

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

**AKUT SELLÜLİT VE AKUT DERİN VEN
TROMBOZU RED CELL DİSTRİBÜTİON
WIDTH (ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ)
DÜZEYLERİ İLE BİRBİRİNDEN
AYRILABİLİR Mİ?**

Dr. Serdar YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Serdar YAŞAR**'ın "**Akut Sellülit ve Akut Derin Ven Trombozu Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği) Düzeyleri İle Birbirinden Ayrılabilir mi?**" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine **jüri üyeleri, 07 Mart 2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin **19. maddesi gereğince** yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi **jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu** ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
07.03.2017

Doc. Dr. Anıl BAYRAMOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
07.03.2017

Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
07.03.2017

ONAY

“Akut Sellülit ve Akut Derin Ven Trombozu Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği) Düzeyleri ile Birbirinden Ayrılabilir mi?” isimli çalışmamızın Acil Tıp Anabilim Dalı’nın 23.02.2016 tarih 1600047813 sayılı yazısı ile yapılması uygun görülmüş ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 02.03.2016 tarih 2 nolu oturum ve 16 nolu kararı ile Doç. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU denetiminde Arş. Gör. Dr. Serdar YAŞAR tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.04.2016 tarihli 3 sayılı oturumunda ve 08 nolu karar ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Derin Ven Trombozu	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Anatomi.....	4
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.3.1. Trombüs Oluşumu.....	7
2.1.3.2. Venöz Yetmezliğin Gelişimi.....	9
2.1.3.4. Pulmoner Emboli	12
2.1.3.5. Superior Vena Kava Sendromu.....	12
2.1.4. Etyoloji.....	13
2.1.4.1. Artan Kan Viskozitesi veya Santral Venöz Basınçtan Dolayı Azalmış Kan Akımı	13
2.1.4.2. Venöz Staza Katkıda Bulunan Anatomik Varyantlar	13
2.1.4.3. Venlerin Mekanik Hasarı	15
2.1.5. Derin Ven Trombozu İçin Genel Risk Faktörleri	16
2.1.5.1. Genetik Faktörler	17
2.1.5.2. Hiperkoagülabiliyeti Uyarıcı Diğer Durumlar	18
2.1.6. Bulgu ve Semptomlar.....	20
2.1.7. Tanı	21
2.1.8. Hasta Yönetimi ve Tedavi.....	21
2.2. Sellülit İle İlgili Genel Bilgiler	23
2.2.1. Epidemiyoloji.....	23
2.2.2. Patofizyoloji	24

2.2.3. Etyoloji.....	25
2.2.3.1. Konağa Ait Faktörler	25
2.2.3.2. Hastane Kökenli Enfeksiyonlar.....	27
2.2.3.3. Isırık Yaraları Kesiler ve Ponksiyon Yaraları.....	29
2.2.4. Belirti ve Bulgular.....	30
2.2.5. Teşhis	31
2.2.5.1. Görüntüleme Çalışmaları	32
2.2.5.2. Aspirayon, Diseksiyon ve Biyopsi.....	32
2.2.6. Hasta Yönetimi ve Tedavi.....	33
2.2.6.1. Hastaneye Yatış Endikasyonları	34
2.2.7. Prognoz	35
2.2.8. Hasta Eğitimi.....	35
2.3. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) İle İlgili Genel Bilgiler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü.....	39
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	39
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	39
3.4. Verilerin Toplanması	41
3.5. Verilerin Analizi.....	41
3.6. Araştırmanın Uygulanması	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hematolojik ve hematolojik olmayan artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile ilgili hastalıklar (145).	38
Tablo 2. Cinsiyet dağılımı	42
Tablo 2. Hastaların DVT ve Sellülit açısından oransal dağılımları	43
Tablo 3. Hastaların ortalama yaş, RDW, hemoglobin değerlerinin dağılımı	44
Tablo 4. Hastaların yaş, RDW ve hemoglobin değerlerinin DVT ve sellülit gruplarına göre ayrımları.	44
Tablo 5. DVT ve sellülit grupları olarak ayrılan hastalarda, yaş, RDW ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığına dair bağımsız örneklem testi	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Cinsiyet dağılım grafiği	42
Şekil 2. Hastaların DVT ve sellülit açısından oransal dağılımları grafiği	43



KISALTMALAR DİZİNİ

DVT	Derin Ven Trombozu
RDW	Red Cell Distrübtion Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
VTE	Venöz Tromboemboli
PE	Pulmoner Emboi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
TKR	Total Kalça Replasmanı
AT III	Antitrombin III
PTS	Posttrombotik Sendrom
SVC	Superior Vena Kava Trombozu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
PICC	Periferik Yerleştirilmiş Santral Kateter
SVC	Santral Venöz Kateter
OR	Odds Oranı
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
HIT	Heparin İlişkili Trombositopeni
S. Aureus	Stafilokokkus Aureus
H. İnfluenza	Haemophilus İnfluenza
GABHS	Grup A Beta Hemolitik Streptokok
S. Pneumonia	Streptokokkus Pneumonia
MRSA	Metisilin Rezistant Stafilokokkus Aureus
CA-MRSA	Toplum Kökenli- Metisilin Rezistant Stafilokokkus Aureus
HA-MRSA	Hastane Kökenli- Metisilin Rezistant Stafilokokkus Aureus
IDSA	Amerikan Enfeksiyöz Hastalıklar Derneği
CRP	C-Reaktif Protein
İ.V	İntravenöz

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz süresince daima yanımızda olan, iş ortamındaki uzlaştırıcı, yapıcı tavırlarıyla çalışma hayatımıza verdiği destek için ve samimi davranışları nedeniyle her zaman minnetle hatırlayacağım her ihtiyacımız olduğunda değerli vaktini bizimle paylaşan, sevgili hocam Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince sadece eğitimime değil, kişisel gelişim sürecime de katkıda bulunan, eşsiz bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmamıma verdiği büyük katkı ve yönlendirmeleri için değerli hocam Doç. Dr. ATIF BAYRAMOĞLU'na,

Tez çalışmamın her aşamasında yoğun çalışma temposuna rağmen bana vakit ayırarak yardımlarını benden esirgemeyen, çok sevgili arkadaşım Uzm. Dr. ABDULLAH OSMAN KOÇAK'a,

Tezimin tüm aşamalarına katkıda bulunarak tamamlanmasına yardımcı olan Uzm. Dr. FATİH MEHMET SARI'ya,

Eğitimimiz süresince sevinçlerimizi ve hüznümüzü beraber yaşadığımız, asistan arkadaşlarıma,

Birlik ve beraberlik duygularıyla çalıştığımız acil servis hemşirelerine ve personeline

Hayatıma anlam katan, bana öğrencilik ve hekimlik hayatım boyunca en önemli desteği veren bir tanecik eşim EZGİ YAŞAR'a,

Hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim aileme,

Tez yazımında yüzümü güldüren güzeler güzeli kızım İPEK'ime,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Arş. Gör. Dr. Serdar YAŞAR

ÖZET

Sellülit ve Derin Ven Trombozu Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği) Düzeyleri İle Birbirinden Ayrılabilir mi?

Amaç: Amacımız hekimler için benzer şikâyet ve bulgulardan ötürü ikilemede kalınan alt ekstremitte sellülit ön tanısıyla hastanede yatan hastalarla, derin ven trombozu ön tanılı hastaların ayırımında RDW (Red Cell Distribution Width)'nin tanısal değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2010 ile 2016 yılları arasında başvurmuş hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden tarandı. Derin ven trombozu ön tanısı ile alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi istenen 20466 hasta dan kayıtları tam olan 3225 hasta incelendi. Alt ekstremitte doppler ultrasonografisinde derin venlerinde trombus tespit edilen 275 hasta çalışmada derin ven trombozu grubuna dahil edildi. Sellülit hasta grubunda sellülit ön tanısıyla hastanede yatan 456 hasta tespit edildi. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi ile derin ven trombozu dışlanmış 152 hasta sellülit grubuna dahil edildi. İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS.20) paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 2010 ile 2016 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesine başvuran 275 (%64,4) alt ekstremitte derin ven trombozu, 152 (%35,6) adette alt ekstremitte sellülit tanısı almış toplamda 427 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların toplamda 236'sı erkek cinsiyette 191 kadın cinsiyetteydi. Hastalarda erkek oranı %55,3, kadın oranı %44,7 idi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 427 hastanın yaş ortalaması $60,73 \pm 16,61$, minimum yaş 18, maksimum yaş 105 olarak bulundu. RDW ortalaması $14,63 \pm 1,87$, minimum 12, maksimum 23,70 idi. Hemoglobin değerleri ortalaması $14,34 \pm 1,56$ g/dl, minimum hemoglobin değeri 12 g/dl, maksimum 21 g/dl olarak bulundu.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaş, RDW ve hemoglobin değerlerinin DVT ve sellülit gruplarına göre ayrımlarına baktığımızda; yaş, RDW, hemoglobin değerleri DVT ve sellülit grubunda sırasıyla şöyleydi: 59,3±16,5, 63,3±16,5 (p=0,016); 14,6±1,9, 14,7±1,9 (p=0,744); 14,7±1,9 g/dl, 14,2±1,5 g/dl (p=0,11). Sonuçlar analiz edildiğinde iki grup arasında yaş bakımından anlamlı bir fark mevcutken, hemoglobin ve RDW değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Sonuç: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran 427 hastada sellülit ve DVT hastalarının RDW değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Dolayısıyla bu hastaların ayırımında RDW'nin anlamlı bir değeri yoktur.

Anahtar Kelimeler: DVT, Sellülit, RDW, Doppler Ultrasonografi

ABSTRACT

Cellulitis and Deep Vein Thrombosis Can Be Distinguished With Red Cell Distribution Width (RDW) Levels From Each Other?

Purpose: We aimed to investigate the diagnostic value of RDW in patients with hospitalized patients with preliminary diagnosis of lower extremity cellulitis, and patients with deep vein thrombosis due to similar complaints and findings for physicians.

Method: Patients who applied to the Atatürk University Faculty of Medicine Hospital between 2010 and 2016 were screened through the hospital information system. A total of 3225 patients were examined in a group of 20466 patients with deep vein thrombosis and lower extremity venous doppler ultrasonography were studied. 275 patients were included in deep vein thrombosis group, as deep venous thrombus detected by ultrasonography of the lower extremity Doppler. In the cellulitis patient group, 456 patients were identified who are hospitalized with prenatal diagnosis of cellulitis. After the exclusion criteria were applied, 152 patients were included in the cellulitis group; they were excluded from deep vein thrombosis by lower extremity venous doppler ultrasonography. Statistical Package for Social Sciences (SPSS.20) package program was used for statistical analysis.

Results: A total of 427 patients were enrolled between the years 2010 and 2016 who were admitted to the Atatürk University Research Hospital with 275 (64.4%) lower extremity deep venous thrombosis and 152 (35.6%) cases of lower extremity cellulitis. A total of 236 of these patients were male and 191 were female.

In males, the percentage of males was 55.3% and the percentage of females was 44.7%.

The mean age of the 427 patients included in our study was $60,73 \pm 16,61$, with a minimum age of 18 and a maximum age of 105. The mean RDW values was 14.63 ± 1.87 , the minimum value was 12, and the maximum value was 23.70. Haemoglobin values averaged $14,34 \pm 1,56$ g/dl, minimum haemoglobin value 12 g/dl, maximum 21 g/dl.

When we look at the age, RDW and haemoglobin values of the patients we included in our study according to DVT and cellulitis groups; Age, RDW, haemoglobin values in DVT and cellulitis groups were as follows: 59.3 ± 16.5 , 63.3 ± 16.5 ($p = 0.016$); 14.6 ± 1.9 , 14.7 ± 1.9 ($p = 0.7444$); 14.7 ± 1.9 g/dl, 14.2 ± 1.5 g/dl ($p = 0.11$). When the results were analysed, there was a significant age difference between the two groups, but there was no significant difference in terms of hemoglobin and RDW values.

Conclusion: There was no significant difference between the RDW values of the cellulitis and DVT patients in 427 patients who applied to Atatürk University Medical Faculty Hospital. Therefore, RDW does not have a meaningful value in distinguishing these patients.

Key Words: DVT, Cellulitis, RDW, Doppler Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboemboli (VTE); klinik olarak pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT) terimlerini kapsar. Venöz sistem içinde fizyolojik gereksinim olmaksızın pıhtı oluşmasını anlatan durumdur. Venöz tromboembolizm mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen bir durumdur. Klinik belirtilerinin çeşitliliği nedeniyle bazen tanı konması güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır. DVT'nin karışabildiği hastalıklardan bir tanesi de sellülitir.

Amacımız hekimler için alt ekstremitte sellülit ve DVT' sinin ayrımında Red Cell Distribution Width (RDW) 'nin tanısal değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derin Ven Trombozu

Derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolinin (VTE) bir tezahürüdür. Pek çok DVT semptom vermemesine ve kendiliğinden komplikasyonsuz iyileşmesine rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde DVT ile ilişkili pulmoner emboli ölümleri, yılda 300.000 civarındadır (1).

Derin venöz trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE), tek bir hastalığın, yani venöz tromboembolizm (VTE) farklı birer tezahürüdür. Periferik venöz hastalığa en erken bilinen referans, M.Ö. 1550'den günümüze gelen Eber papirüsünde bulunur. Bu belge variköz damarlarda ameliyattan sonra ortaya çıkabilecek ölümcül kanamaları belgelemektedir. Schenk, 1644 yılında inferior vena kavadaki tıkanıklığı ilk kez gözlediğinde bunu venöz tromboz olarak tarifledi. Virchow bacaklardaki venöz tromboz ile PE arasındaki ilişkiyi 1846 yılında fark etti.

DVT kalbe kan döndüren derin venöz kanallardan birinde trombus olan koagüle kanın varlığıdır. Klinik durumun belirtileri (ağrı ve şişme) genellikle nonspesifiktir veya hiçbir bulgu olmayabilir. Bununla birlikte, tedavi edilmediği takdirde, trombus parçalanabilir veya yerinden oynar ve akciğere arteriyel arzı engeller. Bu durum potansiyel olarak yaşamı tehdit eden PE'ye neden olabilir.

DVT en sık bacağın veya kolun derin damarlarından kaynaklanır. Pulmoner emboli, zayıflatıcı kapak disfonksiyonu veya kronik bacak şişmesi ile sonuçlanabilir. Son 25 yılda DVT patofizyolojisi çok daha iyi anlaşıldı. Bunun sonucunda tanı ve tedavisinde önemli ilerleme kaydedildi.

DVT bugün en yaygın tıbbi problemlerden biridir. Yıllık insidansı 100.000 kişi başına 80 vakadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 200.000'den fazla kişi venöz tromboz geliştirir; bunların 50.000 tanesi PE ile sonuçlanır (2). Alt ekstremité DVT, 1000 popülasyon başına 1 vaka prevalansı ile en sık rastlanan venöz

trombozudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde akut PE'lerin %90'ının temel kaynağıdır.

Kesin tanı, tarihsel olarak hala altın standart olarak kabul edilen invaziv ve pahalı bir tetkik olan venografi ile konulur. Ultrasonografik muayene ile noninvaziv olarak da tanı konabilir.

DVT ve komplikasyonlarının erken tanınması ve uygun tedavisi mortaliteyi azaltır. Farmakoterapinin hedefleri, morbiditeyi azaltmak, posttrombotik sendromu (PTS) önlemek ve PE'yi önlemektir. Birincil ajanlar antikoagülanlar ve trombolitiklerdir. Post-trombotik sendrom da PE gibi uzun süreli morbiditeye sebep olabilir (3-7).

2.1.1. Epidemiyoloji

DVT ve tromboembolizm yatalak veya hastanede yatan hastalarda ve sağlıklı bireylerde sıklıkla morbidite ve mortalite nedenidir. DVT'nin kesin insidansı bilinmemektedir çünkü çoğu çalışma, klinik tanının doğasında olan hatalılığı nedeniyle sınırlıdır. DVT'nin gerçek insidansını muhtemelen hafife alan mevcut veriler, her yıl 100.000 nüfusta yaklaşık 80 vaka bulunduğunu göstermektedir. Yaklaşık her yirmi kişiden biri, ömrü boyunca en az birkez DVT geliştirir. Birleşik Devletlerde DVT için yılda yaklaşık 600.000 hastaneye yatış meydana gelir. Bunlarında yaklaşık 25.000'i mortaliteyle sonuçlanır.

