

КОАГУЛАЦИОНИ СТАТУС КОД БОЛЕСНИКА СА ТРОМБОЗОМ ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА

Драган Ј. МИЛИЋ¹, Миљко А. ПЕЈИЋ², Данило М. СТОЈИЉКОВИЋ¹,
Александар Д. КАРАНИКОЛИЋ¹, Саша С. ЖИВИЋ¹, Александар М. ВИШЊИЋ¹

1. Хируршка клиника, Клинички центар Ниш, 2. Хируршко одељење, Здравствени центар Ужице

КРАТАК САДРЖАЈ: Тромбозе дубоких вена (ТДВ) доњих екстремитета представљају значајан медицински проблем, како због могућег развоја плућне емболије и смртног исхода (рана компликација), тако и због настанка посттромботског венског застоја са настанком венских улкуса и инвалидитета оболелих (касна компликација). Циљ овог рада је да се утврди утицај ТДВ доњих екстремитета на промену коагулационог статуса болесника, као и да се поставе основни дијагностички параметри за рану и брзу дијагнозу ТДВ доњих екстремитета на основу поремећаја коагулације оболелих пацијената. Проспективно је анализирана серија од 30 болесника који су примљени на Васкуларно одељење Хируршке клинике у Нишу у периоду од 1. августа 2000. до 31. јула 2001. године због ехосонографски верификоване тромбозе дубоких вена доњих екстремитета. Праћени су следећи параметри коагулационог статуса: протромбинско време (PT), парцијално тромбoplastинско време (PTT), фибриноген, протромбин фрагмента 1+2 (Ф 1+2), D-димер, антитромбин III (AT III), VII фактор коагулације и број тромбоцита. Утврђено је постојање активације коагулације, повећање ТАТ комплекса и D-димера, као и снижење вредности AT III. Запажено је пролазно повећање протромбин фрагмента 1+2 (Ф 1+2) два до четири дана од започињања терапије, што може указивати на недовољне почетне дозе хепарина. Плазма D-димер, фибрин мономер, протромбин фрагмент 1+2 (Ф 1+2) и тромбин-антитромбин III комплекс били су директно везани са екстензивношћу процеса, при чему је највећу сензитивност имало одређивање D-димера. Сложеност патофизиолошких механизма коагулационих поремећаја код болесника са ТДВ доњих екстремитета доводи до тога да ови поремећаји у великој мери још нису расветљени и да представљају значајан дијагностички и терапијски проблем.

Кључне речи: тромбоза дубоких вена (ТДВ), коагулациони поремећаји.

УВОД

Први запис о обољењима периферних вена откривен је у Еберсовом папирусу из 1550. године пре нове ере, где се истиче да могу настати фаталне хеморагије при покушају хируршког лечења варикозних вена. Шенк (*Schenk*) је први описао венску тромбозу 1644. године, а Вирхов (*Virchow*) 1846. године указује на узрочно-последичну повезаност између тромбозе дубоких вена доњих екстремитета и настанка плућне емболије. Он је први објаснио и етиопатогенезу ТДВ 1856. године и дефинисао тријаду – венска стаза, лезија ендотела, хиперкоагулабилност крви – која је и данас актуелна. Са увођењем хепарина 1937. године у терапију ТДВ настаје и нов период интензивног изучавања овог комплексног проблема [1].

Најновије епидемиолошке студије указују на то да се ТДВ доњих екстремитета јавља годишње код око 160 људи у популацији од 100.000 становника, док се фатална плућна емболија (ПЕ), као главна и најтежа компликација ТДВ, јавља у око 0,06% целокупне популације. Према подацима Савезног завода за статистику, у СР Југославији годишње се због ТДВ лечи више од 2.400 људи, а због плућне емболије око 300 оболелих [2]. Ипак, треба истаћи да је права инциденција ТДВ и ПЕ у нашој земљи непозната, јер многи случајеви остају недијагностиковани. Према подацима америчког *National Health Research Committee* [3], инциденција ТДВ у САД је 159 оболелих на 100.000 људи, тј. око 398.000 случајева годишње, док је свеукупна инциденција ПЕ 139 оболелих на 100.000 људи, или

347.000 случајева годишње, при чему се ПЕ завршава фатално у 94 случаја на 100.000 људи, што је 235.000 смртних исхода годишње. Жене чешће оболевају од мушкараца (1,2-1,5 : 1), при чему број жена који умире од ПЕ као последице ТДВ доњих екстремитета далеко премашује број жена који умире од карцинома дојке у току једне године у САД [3].

