

A nyiroködéma, a zsírodéma és a vénás lábszárfekélyek kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozásai*

Recent aspects of lymphedema, lipedema and venous leg ulcer-related therapeutic modalities**

SZOLNOKY GYŐZŐ DR., DEGOVICS DÖNIZ DR., KUI RÓBERT DR.,
VASAS JUDIT, VARGA MÓNIKA, VARGA ENIKŐ, KOROM ESZTER
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Ez az áttekintés a nyirok- és zsírodéma, illetve krónikus sebek kezelésének és a terápia hatásainak legfrissebb ismereteivel foglalkozik. Továbbra is a kompresszió terápia képviseli a legalapvetőbb konzervatív kezelési módszert ezekben a betegségekben és az elmúlt időszakban néhány olyan új eredmény látott napvilágot, amelyek bemutatják a teljes kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatást. Ezen túlmenően a vénás lábszárfekélyek esetén meghatározhatjuk terápiás válasz-készségüket és autológ vér alkalmazásával segíthetjük a gyógyulásukat.

Kulcsszavak:

**nyiroködéma – zsírodéma –
vénás lábszárfekély – kompresszió**

SUMMARY

This review outlines the novel therapies and their effects in lymphedema, lipedema and chronic wounds. So far compression therapy represents the cornerstone of all treatment modalities in these disorders and recent reports demonstrated compression-related systemic cardiovascular effects. Furthermore, we are able to determine responsiveness of venous leg ulcers to therapy and with application of autologous blood their healing can be ameliorated.

Key words:

**lymphedema – lipedema –
venous leg ulcer – compression**

Kemény Lajos Professzor Úr tanszékvezetői megbízása kezdetén Dr. Szolnok Győző vezetésével egy Flebo-Limfológiai, míg Dr. Szabad Gábor irányításával Sebkezelő Ambulanciát indított, illetve kettejük vezetésével egy önálló, ugyanilyen profilú, a vénás- és nyirokkeringési zavarok és krónikus sebek kezelését végző flebo-limfológiai és sebkezelési osztály kezdte működését, ahol a gyógytornász Kolléganőink jelentős szerepet kaptak mind az állapotfelmérésben, mind a kezelésben. Kemény Professzor Úr nagy hangsúlyt helyezett a jelzett diszciplínák fejlesztésére és aktívan támogatta a hazai és nemzetközi együttműködés minden formáját. Ennek egyik példája a 2010-ben hazai (Prof. Dr. Daróczy Judit, Dr. Tasnádi Géza, Dr. Bihari Imre, Dr. Szolnok Győző) és nemzetközi szaktekintélyek (Prof. Dr. Földi Etelka, Prof. Dr. Hugo Partsch, Prof. Dr. B. B. Lee) bevonásával megrendezett I. Szegedi Limfológiai Nap. Dr.

Szabad Gábor 2012-ben egy etiópai, geográfiai célú expedíció bekövetkezett korai tragikus halála betölthetetlen űrt hagyott maga után klinikánkon különösen az innovatív eljárások bevezetése (Maggot terápia, fertőtlenítő instillációval kombinált negatív nyomású sebkezelés (NPWT)) és az intervenciók beavatkozások (hajás fejbőrrel vett transzplantátumok, NPWT kezeléssel kombinált bőrátültetések) terén. Az elmúlt időszakban előbb Dr. Kui Róbert, később Dr. Degovics Döniz kapcsolódott be a Sebkezelő Ambulancia munkájába, akik nem csak a közvetlen betegellátással foglalkoznak, hanem az alap-, illetve a klinikai kutatások terén publikáltak eredeti sebkezelési módszereket.

A mostani áttekintés elsődleges célja a klinikánkon az elmúlt időszakban bevezetett eljárások és eredmények bemutatása szemléltetve az egymással összefüggést mutató betegségek ismeretanyagának bővülését.

Nyiroködéma

A nyiroködéma alapvetően a nyirokelfolyás zavara nyugalmi állapotban, amelynek okai a kialakulásuk alapján lehetnek genetikailag meghatározott módon veleszületettek (nyirokér és/vagy nyirokcsomó fejlődési zavar) vagy szerzettek, melyek leggyakoribb okai a sebészi és komplex onkológiai beavatkozások és a krónikus vénás elégtelenség. Ugyan a nyiroködéma leggyakrabban az elszállító útvonalak károsodása miatti mechanikai okok miatt alakul ki, semmiképpen sem hagyhatjuk figyelmen kívül az ún. dinamikus okokat, azaz a nyirokköteles intersticiális folyadék mennyiségének – általában valamilyen gyulladás miatti – növekedését, mint fontos kóroki tényezőt (1).

