver segítségével.

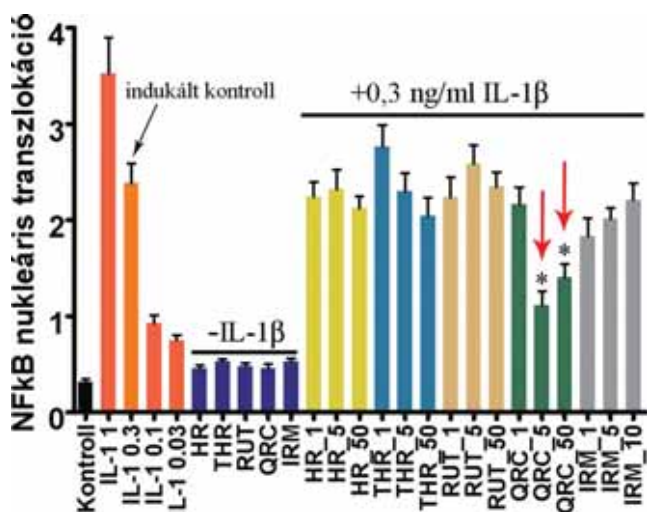
Az xMAP technikával végzett mérés az R&D Systems cégtől rendelt gyári xMAP-kitben kapott protokoll szerint történt. A reakcióelegy egyfajta mastermixként tartalmazza az IL-6, IL-8 és MCP-1 antitestekkel fedett mikropartikulumokat. Ehhez mértük hozzá a felülészó mintákat 1:30 hígításban, majd a detektáló antitest keveréket és végül a Streptavidin-Phycocerythrin. Végül Luminex® 100™ rendszerrel flow citometriás elven meghatároztuk az analitok koncentrációját.

Az xMAP módszerrel nyert eredmények validálására az IL-6, IL-8 és MCP-1 méréseket az R&D systems által forgalmazott gyári ELISA duo kiték felhasználásával is elvégeztük a megadott protokoll leírások szerint. A minták IL-6 esetében háromszorosára, IL-8 esetében



3. ábra: A kvercetin kezelés gátolja az NFκB nukleáris transzlokációját HUVEC sejteken. 60perces kezelést követően vizsgáltuk az NFκB transzlokációját. IL-1β gyulladásozó hatására jól megfigyelhető ez a folyamat. A kvercetin önmagában nem indukálja a transzlokációt a kontrollhoz viszonyítva, míg gátolja az IL-1β hatását. A felvételeken a mag kék, az NFκB piros színnel látszik.

Fig. 3. Quercetin inhibits NFκB nuclear translocation in HUVECs. NFκB nuclear translocation was assessed 60 minutes after treatment. This process can be observed in response to IL-1β. Quercetin alone had no effect on NFκB nuclear translocation; however, it was able to inhibit the action of IL-1β. Nuclei are blue, whereas NFκB staining is red.



4. ábra: A flavonoidok hatása az NFκB nukleáris transzlokációjára. Az ábrázolt adatokat a nukleáris és perinukleáris régiók átlag vörös fluoreszcencia intenzitásának arányából számoltuk.

Egyik vizsgált flavonoid sem indukálta önmagában az NFκB nukleáris transzlokációját, viszont az IL-1β-val indukált sejtvonalak közül a kvercetin kezelés szignifikánsan gátolta ezt a folyamatot.

Fig. 4. Effects of flavonoids on NFκB nuclear translocation. Data were calculated from the mean red intensity of nuclear and paranuclear regions of cells. None of the flavonoids induced NFκB nuclear translocation alone, and IL-1β induced NFκB nuclear translocation was inhibited only by quercetin.

hússzorosára, MCP-1 esetében pedig nyolcvanszorosára hígított, flavonoidokkal és IL-1β-val kezelt sejtek felülűzői voltak.

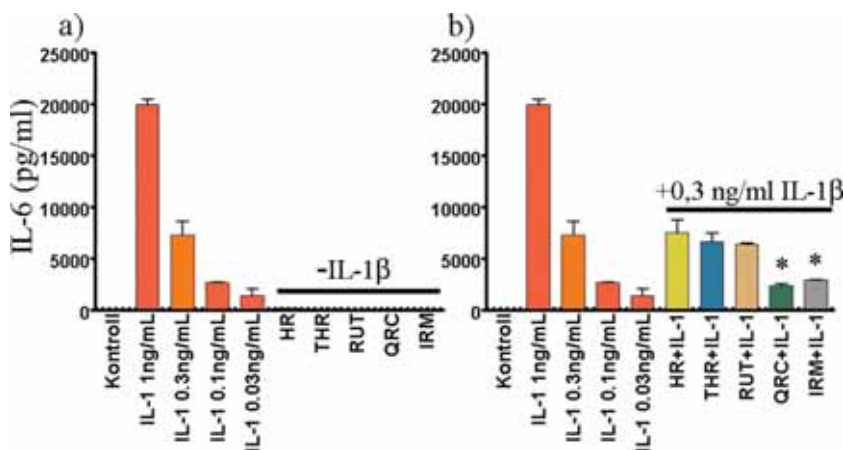
Az ötféle flavonoid oxidációját a 230-500 nm közötti abszorpciós spektrum felvétel, spektrofotométerrel (SmartSpec 3000, Bio-Rad) mértük. Először PBS-ben (PAA Laboratories GmbH, Austria), 50 μM koncentrációban, légköri oxigén jelenlétében rögzítettük az abszorpciós spektrumot hatvan percen keresztül. Ezután a kísérletet megismételtük 10 mM H₂O₂ hozzáadásával. A kapott abszorpciós spektrumok (OD) alapján az adatokat a flavonoidokra specifikus 345 és 373 nm hullámhosszokon 60 percnél mért OD megváltozása alapján, százalékban kifejezve ábrázoltuk. Végül a kísérletet úgy is elvégeztük, hogy a hidroxietil-rutozidokat illetve a kvercint 90 percig inkubáltuk 0,1; 1; 10 mM hidrogén-peroxid jelenlétében, 1 mU/ml torna-

peroxidáz (HRP) hozzáadásával, majd lemértük az OD spektrumot és ábrázoltuk a fentebb leírt módon.

Az eredményeket GraphPad Prism 4.02 (www.graphpad.com) szoftver segítségével elemeztük és ábrázoltuk. A statisztikai analízisekhez egy- illetve kétszemponos variancia-analízist (ANOVA) használtunk, majd Tukey post tesztet alkalmaztunk. Szignifikáns eltérésnek tekintettük, ha a kezeltellen vagy kezelt kontrollhoz viszonyítva p<0,05. Mindenből legalább három független kísérletet végeztünk, ebből egy reprezentatív ábrát tüntettünk fel az eredményeknél.

Eredmények

A flavonoidok citotoxicitásának vizsgálata. Az in vitro endotélsejteken végzett kísérletek kimenetelét erősen meghatározza a sejtszám és a sejtek normális alapműködése. Ezért a vizsgálatainkat citotoxicitási tesztekkel kezdtük, hogy megállapítsuk van-e mérhető toxikus hatásuk a flavonoidoknak abban az időtartományban, amelyben a kezeléseinket alkalmazzuk. A toxikus hatást többféle koncentrációnál vizsgáltuk négy időpontban. A 2 órás a nekrotikus, míg a 24 órás mérések az apoptotikus hatások kimutatását szolgálták. A 48 és 96 órás kezeléseket azért végeztük el, hogy megbizonyosodjunk a 24 órás kezelés alatt nem indultak be olyan lassabb folyamatok, amelyek sejtkárosodáshoz vezetnek, de még nem kimutathatóak 24 óra után. A mérésekből kiderült, hogy egyik flavonoid sem volt toxikus hatású a kezelése időtartama alatt, egyedül az izoramnetin mutatott némi toxikus hatást a magasabb koncentráció tartományokban (2. ábra). Ezért méréseink



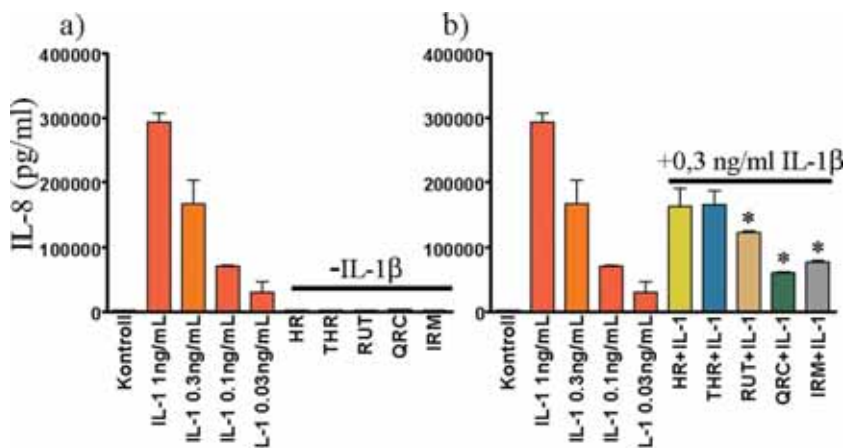
5. ábra: A flavonoidok hatása az IL-6 citokin szintre. Az IL-6 szinteket gyári ELISA kitek segítségével határoztuk meg. Megvizsgáltuk a flavonoidok hatását az IL-6 szintjére önmagukban (5/a ábra), majd IL-1β indukció hatására is (5/b ábra). A flavonoidok önmagukban nem befolyásolják, azonban az izoramnetin és a kvercetin szignifikánsan gátolja az IL-1β-ra adott IL-6 citokin választ.

Fig. 5. Effects of flavonoids on IL-6 production of HUVECs. IL-6 concentrations were determined by commercial ELISA kits. Flavonoids had no effects on IL-6 production (5a); however, isoramnetin and quercetin significantly blocked IL-1β induced IL-6 production (5b).

során legfeljebb 24 órás 50µM-os kezeléseket alkalmaztunk. Kivételt az izoramnetin jelentett, amivel maximálisan 10µM kezelést használtunk, a toxikus hatásokból származó hibás eredmények elkerülése érdekében.

Flavonoidok hatása az NFκB nukleáris transzlokációjára. Az NFκB nukleáris transzlokációja gyulladásos indukció, például IL-1β hatására megy végbe. A sejtmagba kerülő NFκB transzkripció faktoraként funkcionál, aminek hatására számos gyulladásban résztvevő citokin (pl. IL-6, IL-8) és kemokin (pl. MCP-1) molekula expressziója beindul. Ebből következően a transzlokáció gátlása csökkentett gyulladásos választ eredményez. Megvizsgáltuk, mely flavonoidok képesek csökkenteni az NFκB nukleáris transzlokációján keresztül kialakuló gyulladásos választ. Azt tapasztaltuk, hogy önmagában egyik flavonoid sem váltott ki NFκB transzlokációt (3. ábra). Ezzel szemben IL-1β hatására erőteljes nukleáris transzlokációt figyelhettünk meg. Ezt a folyamatot az 5 és 50 µM kvercetin kezelés szignifikánsan képes gátolni (4. ábra).

