



Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Aljoša Šikić

**Utjecaj onečišćenja zraka i
meteoroloških parametara na broj
bolesnika s venskom
tromboembolijskom bolesti u Centru za
hitni prijem**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2026.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Aljoša Šikić

**Utjecaj onečišćenja zraka i
meteoroloških parametara na broj
bolesnika s venskom
tromboembolijskom bolesti u Centru za
hitni prijem**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.

Zagreb, 2026.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Aljoša Šikić

**The influence of air pollutants and
meteorological conditions on the
incidence of patients with venous
thromboembolism in Emergency
Departement**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.

Zagreb, 2026.

Rad je ostvaren u Centru za hitni prijem Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Naziv poslijediplomskog doktorskog studija: Dentalna medicina

Lektor hrvatskog jezika: Antonija Jurčić, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika:

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 145 stranica

23 tablice

53 slike

CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog rada.

Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala:

Zahvaljujem svima onima koji su mi bezuvjetno pružali podršku.

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Nevenu Ljubičiću na podršci i savjetima u cjelokupnom postupku nastanka ove disertacije.

Sažetak

Utjecaj onečišćenja zraka i meteoroloških parametara na broj bolesnika s venskom tromboembolijskom bolesti u Centru za hitni prijem

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je bio ispitati povezanost onečišćenja zraka i meteoroloških parametara s brojem primljenih bolesnika zbog venske tromboembolije (VTE). Istraživanje je uključivalo bolesnike zaprimljene zbog VTE u Centru za hitni prijem u KBC Sestre milosrdnice u periodu od pet godina. Studijski period podijeljen je na pozitivne dane (ostvaren jedan ili više prijema) i negativne dane (bez prijema bolesnika). Dnevne vrijednosti meteoroloških parametara (temperatura zraka, relativna vlažnost zraka, tlak zraka) preuzete su iz Državne hidrometeorološke postaje Grič. Dnevne koncentracije onečišćujućih tvari zraka [ozon (O_3), dušikov dioksid (NO_2), lebdeće čestice PM_{10} , sumporov dioksid (SO_2), ugljikov monoksid (CO)] preuzete su iz državnih postaja ZAGREB-1, -2 i -3. Provedena je statistička analiza razlike dnevnih vrijednosti meteoroloških parametara i koncentracije onečišćujućih tvari zraka između pozitivnih i negativnih dana u ukupnom periodu te s obzirom na meteorološka godišnja doba i tip događaja [duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE)]. Istraživanje je obuhvatilo 1826 dana (910 negativnih i 916 pozitivnih). Zaprimljen je 1381 bolesnik s VTE-om (1068 s DVT-om i 313 s PE-om). Sezonsku varijabilnost su imali jedino bolesnici s DVT-om, s najviše zaprimljenih bolesnika u zimsko-proljetnom periodu ($P=0.034$). Koncentracija NO_2 , lebdećih čestica PM_{10} , SO_2 i CO su bile najviše zimi, a O_3 ljeti. Relativna vlažnost zraka ljeti je bila niža u VTE pozitivne dane ($P=0.033$) dok je u proljeće bila viša u pozitivne PE dane ($P=0.005$). Povišene vrijednosti NO_2 su zabilježene u VTE ($P=0.0002$) i DVT ($P=0.0001$) pozitivne dane. U zimu ($P=0.048$) i proljeće ($P=0.026$) razina NO_2 je bila viša u VTE pozitivne dane. U zimskom periodu više razine NO_2 su zabilježene i u DVT pozitivne dane ($P=0.035$). U proljeće povišene razine PM_{10} su zabilježene u VTE ($P=0.034$) i DVT ($P=0.004$) pozitivne dane. U proljeće su povišene razine CO zabilježene u DVT pozitivne dane ($P=0.037$). Rezultati potvrđuju sezonsku varijabilnost prijema bolesnika s VTE. Relativna vlažnost zraka je jedini statistički značajan meteorološki parametar. Povezanost prijema bolesnika s venskom tromboembolijom i onečišćujućih tvari je statistički značajna za NO_2 , lebdeće čestice PM_{10} i CO .

Ključne riječi: venska tromboembolija, meteorološki parametri, onečišćujuće tvari zraka, dušikov dioksid, PM_{10} čestice

Summary

The influence of air pollutants and meteorological conditions on the incidence of patients with venous thromboembolism in Emergency Departement

Background Venous thromboembolic disease (VTE) is a frequent disease, potentially preventable, the clinical presentation ranges from asymptomatic, incidentally detected cases, to massive embolism with sudden death. Venous thromboembolism (VTE) is a condition that occurs when a blood clot forms in a vein. Consists of two related clinical entities: deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). It is the third most common cardiovascular disease, after acute coronary syndrome and stroke. According to data from the World Health Organization, 6.7 million die annually due to air pollution, 99% of the world's population lives in areas where pollution levels exceed the recommended level. Approximately two-thirds of patients present with deep vein thrombosis, and the remaining third with pulmonary embolism, which is the primary cause of mortality. Risk factors for thromboembolic disease can be divided into a number of categories, including patient-related factors, disease states, surgical factors, and hematologic disorders. Risk is additive. Despite the fact that the risk factors of venous thromboembolism and the predictors of recurrent episodes are known, and there is primary and secondary prevention, a high incidence of venous thromboembolic disease is still recorded.

Like many cardiovascular diseases, venous thromboembolic diseases are not evenly distributed in time, but have a seasonal pattern of occurrence. Previous studies of seasonal variations of venous thromboembolism have conflicting results, but most studies have shown the peak incidence of patients in the winter months. Potential factors that could influence the seasonal variations of cardiovascular diseases, including venous thromboembolism, are meteorological parameters, air pollutants, acute respiratory infections, seasonal variability in human behavior and physical activity, vitamin and hormone concentrations in the blood, age and gender and diet. Peripheral vasoconstriction with a shift in the balance of the coagulation cascade towards a hypercoagulable state can reduce the flow in the arteries and veins of the legs, and increase the risk of venous thromboembolic disease in the winter months. Almost 2 decades ago, the American Heart Association (AHA) recognized the deteriorating impact of air pollution on the cardiovascular system. To date, epidemiological evidence for the association between air pollutants exposure and venous thromboembolism (VTE) remains controversial.

Aim of this study was to investigate relationship between meteorological parameters, ambient air pollution and a venous thromboembolism in Zagreb.

Methods and materials. It was a single-centre, retrospective study including patients with venous thromboembolism, that were admitted in University Hospital Centre Sisters of Charity from 1 December 2011 till 30 November 2015. The records of all patients were collected from hospital information system. Daily average values of meteorological parameters [air temperature (°C), atmospheric pressure (kPa), and relative humidity (%)] and air pollutants [PM₁₀, nitrogen dioxide (NO₂), and ozone (O₃)] were collected from the Meteorological and Hydrological Service of Croatia and National Monitoring Station Zagreb-1, Zagreb-2 and Zagreb-3 (Environmental Protection Agency). According to meteorological classification, the seasons were grouped as follows: winter= December–February, spring = March–May, summer = June–August, and autumn = September–November. Meteorological and air pollution data were compared between days when there was at least one episode of venous thromboembolism (event day) and days when there were no episodes of VTE (non-event day).

For statistical support we used Medcalc. Categorical variables were presented as a ratio or percentage. In the case of numerical variables, the normality of data distribution was examined. The values of meteorological parameters and air pollutants were presented as mean value and standard deviation. The Kruskal-Wallis test was used to analyze the number of admitted patients across seasons. The Chi-square test was used to analyze the characteristics of the patients with regard to the seasons. Pearson's correlation test was used to analyze the relationship between meteorological parameters and air pollutants. Pearson's correlation coefficient value: 0.01 to 0.19 extremely weak association, 0.2 to 0.39 weak association, 0.4 to 0.59 medium strong association, 0.6 to 0.79 strong association, 0.8 to 1 extremely strong association. To reduce the probability of α error in the case of multiple correlations, we performed the Bonferroni correction. The T-test was used to examine the differences in meteorological parameters and air pollutants between event days and non-event days. All values less than ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results. There were a total of 1381 cases of VTE which occurred in 916 different days (event days): 1068 DVT and 313 PE. There were 910 non-event days. The most patients were admitted in winter-spring period, but without statistical significance. Only patients with DVT showed statistically significant seasonal variability, with most patients admitted in winter-spring period ($P=0.034$). Demographic and clinical characteristics of patients did not show seasonal

variability, except patients admitted in summer were younger compared to other seasons ($P=0.049$), and had arterial hypertension less often ($P=0.0002$). There was no statistical difference in temperature and atmospheric pressure between event days and non-event days. Seasonal variability was recorded for all air pollutants, and the concentration of nitrogen dioxide (NO_2), PM_{10} , sulfur dioxide (SO_2) and carbon monoxide (CO) were highest in winter, and ozone (O_3) in summer. The concentration of nitrogen dioxide (NO_2), PM_{10} , sulfur dioxide (SO_2) and carbon monoxide (CO) were within the legally prescribed limit values, except for PM_{10} , for which daily limit values were exceeded in all five years. Seasonal variability of the association between meteorological parameters, pollutants and admission of patients with venous thromboembolism was recorded. Temperature and air pressure did not prove to be statistically significant with regard to the admission of patients with venous thromboembolism in the total period, neither with regard to the season nor the type of event (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). In summer, on VTE event days lower values of relative humidity were recorded ($P=0.033$). In the spring, on PE event days higher relative humidity values were recorded ($P=0.005$). In the total period, higher values of nitric dioxide were recorded on event days for VTE ($P=0.0002$) and DVT ($P=0.0001$). In winter ($P=0.048$) and spring ($P=0.026$) elevated levels of nitrogen dioxide (NO_2) were recorded on VTE event days. Also, in winter ($P=0.035$) elevated levels of nitrogen dioxide (NO_2) were recorded on DVT event days, while in spring ($P=0.050$) and autumn ($P=0.055$) the difference is borderline statistically significant. In the spring, elevated levels of PM_{10} were recorded on VTE ($P=0.034$) and DVT ($P=0.004$) event days. In the spring, elevated levels of carbon monoxide (CO) were recorded on DVT event days ($P=0.037$). The concentrations of sulfur dioxide (SO_2) and ozone (O_3) were not statistically significant with regard to the admission of patients with venous thromboembolism, neither with regard to the type of incident, nor with regard to the seasons.

Conclusion. The results confirm the seasonal variability of the admission of patients with venous thromboembolism. Also, seasonal variability was recorded for meteorological parameters and pollutants. Relative air humidity is the only statistically significant meteorological parameter. The connection between the admission of patients with venous thromboembolism and pollutants is statistically significant for nitrogen dioxide, PM_{10} and carbon monoxide, despite the fact that the level of pollution in the City of Zagreb is within the legal limits most of the time.

Studies on the influence of weather patterns and air pollution impact on the number of patients in the emergency department are getting more popular, because it could be used to predict the daily admission of patients in the emergency department, and thus contribute to improving the organization and quality of work. Furthermore, chronobiological data could be used to identify risk groups of patients in the population and critical periods of time in the day, month and year, in order to apply preventive measures.

Key words: venous thromboembolism, meteorological parameters, air pollution, nitrogen dioxide, particular matter

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Venska tromboembolijska bolest	1
1.1.1. Definicija i epidemiologija venske tromboembolijske bolesti	1
1.1.2. Patofiziologija venske tromboembolijske bolesti	2
1.1.3. Etiologija i rizični čimbenici za vensku tromboembolijsku bolest	4
1.1.4. Venska tromboembolijska bolest: klinička slika, dijagnostički i terapijski pristup.....	7
1.1.4.1. Duboka venska tromboza donjih udova	7
1.1.4.2. Duboka venska tromboza gornjih udova	11
1.1.4.3. Plućna embolija	13
1.1.5. Prevencija venske tromboembolijske bolesti	21
1.1.6. Kasne komplikacije venske tromboembolijske bolesti	21
1.2. Humana biometeorologija i bioritmologija	22
1.2.1. Sastav atmosferskog zraka	23
1.2.2. Podjela atmosfere	24
1.2.3. Onečišćujuće tvari zraka	26
1.2.3.1. Ozon	29
1.2.3.2. Dušikovi oksidi	32
1.2.3.3. Lebdeće čestice	34
1.2.3.4. Spojevi sumpora	36
1.2.3.5. Ugljikovi spojevi	38

1.2.4. Meteorološki parametri	40
1.2.4.1. Temperatura zraka	40
1.2.4.2. Vlažnost zraka	42
1.2.4.3. Atmosferski tlak	43
1.2.4.4. Vjetar	44
1.2.4.5. Oborina	45
1.2.4.6. Sunčevo zračenje	46
1.2.5. Utjecaj atmosfere na zdravlje ljudi.....	47
2. CILJEVI I HIPOTEZE	53
2.1. Hipoteza istraživanja	53
2.2. Ciljevi istraživanja	53
3. ISPITANICI I POSTUPCI	53
3.1. Grad Zagreb	53
3.2. Ispitanici	54
3.3. Godišnja doba	55
3.4. Meteorološki parametri	56
3.5. Onečišćujuće tvari zraka	56
3.6. Statistička analiza	58
4. REZULTATI.....	59
4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika	59
4.2. Sezonski hod meteoroloških parametara i onečišćivača zraka.....	63
4.2.1. Sezonski hod meteoroloških parametara.....	63

4.2.2. Sezonski hod onečišćivača zraka.....	70
4.2.3. Povezanost meteoroloških parametara i onečišćivača zraka.....	79
4.3. Analiza razlike meteoroloških parametara i onečišćenja zraka između pozitivnih i negativnih dana	84
4.3.1. Bolesnici s VTE-om	85
4.3.2. Bolesnici s DVT-om.....	93
4.3.3. Bolesnici s PE-om.....	100
5. RASPRAVA	109
6. ZAKLJUČAK.....	121
7. LITERATURA	123
8. ŽIVOTOPIS	149

Popis skraćenica

As – arsen

Cd – kadmij

CH₄ (eng. methane) – metan

C₆H₆ – benzen

CH₃SCH₃ (eng. dimethyl sulfide) – dimetil sulfid

C₂₀H₁₂ – benzo(a)piren

CDT (eng. catheter directed thrombolysis) – kateterski usmjerena tromboliza

CO (eng. carbon monoxide) – ugljikov monoksid

CO₂ (eng. carbon dioxide) – ugljikov dioksid

CS₂ (eng. carbon disulfide) – ugljikov disulfid

CT – kompjutorizirana tomografija

CV – ciljna vrijednost

DHMZ – Državni hidrometeorološki zavod

ECMO (eng. extracorporeal membrane oxygenation) – ekstrakorporalna membranska oksigenacija

DVT (eng. deep vein thrombosis) – duboka venska tromboza

EPA (eng. Environmental Protection Agency) – Agencija za zaštitu okoliša

GV – granična vrijednost

Hg – živa

H₂S (eng. hydrogen sulfide) – sumporovodik

MR – magnetska rezonanca

Ni – nikal

NMHOS – nemetanski hlapljivi organski spojevi

NO₂ (eng. nitrogen dioxide) – dušikov dioksid

NO_x (eng. nitrix oxide) – dušikovi oksidi

O₃ (eng. ozone) – ozon

OCS (eng. carbonil sulfide) – karbonilni sulfid

PE (eng. pulmonary embolism) – plućna embolija

PM₁₀ (eng. particulate matter) – lebdeće čestice

RSH – merkaptan

SO₂ (eng. sulphur dioxide) – sumporov dioksid

TV – tolerantna vrijednost

VOC (eng. volatile organic compound) – hlapljivi organski spojevi

VTE (eng. venous thromboembolism) – venska tromboembolijska bolest

WHO (eng. World Health Organizatio) – Svjetska zdravstvena organizacija

1.1 Venska tromboembolijska bolest

1.1.1. Definicija i epidemiologija venske tromboembolijske bolesti

Venska tromboembolijska bolest (VTE) učestala je i potencijalno preventibilna bolest. Klinička prezentacija kreće se od asimptomatskih, incidentalno otkrivenih slučajeva, do masivne embolije s nastupom iznenadne smrti. Vensku tromboemboliju čine dva povezana klinička entiteta: duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE) (1). Duboka venska tromboza podrazumijeva postojanje tromba u dubokim vena noge, ruke, ramenog obruča ili zdjelice. Plućna embolija označava opstrukciju krvnog protoka u jednoj ili više plućnih arterija. U 90 % slučajeva ishodište plućne embolije je proksimalna tromboza dubokih vena noge, ali embolus može potjecati i iz vena zdjelice, bubrežnih vena, ruke ili donje šuplje vene (1, 2). Poseban oblik je paradoksalna embolija kod atrijskog septalnog defekta ili otvorenog foramena ovale (1).

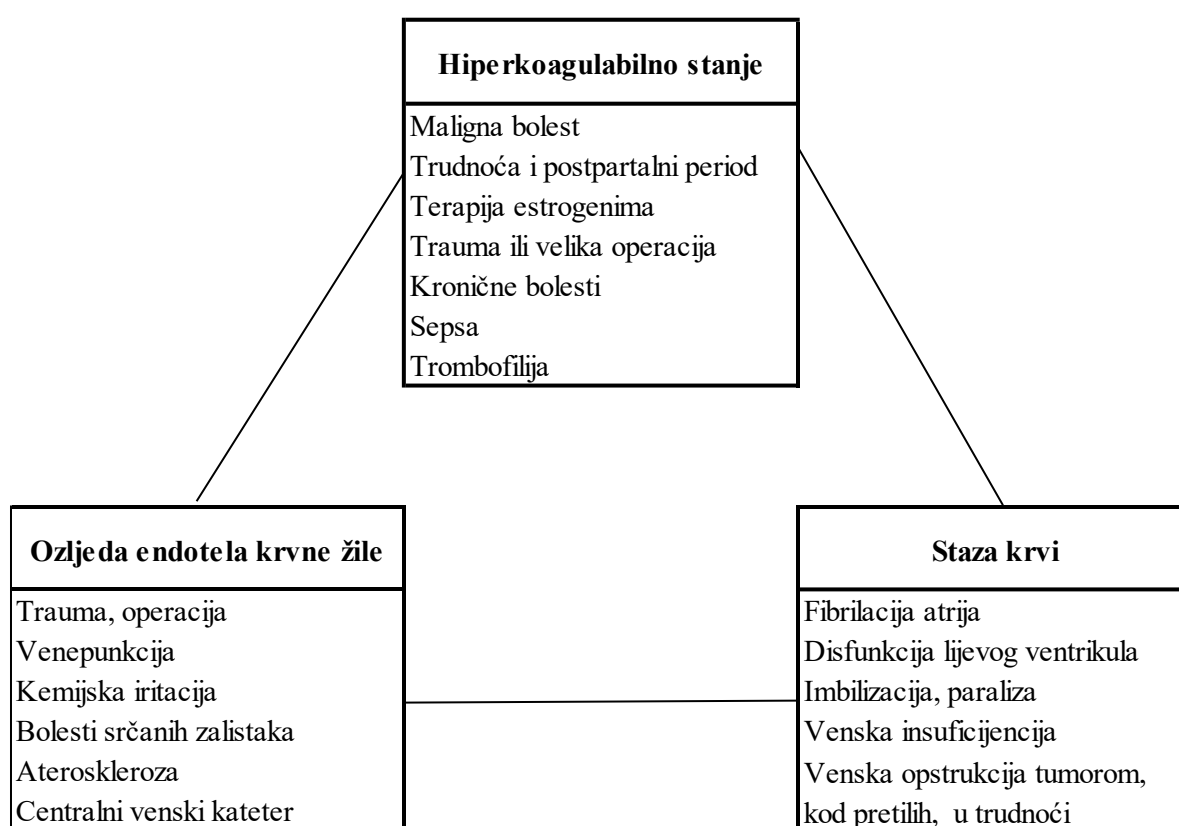
Po učestalosti, venska tromboembolijska bolest je treća kardiovaskularna bolest, nakon akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara (3). U razvijenim zemljama godišnja učestalost venske tromboembolije je 104 – 183 osobe na 100 000 osoba (4). U periodu od 1999. do 2009. incidencija venske tromboembolije se povećavala, najviše na račun plućne embolije, djelomično zbog boljih i široko dostupnih slikovnih metoda (4). U Republici Hrvatskoj je oko 6 500 novooboljelih godišnje u ukupnoj populaciji (5).

Otprilike dvije trećine bolesnika se prezentira s dubokom venskom trombozom, a ostala trećina plućnom embolijom koja je primarni uzrok mortaliteta (6). Muškarci imaju veću ukupnu incidenciju u odnosu na žene, ali tijekom reproduktivnih godina žene imaju veću incidenciju (6).

Venska tromboembolijska bolest ima veliki javnozdravstveni, ali i ekonomski značaj. Smatra se kako se 20 – 25 % bolesnika s plućnom embolijom prezentira iznenadnom smrti (6). U polovine bolesnika uzrok bolesti je nepoznat (5). Trećina bolesnika doživi recidiv kroz deset godina, a nezavisni prediktori rekurentne venske tromboembolije su: dob bolesnika, indeks tjelesne težine, aktivna maligna bolest i neurološka oboljenja s parezom ekstremiteta (4). U Sjedinjenim Američkim Državama liječenje bolesnika s venskom tromboembolijom iznosi godišnje 2 – 10 bilijuna američkih dolara (6).

1.1.2. Patofiziologija venske tromboembolijske bolesti

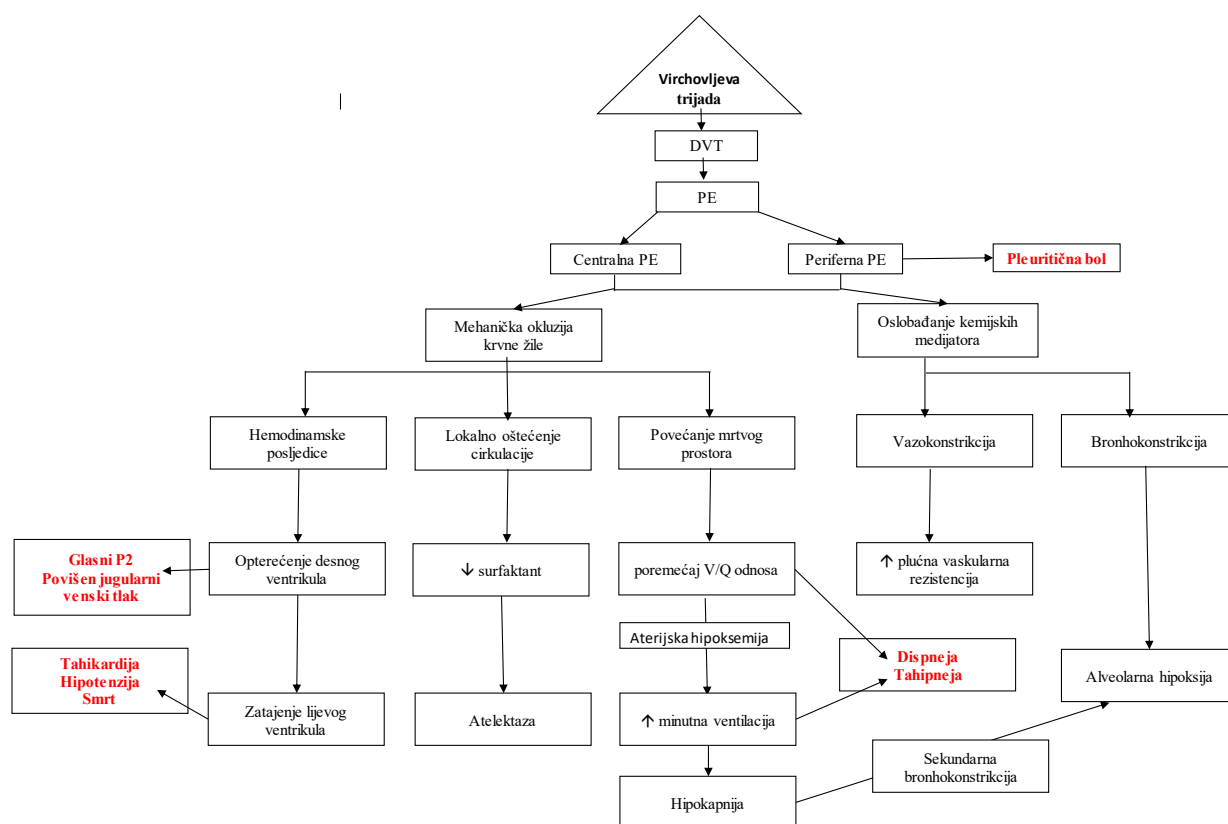
Patofiziološki u dubokoj venskoj trombozi (DVT) tromb nastaje u dubokim venama donjih i gornjih udova, zdjelice i donje šuplje vene. Patolog Virchow je 1856. godine opisao predisponirajuće čimbenike venske tromboze: staza krvi, hiperkoagulabilno stanje te ozljeda krvne žile, endotelna disfunkcija/ozljeda (Slika 1).



Slika 1. Virchowljeva trijada – predisponirajući čimbenici za vensku trombozu

Venska tromboza se najčešće događa u venskim sinusima u venama lista noge koji su u slučajevima venske staze osjetljivi na hipoksiju. Tijekom hipoksije endotel oko venskih sinusa ima eksprimirane adhezijske molekule koje privlače trombocite i uzrokuju aktivaciju koagulacijske kaskade koja dovodi do stvaranja fibrina (1). Tijekom propagacije tromba u proksimalne vene može doći do fragmentacije tromba i embolizacije plućnih arterija s posljedičnim respiratornim i hemodinamskim manifestacijama (7) (Slika 2). Hemodinamske posljedice su direktna posljedica opstrukcije plućnog arterijskog stabla, ali i oslobađanja

vazoaktivnih tvari iz trombocita. Akutno dolazi do povećanja plućne vaskularne rezistencije i opterećenja desnog ventrikula što u konačnici može dovesti do zatajenja desnog ventrikula i pada srčanog udarnog volumena, kardiogenog šoka i smrti. Respiratorni simptomi i znakovi su posljedica promjene u ventilacijsko perfuzijskim odnosima zbog opstrukcije arterijskog plućnog stabla, pasivne redistribucije krvi i aktivnih kompenzatornih mehanizama. Sve navedeno će rezultirati hipoksemijom, povećanjem mrtvog prostora, bronhokonstrikcijom i hipokapnijom uslijed hiperventilacije (7, 8) (Slika 2).



Slika 2. Patofiziološki mehanizmi nastanka plućne embolije i posljedice plućne embolije (PE) (168)

1.1.3. Etiologija i rizični čimbenici za vensku tromboembolijsku bolest

Etiologija venske tromboembolije je multifaktorijalna, a uključuje nasljedne genetičke čimbenike te stalne i prolazne stečene rizične čimbenike (Tablica 1) (6). S obzirom na prisutnost

rizičnih čimbenika, venske tromboembolijske epizode se obično klasificiraju kao primarne, idiopatske (neprovocirane) i sekundarne ako su povezane s jednim ili više prisutnih i/ili otkrivenih faktora rizika.

Tablica 1. Stečeni i nasljedni rizični čimbenici za vensku tromboembolijsku bolest (6)

Genetski	Stečeni	Prolazni stečeni
Pozitivna obiteljska anamneza	Starija dob	Trudnoća
Faktor V Leiden	Antifosfolipidna protutijela	Oralni kontraceptivi
Protrombin G20210A	Maligna bolest	Hospitalizacija
Deficijencija proteina C	Kronične bolesti	Velika operacija
Deficijencija proteina S	Pretilost	Trauma
Deficijencija antitrombina		Imobilizacija
Anemija srpastih stanica		

Genetičke rizične čimbenike naziva se primarnim (nasljednim) trombofilijama, a uključuju mutaciju faktora V Leiden, mutaciju protrombina G20210A te deficijenciju proteina C i S (1). Učestalost tih mutacija je 1 – 5 % u općoj populaciji, a kod heterozigota povećavaju rizik za vensku tromboemboliju 3 – 10 puta (6). Rizici za vensku tromboemboliju su zbrojivi pa tako žene s mutacijom faktora V Leiden koje uzimaju oralne kontraceptive imaju peterostruki rizik za vensku tromboemboliju (6). Rizik za vensku tromboemboliju se udvostručuje za svako desetljeće kod osoba starijih od 40 godina (9).

Stečeni čimbenici uključuju raniji venski tromboembolijski incident, recentnu veliku operaciju, prisutnost centralnog venskog katetera, traumatu, imobilizaciju, malignu bolest, trudnoću i puerperij, uzimanje oralnih kontraceptiva, mijeloproliferativne bolesti, antifosfolipidni sindrom i brojna druga medicinska stanja (kongestivno srčano zatajenje, nefrotski sindrom, recentni srčani udar, upalne bolesti crijeva, kronične jetrene bolesti) (1).

Većina bolesnika ima više rizičnih čimbenika za vensku tromboemboliju. Prema jednoj studiji šest najučestalijih rizičnih faktora su: u proteklom mjesecu više od 48 sati nepokretnosti (45 % bolesnika), hospitalizacija u protekla tri mjeseca (39 %), kirurški zahvat u protekla tri mjeseca (34 %), maligna bolest u protekla tri mjeseca (34 %), infektivno zbivanje u protekla tri mjeseca (34 %), trenutna hospitalizacija (26 %) (10). Samo 11 % bolesnika nije imalo niti jedan od ovih rizičnih čimbenika (10).

Prethodna venska tromboembolija je veliki rizični čimbenik za rekurentnu vensku tromboemboliju pa tako petina bolesnika ima recidiv unutar dvije godine, četvrtina bolesnika unutar pet godina, a trećina bolesnika unutar osam godina (11). Bolesnici s idiopatskom venskom tromboembolijom i oni koji imaju trajni stečeni rizični faktor imaju veću vjerojatnost za recidiv u odnosu na bolesnike koji imaju reverzibilne rizične čimbenike (11). Lokacija prve epizode venske tromboembolije se također pokazala prediktorom sljedeće epizode pa tako bolesnici koji su imali plućnu emboliju također imaju plućnu emboliju prilikom recidiva, a bolesnici s dubokom venskom trombozom tijekom recidiva ponovno imaju duboku vensku trombozu, češće na kontralateralnoj nozi (12, 13).

Bolesnici sa zloćudnim tumorima imaju visoki rizik za razvoj venske tromboembolije uslijed produkcije prokoagulantnih tvari, a rizik se povećava s tipom karcinoma i stadijem bolesti (proširene bolesti imaju veći rizik) (9, 14). Rizik je najveći tijekom inicijalne hospitalizacije prilikom postavljanja dijagnoze, kod započinjanja sistemske terapije i/ili tijekom progresije bolesti (14). Određene intervencije (postavljanje centralnog venskog katetera) i određeni lijekovi također povećavaju rizik za razvoj venske tromboembolije u bolesnika sa zloćudnim tumorima (15). Bolesnici oboljeli od zloćudnog tumora čine oko 20 % bolesnika s venskom tromboembolijom (16). Najčešća sjela karcinoma dijagnosticiranih tijekom prve epizode su pluća (17 %), pankreas (10 %), kolon i rektum (8 %), bubreg (8 %) i prostata (7 %) (17). Bilježi se i povećana incidencija karcinoma tijekom praćenja bolesnika s idiopatskom trombozom. Rezultati jedne studije su pokazali povećanu incidenciju malignih bolesti u bolesnika s idiopatskom trombozom (8 %) u odnosu na bolesnike sa sekundarnom trombozom (2 %) pa je tako nakon dvije godine u 8 % bolesnika dijagnosticirana maligna bolest (11). S obzirom na navedeno, potrebno je provoditi dijagnostičku obradu u svrhu isključivanja malignih bolesti u bolesnika s idiopatskom dubokom venskom trombozom.

Kirurški rizični faktori za vensku tromboemboliju vezani su ponajprije uz tip operacije i duljinu trajanja zahvata (9). Mehanizmi nastanka venske tromboembolije nakon kirurških zahvata ili traumatskih zbivanja nisu u cijelosti razjašnjeni, a mogu biti povezani sa smanjenim venskim protokom u donjim udovima, smanjenom fibrinolizom, imobilizacijom, otpuštanjem krvnih faktora i smanjenjem razine antitrombina (18). Bez odgovarajuće profilakse bi polovina bolesnika kod operacije ugradnje proteze kuka i koljena razvila duboku vensku trombozu (9).

Najčešća traumatska zbivanja povezana s nastankom venske tromboembolije su ozljede leđne moždine praćene paralizom, prijelomi zdjelice, kuka ili dugih kostiju (9).

Trudnoća je povezana s niskim rizikom za razvoj venske tromboembolije. Unatoč niskoj incidenciji plućna embolija je vodeći uzrok maternalne smrtnosti (9). Postpartalno žene imaju dvadeset puta veći rizik za razvoj duboke venske tromboze u odnosu na žene iste dobi koje nisu trudne (9). Uz vensku stazu tijekom trudnoće i hiperkoagulabilno stanje dodatni rizični čimbenici koji povećavaju rizik za vensku tromboemboliju u trudnoći su prethodni površinski tromboflebitis, varikozne vene, infekcije mokraćnih putova, šećerna bolest, mrtvorođenče, pretilost, opstetrička krvarenja, preuranjeni porod i porod carskim rezom (15).

Uzimanje pojedinih lijekova je udruženo s povećanim rizikom za razvoj venske tromboembolije (peroralni i transdermalni kontraceptivi, hormonsko nadomjesno liječenje, tamoksifen, bevacizumab, glukokortikoidi, antidepresivi, traneksamična kiselina) (9, 15). Statini smanjuju rizik venske tromboembolije (15).

Imobilizacija, produljeno razdoblje privremene nepokretnosti, produljeno sjedenje su također povezani s povećanim rizikom venske tromboembolije (9).

Brojni kardiovaskularni rizični čimbenici su potencijalni rizični faktori za vensku tromboemboliju (pretilost, pušenje, šećerna bolest, hiperlipidemija) (15).

Brojne studije su istraživale vremenske uvjete i onečišćenje zraka kao čimbenike rizika za vensku tromboembolijsku bolest, međutim rezultati su kontradiktorni (19-22). Odavno je prepoznat sezonski obrazac pojavljivanja kardiovaskularnih bolesti uključujući i venske tromboembolijske bolesti, s vrhuncem incidencije u zimskim mjesecima (20, 23-26). Vazokonstrikcija tijekom zimskih mjeseci uslijed nižih temperatura i smanjene tjelesne aktivnosti uz sezonsku varijaciju faktora koagulacije bi mogla objasniti sezonske varijacije venske tromboembolije. Prije skoro dva desetljeća „The American Heart Association“ prepoznalo je deteriorirajući utjecaj onečišćenja zraka na kardiovaskularni sustav (27). Rezultati studija utjecaja onečišćenja zraka i venske tromboembolije su kontradiktorni, a kao potencijalni mehanizmi učinka onečišćenja zraka na kardiovaskularni sustav ističu se direktni učinak polutanata na kardiovaskularni sustav, krv i receptore i indirektni učinak kroz oksidativne i upalne procese (22, 26-34). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pobliže definirala povezanost onečišćenja zraka i venske tromboembolije i patofiziološki mehanizmi.

1.1.4. Venska tromboembolijska bolest: klinička slika, dijagnostički i terapijski pristup

1.1.4.1. Duboka venska tromboza donjih udova

Simptomi duboke venske tromboze donjih okrajina su često nespecifični tako da su bolesnici ne tako rijetko asimptomatski. Na duboku vensku trombozu treba posumnjati u bolesnika s bilateralnim ili unilateralnim otokom donjih ekstremiteta, bolovima, osjećajem topline i eritemom donjih ekstremiteta (5). Duboku vensku trombozu dijelimo s obzirom na anatomsku proširenost tromboze i etiološki (35). S obzirom na zahvaćenost dubokih vena razlikuju se distalna duboka venska tromboza, gdje je otok ograničen na potkoljenicu, i proksimalna duboka venska tromboza, kod koje se najčešće javlja otok cijele noge, a zahvaća ilijačnu, femoralnu i/ili poplitealnu venu. Anatomska klasifikacija ima dijagnostičku, terapijsku i prognostičku svrhu (35). Phlegmasia cerulea dolens je rijedak oblik masivne duboke venske tromboze.

S obzirom na postojanje ili odsutnost rizičnih faktora razlikuju se neprovocirana duboka venska tromboza (odsutni poznati okolišni i stečeni rizični čimbenici) te provocirana duboka venska tromboza (poznati prolazni ili trajni rizični čimbenici). Kronicitet rizičnih čimbenika ima prognostički i terapijski značaj (35).

Otprilike 30 – 40 % bolesnika s dubokom venskom trombozom ima asimptomatsku klinički „tihu“ plućnu emboliju. Navedeno je češće kod starijih bolesnika i onih koji imaju proksimalnu duboku vensku trombozu dok se kod distalne duboke venske tromboze „tiha“ plućna embolija javlja u 13 % slučajeva (35).

Kliničkim pregledom bolesnika s dubokom venskom trombozom donjih ekstremiteta često se nalaze unilateralni/bilateralni otok donjih ekstremiteta, dilatirane površinske vene, crvenilo, toplina i osjetljivost prilikom palpacije donjih ekstremiteta ili duž toka glavnih vena donjih ekstremiteta, pozitivan Homanov znak. Flegmazija označava akutnu masivnu okluziju dubokih vena noge i može biti uzrok ishemije donjih ekstremiteta. Bijela flegmazija (lat. Phlegmasia alba dolens) označava bolnu bijelu, mliječnu nogu, a rezultat je ileofemoralne tromboze dok je plava flegmazija (lat. Phlegmasia cerulea dolens) ileofemoralna ili ileokavalna tromboza, s brзом progresijom tromba u duboke i površinske vene, i kroz nekoliko sati rezultira ishemijom noge, moguće i masivnom plućnom embolijom, sindromom odjeljka i smrtnim ishodom (35).

Rutinski laboratorijski nalazi (kompletna krvna slika, koagulacijski testovi, parametri bubrežne i jetrene funkcije) nisu korisni pri postavljanju dijagnoze, ali mogu pomoći pri razrješavanju etiologije duboke venske tromboze.

U dijagnostičkom postupku koristi se model kliničke procjene i vjerojatnosti duboke venske tromboze, tzv. Wellsova ljestvica i modificirana Wellsova ljestvica (Tablica 2) (5).

Tablica 2. Model kliničke procjene i vjerojatnosti duboke venske tromboze (DVT), Wellsova ljestvica (5)

WELLSOV BODOVNI SUSTAV-DVT	Broj bodova
Predisponirajući čimbenici	
Aktivna maligna bolest	1
Paraliza, pareza ili imobilizacija	1
Mirovanje dulje od 3 dana ili nedavni (unatrag 4 tjedna) veći kirurški zahvat	1
Prethodna venska tromboza	1
Simptomi	
Lokalizirana bolna osjetljivost duž noge	1
Oteklina cijele noge	1
Znakovi bolesti	
Oteklina potkoljenice i lista za više od 3 cm u usporedbi s asimptomatskom nogom	1
Tjestasti edem	1
Kolateralni venski crtež površinskih vena, koje nisu varikoziteti	1
Klinička procjena	
Druga bolest vjerojatnija ili jednako vjerojatna kao DVT	-2
Klinička vjerojatnost	
Mala vjerojatnost (<5%)	od -2 do 0
Velika vjerojatnost (5 do 53%)	3 ili više

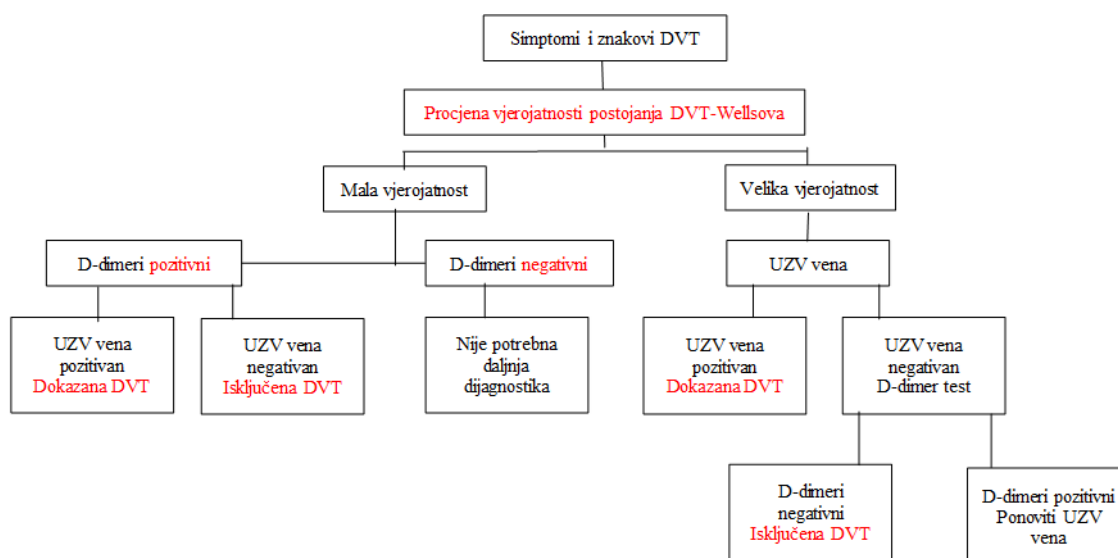
Prema navedenoj ljestvici rizika bolesnici s 0 ili manje bodova imaju nisku vjerojatnost za duboku vensku trombozu, bolesnici s 1 ili 2 boda imaju umjerenu vjerojatnost dok oni s 3 – 8 bodova imaju visoku vjerojatnost za duboku vensku trombozu.