Babak Mehrara és munkatársai egereken végzett kísérletek során azt találták, hogy a nyiroködémában észlelhető gyulladás kiváltásáért főleg a Th2 sejtek okolhatóak és ezáltal egy új terápiás célpont lehetősége merült fel (2). A Th2-hiányos egerekben sebészi beavatkozás után nem alakult ki érdemi ödéma, a fibrózis mértéke igen enyhe volt, jelentős kollaterális érhalózat fejlődött ki, sőt a gyűjtő nyirokerek pumpa funkciója is nagyrészt épségben maradt, míg ezzel ellentétben a Th1-hiányos egerek a kontroll csoporthoz hasonló mértékű nyiroködémát alakítottak ki (2) A humán vizsgálatok hasonló mechanizmusra utaló jeleket találtak (3).

Lipödéma

A lipödéma, azaz zsírodéma diétára kevésbé reagáló, szinte kizárólag nőket érintő, családi halmozódást gyakran mutató, valószínűleg fokozott helyi ösztrogén-hatás vezérelte aránytalan zsíreloszlási zavar, ahol az esetek legalább harmadában pajzsmirigy alulműködés észlelhető (4). A fenéktájon és a combokon elhelyezkedő ujjbenyomatot nem tartó zsírfelzaporodás a legtipusosabb, de előrehaladott esetben a lábszárakon és a felkarok is érintettek. Mivel a zsírszövet nem túl jó támasztékul szolgál a kapillárisok számára, ezért fokozódik a szövetek közötti állományba jutó folyadékmennyiség, ami nagyobb terhelést ró a nyirokrendszerre. Ennek csak egy bizonyos határig tud eleget tenni, azaz kezelés nélkül kimerül és ujjbenyomatot tartó másodlagos nyirokkeringési zavar alakulhat ki a lábfejen és a lábszáron egyaránt. A betegség progresszivitása az esetek többségében a testsúly növekedésével hozható összefüggésbe. A zsírodéma pathomechanizmusát mindmáig nem sikerült pontosan tisztázni. A szövettani minták tágult dermális üregeket és szokatlan alakú, elsősorban tágult nyirokerek mutatnak. Mindezek ellenére úgy tűnik, hogy nem a nyirokkeringési zavar vezérli a zsírodéma kialakulását, hanem ez inkább egy kísérő jelenség. A zsírodémában a hajszálerek meglehetősen szakadékonyságot mutatnak, illetve a szövettani vizsgálatok a papillaris hajszálerek tágulatát és csökkent VE-cadherin kifejeződést jelezte. A zsírszövet tömegessé válásáért a legfrissebb adatok szerint az eddig ismeretlen okú hiperplázia és hipertrófia tehető felelőssé. A hipertrófia mellett jelentős fokú a zsírszövet elhalása és ezzel együtt a makrofág invázió és a gyulladás. A zsírszövet

mitokondriális diszfunkciója és az oxidatív stressz közvetett bizonyítékok alapján nyert valószínűsége (5).

Vénás lábszárfekély

A vénás lábszárfekély a típusos krónikus sebek fő képviselője és egyben a krónikus vénás elégtelenség leg súlyosabb formája. A magas ambuláns vénás nyomás a hajszálerekben is megjelenik, s így kapilláris hipertónia, mikroangiopátia, a belső glyocalyx borítás károsodása és szöveti hipoxia alakul ki, a károsodott endotélsejtek falán a fehérvérsejtek kitapadnak és sok helyen mikrotrombusok képződnek. Szöveti ödéma jelentkezik és a vér sejtjei, többek között a vörösvértestek is kijutnak. Egy idő után a nyirokkapillárisok nem vagy alig tudják a szövetek közötti térből a nyirokköteles folyadékot elszállítani, így kísérő nyirokkeringési zavar is kialakul, amely hátráltatja a sebgyógyulást. A vénás lábszárfekélyekhez társuló nyirokkeringési zavarra utal munkacsoportunk azon eredménye, amely bizonyította, hogy a fekélyek körül és az érintett végtagon végzett kézi nyirokdrenázs kezelés hatékony kiegészítő terápia a fekélyek gyógyításában (6). Egy másik vizsgálat az indocianin zölddel végzett fluoroszkópia segítségével a fekélyek körüli nyirok pangást tudták ábrázolni, illetve bemutatták, hogy a végtagon végzett intermittáló pneumatikus kompresszió a nyirok pangás mértékét számottevően csökkenteni tudta (7). A bőrátültetést követően a nyirokerek újdonszövődését tudták kimutatni egy gyógyult krónikus seb területén (8).