Flavonoidok hatása a gyulladásos citokinek termelődésére. A gyulladásos indukció hatására termelődő citokinek és kemokinek mennyiségének csökkenésével jól jellemezhető a gyulladás gátlása. Hibás endotélfunkció esetén gyakran a proinflammatorikus citokinek szintjének emelkedése tapasztalható, amely fontos tényező számos betegségben. Méréseinkben arra kerestük a választ,

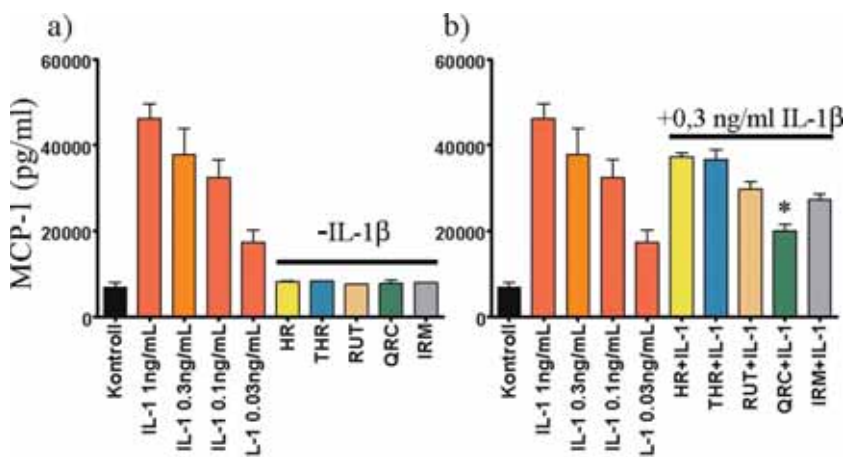


6. ábra: A flavonoidok hatása az IL-8 termelődésére. Önmagukban a flavonoidok nem váltak ki IL-8 választ (6/a) ábra). Az IL-8 termelődését az izoramnetin, a kvercetin és a rutin 50 µM koncentrációja képes szignifikánsan gátolni a (6/b) ábra).

Fig. 6. Effects of flavonoids on IL-8 production of HUVECs. IL-8 concentrations were determined by commercial ELISA kits. Flavonoids had no effects on IL-8 production (6a); however, isorhamnetin, rutin and quercetin significantly blocked IL-1β induced IL-8 production (6b).

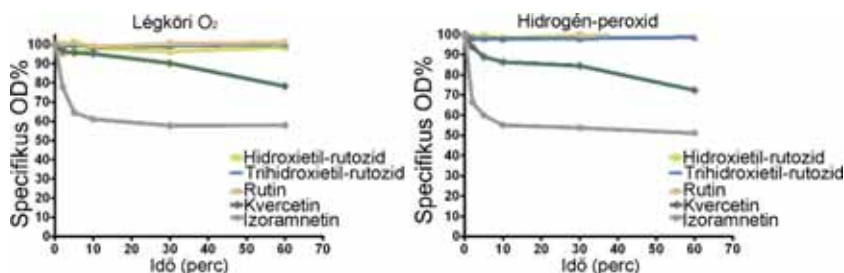
hogy milyen különbségeket lehet kimutatni a flavonoidok között az IL-6, IL-8 és MCP-1 termelés indukciójában, illetve az IL-1β hatására termelődő citokinek termelődésének gátlásában. Méréseinkből kiderül, hogy egyik általunk vizsgált flavonoid sem indukálta az IL-6, IL-8, MCP-1 termelődését (5a,6a,7a ábra). Az IL-1β-val indukált IL-6 termelést azonban a kvercetin és az izoramnetin szignifikánsan gátolta (5b. ábra). Ehhez hasonlóan az indukált sejtek IL-8 termelődését a kvercetin és az izoramnetin mellett a rutin kezelés is gátolta (6b. ábra). Az endotélsejtek normál körülmények között is termelnek mérhető mennyiségű MCP-1-et. Ezt a szintet az IL-1β megnöveli, amit a megelőző kvercetin kezelés szignifikánsan gátol (7b. ábra).

Flavonoid oxidáció. A gyulladás folyamata együtt jár egy nagyon intenzív szabadgyök termelődéssel, amelynek a védelmi funkció mellett jelentős sejtkárosító hatása is van. A túlzott szabadgyök termelődés előidézője lehet egy krónikus gyulladásos állapot létrejöttének. Ezért azok a vegyületek, amelyek jó gyökfogó képességgel rendelkeznek, általában a gyulladásos folyamatokra is mérséklő hatással vannak. A flavonoidok gyökfogó képességét már több tanulmány igazolta. Az is ismert, hogy a gyökfogó képesség és a flavonoidok molekulaszervezete szoros összefüggésben van. Kísérleteinkben összehasonlítottuk az ötféle flavonoid oxidálhatóságát, mely



7. ábra: A flavonoidok hatása az MCP-1 termelődésére. A flavonoidok nem indukálják az MCP-1 citokin termelődését (7/a) ábra). A kvercetin szignifikánsan képes gátolni az IL-1β indukálta MCP-1 választ (7/b) ábra).

Fig. 7. Effects of flavonoids on MCP-1 production of HUVECs. MCP-1 concentrations were determined by commercial ELISA kits. Flavonoids had no effects on MCP-1 production (7a); however, quercetin significantly blocked IL-1β induced MCP-1 production (7b).



8. ábra: A flavonoidok légköri oxigén hatására és H₂O₂ hozzáadása mellett történő oxidációja. A hidroxietyl-rutozidok, a trihidroxietyl-rutozid valamint a rutin semmiféle mérhető bomlást nem mutatott. A kvercetin és az izoramnetin esetében bomlás volt megfigyelhető, amely az eltelt idő függvényében egyre nagyobb mértékű. A bomlás a hozzáadott 10µM hidrogén-peroxid hatására még intenzívebb ennél a két vegyületnél, míg a hidroxietyl-rutozidok, a trihidroxietyl-rutozid és a rutin semmilyen bomlást nem mutatott.

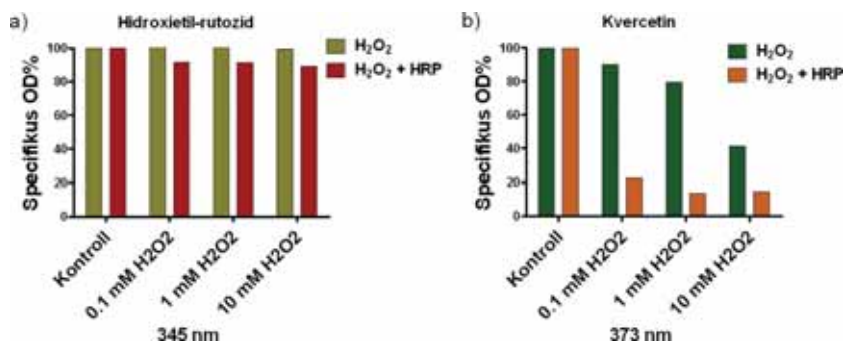
Fig. 8. Flavonoid oxydation in the presence of atmospheric oxygen or H₂O₂. Hydroxyethyl-rutosides, trihydroxyethyl-rutoside and rutin showed no measurable reaction to oxygen. Quercetin and isorhamnetin decayed in a time-dependent manner. In the presence of 10 µM H₂O₂ the reaction is even more intensive in the case of quercetin and isorhamnetin, whereas the other flavonoids remained intact even under this harsh condition.

összefügg a gyökfogó képességgel, valamint összefüggéseket kerestünk az oxidálható tulajdonság és a korábbi kísérletek eredményei között. Először megvizsgáltuk, hogy légköri oxigén hatására bomlanak-e a flavonoidok, majd a mérést megismételtük 10mM H₂O₂ jelenlétében is. Azt tapasztaltuk, hogy a kvercetin és az izoramnetin esetében bomlás figyelhető meg az egy órás inkubáció során, és ez a bomlási folyamat a hozzáadott H₂O₂ hatására fokozódik (8a,b. ábra). Végül megnéztük, hogy a legstabilabbnak bizonyuló hidroxietyl-rutozidok és a könnyen oxidálható kvercetin bomlása hogyan módosul 10; 1; 0,1 mM H₂O₂ és 1 mU/mL torna-peroxidáz jelenlétében (9.ábra). A hidroxietyl-rutozidok még a legnagyobb koncentrációjú hidrogén-peroxidos kezelés hatására sem mutattak jelentős bomlást, míg a kvercetin bomlása már a leghígabb kezelés hatására szinte teljesen végbement.

Megbeszélés

Kísérleteinkben összehasonlítottunk ötféle, köztük természetes és szintetikus flavonoidszármazékok gyulladáscsökkentő hatását in vitro tenyésztett endotélsejteken. Az elsőként elvégzett citotoxicitási tesztekől kiderült, hogy a flavonoidok a későbbi kísérletek során használt kezelési időnél jóval hosszabb időtartományban sem mutattak toxikus

hatást, 10/100 µM koncentrációig. Epidemiológiai tanulmányok és in vitro kísérletek eredményei is alátámasztják, hogy a flavonoidok hatásos koncentrációtartománya a 2-25, mások szerint 10-100 µM között van (9), attól függően, hogy a vizsgálatokban mely flavonoidokat használták. A vártakkal összhangban, a mi kísérleteinkben sem kaptunk toxikus hatást ebben a koncentráció tartományban. Habár a természetes flavonoid források nem tartalmaznak hidroxietyl-rutosidokat, a klinikai tesztekben nem figyeltek meg toxikus hatást, még 4 g-os dózis esetén sem, azonban érdemes megjegyezni, hogy a véráramba került hidroxietyl-rutozid származékok szérumkoncentrációja jóval alacsonyabb volt (7). Az NFκB szignalizációs útvonal bekapcsolása szoros összefüggésben van a gyulladási folyamatokkal. Több tanulmány is szól arról, hogy a kvercetin képes gátolni olyan faktorok termelődését (pl ICAM-1), amelyek az NFκB aktivációján keresztül expresszálódnak. Ezt A549 alveoláris karcinómasejteken és hepatocitákon is bizonyították (10), azonban nem készült még olyan vizsgálat, amelyben a kvercetin hatását az NFκB aktivációra endotélsejt modellen végezték volna, illetve a többi általunk vizsgált



9. ábra: A hidroxietyl rutozidok és a kvercetin oxidációjának vizsgálata hidrogén-peroxid és torna-peroxidáz jelenlétében. A hidroxietyl-rutozidokat és a kvercint 90 percig 0,1; 1 illetve 10 mM H₂O₂-dal kezeltük (9/a, 9/b) ábra). A hidroxietyl-rutozidok esetében nem tapasztaltunk bomlást, míg a kvercetin a hozzáadott hidrogén-peroxid koncentrációjának függvényében bomlott. A kísérleteket megismételtük 1 mU/ml torna-peroxidáz jelenlétében is (9/a, 9/b) ábra). Jelentős bomlást ez esetben sem mutattak a hidroxietyl-rutozidok, viszont a kvercetin esetében a bomlást fokozza a hozzáadott peroxidáz enzim.

Fig. 9. Oxidation of hydroxyethyl-rutosides and quercetin in the presence of H₂O₂ and horse-radish peroxidase. Hydroxyethyl-rutosides and quercetin were treated with 0.1, 1, or 10 mM H₂O₂ for 90 minutes. Hydroxyethyl-rutosides remained intact, while quercetin showed H₂O₂ dose dependent decay. When H₂O₂ and 1 mU/mL horse-radish peroxidase were applied together, the oxidation of quercetin was even more intensive, whereas almost no reaction was detected in the case of hydroxyethyl-rutosides.

