



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET



**Zoran N. Damnjanović**

**POVEZANOST KLIMATSKIH I TROMBOGENIH  
FAKTORA RIZIKA U PATOGENEZI TROMBOZE  
DUBOKIH VENA DONJIH EKSTREMITETA**

-doktorska disertacija-

Niš, 2020.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Zoran N. Damnjanović**

**THE CONNECTION OF THE CLIMATOLOGICAL  
AND THE THROMBOGENIC RISK FACTORS IN  
THE PATHOGENESIS OF THE LOWER  
EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS**

-doctoral thesis-

Niš, 2020.

Mentor: **Prof. dr Milan Jovanović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Naslov: Povezanost klimatskih i trombogenih faktora rizika u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta

Rezime:

Tromboza je kinetički proces u kome učestvuju činioci krvnog suda, hemodinamički činioci, ćelijski i hemijski sastojci krvi. U patogenezi tromboze dubokih vena (TDV) učestvuju genetski, trombogeni i spoljašni faktori, a tromb nastaje usled disbalansa prokoagulantnih, antikoagulantnih i fibrinolitičkih sistema. Uticaj klimatskih faktora, kao predisponirajućeg faktora u nastanku TDV, varira i neravnomerno je geografski raspoređen. Skoro polovina pacijenata sa TDV je opterećena jednim ili većim brojem faktora rizika, pri čemu je evidentna pozitivna korelacija između incidence venskog tromboembolizma i broja faktora rizika. Zato bi određivanje povezanosti klimatskih i trombogenih faktora rizika dodatno pojasnilo patogenezu TDV donjih ekstremiteta.

Ciljevi ovog ispitivanja bili su da se u grupi pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta odredi: povezanost godišnjih doba sa incidencom i lokacijom tromba; povezanost promena temperature i atmosferskog pritiska sa incidencom i lokacijom tromba; povezanost godišnjih doba i faktora rizika sa incidencom i lokacijom tromba; povezanost promene temperature, atmosferskog pritiska i faktora rizika sa incidencom i lokacijom tromba; postojanje cirkadijalnog ritama pojave tromboze dubokih vena nogu.

Studijom je obuhvaćeno 153 bolesnika sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta, lečenih u Klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra u Nišu, počev od januara 2013. do decembra 2014. godine. Analizirana je povezanost klimatskih faktora sa sledećim trombogenim faktorima rizika: srčana oboljenja, gojaznost, šećerna bolest, malignitet i prisustvo proširenih vena donjih ekstremiteta. Cirkadijalni ritam TDV donjih ekstremiteta utvrđivan je u odnosu na vreme pojave prvih simptoma TDV.

Istraživanje je potvrdilo međusobnu povezanost hronobioloških, klimatskih i trombogenih faktora sa demografskim karakteristikama pacijenata u patogenezi tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta. Poznavanje međusobne povezanosti klimatskih i trombogenih faktora rizika doprinosi dodatnom razjašnjenju patogeneze TDV, pruža mogućnost efikasnije prevencije nastanka TDV, kao i mogućnost bolje organizacije zdravstvene službe usled predvidljivosti kritičnih perioda tokom godine za porast rizika od nastanka TDV.

Naučna oblast: Medicinske nauke - hirurgija

Naučna disciplina: Vaskularna hirurgija

Ključne reči: Klimatski faktori, trombza dubokih vena, trombogeni faktori rizika, donji ekstremiteti, patogeneza

UDK: 616.14-002

CERIF klasifikacija: B600

Tip licence Kreativne zajednice CC BY-NC-ND

Doctoral Supervisor: **Prof. dr Milan Jovanović**, full professor, Faculty of Medicine, University of Niš

Title: The connection of the climatological and the thrombogenic risk factors in the pathogenesis of the lower extremity deep vein thrombosis

Abstract:

The thrombosis is a kinetic process with numerous factors: blood vessels, hemodynamic factors, cellular and chemical blood components. The genetic, thrombogenic, and external factors are important in the pathogenesis of deep vein thrombosis (DVT), while the thrombus gets formed due to the disbalance of procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic systems. The influence of the predisposing climatic elements varies geographically. Almost a half of the patients with DVT possesses one or more risk factors, while the positive correlation between the incidence of DVT and the number of risk factors is evident. That is why it is very important to be familiar with the connection of the climatic and thrombogenic risk factors, because that would further elaborate the pathogenesis of the lower extremity DVT.

This research's aims were to investigate the following problems in the group of patients with lower extremity DVT: the connection of the seasons with the incidence and location of the thrombus; the connection of the temperature and atmospheric pressure variation with the incidence and location of the thrombus; the connection of the seasons and risk factors with the incidence and location of the thrombus; the importance of the connection of the temperature and atmospheric pressure variations and risk factors, with the incidence and location of the thrombus; the existence of the lower limb DVT circadian rhythm.

The study included 153 patients with a diagnosed lower extremity DTV, which were being treated in the Vascular Surgery Clinic in Clinical Centre of Niš, Serbia, starting from January 2013, until December 2014. The connection between the climatic factors and heart failure, obesity, diabetes mellitus, malignancy and lower extremity varicose veins, was analyzed. The lower limb DTV circadian rhythm was defined in respect to the time of the first DTV symptom appearance.

The investigation has confirmed a correlation between the chronobiological, climatic and thrombogenic factors and the patients' demographic characteristics in the pathogenesis of the lower extremity DVT. Being familiar with the correlation of the climatic and thrombogenic risk factors gives additional clarification for the process of DVT pathogenesis, provides the possibility of preventing DVT more efficiently, as well as the possibility of having a better organized health service, due to being able to predict the year's critical periods of the increase of the DVT occurrence probability

Scientific Field: Medical sciences - surgery

Scientific Discipline: Vascular surgery

Key Words: Climatological factors, deep vein thrombosis, thrombogenic risk factors, lower extremity, pathogenesis

UDC: 616.14-002

CERIF Classification: B600

Creative Commons: CC BY-NC-ND

*Za izradu ove doktorske disertacije iskrenu zahvalnost dugujem:*

*Svom mentoru, **prof. dr Milanu Jovanoviću**, na kontinuiranoj i nesebičnoj pomoći tokom različitih faza moje profesionalne karijere, uloženom trudu, stručnim savetima, razumevanju i prijateljstvu. Hvala na prenetom znanju iz vaskularne hirurgije i svakodnevnoj podršci.*

*Svom učitelju, **prof. dr Draganu Miliću**, osobi pored koje sam zavoleo i učio flebologiju, za bezrezervnu profesionalnu i prijateljsku podršku. Hvala na ukazanom poverenju, pruženom znanju i savetima.*

*Potpukovniku **doc. dr Momiru Šarcu**, velikom čoveku i hirurgu, na stručnim savetima, prijateljstvu i neprocenjivoj pomoći.*

***Doc. dr Draganu Bogdanoviću**, za izuzetnu kolegijalnost i dugogodišnju uspešnu saradnju koja je rezultirala velikim brojem izuzetnih publikacija.*

*I na kraju, veliko hvala **mojoj porodici, Ivani i Savi**, na strpljenju, ljubavi, razumevanju, odricanju i bezgraničnoj podršci.*

*Rad posvećujem mojoj porodici*



## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. TEORETSKE OSNOVE ISTRAŽIVANJA</b> .....	3
2.1. EPIDEMIOLOGIJA TDV .....	3
2.2. PATOGENEZA TDV .....	4
2.2.1. <i>Virhovljeva trijada</i> .....	4
2.2.2. <i>Inflamacija i TDV</i> .....	5
2.2.3. <i>Evolutivni modaliteti formiranog tromba</i> .....	7
2.3. TROMBOGENI FAKTORI RIZIKA TDV .....	7
2.3.1. <i>Pol i životno doba</i> .....	7
2.3.2. <i>Rasa</i> .....	8
2.3.3. <i>Profesija</i> .....	8
2.3.4. <i>Varikoziteti</i> .....	9
2.3.5. <i>Srčana oboljenja, gojaznost i šećerna bolest</i> .....	9
2.3.6. <i>Malignitet</i> .....	11
2.3.7. <i>Ranija tromboza dubokih vena</i> .....	12
2.3.8. <i>Hirurške intervencije, anestezija i trauma</i> .....	13
2.3.9. <i>Moždani udar, oduzetost ekstremiteta i imobilizacija</i> .....	14
2.3.10. <i>Trudnoća, purperijum i upotreba oralnih kontraceptiva</i> .....	14
2.3.11. <i>Urođeni i stečeni hiperkoagulabilni poremećaji</i> .....	15
2.4. KLIMATSKI FAKTORI RIZIKA TDV .....	17
2.4.1. <i>Godišnja doba</i> .....	17
2.4.2. <i>Spoljašnja temperatura</i> .....	18
2.4.3. <i>Atmosferski pritisak</i> .....	18
2.4.4. <i>Zagađenost vazduha</i> .....	18
2.4.5. <i>Kišne padavine i vetrovi</i> .....	19
2.4.6. <i>Sunčevo zračenje</i> .....	19
2.5. KLINIČKA SLIKA TDV .....	19
2.6. DIJAGNOSTIKA TDV .....	21

<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE</b> .....	25
3.1. RADNA HIPOTEZA .....	25
3.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	25
<b>4. PACIJENTI I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	26
4.1. ISPITIVANA GRUPA PACIJENATA .....	26
4.1.1 <i>Laboratorijska ispitivanja</i> .....	27
4.1.2 <i>D-dimer test</i> .....	27
4.1.3 <i>Venski ultrazvuk</i> .....	27
4.2. METODOLOGIJA .....	27
4.2.1 <i>Praćenje pacijenata</i> .....	28
4.3. <i>Etički standardi istraživanja</i> .....	28
4.4. <i>Statistička obrada podataka</i> .....	29
<b>5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b> .....	30
5.1. CIRKADIJALNI ASPEKTI PATOGENEZE TDV DONJIH EKSTREMITETA .....	31
5.2. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA.....	33
5.3. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA IDIOPATSKOM TDV .....	39
5.4. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA PROŠIRENIM VENAMA .....	43
5.5. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA SRČANIM OBOLJENJIMA .....	47
5.6. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU .....	51
5.7. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA MALIGNITETOM.....	55

5.8. POVEZANOST GODIŠNJIH DOBA, SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA KOD GOJAZNIH PACIJENATA .....	58
<b>6. DISKUSIJA</b> .....	<b>63</b>
6.1. OPŠTE KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA TDV DONJIH EKSTREMITETA .....	63
6.2. HRONOBIOLOŠKI ASPEKTI PATOGENEZE TDV DONJIH EKSTREMITETA.....	66
6.3. POVEZANOST PROMENA SPOLJAŠNJE TEMPERATURE I ATMOSFERSKOG PRITISKA SA PATOGENEZOM TDV DONJIH EKSTREMITETA .....	73
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>79</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>80</b>

## Lista skraćenica

TDV	tromboza dubokih vena
PE	plućna embolija
VTE	venski tromboembolizam
TF	tkivni faktor
TNF $\alpha$	tumor nekrosis faktor $\alpha$
IL	interleukin
PSGL-1	P-selektin glikoprotein ligand-1
PMN	Polimorfonuklearni neutrofili
BMI	body mass index
TRISS	trauma injuru severity score
PTT	protrombinsko vreme
LA	lupusni antikoagulans
NPV	negativna prediktivna vrednost
HBI	hronična bubrežna insuficijencija
CRP	C reaktivni protein
OAT	oralna antikoagulantna terapija

## Lista tabela

<b>Tabela 1.</b> Velsov skor .....	22
<b>Tabela 2.</b> Karakteristike pacijenata sa TDV i klimatskih faktora.....	30
<b>Tabela 3.</b> Trombogeni faktori rizika pacijenata sa TDV .....	30
<b>Tabela 4.</b> Laboratorijski parametri pacijenata sa TDV.....	31
<b>Tabela 5.</b> Starost, pol pacijenata i lokalizacija TDV u odnosu na vreme nastupanja.....	32
<b>Tabela 6.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV u odnosu na godišnja doba.....	34
<b>Tabela 7.</b> Opšti biohemijski parametri kod pacijenata sa TDV u odnosu na godišnja doba .....	35
<b>Tabela 8.</b> Inflamatorni parametri kod pacijenata sa TDV u odnosu na godišnja doba...	35
<b>Tabela 9.</b> Hematološki parametri kod pacijenata sa TDV u odnosu na godišnja doba ..	36
<b>Tabela 10.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba.....	36
<b>Tabela 11.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba .....	37
<b>Tabela 12.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba.....	38
<b>Tabela 13.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba.....	39
<b>Tabela 14.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa idiopatskom TDV u odnosu na godišnja doba .....	40
<b>Tabela 15.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV .....	41
<b>Tabela 16.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV.....	41
<b>Tabela 17.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV .....	42
<b>Tabela 18.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV .....	42
<b>Tabela 19.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa proširenim venama u odnosu na godišnja doba .....	44

<b>Tabela 20.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama.....	44
<b>Tabela 21.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama.....	45
<b>Table 22.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama .....	46
<b>Table 23.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama.....	46
<b>Tabela 24.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa srčanim oboljenjima u odnosu na godišnja doba .....	48
<b>Tabela 25.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima.....	48
<b>Tabela 26.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima.....	49
<b>Tabela 27.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima .....	50
<b>Table 28.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima.....	50
<b>Tabela 29.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na godišnja doba.....	52
<b>Tabela 30.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom.....	52
<b>Tabela 31.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom .....	53
<b>Tabela 32.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom.....	54
<b>Tabela 33.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom .....	54
<b>Tabela 34.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa malignitetom u odnosu na godišnja doba.....	55
<b>Tabela 35.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom.....	56

<b>Tabela 36.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom .....	56
<b>Tabela 37.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom.....	57
<b>Tabela 38.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom .....	58
<b>Tabela 39.</b> Starost, pol i lokalizacija TDV kod gojaznih pacijenata u odnosu na godišnja doba .....	59
<b>Tabela 40.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata.....	60
<b>Tabela 41.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata .....	61
<b>Tabela 42.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata.....	61
<b>Tabela 43.</b> Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata .....	62

## Lista grafikona

<b>Grafikon 1.</b> Distribucija slučajeva TDV u odnosu na vreme nastupanja.....	32
<b>Grafikon 2.</b> Distribucija slučajeva TDV u odnosu na dane u nedelji.....	33
<b>Grafikon 3.</b> Učestalost TDV u odnosu na godišnja doba.....	33
<b>Grafikon 4.</b> Učestalost idiopatske TDV u odnosu na godišnja doba .....	40
<b>Grafikon 5.</b> Učestalost TDV kod pacijenata sa proširenim venama u odnosu na godišnja doba .....	43
<b>Grafikon 6.</b> Učestalost TDV kod pacijenata sa srčanim oboljenjima u odnosu na godišnja doba .....	47
<b>Grafikon 7.</b> Učestalost TDV kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na godišnja doba	51
<b>Grafikon 8.</b> Učestalost TDV kod pacijenata sa malignitetom u odnosu na godišnja doba .....	55
<b>Grafikon 9.</b> Učestalost TDV kod gojaznih pacijenata u odnosu na godišnja doba.....	59



## 1. UVOD

---

Pod spoljašnjom (životnom) sredinom podrazumeva se kompleks faktora koji deluju na živa bića na onom mestu na kome žive. Uticaji ovih faktora dolaze od žive i nežive prirode, u okolini koja okružuje biljke i životinje, pa se nazivaju spoljašnji ili ekološki faktori. Osnovne osobine ekoloških faktora su: kompleksno delovanje, neprekidna promenljivost u vremenu i prostoru i međusobna uslovljenost<sup>1-3</sup>.

Sve ekološke faktore možemo podeliti na: abiotičke, biotičke i uticaj čoveka kao poseban, antropogeni faktor. Abiotički faktori obuhvataju klimatske, edafske i orografske faktore. U klimatske faktore svrstavaju se: svetlost, temperatura, voda i vlažnost, vazduh, sunčevo zračenje i vazдушna kretanja, odnosno vetrovi. Svaki od pomenutih faktora može se teoretski posmatrati kao vrednost za sebe, ali su praktično deo neraskidive celine bio-geo sistema<sup>4,5</sup>.

Klimatski faktori su na kompleksan način povezani sa ljudskim zdravljem. Postoje direktni uticaji, kao što su efekti toplotnog stresa i ekstremnih vremenskih događaja, koji su uzrokovani neposrednim izlaganjem ljudi rizičnim meteorološkim uslovima. Indirektni uticaji kao što su bolesti posredovane vektorima, vodom, hranom, alergenima iz vazduha, podrazumjevaju posredno delovanje klimatskih faktora u životnoj sredini<sup>6</sup>.

Povezanost klimatskih faktora sa incidencom i mortalitetom pacijenata sa koronarnim<sup>7</sup>, cerebrovaskularnim<sup>8</sup> i hroničnim opstruktivnim bolestima<sup>9</sup> su dokazane. Uticaj godišnjeg doba, kao predisponirajućeg faktora u nastanku tromboze dubokih vena (TDV), varira i neravnomerno je geografski raspoređen<sup>10</sup>. Postoji individualna povezanost

faktora spoljašnje sredine kao što su temperatura, atmosferski pritisak, vlažnost vazduha i jačine strujanja vetrova<sup>1</sup>. Literaturni podaci takođe pokazuju kontradiktornost po pitanju uticaja ovih faktora na nastanak TDV<sup>10</sup>.

Kratkotrajno izlaganje hladnoći zdravih dobrovoljaca dovodi do hemokoncentracije sa povećanjem broja eritrocita i granulocita što može biti faktor za nastanak TDV<sup>11</sup>. Podaci eksperimentalnih istraživanja dokazali su takođe na zdravim dobrovoljcima da hladnoća dovodi do porasta nadražaja simpatičke nervne aktivnosti koja može dovesti do promene u funkciji trombocita<sup>12</sup>.

Trombogeni faktori rizika za nastanak TDV su: malignitet, odmaklo životno doba, trudnoća, gojaznost, imobilnost, paraplegija, stanja hiperkoagulabilnosti, ranije tromboze dubokih vena i plućne embolije, šećerna bolest, trauma (hirurška i nehirurška), korišćenje oralnih kontraceptiva i estrogena terapija, oboljenja srca, plasiranje centralnih venskih katetera, urođeni hiperkoagulabilni poremećaji, oboljenja jetre i bubrega, sepsa, sistemski lupus eritematodes i drugi<sup>13,14</sup>.

Skoro polovina pacijenata sa TDV je opterećena jednim ili većim brojem faktora rizika, pri čemu je evidentna pozitivna korelacija između incidence venskog tromboembolizma i broja faktora rizika. Kod osoba sa jednim faktorom rizika beleži se porast relativnog rizika nastanka TDV od 2 do 4 puta, dok kod osoba sa 3 ili više faktora dostiže porast i do 20 puta<sup>13,15</sup>. U slučaju prepoznatog faktora rizika govorimo o sekundarnim TDV, dok u suprotnom, stanje definišemo kao primarno ili idiopatsko.

Tromboza je kinetički proces u kome učestvuju činioci krvnog suda, hemodinamički činioci, ćelijski i hemijski sastojci krvi. U patogenezi TDV učestvuju genetski, trombogeni i spoljašni faktori, a tromboza nastaje usled disbalansa prokoagulantnih, antikoagulantnih i fibrinolitičkih sistema<sup>16</sup>. Zbog toga bi, poznavanje međusobne povezanosti klimatskih i trombogenih faktora rizika za nastanak TDV doprinelo dodatnom razjašnjenju patogeneze TDV, pružilo mogućnost efikasnije prevencije nastanka TDV, kao i mogućnost bolje organizacije zdravstvene službe usled predvidljivosti kritičnih perioda tokom godine za porast rizika od nastanka TDV.

## 2. TEORETSKE OSNOVE ISTRAŽIVANJA

---

### 2.1. Epidemiologija TDV

Precizno određivanje incidence TDV otežava činjenica da se 55-75% TDV javlja asimptomatski, bez kliničkih znakova oboljenja. Detekcija TDV zahteva primenu složenih dijagnostičkih procedura čija rutinska primena nije dostupna u većini zdravstvenih ustanova, već zahteva angažovanje specijalizovanih vaskularno-angioloških službi<sup>17,18</sup>.

Većina kliničkih ispitivanja i studija o učestalosti TDV bila je fokusirana na specifične grupe pacijenata sa dominacijom pojedinih faktora rizika. Iako su pomenuta istraživanja bila korisna u definisanju uticaja faktora rizika u TDV, takve studije davale su ograničene podatke o ukupnoj prevalenci TDV.

Prosečna godišnja stopa venskog tromboembolizma u belih Amerikanaca iznosi 117 slučajeva u populaciji od 100,000 osoba<sup>19</sup>. TDV se godišnje u Evropi javlja kod oko 50-160 ljudi u populaciji od 100,000, dok fatalna plućna embolija (PE) nastaje u oko 0,06% populacije. Venografski dokumentovane simptomatske TDV pokazuju incidencu od 1,6 slučaja na 1000 stanovnika<sup>20</sup>.

U SAD, se godišnje registruje oko 275,000 novih slučajeva venskog tromboembolizma (VTE)<sup>29-23</sup>, dok u Evropi taj broj iznosi 684,000<sup>24</sup>. Smatra se da je incidenca VTE kod Afroamerikanaca slična ili veća, dok je incidenca VTE kod Azijskih Amerikanaca manja<sup>21-23</sup>.

VTE je predominantno bolest starijeg životnog doba<sup>19,25,26</sup>. U odsustvu centralnog venskog katetera ili trombofilije, VTE je retka bolest pre adolescentnskog doba<sup>19,27</sup>. Kod osoba starijih od 15 godina incidenca TDV je 149 slučajeva u populaciji od 100,000 osoba<sup>19</sup>. Starenjem stopa incidence TDV eksponencijalno se povećava bez obzira na pol<sup>19,26</sup>. U generativnom periodu žena incidenca TDV je nešto manja kod muškaraca, iako je generalno TDV zasupljeniji kod muškaraca u odnosu 1,2:1<sup>19</sup>. Kod muškaraca starosti od 80 godina verovatnoća nastanka VTE procenjuje se na 10,7%<sup>28</sup>.

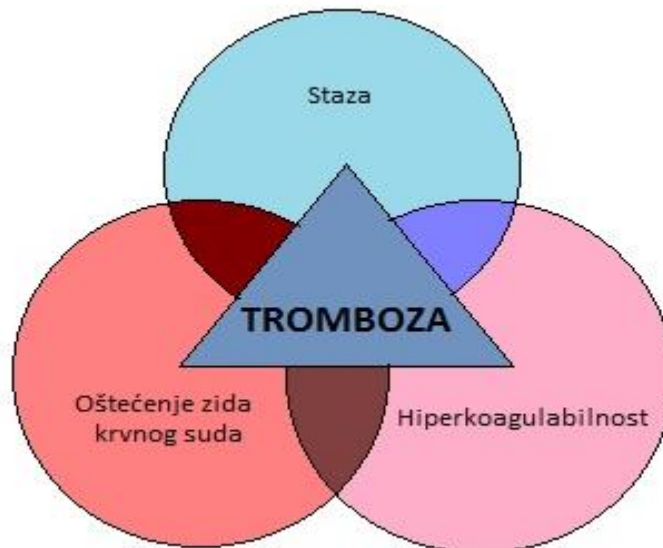
Obdukcione studije, koje se zasnivaju na ispitivanju vema starih i bolesnih pacijenata, pokazale su da je prevalenca TDV 35-52%<sup>29,30</sup>.

## 2.2. Patogeneza TDV

### 2.2.1. Virhovljeva trijada

Tromb je polučvrsta masa zaživotno formirana od komponenta krvi, koja nastaje u krvnoj struji srca ili krvnih sudova, a može prouzrokovati lokalni ili regionalni prekid protoka, kao i distalnu embolizaciju<sup>31</sup>.

Nemački patolog Ludvig Rudolf Karl Virchow definisao je još 1856. godine osnovne uzroke koji dovode do nastanka tromba. Ovaj model, poznat kao Virhovljeva trijada, ukazuje da tromboza nastaje interakcijom između lezije endotela, venskog zastoja i hiperkoagulabilnosti krvi (Slika 1.). Smatra se da je prisustvo samo jednog činioca nedovoljno za nastanak tromboze, već da je potrebno kumulativno dejstvo dva, ili sva tri faktora<sup>32</sup>.



Slika 1. Virhovljeva trijada

\*Preuzeto i adaptirano iz: Maksimović Ž. Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje. 1996.

Neoštećeni endotel krvnih sudova sintetise brojne supstance u vidu prostaglandina, trombomodulina, bradikinina, tkivnog plazminogen aktivatora, tkivne urokinaze, angiotenzina i glikozaminskih koenzima antitrombina, koje sprečavaju depoziciju tromba, kontrolišu lokalnu permeabilnost i imaju efekta na koagulaciju i fibrinolizu<sup>33</sup>. Najčešći uzroci lezije endotela su direktne venske traume, artroplastika kuka i plasiranje centralnih venskih katetera<sup>33,34</sup>. Oštećeni endotel krvnih sudova poseduje trombogeni potencijal povećanjem ekspozicije bazalne membrane i endotelijalne

propustljivosti, neadekvatnom produkcijom von Willebrandov-og faktora i fibronektina, uz povećanu adheziju leukocita<sup>32,34</sup>.

Hiperkoagulabilnost, kao bitan faktor trombogeneze, javlja se u uslovima poremećene homeostatske ravnoteže između procesa fibrinolize i koagulacije. Povećana koagulabilnost prisutna je kod trombocitopatija, urođenih i stečenih koagulopatija, inhibicije sistema fibrinolize, raznih hematoloških oboljenja (leukoze, prave policitemije, hiperhromne anemije i dr.), dijabetičara, dislipidemije, traume, pušača, konzumiranja oralnih kontraceptiva i u uslovima stresa<sup>32,33,35</sup>.

Venski zastoj javlja se kod imobilizacije, plegije, prolongiranog pasivnog stajanja, intraoperativnog i postoperativnog mirovanja i smanjene srčane funkcije. U uslovima usporenog krvotoka, pokreće se kaskada koagulacije, agregacija trombocita i formiranje fibrina. U uslovima staze se, takođe, prekida laminarni tok krvi, što omogućava trombocitima direktan kontakt sa vaskularnim endotelom. Hipoksija, koja predstavlja prateću komplikaciju venske staze, može dovesti do oštećenja endotela, koji pokreće sopstvene trombogene mehanizme<sup>32,36</sup>.

Značaj staze, kao činioca trombogeneze, potvrđen je brojnim studijama. Rezultati tih studija pokazuju da tromboza najčešće započinje u kruralnim venskim sinusima, gde je upravo najizraženije postojanje staze i turbulentnog protoka krvi<sup>32,33,36</sup>.

### **2.2.2. *Inflamacija i TDV***

U novije vreme Virhovljev model dopunjen je saznanjima genetike i molekularne biologije. Stewart i saradnici su 1974. godine učinili značajan napredak Virhovljevog modela, kada su svojim istraživanjima dokazali povezanosti tromboze i vaskularne inflamacije<sup>37</sup>. Stewartova originalna hipoteza zasniva se teoriji da aktivirani leukociti i trombociti predstavljaju inicijalne faktore u nastanku tromboze.

Prisustvo leukocita u oštećenom venskom endotelu, eksperimentalno izazvane TDV kod pasa, dokazano je elektronskom mikroskopijom<sup>38</sup>. Kod ljudi, veća oštećenja endotela na mestu stvaranja tromba nisu pronađena. Aktivaciji leukocita i trombocita, predhodi lokalizacija ovih ćelija u područje oštećenog venskog endotela, nakon čega se pokreće proces stvaranja tromba. Napredak u molekularnoj biologiji omogućio je preciznije saznanje o povezanosti između inflamatornih medijatora i puteva sa koagulacionom kaskadom. U inflamatorne medijatore zapaljenja koji učestvuju u procesu formiranja tromba spadaju: proinflamatorni citokini, kao što su tkivni faktor (TF) i TNF $\alpha$ ,

citokini oslobođeni lokalno na mestu povrede, kao što su interleukin (IL) 6 i IL-8, faktori lokalizovani na rastućem trombu, kao što je trombin<sup>39,40</sup>.

Na površini endotelijalnih ćelija, leukocita i trombocita nalazi se selektini, transmembranski glikoproteini, koji imaju najvažniju ulogu u inflamaciji i adheziji trombocita i leukocita na mestu lezije endotela<sup>41</sup>. Postoje tri vrste selektina: E-selektin, L-selektin i P-selektin. P-selektin, koji svoju funkciju ostvaruje preko receptora P-selektin glikoprotein liganda-1 (PSGL-1), ima najznačajniju ulogu u procesu trombogeneze<sup>42,43</sup>. Porast P-selektina ukazuje na postojanje tromboze i ateroskleroze, a ujedno predstavlja prognostički faktor za bolesti kao što su infarkt miokarda i moždani udar<sup>44</sup>.

Cirkulišući TF, u vidu mikročestica oslobođenih iz aktiviranih leukocita, nakuplja se u zoni venske staze, kao što su venske valvule. TF dovodi do ekspresije PSGL-1 trombocita i endotelnih ćelija, što može biti razlog produkcije trombina i formiranja tromba<sup>45</sup>. Ovo dejstvo leukocitnih mikročestica i dalje nije dovoljno jasno, s obzirom da eksperimentalni unos koštane srži, za koju se zna da smanjuje ekspresiju TF, ne dovodi do inhibicije stvaranja tromba. Smatra se da je zid krvnog suda najveći izvor TF koji učestvuje u trombogenezi te aktivacija endotela može biti od glavnog značaja u inflamaciji koja dovodi do tromboze<sup>46</sup>.

Polimorfonuklearni neutrofilni (PMN) pronadjeni su u velikim količinama u ranom stadijumu TDV<sup>47</sup>. Adhezija PMN za endotel inicirana je reakcijom između integrina i njegovog endotelijalnog ligand interćelijskog adhezionog molekula-1<sup>48</sup>. Uloga PMN u patogenezi TDV je kompleksna. Pojedini literaturni podaci ističu značaj PMN u inicijalnoj fazi nastanka tromba<sup>49</sup>, dok neka istraživanja ukazuju da je uloga PMN-a u lizi i formiranju tromba. Ova kontradiktornost tumači se različitim receptorskom ekspresivnošću PMN<sup>50</sup>, ali i ulozi faktora sredine koji utiču na ekspresivnost receptora PMN.

Doprinos eritrocita u inflamatornoj patogenezi TDV nije u potpunosti razjašnjen i pored poznate činjenice o prisustvu velikih količina ovih krvnih ćelija u ranoj fazi TDV<sup>51</sup>. Citoplazma eritrocita bogata je gvožđem, koje zbog svojih oksidativnih efekata može biti visoko inflamatornog dejstva na endotel, ukoliko se oslobodi u cirkulaciju. Hipotetički, smatra se da u slučaju formiranja tromba oksidativni radikali, produkovani od strane leukocita i endotela krvnog suda, dovode do oksidacije hemoglobina iz eritrocita i formiranja methemoglobina. Methemoglobin sadrži Fe<sup>3+</sup> jone koji mogu imati inflamatorno dejstvo na endotel<sup>52</sup>.

### 2.2.3. Evolutivni modaliteti formiranog tromba

Formiran tromb može propagirati i okludirati neku od većih magistralnih vena. Tromb se može i fragmentovati ili u celini odlubiti od zida uzrokujući tromboembolizaciju. Aktivacijom sistema fibrinolize, može doći do kompletne ili parcijalne lize tromba, tj. potpune ili parcijalne rekanalizacije. Najzad, tromb se može i organizovati<sup>31</sup>.

## 2.3. Trombogeni faktori rizika TDV

Trombogeni faktori rizika u nastanku TDV su brojni, a njihov značaj i udeo u etiopatogenezi je dosta precizno opisan. U trombogene faktore rizika spadaju: životno doba, rasa, profesija, tip i dužina hirurške operacije, tip primarne anestezije, opšta i lokalna trauma, imobilizacija, mirovanje, oduzetost ekstremiteta, trudnoća i purperijum, ranija tromboza dubokih vena, varikoziteti, srčana oboljenja, primena kontraceptiva, malignitet, gojaznost, primena koncentrovanih i fleboiritirajućih lekova intravenskim putem, arterijska ishemija, vaskulitis, kongenitalna venska oboljenja i poremećaji, primena hemostatskih agenasa, urođeni hiperkoagulabilni poremećaji, klimatski i sezonski uticaji. Svi ovi faktori razvrstani su u faktore visokog, umerenog i niskog rizika<sup>31,53-55</sup>.

Kod pacijenta sa flebografski utvrđenom TDV najčešće se nailazi na prisustvo sledećih faktora rizika: hronična oboljenja (63%), hirurške operacije (28%), raniji tromboembolizam (27%), pušenje (25%), malignitet (25%), prelomi kostiju donjih ekstremiteta (10%) i infekcije (9%). O manje značajnih je uticaj hereditarnih činilaca (6%), alkoholizama (5%) i ranog maligniteta (5%). TDV se javlja u 2% bolesnika kod kojih nije dokazano prisustvo faktora rizika<sup>31</sup>.