Yaşlı insanlarda insidans 4 kat artar. VTE için hastane içi ölüm oranı ortalama %12 olup yaşlı insanlarda %21'e yükselmektedir. Herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan hastalarda, venöz tromboz insidansı oldukça yüksektir ve %20-70 arasında değişir. DVT'nin uzun süreli komplikasyonları olan baldır venöz yetmezliği ve venöz ülseri, tüm popülasyonun %0,5'ini etkiler. Bu veriler ABD'de, 5 milyon insanın venöz staz ve çeşitli derecelerde venöz yetmezlik yaşadığını ortaya koymaktadır.

Derin venöz trombozu genellikle 40 yaş üstü bireyleri etkiler. Her iki cinsiyette VTE insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkek-kadın oranı 1.2:1'dir. Demografik bir bakış açısıyla, Asyalı ve Hispanik nüfusta VTE riski düşükken, beyazlar ve siyahlarda daha yüksek bir risk (2.5-4 kat daha yüksek) mevcuttur.

2.1.2. Anatomi

Periferik venöz sistem hem ekstra kan tutmak için bir hazne, hem de çevreden kalbe ve akciğerlere kan döndürmek için bir kanal görevi görür. Üç iyi tanımlanmış tabaka (ince intima, iyi geliştirilmiş bir kas medyası ve fibroz adventisya) içeren arterlerin aksine, çoğu ven tek bir doku tabakasından oluşur. Sadece en büyük damarlar iç elastik membranlara sahiptir ve bu tabaka ince ve düzensiz dağılmıştır. Yüksek iç basınçlara karşı çok sağlam bir taban oluşturmaz. Venöz sistemin doğru çalışması, ayrı ayrı zayıf ve arızalanma eğiliminde olan kompleks bir dizi valf ve pompaya bağlıdır. Ancak sistemin tamamı son derece olumsuz koşullar altında bile oldukça iyi performans gösterir.

Alt ekstremitenin primer venleri muazzam derecede uzayabilen pasif, ince cidarlı rezervuarlardır. Çoğu, suprafasiyaldir, gevşek bağlanmış, alveolar ve kolayca yerinden ayrılabilen yağ dokusu ile çevrilidir. Bu suprafasyal toplama damarları, arka basınçta az miktarda artış ile büyük hacimlerde kan barındıracak şekilde genişleyebilir. Böylece venöz sistem içinde her an izole edilen kan hacmi, damarların normal fonksiyonuna müdahale etmeden, iki kat veya daha fazla arttırılabilir. Süperfasyal toplardamarlar, yüzeysel venöz sisteme aittir.

Damar toplama çıkışları, daha kalın duvarlara sahip olan ve daha az distansiyonlu sekonder kanal damarları yoluyla yapılır. Bu damarların çoğu subfasyal olup yoğun ve sıkı bağlanmış dokularla çevrilidir. Bu subfasyal damarlar, derin venöz sisteme aittir. Tüm venöz kanın, kalbin sağ atriyumuna geri dönüşünde burdan geçmesi gerekir. Alt ekstremitede derin venöz sistemi, tipik olarak dizin altında ve üstünde olmak üzere iki ayrı sistem olarak düşünülür.

Baldırda eşleşmiş olmak üzere üç grup ven vardır: ayağın sırtını boşaltan anterior tibial damarlar; ayağın tabanı boşaltılan posterier tibial damarlar; ve ayağın lateral yönünü boşaltan peroneal damarlardır. Baldır kaslarındaki venöz sinüzoidler, orta baldırdaki peroneal damarlara katılan soleal ve gastroknemius intramüsküler venöz pleksusları oluşturmak üzere birleşmektedir. Bu damarlar baldırın kas pompası işlevinde önemli bir rol oynamaktadır. Dizin hemen altındaki bu tibial damarlar, popliteal damara dönüşürler ve sıklıkla eşleşebilirler.

Baldır kasları ve derin damar sistemi birlikte, yerçekimine karşı yukarıya doğru kanın pompalanmasını sağlayan "periferik kalp" olarak adlandırılan kompleks bir valf ve pompa dizisi oluştururlar. Baldır-kas pompası, tansiyon ölçme manşonunu dolduran bir sfingomanometre'nin ortak el pompası ampulüne benzer. Pompalama başlamadan önce basınç nötr ve sistemin her yerinde eşittir ve baldır , genellikle 100-150 ml kanla doldurulur. Baldır büzülünce, besleyici perforatör ven valfleri zorla kapatılır ve çıkış valfleri zorla açılır ve kanı proksimal olarak ilerletir. Baldırın rahatlamasına izin verildiğinde, damarlar ve sinüzoidler yüzeysel venöz sistemden perfore damarlar vasıtasıyla tekrar doldurur ve çıkış valvi daha sonra zorla kapatılır ve geriye doğru akış önlenir. Her bir "daralma" ile baldırın venöz hacminin % 40-60'ı proksimal olarak hareket ettirilir (8).

Uyluğun derin damarları popliteal venle distalden başlayarak dizin arkasına doğru ilerleyerek adductor kanalından geçer ve adı femoral ven olarak değişir. Bu önemli derin damara bazen yanlışlıkla yüzeysel femoral ven adı verilir. Hastaların %10'una kadarında popliteal vene bağlanabilir.

Yüzeysel femoral ven terimi asla kullanılmamalıdır çünkü femoral ven aslında derin bir damardır ve yüzeysel venöz sistemin bir parçası değildir. Bu yanlış terim ciddi bir anatomik atlarda görülmez, ancak vasküler laboratuvar uygulamasında ortak kullanıma girmiştir. Uygunsuz ismin kullanılmasından kaynaklanan karışıklık birçok klinik girişim ve ölüm vakasından sorumlu olmuştur. Proksimal uylukta femoral ven ve derin femoral ven, ortak femoral veni oluşturmak üzere birleşerek, kasık çizgisi üst kısmından geçerek iliyak veni oluşturur.

Eksternal iliyak ven, inguinal ligamanın arkasına doğru ilerledikçe, femoral venin devam etmesi demektir. Sakroiliak eklem seviyesinde, ortak iliyak veni oluşturmak için hipogastrik venle birleşir. Sol iliyak ven sağ iliyak vene göre daha uzun ve daha oblik olduğu için sağ iliyak arterin arkasından geçer. Bu anatomik asimetri için sağ ortak iliyak arter tarafından sol ortak iliyak venin sıkıştırılmasına, lokalize adventisyal fibroz ile birlikte sol taraflı iliyak çıkış obstrüksiyonuna ve intimal proliferasyona, sıklıkla ilişkili derin venöz tromboza neden olur. Bu sendroma May-Thurner sendromu denir. Beşinci bel omurunun seviyesinde, iki ortak iliyak ven inferior vena kavayı oluşturmak için bir araya gelir.

2.1.3. Patofizyoloji

Bir asır önce, Rudolf Virchow venöz tromboz gelişiminde kritik öneme sahip 3 faktörü belirtti: (1) venöz staz, (2) kan pıhtılaşma aktivasyonu ve (3) damar hasarı. Bu faktörler Virchow triadı olarak biliniyor.

Venöz staz, venöz kan akışını yavaşlatan veya engelleyen herhangi bir şey sonucunda ortaya çıkabilir. Bu, viskozitede bir artışa ve sıvı hareketiyle yıkanmayan mikrotrombüs oluşumuna neden olur; Oluşan trombüs daha sonra büyüyüp, yayılabilir. Kan damarındaki endotel (intimal) hasar, iç travmaya veya dış travmaya sekonder olabilir. Kazaya bağlı yaralanma veya cerrahi girişim sonucu olabilir. Sirkülasyon faktörleri arasındaki biyokimyasal bir dengesizlik nedeniyle hiperpıhtılaşma durumu ortaya çıkabilir. Bu, dolaşımdaki doku aktivasyon faktöründe bir artış ile birlikte dolaşımdaki plazma antitrombin ve fibrinolizinlerde bir azalmanın sonucu olabilir.

Zamanla, bu faktörlerin tanımında ve bunların venöz tromboz gelişimine göreceli katkıları daha iyi anlaşılmıştır. Venöz trombozun kökeni sıklıkla multifaktöryeldir. Virchow üçlüsünün bileşenleri bireysel hastalarda değişken öneme sahiptir. Ancak nihai sonuç endotel ile erken trombüs etkileşimidir. Bu etkileşim, lokal sitokin üretimini uyarır ve her ikisi de venöz trombozu teşvik eden lökositin endotele yapışmasını kolaylaştırır. Aktif koagülasyon ile tromboliz arasındaki göreceli dengeye bağlı olarak, trombüs yayılımı oluşur.

Azalmış ven duvar kontraktilitesi ve ven kapak disfonksiyonu, kronik venöz yetmezlik gelişmesine katkıda bulunur. Ambulatuvar venöz basıncın yükselmesi çeşitli varisler, alt ekstremitte ödemi ve venöz ülserasyon klinik belirtilerine neden olur.

2.1.3.1. Trombüs Oluşumu

Tromboz, kan dolaşımının pıhtılaşmasıyla oluşan homeostatik bir mekanizma olup, yaranın ardından hemostazı oluşturmak için çok önemli bir süreçtir. Genellikle ilk tetikleyici olayın etkisini büyüten enzimlerin kademeli harekete geçirilmesini içeren çeşitli yollarla başlatılabilir. Benzer olay kompleksleri, fibrinoliz veya trombüsün çözülmesi ile sonuçlanır. Tetikleyici faktörlerin ve enzimlerin dengesi karmaşıktır. Mikroskopik tromboz oluşumu ve tromboliz (çözülme) sürekli olaylardır ancak staz, prokoagülan faktörler veya endotel hasarı arttıkça, pıhtılaşma-fibrinoliz dengesi, obstrüktif trombüsün patolojik oluşumunun lehine olabilir. Klinik açıdan derin venöz tromboz, derin proksimal damarlarda makroskopik trombüs oluşumdur.

Çoğunlukla, pıhtılaşma mekanizması, bir fibrin pıhtının üretilmesine neden olan bir dizi kendi kendini düzenleyen adımdan oluşur. Bu adımlar, aktive edildiğinde pıhtılaşma sürecini hızlandıran çok sayıda nispeten inaktif kofaktör ya da zimojen ile kontrol edilmektedir. Bu reaksiyonlar genellikle trombositlerin, endotel hücrelerinin veya makrofajların fosfolipid yüzeyinde meydana gelir. Genel olarak, pıhtılaşma sürecinin başlatılması, intrinsek bir sistem ve ekstrinsek bir sistem olmak üzere iki ayrı yola ayrılabilir.

Ekstrinsek sistem, genellikle mekanik yaranlar veya travmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan doku lipoproteininin aktivasyonunun sonucu olarak çalışır. İntrensek sistem genellikle dolaşımdaki plazma faktörlerini içerir. Bu yolların her ikisi de, Xa faktörünü oluşturmak üzere aktive olan faktör X seviyesinde bir araya gelir. Bu da protrombin'in trombine dönüşümünü destekler (faktör II). Aktif trombin, fibrinojenin bir fibrin pıhtısına dönüştürülmesi için gerekli olduğu için, pıhtı oluşumunda önemli bir adımdır.

Bir fibrin pıhtısı oluştuktan sonra hemostaz işlevini yerine getirdiğinde, vücutta fibrin birikimini eriterek normal kan akışını sağlamak için mekanizmalar bulunur. Dolaşan fibrinolizinler bu işlevi yerine getirir. Plasmin fibrini sindirir ve ayrıca pıhtılaşma faktörleri V ve VIII'i ve fibrinojeni inaktive eder.

Pıhtılaşma sürecinin yanlışlıkla harekete geçirilmesini önlemek için doğal olarak oluşan antikoagülan mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlara heparin-antitrombin III (AT III), protein C ve trombomodülin proteini S ve doku faktörü inhibisyon yolları dahildir. Travma oluştuğunda veya ameliyat yapıldığında dolaşımdaki ATIII azalır. Bu, pıhtılaşma sürecini güçlendirici etkiye sahiptir. Çalışmalar, total kalça replasmanından (TKR) sonra dolaşımdaki ATIII seviyelerinin daha fazla düştüğünü ve daha uzun süre azaltıldığını göstermiştir.

Normal şartlar altında koagülasyonu teşvik eden ve geciktiren faktörler arasında fizyolojik bir denge vardır. Bu dengedeki bir bozulma, koagülasyon sürecinin uygun olmayan bir zaman ya da konumda ya da aşırı miktarda meydana gelmesine neden olabilir. Alternatif olarak, normal koagülasyon mekanizmalarının başarısızlığı kanamaya neden olabilir.

Trombüs genellikle valf kıvrımlarının arkasında veya çoğunlukla baldırda başlayan venöz dallanma noktalarında oluşur. Venodilatasyon, endotel hücre bariyerini bozabilir ve subendotelyumu ortaya çıkarabilir. Trombositler damar duvarında von Willebrand faktörü veya fibrinojen vasıtasıyla subendotel yüzeyine yapışırlar. Nötrofiller ve plateletler aktive edilerek prokoagülan ve inflamatuvar mediatörler salınır. Nötrofiller ayrıca bazal membrana yapışır ve subendotele geç ederler. Kompleksler, trombosit yüzeyinin formunu oluşturur ve trombin oluşumu ve fibrin oluşum hızını artırır. Uyarılmış lökositler endotelial reseptörlere geri döndürülemez bir şekilde bağlanır ve duvar kemotaksisi vasıtasıyla ven duvarına ekstrasvaze olur. Trombosit, lökositler ve fibrinden oluşan olgun trombüs geliştiğinden damarın iç yüzeyinde aktif bir tromboz ve inflamatuvar süreç oluşur (9, 10).

Çalışmalar, venöz kapak ceplerinin arkasında soleal sinüsler gibi düşük akış yerlerinin ve venöz konfluansların venöz trombüsün gelişimi için en fazla riski bulunduğunu göstermiştir (11, 12). Bununla birlikte, staz yalnız venöz tromboz gelişimini kolaylaştırmak için yeterli değildir. Tavşan juguler damarlarının 60 dakikaya kadar deneysel olarak bağlanması, venöz tromboza sürekli olarak neden olmamıştır (13, 14). Uzun süreler boyunca immobilize olan hastalar venöz tromboz gelişiminde yüksek risk taşıdığı halde, DVT gelişimi için ilave bir uyarı gerekmektedir.

2.1.3.2. Venöz Yetmezliğin Gelişimi

Zamanla, trombositler inflamatuvar hücreler aracılığıyla pıhtı içine sızmaya başlar ve trombüs oluşur. Bu, çoğu hastada trombüsün ek yerinde fibroelastik intimal kalınlaşma ve %11'e kadar lifli bir sineşi ile sonuçlanır.

Çoğu hastada, damar duvarı ile trombüs arasındaki bu etkileşim kapak disfonksiyonuna ve genel damar duvarında fibrozise yol açar. Ven trombozu sonrası damar duvarının yeniden modellemesinin histolojik incelemesi, bağ dokusu matriks regülasyonunda bir dengesizlik ve kronik venöz yetmezlik gelişimine katkıda bulunan düzenleyici venöz kontraktilitede bir kayıp ortaya koymuştur (15, 16).

Akut DVT'li hastaların %29-79'unda kronik venöz yetmezliklerin bir formu gelişirken ülserasyon %4-6 oranında görülür (17, 18). Tekrarlayan trombozlu hastalarda riskin 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (19).

Birkaç ay içinde, çoğu akut DVT, komple veya kısmen rekanalize hale gelmeye başlar ve kollateraller gelişir (20-25). Kan dolaşımı düzelse, bir yıl sonra hastaların yarısında kalıntı tromboz veya stenoz bulgusu gözlenir. Dahası, altta yatan valflerin ve periferik genişleme ve yetmezlikten ödün verilmiş hasar genellikle devam eder ve ilerleyebilir. Venöz staz, venöz reflü ve kronik ödem, büyük bir DVT geçiren hastalarda yaygındır (26).

Yeterli miktarda kollateral kan akımı yolu varsa tıkalı çıkış veninin yaratacağı akut etki minimal olabilir. Alternatif olarak, zorlu retrograd akım oluşursa belirgin ağrı ve şişme meydana getirebilir. Derin ven çıkışı obstrüksiyonunun varlığında, baldır kasının büzülmesi, besleyici perforasyon damarlarının genişmesini sağlar ve valfleri işlev göremez hale getirir. Çünkü valfler artık kavuşamaz. Ve bu durum kanın yüzeysel sistemin perforan dalları boyunca retrograd akışına sebep olur . Bu yüksek basınçlı kan akışı, yüzeysel (genellikle düşük basınçlı) sistemin genişlemesine neden olabilir ve yüzeysel venöz yetersizlik üretebilir. Klinik olarak, ipsilateral safenöz vende artan reflü insidansı, DVT oluşumunu 7,8 kat arttırmaktadır (20). Bu olaylar zinciri hemodinamik venöz yetmezlik bulguları üretebilir.

