

Kliiniline küsimus nr 6

Kas kõikidel kroonilise venoosse haavandiga patsientidel tuleb enne ravi alustamist parema ravitulemuse saavutamiseks teostada järgmised laboratoorsed analüüsid vs mitte:

- kliinilise vere analüüs
- biokeemiline vereanalüüs - veresuhkur, glükohemoglobiin, RF

Kriitilised tulemusnäitajad: ravi tulemuslikkus, haavandi paranemine, haavandi retsidiivi ennetamine, patsiendi elukvaliteet, elulemus, üldsuremuse vähenemine, ravikulu

Süstemaatilised ülevaated

Antud teemal on ilmunud üks süstemaatiline ülevaade:

McAree ja Berridge 2010 süstemaatiline ülevaade (McAree & Berridge, 2010) annab soovitusete teha pikaajalise haavandiga patsientidele aneemia, polütsüteemia ja metabolismi häirete (nt diabeedi) välistamiseks kliinilise vere analüüs, määrata veresuhkur (diabeetikutel ka glükohemoglobiin, samuti teha trombofília uuringud. Lisaks soovitatakse süüfilise seroloogilisi uuringuid sobiva või „atüüpilise“ anamneesi korral või sobiva läbivaatuse leiu korral. Afro-kariibi päritolu patsientidel tuleks kaaluda sirprakulise aneemia uuringuid. Soovitused põhinevad ühel ülevaateartiklil, ühel õpikupeatükil ning ühel kliinilisel uuringul (108 uuritavat).

Kokkuvõtte uuringutest (täpsemad andmed iga uuringu kohta on allpool):

Kliinilise vere analüüs:

On näidatud, et aneemiaga patsientidel esineb venooset haavandit sagedamini (OR 1,42 95%CI 1,26-1,6, $p=0,0001$), pärast kohandamist soo, vanuse ja teiste kaasuvate haiguste suhtes muutus seos statistiliselt ebaoluliseks; venoosse haavandiga patsientidel esines aneemiat 13,6%, üldpopulatsioonis 10,1%; uuringusse olid kaasatud 65 aastased ja vanemad patsiendid. (Margolis, Knauss, & Bilker, 2004)

Ühes väiksemamahulises uuringus näidati, et aneemiat (Hgb alla 120 g/l naistel ja 130 g/l meestel) esines venoosse haavandiga patsientidel sagedamini kui kontrollgrupis (29 vs 12%, $p=0,49$), mitmese regressioonanalüüsiga ei leitud seost aneemia ja haavandi suurenemise vahel jälgimisperioodi jooksul (12 nädalat). (Legendre, Debure, Meaume, Lok, Golmard, & Senet, 2008)

Veresuhkur, glükohemoglobiin:

Margolis et al näitasid, et diabeeti esineb 9,5% eakatest venoosse haavandiga patsientidest (üldpopulatsioonis 7,4%), diabeediga patsientidel esineb venooset haavandit sagedamini kui mittediabeetikutel (kohandatud OR 1,34, 95%CI 1,16-1,55, $p=0,0001$).

Saksamaal korraldatud uuringus esines teist tüüpi diabeeti 23,6% venoosse haavandiga patsientidest (Jockenhöfer, et al., 2014).

Itaalia patsientide hulgas tehtud uuringus esines diabeeti 24,3%, diabeedi esinemine ei olnud statistiliselt oluliselt seotud haavandi aeglasema paranemisega (OR1,25, 95%CI 0,86-1,82) (Apollonio, et al., 2014).

Kroonilise venoosse haigusega patsientide hulgas tehtud uuringus näidati, et haavandiga patsientide (CEAP C5-6) hulgas esineb diabeeti sagedamini võrreldes haavandita (C0-4) patsientidega, $p<0,001$ (Vlajinac, Marinkovic, Maksimovic, & Radak, 2014).