A nyiroködéma kezelése

Kompressziós terápia

A kompressziós terápia bevezetése előtt mindenképpen tisztázni kell a verőerek biztosította keringést. Klinikánkon az artériák funkciójának egyszerű meghatározását biztosítja a MESI berendezés (Mesi Ltd, Ljubljana, Slovenia), amely szinkron méri az alsó és felső végtagok fő artériáinak szisztolés vérnyomását és egy kicsiny képernyőn vagy számítógépre csatlakoztatva nagyobb nagyítással mutatja be a pulzusgörbéket (9).

A nyiroködéma kezelés hatékonyságának egyik legfontosabb mérőszáma a végtagi térfogat csökkenése. A hagyományos mérések (körfogatok, vízkiszorítás) mellett klinikánk egy fejlett optoelektronikus mérőeszközt, a Perometert használja, amely néhány másodperc alatt képes a végtagi térfogat meghatározására. Az eredmények reprodukálhatóak, számítógépes összeköttetés alapján tárolhatóak és az eredmény sorok összehasonlíthatóak (10).

Eszközök

Mind az intenzív ödéma csökkentésben, mind pedig a fenntartó kezelésben egyre nagyobb szereppel bírnak a betegek között nagy népszerűsége szert tett tépózásos kompressziós eszközök, amelyeket egyre nagyobb számban javaslunk betegeinknek (11). Magas árakra való tekintettel egyedi

méltányosság is kérelmezhető, ugyanakkor az elbírálás átfutási ideje és a gyakori és a notórius hiánypótlás kérések a NEAK részéről nem szolgálják a zökkenőmentes ellátást.

A nyiroködéma fenntartó kezelésében az éjszakai kompresszió alkalmazása is fontos, de a betegek által alkalmazott önbandázs általában nem ad elégséges eredményt, ugyanakkor a nemrégiben piacra került, a rétegei között szivacsokkákat tartalmazó tépőzáras harisnya biztosítja a tömött ödémás szövetek tartós puhítását, érdemben javítja a terápiás hatékonyságot az éjszakai visszatelődés minimalizálásával és növeli a betegek együttműködési hajlandóságát (12).

Úttörőként vizsgáltuk meg a hidroterápia, mint kompressziós eszköz hatását nyiroködémában és az ödémacsökkentő kezelés kiegészítéseként végzett terápia ugyan nem tudott additív hatással bírni, de jelentősen növelte a betegek adherenciáját a kezeléshez.

A Vénás Betegségek Világszövetségének (UIP) kutatói első díjának támogatása keretében egy úttörő vállalkozás során az SZTE Belgyógyászati Klinika Echocardiográfiás Munkacsoportjának segítségével, *Dr. Nemes Attila Professzor Úr* irányítása alatt vizsgáltuk, hogy az alsó végtagi kompressziós kezelés milyen, a kardiovaszkuláris rendszer működését befolyásoló hatással bír. Az egyedi méretre készített sikkötött, azaz a végtaghoz a legjobban illeszkedő kompressziós harisnyanadrág szignifikánsan csökkentette a bal szívkamra alapjának rotációját, ugyanakkor változatlanul hagyta a csavarodás (twist) mértékét, melynek egyik lehetséges magyarázata a perifériás artériás rezisztencia csökkenése lehet (13).

Sebészi kezelés

Limfo-limfatikus és limfo-venosus anastomosisok létesítése, valamint az erezett nyirokcsomó és az ép nyirokcsomót tartalmazó lebenyek átültetése korábban meglehetősen heterogén, de többségében sikeres eredményt adtak, ugyanakkor a diagnosztikai lehetőségek bővülése, különösen az ritmusos összehúzódásra képes nyirokerek in vivo nem-invazív kimutatása egyértelműen javította a műtéti sikerességet (14). A legsúlyosabb stádiumú nyiroködémában a nyirok pangás miatti zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírszívás a hosszú távú kedvező eredmények miatt mára elfogadott kezelési eljárássá vált és ezt érdemes a nyirokutak rekonstrukcióját követően elvégezni (14).