Терминалне позне секвеле (венски улкуси) јављају се у око 0,2% (200/100.000) европске популације [4].

Бројне клиничке и експерименталне студије које се спроводе у свету проучавају коагулациони статус код болесника са тромбозом дубоких вена како би се објаснила етиопатогенеза обољења и омогућила детекција маркера тромбозе, а све ради постављања рачне дијагнозе и спровођења ефикасне терапије.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да испита и процени:

1. учесталост поремећаја система коагулације код болесника са верификованом ТДВ доњих екстремитета;
2. степен поремећаја система коагулације код болесника са верификованом ТДВ доњих екстремитета;
3. постојање могуће корелације између појединих параметара коагулационог статуса и степена и тежине ТДВ доњих екстремитета;
4. вредност поремећаја коагулације код болесника са ТДВ доњих екстремитета у њиховој раној и тачној дијагностици;

- алгоритам праћења коагулационих поремећаја код ових болесника;
- могуће дијагностичке параметре за рану и брзу дијагнозу ТДВ доњих екстремитета на основу поремећаја коагулације оболелих.

МЕТОД РАДА

Спроведена је проспективна студија 30 болесника са тромбозом дубоких вена лечених на Васкуларном одељењу Хируршке клинике у Нишу у периоду од 1. августа 2000. до 31. јула 2001. године. ТДВ је утврђен на основу клиничког и колор дуплекс (*colour duplex*) ултразвучног налаза (*CDS УЗ*). *CDS УЗ* прегледи вршени су помоћу апарата *Siemens Sonoline Sienna*, коришћењем сонде од 7 MHz.

Критеријуми за искључивање пацијената из студије били су следећи: старост већа од 75 година, постојање урођене коагулопатије или тромбофилије, постојање малигног процеса, ранији већи хируршки захвати, пратећа обољења јетре, раније епизоде ТДВ, као и терапија оралним антикоагулантним лековима и/или хепарином због пратећег кардиолошког или неуролошког обољења, затим срчане аритмије, трудноћа и пуерперијум, употреба естрогена.

Контролну групу представљало је 20 добровољних давалаца крви Завода за трансфузију крви у Нишу.

У испитиваној групи болесника (ИГ) са тромбозом дубоких вена доњих екстремитета било је 30 пацијената просечне старости од 53 године (33-74 године), и то 14 мушкараца (46,67%) просечне старости 56 година (37-74) и 16 жена (53,33%) просечне старости 49 година (33-70).

Контролна група (КГ) се састојала од 20 добровољних давалаца крви, 10 мушкараца (50%) и 10 жена (50%) просечне старости 46 година (26-59 година).

ИГ и КГ болесника су компарабилне јер међу њима није постојала статистички значајна разлика по-сматраних обележја.

ТДВ је *CDS УЗ* прегледима најчешће утврђена у венама потколенице и бутним венама (20 болесника – 66,66%), док је код четири болесника (13,33%) регистровано присуство тромботичких маса и у илијачним венама. Присуство ТДВ само у потколеним венама утврђено је код шест болесника (20%).

Венска крв за анализе болесницима ИГ узимана је непосредно након пријема а пре отпочињања антикоагулантне терапије, док је код КГ крв узимана у Заводу за трансфузију крви у Нишу током акција добровољног давања крви. Узорци крви су узимани венепункцијом вакутанер системом са 3,8-процентним натријум-цитратом и потом центрифугирани на 1.000 G 15 минута. Након тога је издвајана плазма која је коришћена за испитивање коагулационог статуса.

Применом стандардних коагулометријских метода на коагулометру *ACL 2000 (Instrumentation Laboratory)* одређивани су: *PT*, *PTT*, фибриноген, *Ф VII*, уз коришћење комерцијалних китова за наведене тестове (*Instrumentation Laboratory*). Концентрације

AT III и алфа 2 АП су одређиване стандардним колориметријским методама (коагулометар *ACL 2000*, уз коришћење комерцијалних китова са хромогеним супстратима – *Instrumentation Laboratory*). Поред тога, одређиван је и *D*-димер употребом комерцијалног кита (*Nycomed*).

Добијени параметри су изражавани у следећим јединицама: *PT*, *Ф VII*, *AT III* и алфа 2 АП у%; *PTT* у s; фибриноген у g/l; *D*-димер у mg/l.

Комплетно одређивање параметара коагулационог статуса вршено је у Лабораторији за хемостазу, Клинике за хематологију и клиничку имунологију Клиничког центра у Нишу.