### 2.3.1. Pol i životno doba

Iako upotreba oralnih kontraceptiva povećava incidencu TDV kod žena, literaturni podaci ne ukazuju na bitniju polnu razliku u učestalosti TDV<sup>55</sup>. Anderson i sar.<sup>30</sup> nisu našli razliku u pojavi TDV između polova, dok su Silverstein i sar.<sup>19</sup> dokazali nešto veću učestalost kod mladih žena i starijih muškaraca. Istraživanje Cushman-a i sar.<sup>56</sup> pokazalo je postojanje dva puta veće incidence TDV kod muškaraca nego kod žena nakon 75.

godine života, dok je istraživanje Kniffin-a i sar.<sup>57</sup> pokazalo da nakon 65. godine života žene imaju relativno veći rizik za nastanak TDV i manji rizik za nastanak PE. Nordstrom i sar.<sup>20</sup> u svom istraživanju nisu pronašli statistički značajnu razliku u učestalosti TDV između polova.

Incidenca TDV eksponencionalno raste sa starošću pacijenta i kreće se od 5 slučajeva na 100,000 stanovnika kod osoba mlađih od 15 godina, do 450-600 slučajeva na 100,000 stanovnika kod osoba starijih od 80 godina<sup>19,30</sup>. Literaturni podaci konstatuju da za svakih 10 godina starenja postoji porast incidence TDV za 1,9%. Starenje dovodi do gubitka elastičnosti solealnih vena, njihove dilatacije i tortuoziteta, što doprinosi pojačanoj stazi. Tokom starenja dolazi i do redukcije mišićne mase venske pumpe, pri čemu se dodatno povećava venska staza<sup>13,14</sup>.

### 2.3.2 Rasa

Incidenca TDV je geografski zavisna iz razloga koji do sada još uvek nisu u potpunosti poznati. Incidenca idiopatske TDV kod osoba starijih od 18 godina je 23 slučajeva na 100,000 stanovnika kod belaca, 29 slučajeva na 100,000 kod Afroamerikanaca, 14 slučajeva na 100,000 među Latinoamerikancima i 6 slučajeva na 100,000 u Azijskim Amerikancima<sup>21</sup>. Sa demografske tačke gledišta Azijati i Latinoamerikanci imaju 2,5-4 puta manji rizik za nastanak TDV od belaca i crnaca.

Povećana incidenca TDV kod belaca obijašnjava se činjenicom da je mutacija Leidenovog faktora i prothrombina 20210A češća u ovoj rasi<sup>58</sup>. Činjenica da je Leidenova mutacija ređa kod crnaca, a rizik od nastanka tromboze veći nego kod belaca, obijašnjava se postojanjem neidentifikovanih genetskih faktora<sup>59,60</sup>. Ovi genetski faktori smatraju se odgovornim za povećanu ekspresije trombogenih faktora (VIII faktor koagulacije, von Willebrand-ov faktor i D-dimer) kod crnaca<sup>61</sup>.

### 2.3.3. Profesija

Profesije koje zahtevaju statičko, pasivno opterećenje i dugotrajno stajanje predstavljaju faktore rizika za nastanak TDV<sup>31</sup>. Istraživanje Hitosugia i sar.<sup>62</sup> pokazalo je da kod zdravih dobrovoljaca dugotrajno sedenje povećava viskoznost krvi u magistralnim venama donjih ekstremiteta, kao i lokalnu sklonost ka trombozi. Istraživanje Moyses i sar.<sup>63</sup> takođe pokazuje da viščasovno sedenje uzrokuje hemokoncentraciju i povećava broja leukocita u venskoj krvi donjih ekstremiteta.



#### 2.3.4. Varikoziteti

Literaturni podaci o učešću proširenih vena kao faktora rizika u patogenezi TDV su neusaglašeni. Proširene vene često se sagledavaju kao marker prethodne TDV ili postojanja venske staze<sup>64</sup>. Većina istraživanja svrstala su varikozitete kao rizik faktor u nastanku TDV važan nakon operativnog lečenja, moždanih i srčanih udara<sup>64,65</sup>. U istraživanju Vessey i sar. proširene vene nisu svrstane kao nezavistan faktor rizika u nastanku TDV kod mladih žena<sup>66</sup>. Istraživanje Cogoa i sar.<sup>67</sup> proširene vene ne svrstava u rizik faktor za nastanak TDV, dok studija Ogera i sar.<sup>68</sup> pokazuje da su proširene vene nezavistan faktor rizika u nastanku TDV kod žena i pacijenata starijih od 65 godina. Heit i sar.<sup>69</sup> dokazali su da je uticaj proširenih vena u nastanku TDV zavistan od starosti.

#### 2.3.5. Srčana oboljenja, gojaznost i šećerna bolest

Nakon rezultata sprovedenog istraživanja 2006. godine, o povezanosti ateroskleroze sa TDV, Angelli i Becattini su smatrali da arterijska i venska tromboza predstavljaju različite oblike iste bolesti<sup>70</sup>. Nedavna metaanaliza, zasnovana na prospektivnim studijama, pokazala je povezanost između TDV sa kardiovaskularnim rifaktorima rizika kao što su gojaznost, hipertenzija, šećerna bolest i niske vrednosti HDL holesterola<sup>71</sup>.

Međutim prospektivne studije o povezanosti tradicionalnih faktora rizika sa TDV pokazale su različite rezultate. Nurses' Health studija<sup>72</sup> pokazala je da kod žena starosti 30-55 godina, gojaznost i hipertenzija predstavljaju faktore rizika za nastanak TDV, dok dijabetes i povećani nivo holesterola nisu od značaja. U Physicians' Health<sup>73</sup> studiji dokazano je da indeks telesne mase (eng. body mass index, BMI) predstavlja kardiovaskularni rizik faktor za nastanak TDV, dok su Hansson i sar. potvrdili da je pušenje i abdominalni tip gojaznosti od značaja za nastanak TDV<sup>74</sup>. U LITE studiji<sup>75</sup>, gojaznost i dijabetes pokazali su povezanost sa TDV, dok pušenje, hipertenzija i dislipidemija nisu bili značajno povezani sa TDV. U Copenhagen City Heart studiji dokazano je da totalni holesterol, HDL holesterol, šećerna bolest i pušenje predstavljaju nezavisne faktore u nastanku TDV<sup>76</sup>. Može se smatrati da različitost podataka u ovim

studijama postoji zbog različitih dizajna i načina prezentovanja podataka studija, kao i različitih struktura ispitanika.

Literaturni podaci potvrđuju da oboljenja srca predstavljaju trombogene faktore rizika ukoliko povećavaju vensku kongestiju, snižavaju kardijalni „output“, ili dovode do imobilnosti pacijenta. Učestalost venskog tromboembolizma, srčanih bolesnika starijih od 30 godina, 3,5 puta je veća u odnosu na kardiološki zdravu populaciju. Opasnost od tromboembolijskih komplikacija raste proporcionalno težini srčane bolesti<sup>13,14,77</sup>.

Podaci o povezanosti gojaznosti sa patogenezi TDV nisu unificirani. Sprovedena istraživanja koja potvrđuju povezanost gojaznosti sa TDV kritikovana su zbog nedovoljne izolovanost gojaznosti kao faktora rizika od ostalih faktora<sup>78</sup>. Potvrđeno je da je visok procenat pacijenata sa TDV gojazan<sup>79</sup>, ali je značaj ove činjenice umanjen zbog visokog procenta gojaznosti u opštoj populaciji<sup>80</sup>. Pojedina istraživanja pokazala su da je uticaj gojaznosti u patogenezi TDV važan kod žena, dok kod muškaraca ova značajnost nije ubedljiva<sup>72,81,82</sup>. Studija Abdollahia i sar. pokazala je sličnu incidencu TDV kod gojaznih i negojaznih pacijenata, dok rezultati Olmsted County i Minnesota case-control studija nisu našli povezanost BMI i incidence TDV<sup>69,78</sup>.

Nasuprot ovim istraživanjima podaci National Hospital Discharge studije, koja obuhvata veliku seriju analiziranih pacijenata, pokazuju ubedljiv dokaz o povezanost gojaznosti sa TDV<sup>83</sup>. Dokaz o povezanosti gojaznosti sa TDV u mlađem životnom dobu predstavlja značajan dokaz, obzirom da ova grupa ima manji broj rizik faktora pa se konkretan uticaj gojaznosti može preciznije analizirati<sup>74</sup>.

Poremećaji hemostaze u gojaznih manifestuje se u vidu porasta aktivnosti plazminogen aktivator inhibitora, trombocita, fibrinogena, faktora VII, faktora VIII i von Willebrandovog faktora<sup>82,84</sup>. Fibrinogen, faktor VIIc i plazminogen aktivator inhibitori koreliraju sa vrednostima BMI<sup>85</sup>.

Literaturni podaci o povezanosti šećerne bolesti i patogeneze TDV su kontradiktorni. Iako veliki broj studija pokazuje da dijabetes predstavlja značajan rizik faktor u nastanku TDV<sup>71,108,86,87</sup>, postoje i one koje ovu povezanost ne pronalaze<sup>72,88</sup>. Pojedini autori smatraju da ova povezanost postoji iz razloga što bolesnici sa šećernom bolešću češće bivaju hospitalizovani zbog većih operacija i akutnih oboljenja koja sama po sebi povećavaju rizik od nastanka TDV<sup>69,78,89</sup>. Incidenca TDV podjednako je zastupljena kod šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2<sup>86</sup>.

### 2.3.6. Malignitet

Faktori koji utiču na patogenezu TDV kod pacijenata sa malignitetom su: lokalizacija, stadijum i histološki tip maligniteta, vreme nakon postavljanja dijagnoze, upotreba hemoterapije, hirurško lečenje maligniteta, postavljanje centralnog venskog katetera, broj leukocita i trombocita i aktivnost tkivnog faktora<sup>90</sup>.

Malignitet predstavlja važan predisponirajući faktor za razvoj TDV<sup>69,91</sup>. Dokazano je da se kod svakog četvrtog ili petog pacijenta sa TDV, u momentu dijagnoze ili tokom narednih meseci i godina, može detektovati neko maligno oboljenje<sup>92</sup>. VTE komplikuje klinički tok i povećava mortalitet kod pacijenata sa malignim oboljenjem<sup>93</sup>.

Istraživanja koja su se bavila povezanošću lokalizacije maligniteta i TDV pokazala su da je incidence TDV najveća kod pankreasne, želudačne, moždane, bubrežne, uterusne, plućne i ovarijalne lokalizacije<sup>94-96</sup>. Retrospektivne studije pokazale su da je najveća incidence TDV kod pacijenata sa karcinomom pankreasa, a potom slede karcinomi želuca<sup>135</sup>. Pacijenti sa testikularnim i plućnim malignitetima koji su metastazirali u jetri i mozgu pokazuju veću učestalost TDV u odnosu na pacijente sa drugom vrstom metastaza<sup>97,98</sup>.

Povećani rizik od nastanka TDV prisutan je kod pacijenata odmaklog stadijuma maligniteta. Maligniteti sa metastazama predstavljaju izraženije rizik faktore za nastanak TDV od lokalizovanih formi<sup>99</sup>. Spovedene studije kod pacijenata sa ovarijalnim, kolorektalnim, pankreatičnim i plućnim karcinoma pokazale su povezanost stadijuma bolesti i incidence TDV<sup>95,100-104</sup>.

Histološki tip plućnih karcinoma ima uticaj na učestalost TDV. Kod grudnih i kolorektalnih karcinoma ova povezanost ne postoji, mada postoji povezanost sa tipom karcinoma i mortalitetom uzrokovanim venskim tromboembolizmom<sup>101,103</sup>.

Istraživanja su pokazala da je nastanak TDV najčešći u neposrednom period nakon postavljanja dijagnoze maligniteta. Rezultati California Cancer Registry studije pokazali su značajno veću incidencu TDV u toku prve godine nakon postavljanja dijagnoze maligniteta u odnosu na sledeću godinu<sup>105</sup>. Učestalost TDV kod pacijenata sa karcinomima debelog creva bila je statistički značajno veća u prvih 6 meseci nakon postavljanja dijagnoze u odnosu na narednih 6 meseci<sup>103</sup>.

Hemoterapija je značajan faktor nastanka TDV kod pacijenata sa malignitetom. Veliki broj istraživanja dokazao je daleko veću učestalost TDV kod pacijenata sa

malignitetom koji su na režimu hemoterapije u odnosu na pacijente sa malignitetom gde se ovaj vid terapije ne primenjuje<sup>69,97</sup>.

Hirurško lečenje je dobro poznat faktor za nastanak TDV i kod pacijenata bez maligniteta. Incidenca TDV u pacijenata sa malignitetom koji se podvrgavaju hirurškom lečenju veća je za oko 20% u odnosu na pacijente sa malignitetom koji nisu hirurški lečeni<sup>106</sup>.

Postavljanje centralnih venskih katetera, kao samostalni faktor rizika, dodatno pojačava incidencu TDV kod pacijenata sa malignitetom kod kojih je njihovo plasiranje indikovano. Kako je plasiranje centralnih venskih katetera često neophodno kod pacijenata na hemioterapiji, teško je razdvojiti zaseban uticaj centralnih venskih katetera i hemoterapije<sup>107,108</sup>.

Broj trombocita, leukocita i aktivnost tkivnog faktora smatraju se faktorima koji povećavaju trombogeni potencijal kod pacijenata sa malignom bolešću<sup>108,109</sup>. Postoje literarni podaci koji pokazuju porast ovih ćelija i faktora kod pacijenata sa karcinomom pankreasa<sup>110</sup>. Mijeloproliferativne bolesti i limfomi, kod kojih su ovi poremećaji takođe izraženi, karakterišu se izrazito povećanom incidencom TDV<sup>111</sup>.

### **2.3.7. Ranija tromboza dubokih vena**

Podaci histoloških studija pokazuju da je sveža flebotromboza često povezana sa fibroznim tragovima prethodnog tromba u istoj ili susednoj veni. Rizik od rekurentnog tromboembolizma je znatno veći u osoba sa idiopatskom TDV, pri čemu bitnu ulogu u nastajanju ovih poremećaja ima primarna hiperkoagulabilnost<sup>112</sup>.

Cushman i sar.<sup>56</sup> dokazali su da je incidenca ponovljenih TDV, godinu dana nakon primarnog događaja, ukupno 7.7%, kod predhodnih idiopatskih TDV 7,8%, a kod pacijenata sa malignitetom 14%. Rezultati sprovedenog istraživanja Prandonia i sar.<sup>113</sup> pokazali su da incidence rekurentnih TDV nakon 6 meseci iznosi 8,6%, a nakon 8 godina 30,3%. Hansson i sar.<sup>114</sup> prijavili su stopu ponovljenog TDV od 7% u prvih godinu dana i 22% u prvih 5 godina.

Kod pacijenata koji se podvrgavaju operativnom lečenju, a predhodno su bolovali od TDV, učestalost flebotromboze varira od 60 do 70%, a ovakvi pacijenti i do 3 puta češće doživljavaju tromboembolijske komplikacije<sup>115,116</sup>.

### 2.3.8. Hirurške intervencije, anestezija i trauma

Hirurška trauma je značajno povezana sa patogeneom TDV. Trombogeni faktori koji povećavaju rizik nastanka TDV prilikom operativnog pacijenta su: starost, proširene vene, ranije TDV, gojaznost, malignitet i upotreba oralnih kontraceptiva. Operativni faktori koji utiču na učestalost TDV su: tip procedure, trajanje operacije, opseg hirurške traume i dužina postoperativne imobilizacije<sup>117</sup>.

Incidenca TDV kod pacijenata koji se podvrgavaju abdominalnim hirurškim zahvatima, iznosi 20-30%, dok je kod urgentnih hirurških pacijenata pomenuti stepen rizika 8-35%. Kod elektivnih operacija, najveći fizik nastanka TDV postoji kod ortopedski zahvata na kolenu (60-75%) i kuku (oko 50%), a zatim slede grudne (oko 30%), neurohirurške (25-40%) i vaskularne (10-20%) operacije<sup>117,118-120</sup>.

Na osnovu procenjenog rizika od tromboembolijskih komplikacija postoje 3 kategorije rizika hirurških pacijenata. U kategoriju niskorizičnih pacijenata spadaju osobe bez faktora rizika, mlađe od 40 godina, koje se podvrgavaju nekomplikovanim zahvatima iz oblasti abdominalne i grudne hirurgije. U ovu kategoriju spadaju i osobe starije od 40 godina, bez drugih faktora rizika, koje se podvrgavaju manjim elektivnim zahvatima iz istih oblasti hirurgije, u trajanju ispod 30 min. U grupu pacijenata umerenog rizika spadaju stariji od 40 godina, eksponirani abdominalnim i torakalnim operacijama u trajanju od preko 30 min, kao i operativno lečene žena mlađih od 40 godina, ukoliko koriste oralne kontraceptive. Grupu visokorizičnih pacijenata čine stariji od 40 godina, sa skorašnjom anamnezom TDV ili PE, koji se podvrgavaju opštim i urološkim operacijama. U ovu kategoriju se ubrajaju i pacijenti sa ekstenzivnim operacijama u karlici ili abdomenu, kao i velike ortopedske operacije (kuk, koleno)<sup>31</sup>.

U hirurških pacijenata su prisutne sve komponente Virchow-ljeve trijade (perioperativna i postoperativna imobilizacija, tranzitorne promene u koagulaciji i fibrinolizi i mogućnost povrede magistralnih vena)<sup>121</sup>. Imobilizacija doprinosi usporenom venskom protoku, dok se stanje tranzitorne hiperkoagulabilnosti objašnjava oslobađanjem tkivnog faktora, što se može zaključiti na osnovu porasta markera trombinske aktivacije ubrzo nakon početka procedure. Polovina postoperativnih TDV započinje genezu u operacionoj sali, a preostali slučajevi tokom narednih 3-5 dana<sup>122</sup>.

Incidenca TDV kod traumatizovanih pacijenata na osnovu flebografskih studija dostiže oko 58%, dok autopsijske studije pokazuju da učestalost TDV varira i do 65%<sup>123</sup>. TDV kod traume nastaje usled: oslobađanja tkivnog tromboplastina, aktivacije

koagulacije traumom, potrošnje inhibitora koagulacije i fibrinolitičkih komponenti, postojanja venske staze usled imobilnosti i lezije venskog endotela<sup>122</sup>.

Kod traumatizovanih pacijenata rizik od nastanka TDV predstavlja trajanje hospitalizacije preko 7 dana, Trauma Injuru Severity Score (TRISS) 85 ili manji, fraktura karlice, povreda velikih vena, angažovanje femoralne venske linije, dugotrajna imobilizacija i produženo PTT<sup>121,122</sup>.

### ***2.3.9. Moždani udar, oduzetost ekstremiteta i imobilizacija***

Kod pacijenata sa moždanim udarom postoji povećani rizik od nastanka TDV zbog postojeće paralize ekstremiteta, prolongiranog ležanja u krevetu i porasta protrombocitnih aktivnost. Skaf i sar.<sup>124</sup> dokazali su da kod 1,17% pacijenata sa ishemičnim moždanim udarom i 1,93% pacijenata sa hemoragičnim moždanim udarom dolazi do nastanka TDV.

Istraživanja pokazuju da kod pacijenata sa povredom kičmene moždine dolazi do prekida slanja neuroloških impulsa u krvne sudove, usled čega dolazi do metaboličkih promena i povećane sklonosti ka nastanku TDV<sup>125</sup>.

Imobilnost kao zaseban faktor rizika trombogeneze, prisutna je kod kod gojaznih, traumatizovanih, hospitalizovanih ili operisanih pacijenata. Imobilnost inaktivira potkolenu mišićnu pumpu, dovodeći do staze u venskim sinisima potkolenice i pokretanja mehanizama trombogeneze. Incidenca TDV pozitivno korelira sa trajanjem imobilnosti, uz značajan porast nakon dvonedeljnog trajanja nepokretnosti<sup>126</sup>.

### ***2.3.10. Trudnoća, puerperijum i upotreba oralnih kontraceptiva***

Literaturni podaci pokazuju da TDV nastaje kod 0,1-0,7% trudnoća, dok se u 4-15% trudnoća dešavaju komplikacije zbog rekurentnog tromboembolizma. Istraživanja pokazuju da se kod trudnica TDV javlja višestruko češće nego kod žena koje nisu trudne<sup>127</sup>. TDV je češća kod crkinja, koje su trudne, nego kod belkinja. Starost ima uticaj, sobzirom da se TDV češće javlja od 35. do 44. godine nego kod mlađih trudnica<sup>128</sup>.

Patofiziološki mehanizam nastanka TDV kod trudnica može se objasniti postojećim hiperkoagulabilnim stanjem koje je posledica povećane koncentracije I, II, VII, VIII, IX i X faktora koagulacije, uz smanjenu koncentraciju antitrombina i proteina S. Takođe, moguća je inhibicija sistema aktivacije plazminogena povećanom placentalnom produkcijom inhibitora aktivatora plazminogena ili inhibicijom aktivatora plazminogena na nivou endotelne ćelije<sup>129</sup>. Tokom prvog trimestra dokazano je usporenja

protoka krvi kroz magistralne vene donjih ekstremiteta koje, uz povećanje ukupnog volumena cirkulišuće krvi za 20-25%, deluje trombogeno<sup>130</sup>.

Deficit antikoagulantnih faktora, fibrinolize ili lupus antikoagulantna sreće se kod svake pete trudnice obolele od TDV, dok se rezistencija na aktivisan protein C kao i Leiden-ova mutacija faktora V može pronaći kod svake druge. Slabljenje fibrinolitičke aktivnosti se, ne retko, beleži tokom trudnoće, a staza, usled kompresije gravidnog uterusa, dodatno pospešuje razvoj tromboze<sup>131,132</sup>

Oralni kontraceptivi okrivljuju se za četvrtinu slučajeva idiopatskog tromboembolizma u žena generativnog doba. Dokazano je višestruko povećanje incidence TDV u žena koje uzimaju estrogene, kao i dozna zavistan rizik njenog nastanka<sup>133</sup>. Mehanizam nastanka TDV usled korišćenja oralnih kontraceptiva bazira se na smanjenju venskog tonusa, povećanju viskoziteta krvi i nivoa I, VII i X faktora koagulacije, kao i povećanje adhezije i agregacije trombocita<sup>134</sup>.

#### ***2.3.11. Urođeni i stečeni hiperkoagulabilni poremećaji***

Primarni hiperkoagulabilni poremećaji dovode do 40% TDV donjih ekstremiteta. Familijarna anamneza postojanja ovih poremećaja povećava rizik za nastanak VTE za tri puta. Karakteristike TDV kod ovih pacijenata su: nastanak na nekarakterističnom mestima, pojava u mlađem životnom dobu uz češće recidive i plućne embolije<sup>135</sup>. Deficit antitrombina, proteina C i proteina S postoji kod 0.5% zdravih osoba, od kojih svaka druga razvija vensku trombozu<sup>136</sup>.

Antitrombin III je inhibitor trombina (IIa) i faktora koagulacija (IXa, Xa, XIa, XIIa i kalikreina). U prisustvu heparina inaktivacija pomenutih faktora koagulacije, pre svega IIa, se ubrzava oko 1000 puta. Sintetiše se u jetri i endotelnim ćelijama krvnih sudova<sup>137</sup>.

Deficit antitrombina III može biti nasledni i stečeni. Nasledni deficit antitrombina III ima prevalencu 1:5000, uz više od 100 mogućih oblika genetskih mutacija. Nasleđuje se autozomno dominantno, sreće se u 0,02-0,03% populacije. Homozigoti najčešće umiru intrauterino, dok se heterozigoti rađaju sa deficitom nivoa antitrombina III koji je 40-70% od normalnih vrednosti<sup>138</sup>. Stečeni nedostatak nastaje kod pacijenata na hemioterapiji, trudnica, unosa egzogenih estrogena, pacijenata sa diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), insuficijencije jetre i nefrotskog sindroma<sup>135</sup>.

Protein C je vitamin K zavisni antikoagulantni protein, koji inaktivira faktore koagulacije (Va i VIIIa) i na taj način inhibira stvaranje trombina. Kongenitalni deficit

proteina C je relativno čest, sa prevalencom od 1 na 200-300 osoba i relativnim rizikom oboljevanja od VTE koji prevazilazi 10-15%. Nasleđuje se autozomno dominantno, sa više od 150 mogućih oblika mutacija gena<sup>137,139</sup>.

Protein S je takođe K-vitamin zavisni antikoagulans koji predstavlja koenzim antikoagulantnog i fibrinolitičkog dejstva aktivisanog proteina C. Prevalenca naslednog poremećaja proteina S iznosi 1:500, uz autozomno dominantni obrazac nasleđivanja. Nedostatak proteina S, dovodi do trombofilije, opterećujući te pacijente relativnim rizikom razvoja VTE od 10-15%<sup>137,140</sup>.

Mutacija protrombinskog gena na poziciji 20210, na kojoj se umesto glutamina nalazi arginin, udružena je sa porastom nivoa i aktivnosti protrombina uz sklonost ka trombozi. Pomenuta mutacija, prisutna u 2,3% populacije, tj. 7% pacijenata sa verifikovanom TDV, petostruko povećava rizik nastanka VTE. Klinički može se manifestovati kao TDV donjih ekstremiteta, cerebralna venska tromboza ili arterijska tromboza<sup>137</sup>.

Hiperhomocisteinemija se sreće kod 30% slučajeva TDV, 37% arterijskih tromboza, pri čemu je 50% pacijenata mlađe od 30 godina. Nastaje zbog mutacije gena koji determiniše sintezu enzima značajnog u sintezi folata. Postojanje ovog poremećaja karakteriše sklonost ka aterosklerozi, aterotrombozi i TDV<sup>135</sup>.

V faktor koagulacije je glikoprotein koji se sintetiše u jetri. Leiden-ova mutacija je poremećaj koji nastaje kada se na mestu 506 gena V faktora koagulacije umesto arginina nađe glutamin. Ovaj poremećaj nastaje u 2-15% osoba opšte populacije, prisutan je u 20-50% TDV i odgovoran je za 90% slučajeva rezistencije na aktivisan protein C<sup>141</sup>. Najčešće se klinički manifestuje kao TDV donjih ekstremiteta ili ređe kao tromboza portnog, cerebralnog ili površnog venskog sistema. Heterozigoti sa Leiden-ovom mutacijom faktora V nose 4-8 puta veći rizik od tromboze, koji je još desetostruko veći kod homozigota. Smatra se da četvrtina pacijenata sa ovom mutacijom doživi trombozu pre 50-te godine života<sup>142</sup>.

Disfibrinogenemije se karakterišu poremećajima fibrinogena ili plazminogena, kao i smanjenjem sinteze ili poremećenog oslobađanja tkivnog aktivatora plazminogena. Dok većina disfibrinogenemija izaziva krvarenje, neki oblici karakterišu se brzim oslobađanjem fibrinopeptida i rekurentnim tromboembolijama<sup>143</sup>.

Nedostatak ili poremećaj oslobađanja tkivnog aktivatora plazminogena nije u potpunosti razjašnjen. U grupi bolesnika sa rekurentnim TDV prisutan je poremećaj



venske fibrinolizne aktivnosti kada se izloži lokalnoj ishemiji ili fizičkom opterećenju. Dokazano je da mlade osobe sa akutnim infarktom miokarda imaju smanjenu fibrinolizu zbog povećanog nivoa inhibitora aktivatora plazminogena<sup>143</sup>.

Lupusni antikoagulans (LA) je imunoglobulin klase IgG ili IgM koga prema sadašnjem shvatanju čini familija stečenih antitela na kompleks fosfolipid-plazmatski protein. Prvi put je dokazan u sistemskom eritemskom lupusu po čemu je i dobio naziv. Međutim, LA javlja se i u ostalim sistemskim, malignim, virusnim i drugim bolestima, kao i kod osoba bez prepoznatljivog oboljenja. Postojanje LA uz nalaz rekurentnih tromboza, spontanih pobačaja ili trombocitopenije predstavlja antifosfolipidni sindrom. Najčešća klinička manifestacija antifosfolipidnog sindroma je TDV, koja se u više od 50% slučajeva javlja u donjim ekstremitetima<sup>144</sup>.

## **2.4. Klimatski faktori rizika TDV**

### **2.4.1. Godišnja doba**

U mnogim zemljama sa umerenom klimom stopa smrtnosti tokom zimskih meseci je 10% do 25% viša u odnosu na letnje doba godine, pri čemu su uočene sezonske varijacije morbiditeta i mortaliteta kardiovaskularnih bolesti, sa većom učestalošću tokom zimskog perioda<sup>145</sup>.

Postoje brojna istraživanja koja su se bavila povezanošću sezonskih faktora sa patogeneom TDV. Objavljeni rezultati ovih istraživanja međusobno se razlikuju, zbog čega je ovo pitanje predmet daljih istraživanja. Manji broj studija, u kojima je potvrđeno odsustvo sezonskog obrasca javljanja TDV sprovedene su na teritoriji Ženeve, Belgije, Sjedinjenih Američkih Država i Tajvana<sup>146-149</sup>. Za razliku od njih studije sprovedene na teritoriji Francuske, Škotske, Austrije, Italije, Koreje i Južne Srbije potvrdile su sezonski obrazac nastanka TDV<sup>150-158</sup>. Većina studija potvrdila je potvrdila značajno veću učestalost nastanka TDV tokom zime sa pikom u januaru<sup>153-157</sup>.

Pretpostavka je, da kontraverznost dobijenih rezultata postoji zbog različite metodologije sprovedenih ispitivanja, ali i činjenice da je uticaj klimatskih faktora geografski zavistan<sup>11</sup>.

#### **2.4.2. Spoljašnja temperatura**

Hladnoća dovodi do promena u kvalitetu eritrocita i broju leukocita, povećava broj granulocita, a smanjujući broj limfocita, što ukazuje da može biti potencijalni uzrok razvoja inflamacije i hiperkoagulabilnosti<sup>159,160</sup>.

Izloženost niskoj temperaturi tokom zimskog period može biti rizik faktor za nastanak TDV<sup>161</sup>. Studija Changa i sar.<sup>162</sup> sprovedena u 24 centra iz 17 zemalja Afrike, Azije, Evrope i Latinske Amerike pokazala je da promena temperature od 5°C nije bila povezana sa značajnom promenom za nastanak TDV. Istraživanje Browna i sar.<sup>154</sup> pokazalo je sezonski obrazac u incidence TDV, povezan sa minimalnim i maksimalnim vrednostima dnevnih temperatura tokom kalendarske godine. Rezultati istraživanja koja je obuhvatilo pacijente sa idiopatskom TDV na teritoriji Južne Srbije, pokazali su starosno zavisnu povezanost incidence TDV nogu sa promenama srednjih dnevnih vrednosti spoljašnje temperature<sup>163</sup>.

#### **2.4.3. Atmosferski pritisak**

Eksperimentalna studija LaCroixa i sar.<sup>164</sup> pokazala je da promena atmosferskog pritiska nije dovela do poremećaja u hemostazi. Esquetet i sar.<sup>165</sup> dokazali su povezanost između atmosferskog pritiska i TDV. Browna i sar.<sup>154</sup> dokazali su da je svako sniženje atmosferskog pritiska za 10 milibara devet dana pre dijagnostikovanja TDV bilo povezano sa porastom učestalosti TDV za 2,1%. Retrospektivna studija koja je obuhvatila pacijente sa idiopatskom TDV na teritoriji Južne Srbije pokazala je povezanost incidence TDV nogu sa promenama srednjih dnevnih vrednosti atmosferskog pritiska<sup>166</sup>.

#### **2.4.4. Zagađenost vazduha**

Većina spovedenih ispitivanja pokazuje povezanosti zagađenja vazduha sa incidencom TDV. U istraživanju Baccarellia i sar.<sup>167</sup> pacijenti sa TDV imali su veću izloženost česticama aerodinamičkog prečnika od 10 mikrometara. Dalja istraživanja Baccarellia i sar.<sup>168</sup> pokazala su povezanost zagađenja vazduha sa TDV kod osoba koje stanuju blizu velikih saobraćajnih raskrsnica. Ispitivanje sprovedeno u Santijagu, pokazuje da je porast koncentracije ozona, sumpor dioksida, azot dioksida i broja čestica manjih ili jednakih veličini aerodinamičkog prečnika od 2,5 mikrometara bilo povezano sa porastom incidence TDV<sup>169</sup>. Martinelli i sar.<sup>170</sup> potvrdili su da kratkotrajno izlaganje

visokim koncentracijama čestica aerodinamičkog prečnika od 2,5-10 mikrometara dovodi do porasta incidence TDV.

Za razliku od rezultata predhodnih istraživanja, prva prospektivna studija, Kana i saradnika, pokazala je odsustvo značajne povezanosti između zagađenja vazduha i rizika za nastanak TDV<sup>171</sup>.

Postoje više hipoteza koje objašnjavaju povezanost zagađenja vazduha sa patogenezom TDV. Direktni uticaj objasnio bi se postojanjem posledične hiperkoagulabilnosti, dok se indirektni uticaj zagađenja vazduha hipotetički može objasniti povećanim brojem plućnih i srčanih oboljenja koja predstavljaju faktore rizika za nastanak TDV<sup>172</sup>.

#### **2.4.5. Kišne padavine i vetrovi**

Brown i sar.<sup>154</sup> pokazali su u istraživanju, da povećanje kišnih padavina za 1 milimetar i brzine vetra za 1 čvor deset dana pre dijagnostikovanja TDV, dovodi do porasta incidence TDV za 0,8% odnosno 0,6%. Mehanizam koji povezuje ove klimatske faktore sa TDV nije poznat i može biti predmet daljeg istraživanja.