Reumatoidfaktor

Margolis et al näitasid, et eakatest venoosse haavandiga patsientidest esineb reumatoidartriiti 3,7%, üldpopulatsioonis 1,9%, reumatoidartriidiga patsientidel esineb

[Type text]

venoosset haavandit sagedamini kui reumatoidartriidita patsientidel (kohandatud OR 1,78, 95%CI 1,42-2,23, $p=0,0001$)

Muud analüüsid

Trombofiilia uuringud

Posttrombootilise sündroomiga venoosse haavandiga patsientidel on näidatud sagedasemat faktor V Leideni mutatsiooni esinemist võrreldes varikoosiga seotud venoosse haavandiga (36 vs 6%) ning kontrollgrupiga (5%), erinevus oli mõlemal juhul statistiliselt oluline (Gaber, Siemens, & Schmeller, 2001)

88 venoosse haavandiga patsiendist leiti erinevaid muutusi trombofiiliatestides 31-l (41%), erinevate muutste sagedus haavandiga patsientidel on sarnane venoosse trombembooliaga patsientidele ning 2-30 korda suurem kui üldpopulatsioonis. Trombofiilia esinemine ei olnud seotud haavandi raskema kliinilise kuluga (MacKenzie, Ludlam, Vaughan Ruckley, Allan, Burns, & Bradbury, 2002).

310 venoosse haavandiga patsiendi hulgas esinesid normiväärtustest erinevad tulemused eri testide puhul 8,33-51,6% patsientidest, 32% patsientidest esines muutus rohkem kui ühes analüüsis. Posttrombootilise sündroomita patsientidel olid APS resistentsus seotud venoosse haavandi esinemise aja ning haavandi suurusega (Zutt, et al., 2011)

110 venoosset patsienti ja 110 tervet kontrolli hõlmanud uuringus diagnoositi pärilik trombofiilia 33 patsiendil (30%) ja kahel kontrollil (1,8%), $p=0,0001$ Patsientidest, kellel esines pärilik trombofiilia, esines kõigil anamneesi või uuringute aluse jala proksimaalne ja/või distaalne süvaveenitromboos, 94% korduv, 88% esines korduv süvaveenitromboos ja haavandumine. Päriliku trombofiiliaga patsientidel tekkis haavand nooremas eas, paranes aeglasemalt, oli suurema pindalaga ja kordus sagedamini kui neil haavandiga patsientidel, kellel pärilikku trombofiiliat ei esinenud, statistilist olulisust ei ole ära toodud. (Wiszniewski, Bykowska, Bilski, Jaskowiak, & Proniewski, 2010)

Venoosse haavandiga patsientidel on näidatud sagedasemat hüperhomotsüsteineemiat võrreldes tervete kontrollidega (18,98 $\mu\text{mol/l}$ vs 8,1 $\mu\text{mol/l}$). (Durmazalar, Akgul, & Eskioglu)

Hüpoproteineemia

Uuringus 41 venoosse haavandiga patsiendi ja 43 kontrolliga leiti, et valgudefitsiiti (albumiin alla 35 g/l, transtüretiin alla 180 mg/l) esines 27% haavandiga patsientidest ning 2% kontrollgrupis, $p=0,001$. Hüpoproteineemia oli mitmeses regressioonanalüüsis seotud halvema kliinilise ravitulemusega (haavandi suurenemine 12-nädalase raviperioodi jooksul), kohandatud OR 0,114, 95%CI 0,024-0,543, $p=0,0034$ (Legendre, Debure, Meaume, Lok, Golmard, & Senet, 2008)

Ravijuhendid

SVS/AVF (SVS/AVF Joint Clinical Practice Guidelines Committee - Venous Leg Ulcer, 2014): Soovitame patsientidel, kellel on anamneesis korduv venoosne tromboos ja krooniline korduv venoosne haavand, teostada laboratoorsed trombofiilia uuringud (grade 2, level C). Analüüsides peaksid sisalduma antitrombiini defitsiit, proteiin C ja proteiin S defitsiidid, V faktori Leideni mutatsioon, protrombiin G20210A, plasminogeeni aktivaatori

[Type text]

inhibiitori 1. tüüpi mutatsioonid, hüperhomotsüsteineemia, antifosfolipiid-antikehad, krüoglobuliinid ning krüoaglutiniinid.

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010): Patsiendi esmase hindamise ajal tuleb tähelepanu pöörata teatud haigustele, mis vajavad spetsiifilist ravi: reumatoidartriit ja süsteemne vaskuliit, diabeet (level 3).