Flavonoid csoportok	Flavonoid neve	Természetes előfordulás	Mennyiség
Flavonolok	Kvercetin*	Vöröshagyma, alma	68-98 mg/100g (6)
	K-4-O-rannoglükózid (Rutin)*	Vörösbör, alma	90 mg/100g (18)
	Kaempferol	Eper, cikória (Cichorium Endivia var. Latifolium)	1,5-12mg/100g (6)
	Myricetin*	Fekete tea, vörösbör	0,4-1mg/120ml (6)
Katekinok	Katekin	Vörösbör	34mg/120ml (18)
	Epigallokatekin	Zöld tea	82mg/1,5g levél (19)
	Epigallokatekin-gallát	Zöld tea	33mg/1,5g levél (19)
Flavanonok	Naringin	Grapefruit-narancs lé	43mg/120ml (19)
	Hesperidin*	Citrom, narancs	89mg (19)
Antociánok	Antocianin	Vörösbör	87,2mg/120ml (19)
Flavonok	Luteolin	Piros paprika	0,7-1,4mg/100g (6)

1. táblázat: Természetes flavonoidok leggyakoribb előfordulásai és mennyiségük. A *-gal jelöltek gyógyszerkészítmények alapvegyületei is.

Table 1. Most frequent natural flavonoids and their concentration. (Asterisk labeled flavonoids are also the starting compounds of different drugs.)

flavonoid közvetlen hatását az NFκB aktivációra egyáltalán nem vizsgálták. Az NFκB nukleáris transzlokációját a kvercetin képes gátolni, az endotélsejteken, ami összefügg azzal, hogy az irodalom szerint a kvercetin az NFκB természetes gátló szerét, az IκB-t (inhibitor of κB) stabilizálja, és ezáltal tovább tud inaktív állapotban maradni az NFκB. (10, 11) Fontos még azt is megjegyeznünk, hogy egyik flavonoid sem váltott ki önmagában NFκB nukleáris transzlokációt. Az endotélfunkciók javítására egy lehetőség, hogy a hibás proinflammatorikus citokin szekréciót célzottan gátoljuk. Több flavonoidról leírták, hogy képes csökkenteni a gyulladás által indukált (IL-1β, TNFα, LPS, oxLDL, ROS) citokinek termelődését (12). Ezzel összhangban van, hogy az irodalom szerint, a citokin termelés gátlásában hatásosnak bizonyuló flavonoidok közül néhány képes gátolni az adhéziós molekulák kifejeződését is (pl. ICAM-1, VCAM-1 (13). A kvercetin proinflammatorikus citokinekre gyakorolt hatásáról található a legtöbb irodalmi adat, azonban endotélsejt modellen eddig nem vizsgálták, valamint a gátló mechanizmust sem írják le egyértelműen. Vitatják ugyanis, hogy mi számít a kvercetin elsődleges hatásnak, a gyökfogóképessége vagy valamelyik enzimre gyakorolt gátló hatása. Kísérleteinkben különbséget találtunk a flavonoidok proinflammatorikus citokinek termelődésére gyakorolt gátló hatásai között. Az IL-6, IL-8 és MCP-1 általunk vizsgált citokinek expressziójához az NFκB aktivációja szükséges. Azonban felmerül a kérdés, hogy milyen más mechanizmusokon keresztül képes gátolni az izoramnetin illetve a rutin az IL-6 illetve IL-8 szinteket, hiszen a korábbi kísérleteinkben csak a kvercetinél tudtuk kimutatni az NFκB aktivációjának gátlását. Ennek az lehet

a magyarázata, hogy ezen citokinek expresszióját más szignáltranszdukciós útvonalakon keresztül is be lehet indítani (pl. p38-MAPK, JNK-MAPK stb.), és feltehetően az izoramnetin és a rutin ezeknek a szignáltranszdukciós utaknak a gátlásán keresztül képesek csökkenteni a citokin válasz mértékét. Mivel a kvercetin mind a három vizsgált citokin termelődését képes gátolni, feltételezhető, hogy hatását nem csak az NFκB aktivációjának gátlásán, hanem más utak gátlásán keresztül is, szinergista módon fejt ki. A kvercetin MCP-1-re gyakorolt hatásáról fontos megjegyezni, hogy az endotélsejtek által termelt alap MCP-1 szintet nem befolyásolja semmilyen irányba, tehát önmagában nincs immunszuppresszív hatása sem, ami nagyon fontos paraméter egy esetleges gyógyszer jelölt molekula esetében. A citokinekkel kapott eredményeink alapján az is felmerül, hogy a különböző (akár természetes, táplálékban található, akár a gyógyszerként alkalmazott) flavonoidokkal szelektíven lehetne befolyásolni a gyulladásos válasz szignálútjait, és így a kimenetelét.

A szakirodalomban szinte minden értekezés kitér a flavonoidok reaktív szabadgyök elimináló képességének fontosságára, és arra, hogy szoros összefüggés van a flavonoidok molekuláris szerkezeté és az antioxidáns/szabadgyök fogó hatásuk között. Számos tanulmány született a flavonoidok oxidáz enzimek (xantin/xantin-oxidáz, NADPH-oxidáz) működését gátló hatásáról (14, 15), és a szabadgyökökkel történő reakciójukról is (16). Mivel a hidrogén-peroxid nagyon aktív szereplője a gyulladás folyamatának, - nemcsak az antimikrobás hatásán keresztül, hanem jelátviteli funkciókat is ellát (képes aktiválni az NFκB-t) – a mi kísérleteink ezért a flavonoidok hidrogén-peroxiddal történő reakcióinak megismerésére irányultak. A kvercetin és az izoramnetin képes reagálni a hidrogén-peroxiddal származó reaktív szabadgyökökkel, míg az általunk vizsgált glikozilált flavonoid származékok nem. Ennek háttérben az eltérő molekuláris szerkezet áll, és valószínűleg a glikozil csoport jelenléte akadályozza a szabadgyökkel történő reakciót, ami egyezik más munkacsoportok megfigyelésével (17). Azon túl, hogy egyik általunk vizsgált flavonoid sem mutatott toxikus hatást a vizsgálati körülmények között, önmagukban nincsenek hatással sem az NFκB transzlokációjára, sem a proinflammatorikus citokin szintre. IL-1β gyulladásos indukciót alkalmazva azonban a kvercetin tűnik a leghatékonyabb gátló szernek, ugyanis az NFκB aktivációját is, valamint a proinflammatorikus citokin szintet is képes csökkenteni. Ugyanakkor a levegőn történő gyors oxidációja miatt felhasználhatósága korlátozott. A glikozilált formák (pl. a kvercetin esetében a rutin) stabilabbak, felszívódás közben deglikozilálódnak, és az ilyen módon a keringésbe jutó aglikon formák a szervezet számára jobb gyökfogó képességgel rendelkezhetnek. Ezzel összefügg, hogy a gyógyászatban alkalmazott hidroxieitl-rutozidoknak semmilyen gyulladáscsökkentő hatást nem tudunk bizonyítani az in

vitro kísérletekben, azonban a bizonyított érvédő hatásukért feltehetően az aglikon formák felelősek leginkább. Ezt a kereskedelmi forgalomban nem kapható, ezért nehezen hozzáférhető hidroxietil-kvercetinrel végzett előzetes kísérleteink is bizonyítják (nem bemutatott ábra). A flavonoidok gyulladáscsökkentő hatásának pontosabb megismerése és az egyes hatásokért felelős molekulárisztruktúrák, funkciócsoportok felfedezése nagyban hozzájárulhat a keringési betegségek kapcsán felmerülő hibás endotélsejt működés gyógyszeres kezeléséhez.

Irodalom:

1. Wu, K. K., and P. Thiagarajan. 1996. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 47:315-331.
2. Kofler, S., T. Nickel, and M. Weis. 2005. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)* 108:205-213.
3. Greig, D., P. Castro, L. Gabrielli, R. Miranda, H. Verdejo, H. Alcaino, C. Bustos, M. Chiong, I. Godoy, R. Mellado, L. Garcia, D. Salas, R. Vivar, J. L. Vukasovic, R. Concepcion, and G. Diaz-Araya. 2008. [Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure]. *Rev Med Chil* 136:687-693.
4. Aukrust, P., B. Halvorsen, A. Yndestad, T. Ueland, E. Oie, K. Otterdal, L. Gullestad, and J. K. Damas. 2008. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1909-1919.
5. Ruzsnyák S, Szent-Györgyi A. 1936. Vitamin nature of flavones. *Nature* 138:798.
6. Hertog, M. G., and P. C. Hollman. 1996. Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. *Eur J Clin Nutr* 50:63-71.
7. J.-L. Kienzler, D. S., M.-H. Schiffllers, A. Ghika. 2002. Pharmacokinetics of mono-3'- and mono-4'-O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside derivatives, after single doses of Venoruton powder in healthy volunteers. *Eur J ClinPharmacol* 58:395-402.
8. Kiszal, P., V. Mako, Z. Prohaszka, and L. Cervenak. 2007. Interleukin-6 -174 promoter polymorphism does not influence IL-6 production after LPS and IL-1 beta stimulation in human umbilical cord vein endothelial cells. *Cytokine* 40:17-22.
9. Bischoff, S. C. 2008. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:733-740.
10. Martinez-Florez, S., B. Gutierrez-Fernandez, S. Sanchez-Campos, J. Gonzalez-Gallego, and M. J. Tunon. 2005. Quercetin attenuates nuclear factor-kappaB activation and nitric oxide production in interleukin-1beta-activated rat hepatocytes. *J Nutr* 135:1359-1365.
11. Ying, B., T. Yang, X. Song, X. Hu, H. Fan, X. Lu, L. Chen, D. Cheng, T. Wang, D. Liu, D. Xu, Y. Wei, and F. Wen. 2009. Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. *Mol Biol Rep* 36:1825-1832.
12. Tang, F. Y., and M. Meydani. 2001. Green tea catechins and vitamin E inhibit angiogenesis of human microvascular endothelial cells through suppression of IL-8 production. *Nutr Cancer* 41:119-125.
13. Tribolo, S., F. Lodi, C. Connor, S. Suri, V. G. Wilson, M. A. Taylor, P. W. Needs, P. A. Kroon, and D. A. Hughes. 2008. Comparative effects of quercetin and its predominant human metabolites on adhesion molecule expression in activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 197:50-56.
14. Qin, C. X., X. Chen, R. A. Hughes, S. J. Williams, and O. L. Woodman. 2008. Understanding the cardioprotective effects of flavonols: discovery of relaxant flavonols without antioxidant activity. *J Med Chem* 51:1874-1884.
15. Schewe, T., Y. Steffen, and H. Sies. 2008. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Arch Biochem Biophys* 476:102-106.
16. Mandal, S., B. Hazra, R. Sarkar, S. Biswas, and N. Mandal. 2009. Assessment of the Antioxidant and Reactive Oxygen Species Scavenging Activity of Methanolic Extract of Caesalpinia crista Leaf. *Evid Based Complement Alternat Med*.
17. Formica, J. V., and W. Regelson. 1995. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 33:1061-1080.
18. Iacopini, P., M. Baldi, P. Storchi, and L. Sebastiani. 2008. Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: Content, in vitro antioxidant activity and interactions. *J Food Compos Anal* 21:589-598.
19. Scalbert, A., and G. Williamson. 2000. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 130:2073S-2085S.