#### **2.4.6. Sunčevo zračenje**

Povezanost uticaja sunčevog zračenja na patogenezu TDV još uvek nije dovoljno istražena. Istraživanje Lindqvista i sar.<sup>173</sup> pokazalo je postojanje ove povezanost postoji, uz činjenicu da kod žene koje su više izložene suncu postoji značajno manji rizik od nastanka TDV. Hipotetički, ova povezanost se tumači efektom sunčevog zračenja na metabolizam vitamina D, koji utiče na smanjenje koagulabilnosti i modifikaciju proinflamatornih citokina<sup>173</sup>.

### **2.5. Klinička slika TDV**

Opširna istraživanja medicinskih istoričara nisu pronašla nikakve opise u spisima Hipokrata, Galena, Celius Aurelianus i drugih antičkih lekara, koji opisuju bolest sa simptomima koji odgovaraju TDV. Takođe, TDV nije među brojnim bolestima opisanim u Bibliji. Prvi poznati pisani podaci o simptomatologiji TDV datiraju iz 1271. godine, u kojima je opisan dvadesetogodišnji mladić, po imenu Raul, sa unilateralnim edemom desne potkolenice i kasnijim razvojem rane na desnoj potkolenici. Najstariju detaljniju simptomatologiju TDV napisao je 1676. godine Richard Wiseman, koji je opisao suprugu

apotekara, kod koje je posle teškog fizičkog rada došlo do razvoja otoka i bola u desnoj potkolenici, bez prisustva inflamacije i promene boje kože. Kao razlog za ovaj poremećaj naveo je promene u krvi<sup>174</sup>.

Simptomi koji se javljaju kod TDV su osećaj težine, „mravinjanja“, bol, otok i blagocijanotična ili ružičasta prebojenost kože distalno od mesta trombotske okluzije. Simptomi i znaci TDV posledica su opstrukcije, periflebitisa ili embolizacije tromba. Asimptomatska forma TDV prisutna je kod 55-75% pacijenata<sup>175</sup>.

Osećaj bola i težine u listu potkolenice predstavlja najizraženiji simptom, koji se javlja kod polovine pacijenata. Nastaje usled oštećenja potkolenih muskularnih venskih sudova, zapaljenja perivaskularnog tkiva ili opstrukcije limfnih puteva, a najispoljeniji je kada je koleno fleksirano pod uglom od 150 stepeni. Otok potkolenice može biti blag ili u potpunosti odsutan kada se radi o kruralnoj TDV ili manifestan kad se radi o proksimalnim oblicima TDV. Izražen otok javlja u preko 90% slučajeva izolovane zahvaćenosti femoralne vene, odnosno kod svih bolesnika kod kojih je proces zahvatio ilijačne vene. Otok se javlja najpre oko maleolusa, ako je proces lokalizovan samo na potkolenim venama, širi se na potkolenicu ukoliko su zahvaćene poplitealne vene, ili zahvata ceo ekstremitet u slučajevima postojanja tromboze femoralnih i ilijačnih vena. Nalaz iznenadnog, unilateralnog otoka prvi je indikator TDV kod 70% pacijenata<sup>31</sup>.

Palpatorna bolna osetljivost može biti prisutna na potkolenici i duž toka magistralnih vena. Koža zahvaćenog ekstremiteta je toplija, površne vene distendirane, a mišićna induracija ostavlja utisak značajno tvrđe konzistencije mišića potkolenice.

Homanov znak (bol u listu na forsiranu dorzofleksiju stopala) i Loewenbergov test mogu biti pozitivni, ali njihovo prisustvo nije specifično za postavljanje dijagnoze TDV. Postojanje TDV može izazvati febrilnost ili plućnu emboliju bez prisustva znakova karakterističnih za ovo oboljenje<sup>176</sup>.

Kod pacijenata sa TDV, usled arterijske kompresije ili spazma zbog masivnog otoka, pulzacije na magistralnim arterijama mogu biti oslabljene ili nepalpabilne. Opisane su i mikroembolije u arterijama, koje mogu biti primarne, nastale usled propagacije zapaljenskog procesa sa venskog na arterijski zid, ili paradoksalne<sup>175</sup>.

Posebna stanja akutnog venskog zastoja su Phlegmasia alba dolens i Phlegmasia cerulea dolens. Phlegmasia alba dolens („Bolni beli edem“ ili „Otekla bela noga“) predstavlja akutno stanje, koje nastaje kao posledica masivne ilijakofemoralne TDV, koje potpuno okludira proksimalni duboki venski sistem. Manifestuje se izraženim edemom,

bolom i bledom, belom prebojenošću kože zahvaćene noge. U slučaju progresije bolesti, nastaje okluzija površnog venskog sistema koja onemogućava vraćanje krvi u srce i dovodi do zaustavljanja arterijskog protoka u nozi. Nastala arterijska ishemije praćena je cijanozom, izraženim edemom i bolom zahvaćenog ekstremiteta kada nastaje Phlegmasia cerulea dolens („Bolni plavi edem“ ili „Otekla plava noga“). Ovo stanje karakteriše se našikanim površnim venama i zastojem u svim venama, što daje plavu prebojenost<sup>177</sup>.

U početku, arterijska i neurološka funkcija mogu biti normalne, ali ukoliko je opstrukcija venske drenaže prolongirana, ili ukoliko se ne leči adekvatno, Phlegmasia cerulea može progredirati u vensku gangrenu. Vensku gangrenu treba razlikovati od arterijske ishemije i gangrene kod koje je noga bleđa i hladna. Najveća učestalost venske gangrene javlja se kod maligniteta i trudnica u trećem trimestru trudnoće ili na porođaju. Obe vrste flegmazija praćene su izrazitom hipovolemijom, koja uzrokuje smanjeni minutni volumen srca, što povećava opasnost od širenja trombotičnog procesa i embolije pluća. Mortalitet kod flegmazije cerulee se kreće čak do 42%<sup>31</sup>.

Bolesti i patološka stanja koja svojom simptomatologijom mogu imitirati TDV su: povrede potkolenih mišića, ruptura Beckerove ciste, hematomi potkolenice, aneurizme potkolene arterije, limfni edem nogu, celulitis potkolenice, akutna arterijska ishemija, patološke frakture femura, tromboflebitis površnih vena, akutni artritis kolena ili povrede meniskusa, hemartros kolenog zgloba, oboljenja vezivnog tkiva (tendinitis), osificirajući miozitis, osteosarkomi i hemangiosarkomi, opstrukcije karličnih vena (usled trudnoće ili tumora) i neurogeni bol<sup>178</sup>.

## 2.6. Dijagnostika TDV

Postavlje pravovremene dijagnoze TDV smanjuje rizik tromboembolijskih komplikacija, a pacijente bez tromboze pošteđuje od neugodnosti i mogućih neželjenih efekata medikamentozne terapije. Posebno je teško dijagnostikovati neokluzivne, relativno male trombe, dominantne lokalizacije u potkolenim venama i mišićnim venskim sinusima. Anamneza i klinički pregled predstavljaju početne korake u postavljanju dijagnoze TDV<sup>179</sup>.

Visoka zastupljenost asimptomatskih i atipičnih oblika TDV uslovljava nedovoljnu preciznost fizikalnog pregleda, zbog čega je neophodno koristiti Wells-ov klinički model u objektiviziranju njene dijagnostike. Ovaj model analizira i boduje određene kliničke karakteristike, pri čemu se bodovi sumiraju u finalni skor, koji određuje

nivo kliničke verovatnoće TDV (Tabela 1.). Pomenuti klinički model razlikuje dva moguća nivoa kliničke verovatnoće TDV i to: broj bodova  $\geq 2$  indikuje veću mogućnost za nastanak TDV, dok broj bodova  $< 2$  ukazuje na to da ne postoji mogućnost za pojavu TDV<sup>180</sup>.

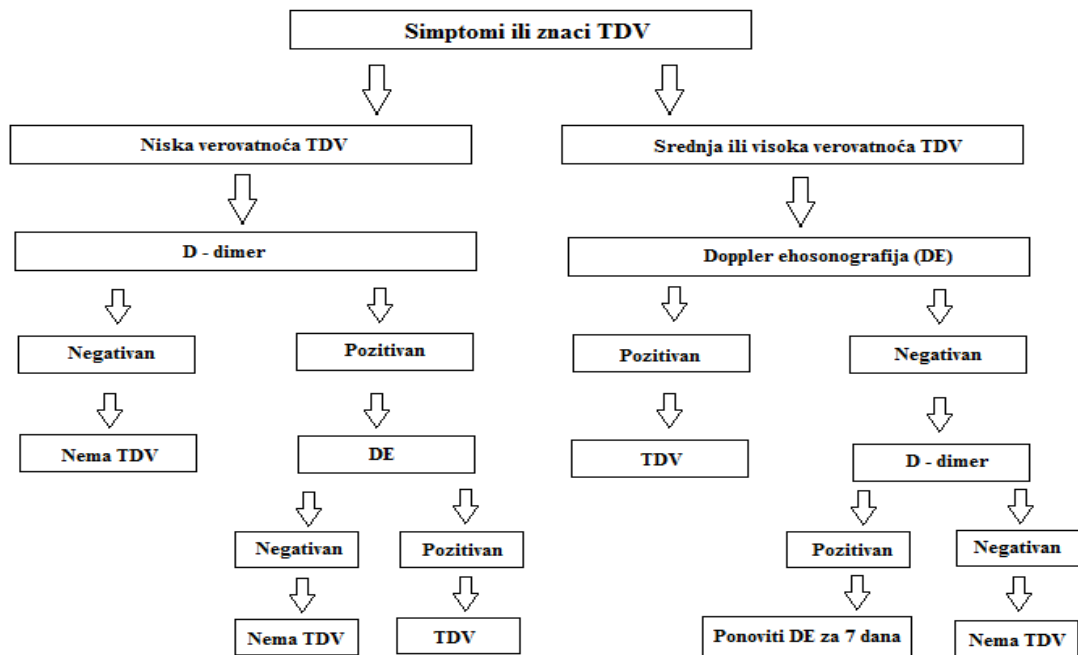
Tabela 1. Velsov skor

Kliničke karakteristike	Broj bodova
Malignitet (najmanje 6 meseci onkološke terapije ili prisutna palijativna terapija)	1
Pareza, paraliza ili nedavna imobilizacija donjih ekstremiteta gipsom	1
Vežanost za krevet 3 dana ili duže; ili velike operacije u predhodnih 12 nedelja uz primenu opšte ili regionalne anestezije	1
Otečenost lista potkolenice najmanje 3 cm veće u odnosu na asimptomatski ili nezahvaćeni ekstremitet (mereno 10 cm ispod tibijalne kvrge)	1
Lokalizovana osetljivost noge duž zahvaćenog venskog sistema	1
Edem cele noge	1
Prisustvo tačkastog edema simptomatskog ekstremiteta	1
Prisustvo kolateralni površinskih vena (nevarikoznih)	1
Postojanje predhodne TDV u ličnoj anamnezi	1
Alternativne dijagnoze sa suspektom TDV	-2

\*Preuzeto i adaptirano iz: Maksimović Ž. Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje. 1996.

Kod pacijenata sa suspektom TDV definisan je pouzdani dijagnostički algoritam (Slika 2.), koji podrazumeva kliničku evaluaciju korišćenjem Wells-ovog kliničkog modela, D-dimer testiranja i ultrazvuka<sup>181</sup>.

D-dimer predstavlja test izbora u hitnoj dijagnostici TDV ili plućne embolije. D-dimer ima visoku negativnu prediktivnu vrednost i pokazao se kao koristan skrining test prve linije, ali samo u slučaju isključivanja TDV kod pacijenata sa niskim ili umerenim rizikom. Kod pacijenata sa pozitivnim D-dimer testom i onih sa umerenim do visokim rizikom za TDV preporučuju se dalja dijagnostička ispitivanja<sup>177</sup>.



Slika 2. Dijagnostički algoritam TDV

\*Preuzeto i adaptirano iz: Maksimović Ž. Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje.1996.

Mora se imati na umu da je D-dimer marker hiperkoagulabilnosti, ali nije specifičan za TDV. Njegova negativna prediktivna vrednost (NPV) iznosi 100%, u klinički malo verovatnim slučajevima TDV, 94.1% u umereno verovatnim, dok u veoma verovatnim slučajevima NPV dostiže 86,7%. Povećane vrednosti ovog markera postoje u svim inflamatornim procesima sa ekstravaskularnim depozitima fibrina, DIK-u, malignitetu, sepsi, preeklampsiji, tokom i nakon operativnog lečenja<sup>177</sup>.

Kompresivna venska ultrasonografija ima veoma visoku senzitivnost (95%) i specifičnost (96%) za proksimalne TDV, ali u dijagnostici izolovane distalne tromboze senzitivnost ne prelazi 60-70% . U slučaju negativnog ultrazvučnog nalaza, kod pacijenta sa klinički suspektom TDV, ultrazvuk treba ponoviti posle 4-5 dana radi otkrivanja eventualne proksimalne propagacije tromba iz distalnih vena<sup>180,181</sup>.

Kolor doppler ehosonografija je dijagnostička metoda koja se izvodi zajedno sa kompresivnom ultrasonografijom. Ovom metodom mogu se dobiti precizni podaci o lumenu krvnog suda, brzini protoka kroz lumen megalnih vena, kao i protoku u perforantnim venama. Kriterijumi TDV, koje se dijagnostikuju doppler ehosonografijom podrazumevaju vizuelizaciju tromba, nekompresibilnost venskog segmenta, odsutnost ili

redukciju spontanog protoka, odsutnost ili redukciju respiratorne varijacije protoka, odsutnu ili nekompletnu kolor opacifikaciju lumena<sup>182,183</sup>.

Impedansna pletizmografija, primena radioaktivnih izotopa, magnetna rezonanca i kontrastna flebografija koja se smatra zlatnim standardom, danas ne nailaze na širu primenu u dijagnostici TDV<sup>179-181</sup>.



### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

---

#### **3.1. Radna hipoteza**

Značaj ovog istraživanja proizilazi iz mogućnosti prevencije TDV donjih ekstremiteta, koje mogu biti uzrok brojnih komplikacija među kojima su neke i fatalne. Poznavanjem povezanosti godišnjeg doba i faktora rizika za nastanak TDV mogla bi se kod rizičnih pacijenata u određenom periodu godine preduzeti intenzivnija profilaksa i smanjiti učestalost nastanka bolesti.

Nakon analize rezultata prethodnih studija pretpostavljamo da:

1. Postoji povezanost TDV donjih ekstremiteta i lokacije tromba sa godišnjim dobima.
2. Promena temperature i atmosferskog pritiska utiče na incidencu TDV donjih ekstremiteta i lokaciju tromba, pri čemu se pomenuti uticaj razlikuje u odnosu na starosne grupacije.
3. Postoji povezanost godišnjih doba sa pojedinim faktorima rizika, pri čemu se potencira njihova ekspresivnost u inicijaciji patogeneze TDV donjih ekstremiteta.

Promena temperature i atmosferskog pritiska različito utiče na incidencu TDV donjih ekstremiteta i lokaciju tromba u odnosu na opterećenost faktorima rizika

#### **3.2. Ciljevi istraživanja**

Polazeći od pretpostavke da postoji povezanost klimatskih faktora i faktora rizika sa incidencom i lokalizacijom tromba kod pacijenata sa TDV nogu, ovo prospektivno istraživanje ima za cilj da utvrdi:

1. Povezanost godišnjih doba sa incidencom i lokacijom tromba
2. Povezanost promena temperature i atmosferskog pritiska sa incidencom i lokacijom tromba
3. Povezanost godišnjih doba i faktora rizika sa incidencom i lokacijom tromba
4. Povezanost promene temperature, atmosferskog pritiska i faktora rizika sa incidencom i lokacijom tromba
5. Cirkadijalni ritam pojave tromboze dubokih vena nogu

## 4. PACIJENTI I METODE ISTRAŽIVANJA

---

### 4.1. Ispitivana grupa pacijenata

Prospektivnim kliničkim ispitivanjem obuhvaćeni su svi uzastopni pacijenti hospitalno ili ambulantno lečeni u Klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra u Nišu, počev od januara 2013. do decembra 2014. godine, kod kojih je otkrivena TDV donjih ekstremiteta.

Ekskluzioni kriterijumi ovog istraživanja su: predhodni operativni zahvati, trudnoća, opšte i lokalne traume, imobilizacija, mirovanje, oduzetost ekstremiteta, primena koncentrovanih i fleboiritirajućih lekova intravenskim putem, primena hemostatskih agenasa, korišćenje oralnih kontraceptiva, sepsa, postavljen transvenski pejsmejker, postavljen centralni venski kateter, pacijenti na intenzivnoj nezi, kolitis i pneumonija. Iz studije su isključeni svi pacijenti koji ispunjavaju jedan ili više ekskluzionih kriterijuma.

Pacijenti sa TDV donjih ekstremiteta koji su menjali mesto boravka u predhodnih 7 dana pre pojave simptomatologije i postavljanja dijagnoze takođe nisu uključeni u istraživanje. U istraživanje su uključeni samo pacijenti sa teritorije Nišavskog okruga.

Pacijenti sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta podeljeni su u podgrupe u odnosu na pol, starost i lokaciju tromba.

U odnosu na lokaciju tromba, pacijenti sa TDV su podeljeni u dve grupe: grupa pacijenata sa TDV ispod kolena (distalna TDV) i grupa pacijenata sa TDV iznad kolena (proksimalna TDV).

U odnosu na doba dana kada su se javile prve tegobe, pacijenti sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta podeljeni su u tri grupe:

- ✓ grupa 1 - pacijenti kod kojih su se prvi simptomi javili od 08h do 15h 59min,
- ✓ grupa 2 - pacijenti kod kojih su se prvi simptomi javili od 16h do 23h 59 min i
- ✓ grupa 3 - pacijenti kod kojih su se prvi simptomi javili od 00h do 07h 59 min.

Dijagnoza TDV postavljena je na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskog ispitivanja, D-dimer testa i venskog ultrazvuka.

#### **4.1.1 Laboratorijska ispitivanja**

Sva biohemijska ispitivanja urađena su na automatskim analizatorima koji su standardizovani. Korišćene su metode za pregled krvne slike i leukocitarne formule, spektrofotometrijske metode za merenje glukoze, uree, kreatinina, bilirubina, holesterola, proteina, CRP-a i elektrolita.

#### **4.1.2. D-dimer test**

Za određivanje D-dimer testa uzimano je 4.5 ml venske krvi, uz pomoć vacutaner sistema sa 0.5 ml 3.2% Na-citrata, koji su nakon toga centrifugirani na 3000G, tokom 5 minuta. D-dimer je određivan na «ACL ELIT PRO» analizatoru, upotrebom standardizovanog tromboplastin markera «PT-fibrinogen I/s plus» reagensa, pri čemu su normalnim vrednostima D-dimera smatrane koncentracije < 230 µg/L, dok će se veće koncentracije interpretirane kao pozitivan rezultat D-dimer testa.

#### **4.1.3. Venski ultrazvuk**

Kolor duplex ultrasonografija izvođena je na Institutu za radiologiju Kliničkog centra u Nišu, aparatom visoke rezolucije “Simens Acuson X300“, uz upotrebu multifrekventnog linearnog transdjusera frekvence od 5 do 10 MHz.

Evaluirana je kompresibilnost jednosantimetarskih intervala čitavim tokom magistralnih vena donjih ekstremiteta. Dijagnoza TDV postavljana je u slučaju nekompresibilnosti vena. Vene su smatrane potpuno kompresibilnim u slučaju nemogućnosti vizuelizacije rezidualnog lumena. Ukoliko je pacijent imao raniju anamnezu TDV, dijagnoza tromboze je postavljana u slučajevima postojanja novih nekompresibilnih mesta, ili ukoliko je dijametar tromba narastao makar 4 mm u odnosu na prethodno merenje. U slučaju promene dijametra tromba  $\leq 1$  mm, isključivan je recidiv TDV.

## **4.2. Metodologija**

Prosečne dnevne vrednosti temperature i atmosferskog pritiska za dan nastanka TDV dobijane su od meterološkog zavoda Srbije.

Ispitivana je povezanost između godišnjih doba, temperature i atmosferskog pritiska sa incidencom, lokalitetom tromba i faktorima rizika za lagove 0, 3 i 7 dana (Lag 0, Lag

3, Lag 7), kao i kumulativnih lagova za 0-3 i 0-7 dana (Lag 0-3, Lag 0-7). Analiziran je uticaj promene temperature za 1 °C i atmosferskog pritiska za 1 milibar.

Cirkardijalni ritam TDV donjih ekstremiteta utvrđivan je u odnosu na vreme pojave prvih simptoma TDV.

Analizirana je povezanost klimatskih faktora sa sledećim trombogenim faktorima rizika: starost, srčana oboljenja, gojaznost, šećerna bolest, malignitet i prisustvo proširenih vena donjih ekstremiteta.

U odnosu na starost pacijenti su podeljeni u dve grupe: grupa pacijenata starosti do 60 godina i grupa pacijenata starijih od 60 godina, uključujući i pacijente sa 60 godina.

Srčana oboljenja koja su se smatrala trombogenim faktorima rizika su: stanje nakon infarkta miokarda, primarne kardiomiopatije i zastojna srčana insuficijencija.

Određivanje indeksa mase tela (BMI) vršeno je računskim putem na osnovu formule  $BMI = TT / TV^2$  (telesna težina)/ $TV^2$  (telesna visina). Vrednosti su izražavane u  $kg/m^2$ , a procenjivane su na osnovu kriterijuma European NIDDM Policy Group (1996). Gojazanim su smatrane osobe sa BMI preko  $30kg/m^2$ .

Dijagnoza šećerne bolesti i maligniteta postavljana je od strane adekvatnih specijalističkih i subspecijalističkih grana medicine. Postojanje proširenih vena donjih ekstremiteta postavljano je na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i venskog ultrazvuka.

#### ***4.2.1 Praćenje pacijenata***

Pacijenti sa potvrđenom TDV tretirani su terapijskim dozama niskomolekularnog heparina uz uvođenje oralne antikoagulantne terapije, do postizanja INR vrednosti 2-3. Nakon inicijalne regresije lokalnog nalaza, pacijenti su otpušteni sa klinike, uz preporuku za nastavak započete oralne antikoagulantne terapije i redovan INR monitoring (vrednosti 2-3). Pacijentima je takođe savetovana i elastična kompresivna bandaža.

#### ***4.3. Etički standardi istraživanja***

Istraživanje je odobreno od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, 2012. godine, rešenje broj 01-10204-2. Istraživanje na ispitanicima obavljeno je u skladu sa svim primenljivim smernicama, čiji je cilj da osiguraju pravilno sprovođenje i sigurnost osoba koje su učestvovala u ovom naučnom istraživanju,

uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije.

#### 4.4. Statistička obrada podataka

Poređenje kontinuiranih numeričkih vrednosti između grupa ispitanika po vremenu nastupanja TDV, kao i po godišnjim dobima vršeno je jednostranom analizom varijanse (One-Way ANOVA) i naknadnim Tukijevim testom (Tukey post hoc test). Za poređenje učestalosti pojedinih kategorija opisnih obeležja korišćen je Hi kvadrat test.

Procena uticaja spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska na pojavu TDV vršena je regresionom analizom i to primenom negativnih binomnih regresionih modela, kako bi se što bolje kontrolisao veliki broj dana vremenske serije u kojima nije bilo pojave TDV. Procena uticaja je vršena po polu, dobnim grupama (mlađi od 60 godina i stariji od 60 godina, uključujući i pacijente starosti od 60 godina) i po lokalizaciji TDV (iznad i ispod kolena). Analizirani su efekti vrednosti temperature i atmosferskog pritiska izmerenih na sam dan nastupanja neželjenih događaja, kao i u danima koji su im tri i sedam dana predhodili, odnosno vrednosti iz perioda delovanja Lag 0, Lag 3 i Lag 7. Pored vrednosti temperature i pritiska za pojedinačne dane, analizirani su i efekti prosečnih vrednosti ovih faktora za nekoliko dana, odnosno distribuirani periodi odloženog dejstva Lag 0-3 (prosečna vrednost na dan nastupanja TDV i tri dana koji su predhodili) i Lag 0-7 (prosečna vrednost na dan nastupanja TDV i 7 dana koji su predhodili). Negativni binomni regresioni modeli su sadržavali broj TDV po dobnim grupama, polu i lokalizaciji kao zavisno promenljive i vrednosti temperature i pritiska po periodima odloženog delovanja kao nezavisno promenljive. Izračunavane su vrednosti odnosa verovatnoća (Odds Ratio – OR) i njihovi 95% intervali poverenja za nastupanje i nenastupanje TDV. Pri tumačenju rezultata jednostavna formula:  $100 \cdot (OR - 1)$ , nam pokazuje za koliko procenata se menja rizik incidence TDV usled povišenja temperature za 1 °C, odnosno usled povišenja atmosferskog pritiska za 1 mBar.

Sve analize su sprovedene korišćenjem R računarskog jezika i okruženja za statistička izračunavanja, u verziji 2.12.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). *P* vrednost manja od 0,05 je podrazumevana kao statistički značajna u svim analizama.

## 5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

---

Studijom je obuhvaćeno 153 bolesnika sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta, lečenih u Klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra u Nišu, počev od januara 2013. do decembra 2014. godine. Osnovne demografske karakteristike pacijenata, trombogenih faktora rizika, kao i vrednosti klimatskih parametara za period ispitivanja prikazane su u Tabelama 2 i 3.

*Tabela 2. Karakteristike pacijenata sa TDV i klimatskih faktora*

<b>Karakteristike</b>	<b>Vrednost</b>
Trajanje istraživanja (dani)	730
Atmosferski pritisak (mBar)	991,85±6,40
Prosečna dnevna temperatura (°C)	13,18±8,00
Broj pacijenata sa TDV	153
Starost (godine)	60,81±15,52
<b>Starosna grupa</b>	
Do 60 godina	59 (38,6%)
Preko 60 godina	94 (61,4%)
<b>Pol</b>	
Žene	74 (48,4%)
Muškarci	79 (51,6%)
<b>Lokalizacija</b>	
Ispod kolena	42 (27,5%)
Iznad kolena	111 (72,5%)

Od ispitivanog broja bolesnika, 79 (51,6%) je bilo muškog, a 74 (48,4%) ženskog pola. Prosečna starost bolesnika bila je 60,81±15,52 godina, pri čemu su pacijenti stariji od 60 godina bili brojniji (61,4%) od pacijenata mlađih od 60 godina (38,6%). Lokalizacija TDV donjih ekstremiteta iznad kolena bila je zastupljenija (72,5%) od lokalizacije ispod kolena (27,5%).

*Tabela 3. Trombogeni faktori rizika pacijenata sa TDV*

<b>Trombogeni faktori rizika</b>	<b>Vrednost</b>
Bez faktora rizika	39 (25,5%)
Proširene vene	67 (43,8%)
Srčana oboljenja	44 (28,8%)
Dijabetes	40 (26,1%)
Malignitet	32 (20,9%)
Gojaznost	35 (22,9%)

Najveći broj bolesnika sa TDV donjih ekstremiteta imao je proširene vene kao faktor rizika (43,8%), skoro svaki četvrti šećernu bolest (26,1%), dok je malignitet kao faktor rizika bio najmanje zastupljen (20,9%). Idiopatska TDV donjih ekstremiteta dijagnostikovana je u 25,5% slučajeva.

Vrednosti laboratorijskih parametara pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Laboratorijski parametri pacijenata sa TDV

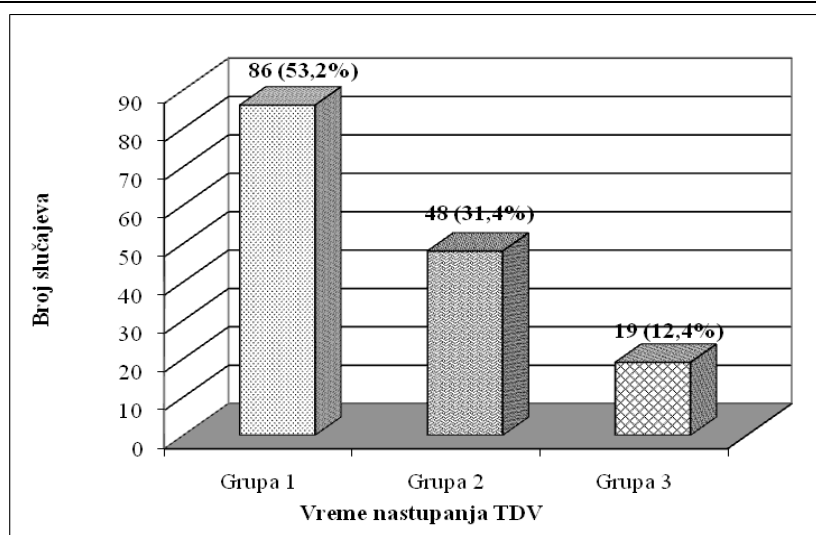
Parametar	Vrednost	Parametar	Vrednost
Glikemija (mmol/l)	6,49±2,22	CRP (mg/l)	52,11±64,94
Urea (mmol/l)	8,33±3,47	Leukociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	9,64±2,22
Kreatinin (umol/l)	99,40±53,0	Neutrofili (x 10 <sup>9</sup> /l)	8,19±2,10
Ukupni proteini (g/l)	68,21±6,75	Limfociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	1,51±0,59
Albumini (g/l)	37,37±5,89	Monociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	0,60±0,36
Holesterol (mmol/l)	4,66±1,42	Eozinofili (x 10 <sup>9</sup> /l)	0,24±0,35
HDL holesterol	1,15±0,43	Bazofili (x 10 <sup>9</sup> /l)	0,04±0,05
LDL holesterol (mmol/l)	2,98±1,15	Eritrociti (x 10 <sup>12</sup> /l)	4,21±0,63
Trigliceridi (mmol/l)	1,83±1,00	Hemoglobin (g/l)	120,60±25,51
Na (mmol/l)	136,17±4,26	Hematokrit (l/l)	0,38±0,06
Cl (mmol/l)	103,35±3,90	MCV (fl)	88,42±7,45
K (mmol/l)	4,35±0,5	MCH (pg)	28,53±3,72
Ca (mmol/l)	2,33±0,18	MCHC (g/l)	319,61±17,26
Mg (mmol/l)	0,81±0,09	Trombociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	284,99±85,41

\*MCV - Prosečni volumen eritrocita; MCH - Prosečna količina hemoglobina u eritrocitu; MCHCP - Prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita.

U ispitivanoj grupi pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta, većina laboratorijskih parametara bila je u referentnim vrednostima, osim vrednosti glikemije, uree, triglicerida, CRP-a, leukocita i neutrofila koje su bile povišene.

### 5.1. Cirkadijalni aspekti patogeneze TDV donjih ekstremiteta

Distribucija slučajeva TDV u odnosu na vreme nastupanja prikazana je na Grafikonu 1. Najveći broj slučajeva TDV nastupio je u vremenu od 8h do 15h 59min (53,2%), zatim od 16h do 23h 59min (31,4%), dok je najmanji broj slučajeva nastupio u vremenu od 00h do 7h 59min (12,4%). Distribucija incidence TDV između vremenskih grupa nastanka TDV statistički se značajno razlikovala ( $p < 0,001$ ).



Grafikon 1. Distribucija slučajeva TDV u odnosu na vreme nastupanja

Povezanost demografskih karakteristike pacijenata i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa vremenom nastupanja prikazana je na Tabeli 5.

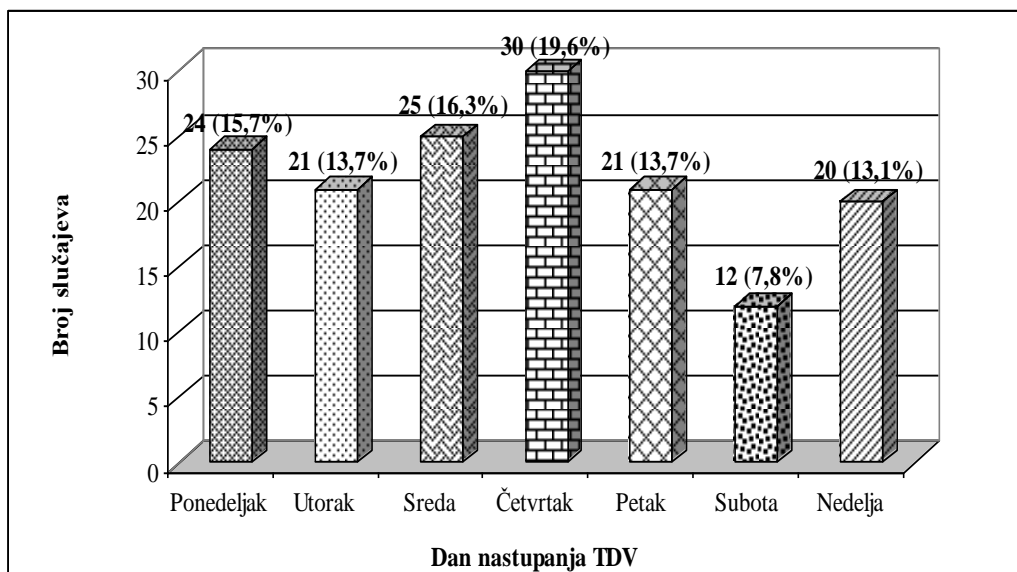
Tabela 5. Starost, pol pacijenata i lokalizacija TDV u odnosu na vreme nastupanja

Karakteristika	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	P
<b>Pol</b>				
Žene	49 (57,0%)	18 (37,5%)	7 (36,8%)	0,054
Muškarci	37 (43,0%)	30 (62,5%)	12 (63,2%)	
Starost (godine)	60,97±14,68	60,81±16,43	60,11±17,63	0,977
<b>Lokacija TDV</b>				
Ispod kolena	26 (30,2%)	10 (20,8%)	6 (31,6%)	0,460
Iznad kolena	60 (69,8%)	38 (79,2%)	13 (68,4%)	

Iako je u vremenu od 8h do 15h 59min TDV češće nastupala kod žena (57,0:43,0%), dok se u vremenu od 16h do 23h 59min i od 00h do 7h 59min češće manifestovala kod muškaraca (62,5:37,5% i 63,2:36,8%), u ispitivanom uzorku nisu potvrđene statistički značajne razlike u polnoj distribuciji vremena javljanja TDV donjih ekstremiteta ( $p=0,054$ ). Prosečna starost pacijenata ( $p=0,977$ ) i lokalizacija TDV ( $p=0,460$ ) u odnosu na vreme javljanja bolesti nije se značajno razlikovala.

