

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca



Rezumatul tezei de doctorat

**STRATIFICAREA FACTORILOR DE
RISC ÎN TROMBOZA VENOASĂ
PROFUNDĂ LA VÂRSTNICI**

Conducător științific

Prof. Dr. Caius Duncea

Doctorand

Ștefan Cristian Vesa

2010

Cuprins

Abrevieri	pag. nr. 5
Capitolul I. Tromboza venoasă profundă - stadiul actual al cunoașterii	pag. 6
I.1. Introducere.....	pag. 6
I.2. Epidemiologie.....	pag. 7
I.3. Factori de risc pentru dezvoltarea TVP.....	pag. 8
I.3.1. Trombofiliile.....	pag. 8
I.3.1.1. Factorul V Leiden	pag. 8
I.3.1.2. Mutația G20210A a genei protrombinei.....	pag. 10
I.3.1.3. Hiperhomocisteinemia.....	pag. 10
I.3.1.4. Deficitul de proteină C.....	pag. 12
I.3.1.5. Deficitul de proteină S.....	pag. 12
I.3.1.6. Deficitul de antitrombină III	pag. 13
I.3.1.7. Sindromul antifosfolipidic.....	pag. 13
I.3.2. Factorii de risc generali.....	pag. 14
I.3.2.1. Vârsta.....	pag. 14
I.3.2.2. Imobilizarea.....	pag. 15
I.3.2.3. Fumatul.....	pag. 15
I.3.2.4. Venele varicoase ale membrelor inferioare.....	pag. 17
I.3.3. Factorii de risc chirurgicali.....	pag. 18
I.3.4. Traumatismele.....	pag. 19
I.3.4.1. Lezarea măduvei spinării.....	pag. 19
I.3.4.2. Fracturile oaselor bazinului și membrelor inferioare.....	pag. 20
I.3.4.3. Politraumatismele.....	pag. 21
I.3.5. Factorii de risc medicali.....	pag. 21
I.3.5.1. Antecedente personale patologice de TVP	pag. 21
I.3.5.2. Obezitatea	pag. 22
I.3.5.3. Dislipidemia.....	pag. 23
I.3.5.4. Diabetul zaharat.....	pag. 24
I.3.5.5. Accidentul vascular cerebral.....	pag. 25
I.3.5.6. Insuficiența cardiacă.....	pag. 26
I.3.5.7. Bronhopneumopatia obstructivă cronică.....	pag. 26
I.3.5.8. Neoplasmele.....	pag. 27
I.3.5.9. Bolile infecțioase.....	pag. 29
Capitolul II. Prevalența factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare – diferențe legate de vârstă	pag. 30
II.1. Introducere.....	pag. 30
II.2. Ipoteză de lucru și obiective.....	pag. 30
II.3. Material și metodă.....	pag. 31
II.3.1. Criterii de includere.....	pag. 31
II.3.2. Criterii de excludere.....	pag. 33
II.3.3. Variabile cuantificate.....	pag. 34
II.3.4. Analiza statistică.....	pag. 35
II.4. Rezultate.....	pag. 36
II.5. Discuții.....	pag. 47

II.6. Concluzii.....	pag. 50
Capitolul III. Stratificarea factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare la vârstnici. Relația între localizarea trombozei și anumiți factori de risc.....	pag. 51
III.1. Introducere.....	pag. 51
III.2. Ipoteza de lucru și obiective.....	pag. 52
III.3. Material și metodă.....	pag. 53
III.3.1. Criterii de includere.....	pag. 53
III.3.2. Criterii de excludere.....	pag. 53
III.3.3. Variabile cuantificate.....	pag. 54
III.3.4. Analiza statistică.....	pag. 55
III.4. Rezultate.....	pag. 56
III.5. Discuții.....	pag. 91
III.6. Concluzii.....	pag. 98
Capitolul IV. Implicarea unor factori de risc specifici bolilor cardiovasculare în apariția trombozei venoase profunde a membrelor inferioare la vârstnici.....	pag. 100
IV.1. Introducere.....	pag. 100
IV.2. Ipoteza de lucru și obiective.....	pag. 101
IV.3. Material și metodă.....	pag. 101
IV.3.1. Criterii de includere.....	pag. 102
IV.3.2. Criterii de excludere.....	pag. 103
IV.3.3. Variabile cuantificate.....	pag. 104
IV.3.4. Analiza statistică.....	pag. 105
IV.4. Rezultate.....	pag. 106
IV.5. Discuții.....	pag. 113
IV.6. Concluzii.....	pag. 115
Concluzii finale.....	pag. 116
Bibliografie.....	pag. 117

Cuvinte cheie : tromboza venoasă profundă, factori de risc, vârstnici, localizarea trombului, ateroscleroză

INTRODUCERE

Medicina contemporană este într-o permanentă evoluție datorită cerințelor unei societăți aflată în dezvoltare accelerată. În contextul progreselor medicinei și creșterii socio-economice, segmentul populațional vârstnic este din ce în ce mai mare. Deși îmbătrânirea nu este o boală propriu-zisă, persoanele vârstnice sunt mai susceptibile la îmbolnăvire, și, de cele mai multe ori, afecțiunile ce apar sunt cronice și debilitante. Cunoașterea factorilor de risc pentru o anumită patologie, cum este tromboza venoasă

profundă (TVP), poate duce la o profilaxie eficientă din punct de vedere medical, economic și financiar.

TVP a membrelor inferioare este o boală cu morbi-mortalitate importantă și costuri socio-economice însemnate. Majoritatea episoadelor trombotice nu sunt evidente clinic, cele simptomatice reprezentând doar vârful aisbergului. Cea mai temută complicație a TVP este tromboembolismul pulmonar (TEP), care, în multe cazuri, poate fi singura manifestare a bolii tromboembolice. TVP a membrelor inferioare se definește ca formarea de cheaguri obstructive (trombi) în sistemul venos profund al membrelor inferioare. Apariția trombului se datorează dezechilibrului dintre factorii procoagulanți și cei anticoagulanți, concomitent cu răspunsul inflamator al peretelui vascular.

Deși această patologie este mai des întâlnită la vârstnici, studiile care urmăresc apariția TVP la aceștia sunt mult mai puține, comparativ cu cele efectuate la adulți. Sunt necesare mai multe studii care să includă pacienți din această categorie de vârstă.