Jani Péter Károly

MTA-Semmelweis Egyetem,

Gyulladásbiológiai és Immunogenetikai Kutatócsoport

Útmutató szerzőinknek cikk, referátum, beszámoló és nyílt levél megírásához

A folyóirat célja: artériákkal, vénákkal és nyirokutakkal foglalkozó közlemények publikálása – beleértve a határterületeket is. Új, önálló, klinikai vagy kísérletes munkát előnyben részesítünk. Javasoljuk az alaptudományok eredményeinek közlését éppúgy, mint műszerek, gyógyszerek és gyógyászati segédeszközök bemutatását és a velük szerzett tapasztalatok ismertetését. Összefoglaló referátumokat és történeti közleményeket is megjelentetünk. Az „Érbetegségek“ gyűjteménye kíván lenni a téma hazai irodalmának, ezért már megjelent közleményeket, aktualizálás után, ismételten közöl. Lehetőleg rövid, kb. 10-12 gépelt oldalas cikkeket várunk.

Kitekintést kívánunk adni a nemzetközi szakirodalomra, referátumok formájában. Szívesen látunk beszámolókat hazai és külföldi rendezvényekről, tanulmányutakról, amelyeknél a szakmai újdonságokra, vitás kérdésekben kialakult állásfoglalásokra helyezjük a hangsúlyt. A klinikai vagy kísérletes munka során szerzett személyes tapasztalatokat, észrevételeket, véleményeket és ellenvéleményeket nyílt levél formájában kívánjuk megjelentetni.

Kézirat: a kéziratot és a hozzá csatlakozó dokumentumokat elegendő csak emailen, word file-ban elküldeni. A szerzők teljes nevét kérjük kiírni, a doktori címmel együtt, egyéb rang, tudományos cím ne legyen feltüntetve. A szerző(k) munkahelyéről informáló fejléccet nem kívánunk megjelentetni, ezzel is segítve a minél szélesebb körű szerzőgárda kialakulását. Örömmel fogadunk számítógépes lemezt dokumentum formátumban, ebben az esetben 18-22 ezer leütést kérünk figyelembe venni. Az anyagokat mellékleteivel együtt tehát emailen is várjuk, a fotómellékleteket nem csak dokumentumba ágyazva, hanem külön jpg vagy tif kiterjesztéssel is kérjük megküldeni.

A cikkekről részletes *összefoglalást* kérünk, amely kiemeli a közlemény (1) alap gondolatát és célját, (2) a munka alanyait és módszertanát, (3) az eredményeket és (4) a következtetéseket. Az összefoglalót papíron való küldésnél öt példányban kérjük, ebből egyet lehetőleg angolul. Legfőbb hat, az Index Medicusban használt kulcsszót kérünk feltüntetni, a magyar összefoglalóban magyarul, az angol összefoglalóban angolul.

Az *írás mód* tekintetében a túlzott magyarosítást igyekszünk kerülni. A közleményben következetesen azonos fogalom megjelölésére egyformán írt szavakat elfogadjuk.

Lehetőleg csak az általánosan elfogadott *rövidítéseket* használjuk, mert az újak nehezítik az olvasást. Rövidítések az összefoglalásban, valamint a kép- és táblázat aláírásokban nem megengedhetők.

Az *ábrákat és fényképeket* ne a szövegbe ágyazottan, hanem külön JPG file-ként, szintén emailen vagy lemezen kérjük elküldeni.

Köszönetnyilvánítás a dolgozat végére kerüljön, amelyben a szerző(k) köszönetet mondanak a munkában való részvételért, vagy a munkához nyújtott anyagi vagy szellemi segítségért.

Az irodalomjegyzékben az idézés sorrendjében kérjük megszámolni a citátumokat. Folyóirat esetén a szerzők, a cím és a lap neve után kérjük az évfolyam sorszámát feltüntetni, amelyet kettőspont követ, majd a lapszám, és végül az évszám zárójelben. Például: Bihari I., Meleg M.: A végtaglymphoedema konzervatív kezelése. Orv. Hetil. 132: 1705-8. (1991.). Könyv idézésekor az idézett részlet oldalszámát is kérjük megjelölni, pl.: Tomcsányi I.: Nem szívsebész által is (sürgősséggel) elvégezhető beavatkozások. In.: Sebészeti műtéttan, szerk.: Littmann I., Berentey Gy. Medicina, Budapest, 1988. 238-41. Az irodalomjegyzék lehetőleg 25 tételnél többet ne tartalmazzon. Az itt leírt hagyományos leírástól eltérő, az angolszász irodalomban használt jelölési módot is elfogadjuk, amennyiben az az irodalomjegyzéken belül következetes.

A cikk végén az *első szerző levelezési címét* kérjük megadni. Javasoljuk, hogy a szerző egy példányt őrizzen meg saját magának.

A *referátumban* kérjük feltüntetni az eredeti címet, a közlés helyét és a szerzőket. Ennek terjedelme egy-két gépelt oldal legyen (számítógépen 2-3000 leütés). Nem elégszünk meg pusztán az összefoglaló fordításával.

A kéziratokat az alábbi címre kérjük küldeni: *dr. Bihari Imre, 1081 Budapest, Népszínház u. 42-44.*

E-mail: bihari@erbetegsegek.com

Érbetegszűrés Boso boka/kar-index mérő rendszerrel

FARKASNÉ BANGÓ MÁRIA, DR. KERESZTURY GÁBOR

ÖSSZEFOGLALÁS

Hazánkban és a világ számos országában a morbiditási és mortalitási mutatókat a szív- és érrendszeri betegségek vezetik. Ennek megelőzése, és megfelelő időben elkezdett gyógyítása korai diagnózis birtokában lehetséges, amelynek legfontosabb eszköze a szűrővizsgálat. A szerzők által elvégzett szűrővizsgálat elsősorban Fejér megye településeinek lakosságára terjedt ki. Az egyének kiválasztása randomszerűen történt, a bekerülés önkéntes volt. A vizsgálat anamnézis felvételtől, fizikális-, labor- és Doppler-vizsgálatból állt. Az alkalmazott Boso ABI négy végtagos vérnyomásmérő rendszer a vizsgálatokat pontosabbá, egyszerűbbé és gyorsabbá tette. A készülék szélesebb körű, szűrő vizsgálat jellegű alkalmazása indokoltnak tűnik, a rizikótényezők felderítése és a korai diagnózis érdekében.

Bevezetés

Hazánkban és a világ számos országában a morbiditási és mortalitási mutatókat a szív- és érrendszeri betegségek vezetik (1). Ezen megbetegedések alapja az atherosclerosis. Az atherosclerosis generalizált, progresszív betegség, amely az először tüneteket okozó érterület alapján különböző formákban jelentkezik. A tünetek megjelenési területétől függetlenül, a szervezet egyéb részein is kialakul ez a betegség. Ennek felderítése, megelőzése és megfelelő időben elkezdett gyógyítása azonban már nemcsak egészségügyi, hanem társadalmi feladat is. Ezen társadalmi összefogást a más betegségek

VASCULAR DISEASE SCREENING WITH BOSO ANKLE/BRACHIAL INDEX MEASUREMENT SYSTEM

Mária Farkasné Bangó, Gábor Keresztury M.D.

The morbidity and mortality indexes of heart and vascular diseases are in a leading position in Hungary and other countries in the world. The prevention and timely treatment of this disease can be performed if we have an early diagnosis. The most important measurement for this is the screening. Authors performed screening mostly on inhabitants of Fejér county. The selection of people was performed randomly, on a voluntary basis. The examination consisted of gathering medical history, and physical, laboratory and Doppler examinations. The Boso ankle/brachial four limb blood pressure instrument made the measurement easier and faster, and the results more precise. It is advisable to use this type of screening examination for the discovery of risk factors and early diagnosis.

vonatkozásában már egyre gyakoribbá és „népszerűbbé” váló szűrővizsgálatok jelentik.

Az aktív lakosságot leginkább tizedelő érszűkület szűrése hazánkban és külföldön is csaknem ismeretlen fogalom. Érthetetlen, hogy ez a relatíve egyszerű, alacsony költségigényű vizsgálat miért nem került már korábban felismerésre és alkalmazásra, hiszen ha a hazánkban is elfogadott tüdőszűrés, emlőszűrés, csonttritkulás-szűrés, rákszűrés hatékonyságát meg tudnánk közelíteni, akkor talán csökkenhetne az érszűkület talaján kialakult betegségek morbiditása és mortalitása is.

Az atherosclerosis diagnózisa általában invazív diagnosztikus eljárásokon alapul, ez alól csak a carotisok,



1. Ábra. A Boso boka/kar négy végtagos vérnyomásmérő készülék képe.

Fig. 1. Picture of Boso ankle/brachial four limb blood pressure measurement instrument.

illetve a végtagartériák képeznek kivételt. Ezen területeken, már tünet-mentes állapotban lehetőség van az érbetegség non-invazív megállapítására, ezért fontos szerepet játszhat az atheroscleroticus eredetű megbetegedések prevenciójában.

Ezeket a lehetőségeket kiaknázva indult el 2003. május 31.-én az atherosclerosis korai diagnosztikáját megelőző szűrővizsgálat, melynek érdekében a Fejér Megyei Szent György Kórház Érsebészeti Osztály vezetője, Dr. Keresztury Gábor egy TEAM-et hozott létre a mobil érbeteg- szűrő program kivitelezéséhez. A csoport tagjai: érsebész szakorvos (feladata: orvosi szakvizsgálat, a vizsgálati eredmények összefoglaló értékelése, terápiás javaslat), radiológus (feladata: ultrahangvizsgálat kivitelezése), szakápoló (feladata: anamnesis-felvételre szolgáló kérdőív kitöltése, koleszterinszint-mérés, vérnyomásmérés) (2).

A szűrés célja az eddig fel nem ismert érbetegek lakóhelyükön történő kiszűrése. Lehetővé téve ezzel a komplikációmentes, korai stádiumban elkezdett kezelést és így az eredmények javítását. További cél a halmozott rizikófaktorok miatt veszélyeztetett egyének felderítése, és a lakosság perifériás érbetegségekről szóló tájékoztatása.

Módszerek

a. A vizsgálat mintaválasztása és módja

A vizsgálat elsősorban Fejér megye településeinek lakosságára terjedt ki. A vizsgált egyének kiválasztása lényegében randomszerűen történt. A szűrőprogramba történő bekerülés önkéntes volt.