AWMA (Australian Wound Management Association Inc. and the New Zealand Wound Care Society Inc., 2011): analüüside hulka võivad kuuluda (may include): veresuhkur, hemoglobiin, urea ja elektrolüüdid, albumiin, lipiidid, reumatoidfaktor, autoantikehad, leukotsüüdid, settereatsioon, CRV, transaminaasid.

RNAO (Registered Nurses Association of Ontario, 2004): Esimese või korduva venoosse haavandiga pöördunud patsiendil tuleb teha uriini analüüs ja määrata veresuhkur ja nende hindamine peab jätkuma ka hiljem (C, RNAO consensus panel 2004). 2007 supplement (Registered Nurses Association of Ontario, 2007) lisab: kõik muud analüüsid, mis on patsiendi tervisliku seisundi osas olulised. (C)

Viited

Kokkuvõtte (abstrakt või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
<p>Suurbritannias uuriti 74 346 üle 65 aasta vanuse patsiendi haiguslugusid (GP), kellest 2371-l tekkis venoosne haavand. Vaadati kaasuvate haiguste esinemist enne VLU diagnoosimist, eesmärk oli võimalikult täpselt jäljendada olukorda, mis on esmasel visiidil venoosse haavandiga. Värskest diagnoositud VLU-ga patsientidest esineb vähemalt 10 protsendil: aneemiat (13,6), stenokardiat (10,0), astmat (10,0), alajäseme tselluliiti (25,9), kongestiivset südamepuudulikkust (21,6), depressiooni (20,1), hüpertensiooni (29,7), jala turset (32,4), osteoartriiti (25), pneumooniat (17,2), kuseteede infektsioon (15,9). Logistilise regressiooniga hinnati venoosse haavandi tekkimise ja kaasuvate haiguste vahelist seost. Leiti, et vastava haigusega esineb VLU sagedamini (sulgudes soo, vanuse ja kaasuvate haiguste suhtes kohandatud OR): astma (1,22), alajäseme tselluliit (2,56), kongestiivne südamepuudulikkus (1,32), diabeet (1,34), süvaveenitromboos (1,3), alajäseme turse (1,72), osteoartriit (1,11), alajäsemete perifeersete arterite haigus (1,23), reumatoidartriit (1,78), anamneesis puusaliigese proteesimine (1,25), anamneesis veenide operatiivne ravi/ligeerimine (1,65). Osade haiguste puhul muutus esialgne seos pärast kohandamist statistiliselt mitteoluliseks, enamasti vanuse ja soo suhtes kohandamisel, nt Alzheimeri tõve, aneemia, ülekaalulisuse, Parkinsoni tõve korral. Tselluliit – autorite arvates võib olla ka valediagnoos, kui tegelikult on tegemist lipodermatoskleroosiga. Osadel haigustel leiti pärast soo ja vanuse suhtes kohandamist negatiivne seos VLU tekkimisega: stenokardia, insult, depressioon, pahaloomuline kasvaja, müokardi infarkt, pneumoonia, kuseteede põletik.</p>	(Margolis, Knauss, & Bilker, 2004)
Uuriti 1000 erinevate jalahaavanditega patsienti 10 Saksa keskuses.	(Jockenhöfer, et

[Type text]