Factorii de risc pentru TVP pot fi grupați în trombofilii, factori de risc generali, chirurgicali, traumatici și medicali.

Îmbătrânirea aduce cu sine o serie de modificări în homeostazia organismului, care nu ocolesc peretele vascular sau compoziția sângelui. Concentrațiile plasmatice ale factorului VII, VIII, IX, von Willebrand, fibrinogenului cresc odată cu vârsta. Factorii anticoagulanți, cum ar fi antitrombina, proteina C, TPFI (inhibitorul căii factorului tisular) și cei profibrinolitici (plasminogenul și factorul activator al plasminogenului) nu cresc cu vârsta, în unele cazuri având loc chiar o scădere a acestora. Valorile crescute ale PAI 1 (inhibitor al activării plasminogenului) determină și mai mult tendința procoagulantă observată la vârstnici. La nivelul venelor are loc reducerea complianței la vârstnici cu 40% față de adultul tânăr, prin îngroșarea intimei, prin creșterea raportului colagen-elastină și prin intensificarea tonusului fibrelor musculare netede vasculare.

PREVALENȚA FACTORILOR DE RISC PENTRU TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ A MEMBRELOR INFERIOARE – DIFERENȚE LEGATE DE VÂRSTĂ

Vârstnicii constituie un segment populațional special în societatea noastră. După cum copilul nu este un adult mai tânăr, nici vârstnicul nu este un adult mai bătrân.

Vârstnicul necesită o atenție medicală sporită față de adult, din cauza comorbidităților prezente în număr mare, a deprecierii statusului său fizic și psihic, a mijloacelor materiale modeste ce stau la dispoziția sa. De asemenea, anumite circumstanțe fiziologice sau patologice predispun vârstnicul la un risc trombotic mai mare decât adultul.

Obiectivul cercetării a fost stabilirea asocierii independente a vârstei cu următorii factori de risc pentru TVP acută (TVPA) : sexul, mediul de proveniență, istoricul de TVP sau TEP, neoplasmul, prezența bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC), insuficienței cardiace (IC), hipertensiunii arteriale, obezității, diabetului zaharat de tip 2 (DZ), accidentului vascular cerebral (AVC), imobilizării la pat pentru mai mult de 3 zile, intervenției chirurgicale majore în ultima lună, fracturilor membrelor inferioare sau pelvisului din ultima lună, bolilor autoimune sau infecțioase.

Material și metode. Studiul s-a desfășurat în cadrul Clinicii Medicală V din Spitalul Clinic Municipal din Cluj-Napoca, în perioada noiembrie 2006 - ianuarie 2010. Pacienții au fost selecționați dintre cei internați în secțiile de medicină internă, cardiologie și geriatrie ale Spitalului Clinic Municipal. Am creat două loturi de pacienți consecutivi : primul a cuprins 87 pacienți cu vârsta mai mică de 65 ani, diagnosticați cu TVPA, iar al doilea a fost constituit din 196 pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani diagnosticați cu TVPA.

Diagnosticul de TVPA a fost stabilit prin utilizarea ultrasonografiei Doppler. Au fost examinați pacienții cu un înalt grad de suspiciune clinică de TVPA, pe baza scorului clinic de probabilitate Wells, și bolnavi fără semne clinice de tromboză acută, dar cu risc înalt de TVP, conform scalei de risc trombotic. Nu au fost incluși în studiu pacienți aflați sub tratament anticoagulant anterior internării, diagnosticați cu trombofilie sau cu probabilitate înaltă de trombofilie.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului SPSS versiunea 14 și a constat dintr-o serie de teste simple univariate, în funcție de natura și normalitatea distribuției variabilelor comparate, și din analiză multivariată complexă (regresie logică binară).

Rezultate. Analiza statistică univariată a relevat diferențe semnificative statistic între cele două loturi, în ceea ce privește mediul de proveniență al pacienților (test χ^2 ; $p=0,005$), prezența diabetului zaharat (corelație Pearson; $p=0,044$), BPOC (test χ^2 ;

p=0,003), IC (test χ^2 ; p<0,001), AVC (corelație Pearson; p=0,025), obezității (corelație Pearson; p<0,001), bolilor infecțioase (corelație Pearson; p=0,026) și valorile trigliceridelor (corelație parțială; p=0,001).

Pentru determinarea relației independente a fiecărui factor de risc cu vârsta adultă sau avansată a pacienților cu TVP am aplicat regresia logistică binară. Am construit mai multe modele predictive, din care am eliminat variabilele cu multicolaritate ridicată (infarct miocardic acut, AVC), iar în final a rămas modelul predictiv cel mai stabil. Mediul de proveniență (odd ratio (OR) – 0,39; p=0,050), obezitatea (OR – 0,26; p<0,001) și valorile crescute ale trigliceridelor (OR – 0,37; p=0,004) au fost asociate cu vârsta adultă. DZ (OR – 2,9; p=0,018), BPOC (OR – 5,5; p=0,02) și IC (OR – 3,3; p=0,003) au fost variabilele asociate cu vârsta avansată a pacienților cu TVPA.

STRATIFICAREA FACTORILOR DE RISC PENTRU TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ A MEMBRELOR INFERIOARE LA VÂRSTNICI. RELAȚIA ÎNTRE LOCALIZAREA TROMBOZEI ȘI ANUMIȚI FACTORI DE RISC

În prezent se cunosc o multitudine de factori de risc pentru TVP. Este important faptul că valoarea predictivă a acestora nu este egală. Atunci când se calculează riscul individual de tromboză, medicul trebuie să țină cont atât de puterea de determinare independentă a fiecărui factor, cât și de acțiunea cumulată a tuturor elementelor prezente în acel moment.

Obiective : 1) demonstrarea riscului independent pentru apariția TVPA al unor parametri clinico-biologici; 2) determinarea unei posibile asocieri între factorii de risc și o anumită localizare a TVPA (proximală, distală sau ambele).

Material și metode. Am creat două loturi de pacienți consecutivi: primul (grupul A) a cuprins pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani, la care s-a exclus prin ultrasonografie duplex prezența TVPA, iar al doilea (grupul B) a fost constituit din pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani diagnosticați cu TVPA. Pentru fiecare pacient cu TVPA a fost luat în studiu un martor de aceeași vârstă și sex.