Статистичка обрада података (*Microsoft Excel 2000*) вршена је дескриптивном и аналитичком методом. Подаци су груписани и графички приказани (*Microsoft Word 2000*). У испитивању је коришћен компаративни метод анализе ИГ и КГ. Сигнификантност података је тестирана Студентовим *t*-тестом (нумеричке разлике) и *Hi* квадрат тестом (непараметријска обележја), а израчунавана је и корелација између појединих параметара.

РЕЗУЛТАТИ

Као критеријум за поремећај коагулације коришћен је податак да је бар један од параметара коагулације код испитиваних болесника био изван граница референтних вредности.

Узимајући у обзир ове критеријуме, у испитиваној групи поремећаји коагулације су забележени код 28 болесника (93,33%), док у контролној групи није било особа са поремећајем коагулационог статуса (0%).

Резултати испитивања протромбинског времена (PT)

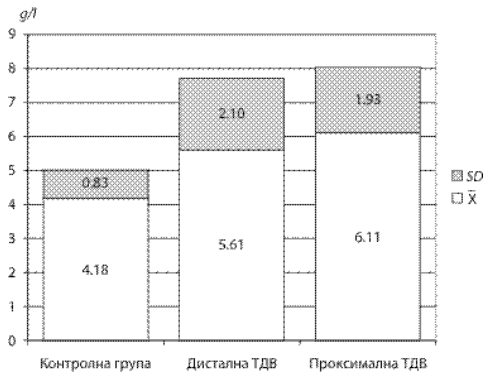
PT је снижен код пацијената са дисталном ТДВ – $77,20 \pm 19,03\%$ ($p < 0,005$), као и код болесника са проксималном ТДВ – $63,79 \pm 18,45\%$, у односу на контролну групу – $95,40 \pm 12,11\%$ са нивоом сигнификантности $p < 0,001$ (Графикон 1).



ГРАФИКОН 1. Вредности *PT* у испитиваним групама пацијената.

Резултати испитивања концентрације фибриногена

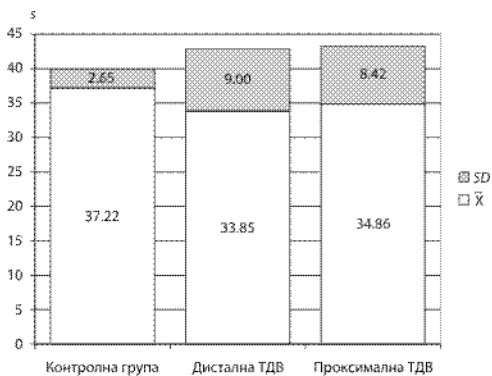
Концентрација фибриногена је статистички значајно повишена код пацијената и са проксималном и са дисталном ТДВ у односу на контролну групу. Код проксималне ТДВ вредности фибриногена су $6,11 \pm 1,93 \text{ g/l}$ ($p < 0,001$), док су код дисталне ТДВ вредности фибриногена $5,61 \pm 2,10 \text{ g/l}$ ($p < 0,05$) (Графикон 2).



ГРАФИКОН 2. Вредности фибриногена у испитиваним групама пацијената.

Резултати испитивања њарцијалног њромбојласњинског времена (РТТ)

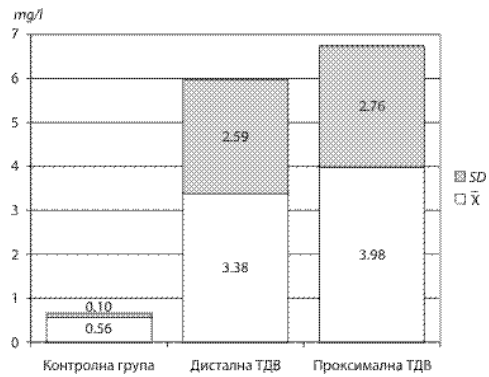
РТТ је у свим испитиваним групама скраћено у односу на контролне вредности ($37,22 \pm 2,65 \text{ s}$). Код проксималне ТДВ РТТ износи $34,86 \pm 8,42 \text{ s}$, а код дисталне ТДВ $33,85 \pm 9,00 \text{ s}$. Међутим, ове вредности немају статистичку значајност у односу на контролне вредности (Графикон 3).



ГРАФИКОН 3. Вредности РТТ у испитиваним групама пацијената.