<p>Venoosne haavand esines 513 patsienidil. Venoosse haavandiga patsientidest 66,2% esines hüpertensiooni, teist tüüpi diabeeti esines 23,6% patsientidest, rasvumist 49,2%, düslipideemiat 21,2%. Metaboolset sündroomi esines 16,4% venoosse haavandiga patsientidest.</p>	<p>al., 2014)</p>
<p>Itaalia patsiendid (n 1163) erinevate haavanditega (venoosne, arteriaalne, sega, diabeetiline, lamatis). Venoosse haavandiga 693 patsienti. Venoosse haavandiga patsientidest esines 55,3% hüpertensiooni, diabeeti 24,3%, rasvumust (KMI >30 kg/m²) 34,5%.</p> <p>Võrreldi ainult lokaalset ravi saavaid patsiente nendega, kes said ka süsteemset ravi (glükoosaminoglükaanid, hepariinid, hüpertensiooniravimid, diabeediravimid, põletikuvastane); venoosse haavandi puhul 423 (lok+süst) vs 152 (lok). Kõige kasutatavam ravim (sh ka venoosel haavandil) oli glükoosamiin sulodeksiid. Venoosete haavandite puhul oli süsteemset ravi saanute hulgas paranenud haavandeid rohkem nii 3, 6 kui 9 kuu pärast (31,7 vs 44,1% 3 kuuga, 49,3 vs 69,0% 6 kuuga ja 64,7 vs 77,1% 9 kuuga), erinevus oli statistiliselt oluliselt erinev.</p> <p>Venoosse haavandi puhul oli hüpertensioon (OR 1,45 CI95% 1,07-2,06) ja rasvumine (OR 1,46 95%CI 1,04-2,04) seotud haavandi aeglasema paranemisega, diabeedi puhul ei olnud seos statistiliselt oluline (OR 1,25 95%CI 0,86-1,82).</p>	<p>(Apollonio, et al., 2014)</p>
<p>Serbias tehtud uuring, kus osales 1679 kroonilise veenihaiigusega (chronic venous disease) patsienti. Leiti, et võrreldes CEAP järgi C0-C4 patsientidega esineb C5-C6 patsientidel sagedamini diabeeti (p<0,001), hüpertensiooni (p<0,001), emfüseemi ja kroonilist kopsuhaigust (p<0,001), jalgade luude ja liigeste haigusi (p<0,01). Samuti oli neil kõrgem BMI (p<0,001). Neil esines sagedamini pindmiste ja süvaveenide tromboosi ning kopsu tromboembooliat.</p>	<p>(Vlajinac, Marinkovic, Maksimovic, & Radak, 2014)</p>
<p>Uuringusse haarati venoossed ja segaetioloogiaga haavandid, kõik said kompressioonravi, lisaks sidumine. Uuringus osales 41 patsienti ja 43 kontrolli. Jälgimisperiod 12 nädalat.</p> <p>Määrati albumiin, transtüretiin, CRV, orosomukoid, hemoglobiin. Valgudefitsiidiks loeti albumiin alla 35 g/l, transtüretiin alla 180 mg/l; põletikuliseks seisundiks loeti CRV mg/l üle 15 või orosomukoid üle 1,3 g/l. Aneemiaks loeti naistel hemoglobiin alla 120 ja meestel alla 130 g/l. Haavandi paranemist hinnati pindala suhtelise muutusega 12 nädala jooksul.</p> <p>BMI ei erinenud kontrollgruppi ja uuritavate vahel, keskmine 26 vs 26,6 kg/m² naistel ja 29,9 vs 28,4 kg/m² meestel).</p> <p>Seerumi albumiin oli uuritavatel statistiliselt oluliselt madalam: 38,5 vs 43,9 g/l, transtüretiini väärtused gruppide vahel ei erinenud (250 vs 265 mg/l). Valgupuudus esines 11 patsiendil 41-st uuritavas grupis (27%), 1 kontrollil 43-st (2%), p=0,001. Hemoglobiini väärtused ei olnud gruppide vahel oluliselt erinevad, aneemia esinemissagedus oli erinev (p=0,49), sagedus 29% vs 12%. CRV ja orosomukoidi väärtused olid kõrgemad uuritavas grupis, samuti põletikulise sündroomi esinemisprotsent (vastavalt 16 vs 4 mg/l; 1,14 vs 0,78 g/l, 31 vs 2 %).</p> <p>12 nädala pärast oli haavand paranenud 6 patsiendil (15%), 21 patsiendil oli haavandi pind vähenenud (51%), haavand oli suurenenud 14 patsiendil</p>	<p>(Legendre, Debure, Meaume, Lok, Golmard, & Senet, 2008)</p>

[Type text]