Venöz yetmezliğe katkıda bulunan bir başka mekanizma, trombotik venin doğal iyileşme sürecidir. Tromboz kitlesi haftalarca aylarca inflamatuvar reaksiyon ve fibrinoliz ile parçalanır ve valfler ve venöz duvar, düz kas hücrelerinin organizması ve büyümesi ve neointima üretimi ile değişir. Bu işlem, geride venöz reflüye yatkınlık kazandıran, hasarlı, beceriksiz, belli başlı kapaklar bırakır. Duvar iltihabı reaksiyonu, kollajeni ve elastini parçalar kompliyansı olmayan bir venöz duvar bırakır (20-25).

Sürekli obstrüktif tromboz, kapak hasarı ile birleşince, bu döngünün devam etmesini sağlar. Zamanla venöz hasar geri döndürebilir. Hemodinamik venöz yetmezlik, postflebitik sendrom olarak da adlandırılan posttrombotik sendromun (PTS) altta yatan patolojisidir. Çok sayıda valf etkilenirse, bacak yükseltilmediği sürece akış merkezi bir şekilde gerçekleşmez. Venöz kanın yetersiz olarak dışarı atılması staz ve kalıcı olarak artmış bir venöz basınç veya venöz hipertansiyon ile sonuçlanır. Fibrin sızıntı yapar ve inflamasyon oluştuğunda, yüzeysel dokular ödemli ve hiperpigmente olur. Progresyon ile birlikte oluşan fibrozis doku oksijenasyonunu tehlikeye atar ve ülserasyona neden olabilir. Venöz yetmezlik ortaya çıktıktan sonra hiçbir tedavi ideal değildir; kompresyon çorapları kullanımı ve bacak elevasyonu durumu kompanse edebilir ya da cerrahi trombektomi veya venöz bypass girişiminde bulunulabilir (27-30). Tek başına antikoagülasyon ile, semptomatik DVT hastalarının % 75'inde 5-10 yıl içinde PTS görülür (30).

Bununla birlikte, venöz ülserasyon insidansı %5'ten çok daha azdır. Birleşik Devletlerde venöz ülserli yarım milyon hastanın %17-45'inde DVT öyküsü olduğu bildirildi (31).

Alt ekstremitedeki trombozların çoğu ameliyat sonrası kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Bununla birlikte vakaların yaklaşık %15'inde bu trombüs bacağın proksimal femoral venöz sistemine kadar uzanabilir. Tedavi edilmemiş proksimal trombüs, klinik olarak anlamlı pulmoner emboli için önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Bacak kaslarının, yürüme veya hareket gibi ritmik kontraksiyonlarının olmaması durumunda, damarlarda kan akışı yavaşlar ve hatta bazı bölgelerde tromboza uygun bir ortam oluşur (32). Ameliyat sonrasındaki hastada, izole edilmiş baldır veni trombozunun yarısı birkaç saat içinde spontan olarak düzelirken, yaklaşık %15'i femoral veni de kapsamaktadır. Tedavi edilmemiş semptomatik baldır veni DVT'sinin üçte biri proksimal damarlara kadar uzanır (33).

Tedavi edilmeyen proksimal DVT'nin 1 aylık izleminde, %20 gerileme ve %25 yayılma görülür. Baldır veni trombüsü, klinik olarak anlamlı PE'nin nadir kaynaklarından olmasına rağmen, tedavi edilmemiş proksimal trombüs ile PE insidansı %29-50'dir (33, 34). Çoğu PE'ye ilk teşhis otopside konur. (34, 35)

Üst ekstremitte DVT'sinin 2 formu, (1) eforla indüklenen tromboz (Paget-von Schrötter sendromu) ve (2) sekonder trombozudur. Eforla indüklenen tromboz veya Paget-von Schrötter sendromu vakaların %25'ini oluşturur. İngiltere'deki Paget ve Almanya'daki von Schrötter, 100 yılı aşkın bir süre önce eforla indüklenen trombozu bağımsız olarak tarif ettiler. Hastalığın bu birincil formunda, torasik giriş ve/veya çıkışta bulunan kostoklaviküler boşlukta kas-iskelet yapılarının neden olduğu altta yatan kronik venöz kompresif bir anormallik vardır.

Sekonder trombozlu hastaların %75'inde hiperkoagülabilitate ve/veya kalıcı santral venöz kateterler önemli katkıda bulunan faktörlerdir. Aslında, santral venöz

kateterlerin sık kullanımıyla birlikte, üst ekstremitte ve brakiyosefalik venöz tromboz daha yaygın bir problem haline gelmiştir (36-38).

2.1.3.4. Pulmoner Emboli

PE, venöz trombusün kendi orijininden ayrılması ve sağ kalp yoluyla pulmoner artere ulaşmasıyla gelişir. Ventilasyon perfüzyon defekti ve kardiyak gerilime neden olur. Akut DVT hastalarının yaklaşık %10'unda PE oluşur. Hastane ölümlerinde %10'a kadar PE çıkabilir (39). Ancak, çoğu hasta (%75'e kadar) asemptomatiktir. Geleneksel olarak, proksimal venöz trombozun pulmoner emboliye neden olma riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, şimdiye kadar ölümcül PE'nin kaynağını aramak için özel olarak gerçekleştirilen tek en büyük otopsi dizisi, Havig tarafından 1977'de yapıldı. Ölümcül embolilerin üçte birinin baldır damarlarından direkt olarak ortaya çıktığı tespit edildi (40).

2.1.3.5. Superior Vena Kava Sendromu

Süperior vena kava sendromu, üst vena kavaya (SVC) kademeli olarak basıldığında ortaya çıkar. Hastalar nefes darlığı, öksürük, disfaji, boyun ve üst ekstremitelerin şişmesi ile başvurabilir. SVC sendromu, çoğunlukla akciğer veya göğüs kanseri gibi malign bir süreçten ekstrensek bası sonucu ortaya çıkar. Bununla birlikte, SVC sendromunun trombotik nedenleri, santral venöz kateterlerin ve kalp pilinin daha yaygın kullanımı nedeniyle artmaktadır. SVC sendromu klinik bir tanı olup, düz radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve venografi ile doğrulanabilir (41). Kansere bağlı SVC sendromu için tedavi, kemoterapi ve tıkaçıcı tümöre yöneltilen radyasyondan oluşur. Trombotik nedenler için tromboliz ve antikoagülasyon kullanılabilir (42). Semptomların hızlı bir şekilde çözülmesi için artmış bir biçimde, balon dilatasyon ve stentleme ile endovasküler tedavi uygulanmaktadır (43, 44).

2.1.4. Etyoloji

Birçok faktör, genellikle kombinasyon halinde DVT'ye katkıda bulunur. Bunlar, edinilmiş (ilaç, hastalık) veya konjenital (örneğin, anatomik varyant, enzim eksikliği, mutasyon) olarak kategorize edilebilir.

DVT'nin sık görülen risk faktörleri, immobilizasyon veya santral venöz tıkanıklığa bağlı venöz stazın güçlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Hareketsizlik, kıtalar arası bir uçakta veya genel anestezi altındaki bir ameliyat sırasında meydana gelebilir. Ayrıca, pelvik, kalça veya omurga ameliyatlarında hastanede yatış sırasında veya felç veya paraplejiye bağlı olarak da görülebilir. Bu şartlardaki bireyler DVT geliştirdikleri takdirde gözetim, profilaksi ve tedavi görmelidirler (45, 46).

2.1.4.1. Artan Kan Viskozitesi veya Santral Venöz Basınçtan Dolay Azalmış Kan Akımı

Artmış kan viskozitesi venöz kan akışını azaltabilir. Bu değişiklik, polisitemia verada kan hücresel bileşeninin artması, trombositoz veya dehidratasyondan dolayı kanın sıvı komponentindeki bir azalmaya bağlı olabilir.

Mekanik veya fonksiyonel olarak artmış santral venöz basınç bacak damarlarındaki akışı azaltabilir. Neoplazm, gebelik, stenoz, konjenital anomaliye bağlı iliyak damarlar veya inferior vena kava üzerindeki kütle etkisi çıkış direncini arttırır.

2.1.4.2. Venöz Staza Katkıda Bulunan Anatomik Varyantlar

İnferior vena kava ve iliak venlerin daralması veya yokluğu ile sonuçlanan anatomik varyasyonlar venöz staza katkıda bulunabilir. İliyokaval trombozlarda, hastaların %60-80'inde altta yatan anatomik bir anomali bulunur. En iyi bilinen anomali sağ ana iliyak arterin anatomik geçişinde sol ana iliyak venin kompresyonudur. Damar, normal seyrinde sağ ana iliyak arterin altından geçer.

Bazı bireylerde bu anatomi, sol iliyak venin sıkışması ile sonuçlanır. Bant veya ağ formasyonu oluşumu, ardından staz ile birlikte sol bacakta DVT'ye yol açabilir. Sebepleri iyi anlaşılmamıştır. İliyak venin sıkıştırılması May-Thurner sendromu veya Cockett sendromu olarak da adlandırılır.

İnferior vena kava varyantları nadirdir. Anormal gelişim en sık saptanan ve kesitsel görüntüleme veya venografi ile teşhis edilmiştir. Inferior vena kava embriyolojik evrimi, eşleştirilmiş suprakardinal ve subkardinal venlerin genişlemesinden veya atrofisinden kaynaklanmaktadır. Anormal embriyolojik gelişim normal vena kava yokluğuna neden olabilir. Bu varyasyonlar semptom riskini artırabilir. Çünkü küçük çaplı damarlar daha fazla tıkanıklığa maruz kalabilir. Derin ven trombozu olan 50 yaşından genç hastalarda, kaval anomali insidansı %5 gibi yüksek bir oranda görülür (47).

Çift veya eşlenmiş inferior vena kava, sol suprakardinal venin bir bölümünde atrofi eksikliğinden kaynaklanır. Aortun solunda yinelenen bir yapı oluşur. Genel form, sol ortak iliyak ve sol renal venleri birbirine bağlayan kısmi eşleştirilmiş bir inferior vena kavadır. Bir filtrenin yerleştirilmesi gibi vena kava kesintisi planlandığında, bu alternatif yollar göz önüne alınmalıdır. Alternatif olarak, inferior vena kava gelişmeyebilir. Kan akışında en yaygın yol, kompanzasyon için genişleyen vena azigostur. Eğer iliak venlerin ve azigos venin iletişimde bir venöz stenoz mevcutsa, basınç yetersizliği, staz veya tromboza neden olabilir (48).

Nadiren de inferior vena kava ve vena azigos birlikte gelişmez ve iliyak damarlar, internal iliak kollaterallerden hemoroidal venlere ve üst mezenterik venden karaciğer portal sistemine akar. Atriuma hepatik venöz drenaj aşık bir biçimde olur. Bu yol küçük hemoroidal damarları içerdiğinden, bu damarların trombozu ciddi akut bacak şişmesine neden olabilir.

İnferior vena kava trombozu seyrek görülen bir durumdur. Inferior vena kava filtresi mevcut değilse veya vena cava'ya ulaşan emboliyi durduramazsa oluşan klinik durum, alt ekstremitelerde derin ven trombozunun bir sonucudur. Kaval trombozun yaygın nedenleri böbrek veya karaciğeri kapsayan tümörler, inferior vena kava

invazyonu yapan tümörler, inferior vena kavanın ekstrinsik kitle ile kompresyonu ve retroperitoneal fibrozdur (49, 50).

2.1.4.3. Venlerin Mekanik Hasarı

Damar duvarına mekanik hasarın, venöz tromboz için ek bir katkı sağladığı görülmektedir. İlişkili femoral ven manipülasyonu olan kalça artroplastisi hastaları, yalnızca immobilizasyon ile açıklanamayan yüksek risk grubunu temsil eder. Trombüsün %57'si baldırda olağan staz yerinden ziyade, etkilenen femoral venden kaynaklanmaktadır (51). Endotel hasarı, normal antitrombojenik endoteli, von Willebrand faktör ve fibronektin üretimini uyararak protrombotik endotele dönüştürebilir.

Yaralanma, travma, cerrahi müdahale veya iyatrojenik yaralanma gibi aşikar olabilir, veya küçük derin venöz tromboz (asemptomatik) veya minör (unutulmuş) travmaya bağlı olanlar gibi belirsiz olabilir. Daha önce geçirilmiş DVT, ileride geçirilecek bir DVT için major bir risk faktörüdür. Akut üriner sistem veya solunum yolu enfeksiyonu oluşumunda artmış DVT insidansı, endoteldeki bir enflamasyona bağlı olabilir.

Bir meta-analizin sonuçlarına göre, periferik yerleştirilmiş santral kateter (PICC), santral ven kateterleri (SVC) ile karşılaştırıldığında DVT riskini ikiye katlayabilir (52, 53). Bu yayınlanmış periferik yerleştirilmiş santral kateterlerle ilişkili VTE insidansının, kalıplarının ve riskinin en geniş gözden geçirmesi idi. Bununla birlikte, bulgular, yayınlanmış herhangi bir randomize çalışma bulunmaması nedeniyle sınırlıdır.

SVC ile karşılaştırıldığında, PICC'lerin DVT'ye yol açma oranı odds oranı [OR], 2,55 kez yüksek riskli bulunmuştur; ancak pulmoner emboli ile ilgili sonuç yoktur (53). PICC ile ilişkili DVT sıklığı, kritik derecede hasta (%13,91) ve kanserli (%6,67) hastada en yüksekti.

2.1.5. Derin Ven Trombozu İçin Genel Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin varlığı, DVT'nin pretest olasılığını değerlendirmede belirgin bir rol oynamaktadır. Geçici risk faktörleri başarılı kısa süreli antikoagülasyon gerektirir. İdiopatik derin venöz tromboz, kronik veya kalıcı risk faktörleri uzun süreli tedavi gerektirir.

İmmobilize kabul edilmiş 1102 kişiyi değerlendiren MEDENOX çalışmasında yapılan çoklu lojistik regresyon analizi, aşağıdaki faktörlerin, çoğunlukla asemptomatik olan ve her iki alt ekstremitenin venografi ile teşhisi konan, artmış VTE riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (54):

- Akut bir enfeksiyöz hastalık varlığı
- 75 yaşın üzerindeki yaş
- Kanser varlığı
- Geçirilmiş VTE hikayesi

En sık görülen risk faktörleri obezite, önceki VTE, malignite, geçirilmiş cerrahi ve immobilizasyondur. Her biri hastaların %20-30'unda bulunur. Hastaneye yatan ve emziren hastalar, sıklıkla çeşitli risk faktörlerine sahiptir. Bunlar tüm DVT'lerin yarısını oluşturmaktadır (55, 56). Obezite, intrakranyal kanamalılarda protrombin kompleks konsantrisi ile antikoagülanın geri dönüşüm yetmezliği riskini artırdığı da gözükmemektedir (57).

Tek güçlü risk belirteci, bu tür hastalarda akut venöz trombozun %25'inin görüldüğü DVT öyküsü olarak kalır (58). Patolojik olarak, önceki tromboz kalıntıları sıklıkla yeni akut trombozun örneklerinde görülür. Bununla birlikte, tekrarlayan tromboz aslında birincil hiperkoagülasyon durumlarının bir sonucu olabilir. Koagülasyon kaskadındaki anormallikler, pıhtılaşma kaskadındaki ayrı genetik mutasyonların doğrudan sonucudur. DVT vakalarının yaklaşık %5-10'unu protein C, protein S veya antitrombin III eksiklikleri oluşturmaktadır (59). Venöz trombozlu hastaların %30'unda malignite görülür (60, 61). Bazı anormal pıhtılaşma faktörlerine sahip olan kanser hastalarının %90'nında gösterildiği üzere, trombojen mekanizmalar

anormal koagülasyon içerir (62). Kemoterapi, vasküler endotel, koagülasyon kaskatları ve tümör hücre lizisini etkileyerek venöz tromboz riskini artırabilir. Bu riskin, meme kanseri tedavisi için uzun süre tedaviye devam eden hastalarda, 12 haftalık tedavi için %4.9 olduğu, 36 hafta boyunca tedavi alan hastalarda ise %8.8'e kadar yükseldiği gösterildi (63). Ek olarak, DVT, malignite için yapılan cerrahi işlemlerin %29'unun komplikasyonudur (64).