A vizsgálatban az adatfelvétel megkérdezéses és megfigyeléses módszerrel történt. A kikérdezés során használt kérdőívben zárt kérdéseket alkalmaztunk, míg a megfigyeléses módszer során a vizsgált egyének egyedi kémiai jellemzője (koleszterinszint), vitális paramétere (vérnyomás- két karon mérve), angiológiai státusza (fizikális, képkeltő) került rögzítésre. E két módszer együttes alkalmazásával korrektt képet kaphattunk a vizsgált populáció egészségi állapotáról.

b. A vizsgálat menete

1. Az asszisztens tájékoztatta a páciens a vizsgálat menetéről, a várható beavatkozásokról, majd segített a regisztrációs adatlap kitöltésében és a Perifériás kérdőív kitöltésével felvette a beteg anamnesisét.
2. Az adminisztrációs teendők után a beteg mindkét karján vérnyomásmérés történt, az eredmény a szűrési adatlapon rögzítésre került.
3. A következő lépésben össz-cholesterinszint mérés történt, melynek eredménye szintén fel lett tüntetve a szűrési adatlap megfelelő részén.
4. 50 év feletti férfiak és 55 év feletti nők carotis ultrahang vizsgálaton vettek részt, melyet a radiológus szakorvos végzett, az itt kapott eredmény rögzítése szintén a szűrési adatlapon történt.
5. Az összes meglévő eredménnyel a következő lépcsőfok az érsebész szakorvos vizsgálata, aki áttekintette az anamnesis lapot, az eddig kapott eredményeket értékelte (kétkaros vérnyomás, össz-cholesterinszint, szükség esetén carotis ultrahang)
 - kikérdezte a beteget az esetleges szubjektív panaszokról,
 - elvégezte a végtagok fizikális vizsgálatát,
 - megtekintés (elszűződés, ulcus, visszértágulatok, oedema, körfogatbeli eltérés),
 - tapintás (arteria dorsalis pedis, arteria poplitea, arteria femoralis, illetve a karokon az arteria radialis),
 - az összes eredmény birtokában az érsebész összegző szakorvosi javaslatot tett, melynek eredményét rögzítette a szűrési adatlapon, a diagnózis mellett feltüntette esetleges terápiás javaslatát, további kezelés, vizsgálatok szükségességét.

A szűrőprogram alkalmával az egy főre eső vizsgálat átlagos időtartama 10 perc. Bár az eddigi szűrések során nem került alkalmazásra, de tudnunk kell, hogy a végtagi erek állapotáról pontosabb képet kaphatunk egy egyszerű non-invazív vizsgálatnál a Doppler-index (boka/kar index,

ABI, ankle/brachial index) meghatározásával, mely a boka magasságában és a felkaron mért szisztolés vérnyomás hányadosa.

c. A Boso-ABI-rendszer mint új módszer

Jelen tanulmányunkban a legutolsó szűrés adatait ismertetjük, melyben 50 személy vett részt, és itt került kipróbálásra a Boso-cég által kifejlesztett műszer, mely lehetővé teszi a szisztolés vérnyomás mérését, mind a négy végtagon egyidejűleg. Az eredményeket a műszerhez csatlakoztatott számítógép rögzíti, illetve, a telepített, kiértékelő szoftver segítségével megtörténik az ABI automatikus kalkulációja.

A rendszer alkalmazásával a vizsgálat menetében lényegi változás a 2. ponton történt, mivel a műszert elsődlegesen a kétkaros vérnyomásmérés kiváltására és az erek funkcionális vizsgálatára, az ABI index megállapítására használtunk. Ennek következtében a 2. pontban leírtak az alábbiak szerint módosultak: a vizsgálaton hanyatt fekvő beteg mind a négy végtagjára az előírásnak megfelelő helyre és módon felhelyezésre került a négy mandzsetta, majd megtörtént a mérés. A gép ezek után rögzítette az adatokat, és elvégezte az ABI automatikus kalkulációját. A továbbiakban a vizsgálat menete a korábbi pontokban leírtak szerint zajlott.

Az eszköz alkalmazásának célja az volt, hogy pontosabb képet kaphassunk a vizsgált egyének angiológiai állapotáról, illetve hogy az egy főre eső szűrési időt rövidítsük.

Eredmények

- Összes vizsgált létszám: 50 fő
- Perifériás érbetegség igazolódott: 5 fő
- Hypertoniás értéket mértünk (RR>140/80 Hgmm):
37 fő (ebből 4 főnél igazolódott perifériás érbetegség)
- Egy főre eső átlagos vizsgálati idő: 7 perc
- 5 mmol/l feletti koleszterinértéket mértünk: 23 fő
(ebből 5 főnél igazolódott perifériás érbetegség)

Megbeszélés

A műszer lehetővé teszi a szisztolés vérnyomásmérés elvégzését mind a négy végtagon egyidejűleg. Az eljárás segítheti az ABI mérésének széleskörű bevezetését amely elsősorban a házi-orvosi praxisban volna célszerű. E mellett szól, hogy a vizsgálat különösebb előkészület nélkül kivitelezhető és csak néhány percet vesz igénybe, mivel a mérés mind a négy végtagon egyidejűleg történik, jelentősen lerövidítve ezzel a vizsgálat időtartamát. A vizsgálat rövidegét pontosan szemlélteti, hogy míg a korábbi módszer szerinti szűrések alkalmával egy fő vizsgálatára átlagosan 10 percet fordítottunk, addig az új rendszer alkalmazásával ez az idő 7 percre csökkent.

A négy végtagon végzett egyidejű méréssel a boka-kar-index kalkulációja a rendszerrel nagyon pontos és megbízható. Az eddigi szűrések során alkalmazott szakorvosi tapintásos vizsgálattal szemben ebben az esetben pontos, numerikus eredményt kapunk. Az érsebészeti rendelésen alkalmazott ultrahangos Doppler-index mérésnél is mindig hátrányt jelentett, hogy a mérések egymás után következtek és így a vérnyomás ingadozás következtében a mérés nem mindig a pontos eredményeket nyújtotta (3).

Köztudott, hogy a Doppleres eljárás ügyességet és tapasztalatot igényel, ami miatt a vizsgálatot rendszerint az orvos végzi. Az eljárás egyszerűsége lehetővé teszi a Doppler-index szakdolgozói mérését (az ápolás nem önálló funkciója).

A mérés után az értékek továbbíthatók egy számítógépre, ahol a kiértékelő szoftver segítségével megtörténik az ABI automatikus kalkulációja. A számítógépes szoftver segítségével létrehozható egy elektronikus adatbázis, melyben a betegek mért eredményei rögzíthetők, ezáltal lehetőség van a vizsgált páciensek folyamatos kontrollálására. Ezen vizsgálati módszer és eszköz mind szélesebb körben történő alkalmazásával az egész országra kiterjedő epidemiológiai felmérést lehetne végezni, amelybe a házi-orvosi szolgálatok dolgozóit nemcsak orvosi, de szakdolgozói szinten is szerencsés lenne bevonni, egyrészt a további mérések elvégzése, másrészt a már meglévő adatbázis figyelemmel kísérése érdekében. Az így kiépített rendszer lehetővé tenné a műtétek elektív, optimális időben történő elvégzését.

Praktikus lenne ezen alap adatbázis kiegészítése a már kezelt, gondozott, esetleg operált érbetegek körével, lehetővé téve ezáltal a folyamatos utánkövetést a regisztrált érbetegek körében is.

Bár-e rendszer kiépítése nem kevés anyagi ráfordítással, és munkával jár, mégis úgy gondoljuk hosszú távon „kifizetődő” lenne, hiszen lényegesen csökkentené a kórházi kezelési költségeket, illetve segítene a munkaképes emberek számának növelésében.

Következtetések

A korábbi vizsgálatokkal szemben az új vizsgálat rendszer alkalmazása pontosabb, számszerű adatokkal szolgál a vizsgált populáció angiológiai státuszáról, hiszen a korábbi, szakorvos által elvégzett tapintásos leletek így numerikusan jelennek meg (Doppler-index).

A korábbi szűrések és az aktuálisan, számadatokkal bemutatott vizsgálat segítségével is egyértelművé vált, hogy a program jelentős lehet az érbetegségek hatékony feltárásában és a betegség kialakulásának szempontjából releváns rizikótényezők (legjelentősebb a koleszterinérték meghatározás) felismerésében.

Irodalom

1. *Tóth K.* Érbetegségek epidemiológiája. In: *Vascularis medicina*, szerk: Meskó É. Therápia Kiadó, Budapest, 2004. 39-44.
2. *Keresztury G, Mikola J, Berek P.* Az atherosclerosis korai felismerése és rizikósűrés a Közép-Dunántúlon. *A mobil érdiagnosztika. Érbetegségek 2006*; 13:71-76.
3. *Sipos Gy, Dernóczy-Polyák A.* Kétféle mérési módszer azonos boka-kar index értéket ad? *Érbetegségek 2011*; 18:75-79.

*Farkasné Bangó Mária
Szent György Kórház.
8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.*

Új kezelési lehetőségek a lymphapress-től:

1.) *Lympha-pod: rendkívüli méretű "zsák-mandzsetta" 180- 200 cm csípőbősséggel bíró ödémás betegek számára.*



Bővebb információért forduljon Társaságunkhoz

COMPRI-MED Kft.

1062 Budapest, Aradi u. 41. Tel./fax: 311-1883

E-mail: info@compri-med.hu Web: www.lymphapress.hu



2.) *Comfy karmandzsetta test-torzóval: újdonság a hónaljat is masszírozó cellakiképzés, a masszázs végig gördül a törzs elején és hátulján is.*

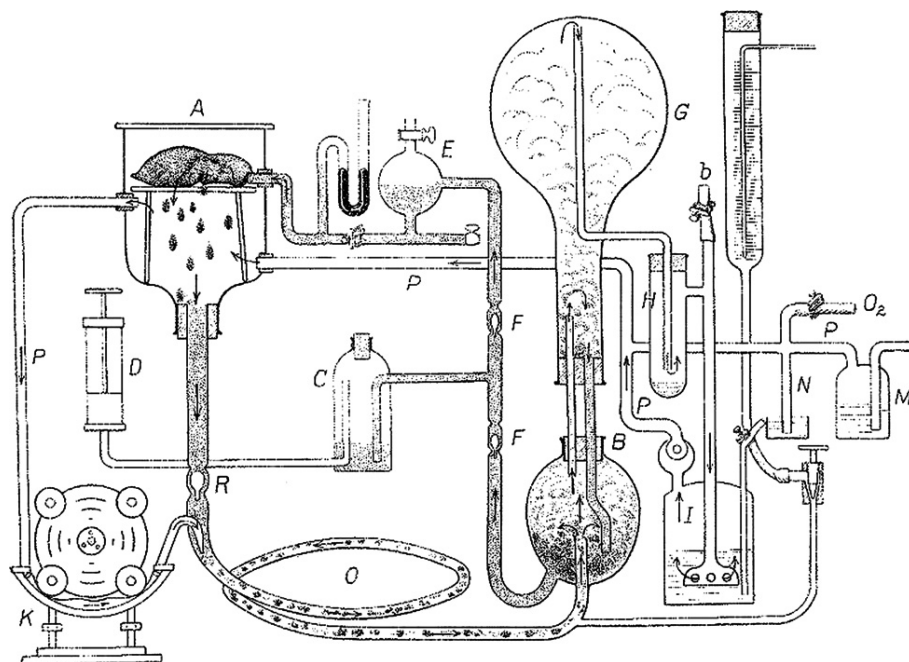
Tisztelt Főszerkesztő Úr!

Ki készítette az első roller-pumpát?