Modificirana Wellsova ljestvica klasificira bolesnike na skupinu u kojoj je duboka venska tromboza vrlo vjerojatna (dva ili više boda) i one kod kojih je mala vjerojatnost za duboku vensku trombozu (1 ili manje bodova).

Bolesnicima s malom vjerojatnosti za duboku vensku trombozu na temelju Wellsove ljestvice potrebno je odrediti D-dimere, osim ako nemaju stanja kod kojih se očekuje povišeni nalaz D-dimera – tada ih je potrebno odmah uputiti na ultrazvuk vena. U slučaju male vjerojatnosti za duboku vensku trombozu na temelju Wellsove ljestvice i urednog nalaza D-dimera duboka venska tromboza je isključena dok je u slučaju povišenih vrijednosti D-dimera potrebno učiniti ultrazvuk vena donjih udova (5) (Slika 3).

Kod bolesnika s umjerenom vjerojatnosti na temelju Wellsove ljestvice potrebno je odrediti D-dimere i ukoliko su vrijednosti povišene, potrebno je učiniti ultrazvuk vena dok je u slučaju negativnih vrijednosti duboka venska tromboza isključena (5) (Slika 3).

Bolesnike s velikom vjerojatnosti za duboku vensku trombozu na temelju Wellsove ljestvice potrebno je odmah uputiti na ultrazvuk vena radi procjene kompresibilnosti vene, njene strukture i morfologije te procjene protoka pulsni i obojenim doplerom. Alternativne slikovne metode ultrazvuku vena su kontrastna kompjutorizirana tomografija (CT) vena i magnetska rezonancija (MR) vena (5).



Slika 3. Dijagnostički postupak pri sumnji na duboku vensku trombozu (DVT) (5)

Cilj liječenja je smanjiti tromb, spriječiti njegovu progresiju te u slučaju duboke venske tromboze spriječiti nastanak plućne embolije. Liječenje se sastoji od nekoliko faza: inicijalnog (do deset dana), nastavnog liječenja (prva 3 mjeseca) te dugotrajnog liječenja koje se temelji na

personaliziranoj procjeni dobrobiti od liječenja s obzirom na rizik od mogućih komplikacija i nuspojava (5, 35). Liječenje se, ovisno o težini kliničke slike, komorbiditetima i sociomedicinskom statusu, može provoditi u bolnici, ambulantno i u bolesnikovoj kući. Izbor lijeka ovisi o komorbiditetima bolesnika, ustrajnosti i suradljivosti te o socioekonomskim mogućnostima (5). Liječenje duboke venske tromboze potrebno je započeti odmah niskomolekulskim heparinom u dvije dnevne doze prema bolesnikovoj tjelesnoj težini, ako je u nastavnom i/ili produljenom liječenju odlučeno primijeniti antagonist vitamina K (5). Primjena nefrakcioniranog heparina je rezervirana za posebne kliničke situacije kao što su teška bubrežna insuficijencija, hemodijaliza, očekivani hitni kirurški zahvat (35). Liječenje duboke venske tromboze se može započeti i nastaviti direktnim oralnim antikoagulantima kao što su dabigatran, koji je inhibitor trombina, te rivaroksaban, apiksaban i edoksaban koji su direktni inhibitori faktora Xa (5). Rivaroksaban i apiksaban su primjereni za liječenje u izvanbolničkim uvjetima jer ne zahtijevaju prethodno razdoblje liječenja niskomolekulskim heparinom.

Primjena intravenskog fibrinolitika u pojedinačnim je, selekcioniranim slučajevima opravdana samo ako nije moguće provesti selektivnu, katetersku primjenu fibrinolitika (CDT, od eng. catheter-directed thrombolysis) izravno u okluzivni tromb. Primjenjuje se u proksimalnoj venskoj trombozi, posebice kod venske gangrene, ali sa sobom nosi veliki rizik krvarenja, dvostruko veću potrebu za transfuzijama, trostruko češću pojavu intrakranijskog krvarenja, češću pojavu plućne embolije i potrebu za ugradnjom kava filtera (5).

Kirurške metode se primjenjuju kod proksimalne duboke venske tromboze. Razlikuju se kirurška trombektomija, selektivna kateterska primjena fibrinolitika (CDT od engl. catheter-directed thrombolysis) i farmakomehaničku kateterom vođenu trombolizu (35). Kirurška trombektomija se nije pokazala inferiornom u odnosu na oralne antikoagulanse, u švedskom randomiziranom kontroliranom istraživanju prohodnost vena je u bolesnika liječenih trombektomijom bila bolja u odnosu na grupu koja je liječena oralnim antikoagulantima te su u kasnijem kliničkom toku imali manji otok noge i manje ulkusa (36). Selektivna, kateterska primjena fibrinolitika ima veliku prednost jer ima manje sustavnih učinaka, manje je vremena potrebno za lizu tromba i cijeli postupak traje kraće u odnosu na sustavnu fibrinolizu. Nadalje, učinkovitija je u smanjenju posttrombotskog sindroma, primjenjuje se u bolesnika u kojih postoji rizik za nastanak venske gangrene (5). Prednost farmakomehaničke trombolize je brže uklanjanje tromba u odnosu na selektivnu katetersku primjenu fibrinolitika (35). Postoje četiri kontrolirana randomizirana istraživanja koja su analizirala učinak strategije ranog uklanjanja

tromba (TORPEDO [Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion], CaVenT [Catheter-Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thrombosis], ATTRACT, and CAVA [Catheter Versus Anticoagulation Alone for Acute Primary Iliofemoral DVT]) (35). Iz metaanalize koja je uključivala ova četiri randomizirana kontrolirana istraživanja zaključeno je kako su tehnike ranog uklanjanja tromba učinkovitije od antikoagulantne terapije u sprječavanju posttrombotskog sindroma, ali uz povećani rizik od krvarenja, te kako kirurško uklanjanje tromba treba primijeniti u bolesnika s najvećim rizikom od razvoja posttrombotskog sindroma (bolesnici s ekstenzivnom trombozom) s najvećom vjerojatnosti za uspjeh procedure (unutar 2 tjedna od nastanka tromboze, bez posttrombotskih lezija) i s najmanjim rizikom za krvarenje (35).

1.1.4.2. Duboka venska tromboza vena gornjih udova

Venska tromboza ramenog obruča i ruke čini 1 – 4 % svih slučajeva duboke venske tromboze (37). Godišnja incidencija venske tromboze ramenog obruča i ruke iznosi oko 3 oboljela slučaja na 100 000 stanovnika (5). Većina venskih tromboza gornjih udova su sekundarne, najčešće se javljaju uslijed kanulacija centralnih vena (postavljanje centralnih venskih katetera, elektrostimulatora srca) ili hiperkoagulabilnih stanja (37).

Primarna tromboza dubokih vena gornjih udova (Paget-von Schrötter sindrom) je rijetka i čini trećinu slučajeva duboke venske tromboze gornjih ekstremiteta, a označava prisutnost tromba u dubokim venama gornjeg ekstremiteta uslijed anatomskih abnormalnosti koje uzrokuju kompresiju aksilarne i potključne vene u okviru sindroma gornjeg torakalnog otvora (37). Tipično se javlja u mladih ljudi, češće muškaraca, kao iznenadna jaka bol i otok gornjeg ekstremiteta nakon fizičke aktivnosti.

Posttrombotski sindrom je češći u bolesnika s primarnom trombozom vena gornjih udova dok je recidiv češći kod sekundarnih tromboza gornjih udova i ramenog obruča (35).

Sumnja na trombozu vena gornjih udova se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda, a dijagnoza se potvrđuje slikovnim metodama. Klinički je ruka bolna, otečena, koža je crvenkasta ili plavičasta, izražen je kolateralni venski crtež gornje torakalne regije u slučaju tromboze potključne vene (5, 35). D-dimeri mogu biti povišeni kod bolesnika s dubokom

venskom trombozom gornjih udova zbog komorbiditeta, ali uredan nalaz ne isključuje kompresiju/stenožu dubokih vena gornjih udova tako da su D-dimeri nedovoljno pouzdani u isključivanju tromboze gornjih ekstremiteta i ramenog obruča (35).

Od slikovnih metoda najčešće se koristi ultrazvuk vena gornjih ekstremiteta radi procjene kompresibilnosti vene, njene strukture i morfologije te procjene protoka pulsni i obojenim doplerom. Nedostaci ove metode su što pregledavač mora imati odgovarajuću vještinu za izvođenje ultrazvučnog pregleda i za adekvatnu interpretaciju nalaza te što se neokluzivni muralni trombi i trombi u potključnoj veni ne moraju prikazati. Kod bolesnika kod kojih postoji visoka klinička sumnja na vensku trombozu gornjih udova i ramenog obruča, a neinvazivne slikovne metode daju inkonzistentne rezultate treba se učiniti kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) potključne vene i vena ramenog obruča (5).

Ciljevi liječenja duboke venske tromboze gornjih udova su smanjivanje simptoma uzrokovanih venskom opstrukcijom, prevencija komplikacija i recidiva duboke venske tromboze. Modaliteti liječenja uključuju antikoagulanse, trombolizu i kiruršku dekompresiju kod sindroma gornjeg torakalnog otvora (35).

Većina bolesnika zahtijeva liječenje u bolničkim uvjetima, iznimka su bolesnici koji se prezentiraju s minimalnim simptomima, u slučajevima kod kojih simptomi traju duže od dva tjedna te oni koji imaju intermitentne simptome uslijed venske opstrukcije bez znakova venske tromboze.

Bolesnici s trombozom vena gornjih udova i ramenog obruča se liječe terapijskim dozama niskomolekulskim heparinom, s nastavim liječenjem antagonistima vitamina K. Novi oralni antikoagulansi su se pokazali sigurnima i jednako učinkovitim u odnosu na antagoniste vitamina K u liječenju tromboze vena gornjih udova i ramenog obruča (35). Preporučeno trajanje terapije iznosi 3 mjeseca. Preferirani modalitet liječenja kod bolesnika s malignom bolesti je niskomolekulski heparin, a liječenje treba provoditi dok god je maligna bolest aktivna, izuzev ako je tromboza gornjih udova povezana s centralnim venskim kateterom (35).

Sustavna primjena trombolitičkih lijekova se ne preporuča i preferirana metoda liječenja je selektivna kateterska primjena fibrinolitika (CDT od engl. catheter-directed thrombolysis) koja se preporuča kod bolesnika s naglo nastalom primarnom trombozom aksilarne vene i potključne vene s umjerenim do teškim simptomima u trajanju kraćem od dva tjedna. Nakon trombolize

se primjenjuje heparin te nakon toga oralni antikoagulantni lijekovi. Klinički ishodi farmakomehaničke kateterom vođene trombolize i selektivne kateterske primjene fibrinolitika su slični, izuzev kraćeg vremena hospitalizacije kod farmakomehaničke kateterom vođene trombolize (35).

Dekompresija izlaza prsnog koša se preporuča nakon trombolize kod bolesnika s primarnom trombozom vena gornjih udova i ramenog obruča radi smanjenja simptoma i sprječavanja recidiva tromboze gornjih udova (35).

U svrhu smanjenja simptoma primjenjuju se elevacija i elastični kompresivni zavoji gornjih ekstremiteta te za smanjenje bolova protuupalni nesteroidni lijekovi.

1.1.4.3. Plućna embolija

Plućna embolija je česta, potencijalno fatalna bolest s varijabilnom kliničkom prezentacijom. Definira se kao opstrukcija plućne arterije ili jednog od njenih ogranaka različitim embolusima koji potječu iz drugih dijelova tijela (trombom, zrakom, masti, tumorom, amnijskom tekućinom, koštanom srži). Bolesnici se mogu prezentirati s akutnom, subakutnom ili kroničnom simptomatologijom, ali mogu biti i potpuno asimptomatski tako da je plućna embolija slučajan nalaz na kompjuteriziranoj tomografiji (CT) učinjenoj zbog nekog drugog razloga. Bolesnici s akutnom plućnom embolijom razvijaju simptome odmah nakon opstrukcije plućnih krvnih žila dok se bolesnici sa subakutnom plućnom embolijom prezentiraju kroz dane ili tjedne nakon inicijalnog događaja. Bolesnici s kroničnom plućnom embolijom razvijaju simptome plućne hipertenzije tijekom nekoliko godina.

Klinička slika bolesnika s plućnom embolijom je raznolika, od potpune odsutnosti simptoma do šoka i iznenadne smrti. Najčešći simptomi su dispneja, bolovi u prsima, kašalj i simptomi duboke venske tromboze (38). Rjeđi simptomi su hemoptiza, šok, aritmija i sinkopa (8). Hipoksemija, hipokapnija i respiratorna alkalozna su česte, iako 40 % bolesnika ima normalnu saturaciju kisikom arterijske krvi. Rendgenska snimka srca i pluća često ima nespecifične promjene u vidu atelektaze, pleuralnog izljeva, elevirane hemidijafragme. U elektrokardiogramu mogu biti prisutni znakovi naprezanja desnog srca, sinus tahikardija je

prisutna u 40 % bolesnika, a često su prisutne atrijske aritmije, najčešće fibrilacija atrijsa (8). Normalne vrijednosti D-dimera govore u prilog male vjerojatnosti plućne embolije, povišeni D-dimeri mogu govoriti u prilog plućne embolije, ali mogu biti povišeni i u mnogim drugim stanjima kao što su kronična upala, zloćudni tumori, nekroze, disekcija aorte tako da je pozitivna prediktivna vrijednost D-dimera niska (39).

S obzirom na položaj embolusa razlikuje se plućna embolija s jašućim trombom smještenim na bifurkaciji glavne plućne arterije sa širenjem u lijevu i desnu granu plućne arterije te lobarna, segmentalna i subsegmentalna plućna embolija. Plućna embolija može biti unilateralna ili bilateralna, trombi male veličine mogu se smjestiti u perifernim segmentalnim i subsegmentalnim ograncima plućne arterije te uzrokovati plućni infarkt i pleuritis.

Kliničari na osnovi simptoma, znakova, laboratorijskih i slikovnih pretraga te predikcijskih modela probiru bolesnike koji imaju povećanu vjerojatnost bolesti. Najčešće korišteni modeli su Wellsov (Tablica 3) i ženevski bodovni sustav (Tablica 4) (40). Na temelju bodovnog sustava bolesnike se sistematizira u tri skupine vjerojatnosti plućne embolije: skupinu niskog, srednjeg i visokog rizika (8).

Tablica 3. Model kliničke procjene i vjerojatnosti plućne embolije (PE), Wellsova ljestvica (40)

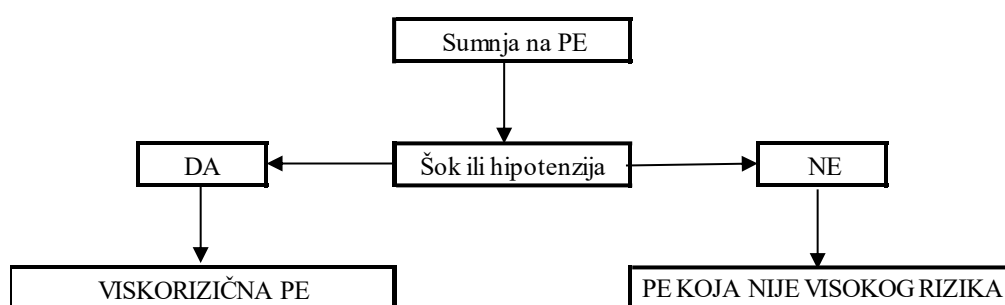
WELLSOV BODOVNI SUSTAV-PE	Broj bodova
Pre disponirajući čimbenici	
Aktivna maligna bolest	1
Paraliza, pareza ili imobilizacija, nedavni kirurški zahvat	1.5
Prethodna venska tromboza ili PE	1.5
Simptomi	
Hemoptiza	1
Znakovi bolesti	
Klinički znakovi i simptomi DVT	3
Srčana frekvencija >100/min	1.5
Klinička procjena	
Alternativna dijagnoza manje vjerojatna nego PE	3
Klinička vjerojatnost-3 razine	
niska	0 -1
srednja	2-6
visoka	≥7
Klinička vjerojatnost-2 razine	
PE nije vjerojatna	0-4
PE vjerojatna	>4

Tablica 4. Revidirani ženevski bodovni sustav za plućnu emboliju (PE) (40)

REVIDIRANI ŽENEVSKI BODOVNI SUSTAV	Broj bodova
Pre disponirajući čimbenici	
Dob> 65 godina	1
Prethodna PE ili DVT	3
Kirurški zahvat ili fraktura unutar mjesec dana	2
Aktivna maligna bolest	2
Simptomi	
Jednostrana bol u nozi	3
Hemoptiza	2
Znakovi bolesti	
Bolnost na palpaciju dubokih vena nogu i jednostrana oteklina	4
Srčana frekvencija	
75-94/min	3
≥95/min	5
Klinička vjerojatnost-3 razine	
niska	0-3
srednja	4-10
visoka	≥11

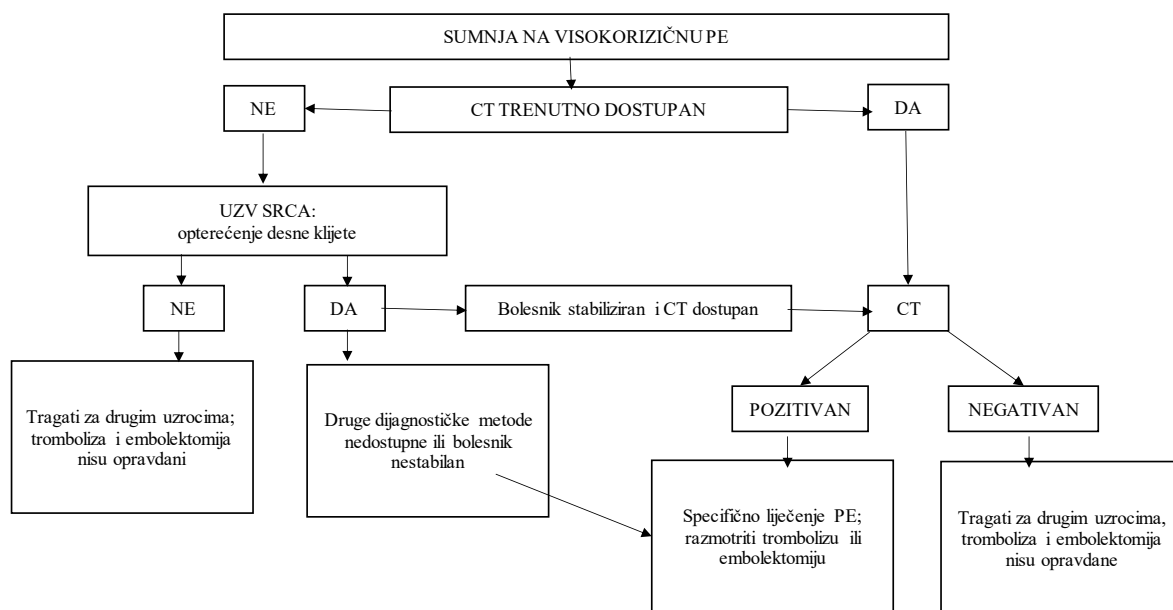
Bolesnike je nadalje potrebno stratificirati s obzirom na hemodinamsku stabilnost tj. prisutnost šoka ili hipotenzije koja zahtijeva primjenu vazopresora ili inotropa (sistolički krvni tlak <90 mmHg ili pad u sistoličkom tlaku za ≥ 40 mmHg kroz 15 minuta koji nije prouzrokovan novonastalom aritmijom, infarktom miokarda, hipovolemijom i sepsom). Bolesnici su

podijeljeni na one kod kojih se sumnja na plućnu emboliju viskog rizika, srednje viskog i niskog rizika, a navedeno definira dijagnostičko-terapijsku strategiju (Slika 4) (8, 40). Za procjenu ukupnog rizika, osim hemodinamskih parametara, koriste se i pokazatelji disfunkcije desne klijetke (dilatacija desne klijetke, hipokinezija ili tlačno opterećenje prema UZV-u ili CT-u, povišenje razine BNP-a ili pro-BNP-a) te pokazatelji oštećenja miokarda (pozitivni troponin T ili I).



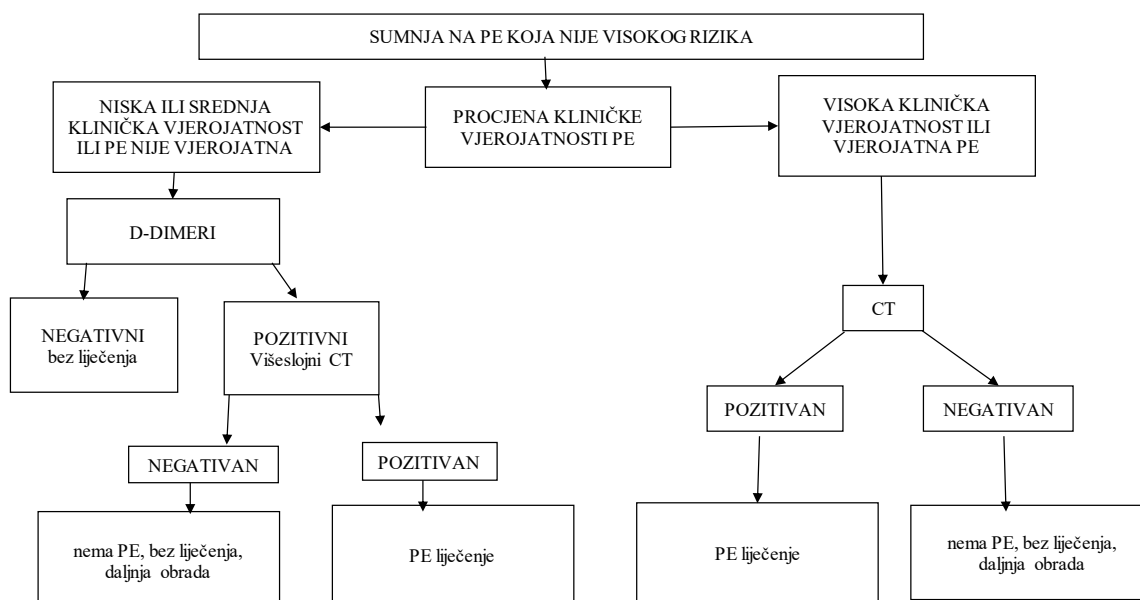
Slika 4. Inicijalna stratifikacija bolesnika sa sumnjom na plućnu emboliju na temelju prisutnosti šoka ili hipotenzije (sistolički krvni tlak <90 mmHg ili pad u sistoličkom tlaku za ≥ 40 mmHg kroz 15 minuta koji nije prouzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom i sepsom) kako bi se odabrao početni dijagnostički i terapijski pristup (8, 40)

Zlatni standard u dijagnostici plućne embolije je kompjuterizirana tomografija (CT) – angiografija plućnih arterija. Ranije su se koristile i ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pluća i angiografija plućne arterije. Dijagnostički postupnik kod sumnje na viskorigičnu plućnu emboliju je prikazan na slici 5. Nedostupnom kompjuteriziranom tomografijom (CT) smatra se i ako je bolesnik nestabilan te njegovo stanje dozvoljava samo dijagnostičke postupke uz bolesnički krevet. Kod nestabilnih bolesnika se može primijeniti i transtorakalna ehokardiografija uz krevet bolesnika radi procjene disfunkcije desnog ventrikula te transezofagealni ultrazvuk koji može kod bolesnika s opterećenjem desne klijetke vizualizirati trombe u plućnim arterijama (8).



Slika 5. Postupnik pri sumnji na visokorizičnu plućnu emboliju (PE) (40)

U bolesnika kod kojih je inicijalnom stratifikacijom postavljena sumnja na plućnu emboliju koja nije visokog rizika slijedi se drukčiji postupnik (Slika 6) (40). Na prikazanoj shemi pojam liječenja se odnosi na antikoagulantno liječenje.



Slika 6. Postupnik pri sumnji na plućnu emboliju (PE) koja nije visokorizična (40)

Nakon potvrde dijagnoze plućne embolije potrebno je procijeniti težinu, tj. rizik od ranog mortaliteta definiranog kao intrahospitalna smrt ili smrt unutar 30 dana od početnog događaja. Pokazatelji težine bolesti se dijele na kliničke (šok i hipotenzija koja je definirana kao sistolički tlak niži od 90 mmHg ili pad tlaka za više od 40 mmHg tijekom 15 minuta koji nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom), prisutnost disfunkcije desnog ventrikula [dokazana ehokardiografijom ili CT angiografijom te porastom B natriuretičkog peptida (BNP – eng. Brain Natriuretic Peptide) ili N terminalnog pro-natriuretičkog peptida (NT-proBNP)] i porastom srčanog troponina. Prema težini bolesti bolesnici s plućnom embolijom mogu se svrstati u grupu onih s visokim rizikom (procijenjeni rani mortalitet veći od 15 %) dok oni koji ne pripadaju navedenoj skupini mogu dalje biti svrstani u grupe sa srednje visokim (intermedijarnim) rizikom (rizik ranog mortaliteta 3 – 15 %) i niskim rizikom (rani mortalitet manji od 1 %). Bolesnike s plućnom embolijom koja nije visokog rizika potrebno je stratificirati na one sa srednje visokim i niskim rizikom kako bi se odredilo hoće li se liječenje provoditi u bolnici ili kod kuće. Najčešće se u procjeni rizika koristi indeks težine plućne embolije (PESI od eng. Pulmonary Embolism Severity Indeks) i njegova pojednostavljena verzija (sPESI od eng. simplified Pulmonary Embolism Severity Index) koji imaju visoku osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost (Tablica 5). Stratifikacija rizika kod pacijenata s akutnom plućnom embolijom neophodna je radi određivanja terapijske strategije.

Tablica 5. Indeks težine plućne embolije (PESI, eng. Pulmonary Embolism Severity Indeks) i njegova pojednostavljena verzija (sPESI, eng. simplified Pulmonary Embolism Severity Index) (8)

Parametar	PESI	sPESI
	bodovi	bodovi
Dob	broj godina	1 (ako je dob >80 godina)
Muški spol	10	
Aktivna maligna bolest	30	1
Kronično srčano zatajenje	10	1
Kronična plućna bolest	10	
Srčana frekvencija $\leq 110/\text{min}$	20	1
Sistolički tlak <100 mmHg	30	1
Respiratorna frekvencija <30/min	20	
Arterijska saturacija kisikom <90 %	20	1
Temperatura < 36 °C	20	
Poremećaj svijesti	60	
	Stratifikacija bolesnika prema broju bodova	
	Grupa I: ≤ 65 bodova vrlo niski rizik mortaliteta unutar 30 dana (0 – 1,6 %)	0 bodova rizik mortaliteta 1,0 % (95 % CI 0,0 – 2,1 %)
	Grupa II: 66 – 85 bodova niski rizik mortaliteta (1,7 – 3,5 %)	

Grupa III: 86 – 105 bodova	≥1 bod = rizik za
umjereni rizik	mortalitet unutar
mortaliteta (3,2 – 7,1 %)	30 dana 10,9 %
	(95 %CI 8,5 – 13,2 %)
Grupa IV: 106 – 125 bodova	
visoki rizik	
mortaliteta (4,0 – 11,4 %)	
Grupa V: >125 bodova	
vrlo visoki rizik	
mortaliteta (10,0 – 24,5 %)	

Dijagnoza plućne embolije srednje visokog rizika postavlja se temeljem dokaza disfunkcije i/ili nekroze desnog ventrikula pri čemu je dovoljan pozitivan jedan od gore navedenih pokazatelja. Spomenuti pokazatelji disfunkcije i/ili nekroze negativni su u bolesnika s embolijom niskog rizika (8).

U akutnoj fazi liječenja kod bolesnika koji su hemodinamski nestabilni potrebno je osigurati respiratornu i hemodinamsku potporu. Potrebna je pažljiva nadoknada volumena kristaloidnim otopinama, povremeno je potrebno primijeniti vazopresore i inotrope (noradrenalin, dobutamin) te u slučaju refraktornog stanja šoka vensko-arterijski ECMO (eng. extracorporeal membrane oxygenation) (8). Kod bolesnika s velikom ili srednje visokom kliničkom vjerojatnosti za plućnu emboliju potrebno je odmah započeti liječenje supkutanim niskomolekulskim heparinom, fondaparinuksom, nefrakcioniranim heparinom ili novim oralnim antikoagulansima (8). Postoji više modaliteta reperfuzijske terapije kod bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika. Trombolitička terapija dovodi do bržeg poboljšanja hemodinamike u odnosu na nefrakcionirani heparin, a navedeno se prati smanjenjem dilatacije

desne klijetke na ehokardiografiji. Najveća je korist ako se terapija primjeni unutar 48 sati od početka simptoma, a povezana je sa smanjenjem stope smrtnog ishoda i ponavljajućih epizoda plućne embolije (8). Primjena trombolize kod normotenzivnih bolesnika s plućnom embolijom visokog i srednje visokog rizika smanjuje rizik za hemodinamski kolaps, ali nema utjecaj na smanjenje stope smrtnosti dok povećava vjerojatnost za teška krvarenja. Kirurška i perkutana kateterska embolektomija se primjenjuju kod bolesnika s plućnom embolijom visokog rizika kod kojih je tromboliza neuspješna ili kontraindicirana (8).

Kod većine bolesnika s embolijom srednje visokog rizika preporuča se parenteralna ili oralna antikoagulantna terapija. Kod bolesnika s plućnom embolijom koja nije visokog rizika odmah treba započeti liječenje niskomolekularnim heparinom ili fondaparinuksom. Upotreba nefrakcioniranog heparina je rezervirana za bolesnike s teškim bubrežnim oštećenjem i kod teške pretilosti (8). Rani otpust i nastavak liječenja plućne embolije niskog rizika u kućnim uvjetima se mogu provoditi kod bolesnika koji imaju niski rizik smrti i komplikacija koje su povezane s plućnom embolijom, kod kojih ne postaje ozbiljni komorbiditeti niti pokazatelji teškog stanja te ukoliko postoji adekvatno ambulantno praćenje i dostupnost antikoagulantnih lijekova (8).

Nastavno liječenje se provodi u svrhu prevencije ponavljajuće tromboembolije. Svi bolesnici s plućnom embolijom trebaju dobivati minimalno 3 mjeseca oralnu antikoagulantnu terapiju nakon inicijalne epizode. Dosadašnja istraživanja su pokazala kako je rizik za ponavljajuću epizodu plućne embolije isti ako je liječenje antikoagulantnim lijekovima prekinuto nakon 3 – 6 mjeseci u odnosu na produženo liječenje (12 – 24 mjeseca). U bolesnika s prolaznim čimbenicima rizika stopa rekurentne plućne embolije iznosi oko 2,5 % godišnje dok kod bolesnika s odsutnim čimbenicima rizika iznosi 4,5 % godišnje (8). Oralni antikoagulansi su vrlo efikasni u prevenciji ponavljajućih epizoda venske tromboembolije za vrijeme trajanja terapije, ali ne uklanjaju rizik od venske tromboembolije nakon prekida terapije. Stoga je na temelju procjene rizika od krvarenja potrebno izabrati bolesnike koji su kandidati za produženu ili čak doživotnu antikoagulantnu terapiju (8).

Imajući ovo u vidu i uzimajući u obzir rizik od krvarenja uslijed antikoagulantne terapije, klinički je važno pitanje kako najbolje odabrati kandidate za produženu ili čak doživotnu antikoagulantnu terapiju (8).

1.1.5. Prevencija venske tromboembolijske bolesti

U prevenciji postoje farmakološke i mehaničke metode. Lijekovi koji se koriste u prevenciji venske tromboembolije: nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin, danaparoid, varfarin, direktni oralni antikoagulansi i aspirin. Mehaničke metode uključuju vanjsku kompresiju i ranu pokretljivost (8).

1.1.6. Kasne komplikacije venske tromboembolijske bolesti

Trećina do polovina bolesnika s dubokom venskom trombozom razvija posttrombotički sindrom i kroničnu vensku insuficijenciju, karakterizirane otokom, bolovima, nekrozom kože i ulkusima koji smanjuju kvalitetu života i povećavaju troškove liječenja (6). Nakon duboke venske tromboze snižena je kvaliteta života i do 4 mjeseca nakon napadaja (6). Nakon preboljele plućne embolije u 3,8 % bolesnika dolazi do pojave kronične tromboembolijske plućne hipertenzije unutar dvije godine (8, 41, 42). Simptomi i znakovi tromboembolijske plućne hipertenzije su nespecifični i odsutni u ranim fazama bolesti, a zatajenje desnog srca se javlja u kasnijim fazama bolesti te je definirano srednjim tlakom u plućnoj arteriji većim od 25 mmHg i okluzivnim tlakom plućne arterije ≤ 15 mmHg. Očekivano trajanje života bolesnika s plućnom hipertenzijom skraćuje se, a bolesnici često umiru iznenadnom srčanom smrću (8, 42).

1.2. Humana biometeorologija i bioritmologija

Meteorologija proučava sastav i strukturu atmosfere, njezino fizičko stanje, postanak, značenje i razvoj fizičkih meteoroloških pojava koje se javljaju u atmosferi i na Zemljinoj površini. Vrijeme je trenutačno stanje atmosfere nad nekim područjem, to jest skup svih meteoroloških elemenata i pojava u nekom trenutku. U osnovne meteorološke elemente ubrajaju se: temperatura zraka i gornjih slojeva Zemlje, atmosferski tlak, vjetar, gustoća i vlažnost zraka, isparavanje, oblaci i oborine, optičke i električne pojave u atmosferi, vidljivost i dr. (43, 44).

Klima je prosječno stanje vremena na nekom području u određenom razdoblju, uzimajući u obzir prosječna i ekstremna odstupanja (43, 44). Klima se stalno mijenja zbog utjecaja prirodnih (sunčeva i vulkanska aktivnost, astronomski parametri) te antropogenih klimatoloških faktora. Karakteristike klime su statistički pokazatelji iz višegodišnjih nizova meteoroloških parametara

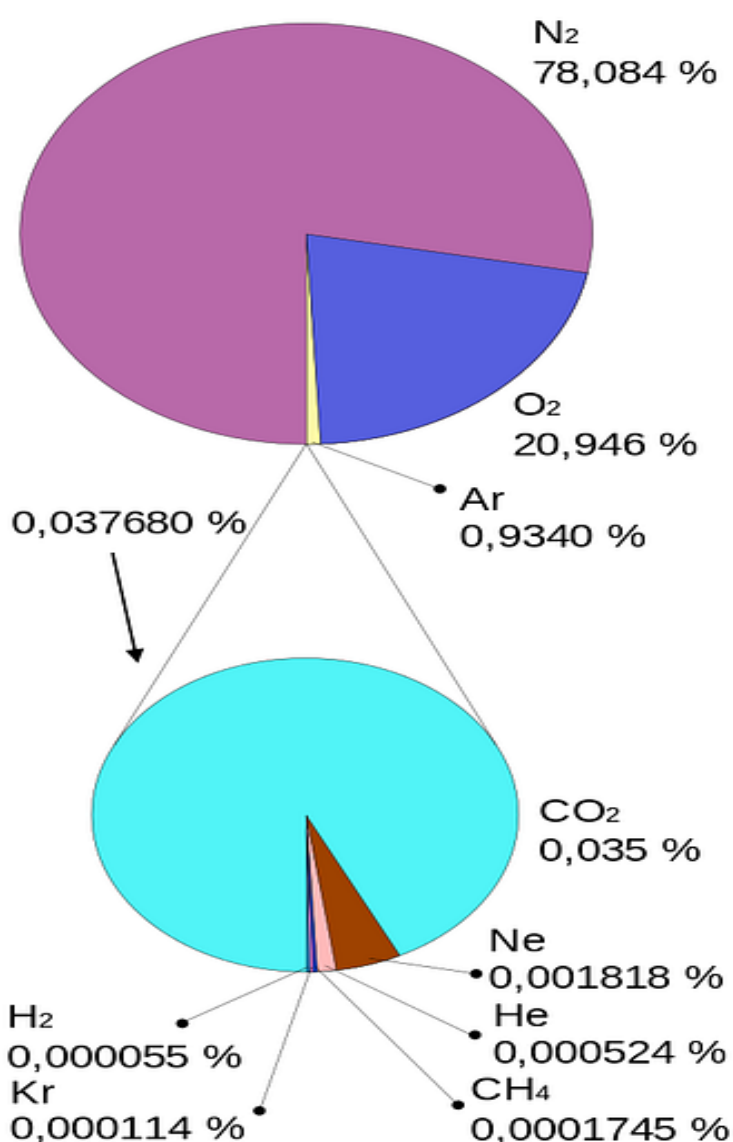
(godišnje, sezonske, mjesečne, dnevne vrijednosti). Postoji više klasifikacija klime, od kojih je najpoznatija po W. Köppenu koja se temelji na režimu temperature zraka i oborina, a postoji pet tipova glavnih klimatskih zona: A tropska klima (srednja temperatura svih mjeseci $\geq 18^{\circ}\text{C}$), B suha klima (definira se kombinacijom temperature i oborina), C umjereno topla kišna klima (srednja temperatura najhladnijeg mjeseca $< -3^{\circ}\text{C}$, barem jedan od mjeseci ima srednju temperaturu $> 10^{\circ}\text{C}$), D snježno-šumska (borealna) klima (srednja temperatura najhladnijeg mjeseca $< -3^{\circ}\text{C}$, srednja temperatura najtoplijeg mjeseca $> 10^{\circ}\text{C}$), E polarna (snježna) klima (srednja temperatura najtoplijeg mjeseca $\leq 10^{\circ}\text{C}$). Tipovi A, B, C, D se razvrstavaju na podskupine f, s i w na temelju pojave sušnog razdoblja i količine oborina (44, 45).

Biometeorologija je grana meteorologije koja proučava djelovanje vremena na ljude, životinje i biljke. Humana biometeorologija (u nekim izvorima medicinska meteorologija) se bavi atmosferskim utjecajem na ljude (46). Kronobiologija ili bioritmologija je novija disciplina u znanosti koja se bavi biološkim ritmovima, tj. periodičkim kvantitativnim ili kvalitativnim promjenama u živom organizmu koje su vezane uz pojavljivanja određenih tvari u krvi (hormona, neurotransmitera, raznih bioregulatora). Sve u prirodi događa se u ritmovima, pravilnim i nepravilnim ciklusima (dan – noć, godišnja doba, vedro – oblačno, Mjesečeve mijene, plima – oseka, pojava vjetrova, oscilacije svjetlosti, zvuka, temperature, atmosferskog tlaka, vlažnosti zraka, promjene elektromagnetskog polja), a živa bića, zahvaljujući svom biološkom satu, povezuju svoje dnevno ponašanje s ritmovima našeg planeta prilagođavajući se okolnostima. Brojne studije su istraživale kronobiološke aspekte ljudskog morbiditeta i mortaliteta i pokušale odgovoriti na pitanje: „Mogu li vremenski uvjeti biti faktor koji će odrediti trenutak nastanka bolesti u osjetljivog pojedinca?“ Sezonski ritam pojavljivanja je zabilježen za kardiovaskularne bolesti (47), kao što su infarkt miokarda (48, 49), iznenadna srčana smrt (50, 51), disekcija aorte (24) i moždani udar (52).