Distribucija slučajeva tromboze dubokih vena u odnosu na dane u nedelji prikazana je na Grafikonu 2.



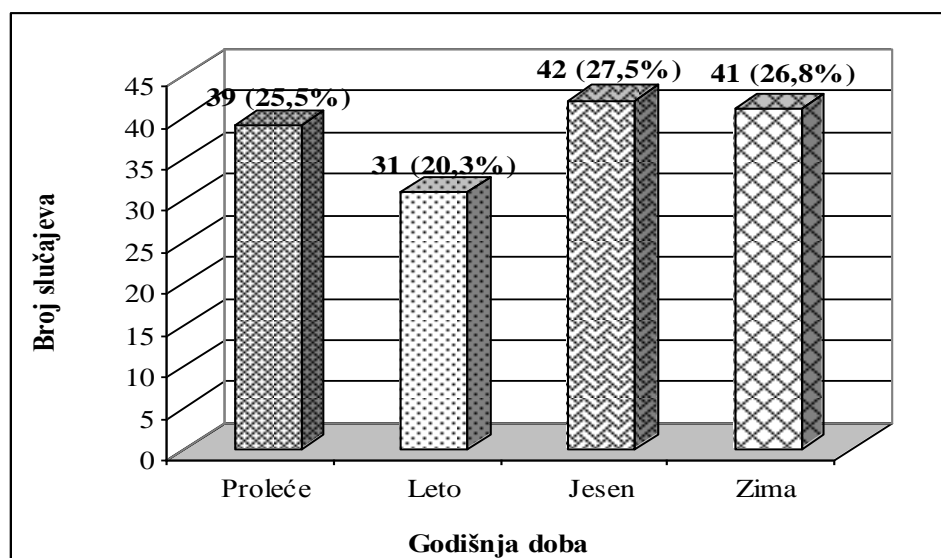


Grafikon 2. Distribucija slučajeva TDV u odnosu na dane u nedelji

Najveći broj slučajeva TDV nastupao je četvrtkom (19,6%), zatim sredom (16,3%), dok se najmanji broj slučajeva javljao subotom (7,8%). Distribucija incidence TDV između pojedinih dana u nedelji nije se statistički značajno razlikovala ( $p=0,212$ ).

### 5.2. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogeneom TDV donjih ekstremiteta

Distribucija slučajeva tromboze dubokih vena u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 3.



Grafikon 3. Učestalost TDV u odnosu na godišnja doba

Sagledavajući povezanost godišnjih doba sa patogenezom TDV, najveći broj slučajeva TDV nastupio je u toku jeseni (27,5%) i zime (26,8%), a najmanji u toku leta (20,3%). Distribucija incidence TDV između pojedinih godišnjih doba nije se statistički značajno razlikovala ( $p=0,582$ ).

Povezanost demografskih karakteristike pacijenata i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 6.

Tabela 6. Starost, pol i lokalizacija TDV u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
<b>Žene</b>	21 (53,8%)	11 (35,5%)	23 (54,8%)	19 (46,3%)	0,350
<b>Muškarci</b>	18 (46,2%)	20 (64,5%)	19 (45,2%)	22 (53,7%)	
<b>Starost (godine)</b>	64,41±13,28	58,42±17,02	59,83±16,63	60,20±15,11	0,385
<b>Lokacija TDV</b>					
<b>Ispod kolena</b>	11 (28,2%)	7 (22,6%)	13 (31,0%)	11 (26,8%)	0,886
<b>Iznad kolena</b>	28 (71,8%)	24 (77,4%)	29 (69,0%)	30 (73,2%)	

U toku proleća i jeseni TDV je češće nastajala kod žena (53,8:46,2% i 54,8:45,2%), dok je u toku leta i zime bila zastupljenija kod muškaraca (64,5:35,5% i 53,7:46,3%). Između ovih učestalosti u ispitivanom uzorku nisu potvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,350$ ).

Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p=0,385$ ). U sva četiri poređena godišnja doba TDV se češće javljala iznad kolena, bez značajnih razlika u zastupljenosti pojedinih lokalizacija TDV ( $p=0,886$ ). Povezanost opštih biohemijskih parametara kod pacijenata sa TDV i godišnjih doba prikazana je u Tabeli 7.

Nivo kreatinina je bio značajno viši kod pacijenata kod kojih je TDV nastala u proleće nego kod onih kod kojih se javila zimi ( $p<0,05$ ). Nivo LDL holesterola je bio značajno povećan kod pacijenata sa dijagnostikovanom TDV tokom zime, nego kod onih tokom jeseni ( $p<0,05$ ). Vrednosti ostalih opštih biohemijskih parametara nisu se značajno razlikovale u odnosu na godišnja doba nastupanja TDV (Tabela 7).

Tabela 7. Biohemijski parametri kod pacijenata sa TDV u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
Glikemija (mmol/l)	6,32±2,61	6,40±1,98	6,28±2,07	6,92±2,15	0,531
Urea (mmol/l)	8,25±3,08	8,57±3,64	8,58±3,39	7,98±3,83	0,852
Kreatinin (umol/l)	119,9±72,5D*	100,2±43,7	91,9±48,2	86,9±35,0A*	<b>0,028</b>
Ukupni proteini (g/l)	66,98±7,61	68,42±6,10	67,72±6,60	69,71±6,46	0,314
Albumini (g/l)	37,10±6,81	38,12±7,18	37,45±5,51	37,94±5,37	0,276
Holesterol (mmol/l)	4,85±1,39	4,48±1,46	4,52±1,29	4,74±1,58	0,641
HDL (mmol/l)	1,18±0,49	1,16±0,44	1,13±0,43	1,12±0,39	0,924
LDL (mmol/l)	3,13±1,09	2,87±1,14	2,64±0,99 <sup>D*</sup>	3,29±1,28 <sup>C*</sup>	<b>0,050</b>
Trigliceridi (mmol/l)	1,63±0,80	2,03±1,18	1,92±1,11	1,80±0,88	0,368
Na (mmol/l)	136,54±4,35	135,74±3,69	135,43±4,59	136,90±4,22	0,381
Cl (mmol/l)	103,92±3,84	103,45±3,90	102,74±3,79	103,34±4,11	0,598
K (mmol/l)	4,39±0,54	4,40±0,46	4,28±0,42	4,35±0,56	0,673
Ca (mmol/l)	2,30±0,16	2,35±0,20	2,32±0,19	2,35±0,16	0,534
Mg (mmol/l)	0,82±0,10	0,82±0,09	0,81±0,08	0,80±0,11	0,682

\*A – u poređenju sa prolećem;

B – u poređenju sa letom;

C – u poređenju sa jeseni;

D – u poređenju sa zimom;

\*p&lt;0,05.

Povezanost inflamatornih parametara kod pacijenata sa TDV i godišnjih doba prikazana je u Tabeli 8.

Tabela 8. Inflamatorni parametri kod pacijenata sa TDV u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
Leukociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	8,57±2,36	8,66±2,28	8,50±2,01	8,81±2,31	0,933
Neutrofili (x 10 <sup>9</sup> /l)	6,30±2,22	6,06±1,78	5,96±2,15	6,42±2,20	0,750
Limfociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	1,52±0,56	1,60±0,53	1,39±0,48	1,54±0,74	0,441
Monociti (x 10 <sup>9</sup> /l)	0,59±0,40	0,68±0,44	0,56±0,27	0,59±0,34	0,538
Eozinofili (x 10 <sup>9</sup> /l)	0,18±0,16	0,36±0,54	0,23±0,40	0,22±0,21	0,149
Bazofili (x 10 <sup>9</sup> /l)	0,05±0,07	0,03±0,02	0,03±0,02	0,04±0,06	0,227
CRP (mg/l)	59,27±76,17	42,17±43,67	43,07±54,26	62,06±75,83	0,398

Vrednosti inflamatornih parametara se nisu značajno razlikovale u odnosu na godišnja doba nastupanja TDV.

Povezanost hematoloških parametara kod pacijenata sa TDV i godišnjih doba prikazana je u Tabeli 9.

Tabela 9. Hematološki parametri kod pacijenata sa TDV u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
Eritrociti ( $\times 10^{12}/l$ )	4,16 $\pm$ 0,67	4,26 $\pm$ 0,57	4,18 $\pm$ 0,67	4,26 $\pm$ 0,60	0,870
Hemoglobin (g/l)	120,13 $\pm$ 23,81	123,19 $\pm$ 21,19	123,79 $\pm$ 19,87	115,83 $\pm$ 33,95	0,493
Hematokrit (l/l)	0,37 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,06	0,39 $\pm$ 0,06	0,39 $\pm$ 0,07	0,472
MCV (fl)	89,09 $\pm$ 7,26	87,71 $\pm$ 6,73	88,01 $\pm$ 8,21	88,75 $\pm$ 7,52	0,850
MCH (pg)	28,11 $\pm$ 3,57	28,45 $\pm$ 4,31	28,01 $\pm$ 4,01	29,53 $\pm$ 2,94	0,235
MCHC (g/l)	316,90 $\pm$ 15,81	324,16 $\pm$ 25,51	318,67 $\pm$ 15,93	319,73 $\pm$ 11,06	0,358
Trombociti ( $\times 10^9/l$ )	302,97 $\pm$ 114,78	294,39 $\pm$ 87,96	271,76 $\pm$ 71,52	274,32 $\pm$ 58,92	0,291

Statičkom analizom nije zabeležena povezanost između vrednosti hematoloških parametara i godišnjih doba dijagnostikovanja TDV.

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike pacijenata i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 10, 11, 12 i 13.

Tabela 10. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,968 (0,939-0,998)*	0,962 (0,926-0,999)*	0,982 (0,934-1,032)
Lag 3	0,959 (0,930-0,990)†	0,959 (0,924-0,996)*	0,965 (0,917-1,014)
Lag 7	0,969 (0,940-0,999)*	0,974 (0,938-1,011)	0,965 (0,918-1,014)
Lag 0-3	0,961 (0,930-0,993)*	0,959 (0,922-0,997)*	0,968 (0,919-1,019)
Lag 0-7	0,961 (0,930-0,993)*	0,963 (0,925-1,002) *	0,962 (0,912-1,015)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,977 (0,953-1,002)	0,978 (0,951-1,005)	0,982 (0,934-1,032)
Lag 3	0,981 (0,957-1,006)	0,985 (0,958-1,012)	0,973 (0,925-1,022)
Lag 7	0,978 (0,954-1,003)	0,984 (0,957-1,012)	0,962 (0,915-1,012)
Lag 0-3	0,980 (0,955-1,005)	0,982 (0,954-1,010)	0,976 (0,927-1,028)
Lag 0-7	0,978 (0,952-1,004)	0,982 (0,953-1,011)	0,969 (0,919-1,022)

\* $p < 0,05$ ; † $p < 0,01$

Rezultati negativnih binomnih regresionih modela, primenjenih na pacijente životne dobi mlađe od 60 godina, pokazali su da je povećanje spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima bilo povezano sa značajnim umanjnjem rizika za nastanak TDV ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). Efekat porasta spoljašnje temperature bio je najizraženiji u vremenskom intervalu Lag 0-3 i Lag 0-7, sa smanjenjem rizika za nastanak TDV od 3,9% (0,8-7,0%;  $p < 0,05$ ).

U grupi pacijenata mlađih od 60 godina, porast spoljašnje temperature za 1 °C na sam dan događaja, tri dana pre događaja i u vremenskom intervalu Lag 0-3 i Lag 0-7, bio je povezan sa umanjnjem rizika za nastanak TDV iznad kolena ( $p < 0,05$ ). Najveći efekat zabeležen porastom temperature tri dana pre nastupanja TDV iznad kolena, sa rizikom umanjnjem za 4,1% (0,4-7,6%;  $p < 0,05$ ), dok uticaj promene spoljašnje temperature sa rizikom nastanka TDV ispod kolena nije pokazao statističku značajnost. Kod pacijenata starijih od 60 godina posmatrano u celinii i u odnosu na lokalitet TDV, porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije bila značajno povezana sa promenom rizika za nastanak TDV.

*Tabela 11. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba*

Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,979 (0,953-1,006)	0,979 (0,949-1,009)	0,984 (0,937-1,034)
Lag 3	0,981 (0,955-1,008)	0,983 (0,953-1,014)	0,980 (0,932-1,030)
Lag 7	0,985 (0,959-1,011)	0,989 (0,959-1,020)	0,975 (0,927-1,025)
Lag 0-3	0,980 (0,953-1,008)	0,982 (0,951-1,013)	0,979 (0,930-1,031)
Lag 0-7	0,979 (0,952-1,008)	0,982 (0,951-1,015)	0,976 (0,925-1,029)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,968 (0,941-0,995)*	0,965 (0,935-0,997)*	0,980 (0,932-1,029)
Lag 3	0,963 (0,937-0,990)†	0,968 (0,937-0,999)*	0,957 (0,910-1,007)
Lag 7	0,964 (0,938-0,992)*	0,972 (0,941-1,003)	0,952 (0,905-1,002)
Lag 0-3	0,964 (0,936-0,992)*	0,965 (0,933-0,998)*	0,965 (0,917-1,017)
Lag 0-7	0,963 (0,935-0,992)*	0,968 (0,935-1,002)	0,955 (0,905-1,008)

\* $p < 0,05$ ; † $p < 0,01$

Porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije bila značajno povezana sa promenom rizika za nastanak TDV kod muškaraca, posmatrano u celini i u odnosu na lokalitet TDV.

Kod žena, posmatrano u celini, povećanje spoljašnje temperature, u svim ispitivanim periodima delovanja, bilo je povezano sa značajnim umanjnjem rizika za nastanak TDV ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). Najznačajnija povezanost zapaža se povećanjem spoljašnje temperature vazduha za 1 °C u vremenskom intervalu Lag 0-3, sa umanjnjem rizika za nastanak TDV od 3,7% (1,0-6,3%;  $p < 0,01$ ). Svaki porast temperature za 1 °C na sam dan događaja, tri dana pre događaja i u vremenskom intervalu Lag 0-3, bio je povezan sa umanjnjem rizika za nastanak TDV iznad kolena kod osoba ženskog pola ( $p < 0,05$ ). U pomenutim vremenskim periodima efekat umanjnja rizika za nastanak TDV

iznad kolena bio je relativno ravnomeran i iznosio je 3,2-3,5 % ( $p < 0,05$ ). Kod žena nije potvrđena značajna povezanost između promena spoljašnje temperature i rizika za nastanak TDV ispod kolena u svim ispitivanim periodima.

*Tabela 12. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba*

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,042 (1,002-1,084)*	1,046 (0,996-1,098)	1,032 (0,968-1,100)
Lag 3	1,040 (1,000-1,081)	1,002 (0,955-1,051)	1,103 (1,036-1,174)†
Lag 7	1,019 (0,979-1,060)	1,010 (0,962-1,060)	1,033 (0,969-1,102)
Lag 0-3	1,052 (1,005-1,101)*	1,041 (0,985-1,101)	1,064 (0,990-1,144)
Lag 0-7	1,057 (1,004-1,113)*	1,018 (0,954-1,087)	1,115 (1,030-1,206)†
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	1,014 (0,982-1,047)	1,004 (0,969-1,041)	1,044 (0,979-1,113)
Lag 3	1,020 (0,988-1,053)	1,011 (0,976-1,048)	1,042 (0,978-1,111)
Lag 7	1,003 (0,971-1,036)	0,994 (0,959-1,030)	1,033 (0,968-1,101)
Lag 0-3	1,023 (0,986-1,062)	1,006 (0,965-1,050)	1,072 (0,997-1,152)
Lag 0-7	1,028 (0,985-1,073)	1,012 (0,964-1,063)	1,071 (0,986-1,162)

\*  $p < 0,05$ ; †  $p < 0,01$

Posmatrano u celini, kod pacijenata mlađih od 60 godina, rezultati negativnih binomnih regresionih modela pokazali su da je povećanje atmosferskog pritiska od 1 mBar na sam dan događaja i u vremenskim intervalima Lag 0-3 i Lag 0-7 bilo povezano sa porastom rizika za nastanak TDV ( $p < 0,05$ ). Najizraženiji uticaj povećanja atmosferskog pritiska bio je u vremenskom intervalu Lag 0-7, sa porastom rizika za nastanak TDV za 5,7% (4-11,3%;  $p < 0,05$ ).

Dok povezanost između promena atmosferskog pritiska i rizika za nastanak TDV iznad kolena u grupi pacijenata mlađih od 60 godina nije pronađena, rizik za nastanak TDV ispod kolena bio je značajno povećan ( $p < 0,01$ ). U grupi pacijenata mlađih od 60 godina, svako prosečno povećanje atmosferskog pritiska za 1 mBar u vremenskom intervalu Lag 0-7 bilo je povezano sa porastom rizika za nastanak TDV ispod kolena za 11,5% (3,0-20,6%;  $p < 0,01$ ), dok je povećanje atmosferskog pritiska za 1 mBar u vremenskom intervalu Lag 0-3 bilo povezano sa porastom rizika za nastanak TDV ispod kolena za 10,3% (3,6-17,4%;  $p < 0,01$ ).

Posmatrano u celinii i u odnosu na lokalitet nastalih tromboza venskog sistema, kod pacijenata starijih od 60 godina, porast atmosferskog pritiska u svim ispitivanim periodima nije bio značajno povezana sa rizikom nastanka TDV.

Tabela 13. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba

Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	1,027 (0,992-1,063)	1,017 (0,978-1,058)	1,048 (0,983-1,117)
Lag 3	1,019 (0,984-1,054)	0,997 (0,958-1,037)	1,074 (1,009-1,144)*
Lag 7	0,991 (0,957-1,026)	0,983 (0,945-1,023)	1,015 (0,951-1,082)
Lag 0-3	1,029 (0,989-1,071)	1,008 (0,962-1,055)	1,080 (1,005-1,161)*
Lag 0-7	1,024 (0,977-1,072)	0,998 (0,945-1,054)	1,083 (0,999-1,174)
<b>Žene</b>			
Lag 0	1,023 (0,988-1,060)	1,020 (0,979-1,063)	1,028 (0,964-1,096)
Lag 3	1,037 (1,001-1,074)*	1,021 (0,980-1,063)	1,070 (1,005-1,140)*
Lag 7	1,029 (0,993-1,066)	1,018 (0,976-1,061)	1,051 (0,986-1,121)
Lag 0-3	1,040 (0,998-1,084)	1,031 (0,983-1,081)	1,056 (0,982-1,136)
Lag 0-7	1,056 (1,007-1,107)*	1,031 (0,976-1,090)	1,102 (1,018-1,194)*

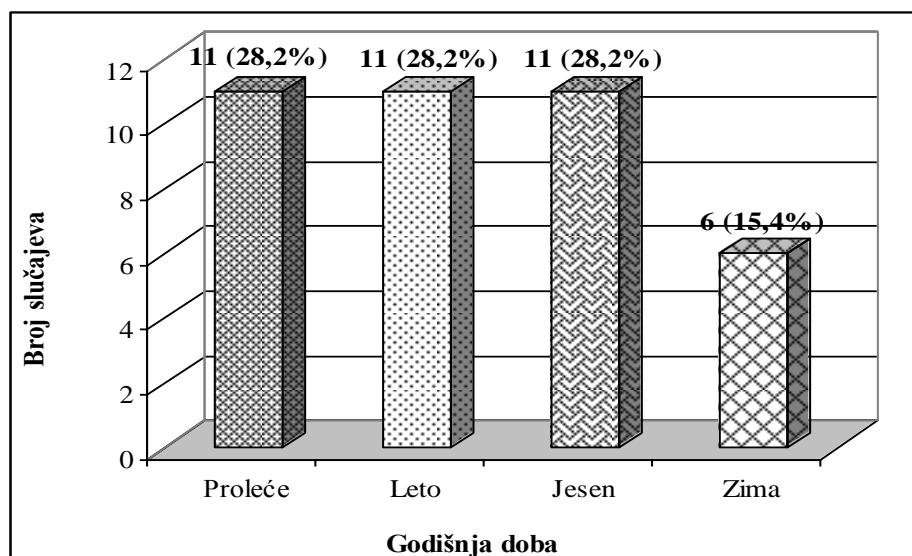
\* $p < 0,05$

Porast atmosferskog pritiska za 1 mBar nije bio povezan sa rizikom TDV kod muškaraca posmatrano u celini i kod lokaliteta TDV iznad kolena u oba pola.

Posmatrano u celini, kod žena je svako povećanje atmosferskog pritiska za 1 mBar tri dana pre nastupanja događaja bilo povezano sa porastom rizika nastanka TDV za 3,7% (0,1-7,4%;  $p < 0,05$ ), odnosno 5,6% (0,8-10,7%;  $p < 0,05$ ) u vremenskom intervalu Lag 0-7. Rizik nastanka TDV ispod kolena u oba pola bio je povezan sa povećanjem vrednosti atmosferskog pritiska ( $p < 0,05$ ). Kod muškaraca najznačajnije povećanje rizika od 8,0% (0,5-16,1%;  $p < 0,05$ ) nastaje usled porasta atmosferskog pritiska u vremenskom intervalu Lag 0-3, dok se kod žena porast rizika od 10,2% (1,8-19,4%;  $p < 0,05$ ) zapaža u Lag 0-7 intervalu.

### 5.3. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogeneom TDV donjih ekstremiteta kod pacijenata sa idiopatskom TDV

Distribucija slučajeva TDV, kod pacijenata bez trombogenih faktora rizika, u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 4.



Grafikon 4. Učestalost idiopatske TDV u odnosu na godišnja doba

Najmanji broj slučajeva pacijenata sa idiopatskom TDV dijagnostikovani su u toku zime (15,4%), dok je u toku proleća, leta i jeseni broj slučajeva bio ravnomeran (28,2%). Distribucija incidence idiopatske TDV između pojedinih godišnjih doba nije se statistički značajno razlikovala ( $p=0,589$ ).

Povezanost demografskih karakteristika pacijenata bez trombogenih faktora rizika i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 14.

Tabela 14. Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa idiopatskom TDV u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
Žene	3 (27,3%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	4 (66,7%)	0,365
Muškarci	8 (72,7%)	8 (72,7%)	7 (63,6%)	2 (33,3%)	
<b>Starost (godine)</b>	59,55±17,4	44,45±14,85	44,73±16,88	48,83±15,46	0,122
<b>Lokacija TDV</b>					
Ispod kolena	4 (36,4%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	3 (50,0%)	0,831
Iznad kolena	7 (63,6%)	8 (72,7%)	7 (63,6%)	3 (50,0%)	

Iako je u toku proleća, leta i jeseni TDV češće nastajala kod muškaraca, u ispitivanom uzorku nisu potvrđene statistički značajne razlike u polnoj distribuciji TDV tokom godišnjih doba ( $p=0,365$ ). Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p=0,122$ ).



Tokom proleća, leta i jeseni TDV se češće javljala iznad kolena, dok je tokom zime lokalizacija TDV bila ravnomerno raspoređena. Razlike u zastupljenosti pojedinih lokalizacija TDV između poređenih godišnjih doba nisu statistički značajne ( $p=0,831$ ).

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike pacijenata bez trombogenih faktora rizika i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 15, 16, 17 i 18.

*Tabela 15. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV*

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,000 (0,957-1,046)	1,015 (0,960-1,073)	0,975 (0,907-1,048)
Lag 3	1,007 (0,963-1,053)	1,030 (0,973-1,091)	0,969 (0,902-1,042)
Lag 7	1,029 (0,982-1,079)	1,072 (1,006-1,142)	0,966 (0,898-1,039)
Lag 0-3	1,005 (0,960-1,052)	1,029 (0,970-1,090)	0,965 (0,895-1,040)
Lag 0-7	1,015 (0,968-1,065)	1,047 (0,984-1,114)	0,964 (0,892-1,042)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,982 (0,917-1,053)	1,010 (0,925-1,104)	0,936 (0,833-1,052)
Lag 3	1,003 (0,935-1,076)	1,042 (0,949-1,143)	0,944 (0,841-1,059)
Lag 7	0,990 (0,923-1,062)	1,027 (0,937-1,125)	0,932 (0,829-1,048)
Lag 0-3	0,998 (0,929-1,073)	1,038 (0,944-1,141)	0,935 (0,828-1,056)
Lag 0-7	0,999 (0,927-1,076)	1,039 (0,943-1,146)	0,934 (0,824-1,060)

Posmatrano u celini, kao i u odnosu na lokalitet TDV i životno doba pacijenata, porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije bio značajno povezana sa rizikom nastanka idiopatske TDV.

*Tabela 16. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV*

Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,995 (0,950-1,043)	1,006 (0,952-1,063)	0,970 (0,889-1,057)
Lag 3	1,024 (0,975-1,074)	1,046 (0,986-1,109)	0,974 (0,894-1,061)
Lag 7	1,042 (0,991-1,096)	1,061 (0,997-1,128)	1,000 (0,915-1,092)
Lag 0-3	1,014 (0,965-1,064)	1,036 (0,976-1,099)	0,963 (0,880-1,053)
Lag 0-7	1,027 (0,976-1,081)	1,050 (0,986-1,118)	0,974 (0,889-1,069)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,994 (0,935-1,058)	1,034 (0,944-1,133)	0,958 (0,878-1,045)
Lag 3	0,977 (0,919-1,039)	1,005 (0,921-1,098)	0,950 (0,871-1,036)
Lag 7	0,978 (0,920-1,041)	1,052 (0,955-1,158)	0,914 (0,833-1,002)
Lag 0-3	0,985 (0,924-1,049)	1,021 (0,931-1,119)	0,951 (0,869-1,041)
Lag 0-7	0,983 (0,920-1,049)	1,033 (0,938-1,137)	0,936 (0,851-1,030)

Porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije bila značajno povezana sa rizikom nastanaka idiopatske TDV u odnosu na pol pacijenata.

*Tabela 17. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV*

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,996 (0,940-1,056)	0,987 (0,918-1,060)	1,014 (0,921-1,117)
Lag 3	1,021 (0,964-1,081)	0,982 (0,916-1,054)	1,090 (0,994-1,195)
Lag 7	0,965 (0,911-1,021)	0,948 (0,884-1,017)	0,997 (0,907-1,095)
Lag 0-3	1,000 (0,933-1,071)	0,973 (0,893-1,060)	1,048 (0,938-1,171)
Lag 0-7	0,986 (0,909-1,070)	0,931 (0,839-1,032)	1,081 (0,956-1,223)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	1,025 (0,934-1,124)	0,989 (0,882-1,108)	1,090 (0,937-1,269)
Lag 3	0,995 (0,910-1,088)	0,964 (0,864-1,076)	1,053 (0,909-1,219)
Lag 7	0,993 (0,907-1,086)	0,964 (0,863-1,078)	1,044 (0,902-1,209)
Lag 0-3	0,997 (0,895-1,112)	0,934 (0,815-1,071)	1,107 (0,939-1,305)
Lag 0-7	0,964 (0,847-1,098)	0,901 (0,763-1,062)	1,075 (0,885-1,305)

Nije bilo značajne povezanost između porasta atmosferskog pritiska i rizika za nastanak idiopatske TDV posmatrano u celini, kao i u odnosu na lokalitet i životno doba obolelih.

*Tabela 18. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa idiopatskom TDV*

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,989 (0,930-1,051)	0,957 (0,892-1,026)	1,079 (0,961-1,212)
Lag 3	0,996 (0,938-1,058)	0,952 (0,889-1,020)	1,119 (1,005-1,246)*
Lag 7	0,975 (0,918-1,035)	0,970 (0,904-1,041)	0,988 (0,883-1,106)
Lag 0-3	0,978 (0,909-1,052)	0,915 (0,839-0,998)*	1,139 (1,008-1,287)*
Lag 0-7	0,959 (0,879-1,047)	0,888 (0,800-0,986)*	1,131 (0,986-1,297)
<b>Žene</b>			
Lag 0	1,033 (0,951-1,121)	1,073 (0,955-1,204)	0,994 (0,886-1,114)
Lag 3	1,043 (0,963-1,129)	1,046 (0,935-1,169)	1,039 (0,929-1,162)
Lag 7	0,969 (0,895-1,049)	0,913 (0,820-1,016)	1,032 (0,923-1,154)
Lag 0-3	1,037 (0,943-1,140)	1,084 (0,953-1,232)	0,988 (0,862-1,132)
Lag 0-7	1,016 (0,909-1,136)	1,010 (0,862-1,182)	1,023 (0,875-1,196)

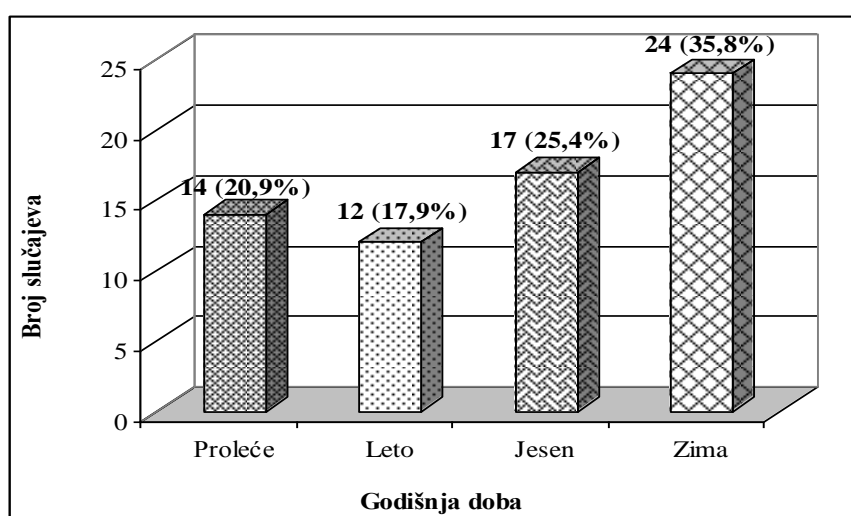
\*p<0,05

Kod muškaraca, porast atmosferskog pritiska u odnosu na srednju vrednost atmosferskog pritiska tri i sedam dana pre nastupanja TDV iznad kolena, bio je povezan

sa umanjnjem rizika za njen nastanak ( $p < 0,05$ ). Svaki porast atmosferskog pritiska za 1 mBaru u vremenskom intervalu Lag 0-3, bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak idiopatske TDV ispod kolena ( $p < 0,05$ ). Kod osoba ženskog pola rizik od nastanka idiopatske TDV nije bio povezan sa porastom atmosferskog pritiska u svim ispitivanim periodima.

#### 5.4. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogeneom TDV donjih ekstremiteta kod pacijenata sa proširenim venama

Distribucija slučajeva TDV, kod pacijenata sa proširenim venama, u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 5.



Grafikon 5. Učestalost TDV kod pacijenata sa proširenim venama u odnosu na godišnja doba

Najveći broj slučajeva TDV, kod pacijenata sa proširenim venama, nastupio je u toku zime (35,8%) i jeseni (25,4%), a najmanji u toku leta (17,9%). Distribucija incidence TDV između pojedinih godišnjih doba, kod pacijenata sa proširenim venama, nije se statistički značajno razlikovala ( $p = 0,176$ ).

Povezanost demografskih karakteristike pacijenata sa proširenim venama i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 19. U toku proleća, leta i jeseni TDV je češće nastajala kod žena (71,4%:28,6%, 66,7%:33,3%, 64,7%:35,3%), dok je u toku zime TDV bila češće zastupljena kod muškaraca (62,5%:37,5%). Između ovih učestalosti u ispitivanom uzorku nisu potvrđene statistički značajne razlike ( $p = 0,123$ ). Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p = 0,647$ ). U sva četiri poređena godišnja

doba TDV se češće javljala iznad kolena, a razlike u zastupljenosti pojedinih lokalizacija TDV između poređenih godišnjih doba nisu statistički značajne ( $p=0,633$ ) (Tabeli 19).

Tabela 19. Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa proširenim venama u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
Žene	10 (71,4%)	8 (66,7%)	11 (64,7%)	9 (37,5%)	0,123
Muškarci	4 (28,6%)	4 (33,3%)	6 (35,3%)	15 (62,5%)	
<b>Starost (godine)</b>	67,00±12,65	66,00±14,87	65,59±11,59	61,75±15,15	0,647
<b>Lokacija TDV</b>					
Ispod kolena	5 (35,7%)	2 (16,7%)	6 (35,3%)	6 (25,0%)	0,633
Iznad kolena	9 (64,3%)	10 (83,3%)	11 (64,7%)	18 (75,0%)	

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike pacijenata sa proširenim venama i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 20, 21, 22 i 23.