Am luat în studiu 378 pacienți : 189 în grupul A și 189 în grupul B. Vârsta medie pentru întregul lot a fost 75,13 ani, iar cea mediană 75 ani. Sexul masculin a fost reprezentat de 187 (49,5%) pacienți, iar sexul feminin de 191 (50,5%).

Am stabilit localizarea trombozei ca fiind proximală (vena femurală comună, femurală superficială și poplitee) sau distală (vene tibială anterioară, tibială posterioară, fibulară și musculare).

Analiza multivariată a constatat din testele statistice folosite și la capitolul anterior, la care s-a adăugat regresia logistică multinomială.

Rezultate. Analiza statistică univariată a relevat diferențe semnificative statistice între cele două grupuri, în ceea ce privește antecedentele personale de TVP (test χ^2 ; $p < 0,001$), sindromul posttrombotic (test χ^2 ; $p < 0,001$), repausul la pat (test χ^2 ; $p < 0,001$), imobilizarea (test χ^2 ; $p < 0,001$), neoplasmul (test χ^2 ; $p < 0,001$), bolile infecțioase (test χ^2 ; $p < 0,001$), DZ (test χ^2 ; $p = 0,04$), hipertensiunea arterială (test χ^2 ; $p = 0,009$), AVC (test χ^2 ; $p = 0,05$), obezitatea (test χ^2 ; $p = 0,002$), istoricul recent de intervenții chirurgicale majore (test χ^2 ; $p = 0,022$), edemele bilaterale ale membrelor inferioare (test χ^2 ; $p < 0,001$), varicele membrelor inferioare (test χ^2 ; $p < 0,001$) și dislipidemia (test χ^2 ; $p < 0,001$).

Caracterul independent al contribuției posibilor factori de risc pentru dezvoltarea TVPA a fost testat prin folosirea regresiei logistice binare. Imobilizarea pentru mai mult de trei zile a determinat cel mai crescut risc pentru apariția TVPA, cu un OR de 4,7 ($p < 0,001$). Deși au avut un OR mai mic (3,4), antecedentele de TVP ($p < 0,001$) au avut cea mai importantă contribuție la modelul propus, având un indice Wald de 37,6, față de 13,2 cât a fost indicele Wald pentru imobilizarea pentru mai mult de trei zile. Neoplasmul a crescut probabilitatea de apariție a TVPA de 2,5 ori ($p = 0,03$). Prezența unor boli infecțioase a contribuit la elevarea riscului de tromboză (OR – 2,1; $p = 0,002$). Varicele și repausul la pat au determinat un risc de tromboza de 1,98, respectiv de 1,8 ori.

La analiza regresiei multinomiale am determinat faptul că sexul feminin este asociat semnificativ statistic cu localizarea distală a TVPA ($p = 0,005$; B = 1,17). Absența neoplasmului a fost legată de apariția mai frecventă a TVPA izolate la nivelul segmentului distal ($p = 0,019$; B = 1,24); absența repausului la pat a fost asociată cu frecvența mai mică a TVPA izolate distale ($p = 0,04$; B = -1,81) sau proximale ($p = 0,027$; B = -1,52); antecedentele de TVP au fost invers corelate cu trombozele proximale ($p = 0,003$; B =

1,54); absența imobilizării peste 3 zile a fost asociată cu incidența redusă a TVPA proximale ($p=0,005$; $B = - 2,11$) comparativ cu prezența concomitentă a trombului la nivel proximal și distal.

IMPLICAREA UNOR FACTORI DE RISC SPECIFICI BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN APARIȚIA TROMBOZEI VENOASE PROFUNDE A MEMBRELOR INFERIOARE LA VÂRSTNICI

Bolile arteriale și venoase erau considerate, până de curând, ca fiind entități separate, cu etiologie, mecanisme fiziopatologice și terapie diferite. Doar obezitatea și fumatul erau considerate ca factori de risc comuni ai celor două boli. Au fost raportate, însă, asocieri între TVP idiopatică și evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral. Studiile care demonstrează riscul crescut de TVP, atât la pacienții obezi și fumători, cât și la cei cu hipertensiune arterială sau sindrom metabolic, au reînnoit cercetările în direcția determinării unei legături între tromboembolismul arterial și cel venos.

Obiectiv : demonstrarea riscului independent pentru apariția TVPA al unor factori de risc cardiovasculari (HTA, DZ, obezitate, dislipidemie, prezența plăcilor carotidiene, grosimea intimă-medie la nivelul arterelor carotide, proteina C reactivă (PCR).

Material și metode. Am creat două loturi de pacienți: primul a cuprins 107 pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani, fără TVPA, iar al doilea a fost constituit din 42 pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani diagnosticați cu TVPA. Nu am inclus în studiu pacienți cu patologii cardiovasculare dovedite : infarct miocardic acut sau vechi, angină stabilă/instabilă, AVC sau arteriopatie periferică de orice cauză.

Rezultate. Analiza statistică univariată a relevat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri, în ceea ce privește hipertensiunea arterială (test χ^2 ; $p=0,03$), DZ (test χ^2 ; $p<0,001$), valorile colesterolului total (test T; $p=0,006$), LDL-colesterolului (test T; $p=0,003$), valorile PCR din cele două loturi (test Mann-Whitney; $p=0,025$) și gradul obezității (test χ^2 ; $p=0,006$).

Analiza multivariată a demonstrat asocierea independentă între TVPA și DZ (OR – 2,3; p=0,009), respectiv dislipidemia (OR – 1,8; p=0,02).

CONCLUZII FINALE

1. DZ, BPOC și IC sunt patologii semnificativ mai frecvent întâlnite la vârstnicii cu TVPA, față de adulții cu TVPA.
2. Obezitatea are o prevalență semnificativ mai mare la pacienții adulți cu TVPA, față de vârstnicii cu TVPA.
3. Imobilizarea pe o perioadă mai mare de 3 zile este cel mai important factor de risc pentru TVPA la vârstnici, crescând de 4,7 ori probabilitatea de apariție a acesteia.
4. Istoricul personal de TVP crește de 3,3 ori riscul apariției unei noi TVP la vârstnici.
5. Neoplasmul crește de 2,5 ori riscul apariției TVPA la pacienții vârstnici.
6. Bolile infecțioase cresc de 2,1 ori riscul de TVPA la vârstnici.
7. Prezența venelor varicoase ale membrelor inferioare crește de 1,9 ori riscul de TVPA la vârstnici.
8. Prezența edemelor cronice bilaterale ale membrelor inferioare este factor de risc independent pentru dezvoltarea TVPA la vârstnici, crescând riscul de 1,5 ori.
9. IC, AVC și obezitatea nu cresc semnificativ statistic probabilitatea dezvoltării TVPA la vârstnici.
10. Sexul feminin este independent corelată cu apariția TVPA la nivel distal, la pacienții vârstnici.
11. Antecedentele de TVP, imobilizarea sau repausul la pat sunt invers corelate cu localizarea TVPA la nivel proximal, la pacienții vârstnici.
12. Prezența DZ sau a dislipidemiei crește de 2,3 ori, respectiv de 1,8 ori riscul de apariție a TVPA la vârstnicii fără factori de risc majori pentru TVPA (imobilizare la pat, antecedente personale de TVP, neoplasm, boli infecțioase).