Szerencsére a hazánkban a konzervatív kezelésekre nem megfelelően reagáló nyiroködémás betegeink számára szakmai együttműködés keretében egy új terápiás lehetőség vált hozzáférhetővé azzal, hogy *Dr. Mohos Balázs* plasztikai sebész Kollégánk eddig Bécsben, de rövidesen Budapesten a Városmajor Érsebészeti Klinikán a világon elérhető legfejlettebb technikai háttérrel végzi a nyirokutak rekonstrukcióját (15).

A zsírodéma kezelése

A zsírodémás végtagok állapotromlásának megakadályozásának egyik lehetősége a szigorú testsúlykontroll, míg a másik a kompressziós harisnyanadrágok viselése.

Az igen szabálytalan, kiszélesedett zsírszövet kompressziós terápiáját kizárólag a sikkötött harisnyák biztosíthatják (4).

Az előbbieken leírt, a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatást zsírodéma esetén is megvizsgáltuk. Az egyedi méretre készített sikkötött, azaz a végtaghoz a legjobban illeszkedő kompressziós harisnyanadrág szignifikánsan csökkentette a bal szívkamra alapjának és növelte a bal kamra csúcsi rotációját, ugyanakkor változatlanul hagyta a csavarodás (twist) mértékét, melynek egyik lehetséges magyarázata a perifériás artériás rezisztencia csökkenése és egyidejűleg a végtagban lévő folyadék „áttolása” a vénás keringésbe. Ez a zsírodémás betegek szívének kiváló adaptációs tulajdonságára világít rá (16).

A vénás lábszárfekélyek kezelése

A vénás lábszárfekélyek esetén kiemelten fontos az oki kezelés, azaz a meglévő keringési zavar minél nagyobb mértékű javítása.

Kompressziós terápia

A kompressziós terápia a legmagasabb evidencia szinttel bír a nem invazív oki terápiás lehetőségek közül és a hagyományos, kompressziós pólyákkal történő kezelésben a klinikánkon mind a kétrétegű fekélyharisnyák, mind pedig tépőzáras harisnyák hatékonyak és használatuk pedig egyszerűbb, mint a kompressziós pólyáké (17).

A visszerek invazív kezelése

Mélyvénás eltérések esetén – különösen a proximális területeken – az elzáródások és szűkületek feloldása és tágtítása biztosítja a megfelelő átfolyást. Az elégtelen felület és perforáns vénák megszüntetése továbbra is esszenciális a fekélyek gyógyításában (18). A hőhatáson alapuló technikák (laser, radiofrekvencia, mikrohullám) rendkívül elterjedtek a magánszférában és megfelelő érzéstelenítést igényelnek. A legegyszerűbb és meglehetősen olcsó eljárás az ultrahang vezérelt, a szklerotizáláshoz használt injekcióból speciális módszerrel készített habbal végzett visszer tömeszelés (18). A beavatkozás nem igényel sem tumescens, sem általános anaesthésiát, akárcsak az elégtelen felületes visszerekbe injekciózott cianoakrilát alapú ragasztásos technika. A kedvező eredmények egyelőre viszonylag rövid távú megfigyeléseken alapulnak (tartósan magas oklúziós arány) és ugyan az eljárás költséges, de jó példával jár elől Törökország, ahol ez a beavatkozás teljes egészében támogatott.

Helyi kezelések új elemei

Természetesen a megfelelő helyi kezelés sem elhanyagolható, hiszen meglehetősen gyakran tapasztaljuk, hogy sem a megfelelő oki, sem a helyi terápia ellenére sem mutat a seb gyógyhajlamot, így még hatékonyabb helyi kezelések kidolgozására van igény.

Teljes vér terápia

A kezelés története meglehetősen régre nyúlik vissza és alkalmazása rendkívül egyszerű (19). A könyökvénából vett teljes vért steril, leginkább poliuretán szivacs elsődleges sebfezőre rakva helyezzük fel az így előkezelt kötszert a sebre és akár több napig is a seben hagyhatjuk. Megfigyeléseink alapján igen jelentős a fájdalomcsillapító hatása.