<p>(34%). Mitmese regressioonanalüüsiga leiti seos valgudefitsiidi ja haavandi pindala suurenemise vahel.</p>	
<p>88 kroonilise venoosse haavandiga patsienti. Kaheteistkümmel mehel ja kahekümmel naisel oli anamneesis süvaveenitromboos. Dupleks-UH-uuringul oli varasema süvaveenitromboosi leid 21 patsiendil. Tromboosianamneesi ja vanale tromboosile sobiva uh-leiu vahel oli ainult nõrk seos. 31 patsiendil 88-st (41%) oli vähemalt üks muutus trombofiiliatestides. Trombofiilia ei olnud seotud haavandi kliinilise raskusastmega (kestus, pindala, episoodide arv, valu tugevus), süvaveenitromboosi anamneesiga, süvaveenitromboosile sobiva leiuga UH-uuringul (va antitrombiin ja antikardioliipiini antikehad), pindmise ega süvarefluksiga. Trombofiilia sagedus on VLU-ga patsientidel sarnane VTE patsientidega ja 2-30 korda suurem kui üldpopulatsioonis (tabel VII).</p>	<p>(MacKenzie, Ludlam, Vaughan Ruckley, Allan, Burns, & Bradbury, 2002)</p>

Table VII. Prevalence of specific thrombophilias in patients with chronic venous ulceration, in patients with first episode of venous thromboembolism, and in the general population

	<i>Patients with CVU (n = 88)</i>	<i>Patients with first episode of VTE</i>	<i>General population</i>
LA	8 (9%)	10%	2%
ACA	12 (14%)	20%	10%
Antithrombin	4 (5%)	1%	0.2%
PC	5 (6%)	3%	0.3%
PS	6 (7%)	5%	0.2%
APCR	14 (16%)	20%	6%
FVL	11 (13%)	18%	7%
Prothrombin 20210A	3 (4%)	6%	2%

First venous thromboembolism and general population prevalence figures from world literature.^{8,17-26}

CVU, Chronic venous ulceration; VTE, venous thromboembolism; LA, lupus anticoagulant; ACA, anticardiolipin antibodies; PC, protein C; PS, protein S; APCR, activated protein C resistance; FVL, factor V Leiden.

Uuriti 310 patsienti venoossete haavanditega (CEAP6), Göttingeni ülikooli dermatoloogia osakonna järjestikused patsiendid aastatel 1998-2009. Patsiendid jagati vastavalt flebograafia või ultrahelile kahte gruppi, posttrombootilise sündroomiga (142) või ilma (168). Patsientidel määrati: antitrombiini aktiivsus, faktor V mutatsioon, protrombiini 20210G>A mutatsioon, MTHFR 677C>T mutatsioon, proteiin C, proteiin S, aktiveeritud proteiin C (APC) resistentsus, antifosfolipiidantikehad (luupusantikoagulandid, antikardiolipiini IgG ja IgM tüüpi antikehad ja anti-beeta2-glükoproteiini antikehad), homotsüsteiin, B6 ja B12 vitamiinid, foolhape (tabel).
Posttrombootilise sündroomita patsientidel olid korrelatsioonis APS resistentsus ning haavandi esinemise aeg ning haavandi suurus.

(Zutt, et al., 2011)

[Type text]

Table 2 Absolute numbers (*n*) of patients and percentages with either reduced or elevated values of thrombophilic factors are depicted. Percentages of patients exhibiting pathological values are marked in bold

	All					
	Reduced		Normal		Elevated	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Anticardiolipin AB IgG	-	-	214	90.7	22	9.32
Anticardiolipin AB IgM	-	-	214	90.7	22	9.32
Antithrombin	34	11.30	265	88.3	1	0.33
APC resistance	57	19.90	228	79.4	2	0.70
Folic acid	22	8.80	217	86.8	11	4.40
Homocysteine	1	0.39	123	48.0	132	51.60
Protein C	22	8.33	195	73.9	47	17.80
Protein S	35	13.30	168	63.9	60	22.80
Vitamin B6	85	36.0	136	57.6	15	6.36
Vitamin B12	17	6.75	218	86.5	17	6.75

	All					
	Wild type		Heterozygote		Homozygote	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Factor II mutation	251	96.90	7	2.70	1	0.39
Factor V mutation	196	76.90	55	21.6	4	1.57
MTHFR mutation	116	45.70	109	42.9	29	11.40

	All			
	Negative		Positive	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Beta2 glycoprotein	188	85.80	31	14.20
Lupus anticoagulant	262	99.20	2	0.76

100 patsienti VLU-ga, neist tromboosijärgsed 53 ja varikoosiga seotud 47, kontrollgrupis 96 inimest. Posttrombootilise haavandiga patsientidest 19-l esines faktor V Leideni mutatsioon, neist 2 homosügootsena. Varikoosiga patsientidest esines mutatsioon kolmel ja kontrollidest neljal, kõigil heterosügootsena. Erinevus posttrombootilise grupi ja varikoosi grupi ning posttrombootilise grupi ning kontrollgrupi vahel oli statistiliselt oluline.