Tabela 20. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,919 (0,867-0,975)†	0,874 (0,800-0,953)†	0,977 (0,898-1,064)
Lag 3	0,894 (0,839-0,952)†	0,855 (0,777-0,940)†	0,943 (0,864-1,029)
Lag 7	0,909 (0,855-0,966)†	0,888 (0,817-0,966)†	0,939 (0,860-1,026)
Lag 0-3	0,899 (0,842-0,959)†	0,855 (0,773-0,941)†	0,954 (0,872-1,043)
Lag 0-7	0,893 (0,833-0,956)†	0,854 (0,771-0,946)†	0,940 (0,856-1,033)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,968 (0,937-1,001)	0,965 (0,930-1,002)	0,981 (0,919-1,047)
Lag 3	0,976 (0,944-1,009)	0,978 (0,942-1,016)	0,973 (0,912-1,039)
Lag 7	0,975 (0,943-1,009)	0,979 (0,942-1,016)	0,969 (0,907-1,035)
Lag 0-3	0,972 (0,939-1,006)	0,971 (0,934-1,009)	0,977 (0,914-1,046)
Lag 0-7	0,971 (0,938-1,006)	0,972 (0,934-1,012)	0,973 (0,907-1,043)

† $p<0,01$

Kod pacijenata sa proširenim venama kao faktorom rizika rezultati negativnih binomnih regresionih modela primenjenih na pacijente životne dobi mlađe od 60 godina pokazali su da je povećanje spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima značajno povezano sa umanjnjem rizika za nastanak TDV u celini i kod lokaliteta iznad kolena

( $p < 0,01$ ). Najizraženiji efekat, posmatrano u celini, bio je umanjeње rizika od 17% (4,4-27%;  $p < 0,01$ ) usled porasta spoljašnje temperature u vremenskom intervalu Lag 0-7, dok je kod lokalizacije TDV iznad kolena za isti vremenski period rizik od nastanaka smanjen za 14,6% (5,4-22,9%;  $p < 0,01$ ).

Kod pacijenata sa proširenim venama starijim od 60 godina, porast spoljašnje temperature nije bio povezan sa promenom rizika za nastanak TDV, bez obzira na lokalizaciju venske tromboze.

*Tabela 21. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama*

<b>Pol i Lag period</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Iznad kolena</b>	<b>Ispod kolena</b>
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,923 (0,882-0,966)†	0,913 (0,863-0,965)†	0,949 (0,880-1,025)
Lag 3	0,928 (0,887-0,970)†	0,921 (0,872-0,973)†	0,947 (0,876-1,022)
Lag 7	0,936 (0,896-0,979)†	0,941 (0,893-0,992)*	0,931 (0,860-1,008)
Lag 0-3	0,921 (0,878-0,965)†	0,910 (0,859-0,965)†	0,947 (0,875-1,026)
Lag 0-7	0,916 (0,872-0,963)†	0,908 (0,855-0,965)†	0,938 (0,863-1,020)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,981 (0,945-1,019)	0,972 (0,931-1,015)	1,007 (0,937-1,083)
Lag 3	0,978 (0,941-1,015)	0,979 (0,937-1,022)	0,976 (0,908-1,048)
Lag 7	0,976 (0,940-1,014)	0,975 (0,933-1,018)	0,982 (0,914-1,055)
Lag 0-3	0,979 (0,942-1,017)	0,976 (0,933-1,021)	0,988 (0,918-1,064)
Lag 0-7	0,979 (0,941-1,019)	0,979 (0,935-1,026)	0,981 (0,909-1,058)

\* $p < 0,05$ ; † $p < 0,01$

Kod muškaraca sa proširenim venama, porast spoljašnje temperature za 1 °C u svim vremenski ispitivanim intervalima, bio je povezan sa umanjeњem rizika za nastanak TDV donjih ekstremiteta u celini ( $p < 0,01$ ) i sa lokalitetom iznad kolena ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ), dok nije imao uticaja na promenu incidence TDV ispod kolena.

Posmatrano u celini, najizraženiji efekat sa umanjeњem od 8,4% (3,7-12,8%;  $p < 0,01$ ) evidentiran je porastom temperature u vremenskom intervalu Lag 0-7, dok se kod TDV iznad kolena u istom vremenskom intervalu rizik smanjuje za 9,2% (3,5-14,5%;  $p < 0,01$ ). Kod pacijentkinja sa proširenim venama porast spoljašnje temperature nije bio povezan sa promenom rizika za nastanak TDV donjih ekstremiteta.

Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama prikazana je u Tabeli 22.

Table 22. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,123 (1,048-1,204)†	1,150 (1,053-1,255)†	1,079 (0,969-1,201)
Lag 3	1,092 (1,018-1,172)*	1,018 (0,928-1,116)	1,195 (1,075-1,328)†
Lag 7	1,092 (1,018-1,172)*	1,081 (0,987-1,184)	1,104 (0,992-1,228)
Lag 0-3	1,136 (1,049-1,230)†	1,115 (1,006-1,235)*	1,158 (1,028-1,305)*
Lag 0-7	1,164 (1,069-1,267)†	1,100 (0,981-1,233)	1,237 (1,094-1,399)†
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	1,029 (0,986-1,074)	1,023 (0,975-1,074)	1,044 (0,959-1,135)
Lag 3	1,026 (0,983-1,070)	1,023 (0,974-1,074)	1,031 (0,948-1,122)
Lag 7	1,021 (0,978-1,065)	1,020 (0,971-1,070)	1,021 (0,938-1,111)
Lag 0-3	1,036 (0,985-1,089)	1,027 (0,970-1,087)	1,059 (0,961-1,167)
Lag 0-7	1,052 (0,994-1,113)	1,045 (0,980-1,115)	1,064 (0,954-1,187)

\*p<0,05; †p<0,01

Porast atmosferskog pritiska bio je povezan sa povećanjem rizika TDV, kod pacijenata mlađih od 60 godina, bez obzira na lokalitet tromboze. Posmatrano u celini, ova povezanost se konstatuje u svim ispitivanim vremenskim intervalima (p<0,05 i p<0,01), dok je povezanost sa lokalitetom TDV donjih ekstremiteta najizraženija u vremenskom intervalu Lag 0-3 (p<0,05).

Kod pacijenata starijih od 60 godina, bez obzira na lokalitet tromboze, porast atmosferskog pritiska nije bio povezan sa promenom rizika za nastanak TDV donjih ekstremiteta.

Table 23. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa proširenim venama

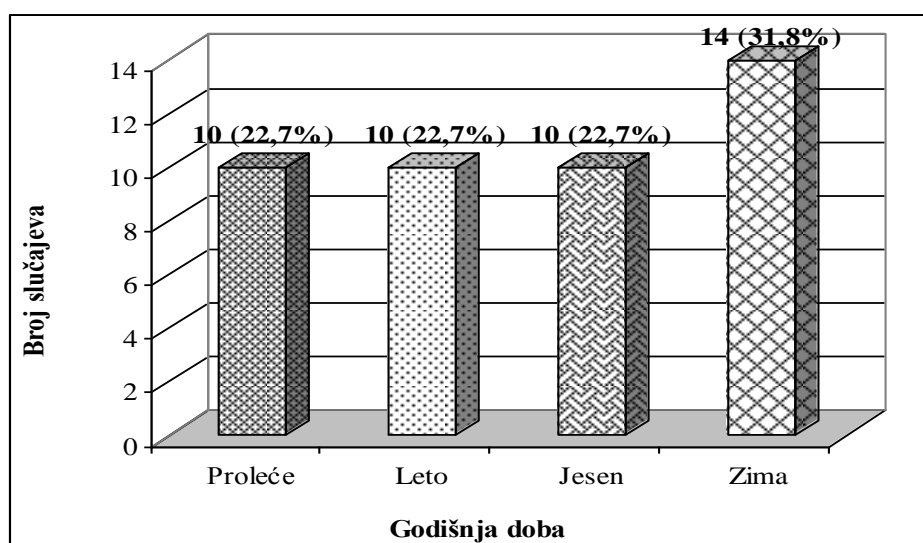
Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	1,086 (1,028-1,148)†	1,088 (1,020-1,161)*	1,075 (0,977-1,183)
Lag 3	1,039 (0,983-1,098)	1,008 (0,944-1,077)	1,104 (1,004-1,214)*
Lag 7	1,029 (0,973-1,087)	1,026 (0,960-1,096)	1,032 (0,937-1,138)
Lag 0-3	1,086 (1,020-1,157)*	1,067 (0,989-1,151)	1,119 (1,005-1,246)*
Lag 0-7	1,100 (1,026-1,180)†	1,080 (0,993-1,175)	1,132 (1,008-1,271)*
<b>Žene</b>			
Lag 0	1,028 (0,979-1,079)	1,023 (0,967-1,082)	1,040 (0,948-1,140)
Lag 3	1,045 (0,996-1,098)	1,031 (0,975-1,091)	1,080 (0,986-1,182)
Lag 7	1,047 (0,997-1,099)	1,037 (0,980-1,097)	1,069 (0,976-1,172)
Lag 0-3	1,043 (0,986-1,104)	1,030 (0,964-1,100)	1,075 (0,968-1,194)
Lag 0-7	1,068 (1,002-1,138)	1,040 (0,965-1,121)	1,132 (1,013-1,264)*

\*p<0,05; †p<0,01

Povezanost promena vrednosti atmosferskog pritiska sa povećanjem rizika za nastanak TDV donjih ekstremitata konstatuje se kod muškaraca, bez obzira na lokalitet tromboze magistralnih vena ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ), dok se kod žena ova povezanost javlja samo u vremenskom intervalu Lag 0-7 i sa lokalitetom ispod kolena ( $p < 0,05$ ).

### 5.5. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogeneom TDV donjih ekstremiteta kod pacijenata sa srčanim oboljenjima

Distribucija slučajeva TDV, kod pacijenata sa srčanim oboljenjima, u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 6.



Grafikon 6. Učestalost TDV kod pacijenata sa srčanim oboljenjima u odnosu na godišnja doba

Najveći broj slučajeva TDV, kod pacijenata sa srčanim oboljenjima, nastupio je u toku zime (31,8%), dok je u toku proleća, leta i jeseni broj slučajeva bio podjednak (22,7%). Distribucija incidence TDV u odnosu na godišnja doba, kod pacijenata sa srčanim oboljenjima, nije se statistički značajno razlikovala ( $p = 0,779$ ).

Povezanost demografskih karakteristike pacijenata sa srčanim oboljenjima i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 24.

Tabela 24. Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa srčanim oboljenjima u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
Žene	7 (70,0%)	3 (30,0%)	8 (80,0%)	5 (35,7%)	<b>0,049</b>
Muškarci	3 (30,0%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)	9 (64,3%)	
<b>Starost (godine)</b>	72,40±7,95	72,80±7,76	68,50±14,65	66,71±14,33	0,547
<b>Lokacija TDV</b>					
Ispod kolena	3 (30,0%)	0 (0,0%)	3 (30,0%)	2 (14,3%)	0,236
Iznad kolena	7 (70,0%)	10 (100,0%)	7 (70,0%)	12 (85,7%)	

U toku proleća i jeseni TDV je češće nastajala kod žena (70,0%:30,0%, 80,0%:20,0%), dok je tokom leta i zime TDV zastupljenija kod muškaraca (70,0%:30,0%, 64,3%:35,7%). Između polne učestalosti u ispitivanom uzorku potvrđene su statistički značajne razlike ( $p=0,049$ ). Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p=0,547$ ). U sva četiri poređena godišnja doba TDV se češće javljala iznad kolena, bez značajne razlike u zastupljenosti pojedinih lokalizacija između poređenih godišnjih doba ( $p=0,236$ ). Tokom leta nije bilo slučajeva TDV ispod kolena kod pacijenata sa srčanim oboljenjima kao faktorom rizika.

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike pacijenata sa srčanim oboljenjima i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 25, 26, 27 i 28.

Tabela 25. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,914 (0,833-1,003)	0,877 (0,766-1,005)	0,958 (0,840-1,094)
Lag 3	0,877 (0,790-0,973)*	0,759 (0,610-0,946)*	0,969 (0,849-1,105)
Lag 7	0,919 (0,838-1,007)	0,899 (0,791-1,021)	0,945 (0,825-1,081)
Lag 0-3	0,886 (0,799-0,983)*	0,810 (0,675-0,972)*	0,959 (0,837-1,100)
Lag 0-7	0,881 (0,788-0,984)*	0,801 (0,657-0,975)*	0,954 (0,828-1,100)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,973 (0,936-1,011)	0,973 (0,934-1,014)	0,977 (0,883-1,082)
Lag 3	0,973 (0,936-1,011)	0,976 (0,937-1,018)	0,952 (0,859-1,055)
Lag 7	0,967 (0,930-1,006)	0,975 (0,935-1,017)	0,922 (0,827-1,027)
Lag 0-3	0,974 (0,936-1,013)	0,974 (0,934-1,017)	0,972 (0,875-1,080)
Lag 0-7	0,970 (0,930-1,010)	0,974 (0,932-1,017)	0,947 (0,848-1,059)

\* $p<0,05$



Porast spoljašnje temperature tri dana pre događaja, najznačajnije je bio povezan sa umanjnjem rizika od nastanak TDV iznad kolena i iznosio je 24,1% (5,4-39%;  $p<0,05$ ). Kod srčanih bolesnika, mlađih od 60 godina, nije bilo povezanosti između promene spoljašnje temperature i rizika za nastanak TDV ispod kolena.

Indicenca TDV kod pacijenata sa srčanim oboljenjima, starijim od 60 godina, nije bila statistički značajno povezana sa porastom spoljašnje temperature u svim ispitivanim vremenskim intervalima.

*Tabela 26. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima*

<b>Pol i Lag period</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Iznad kolena</b>	<b>Ispod kolena</b>
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,999 (0,950-1,051)	1,006 (0,953-1,061)	0,938 (0,796-1,107)
Lag 3	0,960 (0,912-1,010)	0,966 (0,916-1,019)	0,902 (0,755-1,078)
Lag 7	0,964 (0,916-1,014)	0,976 (0,925-1,029)	0,841 (0,676-1,047)
Lag 0-3	0,978 (0,928-1,030)	0,984 (0,932-1,039)	0,922 (0,773-1,100)
Lag 0-7	0,967 (0,916-1,021)	0,975 (0,922-1,032)	0,885 (0,723-1,084)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,932 (0,887-0,980)†	0,916 (0,862-0,972)†	0,981 (0,894-1,076)
Lag 3	0,958 (0,912-1,005)	0,952 (0,899-1,007)	0,976 (0,889-1,071)
Lag 7	0,956 (0,910-1,004)	0,957 (0,905-1,013)	0,955 (0,869-1,050)
Lag 0-3	0,945 (0,898-0,995)*	0,933 (0,878-0,990)*	0,982 (0,892-1,081)
Lag 0-7	0,947 (0,899-0,999)*	0,940 (0,884-0,999)*	0,970 (0,878-1,071)

\* $p<0,05$ ; † $p<0,01$

Kod muškaraca sa srčanim oboljenjima, nije postojala značajna povezanost između promena spoljašnje temperature i rizika za nastanak TDV. Ova povezanost postojala je kod žena, usled porasta temperature u vremenskim intervalima Lag 0-3 i Lag 0-7, posmatrano u celini i kod lokaliteta TDV iznad kolena ( $p<0,05$  i  $p<0,01$ ).

Povezanost incidence tromboze dubokih vena sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima prikazama je u Tabeli 27.

Tabela 27. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,089 (0,974-1,218)	1,055 (0,908-1,226)	1,132 (0,961-1,334)
Lag 3	1,045 (0,934-1,169)	1,048 (0,904-1,215)	1,040 (0,876-1,234)
Lag 7	1,002 (0,897-1,119)	0,957 (0,829-1,104)	1,065 (0,903-1,255)
Lag 0-3	1,049 (0,920-1,197)	1,052 (0,885-1,251)	1,045 (0,855-1,277)
Lag 0-7	1,101 (0,958-1,264)	1,045 (0,858-1,273)	1,164 (0,962-1,408)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	1,021 (0,970-1,074)	1,013 (0,960-1,070)	1,064 (0,931-1,216)
Lag 3	1,037 (0,986-1,091)	1,018 (0,965-1,074)	1,150 (1,015-1,303)*
Lag 7	1,018 (0,969-1,069)	0,990 (0,939-1,044)	1,184 (1,050-1,336)†
Lag 0-3	1,034 (0,975-1,098)	1,010 (0,947-1,078)	1,170 (1,015-1,348)*
Lag 0-7	1,055 (0,987-1,128)	1,019 (0,947-1,098)	1,229 (1,067-1,416)†

\*p<0,05; †p<0,01

Kod srčanih bolesnika, porast vrednosti atmosferskog pritiska u grupi pacijenata mlađih od 60 godina nije bio značajno povezan sa rizikom za nastanak TDV donjih ekstremiteta, dok u grupi pacijenata životne dobi starije od 60 godina ova povezanost postoji kod lokaliteta TDV ispod kolena (p<0,05 i p<0,01). Najizraženiji efekat bio je porast rizika TDV ispod kolena od 22,9% (6,7-41,6%; p<0,01) usled promena atmosferskog pritiska u vremenskim intervalima Lag 0-3 i Lag 0-7.

Table 28. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa srčanim oboljenjima

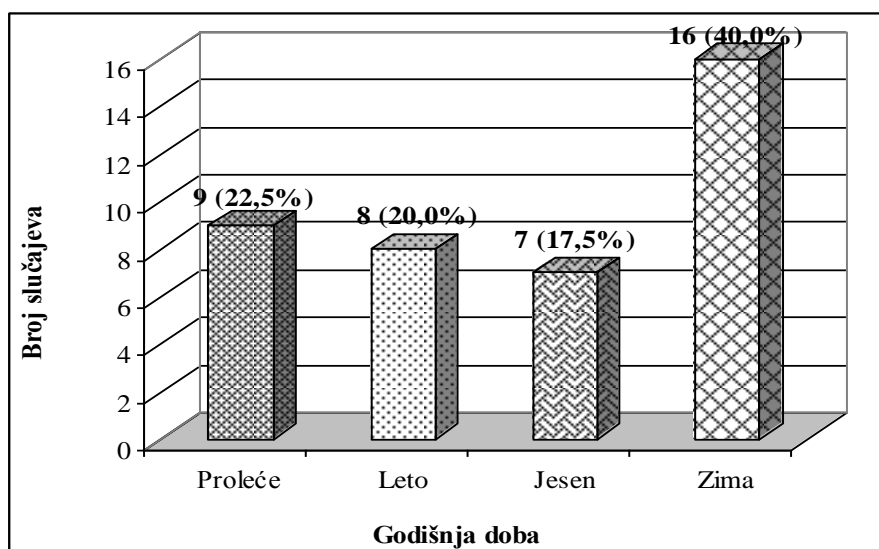
Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	1,019 (0,953-1,089)	0,993 (0,926-1,064)	1,264 (1,035-1,543)*
Lag 3	1,037 (0,971-1,107)	1,008 (0,941-1,080)	1,301 (1,062-1,593)*
Lag 7	0,971 (0,911-1,035)	0,941 (0,880-1,005)	1,277 (1,049-1,555)*
Lag 0-3	1,033 (0,956-1,116)	0,998 (0,918-1,084)	1,339 (1,060-1,691)*
Lag 0-7	1,030 (0,942-1,126)	0,971 (0,880-1,072)	1,464 (1,119-1,915)†
<b>Žene</b>			
Lag 0	1,043 (0,979-1,112)	1,047 (0,972-1,127)	1,031 (0,911-1,166)
Lag 3	1,039 (0,975-1,106)	1,036 (0,963-1,114)	1,044 (0,925-1,179)
Lag 7	1,056 (0,993-1,123)	1,041 (0,970-1,118)	1,094 (0,976-1,227)
Lag 0-3	1,039 (0,965-1,119)	1,034 (0,949-1,127)	1,051 (0,912-1,211)
Lag 0-7	1,091 (1,007-1,182)	1,076 (0,979-1,181)	1,123 (0,971-1,297)

\*p<0,05; †p<0,01

U grupi pacijenata sa srčanim oboljenjima porast atmosferskog pritiska, u svim vremenski ispitivanim intervalima, bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV ispod kolena ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). Kod žena nije postojala povezanost između porasta atmosferskog pritiska i incidence TDV posmatrano u celini i u odnosu na lokalitet tromboze.

### 5.6. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogeneom TDV donjih ekstremiteta kod pacijenata sa šećernom bolešću

Distribucija slučajeva TDV, kod pacijenata sa šećernom bolešću, u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 7.



Grafikon 7. Učestalost TDV kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na godišnja doba

Najveći broj slučajeva TDV kod pacijenata sa dijabetesom nastupio je tokom zime (40,0%), a najmanji u toku jeseni (17,5%). Distribucija incidence TDV između pojedinih godišnjih doba, kod pacijenata sa dijabetesom, nije se statistički značajno razlikovala ( $p = 0,172$ ).

Povezanost demografskih karakteristike pacijenata sa šećernom bolešću i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 29.

Tabela 29. Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
Žene	5 (55,6%)	3 (37,5%)	5 (71,4%)	7 (43,8%)	0,542
Muškarci	4 (44,4%)	5 (62,5%)	2 (28,6%)	9 (56,3%)	
<b>Starost (godine)</b>	67,22±10,49	58,63±22,9	72,86±8,40	63,94±12,74	0,281
<b>Lokacija TDV</b>					
Ispod kolena	1 (11,1%)	2 (25,0%)	3 (42,9%)	3 (18,8%)	0,477
Iznad kolena	8 (88,9%)	6 (75,0%)	4 (57,1%)	13 (81,3%)	

Iako je u toku proleća i jeseni TDV češće nastajala kod žena, dok je u toku leta i zime zastupljenija kod muškaraca, nije postojala statistički značajne povezanost ( $p=0,542$ ) između polne učestalosti TDV i godišnjih doba. Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p=0,281$ ). U sva četiri poređena godišnja doba TDV se češće javljala iznad kolena, bez značajne razlike u zastupljenosti pojedinih lokalizacija u odnosu na godišnja doba ( $p=0,477$ ).

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike pacijenata sa šećernom bolešću i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 30, 31, 32 i 33.

Tabela 30. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,989 (0,923-1,060)	0,976 (0,900-1,058)	1,029 (0,896-1,180)
Lag 3	0,955 (0,891-1,024)	0,912 (0,836-0,996)*	1,081 (0,927-1,260)
Lag 7	0,986 (0,920-1,057)	0,962 (0,887-1,043)	1,061 (0,915-1,231)
Lag 0-3	0,977 (0,910-1,049)	0,949 (0,871-1,033)	1,061 (0,913-1,231)
Lag 0-7	0,973 (0,904-1,047)	0,941 (0,861-1,029)	1,067 (0,913-1,246)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,961 (0,920-1,003)	0,955 (0,909-1,002)	0,987 (0,899-1,084)
Lag 3	0,960 (0,919-1,002)	0,966 (0,920-1,013)	0,940 (0,855-1,034)
Lag 7	0,963 (0,922-1,006)	0,972 (0,926-1,020)	0,933 (0,847-1,027)
Lag 0-3	0,958 (0,916-1,002)	0,958 (0,911-1,008)	0,961 (0,873-1,059)
Lag 0-7	0,953 (0,910-0,999)	0,958 (0,909-1,009)	0,940 (0,848-1,041)

\* $p<0,05$

Kod pacijenata mlađih od 60 godina koji boluju od šećerne bolesti, promena spoljašnje temperature tri dana pre nastanka događaja bila je povezana sa umanjnjem rizika od nastanka TDV iznad kolena od 8,2% (4-16,4%;  $p < 0,05$ ). U grupi dijabetičara životne dobi starije od 60 godina nije bilo povezanosti između spoljašnje temperature i incidence TDV.

*Tabela 31. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom*

<b>Pol i Lag period</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Iznad kolena</b>	<b>Ispod kolena</b>
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,997 (0,946-1,050)	0,989 (0,928-1,054)	1,011 (0,926-1,105)
Lag 3	0,975 (0,926-1,026)	0,957 (0,898-1,021)	1,009 (0,924-1,101)
Lag 7	0,994 (0,943-1,047)	0,995 (0,933-1,061)	0,993 (0,910-1,083)
Lag 0-3	0,986 (0,935-1,040)	0,971 (0,910-1,037)	1,014 (0,926-1,110)
Lag 0-7	0,980 (0,928-1,035)	0,966 (0,903-1,034)	1,006 (0,917-1,103)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,942 (0,893-0,993)*	0,939 (0,888-0,993)*	0,965 (0,821-1,133)
Lag 3	0,942 (0,894-0,993)*	0,949 (0,898-1,002)	0,888 (0,738-1,069)
Lag 7	0,946 (0,897-0,997)*	0,951 (0,900-1,005)	0,899 (0,752-1,075)
Lag 0-3	0,941 (0,891-0,994)*	0,944 (0,892-1,000)	0,917 (0,768-1,096)
Lag 0-7	0,938 (0,886-0,993)*	0,944 (0,890-1,002)	0,880 (0,716-1,082)

\* $p < 0,05$

Kod muškaraca koji boluju od šećerne bolesti, posmatrano u celini i u odnosu na lokaciju TDV, nije bilo povezanosti između promena spoljašnje temperature i rizika od nastanka TDV donjih ekstremiteta.

Posmatrano u celini, kod žena, u svim vremenski ispitivanim intervalima porast temperature od 1 °C bio je povezan sa umanjnjem incidence TDV donjih ekstremiteta ( $p < 0,05$ ), dok je ova klimatska promena na sam dan događaja umanjivala rizik od nastanka TDV iznad kolena za 6,1% (0,7-11,2%;  $p < 0,05$ ).

Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom prikazano je u Tabeli 32.

Tabela 32. Povezanost incidence TDV sa promjenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,073 (0,980-1,174)	1,022 (0,919-1,137)	1,202 (1,023-1,413)*
Lag 3	1,045 (0,954-1,144)	1,019 (0,916-1,133)	1,112 (0,943-1,311)
Lag 7	0,975 (0,893-1,064)	0,935 (0,846-1,033)	1,093 (0,930-1,284)
Lag 0-3	1,057 (0,951-1,174)	1,018 (0,897-1,154)	1,153 (0,959-1,387)
Lag 0-7	1,037 (0,918-1,171)	0,950 (0,815-1,108)	1,220 (1,018-1,463)*
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	1,023 (0,966-1,083)	1,035 (0,971-1,103)	0,976 (0,865-1,101)
Lag 3	1,009 (0,953-1,067)	0,984 (0,925-1,048)	1,104 (0,981-1,243)
Lag 7	0,982 (0,930-1,038)	0,963 (0,906-1,023)	1,062 (0,944-1,194)
Lag 0-3	1,023 (0,957-1,094)	1,011 (0,937-1,090)	1,066 (0,926-1,227)
Lag 0-7	1,015 (0,939-1,097)	0,994 (0,909-1,086)	1,088 (0,934-1,269)

\*p&lt;0,05

Porast atmosferskog pritiska na sam dan događaja i u vremenskom intervalu Lag 0-7 uticao je na porast rizika od nastanka TDV ispod kolena kod dijabetičara mlađih od 60 godina (p<0,05). U grupi pacijenata koji boluju od šećerne bolesti, životne dobi starije od 60 godina, porast atmosferskog pritiska nije značajno uticao na promenu incidence TDV donjih ekstremiteta.

Porast rizika od nastanka TDV ispod kolena, u pojedinim vremenskim intervalima bila je povezana sa porastom vrednosti atmosferskog pritiska, kod pacijentkinja koje boluju od šećerne bolesti (p<0,05). Kod muškaraca sa dijabetesom kao faktorom rizika, posmatrano u celini i u odnosu na lokalitet tromboze, porast pritiska nije značajno bio povezan sa rizikom od nastanka TDV donjih ekstremiteta (Tabela 33.)

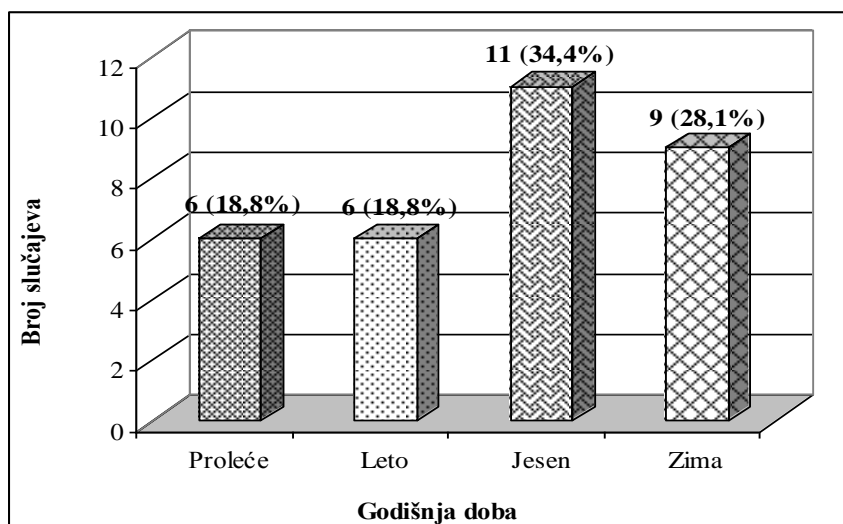
Tabela 33. Povezanost incidence TDV sa promjenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa dijabetesom

Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	1,000 (0,934-1,070)	1,000 (0,920-1,088)	0,998 (0,891-1,118)
Lag 3	1,004 (0,939-1,074)	0,965 (0,889-1,047)	1,082 (0,968-1,210)
Lag 7	0,972 (0,910-1,038)	0,912 (0,843-1,086)	1,099 (0,988-1,223)
Lag 0-3	0,996 (0,918-1,080)	0,979 (0,885-1,083)	1,027 (0,898-1,174)
Lag 0-7	0,987 (0,898-1,086)	0,927 (0,820-1,047)	1,092 (0,948-1,258)
<b>Žene</b>			
Lag 0	1,074 (1,004-1,150)	1,055 (0,982-1,133)	1,233 (1,012-1,502)*
Lag 3	1,033 (0,965-1,106)	1,015 (0,945-1,090)	1,188 (0,981-1,439)
Lag 7	0,989 (0,926-1,057)	0,990 (0,924-1,062)	0,980 (0,798-1,202)
Lag 0-3	1,069 (0,988-1,156)	1,037 (0,954-1,128)	1,328 (1,055-1,671)*
Lag 0-7	1,054 (0,963-1,152)	1,022 (0,927-1,126)	1,269 (1,023-1,573)*

\*p&lt;0,05

### 5.8. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogenezom TDV donjih ekstremiteta kod pacijenata sa malignitetom

Distribucija slučajeva TDV, kod pacijenata sa malignitetom, u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 8.



Grafikon 8. Učestalost TDV kod pacijenata sa malignitetom u odnosu na godišnja doba

Najveći broj slučajeva TDV kod pacijenata sa malignitetom nastupio je u toku jeseni (34,4%) i zime (28,1%), dok je u toku proleća i leta broj slučajeva je iznosio po 18,8%. Distribucija incidence TDV između pojedinih godišnjih doba, kod pacijenata sa malignitetom, nije se statistički značajno razlikovala ( $p=0,522$ ).

Povezanost demografskih karakteristike pacijenata sa malignitetom i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 34.

Tabela 34. Starost, pol i lokalizacija TDV kod pacijenata sa malignitetom u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
<b>Žene</b>	3 (50,0%)	2 (33,3%)	6 (54,5%)	4 (44,4%)	0,862
<b>Muškarci</b>	3 (50,0%)	4 (66,7%)	5 (45,5%)	5 (55,6%)	
<b>Starost (godine)</b>	65,83±15,22	55,00±17,33	65,27±10,82	63,78±13,67	0,470
<b>Lokacija TDV</b>					
Ispod kolena	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)	0,731
Iznad kolena	6 (100,0%)	5 (83,3%)	9 (81,8%)	8 (88,9%)	

Leti je TDV češće nastajala kod muškaraca, dok je tokom ostalih godišnjih doba nastanak TDV bio ravnomerno polno raspoređen, te u ispitivanom uzorku nisu potvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,862$ ). Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p=0,470$ ). U sva četiri poređena godišnja doba TDV se češće javljala iznad kolena, bez značajne razlike u zastupljenosti pojedinih lokalizacija između poređenih godišnjih doba ( $p=0,731$ ). Tokom proleća nije bilo slučajeva TDV ispod kolena kod pacijenata sa malignitetom.

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike pacijenata sa malignitetom i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 35, 36, 37 i 38.