Az *Érbetegségek* 2011/2. számában, *Bartos és mtsai* tollából, az ér- és szívsebészet egyik legnagyobb személyiségéről, *Michael DeBakey*ről, kitűnő megemlékezés jelent meg. Számtalan találmánya és újítása között, az ún. roller-pumpa (görgős pumpa) is szerepel, mely a mesterséges szív-tüdő készülék része lett; ma is ezt használják, s többnyire "DeBakey-pumpa" néven emlegetik. Legyen szabad ezzel kapcsolatban egy magyar vonatkozásra felhívnom a figyelmet. *DeBakey* 1934-ben közölte a roller-pumpa transzfúziós célokra történő alkalmazását (*Simple continuous-flow blood transfusion instrument. New Orleans Medical and Surgical Journal, 87:386-389, 1934*), s ennek nagyobb méretű változata került azután a szív-tüdő készülékekbe, - DeBakey-pumpa néven. Az eredeti ötlet azonban *Issekutz Bélától*, a Szegei Egyetem Gyógyszertani Intézetének akkori professzorától származik, aki szervperfúziók céljára fejlesztette ki az első görgős pumpát (*B. Issekutz: Beiträge zur Wirkung des Insulins. Biochem.Ztschr. 183: 283, 1927*). Erről *R.J.Bing* így ír a "Cardiology"

c. monográfiájában: "*Issekutz introduced the roller pump in 1927, and DeBakey modified it in 1934*". A Szegei Egyetem Gyógyszertani és Élettani Intézetében, a szerv-perfúziós vizsgálatokban, az *Issekutz* által alkalmazott görgős pumpák még a 60-as években is használatban voltak. *Issekutz Béla* professzor 1922-től 1937-ig volt a Szegei Ferenc József Tudományegyetem professzora. Ezután felkerült Budapestre, a Pázmány Péter Tudományegyetem Gyógyszertani tanszékének élére, és 1962-ig, nyugdíjba vonulásáig itt dolgozott. 1927-es közleményében, a kísérleti összeállítás tervrajzában, a bal alsó sarokban szerepel a roller pumpa. Ezt a szegei *O. Klein* műszerész készítette el.

Prof. Dr. Kovács Gábor



Az eredeti *Issekutz*-féle ábra, melynek bal alsó sarkában a görgős-pumpa látható.



Díjkiosztás – 2011

A Budapesti Angiológiai Napok bankettjén került sor folyóiratunk díjainak kiosztására. Értékelésre a 2009/4. és a 2011/2. szám, illetve a közte megjelent kiadványok kerültek. A 'Legjobb Publikációért'-díjban az alábbiak részesültek:

Dr. Simon Gizella, dr. Szendrey László, dr. Ladányi Erzsébet, dr. Mátyás Lajos: Hemodialízis-fisztulák sebészi trombektómiájának eredményei, című cikke, amely a 2011/2. számban jelent meg.



*Dr. Holczer Lőrinc
veszi át a Legjobb Publikációért-díjat.*

Dr. Holczer Lőrinc, dr. Menyhei Gábor, dr. Kasza Gábor, dr. Arató Endre, dr. Füzi Árpád, dr. Hardi Péter, dr. Fazekas Gábor, dr. Benkő László, dr. Kollár Lajos: Hibrid alsó végtagi rekonstrukciók középtávú eredményeinek elemzése, című cikke, amely a 2009/4. számban jelent meg.

Dr. Szomják Edit, dr. Dér Henrietta, dr. Kerekes György, dr. Csiba László, dr. Péter Mózes, dr. Tóth Judit, dr. Soltész Pál: Perifériás érbetegek cerebro-, és cardiovascularis érintettségét jellemző adatok Hajdú-Bihar megyében, című cikke, amely a 2010/3. számban jelent meg.

Cselenyák Attila, Benkő Zsolt, Szepes Mónika, dr. Horváth Eszter, dr. Lacza Zsombor, dr. Kiss Levente: Az összejtek szerepe a szívinfarktus kezelésében: in vitro kísérletes módszer a hatásmechanizmus vizsgálatára, című cikke, amely a 2011/1. számban jelent meg.

A folyóirat Nagydíját **Dr. Bartos Gábor** főorvos nyerte el, aki eddig 9 cikket jelentetett meg lapunkban. A Szerkesztő Bizottság ezzel a kitüntetéssel a „Legjobb Publikációért”-díj átvétele óta megjelentetett, magas színvonalú, szakma-történeti munkáit értékelte.

A Díjakkal és a díjazás feltételeivel kapcsolatos bővebb információ és a korábban díjazott cikkek, a folyóirat weblapján a <http://www.erbetegsegek.com/> oldalon a Díjak címszó alatt található.

A nyerteseknek gratulálunk és köszönjük a rendezőknek a kitűnő kongresszus szervezését.

Szerkesztőség



Alsó végtagi varicositas kezelése Salem-féle intima stripping-műtéttel

DR. MOHAMED E. SALEM, DR. AMR M. SALEM, DR. TAREK M. SALEM

ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzés. Tapasztalat szerzés egy új műszerrel, a Salem-féle stripperrel és egy új műtéti módszerrel, a Salem-féle stripping műtéttel. A műszer és a műtéti technika az első szerző találmánya, amellyel alsó végtagi varicositas esetén a saphena törzsek műtéti kezelése, szövődmények nélkül elvégezhető.

Beteganyag. A feldolgozott 14 év alatt (1991. januárjától – 2005. januárjáig) módszerükkel 500 beteg primaer varicositasát operálták. A betegek 20-56, átlag 32 évesek, 58%-ban nők voltak. Leggyakoribb panaszok: nehézláb érzés, tompa- vagy égő fájdalom és kozmetikai panasz. Az egyik láb 460 esetben (92%) került kezelésre, mindkét oldali 40 betegnél (8%). Parva varicositása 12 betegnek (2,4%) volt. Mélyvéna trombózis egyikük anamnesisében sem szerepelt.

Módszerek. A diagnózist az anamnézis, a klinikai- és az ultrahang vizsgálat alapján állították fel. A műtétre rutin laboratóriumi vizsgálat után került sor. Minden betegnél Salem stripperrel Salem-műtét történt.

Eredmények. A műtét utáni ultrahang vizsgálat minden esetben a kezelt ér elzáródását mutatta. A beteget 5-10 órával (átlag 7 órával) a műtét után engedték haza (egynapos sebészet). Betegeiket a műtét után 5 évig követték, 39 végtagon (7.22%) észleltek recidiv varicositást.

TREATMENT OF VARICOSE VEINS WITH SALEM INTIMAL STRIPPING OPERATION

Mohamed E. Salem M.D., Amr M. Salem M.D.,
Tarek M. Salem M.D.

Objective. To gain experience with a new instrument, the Salem stripper, and a new method, the Salem intimal stripping operation. The operation and the stripper were invented and designed by the first author for the surgical treatment of primary varicose veins of the lower limbs to avoid the complications of a vein stripping operation.

Patients. In the 14 years studied (from January 1991 – January 2005) 500 patients, with primary varicose veins of the lower limb were operated on with this method. The age of the patients was between 20-56 years with a mean of 32 years. Females represented 58%. The most common complaints were: heaviness of the limb, dull aching pain, burning pain and disfigurement. There was unilateral great saphenous vein involvement in 460 (92%), while there was bilateral involvement in 40 patients (8%). There were short saphenous vein varices in 12 patients (2.4%). None of them had had deep venous thrombosis earlier.

Methods. Diagnosis was done by history, clinical and duplex ultrasound examination. Routine laboratory investigations were carried out. All cases were treated surgically by the Salem operation using the Salem stripper. Residual varicosities were managed by sclerotherapy.

Results. Postoperative ultrasound examination showed obliteration of the treated varicose veins in every case. Patients were discharged after 5-10 hours with a mean of 7 hours following surgery (one-day-surgery). Follow-up of patients continued

Következtetések. A Salem-műtét egyszerű, biztonságos, olcsó és könnyen elvégezhető. Ezzel a módszerrel kitűnő, vérzés, haematoma és n. saphenus sérülés mentes műtét végezhető, amely után a beteg aznap haza engedhető és gyorsan munkába állhat.

KULCSSZAVAK

varicositas, intima stripping, Salem-műtét, kezelés.

Bevezetés

A primer varicositas legszélesebb körben elfogadott pathogenetikai oka a véna billentyűk elégtelen működése, amely a vénás nyomás emelkedéséhez vezet. A véna-sebészet több mint egy évszázados történetében a nagy feltárási műtétek csökkenését és a minimál invazív eljárások előtérbe kerülését figyelhetjük meg (1).

Alsó végtagi varicositas alatt a bőr alatti vénák kitágulását és kanyargóssá válását értjük. A nagyobb, felületes vénák a v. saphena magnába és parvába szedődnek össze. *Goren és Yellin* (1990) a varicositasok tanulmányozása során 71 %-ban tipikus saphena magna, míg 10,36 %-ban parva törzsi varicositást találtak. Mindössze 22 %-ban volt ép saphena törzsek melletti perforans véna elégtelenség eredetű varicositas (2). Jóllehet a kialakulás patofiziológiája bonyolult, annak lényeges eleme a járás közbeni magasabb vénás nyomás. Ennek megfelelően a kezelés egyik célja, ezen magasabb vénás nyomás megszüntetése (3). Az esetek egy részében a betegeknek csak kozmetikai-, de gyakran egyéb panaszai is vannak: tompa-, égő fájdalom, nehéz láb érzés, fáradtság, görcs, viszketés, pigmentáció, vérzés, visszérgyulladás, dermatosclerosis vagy akár ulcus cruris (4,5).

A diagnosztika fontos elemei az anamnesis felvétel, a klinikai vizsgálat és a speciális tesztek alkalmazása. A leghasznosabb eszköznek a duplex ultrahang vizsgálat

over a 5 year period. Recurrency was found in a total of 39 limbs (7.22%).

Conclusion. The Salem operation is simple, safe, cheap and easy to perform. The results were excellent, with no haemorrhage, no haematoma, no saphenous nerve injury, no stay in hospital and an early return to work.

KEYWORDS

varicose veins, endothelial stripping, Salem operation, treatment of varicose veins.

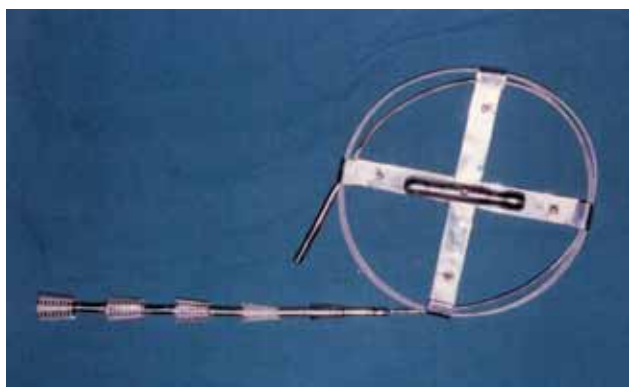
bizonyult. Ezen túlmenően a Magnetic Resonance Venography (MRV) is nyújthat további információt, főleg a differenciál diagnosztika vonatkozásában (6).