(Gaber, Siemens, & Schmeler, 2001)

110 venoosse haavandiga patsienti ja 110 tervet kontrolli. Pärilik trombofiilia (antitrombiini defitsiit, proteiin C defitsiit, proteiin S defitsiit, faktor V Leideni mutatsioon, protrombiini G 20210 A mutatsioon) diagnoositi 33 patsiendil (30%) ja kahel kontrollil (1,8%), $p=0,0001$. Patsientidest, kellel esines pärilik trombofiilia, esines kõigil anamneesi või uuringute aluse jala proksimaalne ja/või distaalne süvaveenitromboos, 94% korduv, 88% esines korduv süvaveenitromboos ja haavandumine. Päriliku trombofiiliaga patsientidel tekkis haavand nooremas eas, paranes aeglasemalt, oli suurema pindalaga ja kordus sagedamini kui neil haavandiga patsientidel, kellel pärilikku trombofiiliat ei esinenud, statistilist olulisust ei ole ära toodud.

(Wiszniewski, Bykowska, Bilski, Jaskowiak, & Proniewski, 2010)

[Type text]

Table 5. Clinical characteristics of patients with venous leg ulceration with and without IT

	Patients with CVU and IT (n = 33)	Patients with CVU and no IT (n = 77)	Statistical significance
Proximal and/or distal DVT (n = 64)	33 (100%)	31 (40%)	0.0001
Recurrent DVT (n = 35)	31 (94%)	4 (5.2%)	0.0001
Recurrent venous ulceration (n = 31)	29 (88%)	2 (2.6%)	0.0001
Recurrent DVT and venous ulceration (n = 31)	29 (88%)	2 (2.6%)	0.0001
Varices of the lower extremities (n = 66)	5 (15.1%)	61 (79.2%)	0.0001
Interval between DVT and venous ulceration (range)	6 months–4 years (mean 2.8 years)	2–18 years (mean 6.6 years)	NA

CVU, chronic venous ulceration; DVT, deep vein thrombosis; IT, inherited thrombophilia; NA, not applicable.

Table 7. Evaluation of the severity of CVU pattern for patients with or without IT

Clinical symptoms	Patients with CVU with no IT (n = 77)	Patients with CVU with IT (n = 33)
First occurrence of CVU—median age (range)	54.6 (44–86 years)	36.6 (29–49 years)
Healing time of CVU in months—median (range)	49 (37–86 months)	87 (39–231 months)
Duration of present CVU episode—median (range)	5 (3–23 months)	11 (5–61 months)
Approximate total CVU area cm ² —median (range)	6.5 (0.5–16.5)	7.5 (1.5–20.5)
Number of CVU episodes (recurrences)—median (range)	2 (1–3)	4 (1–7)
Pain level due to ulceration on the (0–3) scale		
0—no pain	7 (9%)	3 (9.1%)
1—small, good quality of life	22 (28.6%)	11 (33.3%)
2—moderate, not requiring analgesic medication	34 (44.2%)	14 (42.4%)
3—acute, requiring analgesic medication	14 (18.2%)	5 (15.1%)

CVU, chronic venous ulceration; IT, inherited thrombophilia.

40 patsienti venoosse haavandiga, 35 tervet kontrolli. Homotsüsteiini tase oli venoosse haavandiga patsientidel oluliselt kõrgem (18.98 $\mu\text{mol/l}$ (15–29) vs 8.1 $\mu\text{mol/l}$ (5–12.2)), erinevus oli statistiliselt oluliselt erinev (p=0,00)

(Durmazalar, Akgul, & Eskioglu)

Apollonio, A., Antignani, P., M, D. S., Failla, G., Guarnera, G., Mosti, G., et al. (2014). A large Italian observational multicentre study on vascular ulcers of the lower limbs (Studio Ulcere Vascolari). *International Wound Journal*.