Резултати испитивања D-димера

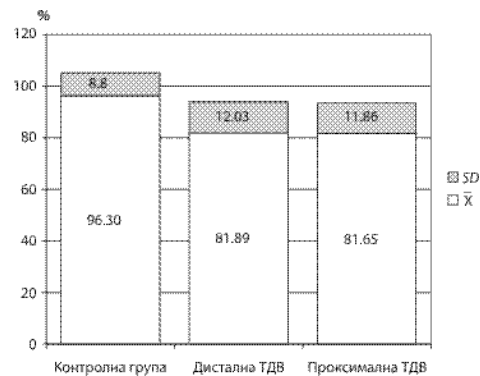
У свим групама се бележи статистички значајно повећање вредности D-димера у односу на контролну групу ($0,56 \pm 0,10 \text{ mg/l}$). Вредности D-димера су код болесника са проксималном ТДВ $3,98 \pm 2,76 \text{ mg/l}$ ($p < 0,001$), а код болесника са дисталном ТДВ $3,38 \pm 2,59 \text{ mg/l}$ ($p < 0,005$) (Графикон 4).



ГРАФИКОН 4. Вредности D-димера у испитиваним групама пацијената.

Резултати испитивања антињиромбина III (АТ III)

Сви испитивани пацијенти са ТДВ доњих екстремитета показују високо сигнификантно снижење концентрације АТ III у односу на контролне вредности ($96,30 \pm 8,86\%$). У групи пацијената са проксималном ТДВ вредности АТ III су $81,65 \pm 11,86\%$ ($p < 0,001$), док су код пацијената са дисталном ТДВ вредности АТ III $81,89 \pm 12,03\%$ ($p < 0,001$) (Графикон 5).



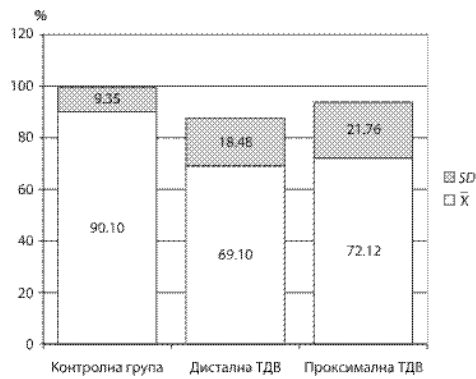
ГРАФИКОН 5. Вредности АТ III у испитиваним групама пацијената.

Резултати испитивања факњора VII (Ф VII)

Ф VII је значајно снижен у свим испитиваним групама у односу на вредност Ф VII у контролној групи, која износи $90,1 \pm 9,35\%$. Код болесника са проксималном ТДВ Ф VII износи $72,12 \pm 21,76\%$ ($p < 0,05$), а код оних са дисталном ТДВ $69,1 \pm 18,48\%$ ($p < 0,05$) (Графикон 6).

Резултати испитивања алфа 2 антињлазмина (алфа 2 АП)

Вредности алфа 2 АП су у нивоу контролних вредности ($94,10 \pm 2,69\%$) у групи пацијената са дисталном ТДВ ($95,75 \pm 25,60\%$), док у групи пацијената са проксималном ТДВ постоји пораст алфа 2 АП ($103,56$



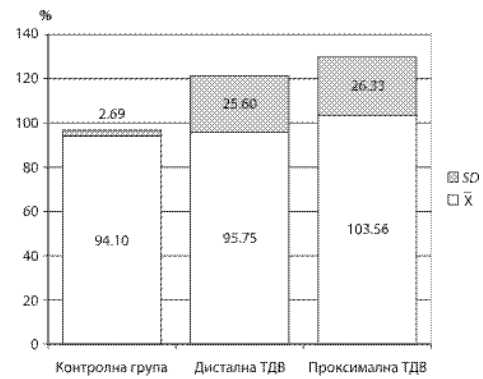
ГРАФИКОН 6. Вредности Ф VII у испитиваним групама пацијената.

± 26,33%). Ипак, ни у овој групи пацијената није забележена статистички значајна разлика (Графикон 7).

ДИСКУСИЈА

Озбиљнија испитивања коагулационе и фибринолитичке активности код болесника са ТДВ отпочела су тек средином седамдесетих година 20. века. Напредак у имунолошкој дијагностици, употребом моноклонских антитела, као и могућности *in situ* хибридизације створили су услове за детаљно и прецизно испитивање тромботичне и фибринолитичке активности крви. Подаци добијени током ових истраживања неоспорно потврђују присуство активатора коагулације и фибринолизе. Прва упоредна студија о утицају ТДВ на коагулацију објављена је 1974. године [5]. Код девет од 13 пацијената са верификованом ТДВ нађени су значајни поремећаји коагулације: хипофибриногемичка, снижење броја тромбоцита и концентрације Ф V и Ф VIII, као и јако позитиван протамин-сулфат тест који је указивао на интраваскуларну коагулацију. Сличан налаз је описиван у још неким појединачним случајевима, где је на коагулационе поремећаје указивало продужење протромбинског времена (PT) и парцијалног тромбoplastинског времена (PTT), пад броја тромбоцита и концентрације фибриногена, као и повећање фибрин-деградационих продуката (ФДП) у серуму [6]. Ови аутори су констатовали да смањење циркулације, хипоксија и ткивна ацидоза, изазвани ослобађањем слободних радикала, могу бити окидачи и/или фактори који доприносе развоју коагулационих абнормалности.