*Tabela 35. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom*

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,949 (0,881-1,021)	0,953 (0,882-1,029)	0,913 (0,714-1,166)
Lag 3	0,938 (0,871-1,010)	0,951 (0,880-1,026)	0,781 (0,524-1,162)
Lag 7	0,923 (0,855-0,997)	0,936 (0,865-1,013)	0,745 (0,477-1,165)
Lag 0-3	0,932 (0,863-1,008)	0,943 (0,870-1,022)	0,815 (0,570-1,164)
Lag 0-7	0,929 (0,857-1,008)	0,943 (0,867-1,025)	0,745 (0,463-1,197)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,954 (0,908-1,003)	0,939 (0,890-0,992)*	1,055 (0,914-1,218)
Lag 3	0,968 (0,922-1,017)	0,959 (0,909-1,011)	1,029 (0,898-1,180)
Lag 7	0,945 (0,898-0,994)	0,940 (0,890-0,992)*	0,979 (0,858-1,117)
Lag 0-3	0,959 (0,911-1,009)	0,947 (0,896-1,001)	1,036 (0,899-1,194)
Lag 0-7	0,950 (0,900-1,002)	0,941 (0,888-0,997)*	1,008 (0,875-1,160)

\* $p<0,05$

Porast spoljašnje temperature, kod pacijenata sa malignim oboljenjima starijim od 60 godina, značajno je umanjivao rizik za nastanak TDV iznad kolena ( $p<0,05$ ). Najizraženiji efekat bila je promena spoljašnje temperature na dan događaja koja je umanjivala incidencu TDV iznad kolena za 6,1% (0,8-11%;  $p<0,05$ ). Kod pacijenata sa malignitetom koji su bili mlađi od 60 godina, porast temperature nije značajno bio povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta.

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom prikazana je u Tabeli 36.



Tabela 36. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom

Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,966 (0,914-1,022)	0,959 (0,901-1,020)	1,004 (0,880-1,147)
Lag 3	0,973 (0,920-1,028)	0,969 (0,912-1,031)	0,990 (0,868-1,128)
Lag 7	0,940 (0,888-0,996)	0,943 (0,885-1,004)	0,930 (0,811-1,066)
Lag 0-3	0,969 (0,914-1,026)	0,966 (0,906-1,029)	0,984 (0,860-1,126)
Lag 0-7	0,954 (0,898-1,013)	0,952 (0,891-1,018)	0,961 (0,835-1,107)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,937 (0,881-0,996)	0,929 (0,871-0,990)*	1,052 (0,823-1,346)
Lag 3	0,942 (0,887-1,001)	0,943 (0,886-1,004) *	0,939 (0,744-1,184)
Lag 7	0,936 (0,880-0,995)	0,935 (0,877-0,996)*	0,960 (0,763-1,207)
Lag 0-3	0,930 (0,872-0,991)	0,925 (0,865-0,989)*	0,991 (0,785-1,252)
Lag 0-7	0,932 (0,873-0,996)	0,931 (0,869-0,997)*	0,955 (0,747-1,220)

\*p<0,05

Kod pacijentkinja sa malignim oboljenjima, umanjenje rizika za nastanak TDV iznad kolena u slučaju porasta spoljašnje temperature bilo je prisutno u svim vremenski ispitivanim intervalima (p<0,05). Kod muškaraca ova povezanost ne postoji posmatrano u celini i u odnosu na lokalitet TDV donjih ekstremiteta.

Tabela 37. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,077 (0,981-1,182)	1,076 (0,976-1,187)	1,078 (0,807-1,439)
Lag 3	1,060 (0,966-1,163)	1,020 (0,924-1,126)	1,480 (0,988-2,216)
Lag 7	1,121 (1,026-1,225)*	1,097 (0,999-1,206)	1,326 (0,986-1,783)
Lag 0-3	1,130 (1,020-1,253)*	1,107 (0,992-1,235)	1,326 (0,959-1,834)
Lag 0-7	1,141 (1,021-1,277)*	1,103 (0,975-1,246)	1,460 (1,301-1,830)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	1,086 (1,018-1,157)*	1,088 (1,016-1,165)*	1,067 (0,901-1,263)
Lag 3	1,060 (0,994-1,129)	1,059 (0,989-1,134)	1,061 (0,897-1,255)
Lag 7	1,027 (0,964-1,094)	1,036 (0,968-1,109)	0,973 (0,822-1,151)
Lag 0-3	1,082 (1,006-1,164)*	1,081 (0,999-1,169)	1,085 (0,897-1,313)
Lag 0-7	1,113 (1,027-1,206)†	1,111 (1,020-1,211)*	1,112 (0,904-1,367)

\*p<0,05

Posmatrano u celini, u grupi pacijenata životne dobi mlađe od 60 godina koji boluju od malignih bolesti, porast atmosferskog pritiska u pojedinim vremenskim

intervalima povećavao je incidencu TDV donjih ekstremiteta, bez povezanosti sa lokalitetom tromboze ( $p < 0,05$ ). Kod pacijenata sa malignitetom starijih od 60 godina, povezanost porasta atmosferskog pritiska i incidence TDV donjih ekstremiteta bila je značajna, posmatrano u celini i kod lokaliteta iznad kolena ( $p < 0,05$ ).

*Tabela 38. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod pacijenata sa malignitetom*

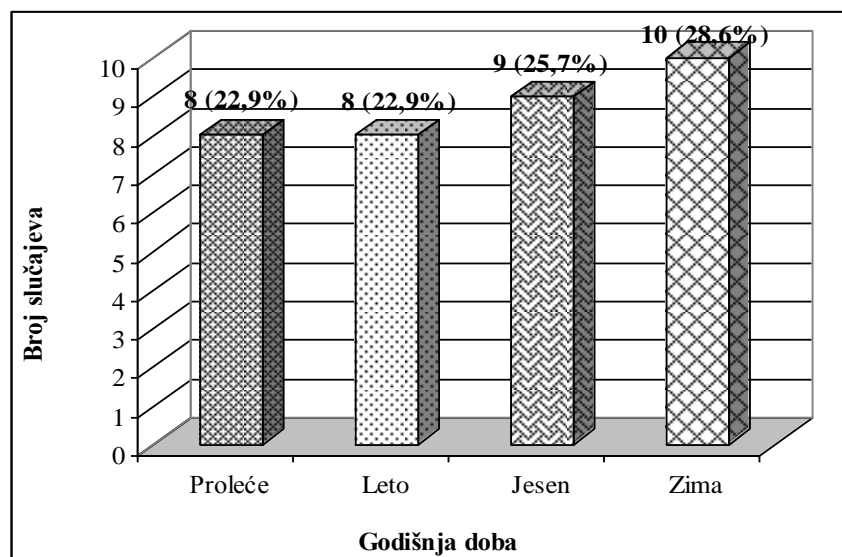
<b>Pol i Lag period</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Iznad kolena</b>	<b>Ispod kolena</b>
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	1,090 (1,015-1,172)*	1,106 (1,022-1,196)*	1,017 (0,856-1,207)
Lag 3	1,108 (1,031-1,190)†	1,104 (1,021-1,193)*	1,117 (0,949-1,313)
Lag 7	1,090 (1,016-1,169)*	1,078 (0,998-1,164) *	1,136 (0,972-1,327)
Lag 0-3	1,131 (1,043-1,226)†	1,138 (1,042-1,243)†	1,090 (0,901-1,318)
Lag 0-7	1,177 (1,080-1,284)†	1,174 (1,069-1,290)†	1,169 (0,964-1,416)
<b>Žene</b>			
Lag 0	1,073 (0,994-1,159)	1,061 (0,980-1,149)	1,223 (0,934-1,601)
Lag 3	1,007 (0,933-1,087)	0,991 (0,916-1,072)	1,237 (0,947-1,616)
Lag 7	1,020 (0,945-1,101)	1,034 (0,956-1,119)	0,860 (0,665-1,111)
Lag 0-3	1,059 (0,969-1,157)	1,039 (0,947-1,140)	1,310 (0,953-1,799)
Lag 0-7	1,056 (0,955-1,169)	1,037 (0,931-1,154)	1,273 (0,937-1,731)

\* $p < 0,05$ ; † $p < 0,01$

Kod muškaraca koji boluju od maligne bolesti, porast atmosferskog pritiska u svim vremenski ispitivanim intervalima bio je povezan sa uvećanjem rizika za nastanak TDV posmatrano u celini ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ) i sa lokalitetom iznad kolena ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). U grupi pacijentkinja koje boluju od maligne bolesti porast atmosferskog pritiska nije bio značajno povezan sa rizikom TDV donjih ekstremiteta.

### **5.8. Povezanost godišnjih doba, spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogeneom TDV donjih ekstremiteta kod gojaznih pacijenata**

Distribucija slučajeva TDV, kod gojaznih pacijenata, u odnosu na godišnja doba prikazana je na Grafikonu 9.



Grafikon 9. Učestalost TDV kod gojaznih pacijenata u odnosu na godišnja doba

Najveći broj slučajeva TDV kod gojaznih pacijenata nastupio je u toku zime (28,6%) i jeseni (25,7%), a u toku proleća i leta broj slučajeva je iznosio po 22,9%. Distribucija incidence TDV između pojedinih godišnjih doba, kod gojaznih pacijenata, nije se statistički značajno razlikovala ( $p=0,957$ ).

Povezanost demografskih karakteristike gojaznih pacijenata i lokalizacije TDV donjih ekstremiteta sa godišnjim dobima prikazana je na Tabeli 39.

Tabela 39. Starost, pol i lokalizacija TDV kod gojaznih pacijenata u odnosu na godišnja doba

Karakteristika	Proleće	Leto	Jesen	Zima	P
<b>Pol</b>					
Žene	6 (75,0%)	5 (62,5%)	7 (77,8%)	4 (40,0%)	0,308
Muškarci	2 (25,0%)	3 (37,5%)	2 (22,2%)	6 (60,0%)	
Starost (godine)	68,63±6,99	61,88±17,39	63,89±12,13	63,7±10,69	0,722
<b>Lokacija TDV</b>					
Ispod kolena	2 (25,0%)	2 (25,0%)	2 (22,2%)	2 (20,0%)	0,993
Iznad kolena	6 (75,0%)	6 (75,0%)	7 (77,8%)	8 (80,0%)	

U toku proleća, leta i jeseni TDV je češće nastajala kod žena (75,0%:25,0%, 62,5%: 37,5%, 77,8%:22,2%), dok je u toku zime TDV zastupljenija kod muškaraca. Između polne učestalosti u ispitivanom uzorku nisu potvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,308$ ). Prosečna starost pacijenata u odnosu na godišnje doba javljanja TDV nije se značajno razlikovala ( $p=0,722$ ). U sva četiri poređena godišnja doba TDV se češće javljala iznad kolena, bez značajne razlike u zastupljenosti pojedinih lokalizacija između poređenih godišnjih doba ( $p=0,993$ ).

Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u odnosu na demografske karakteristike gojaznih pacijenata i lokalizaciju tromba prikazane se u Tabelama 40, 41, 42 i 43.

*Tabela 40. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata*

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	0,998 (0,931-1,070)	0,937 (0,851-1,030)	1,089 (0,965-1,229)
Lag 3	0,955 (0,891-1,024)	0,916 (0,829-1,012)	1,003 (0,905-1,113)
Lag 7	0,945 (0,881-1,014)	0,879 (0,787-0,981)*	1,022 (0,918-1,136)
Lag 0-3	0,979 (0,912-1,052)	0,922 (0,833-1,021)	1,054 (0,940-1,183)
Lag 0-7	0,959 (0,890-1,033)	0,892 (0,795-1,000)	1,038 (0,926-1,163)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,951 (0,906-0,997)	0,950 (0,902-0,999)*	0,962 (0,843-1,097)
Lag 3	0,963 (0,919-1,010)	0,963 (0,915-1,013)	0,970 (0,851-1,107)
Lag 7	0,973 (0,928-1,020)	0,970 (0,923-1,021)	0,993 (0,870-1,134)
Lag 0-3	0,956 (0,910-1,004)	0,955 (0,906-1,007)	0,966 (0,843-1,107)
Lag 0-7	0,962 (0,914-1,012)	0,960 (0,909-1,013)	0,976 (0,849-1,123)

\* $p<0,05$

Promena spoljašnje temperature sedam dana pre nastaka TDV iznad kolena umanjivala je rizik od njenog nastanka za 12,1% (1,9-21,3%;  $p<0,05$ ), u grupi gojaznih pacijenata mlađih od 60 godina. U grupi gojaznih pacijenata starijih od 60 godina promena spoljašnje temperature na dan događaja umanjivala je rizik za nastanak TDV iznad kolena za 5% (0,1-9,8%;  $p<0,05$ ).

Tabela 41. Povezanost incidence TDV sa promenama spoljašnje temperature u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata

Pol i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,950 (0,891-1,013)	0,943 (0,876-1,015)	0,975 (0,855-1,112)
Lag 3	0,934 (0,875-0,998)*	0,941 (0,874-1,014)	0,913 (0,792-1,051)
Lag 7	0,927 (0,867-0,991)*	0,930 (0,863-1,002)	0,919 (0,800-1,056)
Lag 0-3	0,944 (0,882-1,009)	0,940 (0,870-1,015)	0,958 (0,836-1,099)
Lag 0-7	0,933 (0,869-1,002)	0,932 (0,860-1,011)	0,939 (0,812-1,085)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,975 (0,928-1,024)	0,949 (0,897-1,004)	1,077 (0,957-1,211)
Lag 3	0,977 (0,930-1,026)	0,959 (0,907-1,015)	1,042 (0,934-1,163)
Lag 7	0,987 (0,939-1,037)	0,964 (0,911-1,019)	1,080 (0,957-1,218)
Lag 0-3	0,975 (0,927-1,027)	0,953 (0,899-1,010)	1,060 (0,944-1,191)
Lag 0-7	0,977 (0,927-1,030)	0,954 (0,898-1,013)	1,066 (0,945-1,203)

\*p<0,05

Kod gojaznih muškaraca posmatrano u celini, promena spoljašnje temperature trećeg i sedmog dana pre nastanka TDV donjih ekstremiteta smanjivala je rizik od njenog nastanka, bez značajne povezanosti sa lokalitetom tromboze (p<0,05). Porast spoljašnje temperature kod gojznh žena nije bio značajno povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta.

Tabela 42. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na starost i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata

Starost i Lag period	Ukupno	Iznad kolena	Ispod kolena
<b>&lt;60 godina</b>			
Lag 0	1,090 (0,993-1,197)	1,114 (0,984-1,261)	1,060 (0,924-1,216)
Lag 3	1,089 (0,998-1,189)	1,100 (0,979-1,235)	1,074 (0,943-1,223)
Lag 7	1,048 (0,959-1,146)	1,109 (0,990-1,243)	0,974 (0,853-1,112)
Lag 0-3	1,115 (1,007-1,234)*	1,148 (1,006-1,310)*	1,070 (0,916-1,248)
Lag 0-7	1,136 (1,019-1,266)*	1,194 (1,043-1,367)*	1,051 (0,879-1,256)
<b>≥60 godina</b>			
Lag 0	0,956 (0,899-1,016)	0,964 (0,903-1,030)	0,907 (0,774-1,064)
Lag 3	0,964 (0,907-1,024)	0,965 (0,905-1,030)	0,957 (0,810-1,132)
Lag 7	1,005 (0,945-1,069)	0,994 (0,931-1,062)	1,080 (0,917-1,273)
Lag 0-3	0,946 (0,876-1,021)	0,963 (0,888-1,045)	0,839 (0,678-1,039)
Lag 0-7	0,947 (0,865-1,037)	0,967 (0,879-1,064)	0,822 (0,633-1,068)

\*p<0,05

Kod gojaznih pacijenata životne dobi mlađe od 60 godina, rezultati negativnih binomnih regresionih modela pokazali su da je povećanje atmosferskog pritiska u vremenskim intervalima Lag 0-3 i Lag 0-7 značajno povećavalo rizik za nastanak TDV donjih ekstremiteta posmatrano u celosti i kod lokaliteta iznad kolena ( $p < 0,05$ ). U grupi gojaznih pacijenata starijih od 60 godina promena atmosferskog pritiska nije značajno bila povezana sa incidencom TDV donjih ekstremiteta.

U Tabeli 43 prikazana je povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata

*Tabela 43. Povezanost incidence TDV sa promenama atmosferskog pritiska u odnosu na pol i lokalizaciju tromba kod gojaznih pacijenata*

<b>Pol i Lag period</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Iznad kolena</b>	<b>Ispod kolena</b>
<b>Muškarci</b>			
Lag 0	0,991 (0,911-1,078)	1,005 (0,912-1,107)	0,948 (0,802-1,121)
Lag 3	0,999 (0,920-1,086)	0,986 (0,897-1,083)	1,046 (0,882-1,240)
Lag 7	1,035 (0,953-1,124)	1,036 (0,943-1,138)	1,029 (0,868-1,221)
Lag 0-3	0,998 (0,901-1,104)	1,008 (0,898-1,130)	0,965 (0,781-1,192)
Lag 0-7	0,998 (0,887-1,123)	1,029 (0,903-1,172)	0,895 (0,693-1,156)
<b>Žene</b>			
Lag 0	0,998 (0,935-1,066)	0,990 (0,919-1,066)	1,027 (0,896-1,178)
Lag 3	1,004 (0,942-1,071)	1,000 (0,930-1,076)	1,019 (0,892-1,164)
Lag 7	1,009 (0,946-1,076)	1,011 (0,940-1,087)	1,004 (0,879-1,147)
Lag 0-3	1,002 (0,926-1,083)	1,005 (0,920-1,098)	0,989 (0,840-1,164)
Lag 0-7	1,020 (0,933-1,115)	1,023 (0,925-1,132)	1,007 (0,835-1,215)

Rezultati sprovedenog istraživanja upućuju da porast vrednosti atmosferskog pritiska nije bio značajno povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta u odnosu na pol gojaznih pacijenata.

## **6. DISKUSIJA**

---

### **6.1. Opšte kliničke i laboratorijske karakteristike pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta**

Etiopatogeneza venskih oboljenja bazira se na sklonosti stvaranja tromboze i progresivnoj disfunkciji venskog sistema uzrokovanoj valvularnom nekompetentnošću i/ili venskom opstrukcijom, što dovodi do retrogradnog toka krvi i venskog refluksa sa progresivnim oštećenjem mikrocirkulacije. Faktori rizika venskih oboljenja mogu biti: primarna oboljenja venskog zida i venskih valvula (mezodermska astenija), zastojna stanja (statičko opterećenje) i promene u sastavu krvi<sup>177</sup>.

Iako je teško utvrditi tačnu učestalost TDV i PE kod hospitalizovanih pacijenata, opšte je prihvaćeno da ove bolesti predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Posttrombotske sekvele, posledica nekompletne i neadekvatne trombolize, nastaju u 20% pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta. Ovaj poremećaj dovodi do porasta hidrostatskog pritiska u venama, teških poremećaja u mikrocirkulaciji, izlaska tečnosti, a zatim makromolekula i celularnih elemenata u intersticijski prostor. Bolesnici se žale na oteku, osećaj utrnulosti, gubitak funkcije, venske klaudikacione smetnje, zamor i bol. Može biti prisutan izmenjen koloritet ekstremiteta, sekundarni limfni zastoj i trofičke promene sve do teških posttrombotskih venskih ulceracija. Incidenca fatalnih TDV, koja varira od 1% kod mladih pacijenata do 10% kod pacijenta starije životne dobi, najveća je kod pacijenata sa postojećim malignitetom<sup>31,184,185</sup>.

U sprovedenom istraživanju uključeno je 153 bolesnika sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta, prosečne starosti 60,81±15,52 godina. Učestalost TDV donjih ekstremiteta bila je veća u grupi pacijenata starijih od 60 godina (61,4%), nego kod pacijenata mlađih od 60 godina (38,6%). Od ispitivanog broja bolesnika, 79 (51,6%) je bilo muškog, a 74 (48,4%) ženskog pola.

Literaturni podaci pokazuju da je incidenca TDV značajno povezana sa starošću pacijenata. Ova povezanost obijašnjava se činjenicom da broj trombotičnih faktora rizika raste sa godinama. Prisustvo 3 i više faktora rizika evidentirano je samo u 3% hospitalizovanih pacijenata mlađih od 40 godina, dok je taj procenat u starijoj populaciji

iznosi preko 30%<sup>13,14</sup>. Iako incidenca nije značajno povezana sa polom pacijenta, dokazano je da se TDV u grupi pacijenata mlađe životne dobi češće javlja kod žena, dok je kod pacijenata starije životne zastupljenija kod muškaraca<sup>26</sup>.

U ispitivanoj grupi pacijenata lokalizacija TDV donjih ekstremiteta iznad kolena bila je zastupljenija (72,5%) od lokalizacije ispod kolena (27,5%). Dokazano je da TDV najčešće nastaje u kruralnim, naročito u solealnim venama. Potom, sa opadajućom učestalošću, slede ostale vene potkolenice, femoralne vene, zajedničke ilijačne vene i donja šuplja vena. U oko 80% slučajeva tromboza ostaje ograničena na potkolenicu, dok u ostalih 20% pacijenata tromboza propagira proksimalno, zahvatajući poplitealnu, femoralnu ili ilijačne vene<sup>44</sup>. Zahvaljujući bogatom sistemu venskih kolaterala potkolenice, distalna TDV često je praćena odsustvom simptoma i znakova pa je detekcija ovakvih tromboza izuzetno otežana ili nemoguća (tzv. "neme" forme TDV)<sup>40,53</sup>.

Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da su proširene vene bile najzastupljeniji trombogeni faktor rizika (43,8%), skoro četvrtina pacijenata bolovala je od šećerne bolesti, dok su pacijenti sa malignitetom bili najmanje zastupljeni (20,9%). Bez trombogenih faktora rizika, sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta, bilo je 25,5% pacijenata. Procena uticaja trombogenih faktora rizika na etiopatogenezu TDV može imati grupni i individualni pristup. Dok grupni pristup pacijente svrstava u nekoliko rizičnih kategorija, individualni pristup nastoji da definiše rizik preciznije koristeći individualne rizik skorove. Na osnovu American College of Chest Physicians (ACCP) preporuka iz 2001. godine pacijenti su na osnovu vrste sprovedene operacije, sklonosti ka krvarenju, mobilnosti i prisustva definisanih trombogenih faktora rizika svrstani u 3 rizične kategorije<sup>186</sup>.

Spovedeno istraživanje pokazuje da su kod pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta srednje vrednosti uree, triglicerida, glikemije, CRP-a, leukocita i neutrofila bile povećane.

Postojeći poremećaj bubrežne funkcije evidentiran porastom vrednosti uree može biti uzrok povećane incidence TDV donjih ekstremiteta. Istraživanje Cushmana i sar.<sup>26</sup> dokazalo je značajnu povezanost između stepena hronične bubrežne insuficijencije (HBI) i TDV. Wattanakit i sar.<sup>187</sup> su u svom istraživanju pokazali da srednjovečni i stariji pacijenti sa trećom i četvrtom fazom HBI imaju povećani rizik za nastanak TDV, posebno naglašavajući značaj profilakse ovih pacijenata. Takođe, istraživanje Folsoma i sar.<sup>188</sup>,



bazirajući se na vrednostima cistatina C, potvrđuje porast incidence TDV kod pacijenata trećeg i četvrtog stepena HBI za 1,6 puta.

Poremećaj lipidnog statusa, zabeležen u rezultatima sprovedenog istraživanja kroz porast srednje vrednosti triglicerida, se diskutabilno može povezati s sa patogeneom TDV. Istraživanje García Rasoja i sar.<sup>189</sup> potvrđuje povezanost dislipidemije i niskih vrednosti HDL holesterola sa porastom incidence TDV. U ovom istraživanju dislipidemija se takođe povezuje sa povećanom incidencom rekurentnih TDV i posttrombotskog sindroma<sup>189</sup>. Dokazano je da povezanost genotipa E3/E4 apolipoproteina E sa povećanjem incidence TDV donjih ekstremiteta<sup>190</sup>. Nekoliko studija potvrdilo je povezanost između visokih vrednosti HDL holesterola i umanjenja rizika za nastanak TDV<sup>71,76,191</sup>. Smatra se da antiaterogena i antitromboga svojstva HDL holesterola predstavljaju razlog za postojanje ovakve povezanosti<sup>76,191</sup>. Za razliku od njih postoje istraživanja u kojima povezanost HDL holesterola i rizik za nastanak TDV nije pronađen<sup>26,72,73</sup>. Istraživanje van Schouwenburga i sar.<sup>192</sup> nije potvrdilo povezanost između rizika za nastanak TDV i apolipoproteina.

U strukturi ispitivanih pacijenata, gde pacijenti koji boluju od šećerne bolesti predstavljaju skoro četvrtinu ispitanika, zapaža se povećanje srednjih vrednosti glikemije. Istraživanje Bella i sar.<sup>193</sup> pokazalo je da se porast vrednosti glikemije u grupi pacijenata sa dijagnostikovanom šećernom bolešću povezuje sa porastom rizika za nastanak TDV, dok u grupi pacijenata sa povećanim vrednostima glikemije i nedijagnostikovanom šećernom bolešću ova povezanost ne postoji. Dokazana povećana aktivnost trombina i prokoagulantnih cirkulišućih mikročestica kod dijabetičara, može se smatrati direktnim patogenetskim mehanizmom kojim se povećava rizik od nastanka TDV<sup>89</sup>.

Porast vrednosti inflamatornih parametara, u vidu vrednosti CRP-a, broja leukocita i neutrofila, očekivan je kod pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta. Uloga CRP-a, nespecifičnog, visokosenzitivnog, sistemskog markera zapaljenja u patogenezi TDV nije još uvek dovoljno razjašnjena. Poznato je da CRP može izazvati povećanu sintezu TF i njegovu ekspresiju u monocitima, što može povećati trombogenu aktivnost<sup>194</sup>. Vrednosti CRP-a rastu sa utvrđenim faktorima rizika kao što su starost, trudnoća, gojaznost i malignitet<sup>195</sup>. Luxembourg i sar.<sup>196</sup> potvrdili su povezanost CRP-a i neprovocirane TDV u odnosu na provociranu TDV i kontrolnu grupu. U Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) studiji<sup>197</sup> takođe je dokazana povezanost vrednosti CRP-a sa incidencom TDV. Ovi podaci koreliraju sa podacima istraživanja Quist-Paulsena i

sar.<sup>198</sup> koje pokazuje da je incidenca TDV 1,6 puta veća u grupi pacijenata sa povećanim vrednostima CRP-a u odnosu na grupu pacijenata sa referentnim vrednostima. Međutim, dve velike prospektivne studije nisu potvrdile značajnu povezanost između vrednosti CRP-a i incidence TDV<sup>199,200</sup>. Takođe, nije potvrđena povezanost genetskog polimorfizma koji dovodi do povećanja vrednosti CRP-a i povećanja rizika za nastanak TDV<sup>201</sup>.

U inflamatornom procesu patogeneze TDV uključeni su neutrofilni, limfociti, trombociti, kao i subjedinice integrina  $\beta 2$  i  $\beta 3$  koje su povezane sa svojim ligandima<sup>202</sup>. Podaci eksperimentalnih studija o postojanju i uticaju neutrofilnih ekstraćelijskih zamki u formiranju tromba, dokazani su i u ispitivanjima pacijenata sa TDV. Smatra se da je uloga neutrofilnih ekstraćelijskih zamki veoma značajna u formiranju i sazrevanju tromba<sup>203,204</sup>.

## 6.2. Hronobiološki aspekti patogeneze TDV donjih ekstremiteta

Hronobiologija je grana biomedicinskih nauka koja se bavi proučavanjem bioloških ritmova. Ritmični obrasci postoje u većini, ako ne i u svim, biološkim funkcijama. U zavisnosti od dužine ciklusa biološki ritmovi su svrstani u tri glavne vrste: cirkadijalni (period od 24h), ultradijalni (period kraći od 24h) i infradijalni (periodi duži od 24h). U prirodnim uslovima, cirkadijalni ritmovi su u fazi sa smenom dana i noći i traju tačno 24 sata. Međutim, ako u ekperimentalnim uslovima biološka jedinka bude izolovana od sinhronizujućih sredinskih promena osvetljenosti, neki od cirkadijalnih ritmova će nestati. Ostali ritmovi nastaviće da postoje i u ovim uslovima, ali više neće biti u fazi sa smenom dana i noći pa će njihov period blago odstupati od 24 sata. Ovi cirkadijalni ritmovi se nazivaju endogenim. Ultradijalne biološke ritmove karakterišu kraći periodi, koji traju od nekoliko milisekundi do nekoliko sati. Infradijalni ritmovi obuvataju oscilacije sa dužim periodima kao što su nedelja (cirkaseptani ritmovi), mesec (cirkalunarni ritmovi) ili godina (cirkannualni ritmovi)<sup>205</sup>.

Zapažanje da se pojedine bolesti ne javljaju često tokom pojedinih perioda godine, kao i da uslovi sredine imaju uticaj na nastanak određenih bolesti datira još iz perioda Hipokrata što je i zabeleženo u njegovoj raspravi pod nazivom „Vazduh, voda i okruženje“ (napisano između 460. i 370. godine p.n.e.). Cirkadijalne varijacije primećene su u mnogim fiziološkim funkcijama koje su samostalno regulisane od strane unutrašnjeg biološkog sata. Svetlost i unos hrane predstavljaju najvažnije faktore u regulisanju

biološkog sata. Postojanje cirkardijalnog ritama dokazano je i u ćelijama kultivisanim *in vitro*<sup>155,205</sup>.

Kardiovaskularni sistem organizovan je na osnovu vremenskih prilika koje osciliraju u prirodi usled čega većina funkcije prati cirkadijalni ili sezonski ritam. Obrasci maksimalnih i minimalnih vrednosti funkcija kardiovaskularnog sistema kao što su arterijski pritisak, srčana frekvencija, vaskularni tonus, koagulacija i fibrinoliza dobro su poznati. Takođe, sve je veći broj dokaza koji potvrđuju postojanje zavisnosti doba dana, dana u nedelji, meseca u godini sa morbiditetom i mortalitetom pojedinih kardiovaskularnih bolesti. Ovi obrasci postoje kao posledica međusobne interakcije ritmova uzročnih faktora bolesti i fizioloških ritmova organizma. Pomenute interakcije definišu koncept hronorizika, kada uzročni faktor verovatno nedovoljno moćan da sam dovede do nastanka bolesti u određenom vremenskom periodu postaje efikasan<sup>155</sup>.

Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da se distribucija kliničke manifestacije TDV donjih ekstremiteta između ispitivanih vremenskih grupa statistički značajno razlikovala ( $p < 0,001$ ). Najveći broj slučajeva manifestovan u vremenu od 8h do 15h 59min (53,2%), dok se najmanji broj slučajeva ispoljio u vremenu od 00h do 7h 59min (12,4%). Nije potvrđena značajna povezanost vremena manifestacije TDV donjih ekstremiteta sa polom ( $p = 0,054$ ), prosečnom starošću ( $p = 0,977$ ) i lokalizacijom TDV ( $p = 0,460$ ) ispitivanih pacijenata

Istraživanje na teritoriji Italije od strane Bilora i sar.<sup>206</sup> koje je obuhvatilo 212 pacijenata sa dijagnostikovanom TDV i PE dokazalo je postojanje pika za manifestaciju TDV u 12:26h, dok je za EP najviše slučajeva zabeleženo u 10:26h. Istraživanje Gallerania i saradnika<sup>207</sup>, koje je obuhvatili analizu obdukcionih nalaza 507 pacijenata sa iznenadnom smrću u period od 1983. do 1989. godine, potvrđuje da su jutarnji časovi bili vreme kada je zabeležen pik nastanka PE.

Objašnjenje za postojanje jutarnjih pikova TDV može se potražiti u literaturnim podacima o dokazanim endogenim cirkadijalnim ritmovima krvnih elemenata i enzima. Istraživanje Scheera i sar.<sup>208</sup> dokazalo je jutarnji pik aktivnosti (09:00h) trombocita, sa najizraženijom agregacionom sklonošću u odnosu na ostatak dana. Istraživanja su pokazala da inhibitor plazminogen aktivatora-1 kao važan inhibitor fibrinolize pokazuje pik svoje aktivnosti ujutru (06:30h), što takođe može pojasniti povećanu trombogenost krvi u jutarnjim časovima<sup>209</sup>. Takođe, pik u jutarnjim časovima konstatovan je za vrednosti koagilacionih faktora VIIa i fibrinogena, ali i inhibitora koagulacije kao što su

proteina C, proteina S i antitrombina III<sup>210</sup>. Istraživanja na zdravim dobrovoljcima pokazala su pad endotelne funkcije u jutarnjim časovima, dok vrednosti krvnog pritiska, srčane frekvence i aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron pokazuju porast<sup>208,209</sup>.

U ispitivanoj grupi pacijenata najveći broj slučajeva TDV donjih ekstremiteta manifestovan je četvrtkom (19,6%), a najmanja učestalost subotom (7,8%), bez značajne razlike u distribuciji incidence između dana u nedelji ( $p=0,212$ ). Naši rezultati nisu u skladu sa rezultatima Bilora i sar.<sup>206</sup> koji su u svom istraživanju dokazali da je pik nastanka TDV subotom.

Sve je više istraživanja koja se bave uticajem klimatskih faktora na zdravlje ljudi. Klima je u užem smislu najčešće definisana kao „prosečno stanje vremena”, ili preciznije, kao statistički opis srednjih vrednosti i varijabilnosti vremena, u opsegu od nekoliko meseci do nekoliko hiljada i miliona godina. Standardni period je 30 godina, po definiciji Svetske Meterološke Organizacije. Pomenute srednje vrednosti su pokazatelj ponašanja prostorno i vremenski promenljivih veličina, kao što su: temperatura, padavine i vetar. Klima i širem smislu predstavlja stanje, uključujući statistički opis, klimatskog sistema. Na osnovu nivoa (veličine) posmatranja klima se deli na: makroklimu, mezoklimu, topoklimu i mikroklimu<sup>4-6</sup>.