Ameliyat sonrası venöz tromboz, yapılan ameliyatın tipi de dahil olmak üzere çok sayıda hasta faktörüne bağlı olarak değişir. Profilaksi olmaksızın, genel cerrahi operasyonları tipik olarak %20 civarında bir DVT insidansına sahiptir, oysa ortopedik kalça cerrahisi geçiren hastaların %50'sinde ortaya çıkabilir (65). Ortopedik rahatsızlıkların ve hastalıkların doğası gereği, travma, kalça ve diz eklemlerinin cerrahi onarımı veya değiştirilmesi ile bu hastalar VTE hastalığına yakalanma eğilimi gösterirler. Bu komplikasyonlar öngörülebilirdir. Bu durum Çeşitli hastalık durumlarında doğal denge mekanizmalarında meydana gelen değişikliklerin sonucudur. Radyoaktif etiketli fibrinojen temelinde yapılan çalışmalarda, alt ekstremitte trombüsünün yaklaşık yarısının intraoperatif olarak geliştiği görülmüştür (66). Perioperatif immobilizasyon, pıhtılaşma anormallikleri ve venöz yaralanma, cerrahi ven trombozu gelişimine katkıda bulunur.

2.1.5.1. Genetik Faktörler

Kan pıhtılaşma kaskadındaki genetik mutasyonlar, venöz tromboz gelişiminde en yüksek riski taşıyanlardır. Genetik trombofili idiyoatik venöz trombozlu hastaların %30'unda tespit edilmiştir. Pıhtılaşma inhibitörlerinin antitrombin, protein C ve protein S'nin birincil eksiklikleri tüm trombotik olayların %5-10'uyla ilişkilidir (59, 67, 68). Değiştirilmiş prokoagulan enzim proteinleri faktör V, faktör VIII, faktör IX, faktör XI ve protrombini içerir. Prokoagulan faktörlerin intakt bir antikoagülasyon sistemine direnci yakın zamanda, DVT hastalarının %10-65'ini temsil eden faktör V Leiden mutasyonunun tespiti ile tanımlanmıştır (69). Venöz staz ortamında, bu faktörlerin, mekanik damar hasarının meydana geldiği tromboz eğilimli bölgelerde birikmesi, endotelin protrombotik hale gelmesi için uyarılır (70).

Faktör V Leiden, aktive protein C aracılığıyla dirençli bir hiperkoagülasyon durumuna yol açan faktör Va'ya yol açan bir mutasyondur. Önemi, Amerikan popülasyonundaki %5 prevalans ve VTE için 3 kat ila 6 kat artmış risk arasındaki ilişkide yatar. Antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikolar aracılığıyla (kardiyolipin veya lupus antikoagülan antikoları) hiperkoagülabilité sendromuyla ilişkili olan, immün sistemin bir bozukluğu olarak düşünülür. Normal bir kan bileşeni olmasada, antifosfolipid antikoru asemptomatik olabilir. Nüfusun %2'sinde bulunur ve enfeksiyonlarla veya antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabilir. Kokain, hidralazin, prokainamid ve kinin dahil olmak üzere bazı ilaçların kullanımı ile birlikte tespit edilebilir (67).

Bu genetik defektlerin testleri, tekrarlayan venöz trombozlu hastalarda genellikle uygulanmaz çünkü tedavi semptomatiktir. Bu genetik defekti olan çoğu hastada, tekrarlayan DVT sonrasında varfarinle ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (alternatif bir tanımlanabilir etiyoloji belgelendirilmemiştir). Tekrarlayan DVT riski, bireyleri DVT'ye yatkın en yaygın genetik polimorfizm ile 1.4-2 kere artar. Bununla birlikte, faktör V Leiden ve protrombin G20210A insidansının düşük olması agresif profilaksiyi garanti etmeyebilir. Bu nedenle, ikinci bir olay meydana gelene kadar genetik testler uygulanmayabilir (71).

2.1.5.2. Hiperkoagülabilitéyi Uyarıcı Diğer Durumlar

Diğer hastalıklar ve durumlar, DVT için başka temel riskleri olmayan hastalarda hiperkoagülabilité yaratabilir. Bazı faktörler dahili hiperkoagülabilité olmadan DVT'ye neden olma özellikleri söz konusu olsada, hastaları DVT'ye yatkın hale getirebilirler. Hastalık malignite, dehidratasyon ve ilaçların kullanımı (örn. Östrojen) bu durumlardan bazılarıdır. Enfeksiyondan veya heparin kaynaklı trombositopeniden kaynaklanan dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gibi akut hiperkoagülabilité halleri de ortaya çıkabilir (72).

Risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir:

- Yaş
- Üç günden uzun immobilizasyon
- Gebelik ve postpartum dönem
- Önceki 4 hafta içinde yapılan herhangi bir cerrahi işlem
- Daha önceki 4 hafta içinde uzun uçak veya araba gezileri (> 4 saat)
- Kanser
- Geçirilmiş DVT
- İnme
- Akut miyokard infarktüsü
- Konjestif kalp yetmezliği
- Sepsis
- Nefrotik sendrom
- Ülseratif kolit
- Multitravma
- SSS / omurilik yaralanması
- Yanıklar
- Alt ekstremitte kırıkları
- Sistemik lupus eritematosus ve lupus antikoagülanı
- Behçet sendromu
- Homosistinüri
- Polisitemia rubra vera
- Trombositoz
- Kalıtsal pıhtılaşma / fibrinoliz bozuklukları
- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Protrombin 20210A mutasyonu
- Faktör V Leiden mutasyonu
- Disfibrinojenemiler ve plazminojen aktivasyon bozuklukları
- İntravenöz (IV) ilaç kötüye kullanımı
- Oral kontraseptifler
- Östrojen

- Heparine bağlı trombositopeni (HIT)

2.1.6. Bulgu ve Semptomlar

DVT semptomları aşağıdakileri içerebilir:

- Ödem - En spesifik semptom
- Bacak ağrısı – Hastaların %50'sinde ortaya çıkar ancak nonspesifiktir.
- Hassasiyet – Hastaların %75'inde ortaya çıkar
- Tromboz alanı üzerindeki cildin sıcaklığında artış veya eritemli olması
- Pulmoner emboli (PE) klinik semptomları

Klasik semptomlara sahip olan hastaların %46 sının venogram sonuçları negatif olup, pozitif görüntülemeye sahip olan hastaların %50 sinde spesifik semptomlar bulunmamaktadır (73, 74).

DVT tanısını koymak için tek bir fiziksel bulgu veya semptom ve bulgu kombinasyonu yoktur. Ancak DVT'de fizik muayene bulguları aşağıdakileri içerebilir:

- Ayak dorsifleksiyonunda baldır ağrısı (Homan's sign)
- Palpabil, endüre, kord şeklinde, hassas subkutanöz venöz segment
- Alt ekstremitede varyabil renk değişiklikleri
- Ödemden dolayı bacağın soluk görünmesi (Nispeten nadir)

Semptomatik DVT tanısı konduğunda hastaların %40'ında sessiz PE varlığı bildirilmiştir (75). DVT'nin potansiyel komplikasyonları arasında şunlar bulunur:

- Paradoksal emboli (nadir)
- Tekrarlayan DVT
- Posttrombotik sendrom (PTS)

2.1.7. Tanı

Olası DVT'li hastaların tedavisi için Amerikan Akademisi Aile Hekimleri (AAFP) / Amerikan Hekim Koleji (ACP) tavsiyeleri aşağıdaki gibidir (75):

- Venöz tromboemboli (VTE) pretest olasılığını tahmin etmek ve test sonuçlarını yorumlamak için geçerli klinik öngörme kuralları (örn., Wells) kullanılmalıdır.
- Önceden seçilemeyen DVT veya PE ihtimali olan uygun seçilmiş hastalarda, yüksek sensitif bir D-dimer çalışmak mantıklıdır.
- Alt ekstremitte DVT'sinin pretest olasılığı yüksek olan hastalarda ultrasonografi önerilir.
- PE açısından yüksek veya orta pretest olasılığı olan hastalarda, tanısal görüntüleme çalışmaları (örneğin, ventilasyon-perfüzyon taraması, multidetektörlü helezonik BT ve pulmoner anjiyografi) gereklidir.

Dikkate alınması gereken temel laboratuvar çalışmaları şunları içerir:

- D-dimer testi
- Koagülasyon testleri (örn., Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı), hiperkoagülasyon durumu değerlendirmek için.

2.1.8. Hasta Yönetimi ve Tedavi

DVT için tedavi seçenekleri şunları içerir:

- Antikoagülasyon (tedavinin temel dayanağı)- Heparinler, varfarin, faktör Xa inhibitörleri ve çeşitli antikoagülanlar
- Farmakolojik tromboliz
- Endovasküler ve cerrahi müdahaleler
- Fiziksel önlemler (örneğin elastik sıkıştırma çorapları ve ambulasyon)

DVT tedavisinde kullanılan heparin ürünleri aşağıdakileri içerir:

- Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH, örneğin enoksaparin)
- Unfraksiyone heparin (UFH)

DVT tedavisinde kullanılan faktör Xa inhibitörleri aşağıdakileri içerir:

- Fondaparinux - Bu madde, etkinlik ve emniyet açısından enoksaparin ile karşılaştırılabilir gibi görünmektedir (76).
- Rivaroksaban - Bu ajan, VTE tekrarlamasını enoksaparin ve ardından bir vitamin K antagonisti kadar etkili bir şekilde önlemektedir ve daha az kanama ile ilişkili olabilir (77, 78). Buna ek olarak, yüksek riskli gruplarda da kullanılabilir gibi görünmektedir.

Endovasküler tedavi, alt ekstremitte semptomlarının şiddetini ve süresini azaltmak, PE'yi önlemek, tekrarlayan VTE riskini azaltmak ve PTS'yi önlemek için yapılır. DVT'nin perkütan transkateter tedavisi aşağıdakileri içerir:

- Kateter yönelimli tromboliz ile trombüs giderimi- American College of Chest Physicians (ACCP) trombolitik tedaviyi yalnızca ekstremitte iskemisi veya vasküler yetmezlik ile ilişkili masif iliofemoral ven trombozu olan hastalar için önerir
- Mekanik trombektomi
- Anjiyoplasti
- Venöz tıkanıklıkların stentlenmesi

İnferior vena kava filtreleri için Amerikan Kalp Derneği (AHA) önerileri arasında şunlar bulunmaktadır (79):

- Antikoagülasyona karşı kontrendikasyonu olan akut proksimal DVT veya akut PE tespit edilen hastalarda,
- Antikoagülasyon sırasında tekrarlayan tromboembolizm gelişenlerde,

- Antikoagülasyon tedavisinin sonlandırılmasını gerektiren aktif kanama komplikasyonları olanlarda.

2.2. Sellülit İle İlgili Genel Bilgiler

Sellülit terimi, genellikle fasya ya da kasları içermeyen akut enfeksiyon ile ilişkili bir süreç olan deri ve subkütan dokularda non-nekrotizan bir iltihabı belirtmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sellülit lokalize ağrı, şişme, hassasiyet, eritem ve sıcaklık ile karakterizedir.

Sellülit, klasik olarak apse oluşmadan (nonpürülan), pürülan akıntı veya ülserasyon olarak düşünülmüştür. Bazen, sellülit diğer durumlarla birlikte görülebilir, böylece maküler eritem nodüller, ülserasyon alanları ve açık apse oluşumu (pürülan sellülit) ile birlikte bulunur.

Streptokok türleri, tanımlanmış bir etyolojiyle ilişkili olmayan erizipellerin, diffüz sellülitin ya da nonpürülan sellülitin en yaygın nedenidir (80). *S. aureus* (*Stafilokokkus aureus*), fronkül, karbonkül veya apselerle birlikte görülen pürülan sellülitteki muhtemel organizmadır.

2.2.1. Epidemiyoloji

Sellülit belirtilmesi zorunlu bir hastalık olmadığından kesin prevalans belirsizdir. Bununla birlikte, tüm ırk ve etnik grupları etkileyen nispeten yaygın bir enfeksiyondur. Erkeklerde ve kadınlarda sellülit insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (81). Genellikle yaşa bağlı belirginlik tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda 45 yaşından büyük bireylerde daha yüksek oranda sellülit görülme sıklığı bulunmuştur (82-84). Geriatrik hastalarda, GeoSentinel Gözetim Ağı tarafından uluslararası yolcuların retrospektif olarak incelenmesinde, sellülit daha sık görüldü (85).

Bazı yaş grupları, aşağıdakiler gibi bazı nadir görülen durumlarda yüksek risk altındadırlar:

Tarihsel olarak, Haemophilus influenzae B tipinin (H. influenza tip B) neden olduğu bukkal sellülit, 3 yaşından küçük çocuklarda daha sıktır. Bu organizmaya karşı aşılama, bukkal sellülit insidansını düşürebilir. Ancak yine de, aşılanmış hastalar üzerinde yapılan kohort çalışmalarında hastalar aşılanmış olsa bile H. influenza B tipinin bukkal sellülit için bir kaynak oluşturmaya devam ettiği görüldü (86).

Yüz sellülit, 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerde daha sık görülür. Bununla birlikte, pnömokokal yüz sellülit, öncelikle pnömokokal bakteriyemi için risk altındaki küçük çocuklarda görülür (87, 88).

Perianal sellülit, genellikle A grubu beta-hemolitik Streptokok (GABHS) ile enfekte olan, 3 yaşından küçük çocuklarda görülür (89).

Sellülit olan yaşlı hastalar tromboflebit açısından risk altındadırlar. Utah'daki bir sigorta şirketi veritabanında yapılan bir araştırma, insidansın her yıl 1000 kişide 24.6 vaka olduğunu gösterdi (83). Bu insidansın erkeklerde ve 45-64 yaşlarındaki bireylerde daha yüksek olduğu kaydedildi. Cilt, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonları üzerine hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan geniş bir epidemiyolojik çalışmada, % 37,3 hastada sellülit bulunduğu tespit edildi (90).

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının genel görülme oranları 1000 kişide 32.1'den 48.1'e yükselmiştir. Bu sayı 2005 yılında 14,2 milyona ulaşmış ve apse ve sellülitin görülme oranları 1000 kişide 17.3'ten 32.5'e yükselmiştir (91). Birleşik Krallık'taki bir bölge hastanesinde yapılan acil tıbbi konsültasyonların yaklaşık %3'ünü sellülitlerin oluşturduğu tespit edildi.

2.2.2. Patofizyoloji

Sellülit genellikle bir fissür, kesik, laserasyon, böcek ısırığı veya ponksiyon yarası gibi deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda oluşur. Bazı durumlarda, deri bütünlüğü bozulmamıştır, fakat sellülit bazı bakterilerin invaziv niteliklerinden veya mikroskopik düzeyde cilt değişikliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Ciltte ve eklerinde

bulunan organizmalar dermise girip çoğalırlar ve sellülit oluştururlar. Odontojenik orijinli yüz sellüiti de görülebilir. Ayak parmağındaki intertrigo ve/veya tinea pedis'li hastalar, lenfatik tıkanıklık, venöz yetmezlik, basınç ülserleri ve obezite gibi durumlara sahip olan hastalar sık tekrarlayan sellülit ataklarına karşı özellikle savunmasızdırlar (82, 92, 93).

Sellülit vakalarının büyük çoğunluğunun *Streptococcus pyogenes* ve daha az derecede *Staphylococcus aureus* kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Nadir vakalarda, sellülit uzak bir enfeksiyon odağından kaynaklanabilir. Özellikle immünsüpre bireylerde bir organizmanın metastatik invazyonundan kaynaklanabilir. Bu metastatik invazyon, *S. pneumoniae* (pnömokok) ve deniz kökenli *Vibrio* türlerinden kaynaklanan sellülitte özellikle yaygın görülen ajanlardır. *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* türleri ve *Lejyonella* türleri hematogen yayılımdan kaynaklanan sellülitte nadir nedenler olarak bildirilmişlerdir (94).