Рутинска дијагностика коагулационих абнормалности подразумева одређивање PT, PTT и ФДП. Употреба ових тестова је већ сама по себи довољна за брзу и оријентациону дијагнозу. Ово се, пре свега, односи на одређивање ФДП, који је маркер интраваскуларне коагулације и добар показатељ степена активације коагулационог система. Поред тога, вредности ФДП у доброј мери корелирају са Доплер (*Doppler*) налазом код ТДВ, указујући на јачину процеса [7]. Вредности ФДП показују значај и приликом



ГРАФИКОН 7. Вредности алфа 2 АП у испитиваним групама пацијената.

процене тежине ТДВ и њене прогнозе, а такође је примећена и корелација са настанком ПЕ [8]. Други аутори, међутим, одбацују ову тврдњу.

У савременој дијагностици се користе и неки други тестови за дијагностику поремећаја коагулације. То су пре свега антиромбин III (АТ III), алфа 2 антиплазмин (алфа 2 АП), сензитивни маркери тромботичне активности: фибринопептид А и В, тромбин – антиромбин III (ТАТ) комплекс, протромбин фрагмент Ф 1+2, маркери фибринолитичке активности плазмин – алфа 2 антиплазмин (ПАП) комплекс. Описано је снижење алфа 2 АП и АТ III, као и повећање фибринопептида А и В код пацијената са ТДВ [9]. Повећање ТАТ комплекса и протромбин фрагмента Ф 1+2 такође је адекватан маркер тромботичке активности [10].

У току рутинског рада у нашој лабораторији запажен је и пад Ф VII код већине пацијената са ТДВ, па је могуће да је и то један од тестова за процену коагулационих поремећаја.

Сви наведени подаци указују на несумњиво присуство активације коагулације и лабораторијски и клинички препознатљивих поремећаја коагулације код већине пацијената, доказаним кроз бројне студије. Ниво тих абнормалности варира.

Проучавање поремећаја коагулације посебно је комплексно код пацијената који имају неку од урођених или стечених тромбофилија (дефицијенције АТ III, протеина С и S, резистенција на активирани протеин С, лупус антикоагуланс итд) [11]. ТДВ се често јавља и код пацијената са дијабетесом, хипертензијом и дислипидемијом, који такође доводе до поремећаја коагулације. Неки аутори као факторе ризика за настанак ТДВ наводе повишен Ф VIII/wVf и t-PA, док повишен Ф VII, који је предиктор коронарне исхемије, нема тај значај код ТДВ [12]. Код пацијената са ТДВ нађене су и снижене вредности инхибитора ткивног пута (TFPI) [13].

Утврђено је да након развоја ТДВ долази до хиперагрегабилности тромбоцита, хиперкоагулације, депресије фибринолизе и повећања вискозности крви [14]. Ове промене се огледају у порасту фибриногена, ТАТ и ПАП комплекса, као и t-PA, који су описани у почетној фази настанка ТДВ.

Слични резултати нађени су и код пацијената са ТДВ у почетној фази, приликом које је описан и низак ниво АТ III и алфа 2АП [15].

Компарација пацијената у почетној и касној фази развоја ТДВ показала је да постоји значајна разлика у вредностима маркера коагулације и фибринолизе код ових пацијената. Код пацијената у почетној фази развоја ТДВ бележи се повећање *D*-димера, ТАТ и ПАП комплекса и снижење АТ III и протеина С [16].

Описане промене коагулационих параметара указују на активацију коагулације и фибринолизе након настанка ТДВ. Да ли су то промене *per se*, које и узрокују ТДВ, или се оне продубљују последичном активацијом коагулације, питање је на које још не постоји поуздан одговор.