1.2.1. Sastav atmosferskog zraka

Atmosferski zrak je fizička smjesa nekoliko stalnih plinova, kemijskih spojeva i različitih plinovitih, tekućih i čvrstih dodataka (53). Atmosfera štiti život na Zemlji apsorbirajući ultraljubičasto Sunčevo zračenje i smanjujući temperaturne ekstreme između dana i noći. Dio atmosfere na malim visinama koji se udiše naziva se zrakom. Tvari u atmosferu dolaze

ljudskim, biološkim ili geogenim djelovanjem (53). Raspodjela tih tvari u atmosferi ovisi o meteorološkim pojavama. Osnovni plinovi su dušik i kisik, volumni udjeli količine ostalih plinova u suhom zraku su prikazani na Slici 7. Osim navedenog, niži slojevi atmosfere (troposfera) sadrže vodenu paru te mikroskopski sitne čvrste i tekuće čestice nošene zračnim strujama (prirodni aerosol). Prirodni aerosol dolazi u zrak iz svemira kao ostatak meteorita ili je dignut s površine Zemlje (prašina, sol, pelud, spore, bakterije, morske kapljice, kristalići leda, itd.). Ljudskom djelatnošću mogu u atmosferu ući aerosoli (čvrste i tekuće čestice) i molekule plinova koje zbog svojih značajki ili koncentracija mogu biti štetne za život i zdravlje ljudi i/ili životinja te ih se naziva onečišćujućim tvarima, zagađivačima ili polutantima (53).

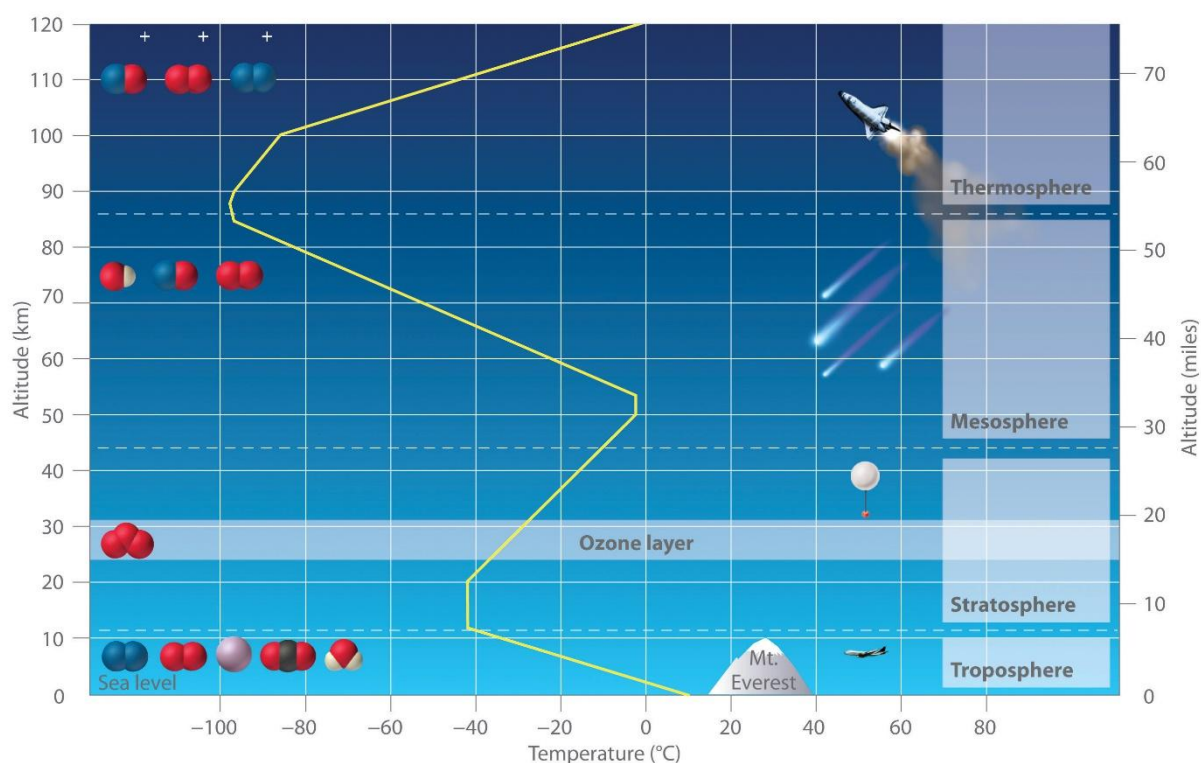


Slika 7. Sastav atmosfere (169)

1.2.2. Podjela atmosfere

S obzirom na kemijski sastav atmosfera se dijeli na homosferu i heterosferu. Homosfera se nalazi u donjim dijelovima, do visine 80 kilometara iznad razine mora, ima stalan sastav plinova (kisika, dušika, arsena, helija, kreona). Heterosfera je viši sloj atmosfere i tu dolazi do promjena volumnih udjela plinova zbog apsorpcije UV zračenja (53).

S obzirom na promjenu temperature prema visini, atmosfera ima 4 sloja: troposfera (do 11 km), stratosfera (11 – 40 km), mezosfera (40 – 80 km), termosfera (80 – 800 km) i egzosfera (granica nije određena) (Slika 8) (53). Temperatura u troposferi pada s visinom, u stratosferi se ne mijenja, a u mezosferi povećava s visinom (Slika 8).



Slika 8. Slojevi atmosfere (170)

Za život na Zemlji najbitnije su promjene u troposferi i stratosferi. Troposfera (grč. *tropos* = promjena) je sloj koji leži uz Zemljinu površinu, prostire se do 11 km nadmorske visine, a temperatura se u njoj smanjuje s visinom. U njoj se nalazi sva vodena para i tu nastaju oblaci koji daju oborine. Sve vremenske pojave koje se opažaju su zapravo događaji u troposferi.

Stratosfera je proteže 11 – 50 kilometara nadmorske visine. U donjem dijelu temperatura je konstantna dok se u gornjem dijelu nalazi ozonosfera (sadrži oko 90 % ukupnog ozona) koja apsorbira ultraljubičasto Sunčevo zračenje pa u tom sloju temperatura raste s visinom.

Mezosfera se prostire 50 – 85 km nadmorske visine, a u ovom sloju s porastom visine temperatura opada. Iza mezofere se prostire termosfera u kojoj temperatura naglo raste s porastom visine zbog apsorpcije Sunčevog zračenja. Egzosfera se nalazi iznad 500 km, a temperatura u ovom sloju može doseći 4000 °C (53).

1.2.3. Onečišćujuće tvari u zraku

Prema Zakonu o zaštiti zraka (NN 61/17), onečišćenje zraka obuhvaća prisutnost u zraku jedne ili više tvari kao što su aerosoli (prašine, dimovi, magle), plinovi i pare takvih značajki i u takvim koncentracijama da mogu biti štetni za život i zdravlje ljudi i/ili životinja, odnosno da mogu negativno utjecati na biljni svijet, na osjećaj udobnosti čovjeka te da mogu oštetiti predmete koji mu služe. Onečišćujuće tvari (polutanti) mogu biti u obliku plina, lebdećih čestica, metala i metaloida, organskih tvari, radioaktivnih tvari te otpadne topline. Četiri vrste procesa utječu na pojavu onečišćujućih tvari u atmosferi: emisija, kemijske reakcije, transporti i depozicija (53). Emisija označava direktno otpuštanje kemijskih tvari u atmosferu pa se takve polutante naziva primarnima. Sekundarni polutanti su oni koji nastaju kemijskim procesima u atmosferi (sekundarne onečišćujuće tvari), npr. prizemni ozon i različiti aerosoli. Neki od primarnih polutanata su lebdeće čestice (PM od eng. Particulate Matter), spojevi ugljika (CO, CO₂, CH₄), hlapljivi organski spojevi, (VOC od eng. Volatile Organic Compounds), oksidi dušika, oksidi sumpora i halogeni spojevi. Neki od sekundarnih polutanata su sumporna i dušična kiselina, ozon, anorganski i organski aerosoli. Prijenos polutanata s mjesta emisije se odvija putem vjetra i oborina dok se procesom depozicije onečišćujuće tvari iz atmosfere vraćaju na površinu Zemlje (suha depozicija) ili u obliku kiše, snijega, magle (mokra depozicija) (53).

Izvori onečišćenja se dijele na prirodne i umjetne (53). Prirodni izvori onečišćenja zraka su prašina (pustinjska) nošena vjetrom, aeroalergeni, čestice morske soli, dim, leteći pepeo, plinovi šumskih požara, plinovi iz močvara, mikroorganizmi (bakterije i virusi), magla, vulkanski pepeo i plinovi, prirodna radioaktivnost, meteorska prašina i prirodna isparavanja. Umjetni izvori onečišćenja zraka su grupa koja obuhvaća onečišćenje uzrokovano aktivnostima i

procesima kojima upravlja čovjek pa se razlikuju onečišćenja uzrokovana proizvodnjom toplinske i/ili električne energije (elektrane i toplane), radom industrijskih postrojenja (npr. metalurgija, kemijska industrija) i poljoprivredom (kopanje, zaprašivanje, spaljivanje i dr.), transportnim sredstvima, spaljivanjem različitih vrsta otpada (posljedica nepotpunog sagorijevanja je nastanak dima, a sumporni spojevi sadržani u najvećem dijelu goriva izgaraju u okside sumpora) te onečišćenja uzrokovana svim ostalim djelatnostima koje nisu obuhvaćene u gornje četiri skupine, kao npr. procesi kemijskog čišćenja, tiskanja, bojanja, rušenja objekata, zaprašivanja insekata, itd.

Sukladno čl. 9. Zakona o zaštiti zraka (NN 61/17) izvori onečišćenja zraka se dijele na nepokretne i pokretne emisijske izvore. Nepokretni izvori se dijele na:

- točkaste: kod kojih se onečišćujuće tvari ispuštaju u zrak kroz za to oblikovane ispuste (postrojenja, tehnološki procesi, industrijski pogoni, uređaji, građevine i sl.),
- difuzne: kod kojih se onečišćujuće tvari unose u zrak bez određenog ispusta/dimnjaka (uređaji, površine i druga mjesta).

Pokretni izvori su prijevozna sredstva koja ispuštaju onečišćujuće tvari u zrak: motorna vozila, lokomotive, plovni objekti, zrakoplovi.

Unutar administrativnih granica Grada Zagreba najveći nepokretni izvori su pogoni Elektranatoplana (EL-TO) i Termoelektranatoplana Zagreb (TE-TO) koji služe za proizvodnju električne energije i grijanje. Nepokretni izvori onečišćenja zraka na području Grada Zagreba s registriranim utjecajem na kvalitetu zraka u razmatranom razdoblju 2008. – 2014. odnose se na sljedeće grane gospodarstva (54):

- proizvodnja električne energije i topline (HEP Proizvodnja d.o.o., TE-TO Zagreb i EL-TO Zagreb),
- prerađivačka industrija: proizvodnja kemikalija i kemijskih proizvoda (Organska petrokemija, Labud d.o.o., Scott Bader d.o.o., Plastform d.o.o., TOZ Penkala, UTP d.o.o., Kemika d.d., INA Maziva d.o.o., Dioki d.d. u stečaju),
- proizvodnja hrane i pića (Mlinar d.d. Križevci, Badel 1862 d.d., Zvijezda d.d., Kraš d.d., Zagrebačke pekare Klara d.d., Coca-Cola HBC Hrvatska d.o.o., Zagrebačka pivovara d.d.,

Pan-Pek d.o.o., Mesnice Fiolić d.o.o., Dukat d.d., Živa voda d.o.o., Ledo d.d.), prerada čaja i kave (Franck d.d., Anamarija Company d.o.o.),

- toplinska prerada nusproizvoda životinjskog podrijetla i fizikalna obrada otpadnog jestivog ulja (Agroproteinka d.d.),

- industrija celuloze i papira (PAN papirna industrija - tvornica papira Zagreb d.o.o.),

- proizvodnja asfalta (TEH-gradnja d.o.o.),

- tiskarska industrija (Narodne novine d.d., Tisak d.d. - Agrokori, Alfa d.o.o.)

- proizvodnja farmaceutskih proizvoda (Pliva Hrvatska d.o.o., Neva d.o.o., Medika d.d., Imunološki zavod d.d., Gradska ljekarna Zagreb),

- kremiranje (Zagrebački holding d.o.o. - Gradska groblja),

- distribucija fosilnih goriva (Gradska plinara Zagreb d.o.o., Proplin d.o.o. - PJ Zagreb, Plinacro d.o.o., INA d.d. Zagreb).

Od difuznih nepokretnih izvora u Gradu Zagrebu su prisutne benzinske pumpe, Centralni uređaj za pročišćavanje otpadnih voda Zagreba (CUPOVZ), odlagalište otpada Prudinec u Jakuševcu i slični. Najznačajnije emisije onečišćujućih tvari u zrak iz ovih izvora su reducirani sumporni spojevi: sumporovodik (H_2S) i merkaptani ($R-SH$) (54).

Danas se za procjenjivanje kvalitete zraka u naseljenim zonama provodi mjerenje sljedećih onečišćujućih tvari: sumporov (IV) oksid (SO_2), dušikov (IV) oksid (NO_2) i dušikovi oksidi (NO_x), lebdeće čestice (PM_{10} , $PM_{2.5}$), olovo (Pb), benzen (C_6H_6), ugljikov (II) oksid (CO), prizemni ozon (O_3), arsen (As), kadmij (Cd), živa (Hg), nikal (Ni) i benzo(a)piren ($C_{20}H_{12}$).

Prema Zakonu o zaštiti zraka (NN 130/11, 47/14) definirane su dvije kategorije kvalitete zraka:

- I. kategorija kvalitete zraka: čist ili neznatno onečišćen zrak – nisu prekoračene granične vrijednosti (GV) kakvoće zraka niti za jednu onečišćujuću tvar,

- II. kategorija: umjereno onečišćen zrak – prekoračene su granične vrijednosti (GV) za jednu ili više onečišćujućih tvari, a nisu prekoračene tolerantne vrijednosti (TV) za jednu ili više vrijednosti,

- III. kategorija: prekomjerno onečišćen zrak – prekoračene su tolerantne vrijednosti (TV) za jednu ili više onečišćujućih tvari.

Granična vrijednost (GV) označava razinu onečišćenosti koju treba postići u zadanom razdoblju ispod koje, na temelju znanstvenih spoznaja, ne postoji ili je najmanji mogući rizik od štetnih učinaka na ljudsko zdravlje i/ili okoliš u cjelini i jednom kad je postignuta, ne smije se prekoračiti. Ciljna vrijednost (CV) označava onu razinu onečišćenja koja je određena s ciljem izbjegavanja, sprječavanja ili umanjivanja štetnih učinaka na ljudsko zdravlje i/ili okoliš u cjelini koju treba, ako je to moguće, dostići u zadanom razdoblju.

Tablica 6. Granične vrijednosti za onečišćujuće tvari preporučene prema Uredbi o razinama onečišćujućih tvari u zraku (171)

Onečišćujuća tvar	Vrijeme usrednjavanja	Granična vrijednost (GV)	Učestalost dozvoljenih prekoračenja
Ozon* (O ₃)	Max dnevna osmosatna vrijednost	120 µg/m ³	CV ne smije biti prekoračena više od 25 dana u kalendarskoj godini usrednjeno na tri godine
Sumporov dioksid (SO ₂)	1 sat	350 µg/m ³	GV ne smije biti prekoračena više od 24 puta tijekom kalendarske godine
	24 sata	125 µg/m ³	GV ne smije biti prekoračena više od 3 puta tijekom kalendarske godine
Dušikov dioksid (NO ₂)	1 sat	200 µg/m ³	GV ne smije biti prekoračena više od 18 puta tijekom kalendarske godine
	kalendarska godina	40 µg/m ³	/
Ugljikov monoksid (CO)	max dnevna osmosatna vrijednost	10 µg/m ³	/
PM₁₀	24 sata	50 µg/m ³	GV ne smije biti prekoračena više od 35 puta tijekom kalendarske godine
	kalendarska godina	40 µg/m ³	/

* Vrijednosti ozona su prikazane kao ciljna vrijednost.

1.2.3.1. Ozon

Ozon je troatomni, nestabilan plin karakteristična mirisa. Otprilike 90 % molekula ozona je smješteno u stratosferi te nas štiti od UV zračenja valnih duljina 210 – 290 nm. Glavna kemijska reakcija u stratosferi je ozonski ili Chapmanov ciklus (55). U tom ciklusu molekula kisika apsorbira ultraljubičasto zračenje, pri čemu dolazi do fotolize i nastajanja atoma kisika (reakcija označena s [1]) koji se spaja s molekulom kisika pri čemu nastaje molekula ozona [2]. M označava bilo koju molekulu u zraku (N_2 ili O_2) koja apsorbira višak energije i stabilizira reakciju. Molekula ozona apsorbira UV zračenje te se raspada na atom kisika [3] koji može reagirati s molekulom ozona te dolazi do raspadanja ozona [4].

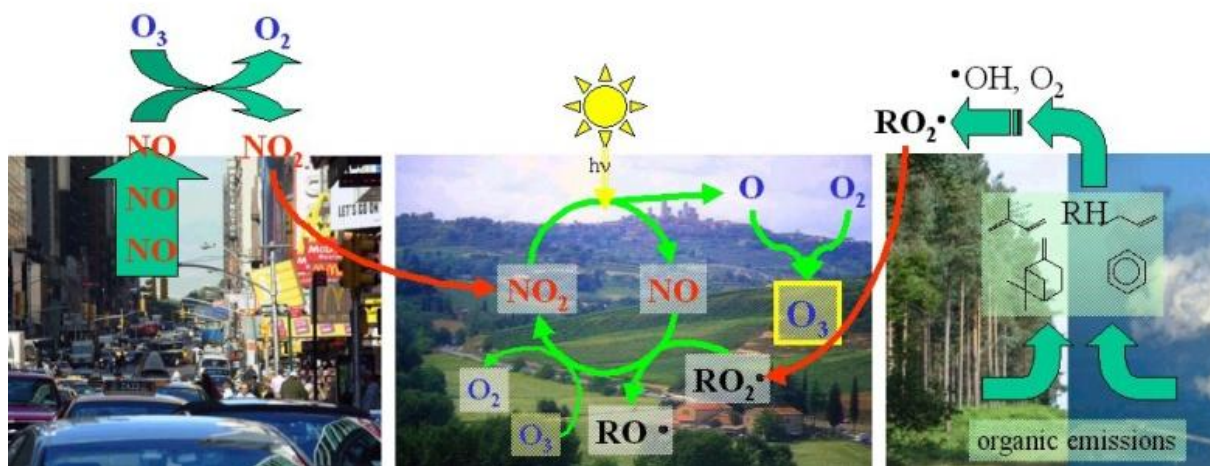


Ozon u stratosferi reagira s dušikovim (II) oksidom [5], pri čemu nastaje dušikov (IV) oksid. Oksidacija dušikovog oksida u dušikov dioksid provodi se i s drugim molekulama (hidroksilnim radikalom, nizom reaktivnih molekula poput ugljikovodika ili ugljikovog monoksida). Ukoliko se ravnoteža bitno pomiče u smjeru navedene oksidacije, može doći do stvaranja sve većeg udjela ozona što može predstavljati štetu za okoliš. Tijekom dana postoji dinamički odnos između NO , NO_2 i ozona koji ovisi o količini sunčeve svjetlosti. Na kraju dana NO_2 oksidira u nitratnu kiselinu, koja utječe na zakiseljavanje atmosfere i u slučaju kiše uzrokuje zakiseljavanje tla. Povećana koncentracija klorofluorovodika („freona“) u atmosferi je dovela do razaranja stratosferskog ozona.



Otprilike 10 % ozona se nalazi u troposferi, naziva se prizemnim ozonom i smatra se sekundarnom onečišćujućom tvari jer se ozon u troposferi ponaša kao staklenički plin.

Prekursori prizemnog ozona su NO_x i hlapljivi organski spojevi (VOC, eng. Volatile organic compounds) koji nastaju u procesima sagorijevanja fosilnih goriva, a mogu biti i prirodnog podrijetla (55, 56) (Slika 9).

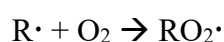
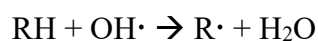


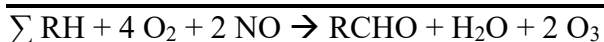
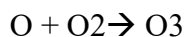
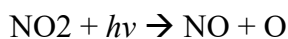
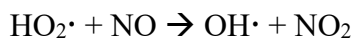
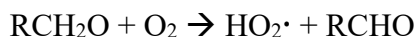
Slika 9. Kemija troposferskog ozona

Dio UV zračenja koji se ne otkloni u stratosferi prodire u troposferu gdje uzrokuje fotokemijsku reakciju razgradnje dušikovog (IV) oksida i oslobađanja kisika [1] koji se zatim veže s molekulom kisika iz zraka i tvori ozon [2]. Ozon reagira s dušikvim (II) oksidom te nastaje molekula kisika [3] (56).



Oksidacija dušikovog oksida u dušikov dioksid se može provoditi i s drugim molekulama pa tako u prisutnosti drugih onečišćujućih tvari zraka, poput hlapljivih organskih spojeva (RH) ili ugljikovog monoksida, dolazi do reakcije s hidroksilnim radikalom i pomicanja ravnoteže u smjeru nastanka dušikovog dioksida. Hidroksilni radikal nastaje reakcijom ekscitiranog atoma kisika s vodenom parom (56). Sve navedeno rezultira stvaranjem većih količina prizemnog ozona. Reakcije prikazuje opisane procese u troposferi:



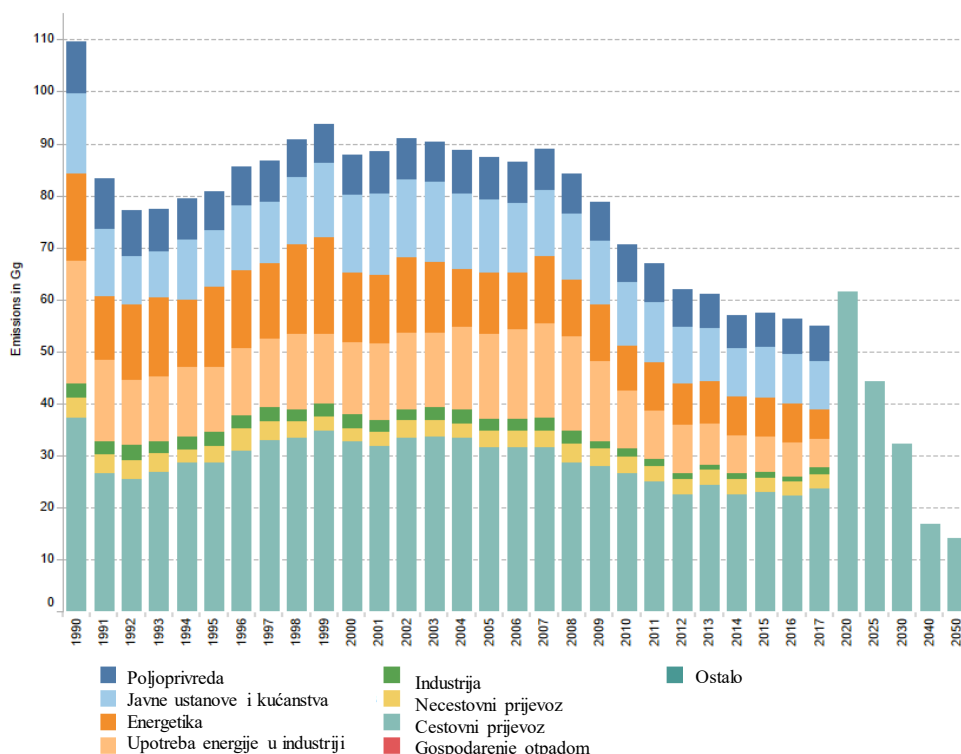


Rezultat navedenih fotokemijskih procesa je nastanak dviju molekula ozona po molekuli ugljikovodika i karbonilnog spoja. Meteorološki uvjeti koji favoriziraju visoku koncentraciju ozona uključuju visoke temperature zraka, niske količine vlage, veći udio sati sunčeve svjetlosti, visoko zračenje i manju brzinu vjetra. U područjima gdje su niske vrijednosti NO_x koncentracija ozona se povećava pri višim koncentracijama NO_x. U područjima s visokim koncentracijama NO_x, a to su prometna urbana ili industrijska područja, koncentracija ozona se smanjuje s povećanjem koncentracije NO_x, a povećava se s povećanjem koncentracije hlapljivih organskih spojeva (56).

Zaključno, prizemni ozon je sekundarna onečišćujuća tvar koja nastaje fotokemijskim reakcijama u atmosferi te njegovo stvaranje, osim o prekursorima (NO_x, NMHOS), ovisi i o meteorološkim uvjetima. Složeni međusobni odnosi prekursora utječu i na stopu stvaranja i razgradnje prizemnog ozona, stoga emisija prekursora ozona u gradovima, a posebice gradskim središtima, rezultira povišenim razinama prizemnog ozona na rubovima grada i ruralnom području koje ga okružuje (57). U Gradu Zagrebu koncentracije prizemnog ozona imaju sezonsku varijabilnost jer njihovo stvaranje ovisi o sunčevom zračenju pa su najviše koncentracije zabilježene u toplijem dijelu godine kada su duža razdoblja stagnacije vrućine i vlage (57). Istraživanja su pokazala da na pojavu epizoda povišenih koncentracija prizemnog ozona na području Republike Hrvatske, pa tako i Grada Zagreba, veći utjecaj ima prekogranični transport od lokalne emisije prekursora ozona (58). Prosječne i maksimalne koncentracije prizemnog ozona na području Republike Hrvatske u dužem vremenskom razdoblju (od 2000. do 2018. godine) pokazuju trend smanjenja (57). Smanjenje onečišćenja zraka prizemnim ozonom ovisi o provedbi međunarodnih sporazuma kojima se ograničavaju emisije prekursora ozona.

1.2.3.2. Dušikovi oksidi

Izgaranjem goriva koja sadrže dušik pri visokim temperaturama (industrijski procesi, automobilske motori) nastaje elementarni dušik koji se pretvara u dušikov oksid (NO) koji može oksidirati u dušikov dioksid (NO₂), a svi ti spojevi označavaju se NO_x. Prirodni izvor dušikovih oksida su elektromagnetski izboji (munje, kozmičke zrake). NO_x su otrovni i nadražuju ljudske dišne organe, a najveći utjecaj na zdravlje ima dušikov (IV) oksid. Dušikovi oksidi su vrlo važna skupina onečišćujućih tvari u atmosferi, a uzrokuju stvaranje kiselih kiša i fotokemijskoga smoga te sudjeluju u stvaranju i razgradnji ozona.

NO_x izvori

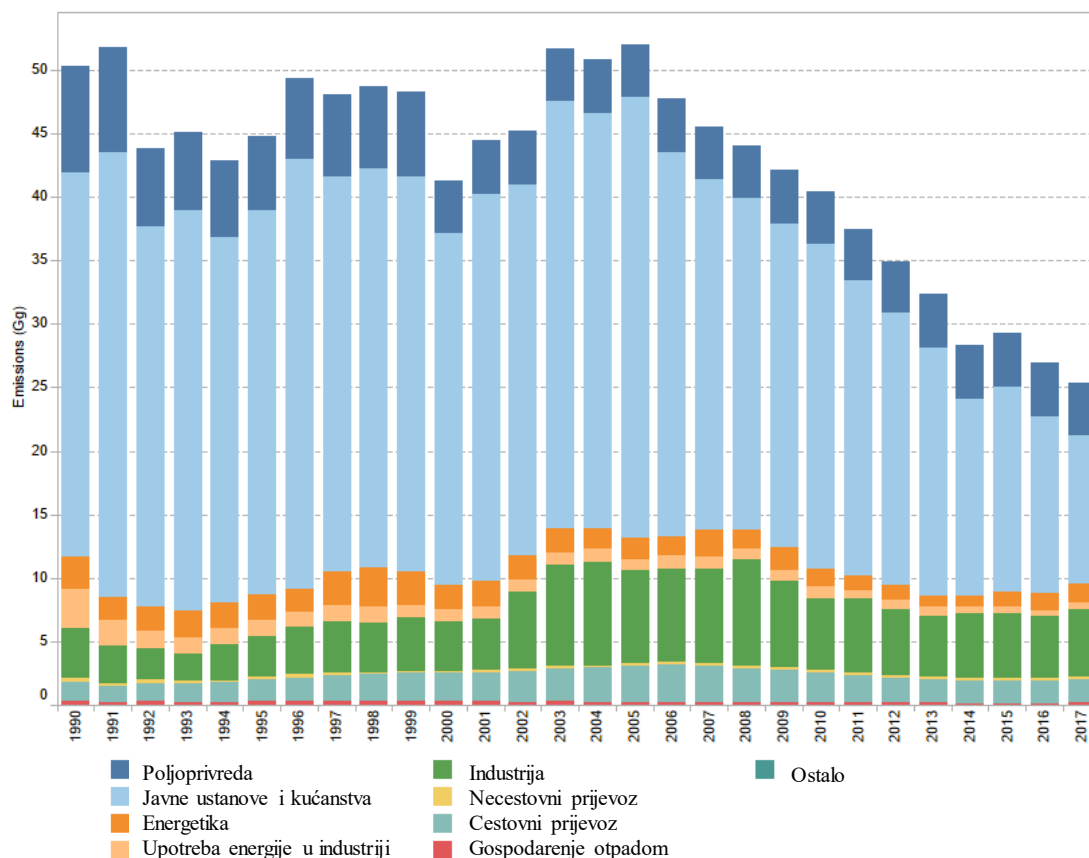
Slika 10. Udio pojedinih antropogenih izvora NO₂ u Republici Hrvatskoj u periodu od 1990. do 2017. godine (172)

Prema podacima Europske agencije za okoliš (EEA, od eng. European Environment Agency) (Slika 10) postignuto je smanjenje emisije NO_x u razdoblju od 1990. do 2017. u Hrvatskoj za 49,95 % i to na račun smanjenja emisije u cestovnom prometu, prvenstveno uslijed primjena katalizatora u automobilima s benzinskim motorima. Cestovni promet ima najveći udio u

emisiji NO_x (42,8 %), a slijedi ga emisija iz javnih ustanova i kućanstava (16,9 %) i proizvodnje i distribucije energije (10,2 %). Najviše koncentracije NO₂ izmjerene u Gradu Zagrebu su bile uz velike prometnice te je promet uz velika energetska ložišta (Elektrana-toplana (EL-TO) Zagreb i Termoelektrana-toplana (TE-TO) Zagreb operatera HEP-Proizvodnja d.o.o.) identificiran kao glavni izvor onečišćenja. Kućanstva pridonose onečišćenju s NO₂ korištenjem plinskih ložišta (57).

1.2.3.3. Lebdeće čestice

Lebdeće čestice su poznate pod oznakom PM (od eng. Particulate Matter). To su tvari koje su u krutom ili tekućem stanju raspršene u zraku tvoreći prašinu ili dim. Uglavnom su sastavljene od sulfata, nitrata, elementarnog ugljika i raznih metala (53). Dije se prema aerodinamičkom promjeru čestice promjera 10 µm (PM₁₀) i 2,5 µm (PM_{2.5}). U Europi PM_{2.5} čini oko 50 – 70 % lebdećih čestica (59). Najčešće nastaju izgaranjem dizelskih goriva, grijanjem stambenih zgrada i u industriji (primarne lebdeće čestice), a sekundarno nastaju u atmosferi iz prekursora kao što je sumporov dioksid, dušikovi oksidi, amonijak i hlapljivi organski spojevi. Za zdravlje ljudi su opasnije čestice promjera manjeg od 2,5 µm. Imaju sposobnost raspršenja svjetlosti čime mijenjaju smjer zraka bez apsorpcije zračenja što za posljedicu ima ograničavanje vidljivosti u atmosferi. Pri velikoj relativnoj vlažnosti zraka aerosoli apsorbiraju vodu čime raste njihov volumen i nastaje zamagljenost zraka (aerosolni sustavi: prašina, magla, dim, smog, čađa, izmaglica i sl.). Lebdeće se čestice iz atmosfere mogu ukloniti depozicijom na Zemljinu površinu (suha depozicija) ili pripajanjem kapljica koje stvaraju oblaci (mokra depozicija). Njihov vijek trajanja je kratak – od nekoliko dana do nekoliko tjedana.

PM₁₀ izvori

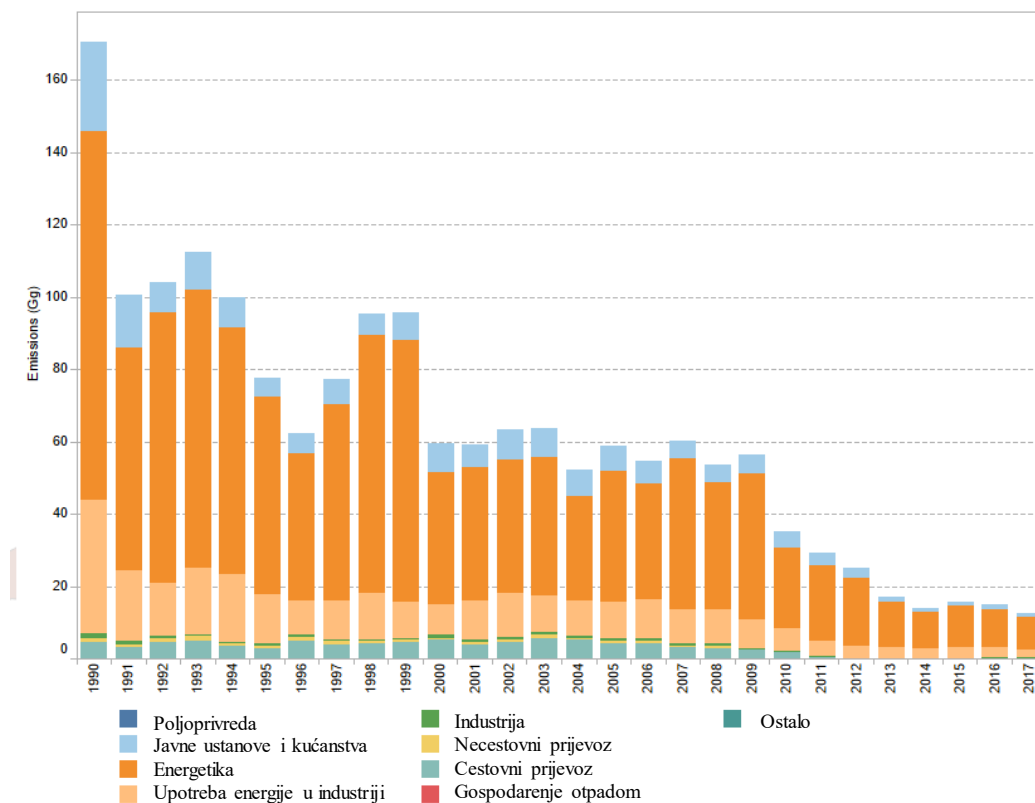
Slika 11. Udio pojedinih antropogenih izvora PM₁₀ u Republici Hrvatskoj u periodu od 1990. do 2017. godine (173)

Prema rezultatima Europske agencije za okoliš (EEA, od eng. European Environment Agency), u Republici Hrvatskoj je došlo do značajnog napretka u pogledu smanjenja emisije lebdećih čestica, posebice između 2006. i 2017. godine. U razdoblju od 1990. do 2017. godine izravna emisija lebdećih čestica PM₁₀ u Republici Hrvatskoj se smanjila za 49,5 %. Glavni izvor emisije su javne ustanove i kućanstva (46,3 %), industrijski procesi (20,8 %) te poljoprivreda (16,3 %). U Gradu Zagrebu emisija lebdećih PM₁₀ čestica dolazi iz elektrane-toplane (EL-TO) smještene u Zagorskoj ulici te iz prometa. Dodatni izvor su i kućanstva koja koriste drvo za grijanje. Od vremenskih prilika najveći utjecaj u Gradu Zagrebu ima temperaturna inverzija, tj. porast temperature s visinom koji nastaje pri prodoru hladnog (gušćeg) zraka ispod sloja toplog (rjeđeg) zraka. Tako je onemogućeno dizanje zraka uvis pa je onečišćenje zadržano na razini

zemlje (57). Dodatni faktori koji povećavaju koncentraciju čestica u prizemnom sloju atmosfere su slabi vjetar i tišina u uvjetima stabilnog plitkog sloja atmosfere. Izuzev lokalnih izvora emisije, na koncentraciju lebdećih čestica PM_{10} utječe i prekogranični transport (57).

1.2.3.4. Spojevi sumpora

Od sumporovih spojeva u atmosferi se obično nalaze sumporovodik (H_2S), dimetil sulfid (CH_3SCH_3), ugljikov disulfid (CS_2), karbonilni sulfid (OCS), sumporov trioksid (SO_3) i sumporov dioksid (SO_2) (54). Sumporovi oksidi, koji se često označavaju SO_x , a uključuju sumporov dioksid i sumporov trioksid, najčešće su antropogenog podrijetla (procesi spaljivanja fosilnih goriva u svrhu dobivanja električne i toplinske energije) (Slika 12.) (53). Manji dio emisije dolazi iz prirodnih izvora kao što su ocean, anaerobna razgradnja biljnih i životinjskih ostataka, vulkanske erupcije. U atmosferi SO_2 reagira s vodom tvoreći sumpornu kiselinu (53). Povišena koncentracija sumporne kiseline u troposferi rezultira pojavom kiselih kiša, a SO_x spojevi su uz ozon i Nox česta sastavnica smoga (53).

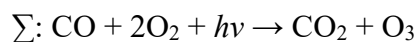
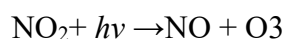
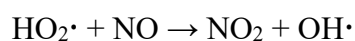
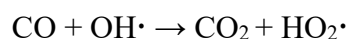
SO_x izvori

Slika 12. Udio pojedinih antropogenih izvora SO₂ u Hrvatskoj u periodu od 1990. do 2017. godine (173)

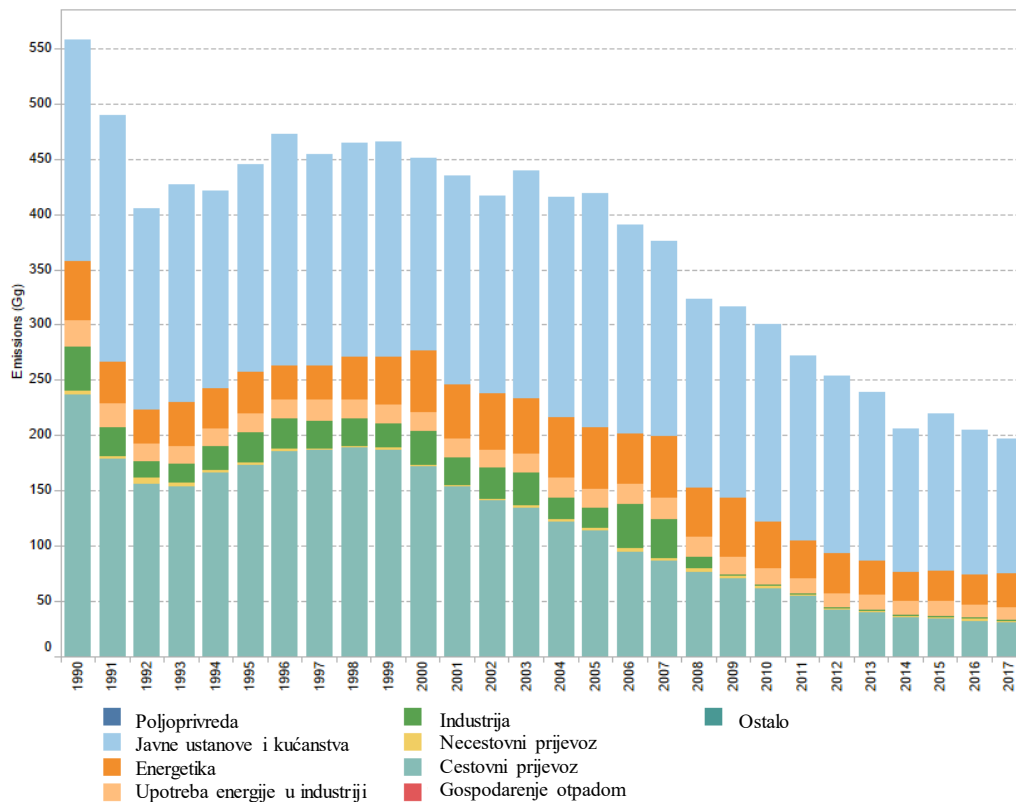
Iz slike je vidljivo kako je emisija sumporovih oksida (SO_x) smanjena u periodu od 1990. do 2017. godine u Republici Hrvatskoj za 92,62 %. Smanjenje je postignuto supstitucijom fosilnih goriva (ugljen i nafta) prirodnim plinom. Najznačajnija djelatnost u pogledu emisije ovih plinova je proizvodnja i distribucija energije, nakon čega slijedi upotreba energije u industriji. U Gradu Zagrebu dominantan izvor oksida sumpora su Elektrana-toplana (EL-TO) Zagreb i Termoelektrana-toplana (TE-TO) Zagreb operatera HEP-Proizvodnja d.o.o. Niska razina onečišćenja zraka SO₂ rezultat je kontinuiranog širenja plinske mreže i centraliziranog sustava radi njihova korištenja u sektoru energetike (javne toplane, kućanstva i usluge) na području Grada Zagreba i uspješnog dugogodišnjeg provođenja politike smanjenja sadržaja sumpora u tekućim gorivima (57).