2.2.3. Etyoloji

2.2.3.1. Konağa Ait Faktörler

Konağa ait bazı faktörler ciddi enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Yaşlılar ve diabetes mellitus hastaları daha ağır hastalık riski altındadırlar (95). Buna ek olarak, immün yetmezlik, kanser, venöz staz, kronik karaciğer hastalığı, periferik arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı bulunan hastalar, konak immün tepkisinin değişmesi nedeniyle tekrarlayan enfeksiyon riski taşımaktadırlar. İnterlökin kaynaklı nötrofil dolaşımı, antimikrobik peptitlerin koruyucu etkisi ve kutanöz bariyerin bütünlüğü yoluyla bağışıklık fonksiyonunun lokal kontrolü, konakçının enfeksiyona karşı savunması üzerinde önemli etkilere sahiptir (96).

Lenfatik tıkanıklığa veya venektomiye bağlı sellülit, grup A streptokoklara bağlı olmayan yani, B, C ve G gruplarının enfeksiyonuyla oluşabilir (97, 98). Safen ven postvenektomisinden sonra sellülitte sıklıkla karşılaşılabilir (97). Mastektomi gibi tümör eksizyonunun ardından lenfadenektomi, sellülit için predispozan bir faktördür.

İmmünogenetik bazı faktörler, sellülitte ilerleyen bir enfeksiyona duyarlılığı olan bazı ailelerde rol oynayabilir. Konak bağışıklığını etkileyen ve sellülitte yatkınlığı etkileyen diğer faktörler arasında intravenöz veya subkutanöz ilaç kullanımını yer alır. Bu ortamdaki enfeksiyonlar polimikrobiyal olabilir, ancak bu hastalarda toplumdan edinilen metisiline dirençli *S. aureus* (CA-MRSA) en sık görülen patojendir.

Normal konak savunması olan bireylerde en sık görülen organizmalar grup A streptokok (GAS) ve *S. aureus*'tur. Grup B Streptokok sellülit, immünsüpresif diyabetik veya karaciğer hastalığı gibi komorbiditeleri bulunan yetişkinlerde ve 6 aydan küçük bebeklerde görülür. Infantil sellülit, sepsis ile prezente olabilir (99).

Tarihsel olarak, çocuklarda görülen yüz sellülitleri sıklıkla *H. influenzae* B ve *Streptococcus pneumoniae* ile ilişkiliydi, ancak şu anda rutin olarak yapılan *H. influenzae* tip B ve pnömokok aşılı nedeniyle bu durum nadir olarak görülür. Bununla birlikte, 500.000 pediatrik hastaneye yatış üzerine yapılan bir araştırma, *H. influenzae* B ve *S. pneumoniae* aşılı sonucu bakteriyel menenjit ve epiglottitin azalmasına rağmen yüz sellülitinin görülme sıklığının etkilenmediğini ortaya koymuştur (86). Yapılan bir başka çalışmada, yüz sellülitine neden olan serotiplerin %96'sının, çalışmanın yapıldığı sırada rutin olarak kullanılan heptavalan konjuge pnömokok aşısına dahil edildiğini ortaya koydu.

İmpetigo genellikle *S. aureus* ve/veya *S. pyogenes* suşlarından kaynaklanır. Erizipel ise (üst dermisin akut enfeksiyonu, keskin kenarlara ayrılmış, kabarıklık kenar ile karakterizedir), *S. pyogenes* gibi streptokok türleri daha sık neden olur.

İmmünsüprese konaklar, gram negatif çomaklar (örn., *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*), anaeroblar ve diğerleri (örn., *Helicobacter cinaedi*, *Fusarium* türleri) dahil olmak üzere geleneksel olmayan sellülit organizmalarına daha yatkındırlar. Mantarlar (örn. *Cryptococcus*) ve herpes simpleks virüsü aynı zamanda sellülitte neden olabilirler, ancak bu nedenler nadir görülürler.

Pnömonokoklar özellikle doku nekrozu, süpürasyon ve kan dolaşımına yayılmaya bağlı olarak sellülitin özellikle malign bir formuna neden olabilir. İki farklı sendrom görülür: Birincisi diyabet veya madde kötüye kullanımı olan hastalarda ekstremitelerin tutulması ile karakterizedir. İkincisi ise sistemik lupus eritematosus, nefrotik sendrom veya hematolojik hastalığa sahip hastalarda baş, boyun ve üst gövde tutulumu ile karakterizedir (87).

Mikobakteriyel enfeksiyonlarda sellülite neden olabilir. Normal bakteriyel sellülit ile karşılaştırıldığında, bu durum genellikle akut bir durumdan ziyade kronikleşme eğilimi gösteren bir durumdur. Tipik olarak kısa süreli antibiyotiklere yanıt vermez. Bu durum daha fazla araştırmaya neden olmalıdır. Teşhis, biyopsi örnekleri veya mikobakteriyel kültürden alınan granülomlar, çok çekirdekli dev hücreler ve asit hızlı basil (AFB) varlığı temelinde yapılır (100-102).

İntravenöz uyuşturucu kullanıcılarında yumuşak doku enfeksiyonlarının önde gelen sebebi *S. aureus*'tur (103). Bunu *Streptococcus* türleri izlemektedir (104).

Gram-negatif bakteriler sirozlu hastalarda büllöz sellülite neden olabilir (105). Erken tanının hayati önemi vardır. Çünkü hastalığın seyri hızlıdır. Tipik olarak septik şoka ve ölüme doğru ilerlemektedir. Bülden aspire edilen sıvıdan yapılan gram boyası ve kültür, hastanın yönetimine yardımcı olabilir. Rekürren stafilokok sellülit, nazal stafilokok taşıyıcıları ve bazen immünolojik olarak normal olan Job sendromu olanlarda da görülebilir.

2.2.3.2. Hastane Kökenli Enfeksiyonlar

Yumuşak doku travmasını takiben hastane kaynaklı çeşitli enfeksiyonlar sellülite neden olabilir. Postoperatif 24 saatten daha kısa süren cerrahi yaralar çevresinde enfeksiyon görülmesi alışılmadık bir durumdur. Ancak bu tür bir klinik problem varsa, A grubu beta-hemolitik Streptokok (GABHS) veya *Clostridium perfringens* genellikle etkindir. *Acinetobacter baumannii*, bu senaryolarda ortaya çıkan birçok ilaca dirençli bir patojendir (106).

Lenfatik tıkanıklığa veya venektomiye bağlı sellülit, grup A dışı streptokoklara (yani, B, C ve G gruplarının enfeksiyonuna) neden olabilir (97, 98). Safen ven postvenektomisinden sonra sellülit sıklıkla görülebilir (97). Sellülit aynı zamanda tinea pedis ile de ilişkilendirilebilir. Bu gibi durumlarda ayak parmağı bölgelerinden alınan kültür, bakteriyel patojeni tanımlamaya yardımcı olabilir (107). Mastektomi gibi tümör eksizyonundan sonra yapılan lenfadenektomi, sellülit için predispozan bir faktördür.

Sellülit, varisella enfeksiyonunu komplike hale getirebilir. Vezikülleri çevreleyen eritemin kenarlarının genişlemesiyle tanıda düşünülebilir. Bir çalışmada varisella enfeksiyonunu komplike hale getiren invaziv GAS (Grup A Streptokok) sellülitli olan hastalar tespit edildi (108). GAS enfeksiyonunun medyan başlangıcı, varisella enfeksiyonunun 4. gününde olan ateş, kusma ve lokalize şişme ile birlikte bildirildi. Bu durum, antibiyotik tedavisi ve dikkatli klinik takip gerektirir. Varicella ile ilişkili tedavi edilmemiş sellülitler, cerrahi müdahale gerektiren, ağır nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarına ilerleyebilir (109).

Apse oluşumu ile sellülit karmaşık hale gelebilse de, apse genellikle absejogenik bir odaktan gelişir. Mikrobiyolojide genel kural şu şekildedir: "Staf enfeksiyonunun en belirgin özelliği apse oluşumudur." S. aureus, özellikle MRSA'nın antibiyotik direncinin değişen şekilleri nedeniyle bu önemli bir endişe haline gelmiştir (110).

MRSA ilk olarak 1968'de bildirildi (111). MRSA enfeksiyonları, sadece hastaneye yatışı olanlarda, ameliyat olanlarda, renal diyaliz hastalarında, huzurevlerinde ikamet edenlerde veya IV ilaç kullanımı olan hastalarda yıllarca tanımlandı. Bununla birlikte, son yıllarda, nozokomiyal hastalık için risk faktörleri bulunmayan hastalarda da S. aureus izole edilmiştir (112). Trimetoprim-sulfametoksazole veya tetrasiklin gibi çoğu antibiyotiklere duyarlılığı koruyan bu izolatlar, onları önceden tanımlanan hastane veya sağlık bakımı ilişkili MRSA (HA-MRSA) ile ayıracak şekilde (CA-MRSA) toplum kökenli MRSA olarak adlandırılmıştır.

Raporlar, MRSA'nın cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına (YDE) neden olduğunu belirtmiş olmasına rağmen, bu çalışmalar vaka bulma yöntemlerindeki sıklıtlardan dolayı değişkenliğe uğradı (113). Ayrıca, sellülit bağlamında bulgu yanılıcıdır; çünkü bu raporlar, apse oluşumunun meydana geldiği vakalarda, yara kültürlerinin analizinden gelmektedir. Selllitteki kültürlerin gerçekleştirilmesi zordur ve sıklıkla pozitif sonuçlar vermez. Bu nedenle, bu testler nadiren klinik olarak yapılır. Sonuç olarak, bu çalışmaların sonuçları apse oluşumu olmaksızın sellülit için genelleştirilemez. Tanımlanabilir apse bulunmayan yumuşak doku enfeksiyonunda *S. aureus*'u, özellikle de CA-MRSA insidansını belirlemek için çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları elde edilinceye kadar, tedavi kararları klinik yöntemlerle yapılmalıdır. Ampirik tedaviden sonra tedavi başarısızlıkları sıklıkla ortaya çıkabilir. Dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle mikrobiyolojik incelemeler şiddetle tavsiye edilir.

2.2.3.3. Isırık Yaraları Kesiler ve Ponksiyon Yaraları

Memeli ısırık yaraları spesifik patojenlerle sellülitin nadir bir alt grubunu temsil eder. Enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir (114). İnsan, köpek, kedi ve vahşi hayvan ısırıkları, nadir patojenlerle sellülit oluşurmaya eğimli olabilir. Ancak köpek ısırıkları, hem birinci basamakta hem de acil servislerde en sık görülen ısırık yarasıdır. Aşağıdakiler de dahil olmak üzere hayvan ısırıklarıyla ilgili birçok organizma özellikle ilgi çekmektedir (114):

- *Capnocytophaga canimorsus* (köpek)
- *Eikenella corrodens* (insan)
- *Pasteurella multocida* (köpek veya kedi)
- *Streptobacillus moniliformis* (sıçan)

Delinme yaralanmaları, özellikle sporcu ayaklarının tabanında görülür ve *Pseudomonas osteomyelitine* ve/veya sellülite neden olabilir. Bununla birlikte, su ortamında (rn., Okyanuslar, gller, akarsular) meydana gelen laserasyonlar ve delinme yaraları, *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas* ve *Plesiomonas* türleri, *Vibrio* türleri, *Erysipelothrix rhusiopathiae* ve *micobakterium marinum* benzeri kara

kökenli yaralanmalarda tipik olarak bulunmayan bakterilerle kontamine olabilir (115). Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler özellikle *V. vulnificus* enfeksiyonlarına duyarlıdır (116).

2.2.4. Belirti ve Bulgular

Nonpürülan sellülit enfeksiyonunun dört temel belirtisi vardır:

- Eritem
- Ağrı
- Şişme
- Sıcaklık artışı

En olası patojeni düşündürmeye yönelik fizik muayene bulguları şunları içerir:

- Altta yatan drenaj, penetran travma, eskar veya apse olmaksızın deri enfeksiyonuna streptokoklar neden olur; toplum kökenli MRSA (Metisilin Rezistant *Stafilokokkus Aureus*) bu faktörler mevcut olduğunda en olası patojendir (117).
- Viyolosel renk ve büller varlığında, *Vibrio vulnificus* veya *S. pneumoniae* gibi organizmaların oluşturduğu daha ciddi ve sistemik enfeksiyon düşünülür.

Aşağıdaki bulgular ciddi enfeksiyonu göstermektedir:

- Halsizlik, titreme, ateş ve toksisite
- Lenfanjitik yayılım
- Çevresel sellülit
- Muayene bulgularıyla orantısız ağrı

Acil cerrahi değerlendirme endikasyonları aşağıdaki gibidir (80):

- Viyolosel büller

- Kutanöz kanamalar
- Deri parçalanması
- Deri anestezi
- Enfeksiyon alanının hızlı büyümesi
- Radyolojik olarak doku içinde gaz görülmesi
- Hipotansiyon varlığı

2.2.5. Teşhis

Genel olarak, aşağıdaki kriterleri karşılayan basit sellülit vakalarında hiçbir ek tedbir almaya gerek yoktur:

- Sınırlı yayılım alanı
- Minimal ağrı
- Sistemik bir hastalık bulgusu olmaması (örneğin, ateş, değişmiş mental durum, taşipne, taşikardi, hipotansiyon v.b)
- Ciddi hastalık için risk faktörü yoksa (ör. Aşırı yaş, genel debilite, immün yetmezlik v.b)

Amerika Enfeksiyöz Hastalıklar Derneği (IDSA), sistemik toksisite belirtileri ve semptomları olan yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar için aşağıdaki kan testlerini önermektedir (80):

- Kan kültürleri
- Tam kan sayımı
- Kreatinin, bikarbonat, kreatin fosfokinaz ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri,

Kan kültürleri aşağıdaki durumlarda da yapılmalıdır (80):

- Orta ve ağır hastalık durumunda (80) (örn., Lenfödemli komplike eden sellülit (118))

- Spesifik anatomik bölgelerin sellülitinde (örneğin, yüz ve özellikle oküler bölgeler)
- Potansiyel olarak kirlenmiş su ile temas geçmişi olan hastalarda (119)
- Kemoterapi alan malignite hastaları
- Nötropeni veya ciddi hücre aracılı immün yetmezlik durumlarında
- Hayvan ısırıklarında

Göz önüne alınması gereken diğer testler şunlardır:

- Tekrarlayan sellülit atakları, tinea pedis veya onikomikoza sekonder olduğu düşünülürse, mikolojik araştırmalar önerilir.
- Kreatinin seviyeleri, temel böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesine yardımcı olur ve antimikrobik dozajlamaya rehberlik eder.

2.2.5.1. Görüntüleme Çalışmaları

- Ultrasonografi, okkült apse bulgusunun saptanmasında ve bakımın yönlendirmesinde rol oynar (120).
- Ultrasonografi kılavuzluğunda aspirasyon, sellülitli çocuklarda hastanede kalış süresini ve ateş süresini kısaltabilir (121).
- Nekrotizan fasiit düşünülüyor ise, BT görüntüleme genellikle stabil hastalarda kullanılır; MR (Manyetik Rezonans) da çekilebilir, (122) ancak MR genellikle BT taramasından çok daha uzun sürer.
- Nekrotizan fasiitten güçlü klinik şüphe duyuluyorsa, görüntüleme için gecikmeden cerrahi konsültasyonu başlatılmalıdır.

2.2.5.2. Aspirasyon, Diseksiyon ve Biyopsi

İğne aspirasyonu, yalnızca seçilmiş hastalarda veya büllöz hücreli iltihabın veya diabetiklerde, immün sistemi baskılanmış, nötropenik, ampirik tedaviye cevap vermeyen veya hayvan ısırığı ve dalgıç yaralanması öyküsü bulunan hastalarda olduğu gibi nadir görülen durumlarda yapılmalıdır (93, 123, 124).

Enflamasyonlu bölgenin aspirasyonu veya punch biyopsi yapılan hastalarda, kültürün sonuç verme oranı %2-40'dır. Çoğu olguda sınırlı klinik değeri vardır (125).

Aspirasyon veya biyopsi örneklerinin gram boyaması düşük verimlidir. Pürülan materyal boşaltılmadıkça veya bül veya apse olmadığı sürece çoğu durumda gereksizdir. Bununla birlikte, apsenin drene edilmesini takiben Gram boyama ve kültür, olguların %90'ından fazlasında pozitif sonuç verir (80).

Alttaki fasyanın diseksiyonu nekrotizan fasiit için değerlendirilmek üzere cerrahi konsültasyon ile yapılabilir ya da ilk değerlendirme ve görüntüleme çalışmaları sonrasında yapılabilir (126). Cilt biyopsisi rutin değildir, ancak bulaşıcı olmayan bir etyolojiyi ekarte etmek için yapılabilir.