CURRICULUM VITAE

NUME : VESA
PRENUME : ȘTEFAN CRISTIAN
DATA NAȘTERII : 18 aprilie 1979
STAREA CIVILĂ : Necăsătorit
LIMBI STRĂINE : Engleză
EMAIL : stefanvesa@gmail.com

STUDII

- Liceul „Nicolae Bălcescu” Informatică, Cluj-Napoca, 1993-1997
- Facultatea de Medicină și Farmacie U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 1998-2004
- Doctorand fără frecvență - U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, sub îndrumarea Prof. Dr. Olimpia Ghidrai (noiembrie 2006 – ianuarie 2010), Prof. Dr. Caius Duncea (februarie 2010 – în prezent)
- Competența ultrasonografie generală, 2009

ACTIVITATE PROFESIONALĂ

- Medic stagiar, 2005, Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca
- Medic rezident - Medicină Internă, 2006 – în prezent, Spitalul de Urgență „Octavian Fodor”
- Recenzor științific - Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation – International Journal of the Bioflux Society, 2008 – în prezent
- Editor-șef - Human & Veterinary Medicine - International Journal of the Bioflux Society, 2009 – în prezent

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Lucrări publicate în extenso (prim-autor):

1. Vesa Ș. C., Crișan S., Teodorescu M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *AAFL Bioflux* 2008;1(2):137-144.
2. Vesa Ș. C., Crișan S., Macarie A., Teodorescu M. Mediterranean diet and the elderly: a review. *HVM Bioflux* 2009;1(1):1-7.
3. Vesa Ș. C., Crișan S., Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Factori de risc cardiovasculari în tromboza venoasă profundă la vârstnici. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (4):534-540.
4. Vesa Ș., Crișan S., Macarie A., Teodorescu M., Ghidrai O., Deep vein thrombosis: risk factors and location of thrombus. *HVM Bioflux* 2009;1(2):99-109.
5. Vesa Ș., Crișan S., Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Prevalența factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare – diferențe legate de vârstă. *Clujul Medical* 2010;LXXXIII (2):295-301.

Lucrări publicate în extenso în țară (coautor):

1. Crișan S., Crișan D., Pițura M., Rad M., Vesa Ș. Variante anatomice ale bifurcației carotidiene. Aspecte ultrasonografice. *Revista de Anatomie și Embriologie Clinică* 2005;1(2):31-36.
2. Crișan S., Vesa Ș., Szakacs E., Crișan I. M., Pestrea C. Patterns of the femoral artery origin assessed by B-mode ultrasonography. *Journal of Clinical Anatomy and Embriology* 2006;1(4):25-8
3. Crișan S., Vesa Ș., Buzdugan E., Donca V., Pop T. Durere la nivelul fosei poplitee drepte. *Revista Română de Ultrasonografie* 2006;8(3):172-3.
4. Crișan S., Vesa Ș., Buzdugan E., Donca V., Pop T. Anevrism al venei poplitee. *Revista Română de Ultrasonografie* 2006;8(4):249-252.

5. Crișan S., Buzdugan E., Stoicescu L., Vesa Ș., Crișan D., Chirilă M., Crișan I. M. Peripheral arterial disease – online patient education. *Revista de Medicină și Farmacie* 2007;53(supliment 7):206-210.
6. Crișan D., Crișan S., Buzdugan E., Vișovan D., Pestrea C., Vesa Ș., Crișan I. M. Some patient education methods regarding basic anatomy of the heart. *Revista de Medicină și Farmacie* 2008;54(supliment 4):129-134.
7. Crișan S., Buzdugan E., Vișovan D., Pestrea C., Vesa Ș., Crișan I. M., Crișan D. Stable angina-online patient education. *Revista de Medicină și Farmacie* 2008;54(supliment 4):135-144.
8. Macarie A., Donca V, Vesa Ș., Ghidrai O. Factori prognostici în insuficiența cardiacă cronică la vârstnici. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (1):10-13.
9. Macarie A., Vesa Ș. Natriuretic peptide and diastolic heart failure in the elderly. *HVM Bioflux* 2009;1(1):37-43.
10. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. , Ghidrai O. Incidența respitalizărilor la pacienții vârstnici cu insuficiența cardiacă cronică în funcție de prezența anemiei și a bolii renale cronice. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (3):385-389.
11. Macarie A., Donca V., Vesa Ș., Ghidrai O. Predictorii ai mortalității pacienților vârstnici cu insuficiența cardiacă cronică. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (4):529-533.
12. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. Markers of severity of heart failure in the elderly. *HVM Bioflux* 2009;1(2):81-90.
13. Crișan S., Niță T., Vișovan D., Vesa Ș, Pîrloaga I., Pestrea C., Crișan I. M. Arterial duplex ultrasonography of the legs - a classification of patient education websites. *Medical Ultrasonography* 2009;11(1):17-20.
14. Crișan I. M., Pestrea C., Pîrloaga I., Busuioceanu E., Militaru V., Donca V., Buzdugan E., Vesa Ș., Visovan D., Niță T., Crișan S. Online methods of patient education concerning arterial duplex ultrasonography of the legs. *Medical Ultrasonography* 2009;11(2):11-14.
15. Crișan S, Buzdugan E., Donca V., Ciovicescu F., Niță T., Vesa Ș, Pestrea C., Crișan I. M. Carotid duplex examination - online methods of patient education. *Medical Ultrasonography* 2009;11(3):29-32.