1.2.3.5. Ugljikovi spojevi

Među najznačajnijim spojevima ugljika u atmosferi su ugljikov monoksid, ugljikov dioksid i hlapljivi organski spojevi (VOC, od eng. Volatile Organic Compounds). Ugljikov monoksid je bezbojan plin, bez mirisa i okusa, koji ne iritira. Ugljikov monoksid se u atmosferi stvara oksidacijom metana uz hidroksilni radikal, a izravnom emisijom dospijeva u atmosferu putem tehnoloških procesa (industrija, procesi nepotpunog sagorijevanja nafte, plina, ugljena ili drva), gorenja biomase i oksidacije nemetanskih ugljikovodika (53). Isto kao i dušikovi oksidi, ima utjecaj na stvaranje ozona u troposferskom sloju, a maksimalni doprinos se pokazuje mehanizmom (55):



CO izvori



Slika 13. Udio pojedinih antropogenih izvora CO u Hrvatskoj u periodu od 1990. do 2017. godine (173)

Iz slike je vidljivo kako je u periodu 1990. – 2017. godine došlo do značajnog smanjenja emisije CO u Republici Hrvatskoj (64,7 %). Najvažniji izvor emisije su kućanstva i javne ustanove (61,5 %), a slijede ga proizvodnja i distribucija energije (15,6 %) i cestovni promet (15,6 %). U razvijenim zemljama najvažniji izvor ugljikovog monoksida je grijanje i kuhanje na fosilna goriva dok su nerazvijenim zemljama važniji izvor spaljivanje biomasa na otvorenom ložištu i duhanski dim (60).

U Gradu Zagrebu izvori emisije ugljikovog monoksida su Elektrana-toplana (EL-TO) Zagreb i Termoelektrana-toplana (TE-TO) Zagreb operatera HEP-Proizvodnja d.o.o., promet i mala ložišta, prvenstveno ona koja koriste ogrjevno drvo (57).

1.2.4. Meteorološki parametri

Meteorološki parametri kojima se procjenjuje vrijeme su: temperatura zraka, vlažnost zraka, atmosferski tlak, smjer i brzina vjetra, vrsta i količina oborina, evaporacija (isparavanje), insolacija i upadno sunčevo zračenje (43, 61). U atmosferskom zraku postoje neprestane promjene meteoroloških parametara, a pod utjecajem vjetra atmosferski zrak se giba. Meteorološki parametri određuju razmjer, mjesto i vrijeme zagađenja te zajedno s onečišćujućim tvarima u zraku utječu na kvalitetu zraka.

1.2.4.1. Temperatura zraka

Temperatura zraka je stupanj zagrijanosti zraka, tj. stupanj topline zraka. Sunce zrači ogromnu energiju koja se većinom pretvara u toplinu (43). Spektar Sunčeva zračenja podijeljen je u tri područja: ultraljubičasto područje valnih duljina $\lambda = 0,2 - 0,4 \mu\text{m}$, vidljivo područje valnih duljina $\lambda = 0,4 - 0,76 \mu\text{m}$ i infracrveno područje valnih duljina $\lambda = 0,8 - 4,0 \mu\text{m}$. Atmosfera je nepropusna za kratke valne duljine $\lambda < 0,3 \mu\text{m}$, ali je skoro potpuno propusna za valne duljine vidljivog područja, tj. za $0,3 < \lambda < 1,0 \mu\text{m}$. Od ukupnog zračenja koje dođe do Zemljine površine 51 % apsorbira Zemljina površina, 19 % apsorbiraju atmosferski plinovi i oblaci, 4 % se reflektira od površine Zemlje, a 26 % reflektiraju atmosferski plinovi, čestice i oblaci (62). Sunčevo zračenje koje dolazi do površine Zemlje određuje stupanj zagrijanosti atmosfere i razinu evaporacije te klimatske značajke.

Pojedini atmosferski plinovi (CO_2 , metan, dušikovi oksidi, prizemni ozon, vodena para, freoni) apsorbiraju dugovalno zračenje koje se emitira od Zemljine površine te zagrijavaju Zemljinu atmosferu. Naziva ih se stakleničkim plinovima i bez njih bi život na Zemlji bio nemoguć. U novije vrijeme zbog ljudskih djelatnosti povišena je koncentracija stakleničkih plinova koja je povezana s globalnim zatopljenjem (62). U veljači 2005. godine donesen je Protokol iz Kyota s ciljem smanjenja emisije stakleničkih plinova.

Temperatura zraka nekog područja ovisi o insolaciji, geografskoj širini, vrsti podloge, odnosu kopna i mora te nadmorskoj visini (44). Jedinice za mjerenje su Celzijusov stupanj ($^{\circ}\text{C}$), Kelvin (K) i Fahrenheitov (F) stupanj.

Temperatura zraka mjeri se termometrom i termografom (63). Termometar može biti običan (suhi) koji se koristi zajedno s mokrim za određivanje vlažnosti zraka te ekstremni termometar

(minimalni i maksimalni). Obični (suhi) termometar mjeri temperaturu zraka po Celzijusovoj skali, sadrži živu u cjevčici s vakuumom koja se vrlo brzo širi i prilagođava temperaturi. Minimalni termometar je ispunjen alkoholom i sadrži mali štapić koji alkohol vuče prema nižoj temperaturi dok ona pada. Kod porasta temperature alkohol prolazi pored štapića i on ostaje na minimalno dostignutoj vrijednosti. Maksimalni termometar mjeri temperaturu zraka između 21 h prethodnog i 21 h aktualnog dana dok ona raste, punjen je živom i radi na principu pucanja niti žive na pregibu iznad spremnika u trenutku kada ona počne opadati. Termograf konstantno mjeri temperaturu zraka u vremenu, izmjerene podatke bilježi na papir ili elektronički medij. Standardno, temperatura zraka se mjeri u termometrijskoj kućici (meteorološki zaklon) na 2 metra visine iznad tla, na mjestu koje je zaklonjeno od izravnog sunčevog ili bilo kojeg drugog toplinskog zračenja (npr. dugovalnog sa Zemljine površine) i vjetra. Minimalna temperatura zraka se mjeri na 2 metra visine i na 5 cm od tla jer je temperatura na 5 cm 2 – 3 °C niža od one na 2 metra te je bitna za procjenu pojave mraza.



Slika 14. Meteorološki stup na Zrinjevcu u Zagrebu (174)

Podaci se prikazuju kao srednja dnevna temperatura zraka, srednja mjesečna temperatura zraka, srednja godišnja temperatura, apsolutna mjesečna i godišnja maksimalna temperatura zraka,

srednja mjesečna i godišnja maksimalna temperatura zraka, broj toplih dana (maksimalna temperatura ≥ 25 °C), broj vrućih dana (maksimalna temperatura ≥ 30 °C), apsolutna mjesečna i godišnja minimalna temperatura zraka, srednja mjesečna i godišnja minimalna temperatura zraka te broj hladnih dana (minimalna temperatura 0 °C), broj studenih dana (dan u kojem maksimalna temperatura zraka ne prelazi 0 °C) (44).

Srednja dnevna temperatura zraka (T_{sredD}) se izračunava iz temperature izmjerene u 7 h, 14 h i 21 h prema formuli:

$$T_{\text{sredD}} = (T_7 + T_{14} + 2 \cdot T_{21}) / 4$$

Srednja dnevna temperatura (T_{sredD}) se može odrediti i iz dnevnog maksimuma i minimuma temperature zraka prema formuli:

$$T_{\text{sredD}} = (T_{\text{max}} + T_{\text{min}}) / 2$$

Iz srednjih dnevnih se izračunavaju srednje mjesečne (T_{sredM}) i godišnje temperature.

$$T_{\text{sredM}} = (T_{\text{sredD1}} + T_{\text{sredD2}} + \dots + T_{\text{sredD28}} + \dots + T_{\text{sredD31}}) / \text{Broj dana u mjesecu}$$

$$T_{\text{sredG}} = (T_{\text{sredM1}} + T_{\text{sredM2}} + \dots + T_{\text{sredM11}} + T_{\text{sredM12}}) / 12$$

1.2.4.2. Vlažnost zraka

Vlažnost zraka se može izraziti na više načina, najčešće kao relativna vlažnost i apsolutna vlažnost. Apsolutna vlažnost zraka označava količinu vodene pare u gramima koju sadrži 1 kilogram zraka (44, 64). Kod određene temperature zrak može sadržavati samo neku maksimalnu količinu vlage i u tom slučaju on je zasićen vlagom. Relativna vlažnost je odnos između trenutne količine vodene pare u zraku i maksimalne količine koju taj isti zrak može primiti, a da ne dođe do zasićenja. Jedinica kojom se izražava relativna vlažnost jest postotak (%). Relativna vlažnost se može promijeniti na dva načina, tj. promjenom količine vodene pare ili promjenom temperature zraka. Hladniji zrak pri manjim količinama vodene pare postiže dozu zasićenja u odnosu na topliji zrak pa pri nižim temperaturama manja količina vodene pare predstavlja veću relativnu vlažnost u odnosu na istu količinu vodene pare pri višim temperaturama.

Za istodobno određivanje temperature zraka i vlažnosti koristi se psihrometar (63). Relativna vlažnost se kao i temperatura zraka mjeri svaki sat. On se sastoji od običnog (suhog) termometra i mokroga, u kojemu se rezervoar sa živom moči vlažnom krpicom. Ako zrak nije zasićen vodenom parom, s krpice isparava voda i pritom se troši latentna toplina, a posljedica toga je snižavanje temperature mokrog termometra. Što je manje vlage u zraku, to je i isparavanje jače te je razlika mokrog i suhog termometra veća. Iz očitavanja ovih dvaju termometara, ulaskom u tablice ili računanjem formulama, dobivaju se sve gore navedene vlažnosti te temperatura rosišta. Valja napomenuti da se ukoliko je na krpici led, a ne voda, koriste preračunate tablice ili formule.

Osim psihrometra za određivanje vlažnosti mogu se koristiti i higrometri (63, 64). Oni izravno mjere relativnu vlažnost, a rade na principu upijanja vlage organskih tvari (ljudska ili konjska dlaka i slično) koje promjenom vlažnosti zraka ponešto mijenjaju duljinu. Higrograf je instrument koji bilježi relativnu vlažnost u vremenu i zapisuje je na papir ili elektronički medij. Podaci relativne vlažnosti se prikazuju kao dnevni hod relativne vlažnosti te mjesečne, sezonske i godišnje vrijednosti relativne vlažnosti (44).

1.2.4.3. Atmosferski tlak

Tlak zraka predstavlja pritisak čestica zraka na površinu Zemlje pod utjecajem gravitacijske sile. Gravitacijska sila najjače djeluje na čestice koje su bliže površini Zemlje pa će tlak zraka biti najveći na razini mora dok se brzo mijenja s porastom nadmorske visine. U slučaju viših vrijednosti tlaka zraka očekuje se lijepo i stabilno vrijeme dok je kod nižeg tlaka zraka vrijeme nestabilno i lošije.

Atmosferski tlak se mjeri jedanput dnevno. Jedinica za mjerenje tlaka je paskal, a uobičajeno je u meteorologiji koristiti 100 puta uvećanu jedinicu (hektopaskal – hPa). Hektopaskal odgovara milibaru ($1\text{hPa} = 1\text{mbar}$) (64). Ranije se koristila jedinica milimetri žive (mmHg). Očitavanje atmosferskog tlaka se obvezno svodi na morsku razinu (visinu od 0 metara) i temperaturu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomoću tablica i formula u svrhu usporedbi vrijednosti izmjerene na različitim postajama. Atmosferski tlak se mjeri vertikalno postavljenim živinim barometrom koji sadrži živu u vakuumskoj cijevi u kojoj se živa diže zavisno od tlaka zraka koji pritišće na drugi dio cijevi. Visina stupca žive određuje atmosferski tlak. Aneroidni barometar je drugi

instrument za mjerenje atmosferskog tlaka i radi na principu deformacije elastičnih metalnih kutija zbog promjene okolnog tlaka (63). Tlak prikazuje kazaljkom. Ovi barometri su temperaturno kompenzirani pa se izmjerena vrijednost ne svodi na 0 °C. Valja napomenuti da su manje precizni od živinih barometara. Barograf mjeri i bilježi vrijednost atmosferskog tlaka kroz vrijeme te prikazuje vrijednosti na papir ili pamti u elektroničkom obliku (63).

Podaci se prikazuju kao dnevne vrijednosti atmosferskog tlaka, mjesečne vrijednosti (zbroje se dnevne vrijednosti i podijele brojem dana u mjesecu) i godišnje vrijednosti (44).

Osim promjena tlaka zraka s visinom, postoje i promjene tlaka zraka s temperaturom i vlažnosti zraka. Pri višim temperaturama dolazi do smanjenja gustoće zraka i pada tlaka zraka dok pri nižim temperaturama raste gustoća zraka i tlak zraka (43). Navedeno je prikazano formulom:

$$\rho = \frac{p}{R_{\text{specific}} \cdot T}$$

ρ – gustoća zraka, p – apsolutni tlak, R_{specific} – specifična plinska konstanta za suhi zrak i T – apsolutna temperatura (K).

Povećanjem vodene pare u zraku ili vlažnosti zraka, smanjuje se gustoća zraka i dolazi do smanjenja tlaka zraka zato što je molekularna masa vode (18 g/mol) manja od molekularne mase zraka (oko 29 g/mol).

1.2.4.4. Vjetar

Vjetar je vektorska veličina te ima dvije komponente: smjer (strana horizonta odakle vjetar puše) i brzina vjetra koja je potpuno određena tek kad su poznate obje njegove komponente – smjer i brzina. Smjer se označava kardinalnim stranama svijeta ili po azimutu (u stupnjevima 0 do 360) dok se brzina mjeri u metrima u sekundi (m/s), kilometrima na sat (km/h), čvorovima (kn) ili nekom drugom dopuštenom jedinicom za brzinu (63). U pomanjkanju uređaja za mjerenje brzine, ona se procjenjuje Beaufortovom skalom (točnije, procjenjuje se jačina vjetra).

Smjer vjetra se određuje vjetruljom (vjetrokazom) (63). To je lagani pokazatelj u obliku strelice, montiran na vertikalnoj osovinu koja se slobodno zakreće oko svoje osi. Za usmjeravanje

strelice prema vjetru ona na stražnjoj strani ima vertikalnu ploču koja služi kao „kormilo“. Brzina vjetra se mjeri anemometrom (vjetromjerom). Mjeriti se može srednja brzina vjetra u nekom razdoblju (obično 2 ili 10 minuta) ili, pak, trenutna. Mjerenje se standardno vrši na visini 10 metara nad tlom. Anemograf mjeri brzinu vjetra u vremenu i zapisuje izmjerene podatke na papir ili ih čuva u elektroničkom obliku (63).

U unutrašnjosti Hrvatske u hladnom dijelu godine prevladavaju anticiklonalni tipovi vremena sa slabim strujanjem, malom turbulentnom razmjenom zraka i stabilnom stratifikacijom atmosfere, no prilikom naglog prodora hladnog zraka sa sjevera i sjeveroistoka zimi se javlja jak sjeveroistočni vjetar. Ljeti dominiraju barička polja s malim gradijentom tlaka u kojima također prevladava slab vjetar, ali s labilnom stratifikacijom atmosfere pa je moguće nevrijeme uslijed turbulentnih miješanja zraka (44).

1.2.4.5. Oborina

Oborina može biti tekuća (kiša) ili kruta (snijeg), a mjeri se visinom ili količinom vodenog taloga koji padne na Zemljinu površinu u određenom vremenskom razdoblju. Dijelev se na horizontale (rosa, mraz, inje, poledica) i vertikalne oborine (kiša, rosulja, snijeg, ledena kiša, tuča) (43). Mjera količine oborine je visina sloja oborine na vodoravnom tlu kada od nje ništa ne bi oteklo, upilo se u tlo ili isparilo. Količina oborine se može mjeriti te se izražava u milimetrima (kiša), odnosno centimetrima (snijeg) ili se može mjeriti količinom pa se izražava u litrama po kvadratnom metru površine, jedinici koja je ekvivalentna milimetrima visine taloga (63). Količina snijega se mjeri štapom baždarenim u centimetrima koji se postavlja na ravnom mjestu koje nije u privjetrini ni zavjetrini niti je zaklonjeno nekim okolnim objektom, a mjeri se ukupna visina snježnog pokrivača, ali i novi snijeg, napadao u posljednja 24 sata. Napadala kiša se mjeri kišomjerom (63). To je obično valjkasta posuda, postavljena uspravno, s otvorom na vrhu, površine 200 cm². Kroz taj otvor ulazi kiša koja se slijeva u kanticu na dnu. Oko kantice se nalazi zatvoreni zračni prostor radi toplinske izolacije da bi se spriječilo isparavanje nakupljene kiše. Kod očitavanja iz kantice se voda ispušta u menzuru sa skalom u milimetrima i očitava njezina količina. Kišomjer se obično postavlja na stup, na visinu od 1 metar iznad tla. U našim geografskim širinama visini svježeg palog snijega od 1 cm odgovara količina oborine od približno 1 mm. Količina oborine mjeri se odgovarajućom menzurom (63).

Osim napadale količine kiše, može se mjeriti i njezin intenzitet. Intenzitet kiše se izražava u milimetrima u minuti (mm/min). Mjeri se instrumentom koji se naziva ombrograf (63).

Godišnji hod mjesečnih količina oborine na području Hrvatske se može podijeliti na dva tipa s obzirom na dio godine u kojem se nalazi mjesec s minimumom oborine: tip godišnjeg hoda u kojem najmanje oborine padne u toplom dijelu godine (travanj – rujan) i tip hoda u kojem najmanje oborine ima mjesec u hladnom dijelu godine (listopad – ožujak). Područje Grada Zagreba pripada drugom tipu godišnjeg hoda oborine (44). U sjeverozapadnom kopnenom području maksimum oborina se javlja u lipnju, a glavni minimum krajem zime. U unutrašnjosti područja Hrvatske učestalost oborinskih dana najveća je od travnja do lipnja (prosječno 12 – 14 dana na mjesec), s maksimumom u lipnju kada je kiša i količinski najizrazitija dok najmanje oborinskih dana ima u rujnu i listopadu (9 – 12 dana na mjesec) (44).

1.2.4.6. Sunčevo zračenje

Sunce emitira određen spektar elektromagnetskog zračenja. Dio tog zračenja se na putu do Zemljine površine apsorbira u plinovima i primjesama u atmosferi, a dio zračenja se rasprši. Sunčeva konstanta je vrijednost Sunčeva ozračenja na vrhu atmosfere, a definirana je intenzitetom Sunčevog zračenja koje padne na jediničnu površinu okomitu na smjer Sunčevih zraka i iznosi 1367 Wm^2 (44). Ukupno Sunčevo ozračenje neke plohe se sastoji od direktnog, difuznog i reflektiranog zračenja. U meteorologiji se mjere dvije veličine: trajanje osunčavanja neke točke na Zemljinoj površini u određenom vremenskom razdoblju (dan, mjesec, godina) te mjerenje ukupnog ozračenja (44).

Trajanje osunčavanja se izražava u satima (h), a mjeri instrumentom koji se naziva heliograf (63). U Hrvatskoj godišnji hod sijanja Sunca pokazuje da je maksimalno trajanje ljeti, a minimum zimi, što odgovara i naoblaci te duljini dana (44).

Energija koju prima određena površina od Sunca mjeri se obično piranometrom ili piradiometrom, a izražava, na primjer, u džulima po metru kvadratnom u jednom satu ($\text{J/m}^2/\text{h}$) ili nekoj drugoj odnosnoj jedinici. Godišnji hod srednjih mjesečnih vrijednosti dozračene sunčane energije na našim prostorima ima oblik jednostrukog vala, s minimumom u prosincu, a maksimumom u srpnju (44).

1.2.5. Utjecaj atmosfere na zdravlje ljudi

Vrijeme i klima imaju značajnu ulogu u određivanju kvalitete zraka jer određuju emisiju, transport, diluciju, kemijsku transformaciju i depoziciju polutanata. Onečišćenje zraka je značajan javnozdravstveni problem s obzirom na velik broj zdravstvenih učinaka koji su prepoznati u mnogobrojnim istraživanjima. Onečišćujuće tvari zraka mogu imati akutne (kratkotrajne) i kronične (dugotrajne) posljedice na zdravlje.

Već 430. g. p. K. je Hipokrat, u svom djelu „Zrak, voda i tlo“, napisao da bi svaki uspješan liječnik trebao znati što može očekivati od vremena te je pronašao vezu između vjetrova i astme (65). U 17. stoljeću je van Helmont zaključio kako su prašina, klima i vrijeme mogući pokretači respiratornih bolesti (66). Studije provedene na mumijama su pokazale kako su naši preci bolovali od pneumonije, emfizema, plućnog edema i ateroskleroze dok su autopsije pokazale prisutnost depozita ugljika u plućima što govori u prilog kako je svakodnevna izloženost dimu koji je nastajao sagorijevanjem goriva korištenim za grijanje prostora, kuhanje i osvjetljenje već tada bila štetno za zdravlje (67). Dim i sumporov dioksid nastali sagorijevanjem ugljena u domaćinstvima i industriji, pomiješani s maglom, bili su izvor umjetnicima kao što su Charles Dickens i Claudet Monet. Onečišćenje Londona 1952. godine uzrokovano smogom, produkti sagorijevanja i hladno vrijeme su zadržali smog prizemno, umrlo je 4000 – 12000 osoba zbog respiratornih i kardiovaskularnih bolesti (67). Navedeno je rezultiralo Clean air Act 1956 koji je ograničio upotrebu ugljena i pridonio smanjenju koncentracije dima i SO₂ (68).

Poznata je povezanost temperaturnih ekstrema i brojnih zdravstvenih stanja pri čemu krivulja mortaliteta i temperature zraka ima oblik „U“ ili „V“, s najnižom stopom mortaliteta pri rasponu temperatura između 15 °C i 25 °C i rastućom stopom mortaliteta kako temperature postaju više ili niže (65). Također, studije provedene u brojnim gradovima i područjima su pokazale kako se razlikuju temperature kod kojih je zabilježena minimalna smrtnost i posljedica su dugotrajne adaptacije stanovništva na klimatske uvjete na određenom području. Nadalje, utjecaj visokih temperatura na stopu mortaliteta se očituje kroz nekoliko dana dok utjecaj niskih temperatura može biti prolongiran i do nekoliko tjedana (69).

Brojna znanstvena istraživanja dokazala su da onečišćenja zraka mogu dovesti do razvoja mnogih ozbiljnih zdravstvenih problema: respiratornih bolesti, iritacije očiju, povišenog kardiovaskularnog morbiditeta, oštećenja imunosnog sustava, utjecaja na mortalitet preko

kardiovaskularnih bolesti te kancerogenog efekta polutanata (68, 70). Unatoč poduzetim mjerama za poboljšanje kvalitete zraka i u današnje doba se povremeno bilježe epizode povećane koncentracije onečišćivača zraka te uslijed navedenog osjetljive osobe (npr. osobe koje boluju od astme, kronične opstruktivne plućne bolesti, srčanih bolesti) učestalo dožive egzacerbaciju te zahtijevaju dodatno liječenje i hospitalizaciju. Moderni čovjek zbog manjeg izravnog kontakta s prirodom i većeg boravka u zatvorenom prostoru ima promijenjeni sustav termoregulacije pa je osjetljiviji na promjene vremenskih uvjeta koje osjeća preko kože, dišnog sustava te živčanog sustava i kompenzira ih kardiovaskularnim sustavom.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije preko 6 milijuna ljudi godišnje umire od posljedica onečišćenja zraka te 99 % svjetske populacije živi u područjima u kojima koncentracije onečišćujućih tvari zraka prelaze limite koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija (WHO od eng. World Health Organization) (71). Još 1979. donesena je Konvencija o dalekosežnom prekograničnom onečišćenju zraka čiji je cilj bio zaštititi ljudski okoliš od onečišćenja zraka te je zaključeno kako problem onečišćenja zraka treba rješavati na međunarodnoj razini (72). Konvencija je stupila na snagu 1983. te je bila prvi međunarodni pravno obvezujući instrument na tom području. Hrvatska je 1991. postala potpisnicom te međunarodne konvencije. Do sada je Konvencija proširena kroz osam protokola kojima se utvrđuju mjere koje stranke trebaju provoditi kako bi smanjile svoje emisije onečišćivača zraka. Osmi protokol je Protokol iz Göteborga, iz 1999. godine, kojim su utvrđene gornje granice emisija sumpornog dioksida, dušikovih oksida, hlapivih organskih spojeva i amonijaka koje je trebalo postići do 2020. godine kako bi se smanjilo zakiseljavanje, eutrofikacija i prizemni ozon (72). U Europskoj se uniji Protokol iz Göteborga provodi Direktivom o nacionalnim gornjim granicama emisije.

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije polutanti s najvećim javnozdravstvenim značenjem su lebdeće čestice (PM od eng. Particulate Matter), ozon (O_3), dušikov dioksid (NO_2) i sumporov dioksid (SO_2). Izloženost polutantima može imati kratkoročne i dugoročne zdravstvene posljedice, a učinci se razlikuju ovisno o dobi, spolu i organskom sustavu. Zdravstvene posljedice onečišćenja zraka i broj ljudi koji su zahvaćeni se obično prikazuju piramidom pa dno piramide predstavlja manje opasne zdravstvene učinke koji zahvaćaju veći broj ljudi dok vrh piramide predstavlja smrt ili hospitalizaciju koja zahvaća manji broj izloženih osoba. U odraslih i djece kratkotrajna i dugotrajna izloženost polutantima zraka može dovesti

do smanjenja plućne funkcije, respiratornih infekcija i egzacerbacije kronične plućne bolesti (73).

Učinci onečišćivača zraka se razlikuju ovisno o tjelesnom sustavu i vrsti onečišćivača. Ozon dolazi u tijelo udisanjem, izaziva oštećenje epitelnih stanica u izloženih osoba i oštećenje kože u laboratorijskih životinja (56). Penetracija ozona u pluća će biti povišena u osoba koje su fizički aktivnije, djece i žena, a negativni zdravstveni učinci bit će najizraženiji u starijih osoba (56). Kad dospije u donje dijelove respiratornog sustava ozon izaziva oksidativni stres te ozljedu epitelnih stanica respiratornog sustava, potiče upalu, mijenja funkciju epitelne barijere te dovodi do remodeliranja dišnih puteva (56). Dvije velike studije su proučavale utjecaj ozona na smrtnost: „Air Pollution and Health: a European and North American Approach“ (APHENA) studija i „Public Health and Air Pollution in Asia“ (PAPA) studija. Studija APHENA je uključivala istraživače iz Europe, Sjedinjenih Američkih Država i Kanade koji su analizirali povezanost lebdećih čestica PM₁₀, ozona i mortaliteta te morbiditeta izloženih osoba. Povećanje vrijednosti ozona za 10µg/m³ je bilo povezano s povećanim mortalitetom (74). Povećane koncentracije ozona su u toj studiji bile povezane s povećanim prijemom bolesnika zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti. Studija PAPA analizirala je povezanost polutanata s dnevnim mortalitetom u Bangkoku, Tajlandu te tri grada u Kini (Hong Kong, Shanghai i Wuhan). Povišene koncentracije ozona su bile povezane s ukupnim mortalitetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti dok za respiratorne bolesti nije dokazana povezanost (75). Studije koje su proučavale učinak ozona na plućnu funkciju su povezale povišene koncentracije ozona sa smanjenjem plućne funkcije (smanjenje FEV1) (76, 77). Brojne epidemiološke studije su povezale povišene koncentracije ozona s egzacerbacijom astme, respiratornim infekcijama i egzacerbacijom kronične opstruktivne bolesti (78, 79). Najosjetljivija populacija na djelovanje ozona su djeca jer udišu puno više zraka po gramu tjelesne težine, a najviše koncentracije ozona su zabilježene u ljetnom periodu kad djeca najviše vremena provode vani.

Dušikov dioksid (NO₂) ima značajne zdravstvene učinke. U atmosferi apsorbira zračenje, smanjuje atmosfersku vidljivost, poznat je kao staklenički plin te sudjeluje u stvaranju prizemnog ozona. U organizam ulazi udisanjem, povećava upalu dišnih puteva, pogoršava kašalj i disanje, reducira plućnu funkciju, povećava vjerojatnost astmatskog napadaja te povećava vjerojatnost za prijem u hitnu službu ili bolnicu (80). Dušikov dioksid se povezuje s

hospitalizacijom zbog kardiovaskularnih bolesti, posebice u starijih, onih sa srčanim zatajenjem, ishemijskom bolesti srca i srčanim udarom (80). Novija istraživanja povezuju nastanak astme u djece i egzacerbacije astme s dušikovim dioksidom (80, 81). Nadalje, zabilježen je utjecaj dušikovog dioksida na povećan prijem bolesnika s moždanim udarom (81).

Lebdeće čestice (PM od eng. Particulate Matter) ulaze inhalacijom u dišni sustav čovjeka. Njihovo prodiranje u dublji dio dišnog sustava je ograničeno njihovim promjerom pa se krupnije čestice zaustavljaju u gornjim dišnim sustavima dok su čestice koje su promjera svega nekoliko mikrometara sposobne prodrijeti sve do alveola (59). Kratkoročni i dugoročni učinci lebdećih čestica se očituju u povećanom respiratornom i kardiovaskularnom mortalitetu i morbiditetu te se tako izloženost lebdećim česticama povezuje s 3 % smrtnosti od kardiovaskularnih i plućnih oboljenja i 5 % smrtnosti od karcinoma pluća (59). Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije ekspozicija lebdećim česticama ima utjecaj na respiratorni sustav, a lebdeće čestice PM_{2.5} imaju jači utjecaj na mortalitet (59). Studija provedena u Americi u trajanju od 15 godina pokazala je kako je povećanje PM_{2.5} koncentracije za 10 µg/m³ povezano s povećanjem oboljelih od kardiovaskularnih bolesti. Efekt je varirao ovisno o godišnjem dobu i temperaturi zraka, a najizraženiji je bio zimi i u dane s nižom temperaturom zraka (82). Studija provedena u Italiji je pokazala kako se pri povećanju koncentracije čestice PM₁₀ za 10 µg/m³ povećava smrtnost za 2,54 % ljeti, a za 0,20 % zimi te kako se navedeno može objasniti povećanom izloženosti onečišćenju zraka ljeti (83). Dugoročni učinak izloženosti onečišćenjima zraka je proučavan u longitudinalnom istraživanju, u trajanju od 38 godina, koje je provedeno u Engleskoj. Rezultati su pokazali kako negativni učinci onečišćenja zraka perzistiraju godinama nakon što je subjekt bio izložen (84). Istraživanje koje je uključivalo 22 kohortne studije provedene u Europi potvrdilo je povezanost dugoročne izloženosti onečišćenjima zraka (lebdećim česticama) i smrtnosti, čak i dok su koncentracije bile ispod preporučenih limita (85). Brojne studije su pokazale sezonsku varijabilnost stope mortaliteta. Najjača povezanost mortaliteta i temperature je zabilježena za kardiovaskularne i respiratorne bolesti, s najvišim stopama zabilježenima zimi (65).

Sumporov dioksid može imati kratkoročne i dugoročne posljedice na ljudsko zdravlje. Nakon ulaska u dišni sustav može se vezati za hemoglobin modificirajući ga tako u sulfhemoglobin koji ne može prenositi kisik. Povišene koncentracije sumporovog dioksida su povezane s povećanim mortalitetom (86). Studija provedena u Koreji je pokazala kako povišene

koncentracije sumporovog dioksida u kombinaciji s visokom temperaturom povećavaju smrtnost te kako je efekt najizraženiji u starijih ljudi i jednako snažan nakon uvođenja drugih polutanata u analizu (87). Suprotno tome, studija koju su proveli Guo i suradnici pokazala je kako se utjecaj polutanata na mortalitet mijenja nakon uvođenja drugog i trećeg polutanta u analizu (87). Studije provedene u Izraelu i Nizozemskoj nisu pokazale povezanost sumporovog dioksida s povećanim mortalitetom i incidencijom karcinoma (88, 89). Brojne studije su verificirale povezanost sumporovog dioksida s kardiovaskularnim bolestima kao što su moždani udar i srčani udar te srčano zatajenje (87). Povezanost sumporovog dioksida s respiratornim bolestima je u dostupnim istraživanjima nekonzistentna, posebno u modelima istraživanja koja uključuju više polutanata i u područjima koja imaju vrijednosti sumporovog dioksida ispod zakonski dozvoljenih graničnih vrijednosti (87). Studija je provedena na 20 zdravih dobrovoljaca i 20 bolesnika sa stabilnom anginom koji su bili izloženi koncentraciji sumporovog dioksida od $532 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tijekom četiri sata uz intermitentnu kontrolu elektrokardiograma, hematoloških i koagulacijskih parametara. U usporedbi s čistim zrakom, zdravi subjekti izloženi sumporovom dioksidu su imali niže vrijednosti srčane frekvencije u odnosu na one s anginom pectoris dok nije bilo razlike u hematološkim i koagulacijskim parametrima između dvije grupe (90). Druga studija je uključivala dobrovoljce koji su bili izloženi različitim koncentracijama sumporovog dioksida kako bi se istražili iritativni učinci. Studija nije detektirala razlike u broju treptaja, protoku kroz nos ili plućnoj funkciji pri različitim dozama sumporovog dioksida (91). Nedostaci većine studija koje su proučavale zdravstvene učinke sumporovog dioksida su analiza samo jednog polutanta zanemarujući visoku kolinearnost između sumporovog dioksida i drugih onečišćivača te prevelika udaljenost mjesta stanovanja i mjerne postaje za onečišćujuće tvari zraka (87).

Ugljikov monoksid (CO) ulazi u ljudsko tijelo udisanjem, ulazi u krvotok i veže se za hemoglobin tvoreći karboksihemoglobin, a navedeno rezultira hipoksemijom (60). Simptomi otrovanja ugljikovim monoksidom uključuju glavobolju, letargiju, mučninu, vrtoglavicu, konfuziju, dispneju, palpitacije, konvulzije, paralizu, gubitak svijesti i smrt. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije ugljikov monoksid smanjuje kapacitet za vježbanje u zdravih osoba i reducira vrijeme između anginoznih ataka u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (60). Dugotrajna izloženost niskim dozama ugljikovog monoksida dovodi do fizičkih simptoma, senzomotornih promjena, kognitivnih deficita, kardiovaskularnih događaja i rezultira niskom porođajnom težinom (60).

Studije provedene u nekoliko zemalja s različitim klimatskim obilježjima koje su proučavale učinak vremenskih uvjeta i onečišćenja zraka na vensku tromboemboliju imaju kontroverzne rezultate. Studije su pokazale kako meteorološki parametri i onečišćujuće tvari zraka imaju kompleksan učinak na biološke funkcije ljudskog organizma (92). Brojna istraživanja su pokazala vrhunac incidencije bolesnika u zimskim danima s nižim temperaturama zraka (23, 93-97). Pri hladnom i vlažnom vremenu ima više nesreća pa samim time i kirurških zahvata te imobilizacija ekstremiteta, a to su poznati rizični faktori za vensku tromboemboliju. Dvije studije nisu pokazale sezonsku varijabilnost duboke venske tromboze (19, 98). Studija provedena u Italiji je pokazala kako su povišene koncentracije lebdećih čestica PM_{10} povezane s povećanim rizikom za duboku vensku trombozu (31) te kako stanovnici uz veće prometnice zbog većeg onečišćenja zraka imaju povećani rizik za duboku vensku trombozu (99). Istraživanje provedeno u Čileu je ustanovilo kako je broj bolesnika povećan pri povećanim koncentracijama onečišćujućih tvari zraka (ozon, sumporov dioksid, dušikov dioksid, $PM_{2.5}$) (22). Velike razlike postoje i u istraživanjima koja su analizirala sezonsku varijabilnost i utjecaj vremenskih uvjeta i onečišćenja zraka na plućnu emboliju. Pojedine studije su pokazale vrhunac incidencije bolesnika s plućnom embolijom zimi (2, 100, 101), druge u jesenskom periodu (102), treće u proljeće (103, 104) dok pojedine nisu potvrdile sezonsku varijabilnost plućne embolije (19). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnio složeni utjecaj vremenskih uvjeta i onečišćujućih tvari zraka na vensku tromboembolijsku bolest.

2.1. Hipoteza istraživanja

Postoji razlika u vrijednostima meteoroloških parametara (temperature zraka, relativne vlažnosti zraka, tlaka zraka) i koncentraciji onečišćujućih tvari zraka (ozona, dušikovog dioksida, čestice PM10, ugljikovog monoksida, sumporovog dioksida) u Gradu Zagrebu između dana u kojima je ostvaren prijem jednog ili više bolesnika (pozitivni dani) i onih dana u kojima nije ostvaren prijem bolesnika (negativni dani) zbog venske tromboembolijske bolesti u hitnoj službi KBC-a Sestre milosrdnice u promatranom periodu.

2.2. Ciljevi istraživanja

Utvrditi vrijednosti meteoroloških parametara (temperature zraka, relativne vlažnosti zraka, tlaka zraka) i koncentracije onečišćujućih tvari zraka (ozona, dušikovog dioksida, lebdećih čestica PM10, ugljikovog monoksida, sumporovog dioksida) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015. Istražiti postoji li razlika između meteoroloških parametara i onečišćenja zraka između dana u kojima je ostvaren prijem jednog ili više bolesnika (pozitivni dani) i onih dana u kojima nije ostvaren prijem bolesnika (negativni dani) zbog venske tromboembolijske bolesti.

3.1. Grad Zagreb

Grad Zagreb je smješten u kontinentalnoj središnjoj Hrvatskoj, podno južnih padina Medvednice, na desnoj i lijevoj strani rijeke Save, na 45,49° sjeverne zemljopisne širine i 16,02° istočne zemljopisne širine. Ukupna površina Grada Zagreba iznosi 641,35 km². Prema popisu stanovnika iz 2011. godine u Zagrebu živi 790 017 stanovnika. Prosječna gustoća naseljenosti Grada iznosi oko 1 215 stanovnika na km² (što je daleko iznad državnog prosjeka od 78,4 st./km²). Prema Köppenovoj klasifikaciji, koja uvažava srednji godišnji hod temperature i razdiobu oborina, Zagreb ima umjereno vlažnu kontinentalnu klimu s toplim ljetima i hladnim zimama (Cfbwx) te pravilnom izmjenom godišnjih doba. Takva klima ima srednju mjesečnu temperaturu najhladnijeg mjeseca višu od -3 °C i nižu od 18 °C (oznaka C), a najtopliji mjesec u godini ima srednju temperaturu nižu od 22°C (oznaka b). Tijekom godine nema izrazito suhih mjeseci, a mjesec s najmanje oborine je u hladnom dijelu godine (oznaka fw). U godišnjem hodu oborina javljaju se dva maksimuma (x). Prosječna temperatura u Gradu Zagrebu je 11 °C. Ljeta su topla i vlažna, zime su hladne, proljeća su često vremenski nepredvidljiva, a jesen je kišovita i maglovita. Najviša prosječna temperatura zraka u Gradu Zagrebu je u srpnju (21,3 °C), ponekad s tendencijom zakašnjenja i pojava najviših srednjih temperatura u kolovozu, a najniža u siječnju (0,5 °C). Najmanje oborina je u Gradu Zagrebu zabilježeno zimi. Hod relativne vlažnosti zraka ima glavni maksimum u prosincu (84,8 %) i sekundarni slabi maksimum u lipnju te dva minimuma – u travnju (67,5 %) i srpnju (69,1 %).