Fehérvérsejt-vérlemecke gazdag fibrin zselé

Chilében *Nelson Pinto és munkatársai* a könyökvénából vett autológ perifériás vérből centrifugálás segítségével, majd a vörösvértesteket tartalmazó állomány eltávolításával egy fehérvérsejt- és vérlemecke gazdag fibrin zselét készítettek és ezekkel kezelték a különböző eredetű krónikus sebeket, amelyeknél gyors gyógyulásokot tudnak bemutatni (20). A módszert átvéve klinikánkon hasonló hatékonyságot tudunk bemutatni, amelyet *Kui Róbert Főorvos Úr* vezetésével nemrégiben publikáltuk (21).

Őssejt kezelés

A vénás lábszárfekélyek őssejt terápiaja továbbra is jelentős potenciált hordoz magában és ennek egyik érdekes módszere a csontvelő biopsziát követően végzett helyi fekélykezelés (22), melynek során a sejteket a fekélyalapha fecskendezik, míg a fagyasztással tartósított aszeptikus humán méhlepény lokális alkalmazása is hatékonyságot mutat (23). Ettől eltérően klinikánkon a saját zsírszövetből őssejtekkel (24) végzett vénás lábszárfekély terápiaát egy ún. obszervációs klinikai vizsgálat keretében alkalmaztuk és figyelemreméltó hatékonyságot észleltünk.

Ryanodine receptorok gátlása dantrolennel

A ryanodine receptorok az izmok és az idegrendszer intracelluláris kalcium szintjének szabályozásában vesznek részt, de ezen kívül befolyásolják a hámsejtek migrációját, proliferációját, differenciációját, gyulladáscito-kin termelését és a barrier homeostasisát. SKH-1 szörtemen egerek teljes vastagságú körkörös sebeinek gyógyulását és perfúzióját a ryanodine receptor antagonistá dantrolen jelentősen fokozta, azaz vizsgálataink során egy új helyi sebkezelő szer irányában nyújtottunk perspektívát (25).

Összefoglalás

Nyiroködéma esetén a kompressziós terápia alkalmazása a legmagasabb evidencia szinttel rendelkező nem invazív beavatkozás. Ugyanakkor mind a nyiroködémák, mind a vénás eredetű lábszárfekélyek nem elhanyagolható hányada nem vagy alig reagál a szakszerűen alkalmazott kompressziós terápiára. A nyirokkeringési zavarok esetén a különböző ér anastomosisok létesítése, valamint a nyirokcsomó átültetés sikeres eredményeket adhatnak, míg előrehaladott nyiroködémában a zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírleszívás mára elfogadott kezelési eljárás-

sá vált. A nyiroködéma immunológiai mechanizmusainak felderítése eddig nem várt terápiás beavatkozási lehetőségekkel kecsegtetnek.

Zsírodéma esetén a hatékony és legkevésbé invazív terápia felderítése továbbra is várat magára, ugyanakkor a kompresszió folyamatosan biztosítani tudja a megfelelő nyirokáramlást.

A vénás eredetű keringési zavarokban az oki terápia, azaz a vénás keringés helyreállítása a legfontosabb, de hasonlóan eszenciális a kísérő nyirokkeringési zavar kezelése. A vénás eredetű lábszárfekélyeknél a vénás intervenciók egyértelműen javítja a gyógyhajlamot, de a fenntartó kompressziós kezelés az eredményes beavatkozások ellenére nem mulasztható el. A vénás lábszárfekélyek új helyi terápiás lehetőségei megfelelő kiegészítői vagy helyettesítői lehetnek a standard eljárásoknak.