Промене коагулационог статуса се огледају у активацији коагулације и повећању фибринопептида А, ТАТ комплекса и *D*-димера уз снижење АТ III [17]. Друга група аутора указује на хиперкоагулабилност код болесника са ТДВ и на корелацију поремећаја коагулације са вазоспазмом [18] и сматра се да чак хиперкоагулабилност директно узрокује вазоспазам. Оштећење ендотела крвних судова, поред тога што може да активира коагулацију, доводи и до ослобађања ендотелина, који са своје стране узрокује вазоспазам [19] и компликује ионако тешку слику ТДВ.

Независно од узрока, локално покренута активација коагулације доводи до пораста маркера активације коагулације и фибринолизе у периферној крви. Најпрецизнија дијагностика поремећаја коагулације би подразумевала одређивање ових сензитивних маркера коагулације и фибринолизе. То су, пре свега, ТФ, протромбин Ф 1+2, ТАТ, као маркери тромботичне активности, и ПАП, као маркер фибринолитичке активности. Нажалост, од свих сензитивних маркера у овој студији приказан је само *D*-димер, док су остали параметри који су употребљавани (*PT*, *P TT*, фибриноген, Ф VII, АТ III и алфа 2 АП) више индиректни показатељи активације коагулације и фибринолизе.

Резултати добијени у овој студији неоспорно указују на постојање поремећаја коагулације у раној фази настанка ТДВ доњих екстремитета. У испитиваној групи пацијената забележено је статистички значајно снижење *PT*, које је последица смањења концентрације фактора, пре свега, VII (који се троши приликом везивања са ТФ).

Највеће снижење *PT* и Ф VII се бележи у групи пацијената са проксималном ТДВ доњих екстремитета. Умеренија, али и даље статистички значајна, смањења *PT* и Ф VII код пацијената са дисталном ТДВ доњих екстремитета говоре о нешто мањем степену активације коагулације у овим стањима.

P TT је скраћено у свакој од група, што може бити показатељ појачане активације коагулације.

Статистички значајно повећање концентрације фибриногена бележи се у обе групе пацијената са ТДВ доњих екстремитета. Претпоставка за ово је да фибриноген расте као реактант у акутној фази.

D-димер је свакако најсензитивији маркер активације коагулације и фибринолизе праћен у овој сту-

дији. Он је показатељ фибринолитичке активности, којој је претходила тромботична активност, јер је он распадни продукт стабилног фибрина. Највеће повећање је у групи пацијената са масивним проксималним ТДВ доњих екстремитета, нешто мање је код болесника са дисталним ТДВ, док се повећање бележи и код болесника на контролном прегледу два месеца након престанка антикоагулантне терапије, при чему ово повећање нема статистичку значајност.

Ови резултати у потпуности одговарају подацима из литературе, који бележе пораст ФДП и/или *D*-димера код болесника са ТДВ [20].

Статистички значајно снижење АТ III такође је присутно у свим групама испитиваних пацијената, а најизраженије је код пацијената са масивним ТДВ. И ови подаци се директно или индиректно слажу са онима из литературе.

Пораст концентрације ТАТ комплекса такође може довести до снижења активности АТ III па, тако посматрано, подаци који су добијени корелирају са подацима из литературе који указују на пораст ТАТ комплекса након акутне епизоде ТДВ доњих екстремитета.

Алфа 2 АП, као маркер фибринолитичке активности, у испитиваним групама пацијената са ТДВ је у нивоу контролних вредности.

Повећање, али без статистичке значајности, алфа 2 АП бележи се у групи пацијената са проксималном ТДВ. Објашњење за овакве резултате може се наћи у чињеници да је алфа 2 АП са фибриногеном повећан као реактант акутне фазе.

Па ипак, упркос оваквим објашњенима, у случају алфа 2 АП не постоји пуна сагласност са подацима из литературе који указују на снижење алфа 2 АП након акутне епизоде ТДВ доњих екстремитета. Поједини аутори га наводе чак као маркера високе сензитивности тромботичких процеса [21].

О активацији коагулације и фибринолизе и истовременој потрошњи фактора индиректно говори и позитивна корелација између појединих фактора у испитиваним групама пацијената.

Корелација између нивоа поремећаја појединих параметара коагулације постоји пре свега код масивних ТДВ доњих екстремитета, мада је корелација одређених параметара запажена и у другој испитиваној групи.

У овој групи постоји позитивна корелација између *PT* и фибриногена, *PT* и АТ III, фибриногена и АТ III, АТ III и Ф VII, што је логична последица чињенице да приликом активације коагулације долази до активације коагулације и потрошње ових фактора.

Такође постоји позитивна корелација између *PT* и алфа 2 АП, Ф VII и алфа 2 АП, као и АТ III и алфа 2 АП. Ово је такође узроковано потрошњом ових фактора након активације коагулације и фибринолизе.