16. Crișan S., Crișan I. M., Vesa Ș., Pestrea C., Chirilă M., Crișan D. Aortoiliac and femoropopliteal lesions in patients with concomitant peripheral arterial disease and medial arterial calcification. *Medical Ultrasonography* 2009;11(4):25-30.
17. Crișan S., Vesa Ș. C., Crișan L. G., Nursing diagnoses in patients with new onset heart failure. *HVM Bioflux* 2009;1(1):55-58.
18. Crișan S., Vesa Ș., Pestrea C., Herghea D., Vornicescu D., Chirilă M., Crișan I. M. Chronic thrombotic scarring in patients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *Medical Ultrasonography* 2010;12(2):114-109.
19. Crișan S., Vesa Ș. C., Niță T., Buzdugan E., Pestrea C., Crișan L. G. Chronic heart failure - nursing diagnoses. *HVM Bioflux* 2010;2(1):5-9.
20. Crișan S., Vesa Ș., Buzdugan E., Donca V., Ciovicescu F., Pestrea C., Niță T., Crișan I. M. The ankle-brachial index-a classification of the patient education websites. *Medical Ultrasonography* 2010;12(3):218-222.

Publicate în rezumat în străinătate (coautor)

1. Crișan S., Pop T., Vornicescu D., Crișan D., Vesa Ș. Medial calcinosis of the superficial femoral artery interferes with ultrasound diagnosis of thrombosed superficial femoral vein. *Giornale Italiano di Ecografia* 2006;9(3):105-6.
2. Crișan S., Crișan D., Vesa Ș., Chirilă M., Pestrea C., Crișan I. M. Aortoiliac and femoropopliteal lesions in patients with concomitant peripheral arterial disease and medial arterial calcification. *Ultraschal in Med* 2007;28:S30.
3. Crișan S., Vesa Ș., Pestrea C., Vișovan D., Chirilă M., Crișan I. M. Concomitant acute deep and superficial thrombosis of the lower limbs. *Ultraschal in Med* 2008;29:S37.
4. Crișan S., Pîrloagă I. A., Niță T., Vișovan D., Busuioceanu E., Vesa Ș., Mocean F., Păcurar M., Botoc A., Buzdugan E. Assesment of knowledge concerning atherosclerosis risk factors in men inpatients with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;8(suppl 1):S39.

“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy
Cluj-Napoca



Abstract of Thesis

**STRATIFICATION OF RISK
FACTORS FOR DEEP VEIN
THROMBOSIS IN ELDERLY**

Scientific Supervisor

Prof. Caius Duncea, MD, PhD

PhD Candidate

Ștefan Cristian Vesa

2010

Contents

Abbreviations	p. 5
Chapter I. Deep Vein Thrombosis – Current State of Knowledge	p. 6
I.1. Introduction.....	p. 6
I.2. Epidemiology.....	p. 7
I.3. Risk Factors for DVT.....	p. 8
I.3.1. Thrombophilia.....	p. 8
I.3.1.1. Leiden V Factor.	p. 8
I.3.1.2. Prothrombin G20210A Mutation.....	p. 10
I.3.1.3. Hyperhomocysteinemia.....	p. 10
I.3.1.4. Protein C Deficiency.....	p. 12
I.3.1.5. Protein C Deficiency	p. 12
I.3.1.6. Antithrombin III Deficiency.....	p. 13
I.3.1.7. Antiphospholipid Syndrome.....	p. 13
I.3.2. General Risk Factors.....	p. 14
I.3.2.1. Age.....	p. 14
I.3.2.2. Immobilization.....	p. 15
I.3.2.3. Smoking.....	p. 15
I.3.2.4. Varicose Veins of Lower Limbs.....	p. 17
I.3.3. Surgical Risk Factors	p. 18
I.3.4. Trauma.....	p. 19
I.3.4.1. Spinal Cord Damage.....	p. 19
I.3.4.2. Lower Limbs and Pelvic Fractures.....	p. 20
I.3.4.3. Multiple Trauma.....	p. 21
I.3.5. Medical Risk Factors.....	p. 21
I.3.5.1. Personal History of DVT.....	p. 21
I.3.5.2. Obesity.....	p. 22
I.3.5.3. Dislipidemia.....	p. 23
I.3.5.4. Diabetes mellitus.....	p. 24
I.3.5.5. Stroke.....	p. 25
I.3.5.6. Heart Failure.....	p. 26
I.3.5.7. Chronic Obstructive Pulmonary Disease.....	p. 26
I.3.5.8. Cancer.....	p. 27
I.3.5.9. Infectious Disease.....	p. 29
Chapter II. The Prevalence of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis of Lower Limbs – differences related to age	p. 30
II.1. Introduction.....	p. 30
II.2. Work Hypothesis and Objectives.....	p. 30
II.3. Material and Method.....	p. 31
II.3.1. Inclusion Criteria.....	p. 31
II.3.2. Exclusion Criteria.....	p. 33
II.3.3. Quantified Variables.....	p. 34
II.3.4. Statistical Analysis.....	p. 35
II.4. Results.....	p. 36
II.5. Discussions.....	p. 47

II.6. Conclusions.....	p. 50
Chapter III. Stratifications of Risk Factors of DVT of Lower Limbs in the Elderly.	
Relation Between the Site of Thrombosis and Some Risk Factors.....	p. 51
III.1. Introduction.....	p. 51
III.2. Work Hypothesis and Objectives.....	p. 52
III.3. Material and Method	p. 53
III.3.1. Inclusion Criteria	p. 53
III.3.2. Exclusion Criteria.....	p. 53
III.3.3. Quantified Variables	p. 54
III.3.4. Statistical Analysis.....	p. 55
III.4. Results.....	p. 56
III.5. Discussions.....	p. 91
III.6. Conclusions.....	p. 98
Chapter IV. The Involvement of Some Risk Factors for Cardiovascular Diseases on the Onset of Deep Vein Thrombosis of Lower Limbs in Elderly.....	p. 100
IV.1. Introduction.....	p. 100
IV.2. Work Hypothesis and Objectives.....	p. 101
IV.3. Material and Method	p. 101
IV.3.1. Inclusion Criteria	p. 102
IV.3.2. Exclusion Criteria.....	p. 103
IV.3.3. Quantified Variables	p. 104
IV.3.4. Statistical Analysis	p. 105
IV.4. Results	p. 106
IV.5. Discussions	p. 113
IV.6. Conclusions.....	p. 115
Final Conclusions.....	p. 116
Bibliography.....	p. 117

Key words: deep vein thrombosis, risk factors, elderly, thrombosis site, atherosclerosis

INTRODUCTION

Contemporary medicine is permanently evolving, due to demands from a society that is rapidly developing. In the context of medical progresses and socio-economic growth, the number of elders is constantly rising. Although aging is not a disease in fact, elders are more susceptible to diseases, and, most of the time, the afflictions that appear are chronic and debilitating. Knowing the risk factors for certain pathology, like deep

vein thrombosis (DVT), can lead to an efficient medical, economical and financial prophylaxis.