Australian Wound Management Association Inc. and the New Zealand Wound Care Society Inc. (2011). *Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers*.

de Francis, S., De Sarro, G., Longo, P., Buffone, G., Molinari, V., Stillitano, D., et al. (2015). Hyperhomocysteinaemia and chronic venous ulcers. *International Wound Journal*, 22-26.

Durmazalar, S., Akgul, A., & Eskioglu, F. (kuupäev puudub). Hyperhomocysteinemia in patients with stasis dermatitis and ulcer: A novel finding with important therapeutic implications. *Journal of Dermatological Treatment*, 336-339.

[Type text]

- Gaber, Y., Siemens, H.-J., & Schmeller, W. (2001). Resistance to activated protein C due to factor V Leiden mutation: high prevalence in patients with post-thrombotic leg ulcers. *British Journal of Dermatology* , 546-548.
- Jockenhöfer, F., Gollinck, H., Herberger, K., Isbary, G., Renner, R., Stücker, M., et al. (2014). Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *International Wound Journal* .
- Legendre, C., Debure, C., Meaume, S., Lok, C., Golmard, J., & Senet, P. (2008). Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *Journal of Vascular Surgery* , 688-693.
- MacKenzie, R., Ludlam, C., Vaughan Ruckley, C., Allan, P., Burns, P., & Bradbury, A. (2002). The prevalence of thrombophilia in patients with chronic venous leg ulceration. *Journal of Vascular Surgery* , 718-722.
- Margolis, D., Knauss, J., & Bilker, W. (2004). Medical conditions associated with venous leg ulcers. *British Journal of Dermatology* , 267-273.
- McAree, B., & Berridge, D. (2010). Investigation of the patient with a venous ulcer. *Phlebology* , Suppl 1:20–27.
- Registered Nurses Association of Ontario. (2007). *Assesment and Management of Venous Leg Ulcers. Guideline Supplement*.
- Registered Nurses Association of Ontario. (2004). *Assessment and Management of Venous Leg Ulcers*.
- Registered Nurses Association of Ontario. (2004). *Assessment and Management of Venous Leg Ulcers*.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2010). *Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline*.
- SVS/AVF Joint Clinical Practice Guidelines Committee - Venous Leg Ulcer. (2014). Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* , 60:3S-59S.
- Vlajinac, H., Marinkovic, J., Maksimovic, M., & Radak, D. (2014). Factors Related To Venous Ulceration. A Cross-Sectional Study. *Angiology* , 824-830.
- Wiszniewski, A., Bykowska, K., Bilski, R., Jaskowiak, W., & Proniewski, J. (2010). Prevalence rate for inherited thrombophilia in patients with chronic and recurrent venous leg ulceration. *Wound Repair and Regeneration* , 552-558.
- Zutt, M., Krüger, U., Rosenberger, A., Schön, M., Neumann, C., von Ahsen, N., et al. (2011). Thrombophilia in patients with chronic venous leg ulcers-a study on patients with or without post-thrombotic syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* , 1432-1439.

Otsingustrategiad:

PubMed

venous ulcer AND investigat* humans, english, 2000-2015

Ovid ja EBSCO:

(venous ulcer or varicose ulcer or leg ulcer) and investigat*, human, english, 2000-current

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "leg"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous leg ulcer"[All Fields]) AND ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields])

[Type text]

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("haemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobins"[MeSH Terms] OR "hemoglobins"[All Fields] OR "hemoglobin"[All Fields])

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("blood cell count"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "blood cell count"[All Fields] OR ("full"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "count"[All Fields]) OR "full blood count"[All Fields])

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields])

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("hemoglobin a, glycosylated"[MeSH Terms] OR "glycosylated hemoglobin a"[All Fields] OR "hba1c"[All Fields])

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) piirang: alates2005

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))

("homocysteine"[MeSH Terms] OR "homocysteine"[All Fields]) AND ("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields])

("hyperhomocysteinemia"[MeSH Terms] OR "hyperhomocysteinemia"[All Fields]) AND ("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields])

("protein deficiency"[MeSH Terms] OR ("protein"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "protein deficiency"[All Fields]) AND ("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR

[Type text]

("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR
("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]