У испитиваним групама пацијената постоји негативна корелација између Ф VII и *D*-димера, јер потрошња Ф VII узрокована појачаном активацијом коагулације корелира са појачаним стварањем и разградњом фибрина.

Добијени резултати указују на поремећаје коагулације код болесника са ТДВ доњих екстремитета. Најсензитивнији маркер ТДВ доњих екстремитета био је *D*-димер, који је био повећан код 27 од укупно 30 болесника укључених у студију (90%).

Чињеница да ни код једног пацијента није дошло до драматичних поремећаја коагулације може се објаснити тиме што ни у једном случају није дошло до слома хемостатског система, који би се манифестовао драматичном клиничком сликом, јер су и даље били сачувани компензаторни механизми хемостаза, што такође говори у прилог неразјашњености етиопатогенезе овог обољења.

Ипак, чињеница да су код 93% пацијената са ТДВ доњих екстремитета нађени поремећаји система коагулације довољан је разлог за увођење рутинског испитивања коагулационог статуса, нарочито *D*-димера, код болесника са суспектном ТДВ ногу. Ово утолико пре јер је правовремена терапија неопходна ради спречавања могућег развоја ПЕ и фаталног исхода.

ЗАКЉУЧАК

На основу прегледа расположиве литературе и резултата добијених овим истраживањем можемо закључити следеће:

1. Поремећаји коагулације су утврђени код 93,33% испитиваних пацијената са ТДВ доњих екстремитета.
2. Протромбинско време (*PT*) и концентрација *F VII* су снижени код болесника са ТДВ доњих екстремитета. Најизразитије снижење бележи се код масивних ТДВ доњих екстремитета, док је оно мање код болесника са дисталном ТДВ.
3. Фибриноген је повећан код ових пацијената као реактант акутне фазе.
4. *D*-димер је повишен код 27 од укупно 30 болесника (90%) са ТДВ доњих екстремитета који су укључени у ово истраживање. Разлог за ово треба тражити у активацији коагулације и последичном покретању фибринолизе. Највећи пораст *D*-димера присутан је код болесника са масивним тромбозама дубоких вена, те га због високе специфичности треба одређивати код свих болесника са суспектном ТДВ.
5. Концентрација антитромбина *III* (*AT III*) је снижена код ових болесника као последица стварања тромбин-антитромбин *III* (*TAT*) комплекса и потрошње *AT III* до које долази том приликом.

Алфа 2 антиплазмин (алфа 2 АП) показује несигнификантно снижење и креће се у контролним вредностима.

На основу добијених резултата могу се дати следеће препоруке:

- Резултати студије указују на неопходност рутинског испитивања коагулационог статуса, нарочито *D*-димера, код болесника са суспектном тромбозом дубоких вена доњих екстремитета.