Lower limbs DVT is a disease with significant morbid-mortality and important socio-economic costs. The majority of embolic episodes are not clinically manifest, the symptomatic ones being just the tip of the iceberg. The most feared complication of DVT is pulmonary embolism (PE), which, in many cases, can be the only sign of thromboembolic disease. Lower limbs DVT is defined as the forming of obstructive clots (thrombi) in the profound venous system of lower limbs. The onset of thrombus is caused by an imbalance of anti and procoagulant factors, concomitant with inflammatory response of vessel wall.

Although this pathology is often met in elderly, the studies, that search the onset of DVT in these, are much fewer, as compared with those performed in adults. There is a great necessity of more trials with elders encompassed as subjects.

The risk factors for DVT can be grouped as thrombophilia, general risk factors, surgical, traumatic and medical factors.

Aging bring itself a series of modification in homeostasis, which don't spare vessel walls or blood composition. Blood levels of fibrinogen, VII, VIII, IX and von Willebrand factors rise with age. Anticoagulant factors, like antithrombin, protein C, TPF1 (tissue factor pathway inhibitor), and profibrinolytic ones (plasminogen and plasminogen activator factor) don't elevate with age, in some cases a decrease being observed. High levels of PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) determine even more a procoagulant tendency in elderly. The compliance of the vein's wall is reduced by 40% in elders, as compared to adults, because of the increase of collagen-elastin ratio and because of intensification of vascular smooth muscle cells tone.

PREVALENCE OF RISK FACTORS FOR DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER LIMBS – DIFFERENCES RELATED TO AGE

Elders constitute a special populational segment in our society. As the child is not a young adult, the elder is not an aged adult. The elder necessitates special medical attention, because of higher number of comorbidities, weak physical or mental status and

modest means of survival. Also, there are certain physiological or pathological circumstances that predispose the elders to a greater risk of thrombosis.

The **objective** was to determine an independent association between age and the following risk factors for acute DVT (ADVT): sex, birth place, history of DVT or PE, cancer, COPD, heart failure (HF), arterial hypertension, obesity, diabetes, stroke, immobilization in bed for more than 3 days, major surgery in last month, lower limbs and pelvic fractures, autoimmune or infectious disorders.

Material and Methods. The study has taken place in 5th Medical Clinic from Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, between November 2006 – January 2010. Patients were selected from those hospitalized in the following departments: internal medicine, cardiology and geriatrics. We created 2 groups of consecutive patients: first group was formed by 87 patients under 65 years old, diagnosed with ADVT, and the second group comprised 196 patients aged over 65 years, diagnosed cu ADVT.

The diagnosis of ADVT was established using Doppler ultrasonography. We examined patients with a high degree of clinical suspicion ADVT, based on the Wells clinical probability score, and patients without signs of ADVT, but presenting a high risk of DVT, according to thrombotic risk scale. We did not include patients treated with anticoagulants drugs before admittance, patients diagnosed with thrombophilia or with a high probability of thrombophilia.

Statistical analysis was performed with SPSS program, 14th version, and it consisted of series univariate simple tests, according to the nature and normality of distribution of compared variables, and of multivariate complex analysis (binary logistic regression).

Results. The univariate statistical analysis revealed statistically significant differences between the two groups, as follows: birth place (χ^2 test; $p=0.005$), diabetes (Pearson correlation; $p=0.044$), COPD (χ^2 test; $p=0.003$), HF (χ^2 test; $p<0.001$), stroke (Pearson correlation; $p=0.025$), obesity (Pearson correlation; $p<0.001$), infectious diseases (Pearson correlation; $p=0.026$) and levels of triglycerides (partial correlation; $p=0.001$).

In order to determine the independent relation between every risk factor and age in patients with DVT, we applied binary logistic regression. We constructed several

predictive models, from which we eliminated variables with a high multicollinearity (acute infarction, stroke), and the most stable one constituted the final model. The birth place (odd ratio (OR) – 0.39; p=0.05), obesity (OR – 0.26; p<0.001) and high triglycerides (OR – 0.37; p=0.004), were associated with adult age. Diabetes (OR – 2.9; p=0.018), COPD (OR – 5.5; p=0.02) and HF (OR – 3.3; p=0.003) were the variables associated with advanced age of patients with ADVT.

STRATIFICATION OF RISK FACTORS FOR DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER LIMBS IN THE ELDERLY. RELATION BETWEEN LOCATION OF THROMBUS AND SPECIFIC RISK FACTORS

In present, we know several risk factors for DVT. It is important the fact that their predictive values is not equal. When calculating the individual thrombosis risk, the physician must consider the independent power of determination of each factor and the cumulative action of every element present at that moment.

Objectives: 1) demonstration of independent risk for the onset of ADVT, of some clinical-biological parameters; 2) determination of a possible association between risk factors and location of ADVT (proximal, distal or both).

Material and Methods. We created 2 groups of consecutive patients: first group (A) was formed by patients over 65 years old, in which, using duplex ultrasonography, we excluded DVT, and the second group (B) comprised patients aged over 65 years, diagnosed cu ADVT. For every patient with ADVT we included in study a control case of the same age and sex.

We've taken in study 378 patients: 189 in group A and 189 in group B. Mean age was 75.13 years, and median was 75 years. There were 187 (49.5%) men and 191 (50.5) women.

We've established the location of thrombosis as being proximal (common femoral vein, superficial femoral vein and popliteal vein) or distal (anterior tibial veins, posterior tibial veins, fibular vein and muscular veins).

Statistical analysis consisted from the tests used in previous chapter, and multinomial logistic regression.