2.2.6. Hasta Yönetimi ve Tedavi

Antibiyotik rejimleri hastaların %90'ından fazlasında etkindir. Çok küçük abseler hariç olmak üzere, patojen ne olursa olsun, tedavi için drenaja ihtiyaç duyulmaktadır. Apsen nispeten izole ve çevredeki doku tutulumu çok az ise antibiyotiksiz drenaj yeterli olabilir. Apsesi drene edilmeyen sellülit vakalarında, streptokoklar muhtemel etyoloji olmaya devam eder, (80) beta-laktam antibiyotikler uygun tedavidir. Poliklinikte tedavi edilen sellülitli olgularda, dikloksasilin, amoksisilin veya sefalekssin kullanılabilir. Penisilin alerjisi olan hastalarda klindamisin ya da makrolid tercih edilebilir. Uzun yarılanma ömrüne sahip ilk parenteral antibiyotik dozu (örn., Seftriakson) ve bunu takiben bir oral ajan verilebilir. Tekrarlayan hastalığın tedavisi (genellikle venöz veya lenfatik tıkanmaya bağlı) aşağıdaki gibidir:

- Sellülit sıklıkla Streptokok türlerinden kaynaklanır ve penisilin G veya amoksisilin (250 mg bid) veya eritromisin (250 mg qd veya bid) etkili olabilir (127).
- Tinea pedisin predispozan neden olduğu düşünülüyorsa, topikal veya sistemik antifungallerle tedavi edilmelidir.

Ciddi sellülitli olan hastalar aşağıdaki gibi parenteral tedavi gerektirir:

- Tahmini etken stafilokok veya streptokok ise sefazolin, sefuroksim, seftriakson, nafsilin veya oksasilin kullanılabilir.
- Penisiline alerjik hastalar için klindamisin veya vankomisin kullanılmalıdır (128).
- Diyabetik ülser ile ilişkili olgularda geniş gram pozitif, gram negatif ve anaerobik etkinliği olan antibiyotikler kullanılmalıdır (129).

Fronkül veya apse ile ilişkili şiddetli sellülitler için kültür ve duyarlılık bilgileri elde edilinceye kadar etken MRSA olarak düşünülmelidir. Sulak ortamda oluşan yaraları içeren sellülit için, önerilen antibiyotik rejimleri, ilgili suyun türüne göre aşağıdaki gibi değişir:

- Tuzlu su veya deniz suyu: Doksisisiklin ve seftazidim veya bir fluorokinolon
- Tatlı su: Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin (örneğin, seftazidim veya sefepim) veya bir fluorokinolon (örn. Siprofloksasin veya levofloksasin)

Uygun bir antibiyotik rejimine yanıt alınamaması durumunda, Mycobacterium marinum enfeksiyonu için şüphe uyandırmalı. Doğrulama amaçlı kültür için doku biyopsisi önerilmelidir.

2.2.6.1. Hastaneye Yatış Endikasyonları

IDSAs, hipotansiyon ve/veya aşağıdaki laboratuvar bulguları olan hastalarda yatarak tedaviyi düşünmeyi önerir (80):

- Yüksek kreatinin seviyesi
- Kreatin fosfokinaz seviyesinin yükselmesi (normalin üst sınırının 2-3 katı)
- CRP düzeyi > 13 mg / L (123.8 mmol / L)
- Düşük serum bikarbonat seviyesi

- Tam kan sayımında sola kayma .

2.2.7. Prognoz

Birçok sellülit ve yumuşak doku enfeksiyonu oral antibiyotiklerle ayaktan tedavi edilebilir ve kalıcı sekellere neden olmaz. Çoğu hasta oral antibiyotiklere iyi yanıt verir. Ayaktan tedavi başarısız olduğunda veya başlangıçta yatarak tedavi edilmesi gereken hastalar için IV antibiyotikler genellikle etkindir.

Sellülit, lenfatik veya dolaşım sistemi dahil olmak üzere ardışık yayılma yoluyla ciddi hastalıklara ilerleyebilir. İlişkili koşullar veya komplikasyonlar, lenfanjit, apse oluşumu ve nadiren gangrenöz sellülit veya nekrotizan fasittir (130). Belli türler, özellikle A grubu beta-hemolitik Streptokok (GABHS) ve S. aureus, daha şiddetli bir sistemik enfeksiyona aracılık edebilen ve septik şok ve ölüme yol açabilen toksinler üretmektedirler (131, 132).

2.2.8. Hasta Eğitimi

Etkilenen bölgenin konumuna bağlı olarak, hasta mümkünse fiziksel aktiviteyi azaltmalı ve ekstremitayı yükseltmelidir. Doktor tarafından önerildiği takdirde, ağrı kontrolünde asetaminofen veya ibuprofen gibi ağrı kesici ilaçlar alabilirler.

Hastalarda aşağıdaki durumlardan bir tanesi mevcutsa ilgili hekimlerine veya acil servislere başvurmalıdırlar:

- Ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), ise özellikle titreme ile birlikte olduğunda
- Aps oluşumuna işaret eden, sellülit alanını çevreleyen yumuşak, dalgalanan alanlardaki sellülit varlığında
- Sellülitli bir bölgede kırmızı çizgiler oluştuysa veya kızarıklık hızla yayılıyorsa, bu enfeksiyonun daha yakından gözlemlenmesine, antibiyotik tedavisinde değişiklik ihtiyacına veya yatarak destekleyici tedaviye ihtiyaç duyabileceğine işaret eder.

- Asetaminofen veya ibuprofenin rahatlamadığı şiddetli ağrı varsa
- Ağrı nedeniyle ekstremiteler veya eklem hareket ettiremiyorlarsa

Herhangi bir sellülit enfeksiyonu şiddetli olabilir, diyabetli, kanserli, kronik lenfödem veya immünyüpresyonu olan hastalar, ciddi enfeksiyonlara daha yatkın olduklarının farkına varmalıdırlar. Kalıtsal immün sistem yetmezliği gibi altta yatan genetik durumu bulunan hastalar, özellikle küçük deri enfeksiyonlarının sellülite ilerlemesi için yüksek risk taşırlar.

2.3. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) İle İlgili Genel Bilgiler

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) rutin hemogram testinde incelenen ve eritrositlerin volüm değişkenliğini gösteren bir parametredir. Artmış RDW eritrosit volümlerinde daha büyük bir varyabilite anlamına gelir. RDW, eritrosit volümünün standart sapmasının ortalama eritrosit volümüne oranının 100 ile çarpılması ile bulunur. Normal RDW değerleri %11 ile %14,5 arasındadır (133, 134). RDW, demir eksikliği, B12 vitamini ve folik asit eksikliğinde artarak anizozitozu göstermektedir. Eritrosit yıkımının artması (hemoliz), kan transfüzyonu sonrası ve hemoglobinopatiler RDW artışına sebep olan diğer faktörlerdir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha önce kalp krizi veya stroke geçiren hastalarda RDW yüksekliği, bağımsız olarak yüksek mortalite ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur (135-137). Kalp yetmezliği olan hastalarda RDW'nin önemli bir prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (138). Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW'nin orta yaşlı ve yaşlılarda mortaliteye neden olduğunu gösterdiler (139). Aynı çalışmada anemi ve malnutrisyonu olmayan hasta popülasyonunda da RDW yüksekliğinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (139).

RDW yüksekliği ile artmış mortalite ve morbidite arasındaki patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir. Enflamasyon ve oksidatif stres gibi sistemik nedenler eritrosit hemostazisini etkileyerek RDW artışına sebep olan muhtemel sebeplerdir. Enflamasyon sadece demir metabolizmasını etkileyerek RDW yüksekliğine sebep

olmaz, aynı zamanda eritrositlerin eritropoetine cevabını ve eritrositlerin ömrünü azaltarak RDW artışına sebep olabilir (140, 141). Ferruci ve arkadaşları anemik olmayan yaşlılarda yüksek enflamasyon durumunun artmış eritropoietin düzeyi ile ilişkili olduğunu, anemik olan popülasyonda bu durumun tam tersinin görüldüğünü buldular (142). Bu durum proinflatuar durumun normal hemoglobinin korunması için kompanseuar bir mekanizma olarak eritropoietin düzeyini yükselttiğini düşündürmektedir. Bu kompanzasyon mekanizmasının etkilenmesi sonucunda eritropoietin düzeyinin istenen miktarda yükselmekte ve anemi oluşmaktadır. Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda proinflatuar sitokinlerin eritropoietin gen ekspresyonunu baskıladığını, eritroid progenitör hücre proliferasyonunu etkilediğini, eritropoietin reseptör ekspresyonunu düşürdüğünü ve eritrosit ömrünü kısalttığını göstermiştir (141).

RDW'nin Kan Düzeyinin Arttığı Durumlar: Eritrosit hücre volümünü etkileyen genellikle nutrisyonel anemiler, myelodisplastik, megaloblastik, myelofitizik, sideroblastik anemiler, homozigot talasemiler, bazı hemoglobinopatiler ve artmış retikülositoz.

RDW'nin Kan Düzeyinin Değişmediği Durumlar: Homojen eritrositlerle karakterli kronik hastalık anemisi, akut kan kaybı, aplastik anemi, talasemi trait, herediter sferositoz, Hb E hastalığı ve taşıyıcılığında normal düzeyde bulunur.

RDW'nin Kan Düzeyinin Azaldığı Durumlar: Bilinen böyle bir tablo yoktur.

Kardiyopulmoner hastalıklarda RDW artışının sebebi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak birkaç teori vardır. İlki eşlik eden komorbid durumlar, nutrisyonel eksiklikler, böbrek yetmezliği gibi durumlarda görülen hafif anemi ve buna sekonder yükselmiş RDW miktarlarıdır (135, 143). İkincisi akut myokard enfarktüsünde ve kalp yetmezliğinde inflamatuvar mediatörlerin salınımı kemik iliği fonksiyonlarını bozarak, eritropoetin tarafından indüklenen eritrosit olgunlaşmasını geciktirir ve böylece RDW düzeyleri yükselir. Üçüncüsü de artmış angiotensin-II tarafından direkt olarak uyarılan eritroid progenitör hücre aktivasyonudur. Sonuç

olarak kötü kardiyopulmoner kapasitesi olan hastalarda oksidatif strese bağlı RDW yüksekliği görülür. (143, 144). RDW artışıının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (135, 143).

Tablo 1. Hematolojik ve hematolojik olmayan artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile ilgili hastalıklar (145).

HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	NON-HEMATOLOJİK HASTALIKLAR
Demir eksikliği anemisi	Kronik Hepatobilyer Hastalıklar
Megaloblastik anemiler	Hipertiroidi
Hemolitik anemiler	Hipotiroidi
Beta talassemi	Behçet Hastalığı
Kan transfüzyonu	Sistemik Lupus Eritematozus
Kronik hastalıklar anemisi	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
Herediter Sferositoz	Stroke
Orak hücreli anemi	Periferik Arter Hastalığı
	Koroner Arter Hastalığı
	Kronik Kalp Yetmezliği
	Atrial Fibrilasyon
	Pulmoner Hipertansiyon
	Venöz Tromboembolizm
	Hipertansiyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Araştırma; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul toplantı sayısı:3, karar no:08 tarih: 04.04.2016). Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran sellülit ve derin ven trombozu tanısı almış hastaların kayıtlarının incelenmesi suretiyle yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 01.01.2010 ile 31.12.2016 tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden tanı kodları yardımıyla belirlenmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2010 ile 2016 yılları arasında başvurmuş hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden tarandı. Derin ven trombozu ön tanısı ile alt ekstremite venöz doppler ultrasonografi istenen 20466 hasta tespit edildi. Bunlara arasından aynı gün hemogram testi istenmeyen ve anemik (hemoglobin<12) olan hastalar dışlandı. Zaman kalan 3225 hasta tarandı. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan hastalardan alt ekstremite derin doppler ultrasonografisinde derin venlerinde trombüs tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Derin ven trombozu olan 275 hasta derin ven trombozu hasta grubunu oluşturdu. Sellülit hasta grubunda sadece sellülit tanısı ile hastanemizde yatarak tedavi görmüş hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden 456 hasta tespit edildi. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan hastalardan da alt ekstremite venöz doppler

ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanmamış 152 hasta ile çalışmamız tamamlanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri (Derin Ven Trombozu grubu):

- Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri (Derin Ven trombozu grubu):

- Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanmayan hastalar
- Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde yüzeysel ven trombozu saptanan hastalar
- Hemoglobün değeri 12 g/L'nin altında olan anemik hastalar
- RDW değerlerini etkileyen (demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemisi, hemolitik anemisi, beta talasemisi, yakın zamanda kan transfüzyonu yapılmış, orak hücreli anemisi olan hastalar) hastalığı olan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Gebe olan hastalar

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri (Sellülit grubu):

Hastanemizde sellülit tanısı ile yatıp alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanmayan hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri (Sellülit grubu):

- Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanan hastalar
- Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde yüzeysel ven trombozu saptanan hastalar

- Hemoglobin değeri 12 g/L'nin altında olan anemik hastalar
- RDW değerlerini etkileyen (demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemisi, hemolitik anemisi, beta talesemisi, yakın zamanda kan transfüzyonu yapılmış, orak hücreli anemisi olan hastalar) hastalığı olan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Gebe olan hastalar

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmamız için hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden tespit edilmiştir. Hastane bilgi sistemi üzerinden tespit edilen hastalara dahil edilme ve dışlama kriterleri uygulandı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan hastalar ile çalışmamız tamamlandı.

3.5. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS.20) paket programı kullanıldı. Her iki grup için demografik özelliklerin frekans analizi yapıldı. Numerik veriler için mean +/- standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Numerik ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız örneklemlerde student-t testi istatistiği kullanıldı. P değeri <0.05 olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

3.6. Araştırmanın Uygulanması

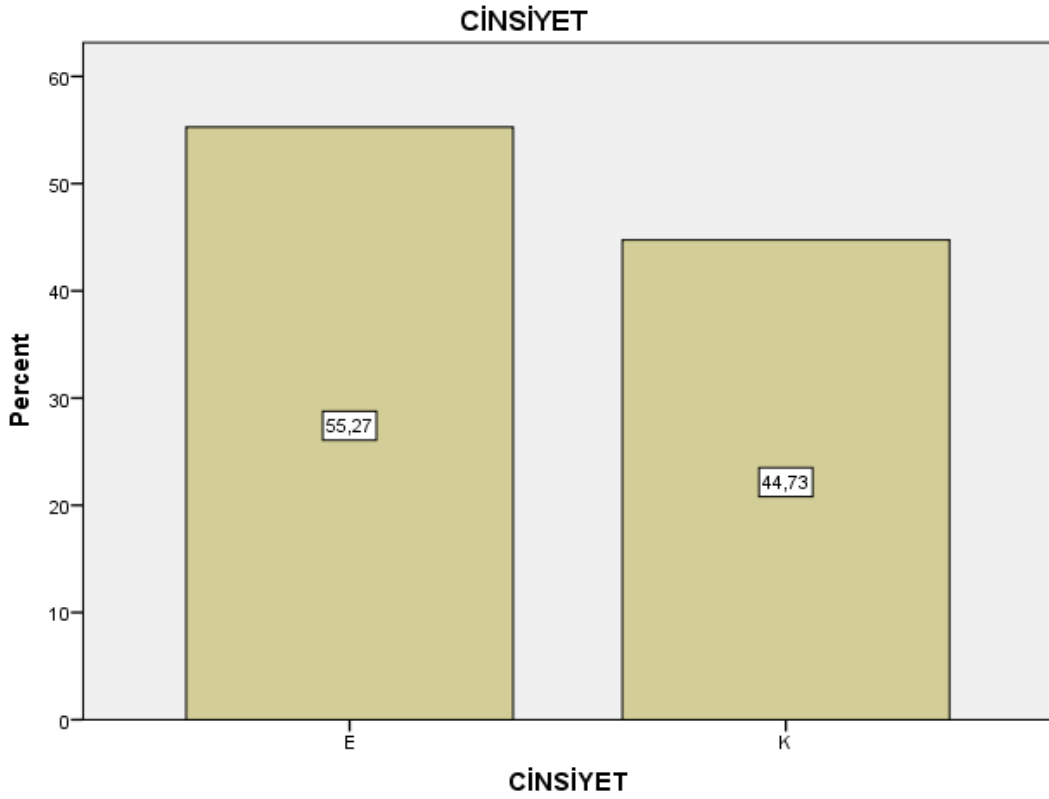
Çalışmamız 01.01.2010 ile 31.12.2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi hastanesinde yapılmıştır. Hastane bilgi sistemi üzerinden alınan hastalar ile retrospektif olarak analiz edilerek çalışmamız tamamlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2010 ile 2016 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesine başvuran 275 alt ekstremitte derin ven trombozu, 152 adette alt ekstremitte sellülit tanısı almış toplamda 427 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların toplamda 236'sı erkek cinsiyette 191 kadın cinsiyetteydi. Hastalarda erkek oranı %55,3, kadın oranı %44,7 idi.