Godina i godišnja doba predstavljaju prirodne fenomene. Kako je osa oko koje zemlja rotira nagnuta 23,5 stepeni u odnosu na liniju koja je perpendikularna na njenu orbitu, severna i južna polulopta su nejednako izložene Suncu u različitim delovima godine, što za posledicu ima pojavu godišnjih doba koja su najizraženija u regionima sa umerenom klimom<sup>210</sup>.

Sprovedeno istraživanje pokazuje da je najveći broj slučajeva TDV donjih ekstremiteta nastupio u toku jeseni (27,5%) i zime (26,8%), a najmanji u toku leta (20,3%), pri čemu se incidenca pacijenata između pojedinih godišnjih doba nije statistički značajno razlikovala ( $p=0,582$ ).

Rezultati sprovedenog istraživanja u skladu su sa manjim brojem sprovedenih studija u kojima je potvrđeno odsustvo sezonskog obrasca javljanja TDV. Bounameaux i sar.<sup>146</sup> spovedeli su u Ženevi retrospektivnu studiju, koja je obuhvatila 7303 pacijenata sa suspektom TDV, evidentiranih u priodu od 1989. do 1994. godine. Postojanje TDV dokazano je u svakom sedmom pacijentu na 300 pacijenata sa suspektom TDV. Rezultati njihovog istraživanja pokazuju da nije postojao sezonski i mesečni obrazac u pojavi TDV, kod pacijenata sa suspektom ili potvrđenom TDV. Retrospektivno

ispitivanje Gallea i sar.<sup>147</sup> sprovedeno u Belgiji u periodu od 1982. do 1995. godine, koje je obuhvatilo 512 pacijenata sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta, takođe je pokazalo da ne postoji povezanost klimatskih faktora sa pojavom TDV donjih ekstremiteta. Stein i sar.<sup>148</sup> su u svom retrospektivnom ispitivanju na teritoriji Sjedinjenih Američkih Država, obuhvatajući podatke za dvadesetjednogodišnji period, pokazali odsustvo sezonskog karaktera incidence TDV. Odsustvo povezanosti sezona i incidence TDV pokazali su i Lee i sar.<sup>149</sup> u svom istraživanju, koje je obuhvatilo 2774 pacijenata, sa dijagnostikovanom TDV u toku 2002. godine na teritoriji Tajvana.

Studija Kleinfelder i sar.<sup>211</sup> sprovedena na teritoriji subtropske klime Brazila, koja je obuhvatala 453 pacijenta sa TDV za period od 1993. do 2003. godine, analizirala je učestalost incidence TDV u toku godišnjih trimestara. Nije dokazana statistički značajna povezanost incidence TDV i godišnjih trimestara.

Studije koje pokazuju povezanost godišnjih doba sa etiopatogenezom TDV su brojnije. Retrospektivno ispitivanje Boulaya i sar.<sup>150</sup> na teritoriji Francuske, koje je obuhvatilo 65081 pacijenta sa dijagnostikovanom TDV, pokazuje da je broj hospitalizovanih pacijenata daleko veći tokom zime u odnosu na leto. Učestalost TDV kod pacijenata sa nedostatkom proteina C ili proteina S češća je tokom zime<sup>151</sup>. Fink i sar.<sup>152</sup> su, na teritoriji Austrije, sprovedi istraživanje koje je obuhvatilo 905 pacijenata sa dijagnostikovanom TDV donjih ekstremiteta. Rezultati pokazuju sezonski obrazac u incidenci TDV donjih ekstremiteta, sa značajno učestalijom pojavom TDV u hladnom periodu kalendarske godine (Oktobar-Mart).

Manfredini i sar.<sup>153</sup> sprovedi su retrospektivno ispitivanje, koje je obuhvatilo 2119 dijagnostikovanih pacijenta sa TDV, u 25 italijanskih bolnica za periodu 2002-2004 godine. Rezultati pokazuju da incidenca TDV prati mesečni i sezonski ritmični obrazac, sa pikom tokom jeseni, septembra i oktobra. Brown i sar.<sup>154</sup> su retrospektivnim ispitivanjem 37336 pacijenata sa TDV, prema podacima dobijenim iz škotskih bolnica za dvadesetogodišnji period, dokazali sezonski obrazac pojave TDV sa pikom u toku zime. Dentali i sar.<sup>155,156</sup> su u svojim istraživanjima, kao i sprovedenoj meta-analizi, potvrdili sezonski karakter TDV sa pikom u toku zime i januaru mesecu. U metaanalizi koja je uključivala 12 studija i 35000 pacijenata, uključeno je u ispitivanje sezonskih varijacija TDV, dok je 10 studija bilo korišćeno za ispitivanje mesečne varijacije TDV.

Studija koju su sprovedi Jang i sar.<sup>157</sup> na teritoriji Koreje, obuhvatajući 1495 pacijenta sa TDV za period od 2001-2010 godine, potvrdila je sezonski karakter TDV sa

pikom tokom zime i u januaru. Retrospektivno ispitivanje na teritoriji Južne Srbije, pokazalo je sezonski obrazac u incidenci idiopatske TDV donjih ekstremiteta, sa najvećom frekvencom u hladnom periodu godine (Oktobar-Mart) i pikom u Januaru<sup>158</sup>.

Neusaglašenost rezultata sprovedenih istraživanja koja su ispitivala postojanje sezonskog obrasca u incidenci TDV postoji zbog različite metodologije sprovedenih ispitivanja, ali i činjenice da je uticaj klimatskih faktora geografski zavistan<sup>11</sup>. Predhodno retrospektivno istraživanje sprovedeno na teritoriji Južne Srbije, koje je pokazalo značajno veću učestalost pojave TDV donjih ekstremiteta tokom hladnog perioda godine (Oktobar-Mart), ispitivalo je pojavu TDV za topli i hladni period godine i obuhvatalo je pacijente sa idiopatskom TDV donjih ekstremiteta<sup>158</sup>. Zbog toga je različitost podataka u odnosu na ovo istraživanje prihvatljiva.

Rezultati istraživanja pokazuju da godišnja doba nisu statistički značajno povezana sa polom ( $p=0,350$ ), starošću ( $p=0,385$ ) i lokalizacijom TDV ( $p=0,886$ ) ispitivanih pacijenata. Naši rezultati nisu u skladu sa nekim sprovedenim studijama koje ovu povezanost pronalaze. Naime, istraživanje Manfredini i sar.<sup>153</sup> pokazalo je da incidenca TDV prati ritmični obrazac koji je najsignifikantniji kod muškaraca, starijih od 40 godina, pacijenata sa predhodno već preležanom TDV i kod imobilisanih pacijenata. Takođe, studija Zöllera i sar.<sup>212</sup> pokazalo je starosnu zavisnost povezanosti godišnjih doba i incidence TDV. Kod pacijenata starijih od 50 godina TDV najučestalije se javljala tokom zime, dok je kod osoba mlađih od 25 godina sa familijarnom predispozicijom za nastanak TDV incidenca bila najveća leti, sa pikom u Julu. Rezultati istraživanja Zöllera i sar.<sup>212</sup> pokazali su osustvo povezanosti godišnjih doba i pola pacijenata sa TDV što je u skladu sa rezultatima sprovedenog istraživanja. Rezultati predhodno sprovedenog retrospektivnog istraživanja na teritoriji Južne Srbije pokazalo je odsustvo povezanosti sezonskog obrasca idiopatske TDV sa polom i životnim dobom pacijenata, stim što se ispitivala povezanost za topli i hladni period godine<sup>158</sup>.

Rezultati istraživanja pokazuju odsustvo povezanosti godišnjih doba sa polom, starošću i lokalizacijom TDV donjih ekstremiteta u grupi pacijenata sa proširenim venama, šećernom bolešću, malignitetom i gojaznošću. U grupi pacijenata sa srčanim oboljenjima, povezanost godišnjih doba sa starošću pacijenta ( $p=0,547$ ) i lokalizacijom TDV donjih ekstremiteta ( $p=0,236$ ) nije postojala, dok je povezanost između polne distribucije pacijenata i godišnjih doba ( $p=0,049$ ) bila značajna. U toku proleća i jeseni

TDV je češće nastajala kod žena (70,0%:30,0%, 80,0%:20,0%), dok je tokom leta i zime TDV zastupljenija kod muškaraca (70,0%:30,0%, 64,3%:35,7%).

Dobijeni rezultati istraživanja nisu bili u skladu sa istraživanjem Finka i sar.<sup>152</sup> koje je pokazalo da su TDV ispod kolena učestalije tokom hladnog perioda godine, dok su TDV iznad kolena učestalije tokom toplog perioda godine (April-Septembar). Tačan mehanizam povezanosti godišnjih doba i lokaliteta TDV donjih ekstremiteta nije dovoljno poznat. Fink i sar. pretpostavljaju da su vene potkolenice manje zaštićene uticaju hladnoće tokom zime od vena butina i stomaka koje su bolje zaštićene mišićnim i masnim tkivom. Posledični vazokonstriktorni efekat i poremećaj koagulacionog statusa kruralnih vena pod uticajem hladnoće, može se smatrati potencijalnim mehanizmom za nastanak učestalije TDV ispod kolena tokom zime<sup>152</sup>. Kod pacijenata sa idiopatskom TDV donjih ekstremiteta, na teritoriji Južne Srbije, tokom hladnog perioda godine (Oktobar-Mart) dokazana je učestalija pojava TDV iznad kolena, dok je tokom toplijeg perioda godine (April-Septembar) lokalizacija TDV iznad i ispod kolena bila približno podjednaka<sup>158</sup>.

Sprovedeno istraživanje pokazalo je odsustvo sezonskog obrasca TDV donjih ekstremiteta bez obzira na trombogene faktore rizika koji su pacijenti imali. U grupi pacijenata sa proširenim venama, srčanim oboljenjima, šećernom bolešću i gojaznošću, kao faktorom rizika, najveći broj pacijenata sa TDV donjih ekstremiteta zabeležen je u zimskom period, kod pacijenata sa malignitetom tokom jeseni, dok je u grupi pacijenata bez trombogenih faktora rizika najmanji broj slučaja zabeležen zimi.

Literaturni podaci odbacili su koncept da TDV i aterotromboza predstavljaju različite entitete bolesti. Sve je više literaturnih podataka koji potvrđuju da pacijenti sa TDV i PE imaju povećani rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, a ujedno su kardiovaskularna oboljenja svrstana u grupu samostalnih faktora rizika za nastanak TDV. Rezultati sprovedene metaanalize, koja je sadržala 21 studiju sa 63552 pacijenata koji boluju od TDV, dokazali su povezanost vodećih faktora rizika za nastanak aterotromboze, kao što su gojaznost, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, niske vrednosti HDL holesterola i visoke vrednosti triglicerida, sa patogeneom TDV. Pojedini faktori rizika prate ciklični obrazac TDV i povezani su sa sezonskim patofiziološkim mehanizmom ove bolesti<sup>71</sup>.

Studija Ockenea i sar. dokazala je sezonske varijacije vrednosti lipida u krvi, sa značajno većim vrednostima holesterola tokom zimskog perioda sa najvećom povezanošću kod žena i pacijenata sa povećanim holesterolom<sup>213</sup>. Ujedno, kao što je

dokazan geografski zavistan uticaj klimatskih faktora<sup>11</sup>, istraživanje Janeckia<sup>214</sup> pokazalo je geografski zavisnu varijaciju vrednosti holesterola u ispitivanoj populaciji na teritoriji Poljske. Takođe, Kamezaki i sar.<sup>215</sup>, u istraživanju na teritoriji Japana koje je obuhvatilo 1331 radno aktivnih ispitanika, dokazali su značajno veće vrednosti LDL holesterola i triglicerida tokom zimskog perioda u odnosu na ostali deo godine.

U sprovedenom istraživanju vrednosti inflamatornih i hematoloških parametara nisu se značajno razlikovale u odnosu na godišnja doba nastupanja TDV, osim vrednosti kreatinina koje su bile značajno veće kod pacijenata sa TDV nastalom u proleće nego kod onih kod kojih se javila zimi ( $p < 0,05$ ) i nivoa LDL holesterola koji je bio značajno veći kod pacijenata tokom zime nego tokom jeseni ( $p < 0,05$ ). Povišene vrednosti nivoa LDL holesterola tokom zime u sprovedenom istraživanju u skladu su rezultatima pomenutih studija.

Istraživanje Gallerania i sar.<sup>216</sup>, sprovedeno na 16422 dobrovoljnih davalaca krvi, dokazalo je značajno veće vrednosti broja trombocita i PCT-a (platelet crit) tokom zimskog i jesenjeg perioda godine. Buckley i sar.<sup>217</sup> su u svom istraživanju, na uzorku od 3789 ispitanika, utvrdili sezonski obrazac u vrednostima trombocita sa značajnom većim vrednostima tokom zime u odnosu na jesen.

Uticaj klimatskih faktora na efikasnost oralne antikoagulantne terapije (OAT) je dokazana. Kod pacijenata na OAT tokom leta se zapaža najveći broj slučajeva hemoragijskih bolesti i vrednosti INR-a iznad 3,5, dok je tokom zimskog perioda evidentiran značajno veći broj bolesti praćenih trombozom i slučajeva sa vrednostima INR-a ispod 1,5<sup>218</sup>. S obzirom da pacijenti starijeg životnog doba sa kardiovaskularnim oboljenjima, koja predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak TDV, često upotrebljavaju OAT, pomenuti podaci mogu se svrstati kao jedan od potencijalnih faktora sezonskog obrasca TDV.

Postoje brojni dokazi koji potvrđuju sezonski obrazac u vrednostima inflamatornih parametara sa pikom u zimskom periodu. IL-6 je multifunkcijski proinflamatorni citokin sa izraženim sistemskim delovanjem za koga je dokazana povezanost sa TDV<sup>39,40</sup>. U zdravih dobrovoljaca povišene vrednosti IL-6 dokazane su u zimskim mesecima, dok su najniže bile u letnjim delovima godine<sup>219</sup>. Populacione studije u zdravih dobrovoljaca pokazale su značajne sezonske varijacije fibrinogena, sa najvećim vrednostima tokom zimskog perioda, što se nije moglo povezati sa infekcijama u istom vremenskom intervalu<sup>220</sup>. Studija Crawforda i sar.<sup>221</sup> pokazala je povezanost povećanih vrednosti



fibrinogena i srednjeg volumena trombocita. Uočene su značajne sezonske promene ukupnog broja leukocita i trombocita u zdravih ispitanika, sa značajno povećanim vrednostima oba parametra tokom zime, dok su niže vrednosti leukocita zabeležene u letnjim mesecima. Sung je u istraživanju kojim je obuhvaćeno 18445 zdravih dobrovoljaca pokazao značajne varijacije u vrednostima CRP-a, sa najvišim vrednostima tokom zime i proleća, a najnižim tokom leta<sup>222</sup>. U istraživanju Masotia i sar.<sup>223</sup> dokazan je statistički značajno veći nivo CRP-a, D-dimera i trombocita zimi u odnosu na letnji period, dok su Keatingea i sar.<sup>224</sup> pokazali značajno veći nivo fibrinogena i VII c faktora koagulacije za isti period godine. Obrazac pomenutih faktora, koji indukuju koagulabilnost, može dovesti do povećanog rizika za nastanak TDV tokom zimskog perioda.

Infekcija povećava koncentraciju fibrinogena, antikardiolipidnih antitela i nivo CRP-a, što dovodi do hiperkoagulabilnosti koja može biti razlog nastanka TDV<sup>195-198</sup>. Akutna infekcija povećava rizik za nastanak TDV, a poznato je da su respiratorne infekcije učestalije u zimskom periodu<sup>219</sup>. Kod starijih osoba, koje su i predisponiranije za nastanak TDV, postojanje respiratornih infekcija dovodi do povećane imobilnosti što dodatno povećava rizik nastanka venske tromboze.

U toku hladnog perioda periferna vazokonstrikcija i smanjena fizička aktivnost takođe mogu dovesti do povećanja učestalost TDV<sup>152</sup>. Vetar, koji je intenzivniji tokom zimskog perioda, može biti jedan od bitnih faktora povećanog rizika za nastanak TDV tokom zime. Istraživanja su pokazala da u eksperimentalnim uslovima čak i blaga strujanja vazduha koja traju nekoliko časova mogu povećati viskoznost krvi i do 20%. Takođe, zagađenje vazduha, klimatskog faktora dokazanog da povećava rizik od nastanka TDV, povećano je tokom zimskog period te se može smatrati dodatnim patofiziološkim mehanizmom sezonske TDV<sup>225</sup>.

### **6.3. Povezanost promena spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogenezom TDV donjih ekstremiteta**

Čovek je homeotermno biće zahvaljujući grupi refleksnih odgovora integrisanih od strane hipotalamusa, u cilju održavanja temperature u vrlo uskim granicama, uprkos velikim varijacijama u temperaturi spoljašnje sredine. Termoregulacioni odgovori čoveka uključuju autonomne, somatske, endokrine i bihevioralne promene. Termoreceptori su smesteni u koži (prvenstveno za hladno), dubokim tkivima, kičmenoj moždini i drugim

moždanim regionima uključujući hipotalamus (prvenstveno za toplo). Termoreceptori prepoznaju temperaturu tela i šalju informacije u hipotalamus. Hipotalamus upoređuje temperaturu tela sa baždarnom tačkom (set-point) i pokreće termoregulationo podešavanje lokalnim i opštim refleksnim odgovorima. Ukoliko je temperatura tela ispod baždarne tačke, zadnji hipotalamus aktivira mehanizme za stvaranje toplote (povećan metabolizam, drhtanje, vazokonstrikcija krvnih sudova kože), a ako je temperatura tela iznad baždarne tačke, prednji hipotalamus aktivira mehanizme za odavanje toplote (vazodilatacija krvnih sudova kože, znojenje)<sup>226</sup>.

Serotonin je sinaptički medijator u centrima koje aktivira hladnoća i koji stvaraju toplotu, dok je noradrenalin medijator centara koje aktivira toplota i koji povećavaju odavanje toplote. Pirogeni, kako egzogeni (mikroorganizmi), tako i endogeni podižu baždarnu tačku temperature, pri čemu prednji hipotalamus to prepoznaje kao sniženu temperaturu tela i aktivira mehanizme za stvaranje toplote. Endogeni pirogeni su citokini (IL-1, IL-6,  $\beta$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, i TNF- $\alpha$ ) koje proizvode monociti i makrofagi. Ovi polipeptidni citokini, koji ne prolaze krvno-moždanu barijeru, deluju na organum vasculosum laminae terminalis koji aktivira preoptičko područje hipotalamusa<sup>227</sup>.

Promena spoljašnje temperature može se odraziti na zdravstveno stanje ljudi. Toplotni talas je meteorološka pojava koju karakterišu povišene temperature vazduha sa vrednostima iznad 32°C u trajanju od 3 ili više uzastopnih dana. Ova pojava često je praćena povećanjem procenta relativne vlažnosti vazduha i smanjenjem brzine strujanja vazduha, koji dodatno opterećuju sistem termoregulacije organizma. Prisutnost fenomena letnjeg smoga zajedno sa povišenom temperaturom atmosferskog vazduha predstavlja dodatni faktor rizika po zdravlje, posebno, urbane populacije<sup>5,6</sup>.

Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da je povećanje spoljašnje temperature u grupi pacijenata životne dobi mlađe od 60 godina bilo povezano sa značajnim umanjnjem rizika za nastanak TDV donjih ekstremiteta posmatrano u celosti ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ) i kod lokaliteta iznad kolena ( $p < 0,05$ ). U grupi pacijenata starijih od 60 godina, porast spoljašnje temperature nije bila značajno povezana sa promenom rizika za nastanak TDV. Porast spoljašnje temperature kod žena bio je povezan sa umanjnjem rizika TDV posmatrano u celini ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ) i kod lokaliteta iznad kolena ( $p < 0,05$ ).

Objašnjenja o uticaju temperature na TDV mogu se potražiti u rezultatima dobijenim u eksperimentalnim istraživanjima. Marcer i sar.<sup>11</sup> pokazuju da kratkotrajno izlaganje zdravih dobrovoljaca hladnoći dovodi do hemokocentracije uzrokovane porastom broja eritrocita i granulocita, dok su Kawahara i sar.<sup>12</sup> dokazali da izlaganje hladnoći dovodi do povećane aktivnosti trombocita, što mogu biti potencijalni faktori koji

povećavaju trombogenost i utiču na patogenezu nastanka TDV. Može se reći da su rezultati sprovedenog istraživanja, koje pokazuje smanjenje rizika nastanka TDV sa povećanjem temperature, kompatibilni sa rezultatima eksperimentalnih studija.

Porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije bio značajno povezana sa rizikom nastanka idiopatske TDV u odnosu na lokalitet tromboze, životno doba i pol pacijenata. Takođe promena spoljašnje temperature nije bila povezana sa TDV ispod kolena bez obzira na faktor rizika koji je bio prisutan kod pacijenata.

U grupi pacijenata starijih od 60 godina porast spoljašnje temperature umanjivao je rizik nastanka TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa malignitetom ( $p < 0,05$ ) i gojaznošću ( $p < 0,05$ ). Porast temperature u grupi pacijenata mlađih od 60 godina bio je povezan sa umanjnjem rizika za nastanak TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama ( $p < 0,01$ ), šećernom bolešću ( $p < 0,05$ ) i gojaznošću ( $p < 0,05$ ). Kod muškaraca konstatovano je umanjnje rizika nastanka TDV u celosti ( $p < 0,01$ ) i kod lokaliteta iznad kolena  $p < 0,05$  i  $p < 0,01$  u grupi pacijenata sa proširenim venama, dok je kod žena postojalo umanjnje rizika za nastanak TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa srčanim oboljenjima ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ), šećernom bolešću ( $p < 0,05$ ) i malignitetom ( $p < 0,05$ ), usled porasta spoljašnje temperature.

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja da je u grupi pacijenata bez trombogenih faktora rizika izostao efekat porasta spoljašnje temperature na incidencu TDV donjih ekstremiteta, dok je u grupama sa prisutnim faktorima rizika zapažen, može se konstatovati da postojanje faktora rizika predstavlja osnovu za postojanje ove povezanosti. Takođe može se zaključiti da je efekat porasta spoljašnje temperature u grupama pacijenata sa prisutnim faktorima rizika zavistan od starosti i pola pacijenata.

Literaturni podaci koji pokazuju povezanost pojedinih hematoloških i inflamatornih parametara sa karakteristikama određenog dela dana ili razdoblja su oskudni. Maes i sar.<sup>228</sup> pokazali su značajnu zavisnost apsolutnog i relativnog broja neutrofila, limfocita, fibrinogena, broja i srednjeg volumena trombocita sa spoljašnjom temperaturom, vazдушnim pritiskom, stepenom oblačnosti, relativnom vlažnošću vazduha i brzinom vetrova, pa su zaključili da kratkotrajne promene atmosferskih aktivnosti moduliraju aktivnost inflamatornih i hemostatskih parametara u zdravih dobrovoljaca.

Istraživanja koja ispituju uticaj spoljašnje temperature na patogenezu TDV pokazuju kontradiktorne rezultate. Studija Changa i sar.<sup>162</sup> pokazala je da promena temperature od 5°C nije bila povezana sa značajnom promenom rizika za nastanak TDV.

Ovo prospektivna studija nije u skladu sa rezultatima sprovedenog istraživanja, što se može objasniti činjenicom da su u istraživanju uključene sve lokalizacije TDV, a ne samo pacijenti sa TDV donjih ekstremiteta.

Istraživanje Browna i sar.<sup>154</sup> pokazalo je sezonski obrazac u incidence TDV, povezan sa minimalnim i maksimalnim vrednostima dnevnih temperatura tokom kalendarske godine. Rezultati retrospektivnog istraživanja na teritoriji Južne Srbije, koje je obuhvatilo pacijente sa idiopatskom TDV, pokazalo je starosnu zavisnost uticaja spoljašnje temperature na patogenezu TDV<sup>163</sup>.

Atmosferski pritisak je sila koja deluje na jedinicu horizontalne površine, a jednaka je težini stuba vazduha koji se rasprostire od tla do gornje granice atmosfere. On se najčešće meri živinim barometrom, u kome se visina živinog stuba uravnotežuje sa težinom vazdušnog stuba, i izražava se u milimetrima (mm) ili milibarima (mb). Srednji (normalan) pritisak koji se još zove i fizička atmosfera, uslovno se uravnotežuje sa težinom živinog stuba visine 760mm, preseka  $1\text{cm}^2$  pri temperaturi  $0^\circ\text{C}$  na  $45^\circ$  severne geografske širine, gde je ubrzanje sile Zemljine teže na nivou mora jednako  $980,655\text{ cm/s}^2$  i odgovara 1013,27 mb. Usled zgušnjavanja vazduha atmosferski pritisak opada sa visinom, u prizemnom sloju brže, a na većim visinama sporije. Vertikalno rastojanje, na kome se pritisak vazduha promeni za 1 mb, zove se barometarska stepenica. Njena veličina zavisi od pritiska i temperature. Sa povećanjem pritiska i opadanjem temperature ona se smanjuje, a povećava se sa porastom temperature i opadanjem pritiska<sup>229</sup>.

Rezultati sprovednog istraživanja pokazuju da povećanje atmosferskog pritiska za 1 milibar povećava rizik za nastanak TDV donjih ekstremiteta u grupi pacijenata životne dobi mlađe od 60 godina posmatrano u celini ( $p<0,05$ ) i kod lokaliteta ispod kolena ( $p<0,01$ ). Kod pacijenata starijih od 60 godina, porast atmosferskog pritiska nije bio značajno povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta. Porast atmosferskog pritiska bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV ispod kolena u oba pola ( $p<0,05$ ).

Istraživanje Pleška i sar.<sup>230</sup> pokazalo je značajnu povezanost između vrednosti fibrinogena i atmosferskog pritiska kod cerebrovaskularnih pacijenata. Za razliku od prethodnih istraživanja, LaCroix i sar.<sup>164</sup> su na zdravim dobrovoljcima dokazali da porast atmosferskog pritiska ne dovodi do promena u hemostatskim parametrima i povećanja trombogenosti krvi.

Porast atmosferskog pritiska bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV ispod kolena ( $p<0,05$ ) i umanjenje lokaliteta iznad kolena ( $p<0,05$ ) u grupi

pacijenata sa idiopatskom TDV donjih ekstremiteta. Promena atmosferskog pritiska bila je povezana sa TDV iznad i ispod kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama, u pacijenata sa srčanim oboljenjima i šećernom bolešću samo sa lokalitetom ispod kolena, dok je u grupi pacijenata sa malignitetom i gojaznošću postojao uticaj samo na lokalitet iznad kolena.

U grupi pacijenata starijih od 60 godina porast atmosferskog pritiska povećavao je rizik nastanka TDV iznad kolena u grupi pacijenata sa malignitetom ( $p < 0,05$ ) i ispod kolena u grupi pacijenata sa srčanim oboljenjima ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). Porast atmosferskog pritiska u grupi pacijenata mlađih od 60 godina bio je povezan sa povećanjem rizika za nastanak TDV, i to grupi pacijenata sa proširenim venama u celosti ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ), lokaliteta iznad kolena kod gojaznih pacijenata ( $p < 0,05$ ) i ispod kolena kod pacijenata sa srčanim oboljenjima ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ).

Kod muškaraca, usled porasta atmosferskog pritiska, konstatovano je povećanje rizika nastanka TDV, i to kod pacijenata sa proširenim venama u celosti ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ), lokaliteta iznad kolena kod pacijenata sa malignitetom ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ) i ispod kolena ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ) kod pacijenata sa srčanim oboljenjima. Kod pacijentkinja, konstatuje se porast rizika TDV ispod kolena u grupi pacijenata sa proširenim venama ( $p < 0,05$ ) i šećernom bolešću ( $p < 0,05$ ) usled porasta atmosferskog pritiska.

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja može se zaključiti da je efekat porasta atmosferskog pritiska na incidencu i lokalitet TDV zavistan od demografskih karakteristika pacijenata i prisutnih trombogenih faktora rizika.

Brojni su literaturni podaci koji pokazuju povezanost patogeneze VTE sa promenom atmosferskog pritiska. Brown i sar.<sup>154</sup> dokazali su da je svako sniženje atmosferskog pritiska za 10 mb devet dana pre dijagnostikovanja TDV bilo povezano sa porastom učestalosti TDV za 2,1%. Predhodna retrospektivna studija, sprovedena na teritoriji Južne Srbije, koja je obuhvatila pacijente sa idiopatskom TDV, pokazala je povezanost incidence TDV nogu sa promenama srednjih dnevnih vrednosti atmosferskog pritiska<sup>166</sup>.

Esquenet i sar.<sup>165</sup> utvrdili su povezanost između TDV i niskog atmosferskog pritiska koji je više izražen sa naglim promenama pritiska. Scott i sar.<sup>231</sup> dokazali su povezanost između PE i sniženja atmosferskog pritiska i to 3 dana pre nastanka događaja. Studija sprovedena u Turskoj dokazala je značajno veću učestalost PE tokom proleća, čiji je obrazac povezan sa relativno niskim vrednostima atmosferskog pritiska<sup>232</sup>.

Postoje i rezultati sprovedenih istraživanja koji povezanost promene atmosferskog pritiska i incidence VTE negiraju. Istraživanja Beckera i sar.<sup>233</sup> i Claussa i sar.<sup>234</sup> nisu potvrdila povezanost temperature i atmosferskog pritiska sa patogenezom PE, mada oba istraživanja pokazuju povezanost sa kišnim padavinama.

U eksperimentalnoj studiji Bovser-Rajlia i Kidda<sup>235</sup> dokazano je da porast atmosferskog pritiska dovodi do povećane osetljivosti baroreceptora srca pacova i posledičnog sniženja krvnog pritiska. Tačan patofiziološki mehanizam kojim atmosferski pritisak utiče na patofiziologiju TDV nije dovoljno poznat, ali se može pretpostaviti da pomenuti odnos između atmosferskog pritiska i osetljivosti baroreceptora može biti osnov. Nastala hipotenzija uzrokuje usporeniji protok kroz magistralne vene donjih ekstremiteta što može biti uzrok povećanog rizika za nastanak TDV.

Sprovedeno istraživanje je prva prospektivna studija koja ispituje uticaj klimatskih faktora na etiopatogenezu TDV. Retrospektivnost svih predhodnih istraživanja koja su se bavila ovom tematikom naglašavana je kao slabost. Ujedno, ovo je prvo istraživanje koje se bavi povezanošću trombogenih i klimatskih faktora u patogenezi TDV, uzimajući u obzir demografske karakteristike pacijenata.

Dalja istraživanja trebala bi dokazati tačne mehanizme koji povezuju promene spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska sa patogenezom TDV, kao i mehanizme kojim trombogeni faktora rizika prilikom ovih klimatskih promena, u odnosu na starost i pol pacijenta, utiču na incidencu i lokalitet TDV.

Neophodno je naglasiti da ova studija ima i određene nedostatke. S obzirom na činjenicu da je asimptomatska forma TDV prisutna kod 55-75% pacijenata<sup>175</sup> određeni broj slučajeva nije bilo moguće prepoznati i uključiti u istraživanje. Prilikom analize promena spoljašnje temperature i atmosferskog pritiska u ispitivanoj grupi pacijenata, nije uzeta u razmatranje činjenica o učestalosti upotrebe klima uređaja. Takođe, vreme nastanka i manifestacije TDV donjih ekstremiteta, može, ali i ne mora biti identično. Kako pomenuti faktori predstavljaju konstantu, koja je u populaciji nepromenljiva od uticaja ispitivanih trombogenih i klimatskih faktora rizika, mogu se klasifikovati u grupu nezavisnih varijabli koje bitno ne utiču na rezultate sprovedenog istraživanja.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata iznetih u ovoj studiji može se zaključiti sledeće:

1. Period dana značajno je povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta, pri čemu se najveći broj slučajeva manifestuje u vremenu od 8h do 15h 59min, bez povezanosti sa polom, prosečnom starošću i lokalizacijom TDV.
2. Dan u nedelji nije značajno povezan sa incidencom TDV donjih ekstremiteta, pri čemu se najveći broj slučajeva manifestovan četvrtkom a najmanji subotom.
3. Godišnja doba nisu značajno povezana sa incidencom, polom, starošću i lokalizacijom TDV donjih ekstremiteta bez obzira na prisutnost trombogenih faktora rizika, osim kod srčanih bolesnika gde se konstatuje povezanost sa polom.
4. Vrednosti inflamatornih i hematoloških parametara značajno se ne razlikuju u odnosu na godišnja doba nastupanja TDV, osim vrednosti kreatinina koje su bile značajno veće kod pacijenata sa TDV nastalom u proleće nego kod onih kod kojih se javila zimi i nivoa LDL holesterola koji je bio značajno veći kod pacijenata tokom zime nego tokom jeseni.
5. Porast spoljašnje temperature u svim ispitivanim periodima nije značajno povezan sa rizikom nastanka idiopatske TDV i lokalitetom ispod kolena.
6. Efekat porasta temperature i atmosferskog pritiska na incidencu i lokalitet TDV zavistan od demografskih karakteristika pacijenata i prisutnih trombogenih faktora rizika

## 8. LITERATURA

---

1. Rakhmanov RS, Gadzhiibragimov DA, Medzhikova MA, Kudriavtseva OA. Assessment of the significance of climatogeographic conditions as health risk factors. *Gig Sanit.* 2010; 2: 44-6.
2. Stowell JD, Kim YM, Gao Y, Fu JS, Chang HH, Liu Y. The impact of climate change and emissions control on future ozone levels: Implications for human health. *Environ Int.* 2017; 108: 41-50.
3. Bunz M, Mücke HG. Climate change - physical and mental consequences. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2017; 60(6): 632-9.
4. Blackburn H. Invited Commentary: 30-Year Perspective on the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 2017; 185(11): 1143-7.
5. Ibraeva LK. Influence of ecologic environmental factors on diseases formation in population (review of literature). *Med Tr Prom Ekol.* 2014; (8): 38-43.
6. Yang TC, Jensen L. Climatic conditions and human mortality: spatial and regional variation in the United States. *Popul Environ.* 2017; 38(3): 261-85.
7. Schwartz BG, Qualls C, Kloner RA, Laskey WK. Relation of Total and Cardiovascular Death Rates to Climate System, Temperature, Barometric Pressure, and Respiratory Infection. *Am J Cardiol.* 2015; 116(8): 1290-7.
8. Thomas LC, Hall LA, Attia JR, Holliday EG, Markus HS, Levi CR. Seasonal Variation in Spontaneous Cervical Artery Dissection: Comparing between UK and Australian Sites. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Jan;26(1):177-185.
9. Ajrapetova NS, Uyanaeva AI, Tupitsyna YY, Antonovich IV. The role of climatic therapy in the combined spa and health resort-based treatment of the patients presenting with nonspecific respiratory diseases]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2016; 93(5): 43-51.
10. Damnjanović Z, Jovanović M, Stojanović M. Correlation between the climatic factors and the pathogenesis of deep vein thrombosis. *Hippokratia.* 2013; 17(3): 203-6.
11. Mercer JB, Osterud B, Tveita T. The effect of short-term cold exposure on risk factors for cardiovascular disease. *Thromb Res.* 1999; 95(2): 93-104.