U Gradu Zagrebu stacionarni izvori emisija u zrak su veliki uređaji za loženje, tj. pogoni elektrane-toplane i termoelektrane, male toplane, postrojenja za grijanje, pripremu pare i tople vode, mala kućna ložišta (na kruta goriva i loživo ulje) te industrijska postrojenja. Difuzni izvori kojima se onečišćujuće tvari unose u zrak su benzinske postaje i terminali, radilišta (građenje/rušenje) te sustavi prikupljanja i zbrinjavanja komunalnog otpada dok je dominantni pokretni izvor onečišćenja zraka cestovni promet. U protekla dva desetljeća u Gradu Zagrebu je smanjena emisija onečišćujućih tvari u zrak iz stacionarnih izvora uslijed intenzivnog razvoja plinske mreže u gradskom području. Od industrijske proizvodnje u gradu je koncentrirana kemijska, prehrambena, metaloprerađivačka, elektronička, tekstilna, drvena i izdavačko-grafička industrija, pretežito u industrijskim zonama na Žitnjaku i Jankomiru. Grad Zagreb je sjedište velikih hrvatskih tvrtki, kao što su INA-Industrija nafte, Pliva, Kraš, Franck, Končar,

Elektro-Kontakt, Ericsson-Nikola Tesla i drugi, a tu se nalaze i brojna predstavništva stranih kompanija.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključen 1 381 bolesnik zaprimljen u Centar za hitni prijem u KBC Sestre milosrdnice zbog venske tromboembolijske bolesti (VTE) u razdoblju od pet godina (1. 12. 2010. – 30. 11. 2015.). Bolesnici koji ne žive u Gradu Zagrebu su isključeni iz istraživanja. Putem bolničkog informatičkog sustava (Sustav prijema bolesnika) retrospektivno su analizirani podaci o dnevnom prijemu bolesnika zbog venske tromboembolije te njihova medicinska dokumentacija. Bolesnici su numerirani zbog zaštite identiteta i osobnih podataka.

Razdoblje je podijeljeno na pet godina: prva godina (1. 12. 2010. – 30. 11. 2011.), druga godina (1. 12. 2011. – 30. 11. 2012.), treća godina (1. 12. 2012. – 30. 11. 2013.), četvrta godina (1. 12. 2013. – 30. 11. 2014.) i peta godina (1. 12. 2014. – 30. 11. 2015.).

Dijagnoza duboke venske tromboze (DVT) je potvrđena ultrazvukom vena donjih ekstremiteta dok je dijagnoza plućne embolije potvrđena kompjuteriziranom tomografijom (CT) angiografijom plućnih arterija. Prikupljeni su podaci o dobi bolesnika, spolu te rizičnim čimbenicima za vensku tromboemboliju: aktivna maligna bolest, trudnoća, postpartalni period, oralni kontraceptivi, velika operacija unazad mjesec dana/ortopedska operacija, vezanost uz krevet >3 dana (imobilizacija zbog traume, akutna oboljenja), trajna nepokretnost, trombofilija, prisutnost pretilosti, infekcije, arterijske hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, kronične opstruktivne plućne bolesti, anamneza ranije venske tromboembolije, jetrene bolesti (ciroza jetre, hepatitis B i C), autoimunih poremećaja i bubrežnog oštećenja (glomerularna filtracija <60 ml/min/1,73m²). Bolesnici s poznatim velikim rizičnim čimbenicima za vensku tromboemboliju (aktivna maligna bolest, trudnoća, postpartalni period, uzimanje oralnih kontraceptiva, imobilizacija, tj. vezanost uz krevet >3 dana, velika operacija unatrag mjesec dana ili ortopedska operacija, trajna nepokretnost) ubrojeni su u skupinu provocirane ili sekundarne VTE-a. Svi ostali bolesnici ubrojeni su u skupinu idiopatske, neprovocirane VTE.

3.3. Godišnja doba

Za analizu je korištena podjela na meteorološka godišnja doba, a ne kalendarska: zima (prosinac, siječanj, veljača), proljeće (ožujak, travanj, svibanj), ljeto (lipanj, srpanj, kolovoz) i jesen (rujan, listopad, studeni).

3.4. Meteorološki parametri

Za razdoblje od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015. (1 826 dana) prikupljeni su podaci o srednjoj dnevnoj temperaturi zraka ($^{\circ}\text{C}$), srednjoj dnevnoj relativnoj vlažnosti zraka (%) i srednjem dnevnom tlaku zraka (hPa). Podaci su preuzeti iz Državnog hidrometeorološkog zavoda (DHMZ), postaja Grič. Vlažnost zraka je prikazana kao relativna vlažnost zraka, tj. omjer stvarnog i maksimalnog tlaka vodene pare pri postojećoj temperaturi.

3.5. Onečišćujuće tvari zraka

Prikupljeni su podaci o dnevnoj koncentraciji ozona, O_3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), dušikovog dioksida, NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), sumporovog dioksida, SO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), lebdećih čestica PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) i ugljikovog monoksida, CO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Podaci su preuzeti s mrežne stranice Hrvatske agencije za zaštitu i okoliš, Kvaliteta zraka u Republici Hrvatskoj (<http://iszz.azo.hr/iskzl/podatakexp.htm>) u obliku dnevnih validiranih vrijednosti. Podaci su prikupljeni putem triju postaja u okviru državne mreže za trajno praćenje kvalitete zraka (ZAGREB-1, ZAGREB-2, ZAGREB-3).

Postaja ZAGREB-1 je smještena na raskrižju Ulice grada Vukovara i Miramarske ceste, postaja ZAGREB-2 je smještena na raskrižju Maksimirske i Mandlove ulice dok je postaja ZAGREB-3 smještena na raskrižju Sarajevske ulice i Kauzlarićevog prilaza.



Slika 15. Postaje u okviru državne mreže za trajno praćenje kvalitete zraka (ZAGREB-1, ZAGREB-2, ZAGREB-3 (175)

Sve tri postaje mjere koncentraciju sumporovog dioksida (SO_2), dušikovog dioksida (NO_2), ugljikovog monoksida (CO) i lebdećih čestica PM_{10} . Jedino postaja ZAGREB-3 mjeri koncentraciju ozona. Na sve tri postaje koncentracija sumporovog dioksida (SO_2) se određuje automatskim analizatorom (Horiba model APSA 360 SO_2 analyser) metodom UV fluorescencije. Koncentracija dušikovog dioksida (NO_2) se određuje automatskim analizatorom (Horiba model APNA 360 NO_x analyser) metodom kemoiluminiscencije. Koncentracija ozona se određuje automatskim analizatorom (Horiba model APOA 360 O_3 analyser) metodom ultraljubičaste fotometrije. Koncentracija ugljikovog monoksida (CO) se određuje automatskim analizatorom (Horiba model APMA 360 CO analyser) metodom infracrvene spektroskopije.

Za koncentraciju ozona su dostupni podaci za 1 806 dana, nedostaju podaci za 20 dana (1. 9. 2011. – 9. 9. 2011. te 26. 2. 2015. – 9. 3. 2015.). Podaci o dnevnim koncentracijama ozona su za 2011. godinu preuzeti s gradske postaje za kvalitetu zraka Ksaverska cesta dok su za ostalo razdoblje preuzeti s postaje Zagreb-3. Podaci o dnevnim koncentracijama dušikovog oksida su preuzeti s postaja Zagreb-2, Zagreb-3 i postaja Ksaverska cesta, a dostupni su za 1770 dana dok nedostaju za 56 dana (28. 8. 2011. – 9. 9. 2011., 5. 10. 2011. – 11. 10. 2011., 12. 5. 2012. – 29. 5. 2012., 27. 3. 2015. – 13. 4. 2015.). Podaci o dnevnim koncentracijama lebdećih čestica PM_{10}

su dostupni za 1 826 dana, a preuzeti su s postaja Zagreb-1 i Zagreb-2. Podaci o dnevnim koncentracijama sumporovog dioksida (SO₂) su dostupni za 1 802 dana, nedostaju podaci za 24 dana (5. 7. 2011. – 15. 7. 2011., 21. 4. 2012. – 26. 4. 2012., 19. 5. 2015. – 25. 5. 2015.) Podaci o dnevnim koncentracijama ugljikovog monoksida (CO) su dostupni za 1 809 dana, nedostaju podaci za 17 dana (3. 6. 2011. – 10. 6. 2011., 14. 3. 2012. – 22. 3. 2012.).

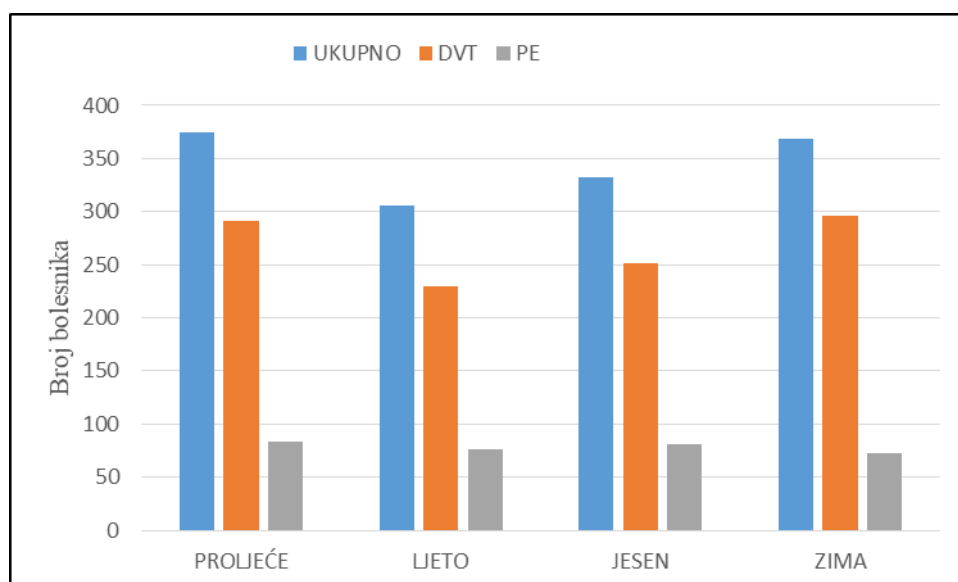
3.6. Statistička analiza

U statističkoj obradi podataka korišten je statistički softverski paket Medcalc. Kategoričke varijable su prikazane kao omjer ili postotak. Kod numeričkih varijabli je ispitivana normalnost distribucije podataka. Vrijednosti meteoroloških parametara i onečišćujućih tvari zraka su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Za analizu broja primljenih bolesnika kroz godišnja doba korišten je Kruskal-Wallisov test. Za analizu karakteristika bolesnika s obzirom na godišnja doba korišten je Hi-kvadrat test. Pearsonov korelacijski test je korišten za analizu povezanosti meteoroloških parametara i onečišćivača zraka. Vrijednost Pearsonovog koeficijenta korelacije: 0.01 – 0.19 izrazito slaba povezanost; 0.2 – 0.39 slaba povezanost; 0.4 – 0.59 srednje jaka povezanost; 0.6 – 0.79 jaka povezanost i 0.8 – 1 izrazito jaka povezanost. Za smanjivanje vjerojatnosti α pogreške kod multiplih korelacija učinjena je Bonferronijeva korekcija. T-test je korišten za ispitivanje razlika meteoroloških parametara i onečišćujućih tvari zraka između dana u kojima je ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (pozitivni dani) i onih dana u kojima nije ostvaren prijem bolesnika (negativni dani). Sve vrijednosti manje od ≤ 0.05 su smatrane statistički značajnima.

4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Istraživanje obuhvaća 1 826 dana, period od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015. godine. U tom razdoblju zaprimljen je 1 381 bolesnik s venskom tromboembolijskom bolesti u Centru za hitni prijem u KBC-u Sestre milosrdnice. U promatranom periodu je bilo 910 negativnih dana i 916 pozitivnih dana. Najčešće je bio primljen jedan bolesnik s venskom tromboembolijom (589 dana, 64,30 %), dva prijema dnevno su ostvarena u 223 dana (24,35 %) dok su 3 ili više prijema bolesnika s venskom tromboembolijom ostvarena samo u 104 dana (11,35 %).

Najviše bolesnika je zaprimljeno u proljeće (375 bolesnika, 27,2 %), a najmanje u ljeto (306 bolesnika, 22,2 %). Razlika u prijemu kroz godišnja doba nije statistički značajna ($P=0.164$) (Slika 16)



Slika 16. Bolesnici s venskom tromboembolijskom bolesti (VTE), dubokom venskom trombozom (DVT) i plućnom embolijom (PE) zaprimljeni u Centru za hitni prijem u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Bolesnici zaprimljeni zbog plućne embolije ne pokazuju statistički značajnu sezonsku varijabilnost ($P=0.919$) (Tablica 7). Bolesnici s dubokom venskom trombozom pokazuju statistički značajnu sezonsku varijabilnost, s najviše primljenih bolesnika u zimu i proljeće ($P=0.034$) (Tablica 7).

Tablica 7. Broj bolesnika s venskom tromboembolijskom bolesti (VTE), dubokom venskom trombozom (DVT) i plućnom embolijom (PE) koji su zaprimljeni u Centru za hitni prijem u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

	GODIŠNJA DOBA				P vrijednost	UKUPNO
	ZIMA	PROLJEĆE	LJETO	JESEN		
DVT	296 (27.7%)	291 (27.2%)	230 (21.5%)	251 (23.5%)	0.034	1068 (77.3%)
PE	72 (23%)	84 (26.8%)	76 (24.3%)	81 (25.9%)	0.919	313 (22.7%)
UKUPNO	368 (26.6%)	375 (27.2%)	306 (22.2%)	332 (24%)	0.164	1381 (100%)

Tablica 8. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE)

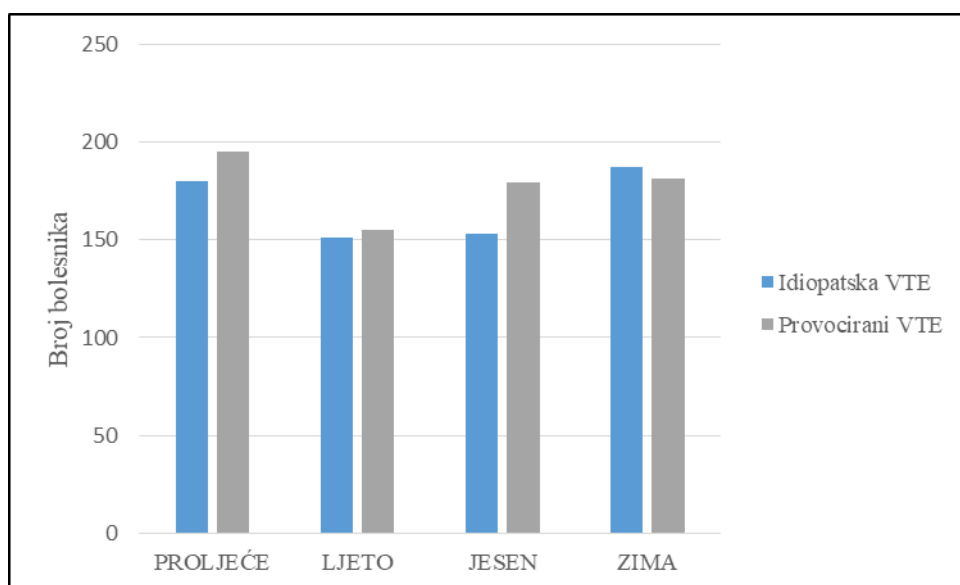
	UKUPNO	PROLJEĆE	LJETO	JESEN	ZIMA	P VRIJEDNOST
Karakteristike bolesnika	1381 (100%)	375 (27.1%)	306 (22.2%)	332 (24%)	368 (26.6%)	0,331
Muškarac/žena	675 (48.9%)/706 (51.1%)	183/192	155/151	169/163	168/200	0,482
Dob (godina), medijan(raspon)**	68 (18-100)	68 (19-94)	65 (18-100)	68 (23-94)	71 (20-97)	0,049
Aktivna maligna bolest	328 (23.8%)	87 (26.5%)	77 (23.5%)	89 (27.1%)	75 (22.9%)	0,614
Trudnoća, oralni kontraceptivi	28 (2%)	10 (35.7%)	7 (25%)	7 (25%)	4 (14.3%)	0,462
Postoperativno	88 (6.4%)	28 (31.8%)	12 (13.6%)	26 (29.5%)	22 (25%)	0,075
Imobilizacija	118 (8.6%)	33 (28%)	25 (21.2%)	23 (19.5%)	37 (31.4%)	0,218
Trajna nepokretnost	100 (7.3%)	28 (28%)	22 (22%)	22 (22%)	28 (28%)	0,696
Trombofilija	48 (3.5%)	9 (18.8%)	12 (25%)	12 (25%)	15 (31.2%)	0,682
BMI>24.9 *	579 (67.8%)	150 (25.9%)	110 (19%)	141 (24.4%)	178 (30.7%)	0,556
Aterijska hipertenzija	793 (57.4%)	239 (30.1%)	145 (18.3%)	197 (24.8%)	212 (26.7%)	0,0002
Autoimune bolesti	44 (3.2%)	8 (18.2%)	8 (18.2%)	15 (34.1%)	13 (29.5%)	0,293
Diabetes mellitus	197 (14.3%)	53 (26.9%)	38 (19.3%)	53 (26.9%)	53 (26.9%)	0,649
Jetrene bolesti	19 (1.4%)	6 (31.6 %)	3 (15.8%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)	0,911
Pušač	205 (4.8%)	53 (25.9%)	50 (24.4%)	50 (24.4%)	52 (25.4%)	0,837
Rekurentna VTE	209 (15.1%)	55 (26.3%)	46 (22%)	50 (23.9%)	58 (27.8%)	0,98
Hiperlipidemija	242 (17.5%)	68 (28.1%)	43 (17.8%)	66 (27.3%)	65 (26.9%)	0,269
KOPB	75 (5.4%)	15 (20%)	17 (22.7%)	20 (26.7%)	23 (30.7%)	0,529
Infekcija	272 (19.7%)	67 (24.6%)	76 (27.9%)	66 (24.3%)	63 (23.3%)	0,059
Bubrežno oštećenje	90 (6.5%)	15 (16.7%)	20 (22.2%)	27 (30%)	28 (31.1%)	0,109

* Podaci dostupni za 854 bolesnika

** Kruskal-Wallis test

Analizom kliničkih i demografskih obilježja nije nađena razlika između bolesnika zaprimljenih u različita godišnja doba, izuzev u prisutnosti arterijske hipertenzije i dobi bolesnika (Tablica 8). U ljetnim mjesecima je bilo najmanje bolesnika s arterijskom hipertenzijom ($P=0.0002$) (Tablica 8). Također postoji sezonska varijabilnost s obzirom na dob bolesnika, a mlađi se bolesnici javljaju ljeti ($P=0.049$) (Tablica 8).

Broj bolesnika koji su imali velike rizične čimbenike za vensku tromboemboliju (aktivna maligna bolest, trudnoća, postpartalni period, uzimanje oralnih kontraceptiva, imobilizacija, tj. vezanost uz krevet >3 dana, velika operacija unatrag mjesec dana ili ortopedska operacija, trajna nepokretnost) je iznosio 710 (51,4 %) dok je 671 (48,6 %) bolesnik bio bez velikih rizičnih čimbenika (Slika 17). Nema statistički značajne razlike u raspodjeli idiopatskih i provociranih venskih tromboembolija s obzirom na godišnja doba ($P=0.640$).



Slika 17. Grafički prikaz prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) s obzirom na prisutnost ili odsutnost poznatih rizičnih čimbenika u Centru za hitni prijem u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

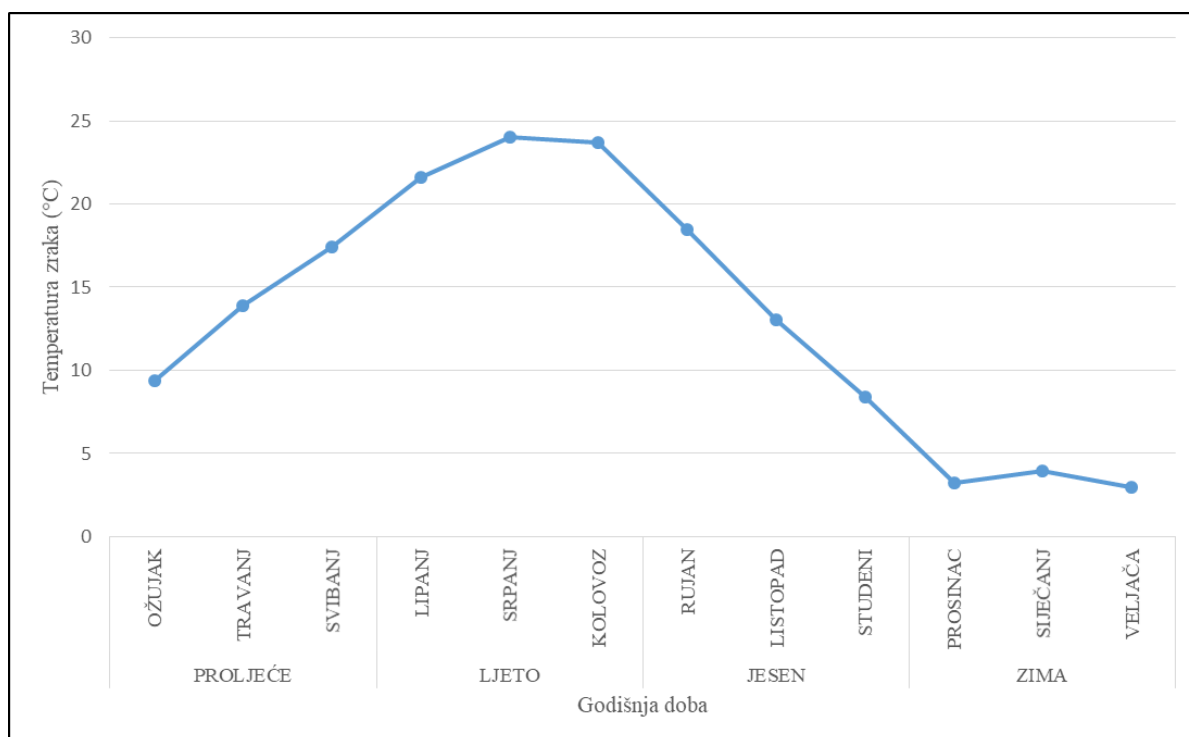
4.2. Sezonski hod meteoroloških parametara i onečišćivača zraka

4.2.1. Sezonski hod meteoroloških parametara

Tablica 9. Kretanje meteoroloških parametara kroz godišnja doba u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

	TEMPERATURA ZRAKA (°C)	RELATIVNA VLAŽNOST (%)	TLAK ZRAKA (hPa)
UKUPNO	13.4 ± 8.5	67.8 ± 14.5	997.6 ± 7.2
PROLJEĆE	13.5 ± 5.2	59.9 ± 13.3	996.3 ± 7.6
LJETO	23.1 ± 3.8	60.1 ± 11.7	996 ± 3.9
JESEN	13.3 ± 5.7	74.9 ± 11.6	998.8 ± 6.9
ZIMA	3.4 ± 4.6	76.7 ± 11.7	999.3 ± 9.1

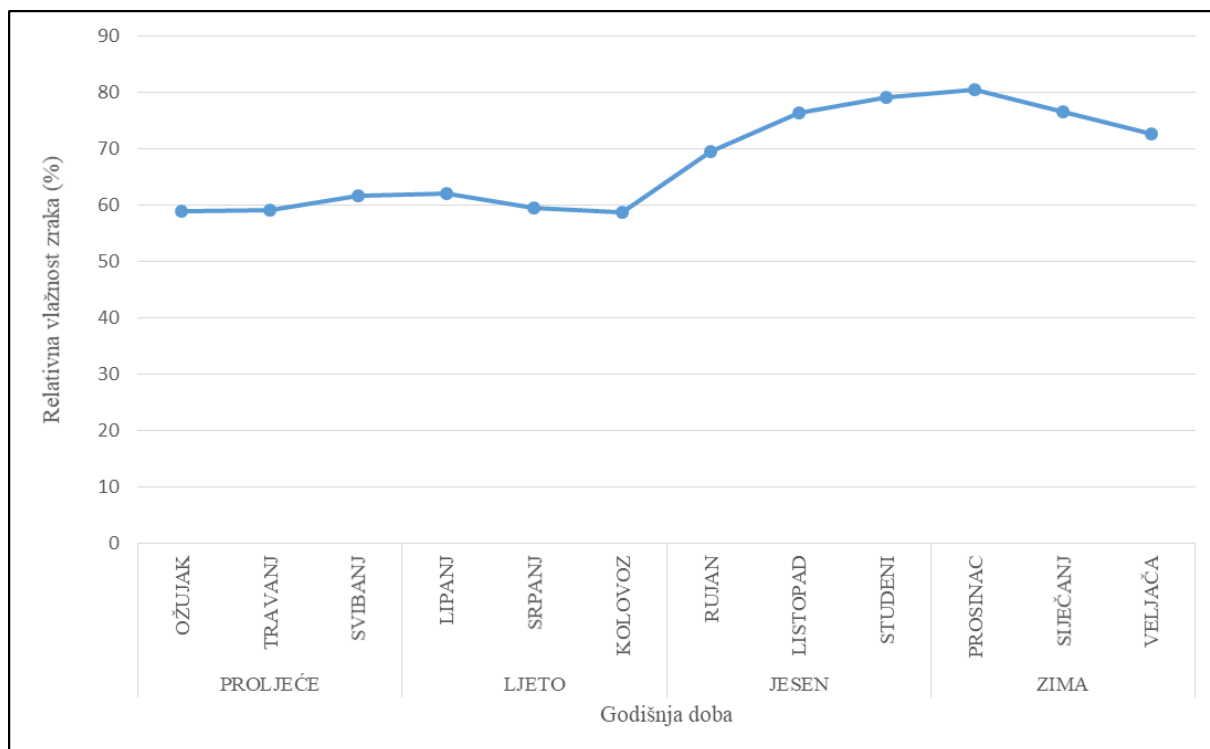
Srednja temperatura zraka u promatranom periodu na području Grada Zagreba iznosi 13,4 °C. Godišnji hod temperature zraka ima oblik jednostrukog vala s maksimumom ljeti te minimumom zimi (Tablica 9). Temperaturna razlika između najtoplijeg i najhladnijeg godišnjeg doba iznosi 19,7 °C. Nema statistički značajne razlike između jesenskih i proljetnih temperatura zraka ($P=0.495$).



Slika 18. Sezonski hod temperature zraka u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

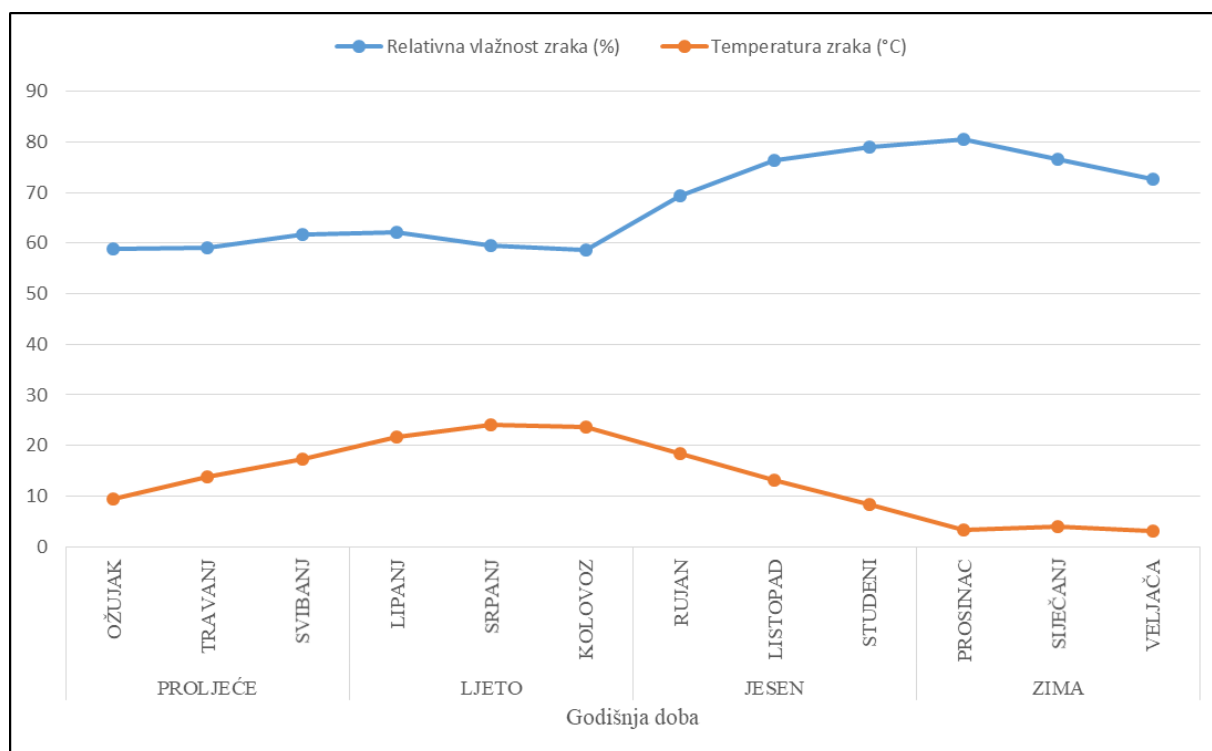
U skladu s umjereno toplom klimom s toplim ljetima srednja dnevna temperatura zimskih mjeseci je viša od -3 °C i niža od 18 °C dok srednja dnevna temperatura ljetnih mjeseci iznosi više od 22 °C (Tablica 9).

Vlažnost zraka je prikazana kao relativna vlažnost zraka (%), tj. omjer stvarnog i maksimalnog tlaka vodene pare pri postojećoj temperaturi. Prosječne vrijednosti relativne vlažnosti zraka u promatranom periodu iznose 67,8 % (Tablica 9). Godišnji hod srednje mjesečne relativne vlažnosti zraka ima maksimum u zimskim mjesecima (76,7 %) te dva minimuma, jedan u proljeće (59,9 %) i drugi u ljetnim mjesecima (60,1 %) (Slika 19).



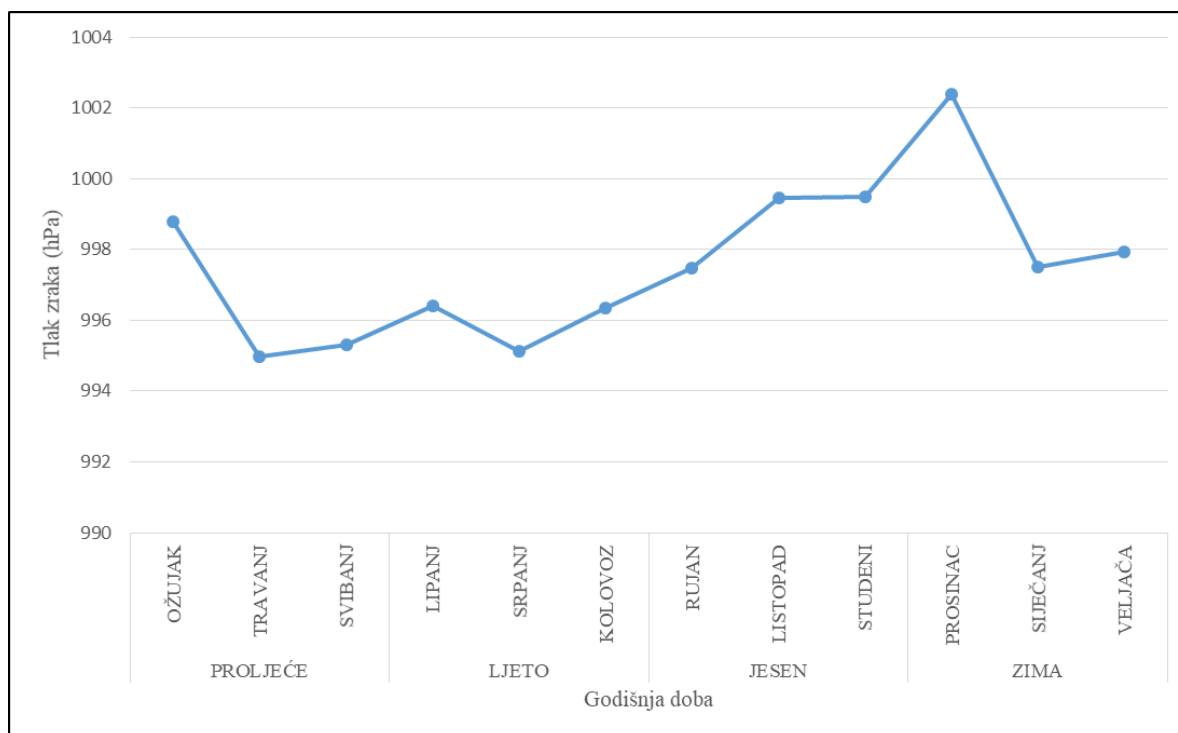
Slika 19. Sezonski hod relativne vlažnosti zraka (%) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Relativna vlažnost zraka negativno korelira s temperaturom zraka, tj. s porastom temperature zraka se bilježe niže vrijednosti relativne vlažnosti zraka ($r(1826) = -0.513$, $P < 0.0001$, 95 % CI -0.546 do -0.478) (Slika 20). Negativna korelacija temperature zraka i relativne vlažnosti zraka zabilježena je u svim godišnjim dobima (proljeće ($r(460) = -0.232$, $P < 0.0001$), ljeto ($r(460) = -0.658$, $P < 0.0001$), jesen ($r(455) = -0.478$, $P < 0.0001$), zima ($r(451) = -0.180$, $P = 0.0001$)).



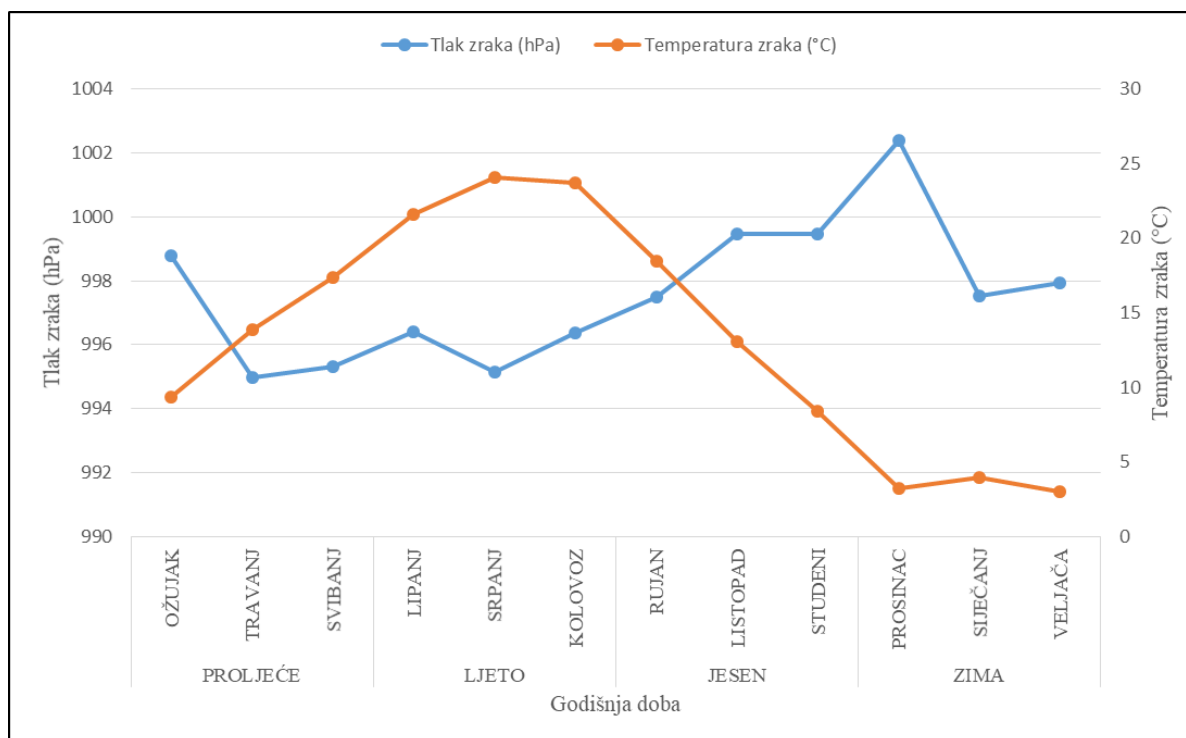
Slika 20. Sezonski hod temperature zraka (°C) i relativne vlažnosti (%) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Prosječne vrijednosti tlaka zraka u promatranom periodu su iznosile 997,6 hPa. Najniže vrijednosti tlaka zraka su zabilježene u proljeće i ljeto, a najviše u jesenskim i zimskim mjesecima (Slika 21).



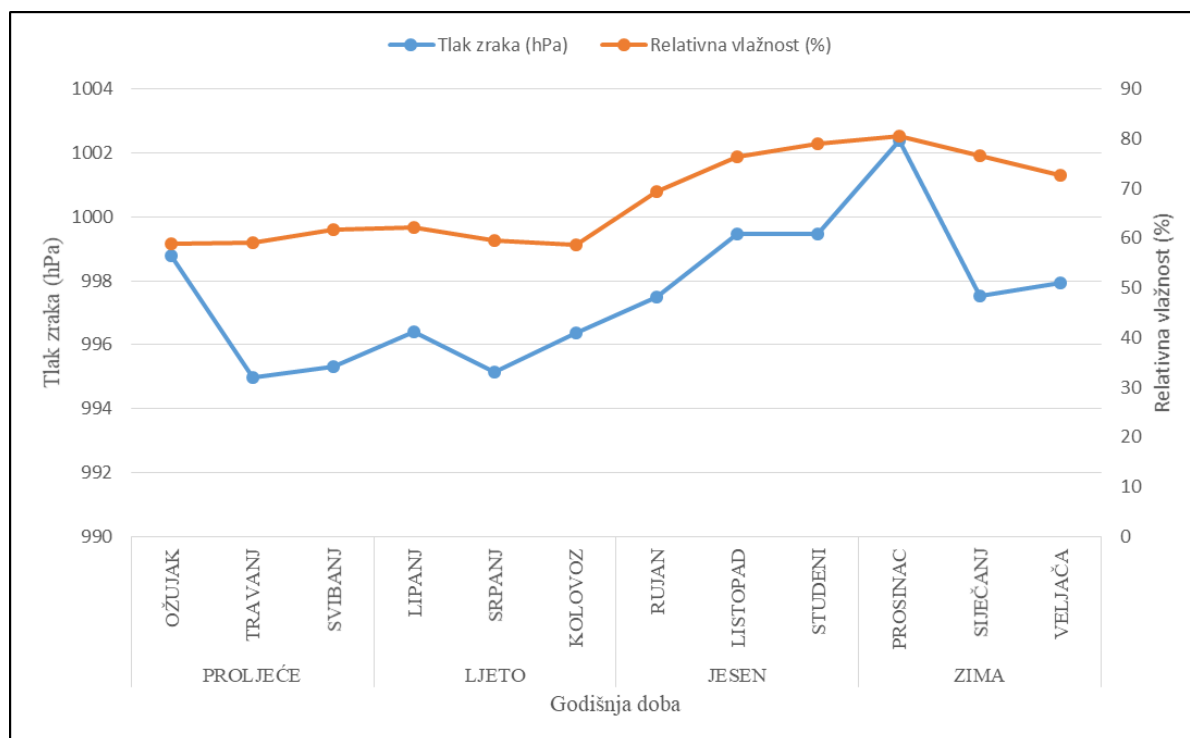
Slika 21. Sezonski hod tlaka zraka (%) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Pri porastu temperature dolazi do pada tlaka zraka ($r(1826) = -0.240$, $P < 0.0001$, 95 % CI -0.282 do -0.195). Negativna korelacija temperature i tlaka zraka je zabilježena u zimskim ($r -0.298$, $P < 0.0001$) i jesenskim mjesecima ($r -0.260$, $P < 0.0001$).