IRODALOM

1. *Szolnoky G., Dobozy A., Kemény L.*: Towards an effective management of chronic lymphedema. *Clin Dermatol.* (2014) 32, 685-691.
2. *Ly C.L., Nores G.D.G., Kataru R.P., és mtsai.*: T helper 2 differentiation is necessary for development of lymphedema. *Transl Res.* (2019) 206, 57-70.
3. *Wolf S., von Atzigen J., Kaiser B. és mtsai.*: Is lymphedema a systemic disease? a paired molecular and histological analysis of the affected and unaffected tissue in lymphedema patients. *Biomolecules.* (2022) 12, 1667.
4. *Forner-Cordero I., Forner-Cordero A., Szolnoky G.*: Update in the management of lipedema. *Int Angiol.* (2021) 40, 345-357.
5. *Ernst A.M., Bauer H., Bauer H.C. és mtsai.*: Lipedema Research-Quo Vadis? *J Pers Med.* (2022) 13, 98.
6. *Szolnoky G., Tuczai M., Macdonald J.M., és mtsai.*: The adjunctive role of manual lymph drainage in the healing of venous ulcers: a comparative pilot study. *Lymphology.* (2018) 54, 148-159.
7. *Rasmussen J.C., Aldrich B.M., Tan I., és mtsai.*: Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* (2016) 4, 9-17.
8. *Ngo Q., Suami H., Koelmeyer L., és mtsai.*: Lymphatic reconstruction possible after meshed skin grafting? *Lymphology.* (2018) 51, 132-135.
9. *Špan M., Geršak G., Millasseau S.C., és mtsai.*: Detection of peripheral arterial disease with an improved automated device: comparison of a new oscillometric device and the standard Doppler method. *Vasc Health Risk Manag.* (2016) 12, 305-311.
10. *Adriaenssens N., Buyl R., Lievens P., és mtsai.*: Comparative study between mobile infrared optoelectronic volumetry with a Perometer and two commonly used methods for the evaluation of arm volume in patients with breast cancer related lymphedema of the arm. *Lymphology.* (2013) 46, 132-143.
11. *Ehmann S., Whitaker J.C., Hampton S., és mtsai.*: Multinational, pilot audit of a Velcro adjustable compression wrap system for venous and lymphatic conditions. *J Wound Care.* (2016) 25, 513-520.
12. *Mestre S., Gaillard G., Benhamou M., és mtsai.*: An auto-adjustable night garment to control early rebound effect of edema volume after intensive phase of decongestive lymphedema therapy. *Lymphat Res Biol.* (2017) 15, 364-370.
13. *Nemes A., Kormányos Á., Domsik P., és mtsai.*: The effects of lower body compression on left ventricular rotational mechanics in lymphoedema (from the MAGYAR-Path Study). *ESC Heart Fail.* (2021) 8, 4328-4333.

14. *Tzou C.J., Steinbacher J., Czedik-Eysenberg M., és mtsai.*: Institutionalization of reconstructive lymphedema surgery in Austria-Single center experience. *J Surg Oncol.* (2020) *121*, 91-99.
15. *Mohos B., Czedik-Eysenberg M., Steinbacher J., és mtsai.*: Long-term use of ultrasound for locating optimal Iva sites: a descriptive data analysis. *J Reconstr Microsurg.* (2022) *38*, 238-244.
16. *Nemes A., Kormányos Á., Domsik P., és mtsai.*: The impact of lower body compression garment on left ventricular rotational mechanics in patients with lipedema-Insights from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Clin Obes.* (2020) *10*, e12380.
17. *Cox A., Bousfield C.*: Velcro compression wraps as an alternative form of compression therapy for venous leg ulcers: a review. *Br J Community Nurs.* (2021) *26*, S10-S20.
18. *Gohel M.S., Heatley F., Liu X., és mtsai.*: A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med.* (2018) *378*, 2105-2114.
19. *Triquet B., Ruffieux P., Mainetti C., és mtsai.*: Topical haemotherapy for leg ulcers. *Dermatology.* (1994) *189*, 418-420.
20. *Pinto N.R., Ubilla M., Zamora Y., és mtsai.*: Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets.* (2018) *29*, 468-475.
21. *Kui R., Vasas J., Szolnoky G., Kemény L.*: Vénás lábszárfekély sikeres kezelése vérlemezkében gazdag fibrin segítségével. *BVSZ.* 2020 (96), 303-306.
22. *Otero G., Agorio C., Sujanov A., és mtsai.*: Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy.* (2019) *21(2)*, 189-199.
23. *D'Costa W.F., Kurtz Phelan D.H.*: Surgical Application of Viable Cryopreserved Placental Membrane for the Treatment of Chronic Wounds in 12 High-risk Patients. *Wounds.* (2018) *30*, 324-328.
24. *Konstantinow A., Arnold A., Djabali K., és mtsai.*: Therapy of ulcer cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) *31*, 2104-2118.
25. *Degovics D., Hartmann P., Németh I.B., és mtsai.*: A novel target for the promotion of dermal wound healing: Ryanodine receptors. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2019) *366*, 17-24.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.08.