12. Kawahara J, Sano H, Fukuzaki H, Saito K, Hirouchi H. Acute effects of exposure to cold on blood pressure, platelet function and sympathetic nervous activity in humans. *Am J Hypertens*. 1989; 2(9): 724-6.
13. Patel K, Fasanya A, Yadam S, Joshi AA, Singh AC, DuMont T. Pathogenesis and Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease. *Crit Care Nurs Q*. 2017; 40(3): 191-200.
14. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative Venous Thromboembolism: A Review. *Anesth Analg*. 2017; 125(2): 403-12.
15. Bruni-Fitzgerald KR. Venous thromboembolism: An overview. *J Vasc Nurs*. 2015; 33(3): 95-9.
16. Vazquez-Garza E, Jerjes-Sanchez C, Navarrete A, Joya-Harrison J, Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; in press.
17. Barnes RW, Wu KK, Hoak JC. Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis. *JAMA*. 1975; 234(6): 605-7.
18. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The diagnosis of deep venous thrombosis: Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg*. 1976; 111(1): 34-6.
19. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. 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.
20. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992; 232(2): 155-60.
21. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. 1998; 128(9): 737-40.
22. Hooper WC, Holman RC, Heit JA, Cobb N. Venous thromboembolism hospitalizations among American Indians and Alaska Natives. *Thromb Res*. 2002; 108(5-6): 273-8.
23. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in American Indians and Alaskan Natives. *Arch Intern Med*. 2004; 164(16): 1804-6.

24. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4): 756-64.
25. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age; impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004; 164(20): 2260-5.
26. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med.* 2004; 117(1): 19-25.
27. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr.* 2001; 139(5): 676-81.
28. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: 'The Study of Men Born in 1913.' *Arch Intern Med.* 1997; 157(15): 1665-70.
29. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J.* 1991; 302(6778): 709-11.
30. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991; 151(5): 933-8.
31. Maksimović Ž: Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996.
32. Meissner MH, Strandness E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis, *Rutherford's Vascular Surgery.* 2005:2124-2142.
33. Undas A, Ariëns RA. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(12): e88-99.
34. Diaz JA, Hawley AE, Alvarado CM, Berguer AM, Baker NK, Wroblewski SK, et al. Thrombogenesis with continuous blood flow in the inferior vena cava. A novel mouse model. *Thromb Haemost.* 2010; 104(2): 366-75.
35. Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. Factors predicting development of post-thrombotic syndrome in patients with a first episode

- of deep vein thrombosis: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1): 126-33.
36. Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost*. 2010; 104(3): 432-9.
37. Penn MS, Igwe C. Role of Inflammation in Modulating Thrombotic-Fibrinolytic Balance in Venous Thrombosis. *Circ Res*. 2016; 119(12): 1256-7.
38. Stewart GJ, Alburger PD Jr, Stone EA, Soszka TW. Total hip replacement induces injury to remote veins in a canine model. *J Bone Joint Surg Am*. 1983; 65(1): 97–102.
39. Jezovnik MK, Fareed J, Poredos P. Patients With a History of Idiopathic Deep Venous Thrombosis Have Long-Term Increased Levels of Inflammatory Markers and Markers of Endothelial Damage. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(2): 124-31.
40. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 272-85.
41. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: Distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell*. 1991; 65(5): 859–73.
42. Chong BH, Murray B, Berndt MC, Dunlop LC, Brighton T, Chesterman CN. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood*. 1994; 83(6): 1535–41.
43. Schaefer JK, Jacobs B, Wakefield TW, Sood SL. New biomarkers and imaging approaches for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(3): 274-81.
44. Vandy FC, Stabler C, Eliassen AM, Hawley AE, Guire KE, Myers DD, et al. Soluble P-selectin for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013; 1(2): 117-25.
45. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(5): 2311–5.
46. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, Farris DM, Myers DD, Im M, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood*. 2005; 105(1): 192–8.

47. Wakefield TW, Strieter RM, Wilke CA, Kadell AM, Wroblewski SK, Burdick MD, et al. Venous thrombosis associated inflammation and attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(2): 258–68.
48. McDonald B, Pittman K, Menezes GB, Hirota SA, Slaba I, Waterhouse CC, et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science.* 2010; 330(6002): 362–6.
49. Henke PK, Varga A, De S, Deatrick CB, Eliason J, Arenberg DA, et al. Deep vein thrombosis resolution is modulated by monocyte cxcr2-mediated activity in a mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(6): 1130–7.
50. Pillay J, Ramackers BP, Kamp VM, Loi AL, Lam SW, Hietbrink F, et al. Functional heterogeneity and differential priming of circulating neutrophils in human experimental endotoxemia. *J Leukoc Biol.* 2010; 88(1): 211–20.
51. Turitto VT, Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science.* 1980; 207(4430): 541–3.
52. Woollard KJ, Sturgeon S, Chin-Dusting JP, Salem HH, Jackson SP. Erythrocyte hemolysis and hemoglobin oxidation promote ferric chloride-induced vascular injury. *J Biol Chem.* 2009; 284(19): 13110–8.
53. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie.* 2010; 30(1): 5-6, 8-9.
54. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005: 1-12.
55. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23-1): I4-8.
56. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, White R. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) [abstract]. *Thromb Haemost.* 2001; 86 Suppl 1: OC2349.
57. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 1994; 154(8): 861-6.
58. Gregg JP, Yamane AJ, Grody WW. Prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations. *Am J Med Genet.* 1997; 73(3): 334–6.

59. Dilley A, Austin H, Hooper WC, Lally C, Ribeiro MJ, Wenger NK, et al. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(1): 30–35.
60. Folsom AR. Update on factor V Leiden association with venous thromboembolism in the LITE Study. *Blood.* 2007; 109(3): 1336–7.
61. Lutsey PL, Cushman M, Steffen LM, Green D, Barr RG, Herrington D, et al. Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(12): 2629-35.
62. Hitosugi M, Niwa M, Takatsu A. Rheologic changes in venous blood during prolonged sitting. *Thromb Res.* 2000; 100(5): 409-12.
63. Moyses C, Cederholm-Williams SA, Michel CC. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1987; 5(4): 311-20.
64. Nicolaidis AN, Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In Nicolaidis AN (ed): *Thromboembolism: Aetiology, Advances in Prevention and Management.* Lancaster, UK, MTP Press, 1975.
65. Maurer BJ, Wray R, Shillingford JP. Frequency of venous thrombosis after myocardial infarction. *Lancet.* 1971; 2(7739): 1385-7.
66. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J.* 1968; 2(5599): 199-205.
67. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med.* 1994; 154(2):164-8.
68. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J, et al. The value of risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration.* 1997; 64(5):326-30.
69. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6): 809-15.
70. Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost.* 2006; 4(9): 1886-90.
71. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117(1): 93-102.

72. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997; 277(8): 642-5.
73. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*. 2005; 162(10): 975-82.
74. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med*. 1999; 159(16): 1886-90.
75. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002; 162(10): 1182-9.
76. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*. 2004; 104(10): 3046-51.
77. Motykie GD, Zebala LP, Caprini JA, Lee CE, Arcelus JI, Reyna JJ, et al. A guide to venous thromboembolism risk factor assessment. *J Thromb Thrombolysis*. 2000; 9(3): 253-62.
78. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001; 86(1): 452-63.
79. Coleridge Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf. *Br J Surg*. 1991; 78(6): 724-6.
80. Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet*. 1940; 2: 744.
81. Wheeler HB. Diagnosis of deep vein thrombosis. Review of clinical evaluation and impedance plethysmography. *Am J Surg*. 1985; 150(4A): 7-13.
82. Basili S, Pacini G, Guagnano MT, Manigrasso MR, Santilli F, Pettinella C et al. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12): 2531-8.
83. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005; 118(9): 978-80.

84. Pannaciulli N, De Mitrio V, Marino R, Giorgino R, De Pergola G. Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasma levels in overweight and obese subjects. *Obes Res.* 2002; 10(8): 717-25.
85. Bara L, Nicaud V, Tiret L, Cambien F, Samama MM. Expression of a paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VIIC and PAI-1 in European offspring: the EARS study. European Atherosclerosis Research Study Group. *Thromb Haemost.* 1994; 71(4): 434-40.
86. Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson J. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(5): 1017–21.
87. Lowe G. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematology.* 2008; 140(5): 488–95.
88. Grady D, Wenger N, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Int Med.* 2000; 132(9): 689–96.
89. Tripodi A, Branchi A, Chantarangkul V, Clerici M, Merati G, Artoni A, et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(2): 165-72.
90. Gregory Cheng: *Deep Vein Thrombosis.* InTech. China. 2012.
91. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007; 167(14): 1471–5.
92. Perre A, Markman M. Extended venous thromboembolism prophylaxis for high-risk patients undergoing surgery for malignancy. *Case Rep Oncol.* 2011; 4(1): 115-7.
93. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Piazza G, Catapane E, Chen X, et al. Venous thromboembolism prophylaxis for medical service-mostly cancer-patients at hospital discharge. *Am J Med.* 2011; 124(12): 1143-50.
94. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1): 60-8.
95. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 484–90.
96. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002; 87(4): 575–9.

97. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 458–64.
98. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer.* 2005; 103(5): 994–9.
99. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol.* 2000; 18(10): 2169–78.
100. Rodriguez AO, Wun T, Chew H, Zhou H, Harvey D, White RH. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(3): 784–90.
101. Tateo S, Mereu L, Salamano S, Klersy C, Barone M, Spyropoulos AC, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol.* 2005; 99(1): 119–25.
102. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25(1): 70–6.
103. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 601–8.
104. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7): 1112–8.
105. Mandala M, Reni M, Cascinu S, Barni S, Floriani I, Cereda S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol.* 2007; 18(10): 1660–5.
106. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer.* 2004; 101(3): 439–49.
107. Agnelli G, Caprini JA. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol.* 2007; 96(3): 265–72.
108. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21(19): 3665–75.



109. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005; 104(12): 2822–9.
110. Nemerson Y. Tissue factor: then and now. *Thromb Haemost*. 1995; 74(1): 180–4.
111. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(10): 2870–5.
112. Meissner MH, Strandness E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis, *Rutherford's Vascular Surgery*. 2005:2124-42.
113. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996; 125(1): 1–7.
114. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000; 160(6): 769–74.
115. Kanno Y, Kobayashi K, Takane H, Arima H, Ikeda N, Shoda J, et al. Elevation of plasma D-dimer is closely associated with venous thrombosis produced by double-lumen catheter in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(4): 1224-7.
116. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22(2): 86-91.
117. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1995; 108(4): 312S-334S.
118. Sigel B, Ipsen J, Felix WR. The epidemiology of lower extremity deep venous thrombosis in surgical patients. *Ann Surg*. 1974; 179(3): 278-90.
119. Gharaibeh L, Albsoul-Younes A, Younes N. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis after the introduction of an institutional guideline: Extent of application and implementation of its recommendations. *J Vasc Nurs*. 2015; 33(2): 72-8.
120. Elisha S, Heiner J, Nagelhout J, Gabot M. Venous Thromboembolism: New Concepts in Perioperative Management. *AANA J*. 2015; 83(3): 211-21.

121. Tripolitis AJ, Bodily KC, Blackshear WM, Cairols M, Milligan EB, Thiele BL, et al. Venous capacitance and outflow in the postoperative patient. *Ann Surg.* 1979; 190(5): 634-7.
122. Kambayashi J, Sakon M, Yokota M, Shiba E, Kawasaki T, Mori T. Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery, analyzed by molecular markers. *Thromb Res.* 1990; 60(2): 157- 67.
123. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994; 331(24): 1601-6.
124. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol.* 2005; 96(12): 1731-3.
125. Gunduz S, Ogur E, Mohur H, Somuncu I, Açıksöz E, Ustünsöz B. Deep vein thrombosis in spinal cord injured patients. *Paraplegia.* 1993; 31(9): 606-10.
126. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, Yu TJ. Causes of venous thrombosis in fifty Chinese patients. *Am J Hematol.* 2000; 63(2): 74-8.
127. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Olson RE, Alshab AK, Meyers FA, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21 year trends. *Am J Med.* 2004; 117(2): 121-5.
128. McColl MD, Ramsay JI, Tait RD, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997; 78(4): 1183–8.
129. Macklon NC, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(2): 191–7.
130. Ikard RW, Ueland K, Folse R. Lower limb venous dynamics in pregnant women. *Surg Gynecol Obstet.* 1971; 132(3): 483–8.
131. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S, and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1998; 79(6): 1166– 70.
132. Wright JG, Cooper P, Astedt B, Lecander I, Wilde JT, Preston FE, et al. Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex interrelationships between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and the euglobulin clot lysis time. *Br J Haematol.* 1988; 69: 253–8.

133. Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, Strom B, Shapiro S. Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol.* 1987; 69(1): 91-5.
134. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet.* 1995; 346(8990): 1575-82.
135. Bafunno V, Margaglione M. Genetic basis of thrombosis. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(1): S41-51.
136. Cafolla A, D'Andrea G, Baldacci E, Margaglione M, Mazzucconi MG, Foà R. Hereditary protein C deficiency and thrombosis risk: genotype and phenotype relation in a large Italian family. *Eur J Haematol.* 2012; 88(4): 336-9.
137. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2003; 17(1): 9–36.
138. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: A review. *Vasc Endovasc Surg.* 2005; 39(2): 123–33.
139. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344(16): 1222–31.
140. Koppelman SJ, Hackeng TM, Sixma JJ, Bouma BN. Inhibition of the intrinsic factor X activating complex by protein S Evidence for specific binding of protein S to factor VIII. *Blood.* 1995; 86(3): 1062–71.
141. Jadaon MM. Epidemiology of activated protein C resistance and factor v leiden mutation in the mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011; 3: e2011037.
142. Slusher KB. Factor V Leiden: a case study and review. *Dimens Crit Care Nurs.* 2010; 29(1): 6-10.
143. de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(1): 7-17.
144. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(7): 1309-11.
145. Enquesselassie F, Dobson AJ, Alexander HM, Steele PL. Seasons, temperature and coronary disease. *Int J Epidemiol* 1993; 22(4): 632-6.

146. Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ*. 1996; 312(7026): 284- 5.
147. Galle C, Wautrecht JC, Motte S, Le Minh T, Dehon P, Ferrerira J, et al. The role of season in the incidence of deep vein thrombosis. *J Mal Vasc*. 1998; 23(2): 99-101.
148. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thromboembolic disease in the four seasons. *Am J Cardiol*. 2004; 93(4): 511-3.
149. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J*. 2011; 75(8): 1998-2004.
150. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ*. 2001; 323(7313): 601-2.
151. Bilora F, Boccioletti V, Manfredini E, Petrobelli F, Tormene D, Simioni P, et al. Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis in patients with deficiency of protein C or protein S. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002; 8(3): 231-7
152. Fink AM, Mayer W, Steiner A. Seasonal variations of deep vein thrombosis and its influence on the location of the thrombus. *Thrombosis Research*. 2002; 106(2): 97-100.
153. Manfredini R, Imberti D, Gallerani M, Verso M, Pistelli R, Aqueno W, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: data from the MASTER Registry. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15(3): 309-15.
154. Brown HK, Simpson AJ, Murchison JT. The influence of meteorological variables on the development of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 102(4): 676-82.
155. Dentali F, Manfredini R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15(5): 403-7.
156. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*. 2011; 106(3): 439-47.
157. Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, Lee JO, Yhim HY, Kim YK, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: A report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thromb Res*. 2012; 130(4): 199-202.

158. Damnjanovic Z, Jovanovic M, Ilic N, Bogdanovic D, Kudumovic M, Kamenov A, et al. Seasonal variations in the incidence of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis on the territory of South Serbia. *HealthMED*. 2012; 6(7): 2477-81.
159. Neild PJ, Syndercombe-Court D, Keatinge WR, Donaldson GC, Mattock M, Caunce M. Cold induced increases in erythrocyte count, plasma cholesterol and plasma fibrinogen of elderly people without a comparable rise in protein C or factor X. *Clinical Science*. 1994; 86(1): 43–8.
160. Hawes AS, Fischer E, Marano MA, Van Zee KJ, Rock CS, Lowry SF, et al. Comparison of peripheral blood leukocyte kinetics after live *Escherichia coli*, endotoxin or interleukin-1 alpha administration. Studies using a novel interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Surg*. 1993; 218(1): 79–90.
161. Schuh A. Not good for weak veins. Winter temperature promote thrombus formation. *MMW Fortschr Med*. 2003; 145(35-36): 31-2.
162. Chang CL, Shipley M, Marmot M, Poulter N. Lower ambient temperature was associated with an increased risk of hospitalization for stroke and acute myocardial infarction in young women. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57(7): 749-57.
163. Damnjanović Z, Jovanović M, Stojanović M, Radojković M, Bogdanović D, Potić M, et al. Age dependent influence of external temperature on the pathogenesis of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis. *Chirurgia (Bucur)*. 2013; 108(4): 530-4.
164. LaCroix KA, Davis GL, Schneider DA, Lavoie P, Kintzing E, Waterfield DA. The effects of acute exercise and increased atmospheric pressure on the hemostatic mechanism and plasma catecholamine levels. *Thromb Res*. 1990; 57(5): 717-28.
165. Esquenet P, Boudet J, Sevestre-Pietri MA, Ganry O, Pietri J. Effect of meteorological variations on the emergence of deep venous thrombosis of the leg. *J Mal Vasc*. 1997; 22(4): 244–8.
166. Damnjanović Z, Jovanović M, Bogdanović D, Smiljković I, Ilić N, Damnjanović I. Relationship between the incidence of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis and the location of the thrombus with changes of atmospheric pressure. *Chirurgia (Bucur)*. 2012; 107(4): 483-7.
167. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA, et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2008; 168(9): 920–7.

168. Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation*. 2009; 119(24): 3118–24.
169. Dales RE, Cakmak S, Vidal CB. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(4): 669-74.
170. Martinelli N, Girelli D, Ciolini D, Sandri M, Ricci G, Rocca G, et al. Access rate emergency department for venous thromboembolism in relationship with coarse and fine particulate matter air pollution. *PloS One*. 2012; 7(4): e34831.
171. Kan H, Folsom AR, Cushman M, Rose KM, Rosamond WD, Liao D, et al. Traffic exposure and incident venous thromboembolism in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Thromb Haemost*. 2011; 9(4): 672-8.
172. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, Grillo P, Hou L, Giacomini S, et al. Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *J ThrombHaemost*. 2007; 5(2): 252–60.
173. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(4): 605-10.
174. Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. *Med Hist*. 1957; 1(1): 28-37
175. Bosevski M, Srbinovska-Kostovska E. Venous Thromboembolism - Current Diagnostic and Treatment Modalities. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016; 4(3): 523-5. (175)
176. Douketis JD. The 2016 American College of Chest Physicians treatment guidelines for venousthromboembolism: a review and critical appraisal. *Intern Emerg Med*. 2016; 11(8): 1031-5.
177. Milašinović G: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd, 2013.
178. Maksimović Z, Cvetković S, Marković M, Perisić M, Colić M, Putnik S. Differential diagnosis of deep vein thrombosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2001; 129(1-2): 13-7.
179. Joraku A, Nitta S, Tanaka K, Ichioka D, Ikeda A, Yoshino T, et al. Screening of Deep Vein Thrombosis Prior to Surgery Using D-dimer Testing

- and Venous Ultrasonography of Lower Extremities. *Hinyokika Kiyo*. 2017; 63(6): 229-33.
180. Alhassan S, Leap J, Popuri A, Yadam S, Singh AC, Balaan M. Diagnostic Considerations of Venous Thromboembolic Disease. *Crit Care Nurs Q*. 2017; 40(3): 210-8.
181. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 2005; 182(9): 476-81.
182. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; 109(12 Suppl 1): I9-14.
183. White RH, McGahan JP, Daschbach MM, Hartling RP. Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound. *Ann Intern Med*. 1989; 111(4): 297-304.
184. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997; 349(9054): 759-62.
185. Bergan J: *The vein book*. Elsevier Inc, UK, 2007.
186. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2008; 133: 381S– 453S.
187. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(1): 135-40.
188. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Wattanakit K, Heckbert SR, Cushman M, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(10): 3296-301.
189. García Raso A, Ene G, Miranda C, Vidal R, Mata R, Llamas Sillero MP. Association between venous thrombosis and dyslipidemia. *Med Clin (Barc)*. 2013. pii: S0025-7753(13)00578-2.
190. Zhu S, Wang Z, Wu X, Shu Y, Lu D. Apolipoprotein E polymorphism is associated with lower extremity deep venous thrombosis: color-flow Doppler ultrasound evaluation. *Lipids Health Dis*. 2014; 13: 21.
191. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation* 2005; 112(6): 893-9.

192. van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Muntinghe FL, Dullaart RP, Kluin-Nelemans HC, et al. Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism. Results of a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 108(5): 923-9.
193. Bell EJ, Selvin E, Lutsey PL, Nambi V, Cushman M, Folsom AR. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Vasc Med.* 2013; 18(5): 245-50.
194. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993; 82(2): 513-20.
195. Hald EM, Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Brox J, et al. High-sensitivity C-reactive protein is not a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *Haematologica.* 2011; 96(8): 1189-94.
196. Luxembourg B, Schmitt J, Humpich M, Glowatzki M, Dressler D, Seifried E, et al. Cardiovascular risk factors in idiopathic compared to risk-associated venous thromboembolism: A focus on fibrinogen, factor VIII, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). *Thromb Haemost.* 2009; 102(4): 668-75.
197. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* 2009; 102(4): 615-9.
198. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica.* 2010; 95(1): 119-25.
199. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336(14): 973-9.
200. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med.* 2002; 113(8): 636-42.
201. Vormittag R, Funk M, Mannhalter C, Schonauer V, Vukovich T, Minar E, et al. C-reactive protein 3' UTR +1444C>T polymorphism in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Atherosclerosis.* 2006; 188(2): 406-11.



202. Wang LM, Duan QL, Yang F, Yi XH, Zeng Y, Tian HY, et al. Activation of circulated immune cells and inflammatory immune adherence are involved in the whole process of acute venous thrombosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(3): 566-72.
203. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014; 123(18): 2768-76.
204. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014; 111(4): 570-4.
205. Manfredini R, Manfredini F, Malagoni AM, Boari B, Salmi R, Dentali F et al. Chronobiology of Vascular Disorders: a “Seasonal” Link between Arterial and Venous Thrombotic Diseases? *JDC*. 2010; 2(1): 61-7.
206. Bilora F, Manfredini R, Petrobelli F, Vettore G, Boccioletti V, Pommeri F. Chronobiology of non fatal pulmonary thromboembolism. *Panminerva Med*. 2001; 43(1): 7-10.
207. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, Grandi E, Cappato R, Calò G, et al. Sudden death from pulmonary thromboembolism: chronobiological aspects. *Eur Heart J*. 1992; 13(5): 661-5.
208. Scheer FA, Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Evoniuk H, Kelly EE, McCarthy M, Doamekpor LA, et al. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24549.
209. Scheer FA, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood*. 2014; 123(4): 590-3.
210. Koukkari WL, Sothorn RB. *Introducing biological rhythms: a primer on the temporal organization of life, with implications for health, society, reproduction and the natural environment*. New York: Springer; 2006.
211. Kleinfelder D, Andrade JL, Schlaad SW, Carvalho FC, van Bellen B. Seasonal variation of venous thromboembolism in the subtropical climate of São Paulo, Brazil. *J Vasc Bras* 2009; 8(1): 29-32.
212. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Age-and sex-specific seasonal variation of venous thromboembolism in patients with and without family history: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost*. 2013; 110(6): 1164-71.

213. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ 3rd, Harmatz MG, Nicolosi R, Saperia G, et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med.* 2004; 164(8): 863-70.
214. Janecki JM. Cholesterol level in human serum: seasonal variations and differences in 14 distant regions. *Ann Clin Lab Sci.* 2013; 43(4): 407-13.
215. Kamezaki F, Sonoda S, Tomotsune Y, Yunaka H, Otsuji Y. Seasonal variation in serum lipid levels in Japanese workers. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17(6): 638-43.
216. Gallerani M, Reverberi R, Salmi R, Smolensky MH, Manfredini R. Seasonal variation of platelets in a cohort of Italian blood donors: a preliminary report. *Eur J Med Res.* 2013; 18: 31.
217. Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost.* 2000; 83(3): 480-4.
218. Narang S, Banerjee A, Satsangi DK, Geelani MA. Seasonal variation in thrombogenicity of blood: a word of caution. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009; 17(1): 25-8.
219. Maes M, Stevens W, Scharpé S, Bosmans E, De Meyer F, D'Hondt P, et al. Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia.* 1994; 50(9): 821-9.
220. van der Bom JG, de Maat MP, Bots ML, Hofman A, Kluit C, Grobbee DE. Seasonal variation in fibrinogen in the Rotterdam Study. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78(3): 1059-62.
221. Crawford VL, McNerlan SE, Stout RW. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing.* 2003. 36(6): 661-5.
222. Sung KC. Seasonal variations of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol* 2006; 107(3): 338-42.
223. Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Seasonal variations of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Respir Med.* 2005; 99(11): 1469-73.
224. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelets and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 289(6456): 1405-8.

225. Manfredini R, Gallerani M, Salmi R, Dentali F, Ageno W. Winter and venous thromboembolism: a dangerous liaison? *Future Cardiol.* 2011; 7(6): 717-9.
226. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 12th ed. WB Saunders Company; 2010.
227. William F. Ganong. *Review of Medical Physiology.* 24th ed. The McGraw-Hill Companies, 2012
228. Maes M, De Meyer F. Relationships of climatic data to immune and hematologic variables in normal human. *Neuro Endocrinol Lett.* 2000; 21(2): 127-36.
229. Blair T.A & Fite R.C. *Weather elements: A text in elementary meteorology.* Englewood, NJ: Prentice – Hall, Inc. 1965.
230. Pleško N, Klein-Pudar N, Znaninović K. Veze meteroloških faktora i parametra koagulacije krvi kod cerebrovaskularnih pacijenata. *Hrv Meteorol Časopis* 1991; 26: 65-76.
231. Scott JA, Palmer EL, Fischman AJ, Strauss HW. Meteorologic influences on the frequency of pulmonary embolism. *Invest Radiol.* 1992; 27(8): 583–6.
232. Meral M, Mirici A, Aslan S, Akgun M, Kaynar H, Saglam L, et al. Barometric pressure and the incidence of pulmonary embolism. *Chest.* 2005; 128(4): 2190–4.
233. Becker T, Schickedanz H, Petrat H, Rötz R. Relationship between weather and incidence of pulmonary embolism. Longitudinal study of case histories occurring during a 50 year period. *Z Erkr Atmungsorgane.* 1978; 152(2): 177–83.
234. Clauss R, Mayes J, Hilton P, Lawrenson R. The influence of weather and environment on pulmonary embolism: pollutants and fossil fuels. *Med Hypoth.* 2005; 64(6): 1198–201.
235. Bowser-Riley F, Kidd C. Hydrostatic pressure enhances baroreceptor reflexes in the rat. *O J Exper Physiol.* 1988; 73(5): 785-8.

## **Biografija autora**

Zoran Damnjanović rođen je u Nišu, 08.05.1979. godine od oca Negosava i majke Jordanke. Oženjen je i otac sina Save.

Osnovnu i srednju medicinsku školu završio u Nišu kao odličan đak. Medicinski fakultet u Nišu upisao školske 1997/98. godine. Na fakultetu obavljao funkciju demonstratora na predmetu Patološka fiziologija od 2000. do 2003. godine. Aktivno učestvovao u radu studenskih organizacija kao predsednik Centra za naučno istraživački rad studenata i student prodekan u periodu od 2001. godine do 2003. godine

Dobitnik stipendije Ministarstva za nauku Republike Srbije i stipendije Ambasade Kraljevine Norveške. Za najboljeg studenta Medicinskog fakulteta u Nišu izabran 2003. godine. Školovao se iz budžeta Republike Srbije, diplomirao juna 2004. godine sa prosečnom ocenom 9.38. Odbranio diplomski rad sa ocenom 10. Stručni ispit za doktora medicine položio februara 2006. godine. Specijalizaciju iz opšte hirurgije završio novembra 2015. godine sa odličnom ocenom.

Završio magistarske studije iz gastroenterologije i hepatologije jula 2009. godine na temu “Inflamatorni pormećaji i intenzitet oksidativnog stresa kod bolesnika sa opstruktivnim ikterusom izazvanim holedoholitijazom”.

Profesionalnu karijeru započeo aprila 2005. godine kao stručni saradnik u farmaceutskoj kompaniji Sanofi-Aventis, a potom kao Regionalni menadžer. Od juna 2010. godine zapošljen na Klinici za vaskularnu hirurgiju, Kliničkog centra u Nišu na kojoj trenutno radi kao načelnik odeljenja vaskularne hirurgije.

Autor je i koautor većeg broja radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima.

## **Rezultati naučno-istraživačkog rada:**

### **Izabrane publikacije:**

**Damnjanović Z.** Circadian pattern of deep vein thrombosis – true or false. *Acta Medica Medianae* 2018; 57(4): 67-70.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Stojanović M. Correlation between the climatic factors and the pathogenesis of deep vein thrombosis. *Hippokratia*. 2013; 17(3): 203-206.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Stojanović M, Radojković M, Bogdanović D, Potić M, et al. Age Dependent Influence of external temperature on the pathogenesis of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis. *Chirurgia (Bucur)*. 2013; 108(4): 530-534.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Janković I, Cvetanović V, Smiljković I, Janković D. The analysis of limbs acute ischemia during seasons on the territory of South Serbia. *Med Glas (Zenica)*. 2013; 10(1):161-163.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Nagorni A, Radojković M, Sokolović D, Damnjanović G, et al. Povezanost inflamatornih parametara i biohemijskih markera holestaze sa intenzitetom lipidne peroksidacije kod bolesnika sa holekoholijazom. *Vojnosanit Pregl*. 2013; 70(2): 170-176.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Bogdanović D, Smiljković I, Ilić N, Damnjanović I. Relationship between the incidence of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis and the location of the thrombus with changes of atmospheric pressure. *Chirurgia (Bucur)*. 2012; 107(4): 483-487.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Ilić N, Bogdanović D, Kudumović M, Kamenov A, et al. Seasonal variations in the incidence of idiopathic lower extremity deep vein thrombosis on the territory of South Serbia. *HealthMED*. 2012; 6(7): 2477-2481.

**Damnjanović Z,** Jovanović M, Đorđević P, Ilić N, Janković I, Smiljković I, et al. Seasonal variations of the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm at the territory of the South Serbia. *Acta Fac Med Naiss*. 2012; 29(3): 133-137.

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

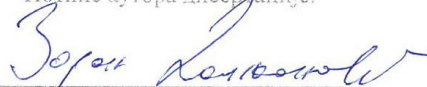
Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом **ПОВЕЗАНОСТ КЛИМАТСКИХ И ТРОМБОГЕНИХ ФАКТОРА РИЗИКА У ПАТОГЕНЕЗИ ТРОМБОЗЕ ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА** која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио ауторска права, нити злоупотребио интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

  
Мр др Зоран Н. Дамњановић


**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: **ПОВЕЗАНОСТ КЛИМАТСКИХ И ТРОМБОГЕНИХ ФАКТОРА  
РИЗИКА У ПАТОГЕНЕЗИ ТРОМБОЗЕ ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ  
ЕКСТРЕМИТЕТА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

  
\_\_\_\_\_  
Др др Зоран Н. Дамњановић

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом: **ПОВЕЗАНОСТ КЛИМАТСКИХ И ТРОМБОГЕНИХ ФАКТОРА РИЗИКА У ПАТОГЕНЕЗИ ТРОМБОЗЕ ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА**

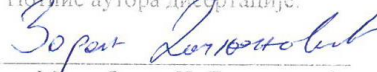
Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:



Мр др Зоран Н. Дамњановић