Slika 22. Sezonski hod temperature zraka (°C) i tlaka zraka (hPa) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

U promatranom periodu postoji vrlo slaba negativna korelacija tlaka i relativne vlažnosti zraka ($r(1826) = -0.095$, $P < 0.0001$, 95 % CI -0.141 do -0.05) koja je zabilježena u proljeće ($r(460) = -0.474$, $P < 0.0001$), ljeto ($r(460) = -0.316$, $P < 0.0001$), jesen ($r(455) = -0.174$, $P = 0.0002$) i zimu ($r(451) = -0.096$, $P = 0.040$) (Slika 23).



Slika 23. Sezonski hod temperature zraka (°C) i tlaka zraka (hPa) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

4.2.2. Sezonski hod onečišćivača zraka

Tablica 10. Statističke vrijednosti proračunate za dnevne koncentracije ozona (O_3), dušikovog dioksida (NO_2), lebdećih čestica (PM_{10}), sumporovog dioksida (SO_2) i ugljikovog monoksida (CO) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015. Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD)

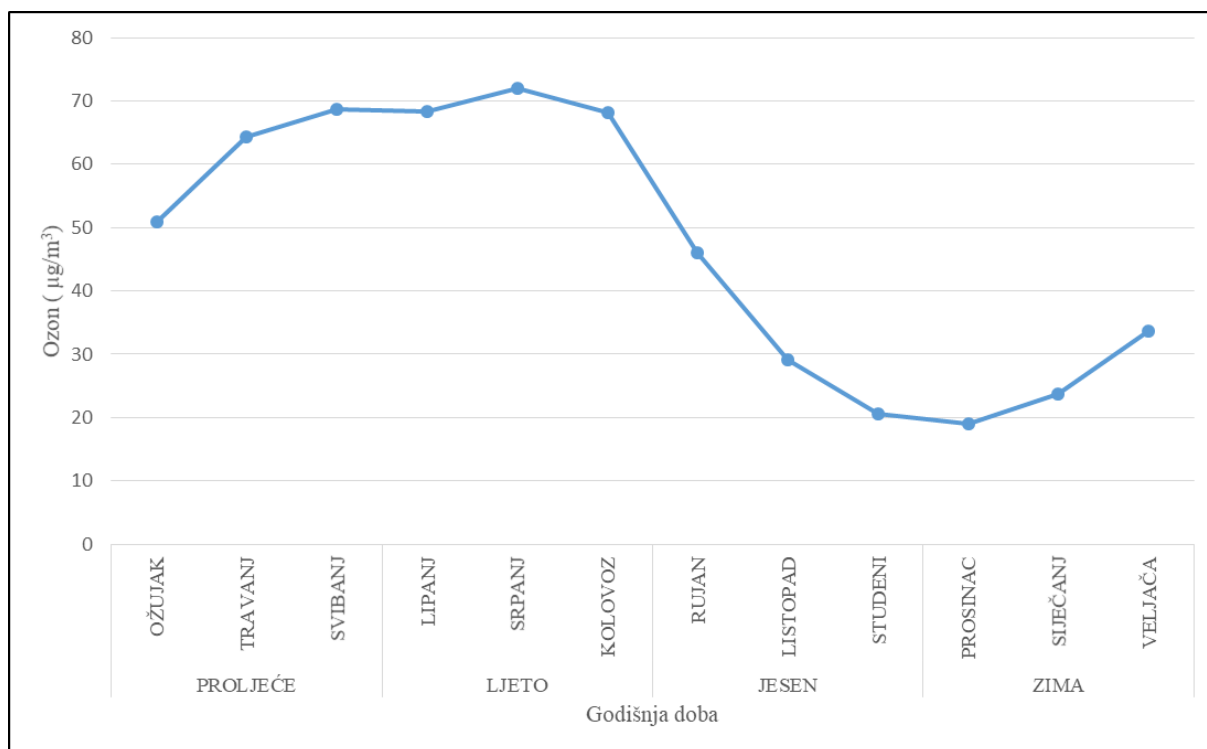
	O_3 ($\mu g/m^3$)	NO_2 ($\mu g/m^3$)	PM_{10} ($\mu g/m^3$)	SO_2 ($\mu g/m^3$)	CO ($\mu g/m^3$)
	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Srednja vrijednost $\pm$ SD
UKUPNO	47.1 $\pm$ 25.2	25.8 $\pm$ 12.7	34.4 $\pm$ 25.4	5.6 $\pm$ 6.1	0.5 $\pm$ 0.4
PROLJEĆE	61.5 $\pm$ 18.3	23.7 $\pm$ 11.4	27.8 $\pm$ 16.9	4.5 $\pm$ 3.8	0.4 $\pm$ 0.2
LJETO	69.5 $\pm$ 16.2	20.2 $\pm$ 7.4	20.5 $\pm$ 10.3	4.3 $\pm$ 5.2	0.2 $\pm$ 0.04
JESEN	31.6 $\pm$ 16.3	26.2 $\pm$ 10.5	36.5 $\pm$ 27.4	5.5 $\pm$ 7.7	0.5 $\pm$ 0.4
ZIMA	25.2 $\pm$ 15.3	32.9 $\pm$ 16.1	53 $\pm$ 31.2	7.8 $\pm$ 6.4	0.9 $\pm$ 0.5

U promatranom periodu dostupne su vrijednosti ozona za 1 806 dana (istraživanjem je obuhvaćeno 98,9 % ukupno mogućeg broja podataka). Srednja koncentracija ozona u promatranom periodu iznosi 47,1 $\mu g/m^3$.

Prekoračenje zakonski određene granične vrijednosti ozona (više od 120 $\mu g/m^3$) se javlja samo jedanput u promatranom periodu (dana 7. 7. 2015.). Zabilježeno je 19 dana s vrijednostima ozona višim od 100 $\mu g/m^3$, od čega 10 dana ljeti i 9 dana u proljeće, dok u zimskom i jesenskom periodu nisu zabilježena prekoračenja. Najviše vrijednosti ozona su bile u petoj godini, a najniže u trećoj godini, razlika je statistički značajna ($P < 0.0001$) (Tablica 11).

Tablica 11. Godišnje vrijednosti koncentracije ozona u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Ozon ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
Godina	Srednja vrijednost $\pm$ SD
PRVA GODINA (1.12.2010.-30.11.2011.)	47.5 $\pm$ 25.3
DRUGA GODINA (1.12.2011.-30.11.2012.)	49.2 $\pm$ 27.27
TREĆA GODINA (1.12.2012.-30.11.2013.)	42.2 $\pm$ 23.1
ČETVRTA GODINA (1.12.2013.-30.11.2014.)	44.8 $\pm$ 22.2
PETA GODINA (1.12.2014.-30.11.2015.)	52.1 $\pm$ 26.7



Slika 24. Srednje dnevne koncentracije ozona ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Ozon ima godišnji ciklus s višim vrijednostima tijekom proljetnih i ljetnih mjeseci u odnosu na jesenske i zimske mjesece, a razlika je statistički značajna ($P < 0.001$) (Slika 24). Navedeno se može objasniti fotokemijskim reakcijama u kojima ozon nastaje iz primarnih polutanata u

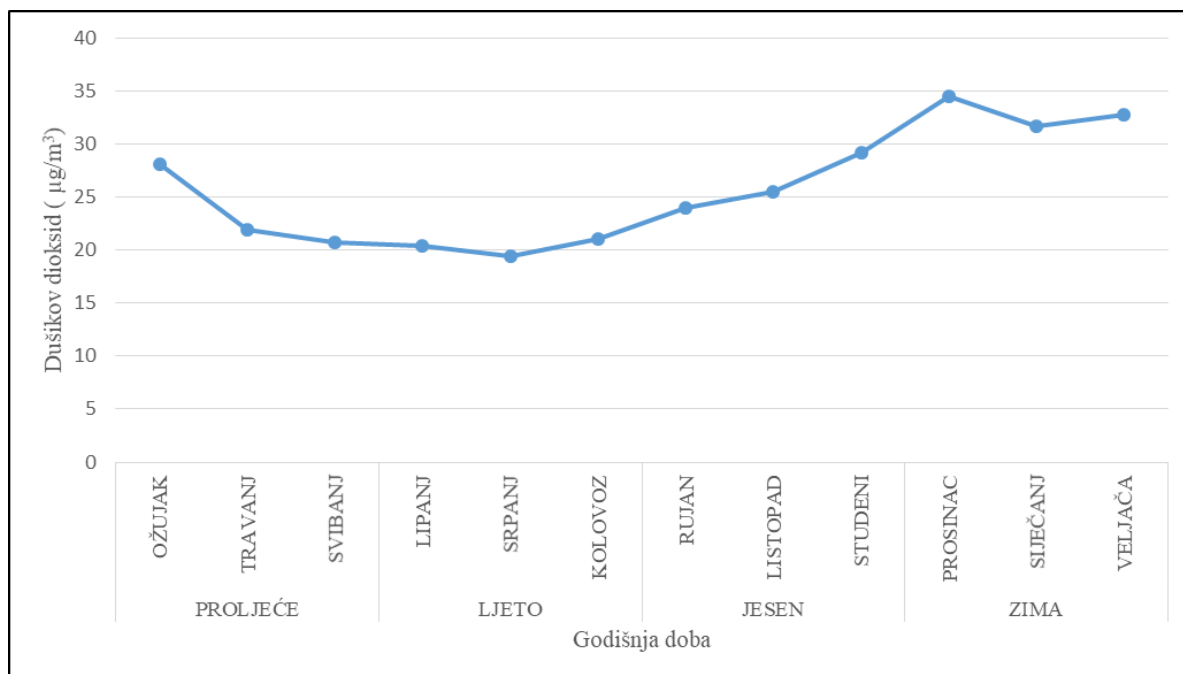
atmosferi pod utjecajem Sunčeve svjetlosti čiji je intenzitet jači u proljetnim i ljetnim mjesecima. Zimi su uslijed veće količine vlažnog zraka i nižih temperatura manje koncentracije ozona zbog smanjenog broja fotokemijskih reakcija.

Podaci za dušikov dioksid su dostupni za 1 770 dana (dostupno je 96,9 % od ukupnog mogućeg broja podataka). Srednja vrijednost dušikovog oksida iznosi $25,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ u promatranom periodu. Koncentracije dušikovih dioksida izmjerene u Gradu Zagrebu u promatranom periodu nisu prekoračile dozvoljene godišnje granične vrijednosti od $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ prema Uredbi o razini onečišćujućih tvari u zraku (NN117/2012) (Tablica 12).

Tablica 12. Godišnje vrijednosti koncentracije dušikovog dioksida (NO_2) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
Godina	Srednja vrijednost $\pm$ SD
PRVA GODINA (1.12.2010.-30.11.2011.)	30.9 ± 16.1
DRUGA GODINA (1.12.2011.-30.11.2012.)	24.7 ± 10.9
TREĆA GODINA (1.12.2012.-30.11.2013.)	24.4 ± 12.9
ČETVRTA GODINA (1.12.2013.-30.11.2014.)	23.1 ± 9.4
PETA GODINA (1.12.2014.-30.11.2015.)	26.1 ± 11.7

Dušikov dioksid ima godišnji ciklus, najviše vrijednosti NO₂ su tijekom zime, a najniže u ljetnim mjesecima, razlika je statistički značajna ($P < 0.001$) (Slika 25).



Slika 25. Sezonski hod dušikovog dioksida (µg/m³) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Za 1 826 dana su dostupne vrijednosti koncentracije lebdećih čestica PM_{10} . Srednja vrijednost izmjerenih koncentracija čestica PM_{10} u promatranom razdoblju iznosi $34,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Tablica 13. Godišnje vrijednosti koncentracije PM_{10} čestica u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

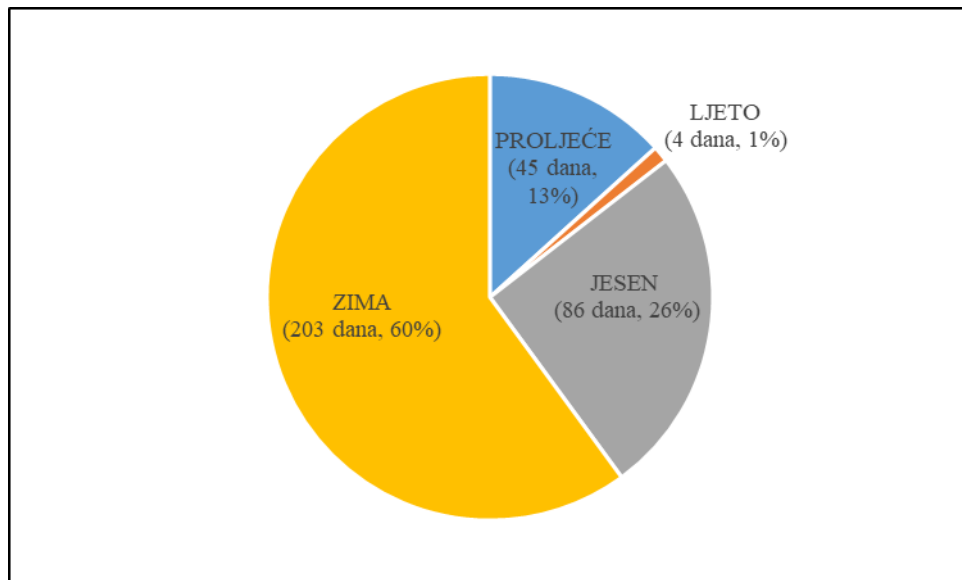
$PM_{10} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$	
Godina	Srednja vrijednost $\pm$ SD
PRVA GODINA (1.12.2010.-30.11.2011.)	34.9 $\pm$ 26.9
DRUGA GODINA (1.12.2011.-30.11.2012.)	27.3 $\pm$ 16.7
TREĆA GODINA (1.12.2012.-30.11.2013.)	34.9 $\pm$ 25.4
ČETVRTA GODINA (1.12.2013.-30.11.2014.)	34.3 $\pm$ 25.7
PETA GODINA (1.12.2014.-30.11.2015.)	40.5 $\pm$ 31.3

Prema Uredbi o razinama onečišćujućih tvari u zraku (NN117/2012) granična vrijednost dnevne koncentracije PM_{10} čestica iznosi $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ te ne smije biti prekoračena više od 35 puta tijekom kalendarske godine. Tablica 14 prikazuje broj dana s prekoračenjem dnevnih graničnih vrijednosti u pojedinim godinama u promatranom periodu. Ovakva prekoračenja su tipična za gradove s gustim prometom.

Tablica 14. Broj dana (%) s prekoračenjem granične vrijednosti u godini dana

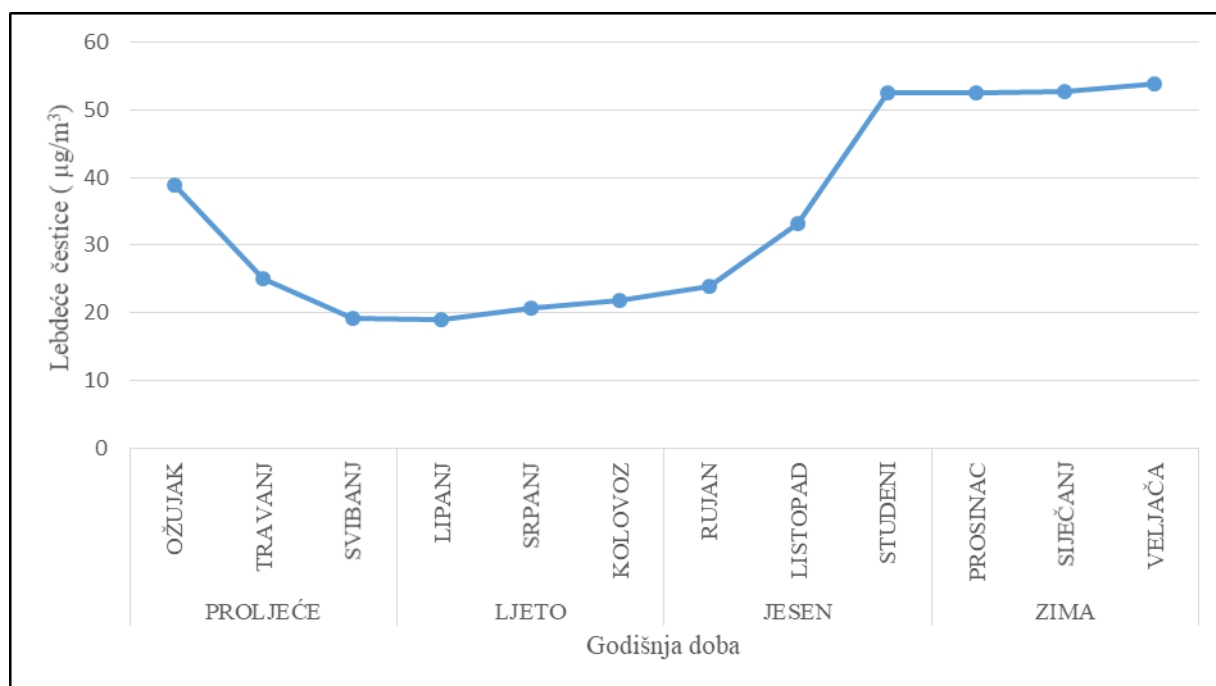
$PM_{10} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$	
Godina	Broj dana s GV (%)
PRVA GODINA (1.12.2010.-30.11.2011.)	72 (21%)
DRUGA GODINA (1.12.2011.-30.11.2012.)	31 (9%)
TREĆA GODINA (1.12.2012.-30.11.2013.)	67 (20%)
ČETVRTA GODINA (1.12.2013.-30.11.2014.)	77 (23%)
PETA GODINA (1.12.2014.-30.11.2015.)	91 (27%)

S obzirom na godišnja doba najviše prekoračenja granične vrijednosti $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ u promatranom periodu je bilo zimi (60 %), a najmanje ljeti (1 %) (Slika 26).



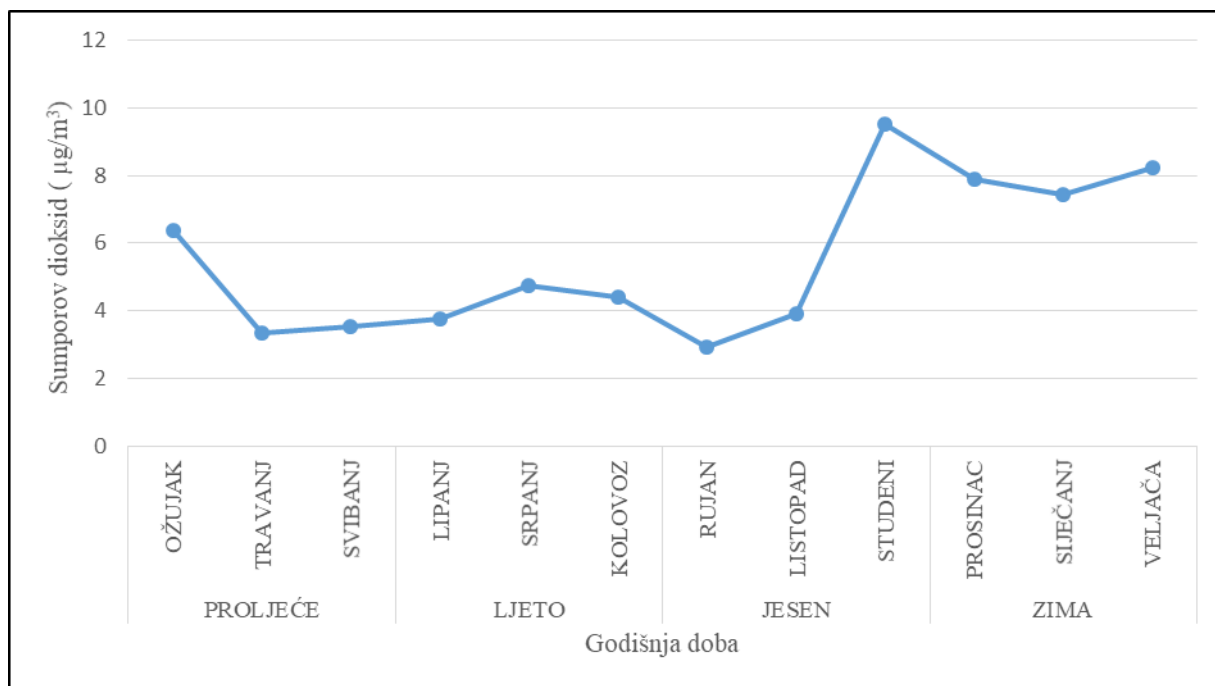
Slika 26. Raspodjela prekoračenja dnevnih graničnih vrijednosti za PM₁₀ kroz godišnja doba

Postoji sezonski ciklus koncentracije lebdećih čestica PM₁₀. Najviše koncentracije su zimi, a najniže ljeti, razlika je statistički značajna ($P < 0.001$) (Slika 27).



Slika 27. Sezonski hod PM₁₀ (µg/m³) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Vrijednosti za sumporov dioksid (SO₂) su dostupne za 1 802 dana (istraživanjem je obuhvaćeno 92,2 % ukupno mogućeg broja podataka). Srednja koncentracija sumporovog dioksida u promatranom periodu iznosi 5,6 µg/m³. Prema Uredbi o razinama onečišćujućih tvari u zraku (NN117/2012) dnevna granična vrijednost za sumporov dioksid iznosi 125 µg/m³ i ne smije biti prekoračena više od 3 puta tijekom kalendarske godine. Granične vrijednosti dnevne koncentracije sumporovog dioksida nisu bile prekoračene tijekom promatranog perioda. Zrak u Gradu Zagrebu je kategoriziran kao zrak prve kategorije za sumporov dioksid (Tablica 15). Sezonski hod dnevnih vrijednosti sumporovog dioksida u promatranom periodu prikazan je na slici 28, najviše vrijednosti su zimi, a najniže ljeti ($P < 0.001$).

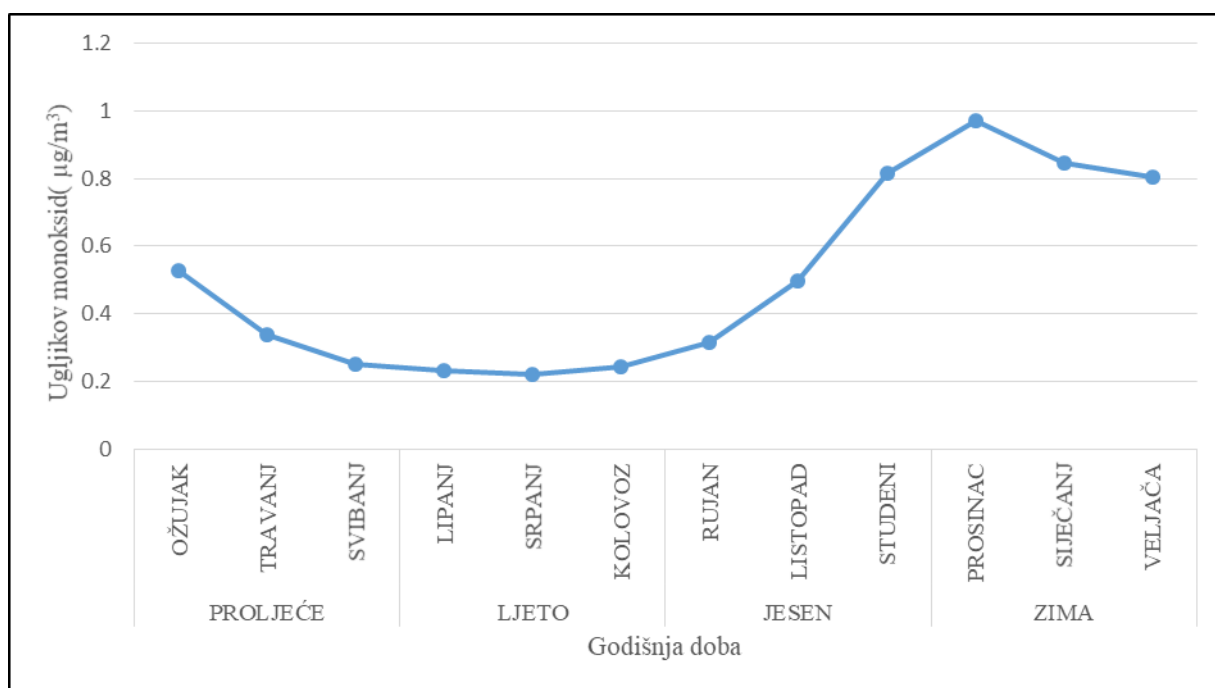


Slika 28. Sezonski hod sumporovog dioksida ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Tablica 15. Godišnje vrijednosti koncentracije sumporovog dioksida u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Sumporov dioksid ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
Godina	Srednja vrijednost $\pm$ SD
PRVA GODINA (1.12.2010.-30.11.2011.)	7.5 $\pm$ 9.1
DRUGA GODINA (1.12.2011.-30.11.2012.)	4.5 $\pm$ 5.5
TREĆA GODINA (1.12.2012.-30.11.2013.)	2.6 $\pm$ 2.2
ČETVRTA GODINA (1.12.2013.-30.11.2014.)	5.7 $\pm$ 4.2
PETA GODINA (1.12.2014.-30.11.2015.)	7.8 $\pm$ 6.2

Podaci za ugljikov monoksid (CO) su dostupni za 1 809 dana (istraživanjem je obuhvaćeno 99 % podataka). Nema dana s prekoračenjem vrijednosti za ugljikov monoksid u promatranom periodu. Na slici je prikazan sezonski hod prosječnih vrijednosti za ugljikov monoksid, najviše vrijednosti su zimi, a najmanje ljeti ($P < 0.001$) (Slika 29). Kroz godine se vidi statistički značajno smanjenje emisije CO ($P < 0.001$) (Tablica 16).



Slika 29. Sezonski hod ugljikovog monoksida (CO) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Tablica 16. Godišnje vrijednosti koncentracije ugljikovog monoksida (CO) u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Ugljikov monoksid ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
Godina	Srednja vrijednost $\pm$ SD
PRVA GODINA (1.12.2010.-30.11.2011.)	0.6 $\pm$ 0.5
DRUGA GODINA (1.12.2011.-30.11.2012.)	0.5 $\pm$ 0.3
TREĆA GODINA (1.12.2012.-30.11.2013.)	0.5 $\pm$ 0.4
ČETVRTA GODINA (1.12.2013.-30.11.2014.)	0.5 $\pm$ 0.3
PETA GODINA (1.12.2014.-30.11.2015.)	0.5 $\pm$ 0.3

4.2.3. Povezanost meteoroloških parametara i onečišćivača zraka

S obzirom na to kako se onečišćujuće tvari zraka razlikuju ovisno o godišnjim dobima, ispitana je povezanost meteoroloških parametara i onečišćujućih tvari zraka kroz godišnja doba korištenjem Pearsonove korelacije. Kako bi se izbjegla mogućnost autokorelacije između pojedinih varijabli, korištena je Bonferronijeva korekcija te su se statistički značajnim P vrijednostima smatrale vrijednosti $P < 0.007$.

Tablica 17. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) i temperature zraka ($^{\circ}\text{C}$) u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

TEMPERATURA ZRAKA		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM10	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
PROLJEĆE	<i>r</i>	0.423	0.014	-0.174	-0.206	-0.457
	<i>P</i>	<0.0001	0.7736	0.0002	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	451	424	460	429	451
LJETO	<i>r</i>	0.542	0.314	0.707	0.305	0.367
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	460	456	460	418	452
JESEN	<i>r</i>	0.642	-0.035	-0.237	-0.441	-0.49
	<i>P</i>	<0.0001	0.4618	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	447	439	455	428	455
ZIMA	<i>r</i>	-0.211	0.016	-0.157	-0.119	-0.055
	<i>P</i>	<0.0001	0.7426	0.0008	0.0118	0.2479
	Broj dana	448	451	451	445	451

Povezanost temperature zraka i onečišćivača zraka se mijenja ovisno o godišnjem dobu. Dušikov dioksid jedino ljeti pozitivno korelira s temperaturom zraka. Negativna korelacija čestica PM₁₀, sumporovog dioksida (SO₂) i ugljikovog monoksida (CO) zabilježena je u proljeće i jesen, a za čestice PM₁₀ i u zimu dok je ljeti zabilježena pozitivna korelacija ovih čestica s temperaturom. Ozon pozitivno korelira s temperaturom zraka, izuzev zimi kad je zabilježena negativna korelacija.

Tablica 18. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) i relativne vlažnosti zraka (%) u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

RELATIVNA VLAŽNOST ZRAKA		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM10	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
PROLJEĆE	<i>r</i>	-0.345	-0.291	-0.171	-0.061	-0.048
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.2073	0.313
	Broj dana	451	424	460	429	451
LJETO	<i>r</i>	-0.484	-0.231	-0.441	-0.107	-0.182
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0281	0.0001
	Broj dana	460	456	460	418	452
JESEN	<i>r</i>	-0.561	-0.191	0.024	0.194	0.212
	<i>P</i>	<0.0001	0.0001	0.6069	0.0001	<0.0001
	Broj dana	447	439	455	428	455
ZIMA	<i>r</i>	-0.377	-0.016	0.084	-0.015	0.122
	<i>P</i>	<0.0001	0.7275	0.0743	0.7549	0.0098
	Broj dana	448	451	451	445	451

Koncentracija ozona negativno korelira s relativnom vlažnosti zraka u svim godišnjim dobima. Negativna korelacija relativne vlažnosti je zabilježena za dušikov dioksid (NO_2) u proljeće, ljeto i jesen, za čestice PM_{10} u proljeće i ljeto te za ugljikov monoksid (CO) u ljeto. Pozitivna korelacija relativne vlažnosti je zabilježena za sumporov dioksid (SO_2) i ugljikov monoksid (CO) u jesen.

Tablica 19. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) i tlaka zraka (%) u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

TLAK ZRAKA		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM_{10}	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
PROLJEĆE	<i>r</i>	0.022	0.367	0.309	0.254	0.271
	<i>P</i>	0.6449	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	451	424	460	429	451
LJETO	<i>r</i>	0.056	0.068	0.04	-0.017	0.013
	<i>P</i>	0.2332	0.1471	0.3876	0.724	0.7808
	Broj dana	460	456	460	418	452
JESEN	<i>r</i>	-0.199	0.256	0.302	0.346	0.319
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	447	439	455	428	455
ZIMA	<i>r</i>	0	0.143	0.161	0.1	0.171
	<i>P</i>	0.997	0.0023	0.0006	0.0359	0.0003
	Broj dana	448	451	451	445	451

Pozitivna korelacija tlaka zraka je zabilježena za dušikov dioksid (NO_2), čestice PM_{10} i ugljikov monoksid (CO) u proljeće, jesen i zimu, za sumporov dioksid (SO_2) u proljeće i jesen dok je negativna korelacija tlaka zraka i ozona zabilježena u jesen.

Korelacijski koeficijenti između onečišćivača zraka se također razlikuju kroz godišnja doba.

Tablica 20. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u proljeće u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

PROLJEĆE		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM10	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
Ozon	<i>r</i>		-0.385	-0.34	-0.121	-0.579
	<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	0.0129	<0.0001
	Broj dana		415	451	420	442
Dušikov dioksid	<i>r</i>	-0.385		0.593	0.339	0.597
	<i>P</i>	<0.0001		<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	415		424	397	415
Čestice PM10	<i>r</i>	-0.34	0.593		0.478	0.709
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
	Broj dana	451	424		429	451
Sumporov dioksid	<i>r</i>	-0.121	0.339	0.478		0.349
	<i>P</i>	0.0129	<0.0001	<0.0001		<0.0001
	Broj dana	420	397	429		420
Ugljikov monoksid	<i>r</i>	-0.579	0.597	0.709	0.349	
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	Broj dana	442	415	451	420	

Tablica 21. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u ljeto u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

LJETO		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM10	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
Ozon	<i>r</i>		-0.146	0.291	0.336	-0.193
	<i>P</i>		0.0017	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana		456	460	418	452
Dušikov dioksid	<i>r</i>	-0.146		0.464	0.162	0.804
	<i>P</i>	0.0017		<0.0001	0.0009	<0.0001
	Broj dana	456		456	418	448
Čestice PM10	<i>r</i>	0.291	0.464		0.396	0.544
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
	Broj dana	460	456		418	452
Sumporov dioksid	<i>r</i>	0.336	0.162	0.396		0.118
	<i>P</i>	<0.0001	0.0009	<0.0001		0.0164
	Broj dana	418	418	418		410
Ugljikov monoksid	<i>r</i>	-0.193	0.804	0.544	0.118	
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0164	
	Broj dana	452	448	452	410	

Tablica 22. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u jesen u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

JESEN		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM10	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
Ozon	<i>r</i>		-0.348	-0.408	-0.327	-0.642
	<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana		439	447	424	447
Dušikov dioksid	<i>r</i>	-0.348		0.635	0.369	0.667
	<i>P</i>	<0.0001		<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	439		439	418	439
Čestice PM10	<i>r</i>	-0.408	0.635		0.436	0.78
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
	Broj dana	447	439		428	455
Sumporov dioksid	<i>r</i>	-0.327	0.369	0.436		0.573
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001
	Broj dana	424	418	428		428
Ugljikov monoksid	<i>r</i>	-0.642	0.667	0.78	0.573	
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	Broj dana	447	439	455	428	

Tablica 23. Korelacijski koeficijenti onečišćujućih tvari zraka ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u zimu u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

ZIMA		Ozon	Dušikov dioksid	Čestice PM10	Sumporov dioksid	Ugljikov monoksid
Ozon	<i>r</i>		-0.359	-0.255	-0.02	-0.455
	<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	0.6771	<0.0001
	Broj dana		448	448	442	448
Dušikov dioksid	<i>r</i>	-0.359		0.698	0.289	0.806
	<i>P</i>	<0.0001		<0.0001	<0.0001	<0.0001
	Broj dana	448		451	445	451
Čestice PM10	<i>r</i>	-0.255	0.698		0.341	0.843
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
	Broj dana	448	451		445	451
Sumporov dioksid	<i>r</i>	-0.02	0.289	0.341		0.328
	<i>P</i>	0.6771	<0.0001	<0.0001		<0.0001
	Broj dana	442	445	445		445
Ugljikov monoksid	<i>r</i>	-0.455	0.806	0.843	0.328	
	<i>P</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	Broj dana	448	451	451	445	

U svim godišnjim dobima je zabilježena pozitivna korelacija dušikovog dioksida (NO_2), čestica PM_{10} , sumporovog dioksida (SO_2) i ugljikovog monoksida (CO), jedino ljeti nije statistički značajna korelacija sumporovog dioksida (SO_2) i ugljikovog monoksida (CO). Negativna

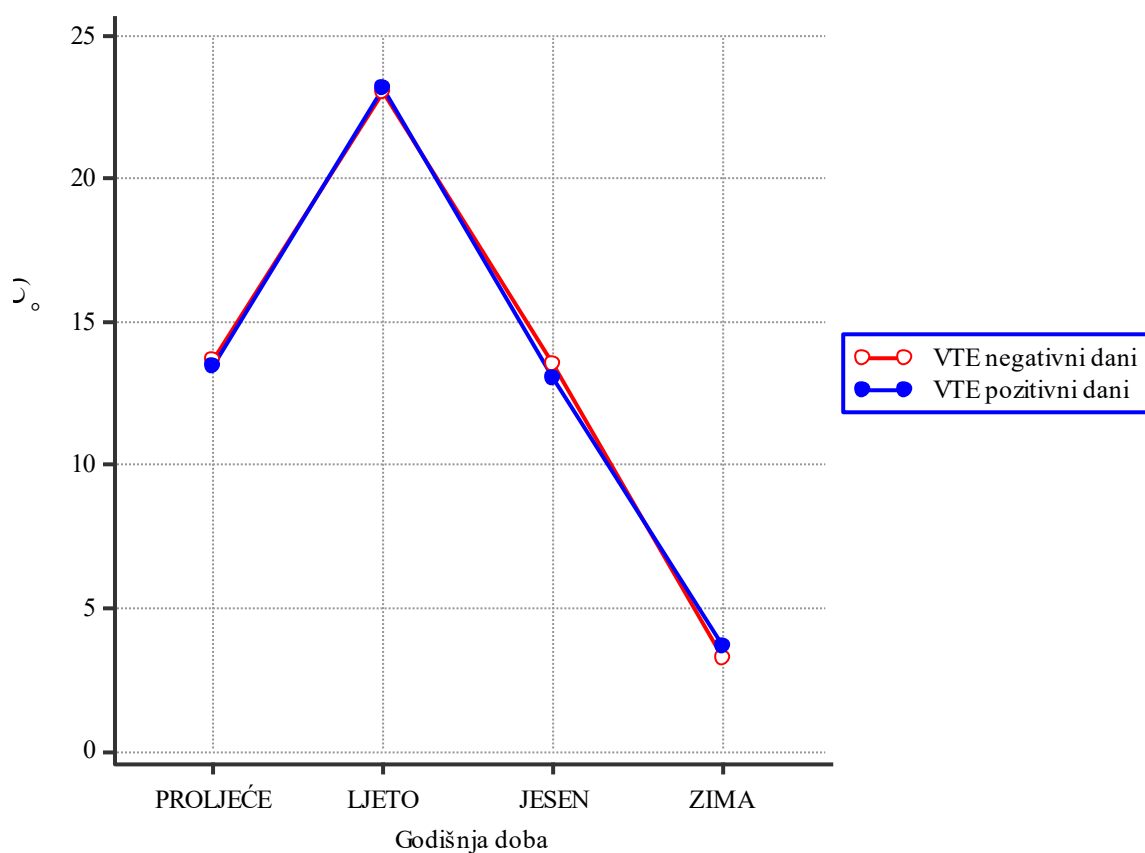
korelacija dušikovog dioksida (NO_2) i ugljikovog monoksida (CO) s koncentracijom ozona je prisutna kroz sva godišnja doba. Negativna korelacija ozona s česticama PM_{10} je zabilježena kroz sva godišnja doba osim ljeti kad je ta korelacija pozitivna. Sumporov dioksid (SO_2) pozitivno korelira s ozonom u ljeto, a negativna korelacija je zabilježena u jesen dok u ostalim godišnjim dobima povezanost nije statistički značajna.

4.3. Analiza razlike meteoroloških parametara i onečišćenja zraka između pozitivnih i negativnih dana

S obzirom na to kako je najveći broj dana u promatranom periodu ostvaren prijem jednog ili dvaju bolesnika, uspoređivane su vrijednosti meteoroloških parametara i koncentracije polutanata između dana u kojima je ostvaren prijem (pozitivni dani) i onih u kojima nije ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (negativni dani). Analiza je provedena u ukupnom periodu i kroz godišnja doba te s obzirom na tip incidenta: duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE).