- Патогенетски механизми поремећаја система коагулације су изузетно сложени, тако да даља истраживања треба усмерити на испитивање сензитивнијих маркера тромботичне и фибринолитичке активности (ТФ, протромбин *F 1+2*, *TAT*, *ПАП* итд.), чије одређивање може пружити комплетнију слику поремећаја система коагулације код болесника са тромбозом дубоких вена доњих екстремитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schreiber D. Deep Venous Thrombosis and Thrombophlebitis, Emedicine free online medical ref, www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/showsection/em/ga?book=emerg&topicid=122.
2. Maksimović Ž. Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje. Zbornik za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1996.
3. American Heart Association statement for Healthcare Professionals From the Council on Thrombosis (in Consultation With the Council on Cardiovascular Radiology), Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, 2000. /Scientific/statements /1996/069601.html.
4. Gisele de Azevedo Prazeres. Deep Vein Thrombosis. Internal Medicine, Venous Problems Chicago. Year Book Medical Publishers 1998, 971-987.
5. Barton PG. Sequence Theories of Blood Coagulation Re-evaluated with Reference to Lipid-Protein Interactions. Nature 1967; 215, 1508-9.
6. Bjorklid E, Giercksky KE, Prydz H. An immunoradiometric assay for factor III (tissue thromboplastin), Br J Haematol. 1978; 39: 445-458.
7. Anand SS, Wells PS. Deep Vein Thrombosis. JAMA April 8, 1998; 279:1094-1099.
8. Burstein SA and Breton-Corius J. Megakaryopoiesis and Platelet Formation. In Williams Hematology 5th ed. Ed by Beutler E et al, p. 1149, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
9. Clagett et al. Deep Vein Thrombosis. Chest. 1998;114:531-560.
10. Creager MA, Dzau VJ. Vascular Diseases of the Extremities. In: Isselbacher KL, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL /eds/. Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 1140-1142. Mc Graw Hill, 1999.
11. Jaffe EA. Vascular Function in Hemostasis. In Williams Hematology 5th ed, ed by Beutler E et al, p. 1261, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
12. Jesty J and Nemerson Y. The Pathways of Blood Coagulation. In Williams Hematology 5th ed, ed by Beutler E et al, p. 1227, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
13. Mann KG, Gaffney D, Bovill EG. Molecular Biology, Biochemistry and Lifespan of Plasma Coagulation Factors. In Williams Hematology 5th ed, ed by Beutler E et al, p. 1206, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
14. Rapaport SI and Rao LWM. Initiation and Regulation of Tissue Factor - Dependent Blood Coagulation, Arterioscler. Thromb., 1992; 12, 1111-21.
15. Rao LV and Rapaport SI. Activation of Factor VII Bound to Tissue Factor - A Key Early Step in the Tissue Factor Pathway of Blood Coagulation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988; 85, 6687-94.
16. Rapaport SL and Rao LWM. The Tissue Factor Pathway: How It Has Become a "Prima-Ballerina". Thromb. and Haemost., 1995; 74(1), 7-17.
17. Ware JA and Collier BS. Platelet Morphology, Biochemistry and Function. In Williams Hematology 5th ed, ed by Beutler E et al, p. 1161, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
18. Wells PS et al. Simpli RED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. Lancet. 1998 May 9;351(9113): 1405-6.
19. Lennox AF et al. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. J Vasc Surg. 1999 Nov; 30(5):794-803.

20. Aschwanden M et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1999 Nov; 30(5):929-35.

21. Sakata Y and Aoki N. Significance of Cross-Linking of alpha-2 Plasmin Inhibitor to Fibrin in Inhibition of Fibrinolysis and in Hemostasis. *J. Clin. Invest.*, 1982; 69, 536-42.

COAGULATION DISORDERS IN THE PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITY

Dragan J. MILIĆ¹, Miljko A. PEJIĆ², Danilo M. STOJILJKOVIĆ¹, Aleksandar D. KARANIKOLIĆ¹, Saša S. ŽIVIĆ¹, Aleksandar M. VIŠNJIĆ¹

1. Surgical Clinic, Clinical Centre Niš, 2. Surgical department, Health Centre Užice

PURPOSE

Venous thromboembolism is a relevant social and health care problem for its high incidence, pulmonary embolism-related mortality and long-term sequelae which may be disabling (post-thrombotic syndrome and ulceration).

PROCEDURES

The aim of our work was to establish the presence of coagulation disorders (hypercoagulable states) in the patients with deep vein thrombosis (DVT) of the leg.

Prospectively we have analyzed a group of 30 patients with echosonographically verified DVT of the leg who were admitted to the department of vascular surgery from August 1st 2000 to July 31st 2001. The following parameters were monitored: prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen (Fib), alpha 2 anti-plasmin (A-2 AP), D-dimer (DD), antithrombin III (AT III) and factor VII.

FINDINGS

Activation of the coagulation process was registered. The values of monitored coagulation parameters are shown in table 1.

Plasma levels of monitored parameters in the patients with DVT of the leg were significantly higher than in the control subjects.

CONCLUSION

In patients with a DVT a hypercoagulable state is common finding. Some parameters of coagulation activity such as D-dimer might be of great interest in the diagnostic strategy of DVT.

Key words: deep vein thrombosis, coagulation disorders.

Dragan J. MILIĆ
Hirurška klinika, Klinički centar Niš
Bulevar Nemanjića 72a/25, 18000 Niš
Tel: 018 531 950
E-mail: dmilic@ptt.yu

TABLE 1. Coagulation parameters in the patients with deep vein thrombosis of lower extremity.

Coagulat. parameters	PT (%) $\bar{X} \pm SD$	FIB (g/l) $\bar{X} \pm SD$	PTT (s) $\bar{X} \pm SD$	DD (mg/l) $\bar{X} \pm SD$	AT III (%) $\bar{X} \pm SD$	F.VII (%) $\bar{X} \pm SD$	A-2 AP (%) $\bar{X} \pm SD$
Results	69.33±18.25	6.73±1.76	33.22±8.07	2.15±2.08	79.22±12.66	77.17±32.74	90.67±30.79

* Рукопис је достављен Уредништву 1. 10. 2002. године.