A kezelés célja a károsodott, felületes vénák sebészi eltávolítása vagy endovénás ill. scleroterápiás oclusiója. A lágyéktól a bokáig végzett vena saphena magna (VSM) stripping-műtétet már csak nagyon ritkán végzik (7). Ennek helyét az endoluminalis beavatkozások, ritkábban a lágyéktól a térdig végzett stripping vette át (8,9).

Az endovénás módszerek közé tartozik a Salem-féle intima stripping-műtét (SISO) is, amely a vsm teljes hosszában, hő vagy kémiai károsodás nélkül, mechanikusan dörzsöli le az endothel bélést (10,11). Az endovénás lézer-, ill rádiófrekvenciás-műtét során a hőhatás a fehérje denaturálása által károsítja az endotheliumot és az érfalet. A kollagen rostok hő-kontrakciója is hozzájárul az ér elzáródásához (12-15).

A klinikai tanulmányok azt mutatták, hogy a betegek jobban viselik az endovénás eljárásokat, mint a klasszikus sebészi beavatkozásokat (16). Hogy az endovénás beavatkozások közül melyik a jobb ez erősen vitatott, *Morrison* a rádiófrekvenciás eljárást részesíti előnyben (13).

A scleroterápiát lehet a saphena eltávolítás után kiegészítő kezelésként, a megmaradt varicosus vénák eliminálására alkalmazni. Sokan csak a 2 mm-nél kisebb ereket kezelik ilyen módszerrel (17-20).



1. Ábra. A Salem-féle stripper egy kereszt alakú tárolón: kézi darab, hajlékony drót és fej darabok.

Fig 1. Salem stripper (handle, flexible wire and the head system)



2. Ábra. A stripperhez 5 fejrész és négy fém összekötő darab tartozik.

Fig 2. The head system of the Salem stripper consists of 5 heads and 4 metal connecting bars.

Jelen közleményünk célja a Salem-műtét eredményeinek kiértékelése.

Beteganyag

Összesen 500 primaer varicositasos beteg visszérműtété került kiértékelésre. A műtétre 14 év alatt (1991. január – 2005. január), három kezelési helyen került sor: Alexandria Main University Hospital, Alexandria Main Health Insurance Hospital, Alexandria Main Military Hospital, Egyiptom.

Betegeink 20-56 éves korúak, átlag 32 évesek voltak. Közülük 290 volt a nő (58 %). A betegek nehéz láb érzést, tompa-, égő fájdalmat és ödémát panaszoltak (1. táblázat). Egyoldali volt az elváltozás 460 esetben (92 %), kétoldali 40 betegnél (8 %), a parva is érintett volt 12 betegnél (2,4 %).

Módszerek

A műtét előtti kivizsgálás során anamnézis felvétel, klinikai- és duplex ultrahang-, valamint rutin laboratoriumi vizsgálat történt.

Minden betegnél Salem-műtétet végeztünk, a beavatkozás során a Salem-strippert alkalmaztuk. Ez rozsdamentes acélból készül, egy hajlékony drótból, egy fogantyúból és több fejrészből áll. Ezek a részek egymáshoz csavarmenttel kapcsolódnak. A cserélhető fejrész 5 méretben készül, ezek is csavarmenttel kapcsolhatók egymáshoz (10). Ezek a fejrészek csonka kúp alakúak, a csavarmentes nyílás a kúp tengelyében van. A legkisebb darab sima felületű, a többi négynek éles-hegyes, csipkés felszíne van. Ezek a tüskék 0,5 mm-re emelkednek ki a felszínből és 15 foknyira a csonka kúp kisebbik felszíne felé irányulnak (1,2. ábra).



3. Ábra. A Salem-stripper sima végét a belbokán kiproparált és megnyitott VSM-ba vezetjük.

Az ér sebet fonalak tartják nyitva.

Fig 3. The probe end of the Salem stripper was advanced proximally through the GSV from the ankle wound to the groin. The distal end of the GSV is opened and held open by threads.

Klinikai megjelenés	Végtagok száma	%
- varicositás	540	100
- nehéz láb érzés	500	92.25
- tompa fájdalom	440	81.48
- égő fájdalom	340	62.96
- kozmetikai panasz	330	61.11
- boka duzzanat	220	40.74
- éjszakai görcs	205	37.96
- pigmentáció	95	17.59
- ulcus	5	0.92

1. Táblázat. Salem-műtétre kerülő 500 beteg 540 primaer varicositasos végtagjának klinikai megjelenése.

Table 1. A clinical presentation of 540 limbs in 500 patients with primary varicose veins of the lower limbs treated by Salem operation.

A Salem-műtét elméleti alapja. A crossectomia elvégzése után a Salem-stripperrel a VSM intimáját ledörzsöljük úgy, hogy csak a media és adventicia marad vissza. A véna betrombotizál, majd fibrózus köteggé alakul át. Így nincs vérvesztés, haematoma, bőr alatti kemény heg és nem sérülnek a környező szövetek sem. Ugyanez történik a parva műtét során is. A visszamaradó oldalág-varicositást scleroterápiával kezeljük.

A műtétet általános, vagy spinal anesztéziában végezzük. Szabályos crossectomia után a belboka előtt is kiproparáljuk a vsm distalis végét. A boka irányából a sima hegygel felszerelt strippert a lágyéki metszésig töljük (3. ábra). A stripper sima hegyét, a lágyéki sebben, több, érdes fejre cseréljük át, úgy, hogy a kúpok keskenyebb fele a drót irányába néz. A stripper fejeket óvatosan a véna lumenébe húzzuk (4. ábra). Amennyiben valamelyik nagyobb, mint a véna lumene azt levesszük a sorból. Majd a v. saphena magna v. femoralis felé eső, a strippertől proximális szakaszát duplán ligáljuk, majd a lágyéki sebet



4. Ábra. A lágyéki sebbe felvezetett stripper sima végére érdes-sorozat kerül, majd ezt a véna lumenébe húzzuk.

Fig 4. The tip of the probe has been replaced by the head system. The smallest head with a smooth surface is being drawn into the vein.

Műtét utáni évek	Recidiv varixos végtagok száma	%
1. év	0	
2. év	3	0.55
3. év	5	0.92
4. év	10	1.85
5. év	21	3.89
összesen	39	7.21

2. Táblázat. 500 beteg 540 primer varicositásos végtagjának Salem-műtét utáni 5 éves követése alatti recidiva értékek.

Table 2. The recurrency rate of 540 limbs in 500 patients with primary varicose veins of the lower limbs, treated by the Salem operation and followed up for 5 years afterwards.

szokásos módon zárjuk. Ezután a strippert a boka irányába húzzuk, miközben a tüskés stripper fejek a lumenben ledörzsölik a saphena törzs intima rétegét. A lehántott darabkák a véna belboka előtti, distalis sebéből távoznak. Az asszisztens a vénát összegöngyölt törülközővel, 5-10 percig komprimálja. Eközben a boka sebet zárjuk. Ezután a végtagot a szokott módon pólyázzuk. Kanyargós érgyakat 90 esetben (16,66 %) horoglóttús módszerrel, a műtét során távolítottunk el.



5. Ábra. Bal alsó végtagi vena saphena magna varicositas, műtét előtt.

Fig. 5. Preoperative left primary great saphenous varicose vein of the lower limb.



6. Ábra. Bal alsó végtagi Salem-műtét után 3 héttel készült felvétel.

Fig. 6. A postoperative picture of the same patient 3 weeks after the Salem operation.

A műtét után a fekvő beteg operált lábát 20 fokban megemljük. A beteget felkeltjük és járásgyakorlatokat végeztetünk. A kötést 48 óra után cseréljük. A rugalmas pólyát a varratok eltávolításáig használjuk, majd további 6 hétig kompressziós harisnyát viseltetünk. A beteg 2-3 hét után ismét munkába áll. A mardvány varixokat később sclerotizáljuk.

Eredmények

A betegek a műtét után 5-10, átlag 7 órát töltöttek a műtéti intézményben (egynapos sebészet). A beavatkozás után 70 esetben (12,96 %) (40 bilaterális, 30 unilaterális eset) maradvány varixokat észleltünk, ezeket scleroterápiával kezeltük.

Betegeink a műtét eredményével elégedettek voltak (5-6. ábra). A kontroll UH vizsgálat során a kezelt saphena törzsek obliterációját láttuk. Eseteinket 5 évig követtük, 39 végtagon (7,22 %) észleltünk recidiv varicositást (2. táblázat). Kettős saphena törzset 20 alkalommal találtunk, amelyeket a preoperatív vizsgálat nem mutatott. A recidiv esetek közül 11-ben az UH vizsgálat a posteromedialis ág tágulatát találta. Csak 4 esetben észleltük a saphena főtrzs recidiv varicositását.

Szövődmények: 6 esetben a lágyéki seb suppuratioját kellett kezelnünk, mely 2 héten belül gyógyult. Mortalitás nem volt.

Megbeszélés

A jó sebészi eredmények a jó sebészeti eljárás eredményei. Nehéz egy tudományos alaposágú visszérsebészeti színvonalat megállapítani, legfeljebb csak a különböző módszerek eredményeit tudjuk összehasonlítani.

A stripping-műtét magas saphena lekötésből és a v. saphena magna törzs eltávolításából áll. Ez különböző komplikációk fellépésével járhat, mint vérzés, haematoma képződés, trombo-embolia és n. saphenus sérülés (21). Haematoma miatti fibrosis és pigmentáció, valamint recidiv varicositas 20-40 %-ban fordulnak elő (22). Mindezek ellenére ma még ez a klasszikus sebészeti beavatkozás jelenti a viszonyítási alapot, vagyis a standardot (23).

A Salem-műtét során a stripping eljárásból adódó komplikációkat el lehet kerülni. Ez egy egynapos beavatkozás, amelynél kisebb a fájdalom, hiszen csak a lágyékhajlati sebnél fordul elő, a végtag mentén

nem. Trombo-embóliás esetünk nem volt. Termál ablációs módszerek alkalmazásával a túlzott hőhatás veszélye állhat fenn. Scleroterápia alkalmazása során bőr necrosis, felületes flebitisz és mélyvéna trombózis fenyeget. Ezek a Salem-műtéttel kapcsolatban nem fordulhatnak elő.

Mindezek alapján állíthatjuk, hogy a Salem-műtét biztonságos, olcsó, könnyen elvégezhető, kevés recidiva és kevesebb szövődmény fenyegeti a beteget, mint bármely más beavatkozás során. A beteg az egynapos műtéti beavatkozás után járóképes és gyorsan munkába állhat.