4.3.1. Bolesnici s VTE-om

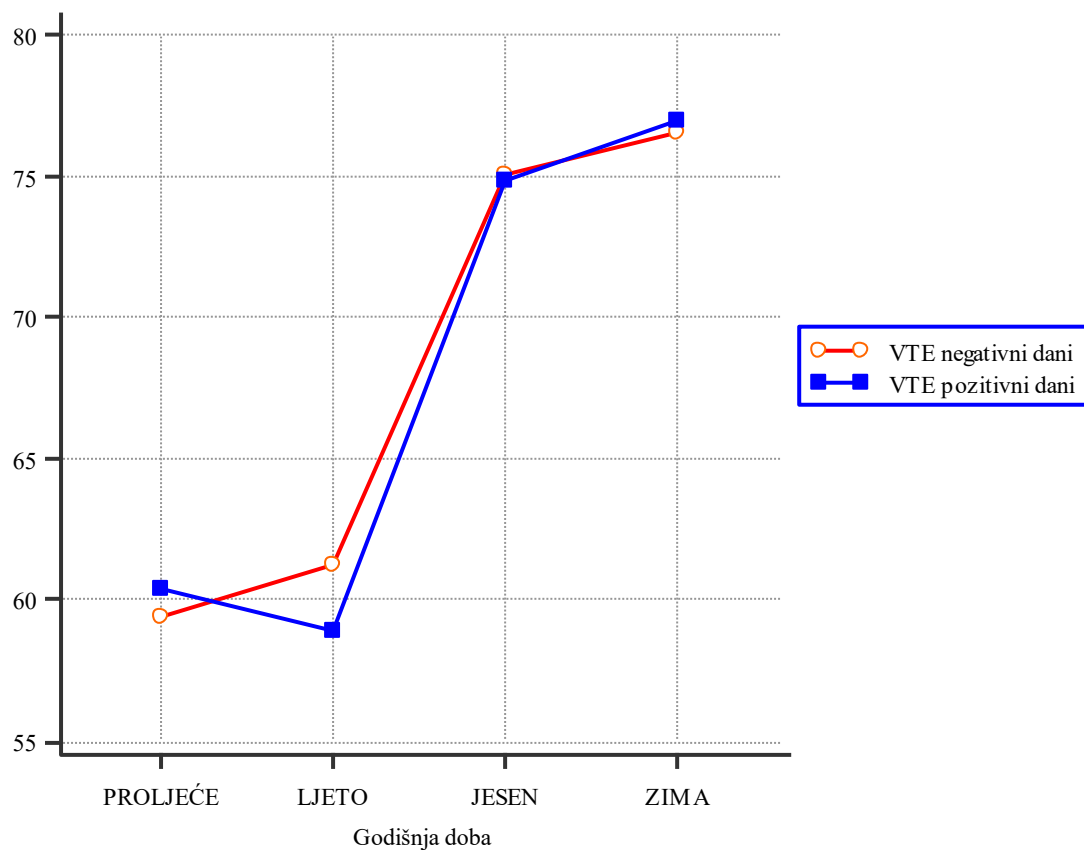
Nije nađena statistički značajna temperaturna razlika između dana u kojima je ostvaren prijem i onih u kojima nije ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.361$) (Slika 21). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema temperaturne razlike između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P=0.675$), ljeto ($P=0.681$), jesen ($P=0.373$) i zimu ($P=0.334$) (Slika 30).



Slika 30. Usporedba temperature zraka (°C) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u razdoblju od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

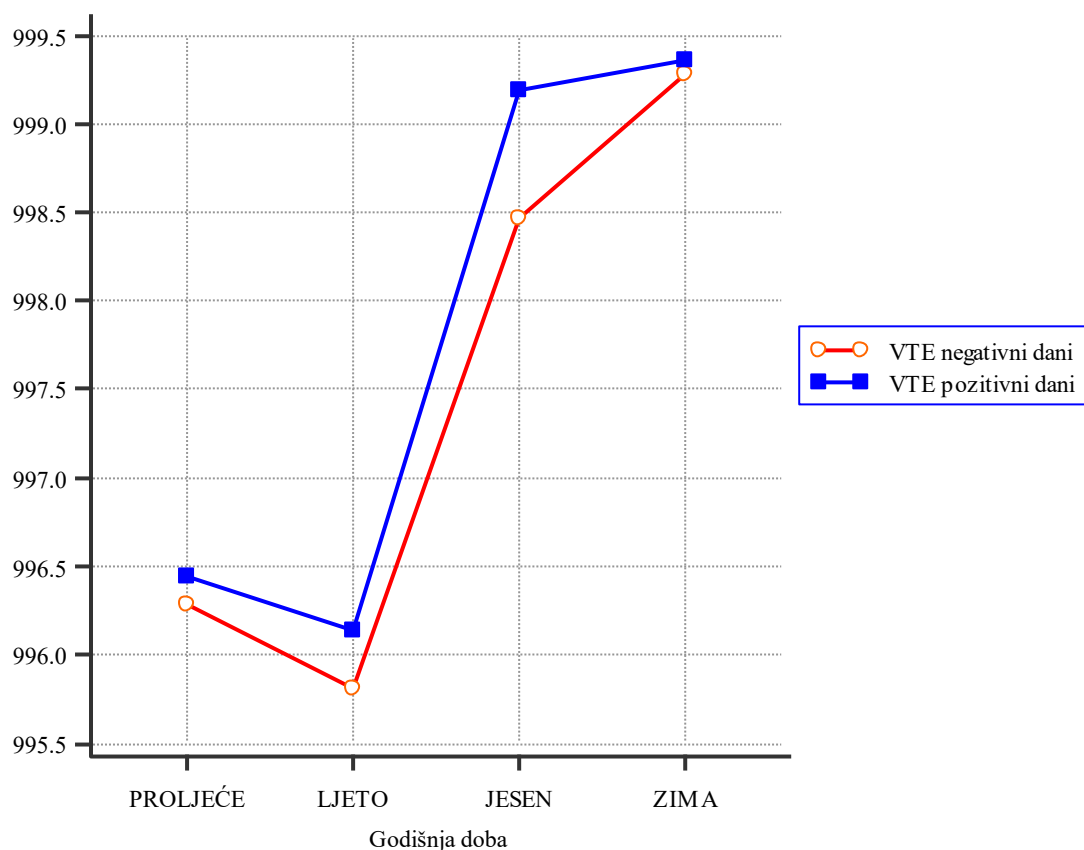
Nema statistički značajne razlike u relativnoj vlažnosti zraka između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.648$) (Slika 31). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u relativnoj vlažnosti niti u proljeće ($P=0.410$), jesen ($P=0.880$) i

zimu ($P=0.703$). U ljeto su zabilježene niže vrijednosti relativne vlažnosti zraka u VTE pozitivne dane ($P=0.033$) (Slika 31).



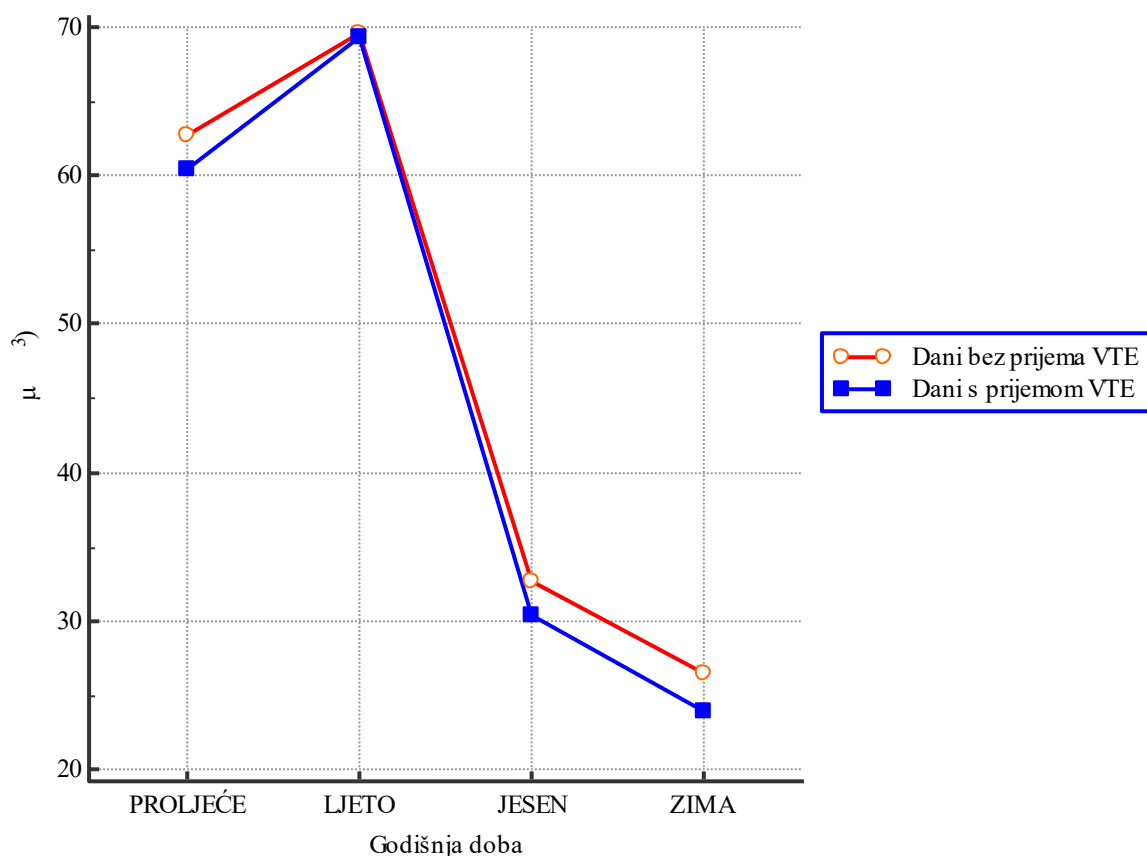
Slika 31. Usporedba relativne vlažnosti zraka (%) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u tlaku zraka između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.330$) (Slika 32). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u tlaku zraka niti u proljeće ($P=0.817$), ljeto ($P=0.360$) jesen ($P=0.256$) i zimu ($P=0.925$) (Slika 32).



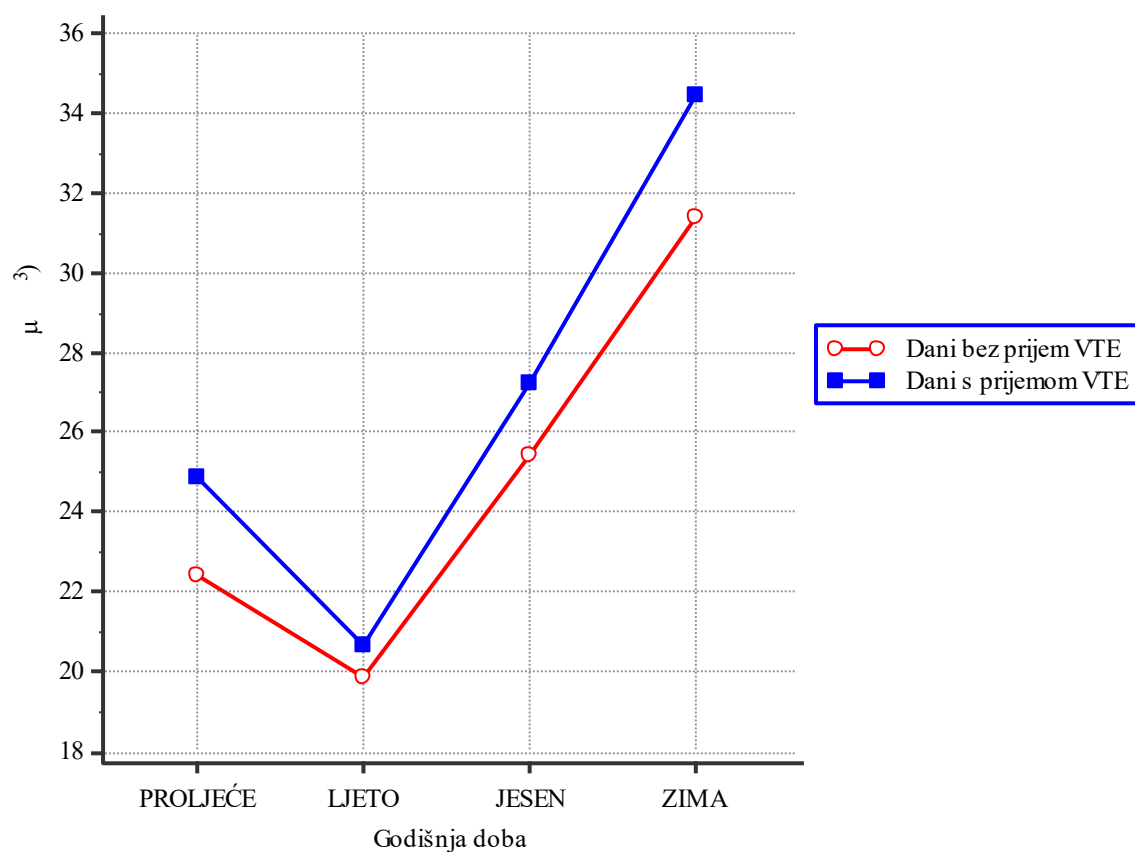
Slika 32. Usporedba tlaka zraka (hPa) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Za ozon nije nađena statistički značajna razlika između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.121$). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji ozona između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P=0.180$), ljeto ($P=0.853$), jesen ($P=0.130$) niti zimu ($P=0.082$) (Slika 33).



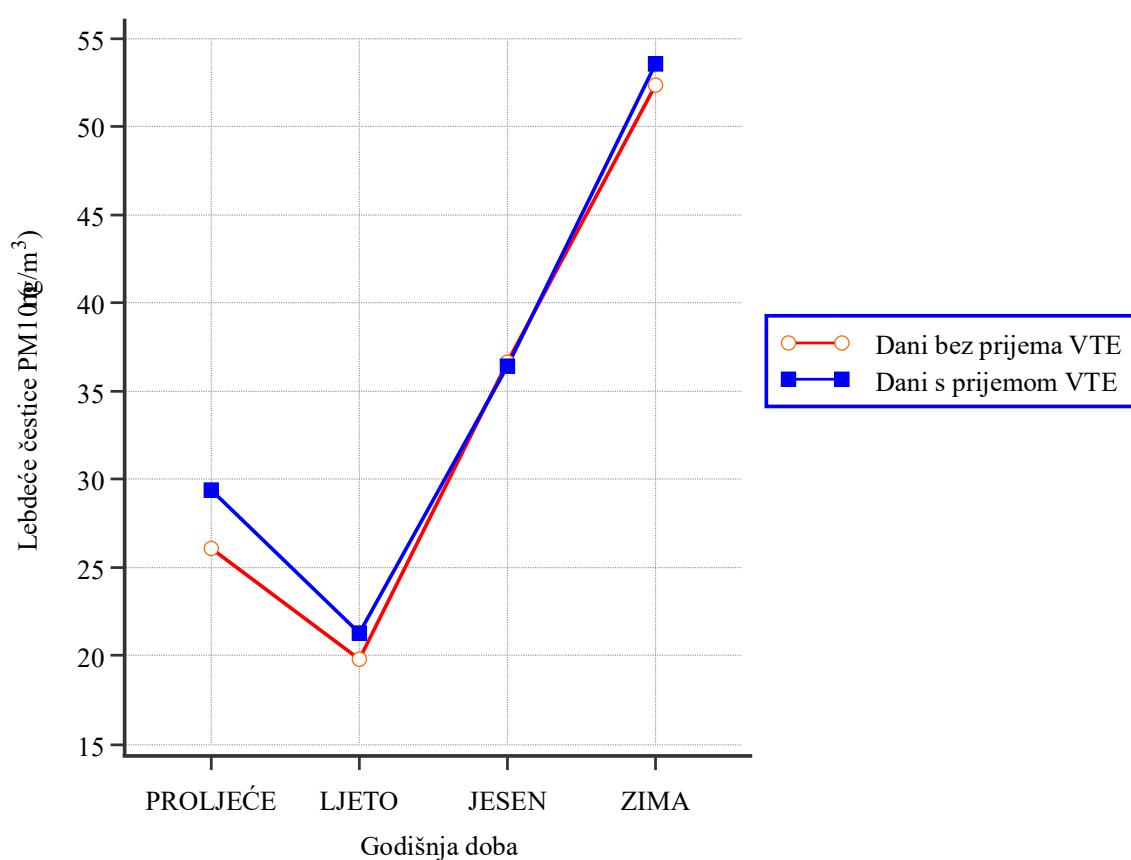
Slika 33. Usporedba koncentracije ozona ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Više koncentracije dušikovog dioksida (NO_2) su zabilježene u pozitivne dane u odnosu na negativne dane s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.0002$) (Slika 34). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji dušikovog dioksida (NO_2) između pozitivnih i negativnih dana u ljeto ($P=0.222$) i jesen ($P=0.071$) dok je u proljeće ($P=0.026$) i zimu ($P=0.048$) razlika statistički značajna (Slika 34).



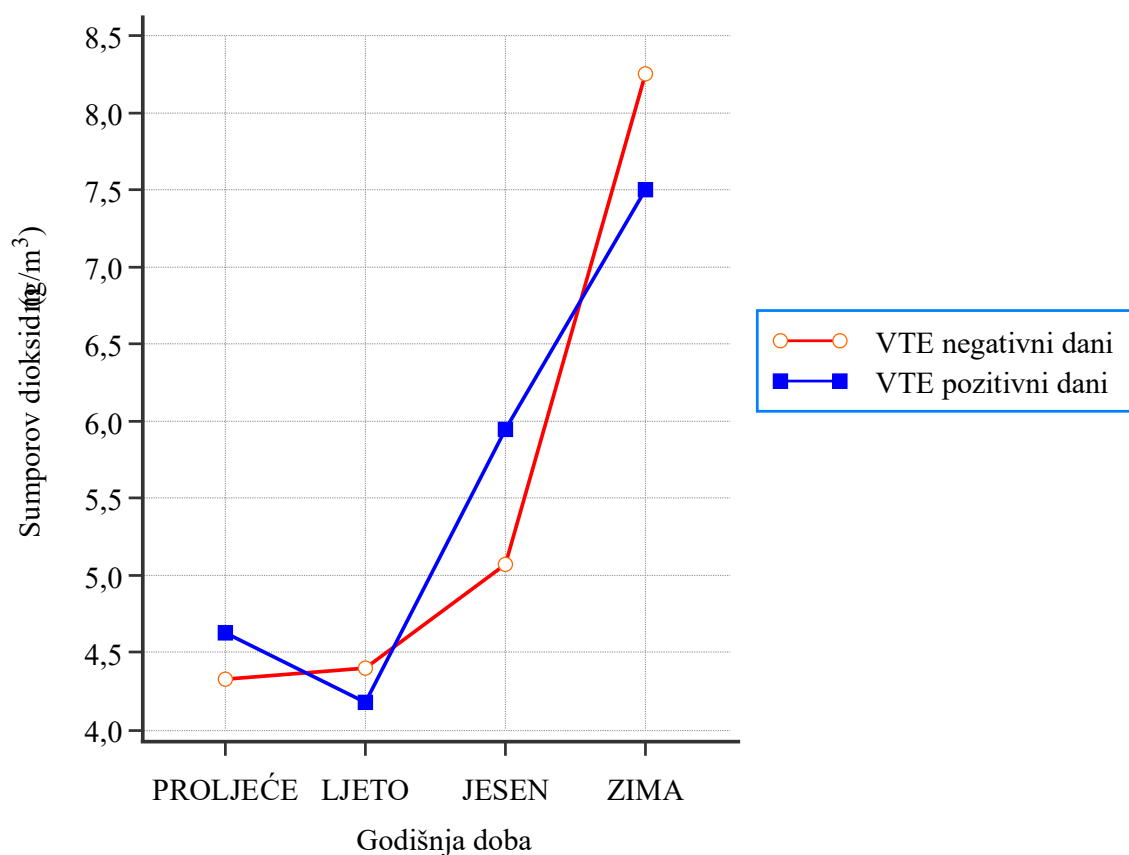
Slika 34. Usporedba koncentracije dušikovog dioksida (NO_2) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u koncentraciji lebdećih čestica PM_{10} između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.127$) (Slika 35). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji dušikovog dioksida između pozitivnih i negativnih dana u ljeto ($P=0.129$), jesen ($P=0.935$) i zimu ($P=0.680$) (Slika 26). U proljeće su zabilježene više koncentracije PM_{10} čestica u pozitivne dane u odnosu na negativne dane s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.034$) (Slika 35).



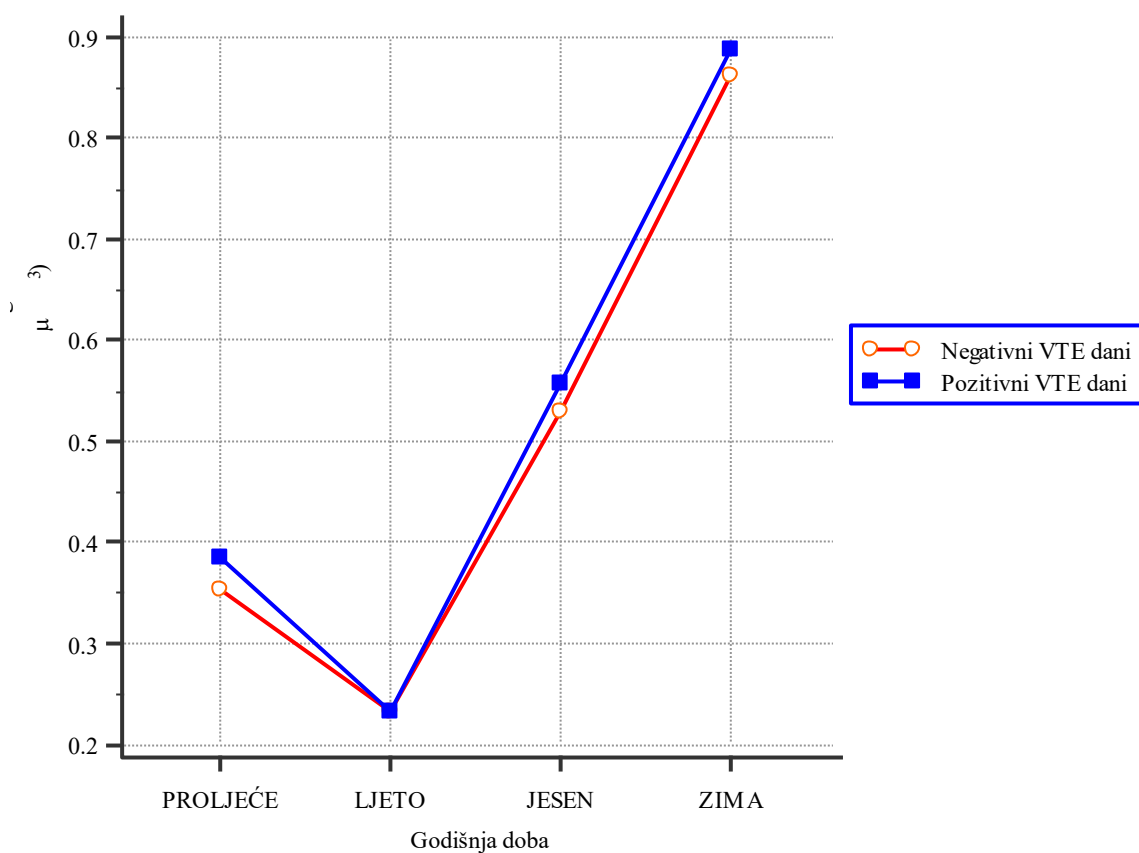
Slika 35. Usporedba koncentracije čestica PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Za sumporov dioksid (SO_2) nije nađena statistički značajna razlika između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.725$). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji sumporovog dioksida (SO_2) između pozitivnih i negativnih VTE dana u proljeće ($P=0.409$), ljeto ($P=0.663$), jesen ($P=0.239$) i zimu ($P=0.220$) (Slika 36).



Slika 36. Usporedba koncentracije sumporovog dioksida (SO_2) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

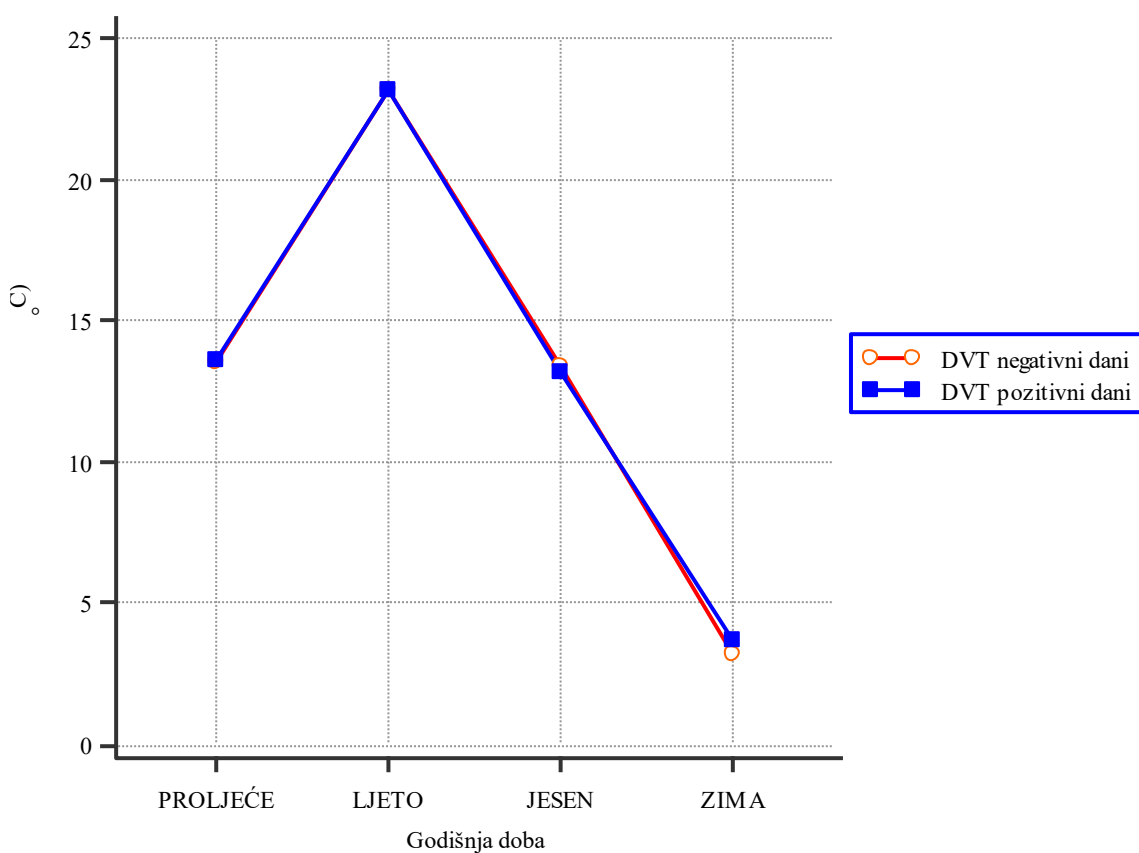
Za ugljikov monoksid (CO) nije nađena statistički značajna razlika između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) ($P=0.154$). Analizom prijema bolesnika s venskom tromboembolijom (VTE) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji ugljikovog monoksida (CO) između pozitivnih i negativnih VTE dana u proljeće ($P=0.080$), ljeto ($P=0.919$), jesen ($P=0.448$) ni zimu ($P=0.538$) (Slika 37).



Slika 37. Usporedba koncentracije ugljikovog monoksida (CO) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između VTE pozitivnih i VTE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

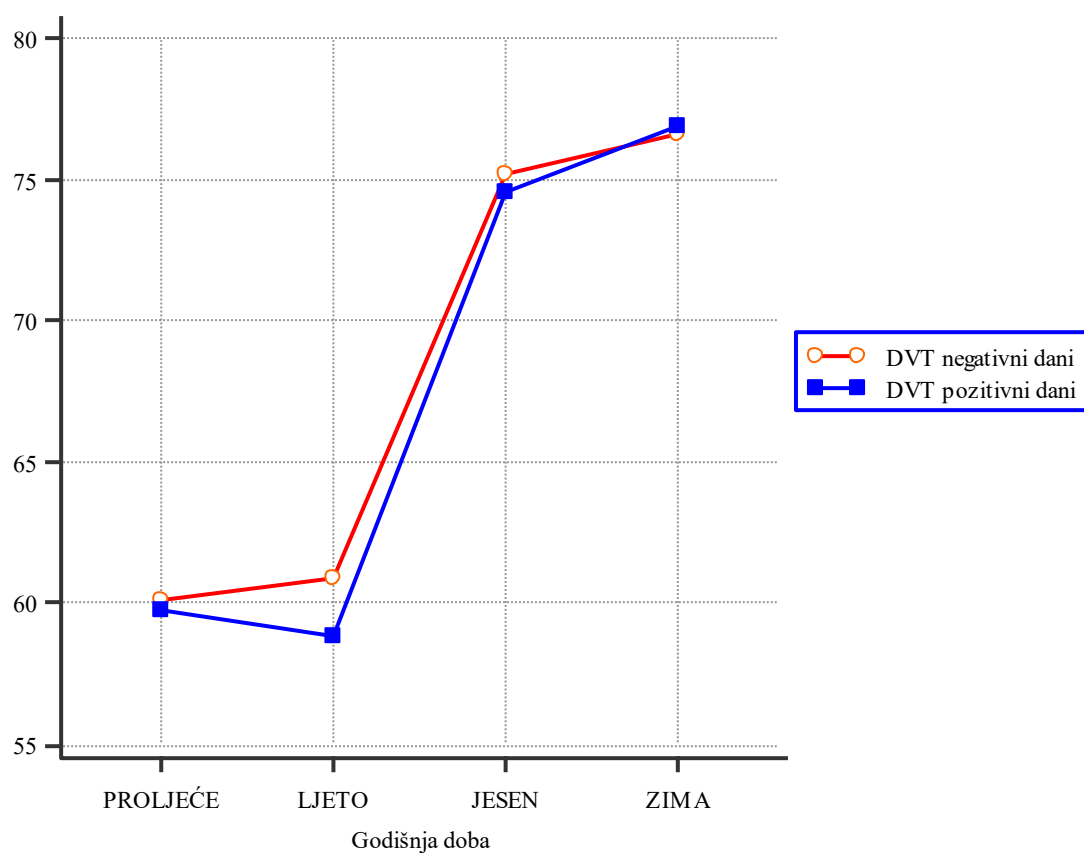
4.3.2. Bolesnici s DVT-om

Nije nađena statistički značajna temperaturna razlika između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P=0.217$) (Slika 38). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema temperaturne razlike između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P= 0.922$), ljeto ($P= 0.973$), jesen ($P= 0.709$) i zimu ($P= 0.247$) (Slika 38).



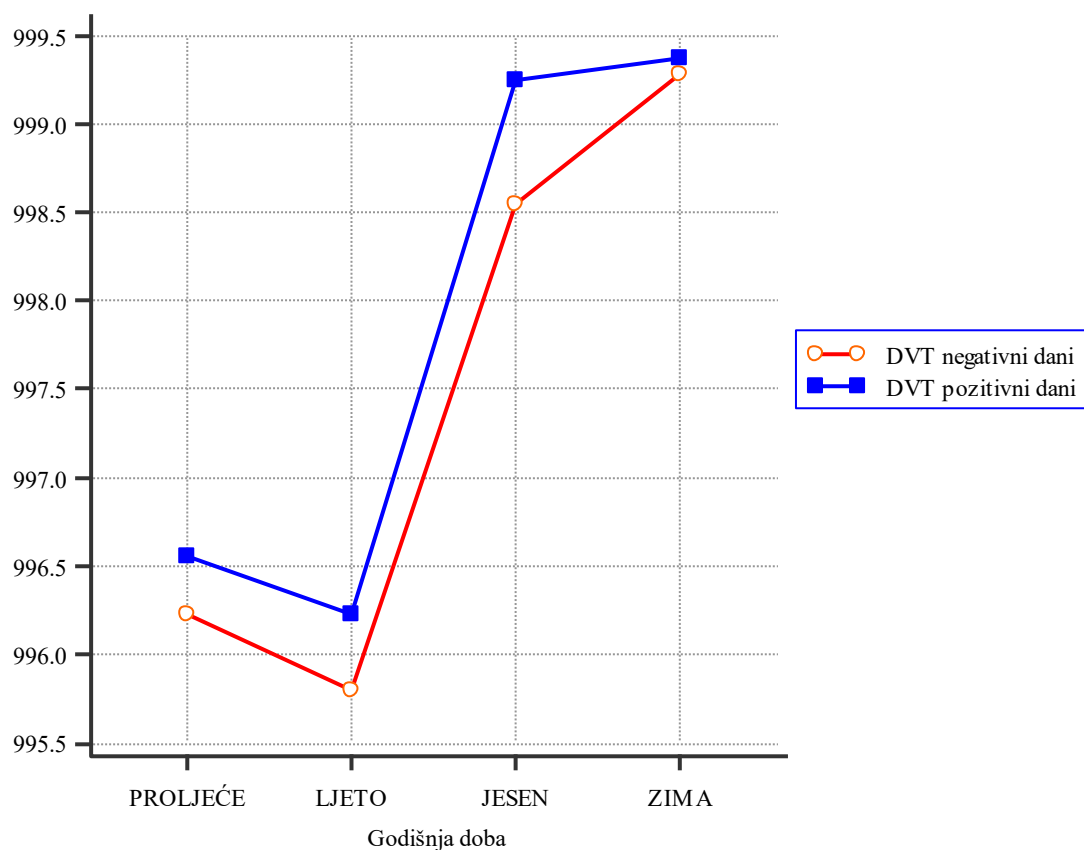
Slika 38. Usporedba temperature zraka (°C) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u relativnoj vlažnosti zraka između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P = 0.347$) (Slika 39). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u relativnoj vlažnosti niti u proljeće ($P = 0.778$), ljeto ($P = 0.057$), jesen ($P = 0.586$) i zimu ($P = 0.808$) (Slika 39).



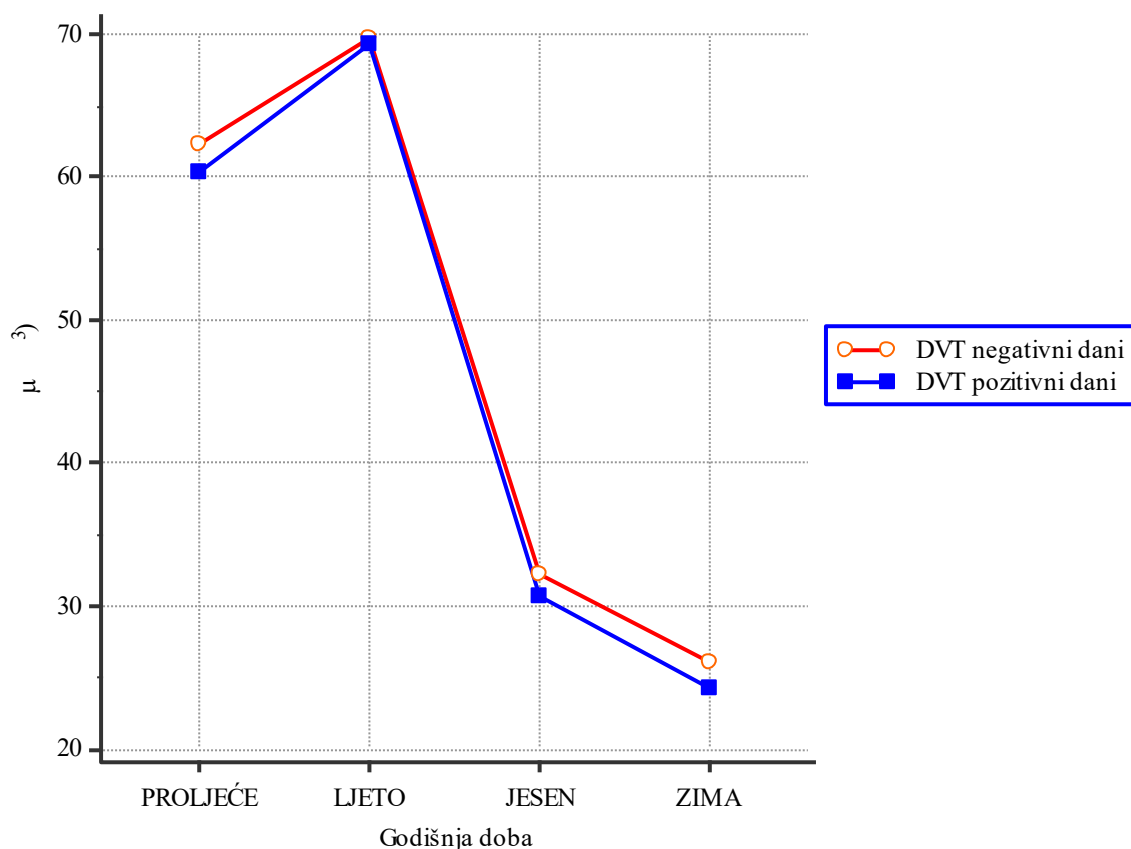
Slika 39. Usporedba relativne vlažnosti zraka (%) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u tlaku zraka između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P=0.230$) (Slika 40). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u relativnoj vlažnosti niti u proljeće ($P=0.639$), ljeto ($P=0.248$), jesen ($P=0.286$) i zimu ($P=0.912$) (Slika 40).



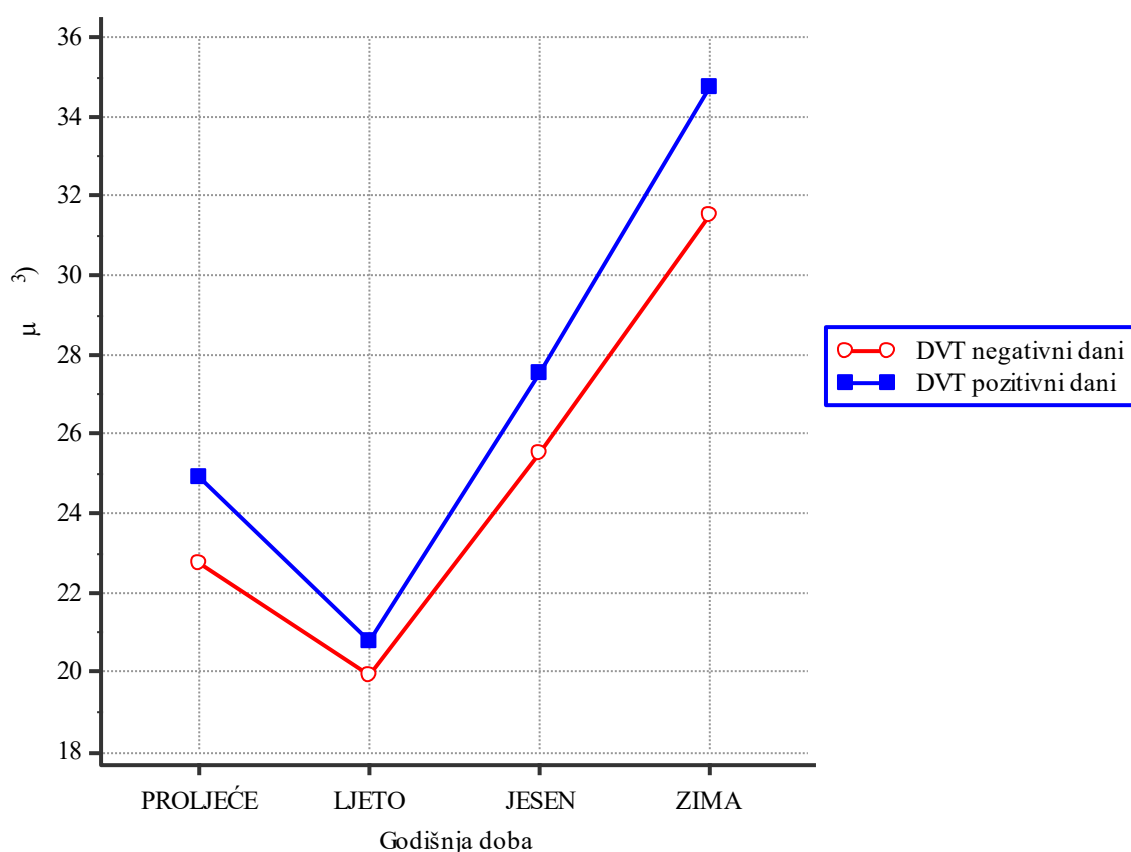
Slika 40. Usporedba tlaka zraka (hPa) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u koncentraciji ozona između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P=0.168$) (Slika 41). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji ozona između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P=0.259$), ljeto ($P=0.804$), jesen ($P=0.327$) i zimu ($P=0.229$) (Slika 41).