Results. The univariate statistical analysis revealed statistically significant differences between the two groups, as follows: history of DVT (χ^2 test; $p < 0.001$), postthrombotic syndrome (χ^2 test; $p < 0.001$), bed rest (χ^2 test; $p < 0.001$), immobilization (χ^2 test; $p < 0.001$), cancer (χ^2 test; $p < 0.001$), infectious disease (χ^2 test; $p < 0.001$), diabetes (χ^2 test; $p = 0.4$), arterial hypertension (χ^2 test; $p = 0.009$), stroke (χ^2 test; $p = 0.05$), obesity (χ^2 test; $p = 0.002$), history of major surgery (χ^2 test; $p = 0.022$), bilateral edema of lower limbs (χ^2 test; $p < 0.001$), varicose veins of lower limbs (χ^2 test; $p < 0.001$) and dyslipidemia (χ^2 test; $p < 0.001$).

The independent character of risk factors for the onset of ADVT was tested using binary logistic regression. Immobilization for more than three days determined the highest risk of ADVT, with an OR of 4.7 ($p < 0.001$). Although it had a smaller OR (3.4), history of DVT ($p < 0.001$) had the most important contribution to the model, with a Wald index of 37.6 (compared with 13.2 obtained for immobilization). Cancer increased the probability of ADVT by 2.5 times ($p = 0.03$). The presence of infectious disease increased even further the risk of DVT (OR – 2.1; $p = 0.02$). Varicose veins and bed rest determined a risk of thrombosis by 1.98 times higher, respectively 1.8 times higher.

At the analysis of multinomial regression we determined that women were more likely to develop distal ADVT ($p = 0.005$; $B = 1.17$). The absence of cancer was linked to a more frequent distal ADVT ($p = 0.019$; $B = 1.24$); absence of bed rest was associated with less frequent distal ADVT ($p = 0.04$; $B = -1.81$) or proximal ADVT ($p = 0.027$; $B = -1.52$); history of DVT was negatively correlated with proximal thrombosis ($p = 0.003$; $B = 1.54$); absence of immobilization was associated with a reduced incidence of proximal ADVT ($p = 0.005$; $B = -2.11$) as compared with concomitant localization of thrombus.

IMPLICATION OF SOME RISK FACTORS FOR ATHEROSCLEROSIS IN THE ONSET OF LOWER LIMBS DEEP VEIN THROMBOSIS IN ELDERLY

Arterial and venous disease were considered, until now, as being separately diseases with aetiology, physiopathological mechanisms and different treatment. Only obesity and smoking were considered as common risk factors. But lately, there were reports of association between idiopathic DVT and cardiovascular events, including

myocardial infarction and stroke. The studies that showed an increased risk of DVT in obese or smoker patients, as well as hypertensive patients, renewed the research in direction of determining a link between arterial and venous embolism.

Objective: to demonstrate an independent risk for ADVT of some cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes, obesity, dislipidemia, carotid plaques, intima-media thickness measured in carotid artery, C-reactive protein (CRP)).

Material and methods. We created two groups: first included 107 patients aged over 65 years, without ADVT, and second was comprised by 42 elder patients with ADVT. We did not include patients with cardiovascular events: myocardial infarction, stable/unstable angina, stroke or peripheral arthropathy.

Results. Univariate statistical analysis revealed statistically significant differences regarding arterial hypertension (χ^2 test; $p=0.03$), diabetes (χ^2 test; $p<0.001$), levels of total cholesterol (T test; $p=0.006$), LDL-cholesterol (T test; $p=0.003$), values of CRP (Mann-Whitney test; $p=0.025$) and obesity (χ^2 test; $p=0.006$).

Multivariate analysis demonstrated an independent association between ADVT and diabetes (OR – 2.3; $p=0.009$), respectively dislipidemia (OR – 1.9; $p=0.02$).

FINAL CONCLUSIONS

1. Diabetes, COPD and HF are pathologies significantly more frequent encountered in elderly with ADVT, as compared to adults with ADVT.
2. Obesity has a significantly greater prevalence in adults with ADVT, compared with elders with ADVT.
3. Immobilization for more than 3 days is the most important risk factor for ADVT in elderly, rising by 4.7 times the probability of onset.
4. History of DVT elevates by 3.3 times the risk of a new DVT in elderly.
5. Cancer increases by 2.5 time the risk of ADVT in elderly patients.
6. Infectious disease increase by 2.1 times the risk of ADVT in elderly.
7. Varicose veins of lower limbs augment by 1.9 times the risk of ADVT in elderly.

8. The presence of chronic, bilateral oedema of lower limbs is an independent risk factor for ADVT in elderly, increasing the risk by 1.5 times.
9. HF, stroke and obesity don't augment statistically significant the probability of ADVT in elderly.
10. Elderly women were more likely to develop distal ADVT.
11. History of DVT, immobilization or bed rest are negatively correlated with proximal ADVT in elderly.
12. The presence of diabetes or dislipidemia increase by 2.3 times, respectively by 1.8 times, the risk of ADVT in elderly without major factors for ADVT (immobilization, history of ADVT, cancer, infectious diseases).

CURRICULUM VITAE

SURNAME: VESA
FIRST NAME: ȘTEFAN CRISTIAN
DATE OF BIRTH: 18th April 1979
CIVIL STATUS: Unmarried
FOREIGN LANGUAGES: English
EMAIL: stefanvesa@gmail.com

STUDIES

- „Nicolae Bălcescu” High School, Informatics, Cluj-Napoca, 1993-1997
- „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj–Napoca, 1998-2004
- PhD candidate - „Iuliu Hațieganu”, University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, under the supervision of Prof. Dr. Olimpia Ghidrai (November 2006 – January 2010), Prof. Dr. Caius Duncea (February 2010 – present day)
- Qualification in general ultrasonography, 2009

WORK EXPERIENCE

- Intern, 2005, Municipal Clinic Hospital, Cluj-Napoca
- Residency in internal medicine, 2006 – present day, „Octavian Fodor” Emergency Hospital
- Scientific reviewer - Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation – International Journal of the Bioflux Society, 2008 – present day
- Editor in Chief - Human & Veterinary Medicine - International Journal of the Bioflux Society, 2009 – present day

SCIENTIFIC ACTIVITY

Papers published in extenso in Romania (author):

1. Vesa Ș. C., Crișan S., Teodorescu M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *AACL Bioflux* 2008;1(2):137-144.
2. Vesa Ș. C., Crișan S., Macarie A., Teodorescu M. Mediterranean diet and the elderly: a review. *HVM Bioflux* 2009;1(1):1-7.
3. Vesa Ș. C., Crișan S., Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Factori de risc cardiovasculari în tromboza venoasă profundă la vârstnici. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (4):534-540.
4. Vesa Ș., Crișan S., Macarie A., Teodorescu M., Ghidrai O., Deep vein thrombosis: risk factors and location of thrombus. *HVM Bioflux* 2009;1(2):99-109.
5. Vesa Ș., Crișan S., Macarie A., Donca V., Ghidrai O. Prevalența factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare – diferențe legate de vârstă. *Clujul Medical* 2010;LXXXIII (2):295-301.