Tablo 2. Cinsiyet dağılımı

		CİNSİYET			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	E	236	55,3	55,3	55,3
	K	191	44,7	44,7	100,0
	Total	427	100,0	100,0	

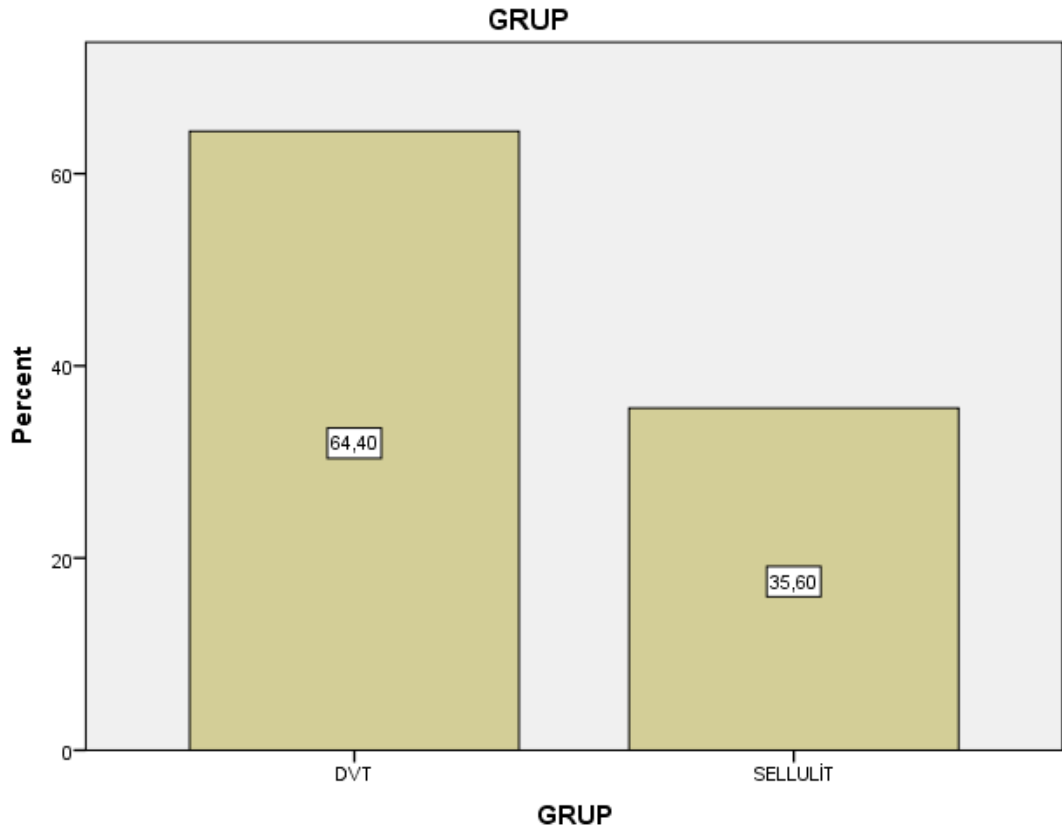


Şekil 1. Cinsiyet dağılım grafiği

Hastaların 275 (%64,4) tanesi derin ven trombozu, 152 (%35,6) tanesi sellülit tanısı almış hastalardan oluşmaktaydı.

Tablo 2. Hastaların DVT ve Sellülit açısından oransal dağılımları

GRUP DAĞILIMI				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
DVT	275	64,4	64,4	64,4
SELLÜLİT	152	35,6	35,6	100,0
Total	427	100,0	100,0	



Şekil 2. Hastaların DVT ve sellülit açısından oransal dağılımları grafiği

Tablo 3. Hastaların ortalama yaş, RDW, hemoglobin değerlerinin dağılımı

Tanımlayıcı İstatistik					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	427	18	105	60,73	16,615
RDW	427	12,00	23,70	14,6318	1,87521
HB	427	12,00	21,00	14,3429	1,56107
Valid N (listwise)	427				

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 427 hastanın yaş ortalaması $60,73 \pm 16,61$ yıl olarak hesaplanmıştır. Minimum yaş 18 maksimum yaş 105 olarak bulundu. RDW ortalaması $14,63 \pm 1,87$ olarak hesaplandı. RDW değerleri minimum 12, maksimum 23,70 olarak tespit edilmiştir. Hemoglobin değerleri ortalaması $14,34 \pm 1,56$ g/dl, minimum hemoglobin değeri 12 g/dl, maksimum 21 g/dl olarak bulundu.

Tablo 4. Hastaların yaş, RDW ve hemoglobin değerlerinin DVT ve sellülit gruplarına göre ayrımları.

Grup İstatistiği					
	GRUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAŞ	DVT	275	59,29	16,537	,997
	SELLÜLİT	152	63,34	16,492	1,338
RDW	DVT	275	14,6097	1,87820	,11326
	SELLÜLİT	152	14,6718	1,87533	,15211
HB	DVT	275	14,4311	1,60591	,09684
	SELLÜLİT	152	14,1835	1,46821	,11909

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaş, RDW ve hemoglobin değerlerinin DVT ve sellülit gruplarına göre ayrımlarına baktığımızda; yaş DVT grubunda ortalama 59,29±16,53, sellülit grubunda 63,34±16,49 olarak bulundu. RDW değerleri DVT grubunda 14,60±1,87, sellülit grubunda 14,67±1,87 olarak bulundu. Hemoglobin değerlerine bakıldığında ise, DVT grubunda 14,43±1,60, sellülit grubunda 14,18±1,46 olarak bulundu.

Tablo 5. DVT ve sellülit grupları olarak ayrılan hastalarda, yaş, RDW ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığına dair bağımsız örneklem testi

Bağımsız Örneklem Testi										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
YAŞ	Equal variances assumed	,639	,425	-2,422	425	,016	-4,045	1,670	-7,327	-,763
	Equal variances not assumed			-2,424	312,327	,016	-4,045	1,668	-7,327	-,762
RDW	Equal variances assumed	,533	,466	-,327	425	,744	-,06208	,18973	-,43500	,31084
	Equal variances not assumed			-,327	311,998	,744	-,06208	,18964	-,43522	,31106
HB	Equal variances assumed	1,850	,175	1,572	425	,117	,24759	,15751	-,06200	,55718
	Equal variances not assumed			1,613	335,808	,108	,24759	,15349	-,05434	,54951

DVT ve sellülitli hastaların yaşlarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,016). DVT ve sellülitli hastaların RDW değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,744). Hastaların hemoglobin değerleri arasındaki farka bakıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (p= 0,11).

5. TARTIŞMA

Eksiksiz bir tam kan sayımın bileşeni olan kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) basit ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar testidir (146). Anizositozun ve aneminin belirteci olarak, eritrositlerin volümü birbirinden ne kadar farklıysa RDW değeri o kadar yüksektir (147). Bu nedenle artmış RDW seviyesi periferik kan yaymasında RBC boyutunda heterojenlik olduğu anlamına gelir ve bu durum hemoliz, nütrisyonel yetmezlikler veya hemolitik anemilerde görülebilir (146-148).

DVT patofizyolojisinde kan akışkanlığının mekanik rolü ilk olarak Virchow tarafından tanımlanmıştır. Kan viskozitesinde bir artış ve kan akışkanlığındaki anormalliklerin DVT için risk faktörleri olduğu bulunmuştur (149, 150).

Venöz tromboembolide RDW artışının nedeni açıkça anlaşılamamıştır. Bazı mekanik etyolojiler öne sürülmüştür; ilk olarak, bu hastalarda aşikar olamayan bir anemi gelişebilir; ikincisinde, nörohormonal aks, eritrosit üretimine neden olabilir ve enflamasyon ve ilişkili sitokinler eritropoezi etkileyebilir (151).

Kırmızı kan hücresi hacimlerinde artan variabilite ki bu da RDW'nin arttığını gösterir, eritrositlerin şekil değiştirebilme özelliğinin bozulması ile ilişkili olup, damarlardaki kan akışını zayıflatabilir. Ortaya çıkan staz, artmış lokal kan viskozitesini açıklamaya yardımcı olabilir (152). Kırmızı kan hücresi agregasyonunun neden olduğu lokal kan viskozitesindeki artışın kan akışını azalttığı ve eritrositlerin damar duvarına yapışmasını ve trombositlerin aktivasyonu ve yapışmasını artırarak tromboz oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir (153, 154).

DVT ye yol açan RDW ve trombotik vasküler koşulların, C-reaktif protein, interlökin 6, interlökin 8 ve monosit kemotaktik protein gibi diğer enflamasyon belirteçleri yoluyla enflamasyon ile bir miktar ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (155).

Yakın zamandaki raporlara dayanarak, koroner arter hastalıklarında, pulmoner hipertansiyon, trombotik trombositopenik purpura, inme ve inflamatuvar

bağırsak hastalığında yükselmiş RDW tespit edilebilir (156, 157) ve genel popülasyonda artmış mortalite riski ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (158, 159).

Önceki çalışmalar, RDW artışı ile tromboz bozuklukları, özellikle de akut pulmoner emboli ve DVT arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bildirmiştir (160, 161). Buna rağmen RDW değerlerinin yüksekliğinin advers sonuçlarla ne kadar ilişkili olduğu büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığa neden olabilen kronik inflamasyon, yüksek oksidatif stres ve düşük kardiyorespiratuar kapasite (162, 163), bozulmuş eritropoez ve yapısal eritrosit bozukluklarının majör belirleyicileri olarak tanımlanmaktadır (146, 147). Bu değişkenlerin tümü, ineffektif eritropoez ve hemolize bağlı kronik bir süreçte ortaya çıkmıştır.

Spontan trombozda, artmış RDW düzeyleri artmış eritrosit deformasyonu (152) ile belirgin bir ilişki göstermiştir ki bu artış, lokal kan viskozitesinin (153), eritrosit agregasyonunun ve tromboz oluşumunun ana tetik noktasıdır(164).

Xu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (165), DVT li hastalarla, total eklem protezi ameliyatına girecek hastaların demografik özellikleri ve bazı laboratuvar parametreleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmada bakılan yaş, cinsiyet hemoglobin değeri, RDW, eritrosit sayısı ve hematokrit değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnızca D-dimer değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da cinsiyet, RDW, hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir fark çıkmayıp sadece hastaların yaşları arasında anlamlı bir fark çıkmıştır.

Cay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise (160), alt ekstremitede DVT klinik şüphesi olup doppler ultrasonografisi yapılan 3442 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 216'sı DVT çıkan hastalar, diğer hastalar ise doppler ultrasonografisi normal olan hastalarımız. Bunlar içinden rastgele seçilen 215 tane hasta ise kontrol grubunu oluşturmuş. Bu hasta grupları demografik özellikler ve bazı laboratuvar parametreleri açısından kıyaslanmıştır. Yaş, cinsiyet hipertansiyon ve diyabet öyküsü, sigara içme alışkanlığı, beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri,

hematokrit değeri, platelet sayısı yönlerinden anlamlı farka rastlanmamış. Hastalar RDW değerleri yönünden multivaryant lojistik regresyon analizine tabi tutulduklarında ise hastaların RDW değerleri arttıkça DVT saptanma olasılığının arttığı görölmüşür.

Yine Lippi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise (166), acil servise başvurup, venöz tromboz tanısı alan 431 adet hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunu ise acil servise başvurup rutin kan değerleri çalışılan 967 hasta oluşturmuş. Gruplar arasında yaş, cinsiyet gibi demografik parametreler, hemoglobin, MCV ve RDW hemogram parametreleri kıyaslanmış. RDW dışındaki parametrelerde anlamlı bir farka rastlanmamış olup RDW değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde sellülit hastalarının RDW değerleriyle ilişkili bir çalışma yoktur. Bu bakımdan bizim çalışmamız bir ilktir. Bizim çalışmamızda RDW değerinin, sellülit ve DVT hastalarını ayırmada tanısal değere sahip olmadığı ortaya çıktı. Bu durumun ana sebebinin RDW değerlerini etkileyen oksidatif stresin sellülit enfeksiyonlarında da bulunması olarak düşünmekteyiz. Çalışmayı etkileyebilecek diğer faktörler; çalışmanın retrospektif olması, RDW değerlerini etkileyebilecek komorbid durumların kayıtlarının sağlıklı tutulmaması olabilir.

Çalışmadaki kısıtlılıkları ise; çalışmanın tek merkezli yapılması, retrospektif olması, kayıtların düzenli tutulmaması ve kayıtlara ulaşmadaki zorluklar olarak nitelendirilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak biz bu çalışmada birbirine çok yakın şikayetlerle başvuran ve birbirine çok sık karışan alt ekstremitte DVT'si ile sellülitini birbirinden ayırmak için RDW değerinin faydalı bir parametre olabileceğini düşündük. RDW'nin kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir, fakat alt ekstremitte sellülitini ve DVT'sini ayırmada yeterli etkinliği göstermediğini tespit ettik.



7. KAYNAKLAR

1. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-52.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.
3. Useche JN, de Castro AM, Galvis GE, Mantilla RA, Ariza A. Use of US in the evaluation of patients with symptoms of deep venous thrombosis of the lower extremities. *Radiographics.* 2008;28(6):1785-97.
4. Chang R, Chen CC, Kam A, Mao E, Shawker TH, Horne MK, 3rd. Deep vein thrombosis of lower extremity: direct intraclot injection of alteplase once daily with systemic anticoagulation--results of pilot study. *Radiology.* 2008;246(2):619-29.
5. Biuckians A, Meier GH. Treatment of symptomatic lower extremity acute deep venous thrombosis: role of mechanical thrombectomy. *Vascular.* 2007;15(5):297-303.
6. Li W, Salanitri J, Tutton S, Dunkle EE, Schneider JR, Caprini JA, et al. Lower extremity deep venous thrombosis: evaluation with ferumoxytol-enhanced MR imaging and dual-contrast mechanism--preliminary experience. *Radiology.* 2007;242(3):873-81.
7. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD005258.
8. Araki CT, Back TL, Padberg FT, Thompson PN, Jamil Z, Lee BC, et al. The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. *J Vasc Surg.* 1994;20(6):872-7; discussion 8-9.
9. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, Myers DD, Prince MR, Wroblewski SK, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J Vasc Surg.* 2000;31(2):309-24.

10. Wakefield TW, Proctor MC. Current status of pulmonary embolism and venous thrombosis prophylaxis. *Semin Vasc Surg.* 2000;13(3):171-81.
11. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg.* 1957;45(191):209-36.
12. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol.* 1974;27(7):517-28.
13. Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis: effect of coagulants, procoagulants and vessel contusion. *Thromb Haemost.* 1985;54(4):866-70.
14. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. *J Appl Physiol.* 1959;14:943-6.
15. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg.* 1993;18(5):814-20.
16. Rizzi A, Quaglio D, Vasquez G, Mascoli F, Amadesi S, Calo G, et al. Effects of vasoactive agents in healthy and diseased human saphenous veins. *J Vasc Surg.* 1998;28(5):855-61.
17. Monreal M, Martorell A, Callejas JM, Valls R, Llamazares JF, Lafoz E, et al. Venographic assessment of deep vein thrombosis and risk of developing post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Intern Med.* 1993;233(3):233-8.
18. Strandness DE, Jr., Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BL. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA.* 1983;250(10):1289-92.
19. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine.* 1996;125(1):1-7.
20. Meissner MH, Caps MT, Zierler BK, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness DE, Jr. Deep venous thrombosis and superficial venous reflux. *J Vasc Surg.* 2000;32(1):48-56.
21. Meissner MH, Caps MT, Zierler BK, Polissar N, Bergelin RO, Manzo RA, et al. Determinants of chronic venous disease after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1998;28(5):826-33.

22. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE, Jr. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg.* 1993;18(4):596-605; discussion 6-8.
23. Caps MT, Manzo RA, Bergelin RO, Meissner MH, Strandness DE, Jr. Venous valvular reflux in veins not involved at the time of acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1995;22(5):524-31.
24. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg.* 1995;21(2):307-12; discussion 13.
25. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. The site of residual abnormalities in the leg veins in long-term follow-up after deep vein thrombosis and their relationship to the development of the post-thrombotic syndrome. *Int Angiol.* 1996;15(1):14-9.
26. Haenen JH, Wollersheim H, Janssen MC, Van 't Hof MA, Steijlen PM, van Langen H, et al. Evolution of deep venous thrombosis: a 2-year follow-up using duplex ultrasound scan and strain-gauge plethysmography. *J Vasc Surg.* 2001;34(4):649-55.
27. Andriopoulos A, Wirsing P, Botticher R. Results of iliofemoral venous thrombectomy after acute thrombosis: report on 165 cases. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1982;23(2):123-4.
28. Zheng Y, Zhou B, Pu X. [Frequency of protein C polymorphisms in Chinese population and thrombotic patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1998;78(3):210-2.
29. Juhan C, Alimi Y, Di Mauro P, Hartung O. Surgical venous thrombectomy. *Cardiovasc Surg.* 1999;7(6):586-90.
30. Saarinen J, Kallio T, Lehto M, Hiltunen S, Sisto T. The occurrence of the post-thrombotic changes after an acute deep venous thrombosis. A prospective two-year follow-up study. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2000;41(3):441-6.
31. Baker WF, Jr. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North Am.* 1998;82(3):459-76.

32. Henriksen O, Sejrsen P. Effect of "vein pump" activation upon venous pressure and blood flow in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand.* 1977;100(1):14-21.
33. Kearon C. Initial treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):887-91.
34. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost.* 2000;83(4):523-9.
35. Stein PD. Silent pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160(2):145-6.
36. Acharya G, Singh K, Hansen JB, Kumar S, Maltau JM. Catheter-directed thrombolysis for the management of postpartum deep venous thrombosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(2):155-8.
37. Baarslag HJ, Koopman MM, Hutten BA, Homan MWL, Büller HR, Reekers JA, et al. Long-term follow-up of patients with suspected deep vein thrombosis of the upper extremity: survival, risk factors and post-thrombotic syndrome. *European journal of internal medicine.* 2004;15(8):503-7.
38. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, Deep Vein Thrombosis FSC. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation.* 2004;110(12):1605-11.
39. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1995;155(10):1031-7.
40. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand Suppl.* 1977;478:1-120.
41. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician.* 2006;74(11):1873-80.
42. Guijarro Escribano JF, Anton RF, Colmenarejo Rubio A, Saenz Cascos L, Sainz Gonzalez F, Alguacil Rodriguez R. Superior vena cava syndrome with central venous catheter for chemotherapy treated successfully with fibrinolysis. *Clin Transl Oncol.* 2007;9(3):198-200.

43. Baltayiannis N, Magoulas D, Anagnostopoulos D, Bolanos N, Sfyridis P, Georgiannakis E, et al. Percutaneous stent placement in malignant cases of superior vena cava syndrome. *J BUON*. 2005;10(3):377-80.
44. Urruticoechea A, Mesia R, Dominguez J, Falo C, Escalante E, Montes A, et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43(2):209-14.
45. Arfvidsson B, Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, Sato DT. Risk factors for venous thromboembolism following prolonged air travel. Coach class thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(2):391-400, ix.
46. Slipman CW, Lipetz JS, Jackson HB, Vresilovic EJ. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism as a complication of bed rest for low back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(1):127-9.
47. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet*. 2001;357(9254):441.
48. Hamoud S, Nitecky S, Engel A, Goldsher D, Hayek T. Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. *Am J Med Sci*. 2000;319(6):414-6.
49. Greenfield LJ, Proctor MC. The percutaneous greenfield filter: outcomes and practice patterns. *J Vasc Surg*. 2000;32(5):888-93.
50. Tsuji Y, Goto A, Hara I, Ataka K, Yamashita C, Okita Y, et al. Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: surgical strategy and prognosis. *J Vasc Surg*. 2001;33(4):789-96.
51. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J*. 1977;2(6081):223-5.
52. Tomasulo P. Searching Medscape <<http://www.medscape.com>>. *Med Ref Serv Q*. 2000;19(3):63-70.
53. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central

- catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9889):311-25.
54. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(9):963-8.
 55. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761-8.
 56. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(11):853-61.
 57. Chu C, Tokumaru S, Izumi K, Nakagawa K. Obesity increases risk of anticoagulation reversal failure with prothrombin complex concentrate in those with intracranial hemorrhage. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(1):62-6.
 58. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992;232(2):155-60.
 59. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood*. 1995;85(3):607-14.
 60. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of internal medicine*. 1992;232(2):155-60.
 61. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer*. 1991;67(2):541-5.
 62. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1992;11(3):237-48.

63. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(7):404-7.
64. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Annals of surgery*. 1988;208(2):227.
65. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest Journal*. 1995;108(4_Supplement):312S-34S.
66. Kakkar V, Howe C, Nicolaides A, Renney J, Clarke M. Deep vein thrombosis of the leg: is there a "high risk" group? *The American Journal of Surgery*. 1970;120(4):527-30.
67. Motykie G, Caprini J, Arcelus J, Zebala L. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *International Angiology*. 2000;19(1):47.
68. Motykie GD, Zebala LP, Caprini JA, Lee CE, Arcelus JI, Reyna J, et al. A guide to venous thromboembolism risk factor assessment. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2000;9(3):253-62.
69. Schafer A. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *The Lancet*. 1994;344(8939-8940):1739-42.
70. Meissner MH, Strandness D. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. *Vascular Surgery 5th ed Philadelphia: WB Saunders Company*. 2000:1920-37.
71. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, Yu TJ. Causes of venous thrombosis in fifty Chinese patients. *American journal of hematology*. 2000;63(2):74-8.
72. Vandenbroucke JP, Bloemenkamp K, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Incidence of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. Risk is particularly high with first use of oral contraceptives [letter]. *BMJ British medical journal*. 2000;320(7226):57.
73. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969;20(4):219-23.
74. McLACHLIN J, RICHARDS T, Paterson J. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Archives of Surgery*. 1962;85(5):738-44.

75. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(3):204-10.
76. Büller HR, Arina J, Hoes AW, Joore MA, Moons KG, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(4):229-35.
77. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;2010(363):2499-510.
78. Buller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. *Blood*. 2012;120(21):20-.
79. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
80. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2014:ciu296.
81. McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez JW, Mirzoyev SA, et al., editors. Incidence of lower-extremity cellulitis: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*; 2007: Elsevier.
82. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS, Gunnarsson GB, Ríkardsdóttir H, Kristjánsson M, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(10):1416-22.
83. Simonsen SE, Van Orman E, Hatch B, Jones S, Gren L, Hegmann K, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiology and infection*. 2006;134(02):293-9.

84. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(7):2359-67.
85. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, von Sonnenburg F, Loutan L, Schwartz E, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *International Journal of Infectious Diseases*. 2008;12(6):593-602.
86. Cieslak TJ, Rajnik M, Roscelli JD. Immunization against *Haemophilus influenzae* type B fails to prevent orbital and facial cellulitis: results of a 25-year study among military children. *Military medicine*. 2008;173(10):941-4.
87. Parada JP, Maslow JN. Clinical syndromes associated with adult pneumococcal cellulitis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2000;32(2):133-6.
88. Givner LB, Mason EO, Barson WJ, Tan TQ, Wald ER, Schutze GE, et al. Pneumococcal facial cellulitis in children. *Pediatrics*. 2000;106(5):e61-e.
89. Kokx NP, Comstock JA, Facklam RR. Streptococcal perianal disease in children. *Pediatrics*. 1987;80(5):659-63.
90. Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, Killian A, Peng MM. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2007;28(11):1290-8.
91. Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Archives of internal medicine*. 2008;168(14):1585-91.
92. Roujeau J-C, Sigurgeirsson B, Korting H-C, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology*. 2004;209(4):301-7.
93. Gabillot-Carre M, Roujeau J-C. Acute bacterial skin infections and cellulitis. *Current opinion in infectious diseases*. 2007;20(2):118-23.
94. Kroshinsky D, Grossman ME, Fox LP, editors. Approach to the patient with presumed cellulitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 2007: WB Saunders.

95. Lin J-N, Chang L-L, Lai C-H, Lin H-H, Chen Y-H. Clinical and molecular characteristics of invasive and noninvasive skin and soft tissue infections caused by group A Streptococcus. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(10):3632-7.
96. Miller LS, Cho JS. Immunity against Staphylococcus aureus cutaneous infections. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(8):505-18.
97. BADDOUR LM, BISNO AL. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery. *Annals of internal medicine*. 1982;97(4):493-6.
98. Baddour LM, Bisno AL. Non-group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis. Association with venous and lymphatic compromise. *The American journal of medicine*. 1985;79(2):155-9.
99. Kalliola S, Vuopio-Varkila J, Takala AK, Eskola J. Neonatal group B streptococcal disease in Finland: a ten-year nationwide study. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(9):806-10.
100. Chin P, Koh C, Wong K. Cutaneous tuberculosis mimicking cellulitis in an immunosuppressed patient. *Singapore medical journal*. 1999;40(1):44-5.
101. Elkayam O, Gat A, Lidgi M, Segal R, Yaron M, Caspi D. Atypical cutaneous findings in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(5):413-7.
102. Hsu P-Y, Yang Y-H, Hsiao C-H, Lee P-I, Chiang B-L. MYCOBACTERIUM KANSASII INFECTION. *J Formos Med Assoc*. 2002;101(8):581-4.
103. Bassetti S, Battagay M. Staphylococcus aureus infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. *Infection*. 2004;32(3):163-9.
104. Sierra JM, Sánchez F, Castro P, Salvadó M, De La Red G, Libois A, et al. Group A streptococcal infections in injection drug users in Barcelona, Spain: epidemiologic, clinical, and microbiologic analysis of 3 clusters of cases from 2000 to 2003. *Medicine*. 2006;85(3):139-46.
105. Horowitz Y, Sperber AD, Almog Y, editors. Gram-negative cellulitis complicating cirrhosis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2004: Elsevier.
106. Sebeny PJ, Riddle MS, Petersen K. Acinetobacter baumannii skin and soft-tissue infection associated with war trauma. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(4):444-9.

107. Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clinical infectious diseases*. 1996;23(5):1162-4.
108. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Kim KS, Arrieta A, Schlievert PM, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(2):146-50.
109. Waldhausen JH, Holterman MJ, Sawin RS. Surgical implications of necrotizing fasciitis in children with chickenpox. *Journal of pediatric surgery*. 1996;31(8):1138-41.
110. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 1998;339(8):520-32.
111. Barrett FF, McGehee Jr RF, Finland M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. *New England Journal of Medicine*. 1968;279(9):441-8.
112. Dakota N. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1566-8.
113. Furuya EY, Cook HA, Lee MH, Miller M, Larson E, Hyman S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevalence: how common is it? A methodological comparison of prevalence ascertainment. *Am J Infect Control*. 2007.;35(6):359-66.
114. Brook I. Microbiology and management of human and animal bite wound infections. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2003;30(1):25-39.
115. Noonburg GE. Management of extremity trauma and related infections occurring in the aquatic environment. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(4):243-53.
116. Dechet AM, Patricia AY, Koram N, Painter J. Nonfoodborne Vibrio infections: an important cause of morbidity and mortality in the United States, 1997–2006. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(7):970-6.
117. Busch BA, Ahern MT, Topinka M, Jenkins JJ, Weiser MA. Eschar with cellulitis as a clinical predictor in community-acquired methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus (MRSA) skin abscess. *The Journal of emergency medicine*. 2010;38(5):563-6.
118. Woo P, Lum P, Wong S, Cheng V, Yuen K. Cellulitis complicating lymphoedema. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2000;19(4):294-7.
 119. Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med*. 2004;350(9):904-12.
 120. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, Tomaszewski CA. The Effect of Soft-tissue Ultrasound on the Management of Cellulitis in the Emergency Department. *Academic emergency medicine*. 2006;13(4):384-8.
 121. Chao H-C, Lin S-J, Huang Y-C, Lin T-Y. Sonographic evaluation of cellulitis in children. *Journal of ultrasound in medicine*. 2000;19(11):743-9.
 122. Schmid MR, Kossmann T, Diewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1998;170(3):615-20.
 123. Stevenson A, Hider P, Than M. The utility of blood cultures in the management of non-facial cellulitis appears to be low. *The New Zealand Medical Journal (Online)*. 2005;118(1211).
 124. Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(9):1907-12.
 125. Zahar JR, Goveia J, Lesprit P, Brun-Buisson C. Severe soft tissue infections of the extremities in patients admitted to an intensive care unit. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(1):79-82.
 126. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *The Journal of emergency medicine*. 2010;39(2):261-5.
 127. Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *Journal of Infection*. 1991;22(1):37-40.
 128. Seaton RA, Bell E, Gourlay Y, Semple L. Nurse-led management of uncomplicated cellulitis in the community: evaluation of a protocol incorporating intravenous ceftriaxone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(5):764-7.

129. Lipsky BA. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24(S1):S66-S71.
130. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(8):547-54.
131. Bisno AL, Cockerill FR, Bermudez CT. The initial outpatient-physician encounter in group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(2):607-8.
132. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(1):100-7.
133. Marsh Jr W, Bishop JW, Darcy T. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Hematologic pathology*. 1986;1(2):117-23.
134. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American Journal of Clinical Pathology*. 1983;80(3):322-6.
135. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008;117(2):163-8.
136. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):141-6.
137. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277(1):103-8.
138. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-7.

139. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):515-23.
140. Douglas S, Adamson JW. The anemia of chronic disorders: studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood*. 1975;45(1):55-65.
141. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011-23.
142. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *The American journal of medicine*. 2005;118(11):1288. e11-. e19.
143. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;105(3):312-7.
144. Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Suzuki N, Matsuoka T, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *The FASEB journal*. 2005;19(14):2023-5.
145. Zöller B, Melander O, Svensson P, Engström G. Red cell distribution width for predicting cardiovascular disease: a literature review. *EMJ Cardiol*. 2014;2:61-70.
146. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *The Journal of emergency medicine*. 1991;9:71-4.
147. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *International journal of laboratory hematology*. 2009;31(3):277-97.
148. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(1):104-16.
149. Dormandy JA, Edelman JB. High blood viscosity: an aetiological factor in venous thrombosis. *British Journal of Surgery*. 1973;60(3):187-90.
150. Chabanel A, Horellou MH, Conard J, Samama MM. Red blood cell aggregability in patients with a history of leg vein thrombosis: influence of post-thrombotic treatment. *British journal of haematology*. 1994;88(1):174-9.

151. Alt E, Banyai S, Banyai M, Koppensteiner R. Blood rheology in deep venous thrombosis—relation to persistent and transient risk factors. *Thrombosis research*. 2002;107(3):101-7.
152. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Oxygen Transport to Tissue XXXIV*: Springer; 2013. p. 211-6.
153. Yu FT, Armstrong JK, Tripette J, Meiselman HJ, Cloutier G. A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011;9(3):481-8.
154. Nash GB, Watts T, Thornton C, Barigou M. Red cell aggregation as a factor influencing margination and adhesion of leukocytes and platelets. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2008;39(1–4):303-10.
155. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94(2):362-5.
156. Dogdu O, Koc F, Kalay N, Yarlioglues M, Elcik D, Karayakali M, et al. Assessment of red cell distribution width (RDW) in patients with coronary artery ectasia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(2):211-4.
157. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(4):842-7.
158. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):588-94.
159. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009:glp163.
160. Cay N, Unal O, Kartal MG, Ozdemir M, Tola M. Increased level of red blood cell distribution width is associated with deep venous thrombosis. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2013;24(7):727-31.

161. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, Orem A, Ozlu T. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(4):365-70.
162. Reiter M, Bucek RA, Koca N, Dirisamer A, Minar E. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2003;115(3-4):111-4.
163. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian heart journal*. 2012;64(4):380-7.
164. Hathcock JJ. Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(8):1729-37.
165. Xu Z, Li L, Shi D, Chen D, Dai J, Yao Y, et al. The level of red cell distribution width cannot identify deep vein thrombosis in patients undergoing total joint arthroplasty. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(3):298-301.
166. Lippi G, Buonocore R, Cervellin G. Value of red blood cell distribution width on emergency department admission in patients with venous thrombosis. *The American journal of cardiology*. 2016;117(4):670-5.