Irodalom

1. Royle J, Somjen GM. *Varicose Veins: Hippocrates to Jerry Moore*. ANZ J Surg. Dec 2007; 77(12): 1120-7.
2. Goren G, Yellin AE. Primary varicose veins: Topographic and hemodynamic correlations. J Cardiovasc Surg 1990; 31: 672.
3. Sales CM, Bilof ML, Petrillo KA, Luka NL. Correction of lower extremity deep venous incompetence by ablation of superficial venous reflux. Ann Vasc Surg, Mar 1996; 10(2): 186-9.
4. Naoum JJ, Hunter GC. Pathogenesis of varicose veins and implications for clinical management. Vascular. Sep-Oct 2007; 15(5): 242-9.
5. Goldman MP, Weiss RA, Bergan JJ: Diagnosis and treatment of varicose veins: A review. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 393.
6. Hafner J, Ramelet AA, Schemeller W, et al. Management of Leg Ulcers. New York, New York: Karger Publishers; 1999.
7. Bergan JJ: Surgical procedures for varicose veins: Axial stripping and stab avulsion. In Bergan JJ, Kistner RL (eds) Atlas of Venous Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
8. Samules PB: Technique of varicose vein surgery. Am J Surg 1981;142:239.
9. Canard P: Groin-to-knee downward stripping of long saphenous vein. Phlebology 1992; 7:20.
10. Salem, M.E.: "Salem Operation" A new "Salem Endothelial Stripping Operation" for the surgical treatment of primary varicose veins of the lower limbs. Presented at the 36th world congress of the American Collage of Angiology (Young investigator Award) San Francisco, California, October 9, 1989.
11. Salem, M.E.: "Salem Operation" A new "Salem Endothelial Stripping Operation" for the surgical treatment of primary varicose veins of the lower limbs. J. Vascular surgery Nov./Dec. 1991; 25: 673-676.
12. Johnson CM, McLafferty RB. Endovenous laser ablation of varicose veins: review of current technologies and clinical outcome. Vascular. Sep-Oct 2007; 15(5): 250-4.
13. Morrison N: Saphenous ablation: What are the choices? Semin Vasc Surg, March 2005.
14. Subramonia S, Lees T. Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional high ligation and stripping for great saphenous varicose veins. Br Surg. Mar 2010; 97(3): 328-36.
15. Petrovic S, Chandler JG: Endovenous obliteration: An effective, minimally invasive surrogate for saphenous vein stripping. J Endovasc Surg 2000; 7:11.
16. Goldman MP: Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: Preliminary 6-month followup. Dermatol Surg 2000; 26:105.
17. Wright D, Gobin JP, Bradbury AW, et al. Varisolve® polidocanol microfoam compared with surgery or sclerotherapy in the management of varicose veins in the presence of trunk vein incompetence: European randomized controlled trial. Phlebectomy. 2006; 21: 180-90.
18. Bergan JJ, Goldman MP: Complications of sclerotherapy. In Bernhard VM, Towne JB (eds): Complications of Vascular Surgery. St. Louis, CV Mosby, 1991.
19. Goldman MP: Sclerotherapy. St. Louis, Mosby-year Book, 1991.
20. Sadick NS: Sclerotherapy of varicose and telangiectatic leg veins: Minimal sclerosant concentration of hypertonic saline and its relationship to vessel diameter. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17:65.
21. Cox, J.J., Wellwood J.M, Martin A. Saphenous nerve injury caused by stripping of the long saphenous vein. Br. Med. J. 1974; 1: 415-7.
22. Thomas L, M. Keeling F.P., Varicography in the management of recurrent varicose veins. Angiology 1986; 570-5.
23. Winterborn RJ, Foy C, Earnshaw JJ. Causes of varicose vein recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein. J Vasc Surg 2004; 40: 634-9.

*prof. Mohamed E. Salem, Vascular and Endovascular Surgery, Department of surgery, Faculty of Medicine, Alexandria University, Egypt.
mohamed_e_salem@hotmail.com*

Kongresszusok – rendezvények

Viták és Újdonságok az Érsebészetben.

2012. január 19-21. Párizs, Franciaország.

Honlap: www.cacvs.org

3. Balkán Vénás Fórum.

2012. január 20-22. Isztambul, Törökország.

Honlap: www.bvf2012.com

Lipcei Intervenciós Tanfolyam (LINZ).

2012. január 25-28. Lipce, Németország.

Honlap: www.leipzig-inrerventional-course.com

MAÉT Phlebológiai Szekciójának Vénás Fóruma.

2012. február 24. 15-18h, Budapest, Best Western

Gandhotel Hungária

Információ: *dr. Bihari Imre*

Telefon: +36-1-3345-468

Európai Vasculáris Kurzus (EVC).

2012. március 11-13. Maastricht, Hollandia

Honlap: www.cascular-course.com

Email: info@vascular-course.com

Diabeteses Láb Kongresszus.

2012. március 15-17. Los Angeles, USA

Honlap: www.dfcon.com

26. Nemzetközi Frankfurti Phlebológiai és Minisebészeti Workshop.

2012. március 16-17. Frankfurt, Németország.

Információ: prof. dr. Várady Zoltán, Zeil 123,

Frankfurt am Main, 60313 Deutschland

Honlap: www.venenlinik-frankfurt.de

Email: profvarady@aol.com

Charing Cross 34. Szimpóziuma.

2012. április 14-17. London, Anglia.

Honlap: www.cxsymposium.com

Email: info@cxsymposium.com

Európai Vénás Fórum 13. Kongresszusa.

2012. június 28-30. Firenze, Olaszország

Honlap: www.europeanvenousforum.org

Email: evenousforum@aol.com

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA)

XXV. Világkongresszusa.

2012. július 1-5. Prága, Csehország.

Honlap: www.iua2012.org

Sebgyógyulási Társaságok Egyesületének

4. Világkongresszusa.

2012. szeptember 2-7. Yokohama, Japán

Honlap: www.wuwhs2012.com

Aorta-betegségek 3. Nemzetközi Kongresszusa.

2012. október 4-6. Liège, Belgium.

Honlap: www.divine-id.com

Angiológia és Érsebészet Mediterrán Ligájának (MLAVS) XXII. Kongresszusa.

2012. október 4-6. Civitavecchia, Olaszország

5. Aorta Sebészeti és Anaesthesiológiai

Nemzetközi Kongresszus.

2012. december 14-15. Milánó, Olaszország.

Honlap: www.aorticsurgery.it

Nemzetközi Ambuláns Sebészeti Társaság (IAAS)

10. Kongresszusa.

2013. május 5-8. Budapest

Honlap: www.convention.hu

Email: gamal13@gmail.com, zspapp@convention.hu

Phlebológiai Unió (UIP) Világkongresszusa.

2013. szeptember 8-14. Boston, USA

Honlap: www.uip-phlebologyonline.org

Európai Érsebészeti Társaság (ESVS)

27. Kongresszusa.

2013. szeptember 19-22. Budapest, Kongresszusi

Központ.

Információ: gabor.menyhei@aok.pte.hu

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA)

XXI. Európai Kongresszusa.

2013. szeptember 26-28. Róma, Olaszország

Honlap: www.i.u.angiology.org

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA)

XXVI. Világkongresszusa.

2014. Sydney, Ausztrália

Honlap: www.i.u.angiology.org

ELVeS™ Painless

**A tökéletes
laseres megoldás
a vénás elváltozások
kíméletes kezelésére.**

Az **ELVeS™** továbbfejlesztett módszere forradalmasítja az endoluminális laserterápiát, és egy új lehetőséget ad a páciensnek és az orvosnak

- Minimálisan fájdalommentes beavatkozás
- Gyors postoperatív gyógyulás
- Kiváló orvosi és kozmetológiai eredmény
- „Egy napos” kezelési mód
- Kiváló páciens megelégedettség



Az ELVeS™ szet

- Új 1470nm hullámhossz
- Radiálisan sugárzó optika
- Egyszerű és biztos ellenőrzés az ultrahang segítségével
- Könnyen elvégezhető kezelés a cm-es beosztású katéterrel
- Vékony külső keresztmetszet, könnyen felvezethető
- 70 cm és 100cm katéter hossz

Az **ELVeS™** módszerrel fájdalommentesen és ambulánsan kezelhetők:

- Vena saphena magna
- Vena saphena parva
- Ulcus cruris venosum
- Oldalági varicositas
- Perforáns vénák

További információk:

www.biolitec.com

Antal Miklós
miklos.antal@biolitec.com
mobil: 06 30 606 5880
Budapest 1237
Dinnyehegyi köz 21/a

**bio
LITEC**
biomedical technology



A vezető vénavédő gyógyszer¹

detralex[®]
MIKRONIZÁLT tisztított flavonoid frakció

Átfogó vénavédelem és tünetcsökkentés a kezdeti panaszoktól²⁻⁶

Krónikus vénás betegségben
Akut aranyérbetegségben



1 - IMS Dataview 2011.jún. LC Sales Ex-MNF 2 - Lyseng-Williamson KA, Perry CM. *Drugs*. 2003;63:71-100. 3 - Nicolaidis AN, et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. *Int Angiol*. 2008;27: 1-59. 4 - Labropoulos N, Stansby G. *Venous and Lymphatic Diseases* New York: Taylor & Francis Group, LLC; 2006. Chapter 20: Conservative Treatments: Medical/Drug Therapies 5 - Pascarella L. *Curr Pharma Design*. 2007;13:431-444. 6 - Ramelet A-A and the experts of the international consensus symposium of Siena 2005. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;33:309-319. 7 - www.ogyi.hu Gyógyszeradatbázis 2011.07.15.

Detralex 500 mg filmtabletta

Rövidített alkalmazási előirat: AIC: C05CA53 bioflavonoid. **Hatóanyag:** tisztított és mikronizált flavonoid frakció 500 mg (450 mg diszmin és 50 mg heszperidinben kötözött egyéb flavonoid) filmtablettáinként. **Terápiás javallatok:** Az alsó végtag krónikus vénás elégtelenségeinek kezelése (nehézláb érzés, feszülés, fájdalom, éjszakai lábikgörcs). Akut haemorrhoidális krízis tüneti kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** Napi 2 tablettát, délután és este, 1-1 tál. étkezés közben. Haemorrhoidális krízis esetén 4 napon keresztül napi 6 tablettát, majd további 3 napon keresztül napi 4 tablettát, két nészetben, étkezés közben. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések:** Akut haemorrhoidális epizódban a gyógyszer adása nem helyettesíti az anális betegségekben alkalmazott egyéb specifikus gyógyszerek adását. A kezelés csak rövid ideig tarthat. Ha a tünetek a rövid távú kezelés hatására nem javulnak, proctológiai vizsgálatot kell végezni, és a terápiát felül kell vizsgálni. **Terhesség és szoptatás:** Terhesség: Általános óvatosságtól, jobb elkerülni a készítmény alkalmazását terhesség esetén. Szoptatás: A készítmény anyatejbe való kiválasztódásáról nincs adat, ezért a szoptatás a gyógyszer szedése alatt nem ajánlott. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Ritka (>1/10 000 - <1/1000): fejfájás, szédülés, rossz közérzet, bőrvörösség, viszketés, csalánkiütés. Gyakori (>1/100 - <1/10): hányinger, hányás, hasmenés, emésztési zavarok. **Farmakodinámias tulajdonságok:** Gátolja a vénák kitágulását és csökkenti a vénás pangást. A mikrocirkuláció területén csökkenti a kapilláris permeabilitást, és növeli a kapilláris ellenállást. **Csomagolás:** 30 db/60 db filmtablettát PVC/AL buborékfűzőben és dobozban. **Megjegyzés:** **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VH) Alkalmazási előírás OGYI-reg. száma: 19332/55/07 (2009. február 25.). A Detralex filmtablettát 30x javasított bruttó fogyasztói ára 2009. október 1-től: 2866 Ft. A Detralex filmtablettát 60x javasított bruttó fogyasztói ára 2009. január 1-től: 4881 Ft. A gyógyszer javaslata vagy felírása előtt kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előírat!



Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: 238-7799 Fax: 238-7966