Papers published in extenso in Romania (coauthor):

1. Crișan S., Crișan D., Pițura M., Rad M., Vesa Ș. Variante anatomice ale bifurcației carotidiene. Aspecte ultrasonografice. *Revista de Anatomie și Embriologie Clinică* 2005;1(2):31-36.
2. Crișan S., Vesa Ș., Szakacs E., Crișan I. M., Pestrea C. Patterns of the femoral artery origin assessed by B-mode ultrasonography. *Journal of Clinical Anatomy and Embriology* 2006;1(4):25-8
3. Crișan S., Vesa Ș., Buzdugan E., Donca V., Pop T. Durere la nivelul fosei poplitee drepte. *Revista Română de Ultrasonografie* 2006;8(3):172-3.
4. Crișan S., Vesa Ș., Buzdugan E., Donca V., Pop T. Aneurism al venei poplitee. *Revista Română de Ultrasonografie* 2006;8(4):249-252.
5. Crișan S., Buzdugan E., Stoicescu L., Vesa Ș., Crișan D., Chirilă M., Crișan I. M. Peripheral arterial disease – online patient education. *Revista de Medicină și Farmacie* 2007;53(supliment 7):206-210.

6. Crișan D., Crișan S., Buzdugan E., Vișovan D., Pestrea C., Vesa Ș., Crișan I. M. Some patient education methods regarding basic anatomy of the heart. *Revista de Medicină și Farmacie* 2008;54(supliment 4):129-134.
7. Crișan S., Buzdugan E., Vișovan D., Pestrea C., Vesa Ș., Crișan I. M., Crișan D. Stable angina-online patient education. *Revista de Medicină și Farmacie* 2008;54(supliment 4):135-144.
8. Macarie A., Donca V, Vesa Ș., Ghidrai O. Factori prognostici în insuficiența cardiacă cronică la vârstnici. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (1):10-13.
9. Macarie A., Vesa Ș. Natriuretic peptide and diastolic heart failure in the elderly. *HVM Bioflux* 2009;1(1):37-43.
10. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. , Ghidrai O. Incidența respitalizărilor la pacienții vârstnici cu insuficiența cardiacă cronică în funcție de prezența anemiei și a bolii renale cronice. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (3):385-389.
11. Macarie A., Donca V., Vesa Ș., Ghidrai O. Predictorii ai mortalității pacienților vârstnici cu insuficiența cardiacă cronică. *Clujul Medical* 2009;LXXXII (4):529-533.
12. Macarie A., Donca V., Vesa Ș. Markers of severity of heart failure in the elderly. *HVM Bioflux* 2009;1(2):81-90.
13. Crișan S., Niță T., Vișovan D., Vesa Ș, Pîrloaga I., Pestrea C., Crișan I. M. Arterial duplex ultrasonography of the legs - a classification of patient education websites. *Medical Ultrasonography* 2009;11(1):17-20.
14. Crișan I. M., Pestrea C., Pîrloaga I., Busuioceanu E., Militaru V., Donca V., Buzdugan E., Vesa Ș., Visovan D., Niță T., Crișan S. Online methods of patient education concerning arterial duplex ultrasonography of the legs. *Medical Ultrasonography* 2009;11(2):11-14.
15. Crișan S, Buzdugan E., Donca V., Ciovicescu F., Niță T., Vesa Ș, Pestrea C., Crișan I. M. Carotid duplex examination - online methods of patient education. *Medical Ultrasonography* 2009;11(3):29-32.
16. Crișan S., Crișan I. M., Vesa Ș., Pestrea C., Chirilă M., Crișan D. Aortoiliac and femoropopliteal lesions in patients with concomitant peripheral arterial disease and medial arterial calcification. *Medical Ultrasonography* 2009;11(4):25-30.

17. Crișan S., Vesa Ș. C., Crișan L. G., Nursing diagnoses in patients with new onset heart failure. *HVM Bioflux* 2009;1(1):55-58.
18. Crișan S., Vesa Ș., Pestrea C., Herghea D., Vornicescu D., Chirilă M., Crișan I. M. Chronic thrombotic scarring in patients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *Medical Ultrasonography* 2010;12(2):114-109.
19. Crișan S., Vesa Ș. C., Niță T., Buzdugan E., Pestrea C., Crișan L. G. Chronic heart failure - nursing diagnoses. *HVM Bioflux* 2010;2(1):5-9.
20. Crișan S., Vesa Ș., Buzdugan E., Donca V., Ciovicescu F., Pestrea C., Niță T., Crișan I. M. The ankle-brachial index-a classification of the patient education websites. *Medical Ultrasonography* 2010;12(3):218-222.

Abstracts published abroad (co-author)

1. Crișan S., Pop T., Vornicescu D., Crișan D., Vesa Ș. Medial calcinosis of the superficial femoral artery interferes with ultrasound diagnosis of thrombosed superficial femoral vein. *Giornale Italiano di Ecografia* 2006;9(3):105-6.
2. Crișan S., Crișan D., Vesa Ș., Chirilă M., Pestrea C., Crișan I. M. Aortoiliac and femoropopliteal lesions in patients with concomitant peripheral arterial disease and medial arterial calcification. *Ultraschal in Med* 2007;28:S30.
3. Crișan S., Vesa Ș., Pestrea C., Vișovan D., Chirilă M., Crișan I. M. Concomitant acute deep and superficial thrombosis of the lower limbs. *Ultraschal in Med* 2008;29:S37.
4. Crișan S., Pîrloagă I. A., Niță T., Vișovan D., Busuioceanu E., Vesa Ș., Mocean F., Păcurar M., Botoc A., Buzdugan E. Assesment of knowledge concerning atherosclerosis risk factors in men inpatients with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;8(suppl 1):S39.