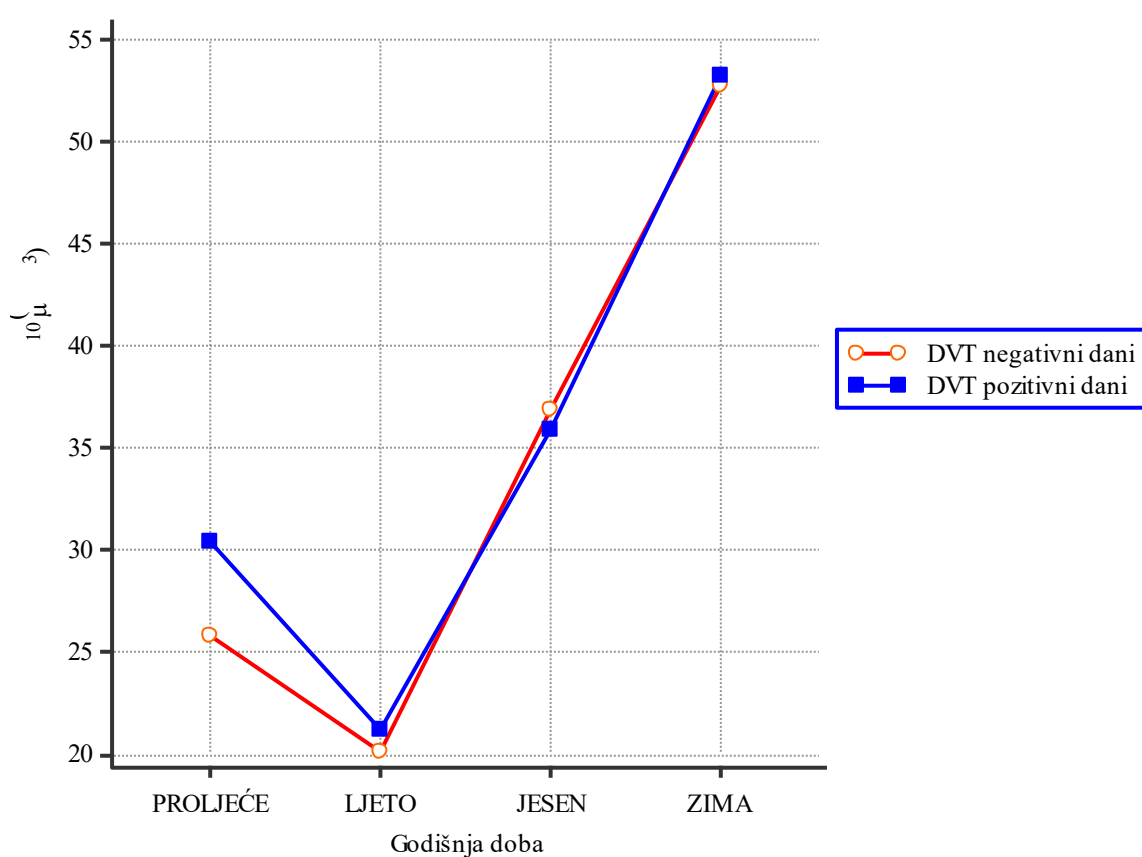
Slika 41. Usporedba koncentracije ozona ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Postoji statistički značajna razlika u koncentraciji dušikovog dioksida (NO_2) između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P=0.0001$) (Slika 42). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba ustanovljena je statistički značajna razlika u koncentraciji dušikovog dioksida (NO_2) između pozitivnih i negativnih dana u zimu ($P=0.035$) dok je u proljeće ($P=0.050$) i jesen ($P=0.055$) razlika granično statistički značajna. U ljetnom periodu ($P=0.218$) nema statistički značajne razlike u koncentraciji dušikovog dioksida (NO_2) između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) (Slika 42).



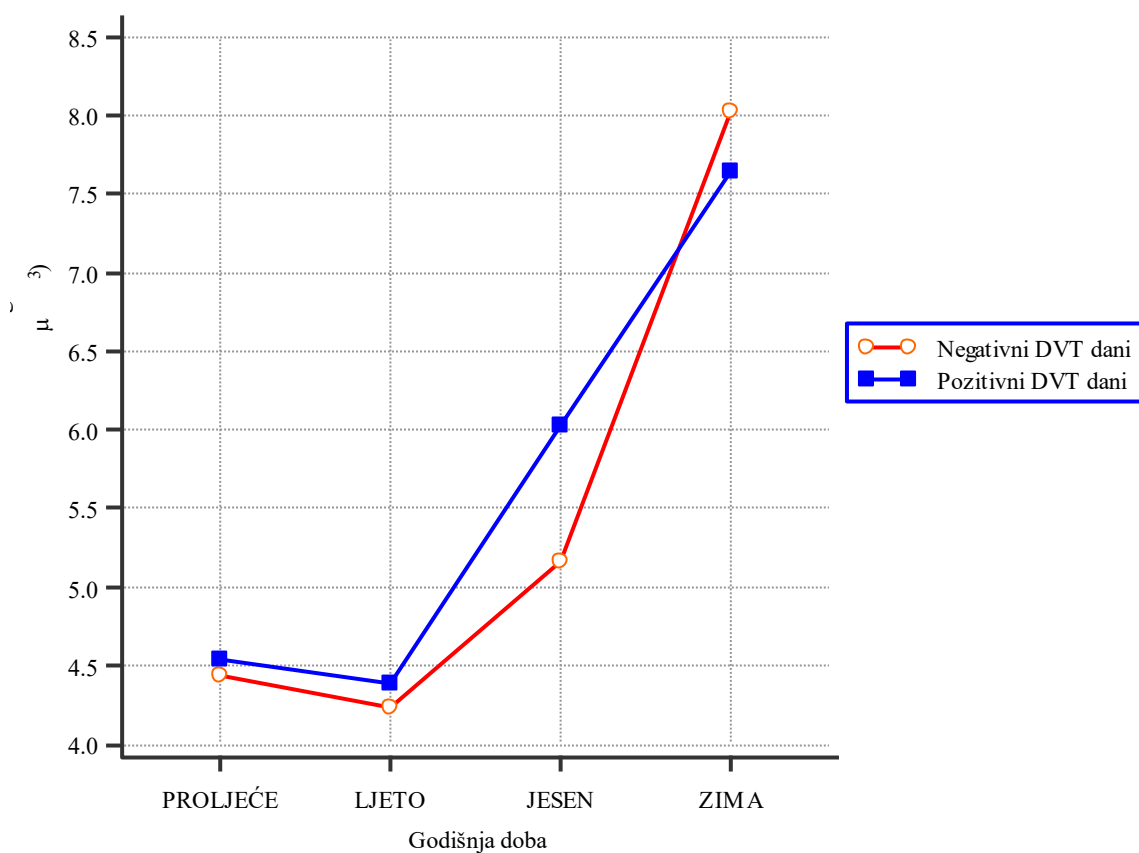
Slika 42. Usporedba koncentracije dušikovog dioksida (NO_2) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u koncentraciji lebdećih PM_{10} čestica između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P=0.084$) (Slika 43). U proljeće je zabilježena statistički značajno viša koncentracija PM_{10} čestica u DVT pozitivne dane u odnosu na negativne dane ($P=0.004$). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji lebdećih PM_{10} čestica između pozitivnih i negativnih dana u ljeto ($P=0.269$), jesen ($P=0.711$) i zimu ($P=0.869$) (Slika 43).



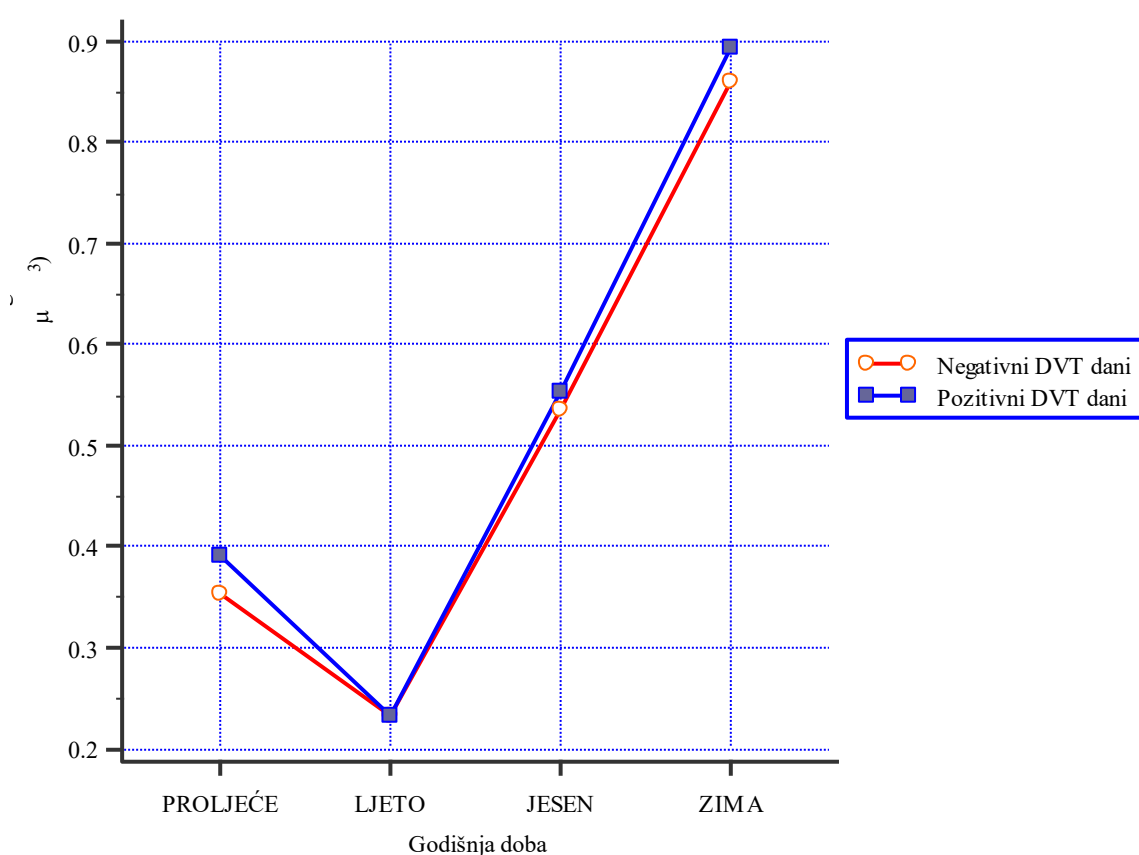
Slika 43. Usporedba koncentracije čestica PM_{10} ($\mu g/m^3$) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nema statistički značajne razlike u koncentraciji sumporovog dioksida (SO_2) između pozitivnih i negativnih dana s obzirom na prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P=0.350$) (Slika 44). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji sumporovog dioksida (SO_2) između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P=0.788$), ljeto ($P=0.762$), jesen ($P=0.260$) ni zimu ($P=0.536$) (Slika 44).



Slika 44. Usporedba koncentracije sumporovog dioksida (SO_2) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

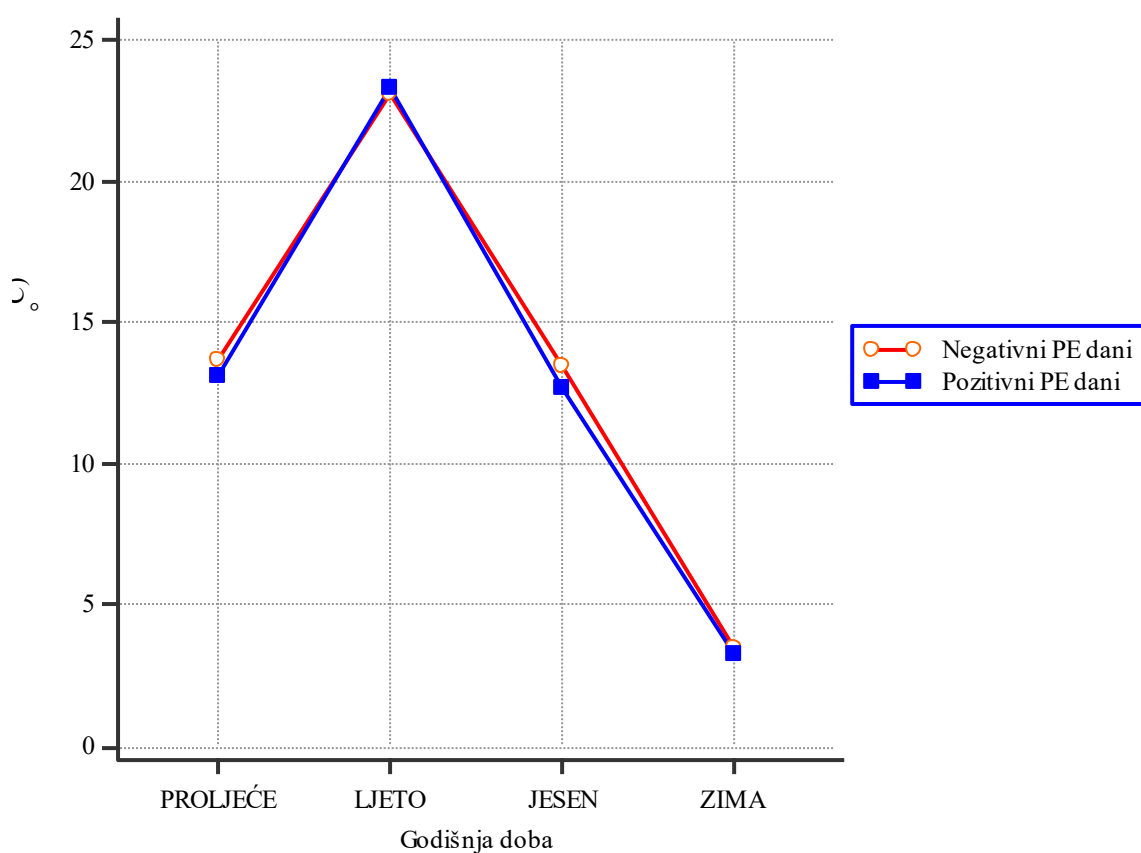
Nema statistički značajne razlike u koncentraciji ugljikovog monoksida (CO) između DVT pozitivnih i negativnih dana (DVT) ($P = 0.059$) (Slika 45). U proljeće su zabilježene statistički značajno više koncentracije ugljikovog monoksida (CO) u dane kad je ostvaren prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) ($P = 0.037$). Analizom prijema bolesnika s dubokom venskom trombozom (DVT) kroz godišnja doba nema statistički značajne razlike u koncentraciji ugljikovog monoksida (CO) između pozitivnih i negativnih dana u ljeto ($P = 0.950$), jesen ($P = 0.628$) i zimu ($P = 0.466$) (Slika 45).



Slika 45. Usporedba koncentracije ugljikovog monoksida (CO) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između DVT pozitivnih i DVT negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

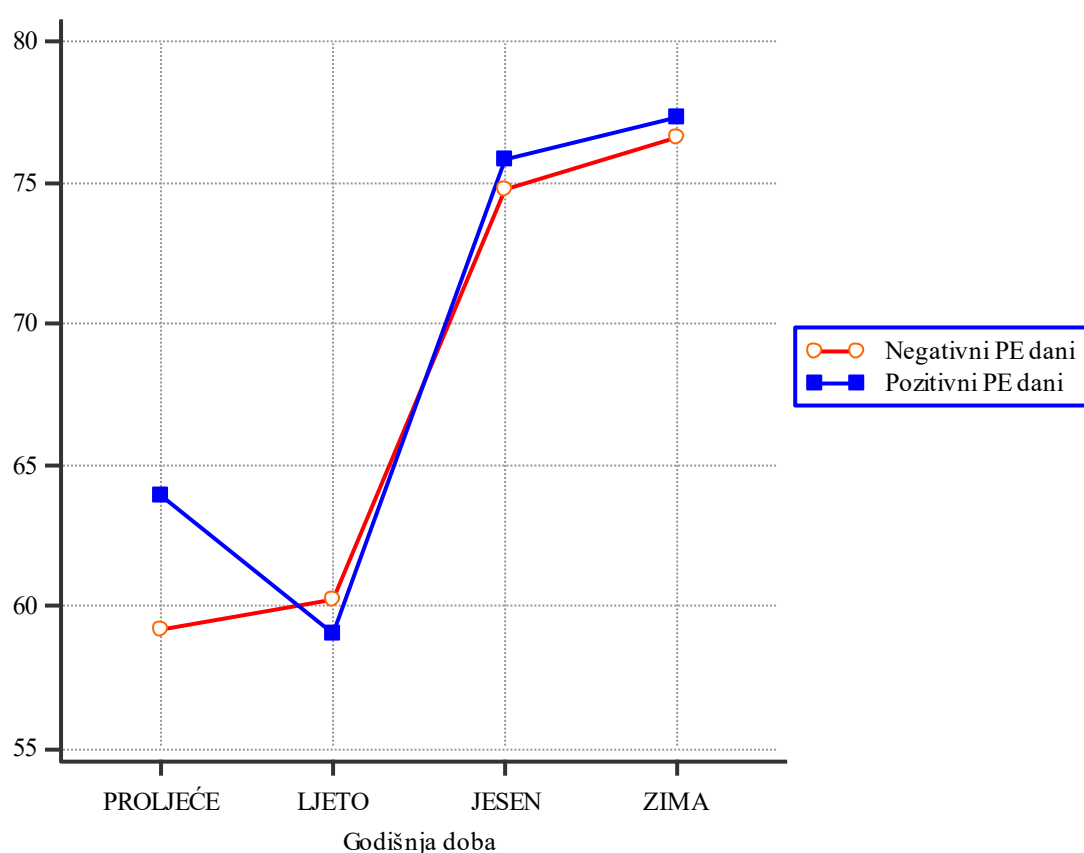
4.3.3. Bolesnici s PE-om

Nije nađena statistički značajna temperaturna razlika između pozitivnih i negativnih PE dana ($P=0.751$) (Slika 46). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom kroz godišnja doba nema temperaturne razlike između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P=0.416$), ljeto ($P=0.658$), jesen ($P=0.305$) i zimu ($P=0.738$) (Slika 46).



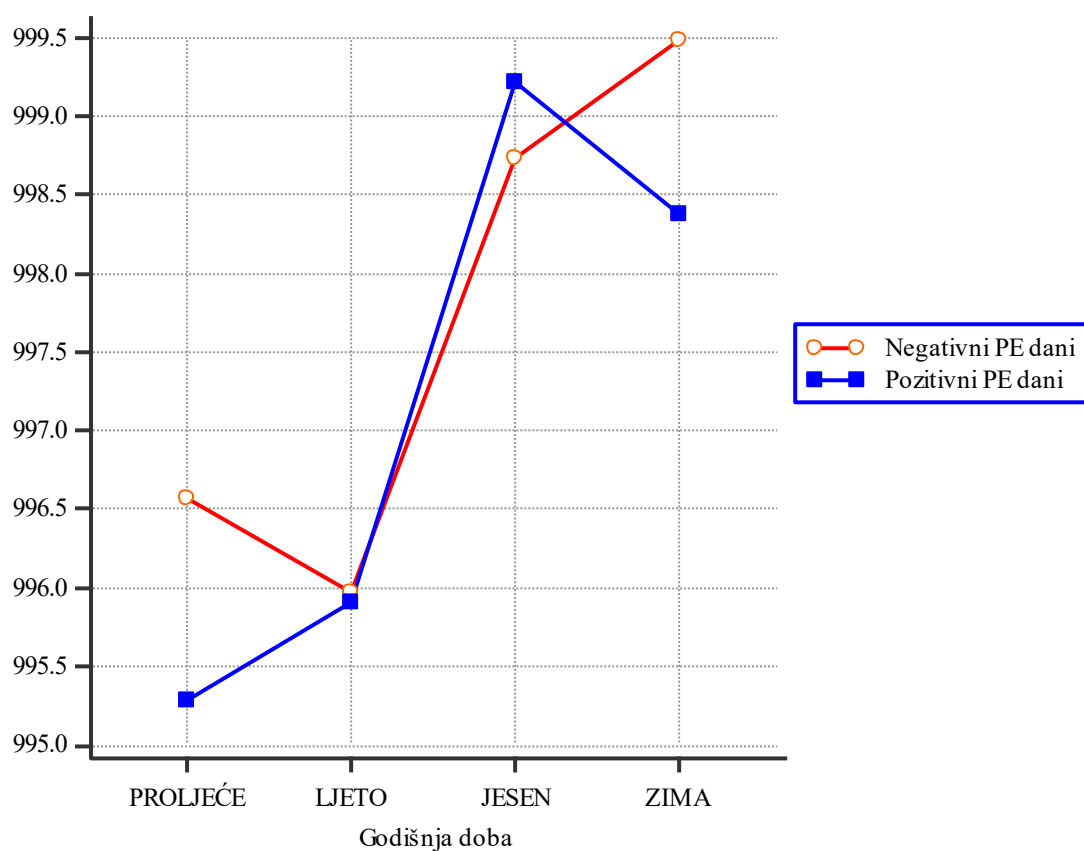
Slika 46. Usporedba temperature zraka (°C) kroz godišnja između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u relativnoj vlažnosti zraka između PE pozitivnih i PE negativnih dana ($P=0.171$) (Slika 47). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike relativne vlažnosti zraka između pozitivnih i negativnih dana u ljeto ($P=0.414$), jesen ($P=0.461$) i zimu ($P=0.655$) (Slika 47). U proljeće su zabilježene više vrijednosti relativne vlažnosti zraka u pozitivne dane u odnosu na negativne dane s obzirom na prijem bolesnika s plućnom embolijom ($P=0.005$) (Slika 47).



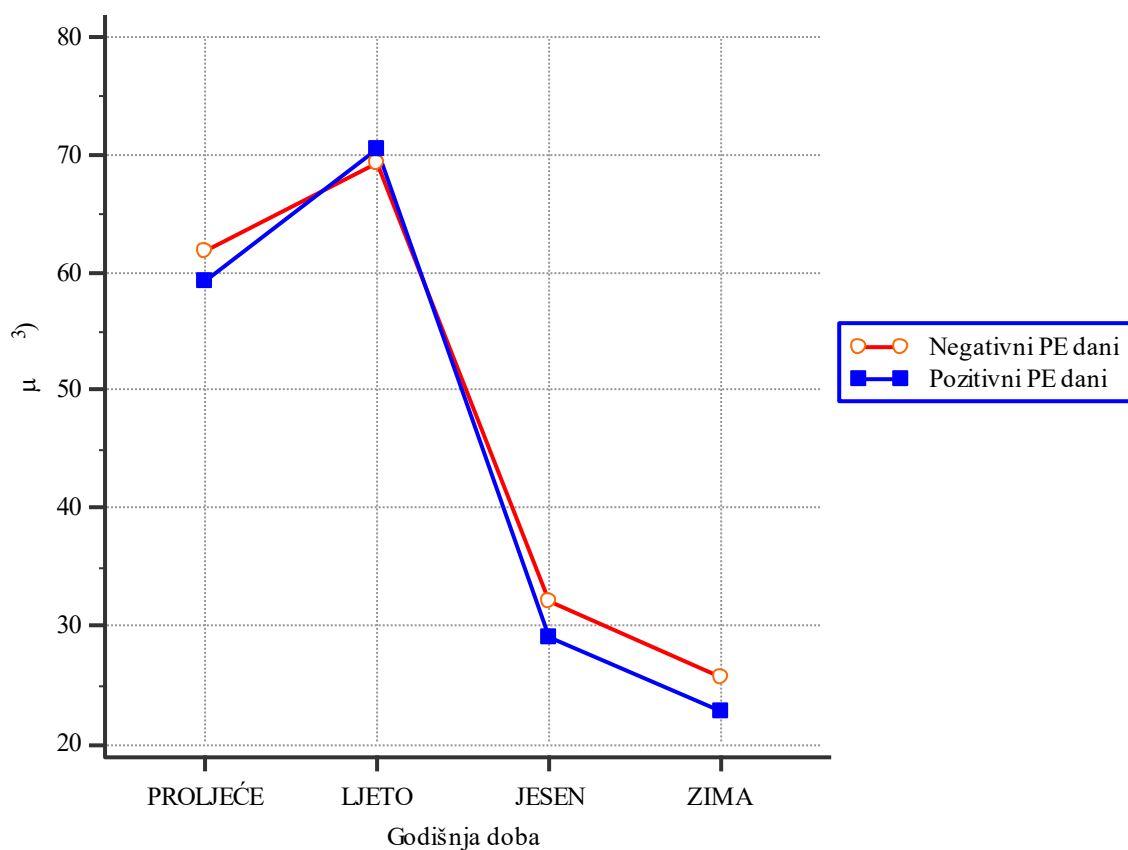
Slika 47. Usporedba relativne vlažnosti zraka (%) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u tlaku zraka između dana u kojima je ostvaren prijem i onih u kojima nije ostvaren prijem bolesnika s plućnom embolijom (PE) ($P=0.296$) (Slika 48). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike tlaka zraka između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P=0.185$), ljeto ($P=0.900$), jesen ($P=0.580$) i zimu ($P=0.362$) (Slika 48).



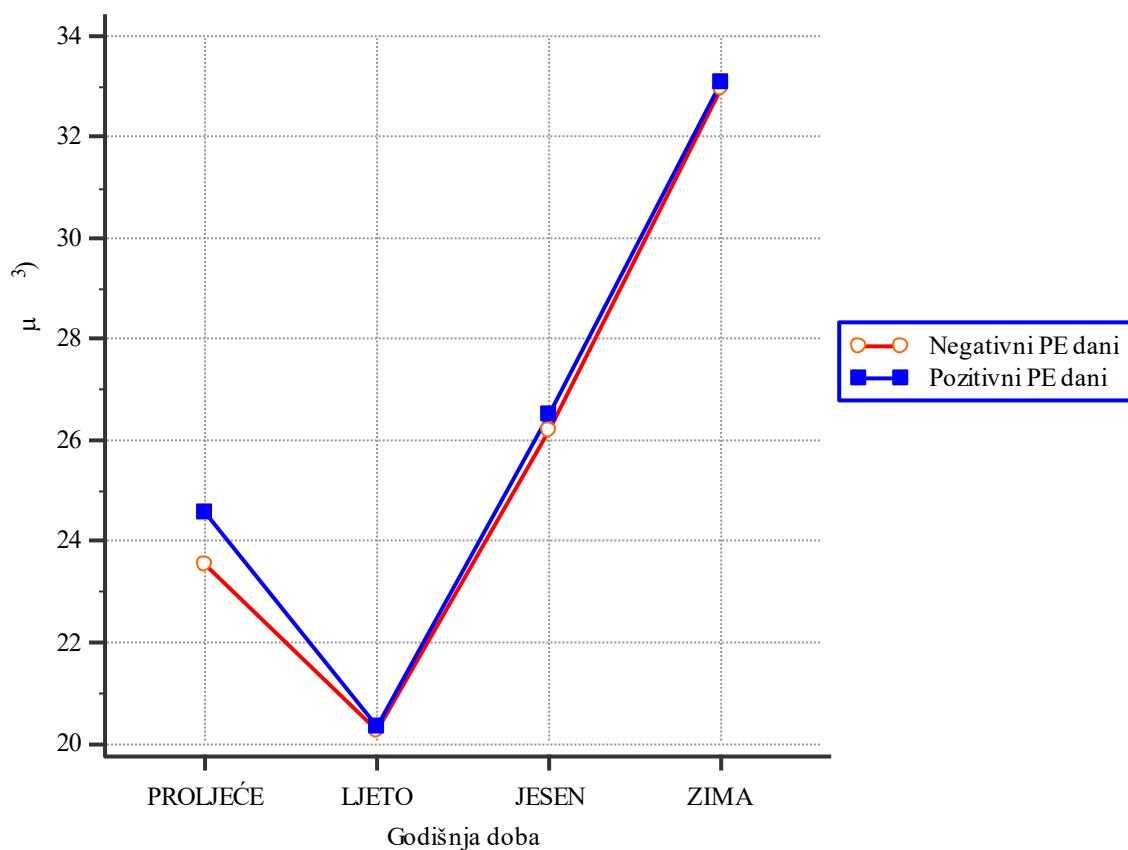
Slika 48. Usporedba tlaka zraka (hPa) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama ozona između PE pozitivnih i PE negativnih dana ($P = 0.579$) (Slika 49). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike koncentracije ozona između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P = 0.274$), ljeto ($P = 0.585$), jesen ($P = 0.152$) i zimu ($P = 0.151$) (Slika 49).



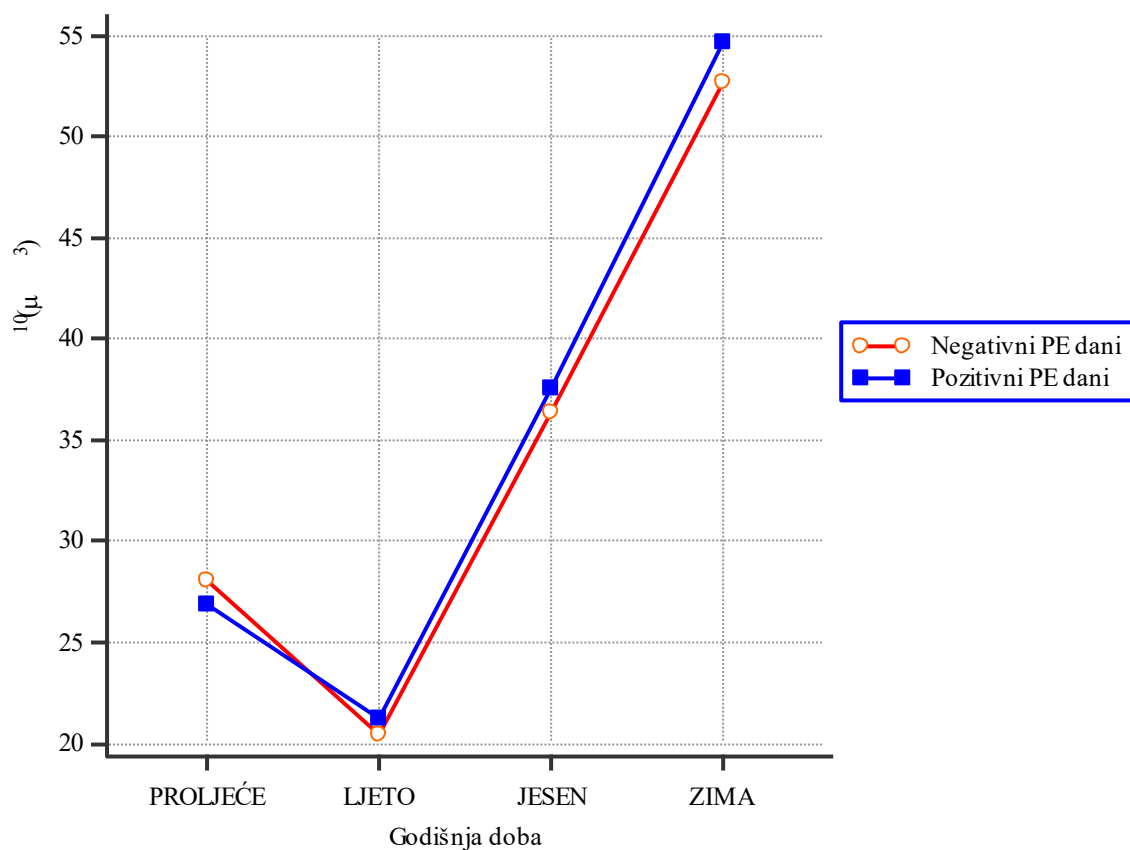
Slika 49. Usporedba koncentracije ozona ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama dušikovog dioksida (NO_2) između PE pozitivnih i PE negativnih dana ($P = 0.753$) (Slika 50). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike koncentracije dušikovog dioksida (NO_2) između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P = 0.507$), ljeto ($P = 0.918$), jesen ($P = 0.811$) i zimu ($P = 0.961$) (Slika 50).



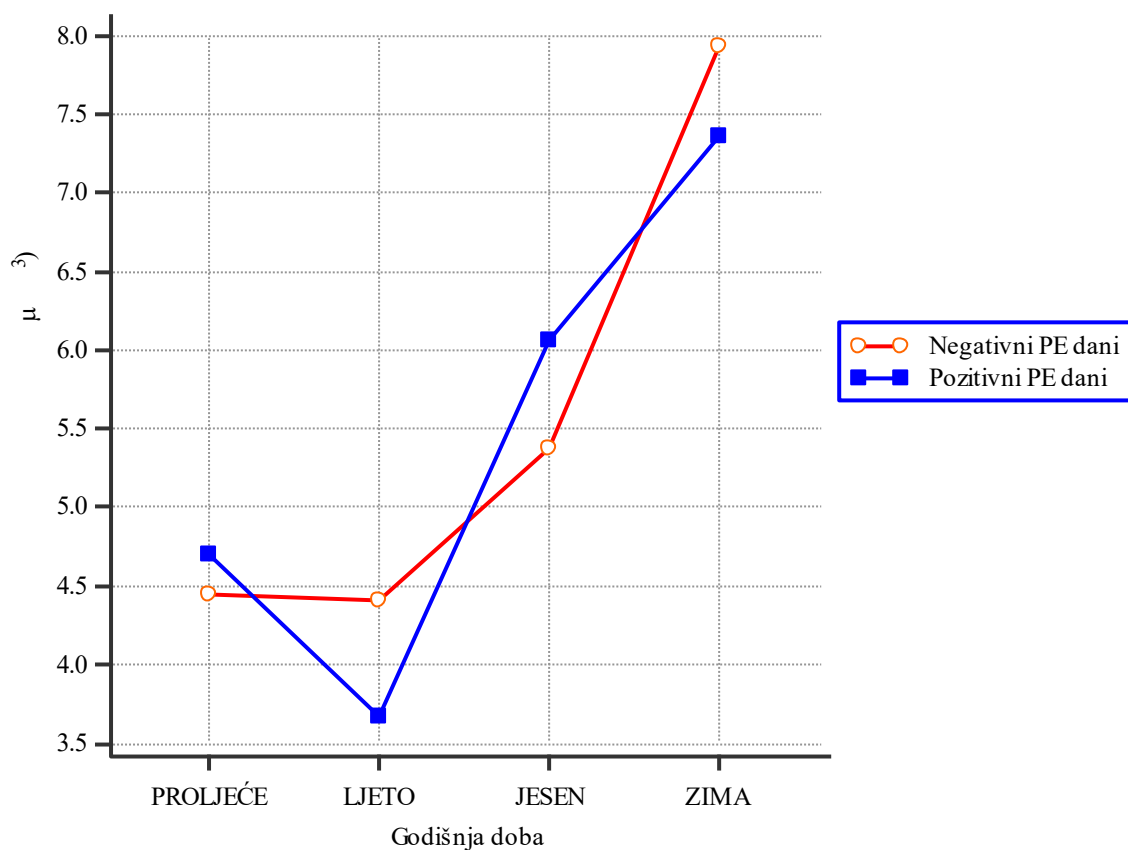
Slika 50. Usporedba koncentracije dušikovog dioksida (NO_2) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama lebdećih čestica PM_{10} između PE pozitivnih i PE negativnih dana ($P = 0.791$) (Slika 51). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike koncentracije lebdećih čestica PM_{10} između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P = 0.607$), ljeto ($P = 0.526$), jesen ($P = 0.730$) i zimu ($P = 0.626$) (Slika 51).



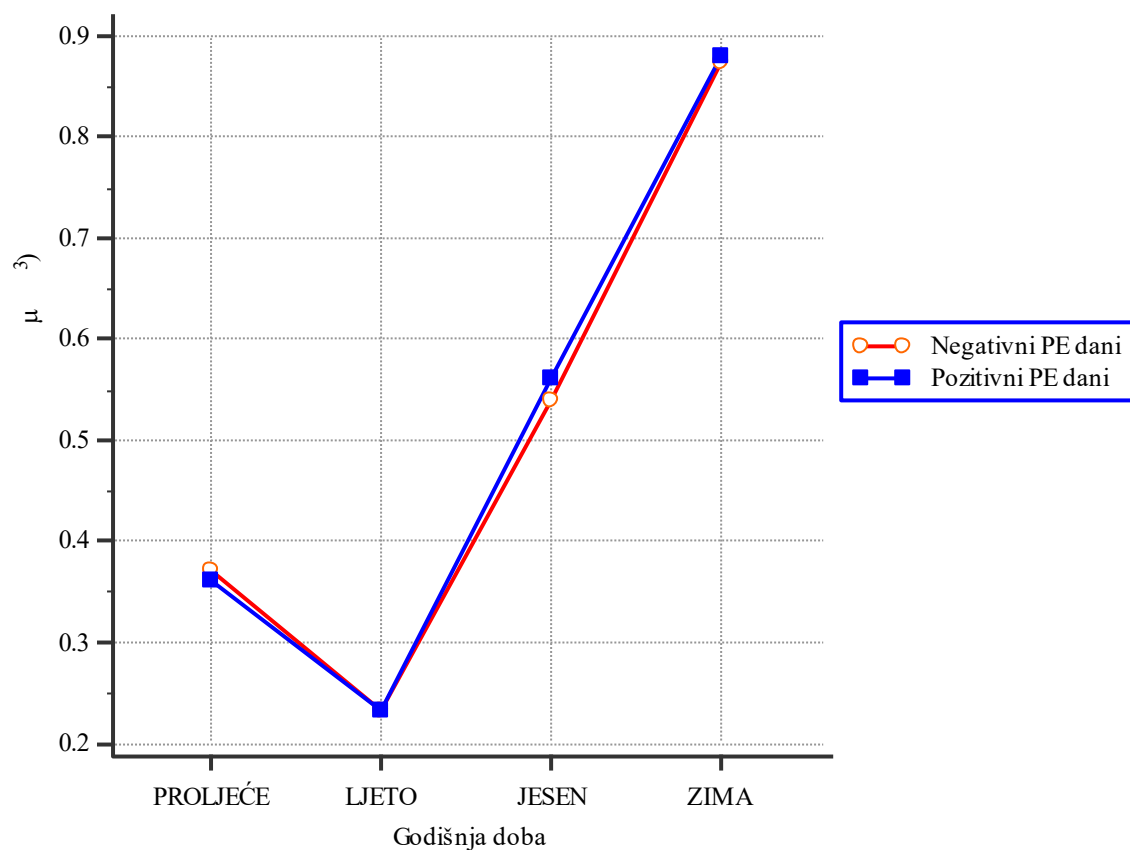
Slika 51. Usporedba koncentracije čestica PM_{10} ($\mu g/m^3$) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji sumporovog dioksida (SO_2) između PE pozitivnih i PE negativnih dana ($P = 0.792$) (Slika 52). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike koncentracije sumporovog dioksida (SO_2) između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P = 0.627$), ljeto ($P = 0.293$), jesen ($P = 0.492$) i zimu ($P = 0.503$) (Slika 52).



Slika 52. Usporedba koncentracije sumporovog dioksida (SO_2) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji ugljikovog monoksida (CO) između PE pozitivnih i PE negativnih dana ($P = 0.909$) (Slika 53). Analizom prijema bolesnika s plućnom embolijom (PE) kroz godišnja doba nema razlike koncentracije ugljikovog monoksida (CO) između pozitivnih i negativnih dana u proljeće ($P = 0.673$), ljeto ($P = 0.918$), jesen ($P = 0.650$) i zimu ($P = 0.933$) (Slika 53).



Slika 53. Usporedba koncentracije ugljikovog monoksida (CO) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) kroz godišnja doba između PE pozitivnih i PE negativnih dana u Gradu Zagrebu u periodu od 1. 12. 2010. do 30. 11. 2015.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 6,7 milijuna ljudi godišnje umire zbog onečišćenja zraka. Približno 99 % svjetskog stanovništva živi u područjima gdje razine onečišćenja prelaze razinu koja je preporučena (71). Venska tromboembolijska bolest je po učestalosti treća kardiovaskularna bolest, odmah poslije infarkta miokarda i moždanog udara, s incidencijom od 104 do 183 bolesnika na 100 000 osoba godišnje. Trećina bolesnika ima ponavljajuću epizodu venske tromboembolije unutar deset godina, a četvrtina bolesnika s plućnom embolijom se prezentira iznenadnom smrću (4). Unatoč tome što su rizični čimbenici venske tromboembolije i prediktori ponavljajućih epizoda poznati te postoji primarna i sekundarna prevencija, i dalje se bilježi visoka incidencija venske tromboembolijske bolesti (4).

Poput mnogih kardiovaskularnih bolesti, venske tromboembolijske bolesti nisu ravnomjerno distribuirane u vremenu, već imaju sezonski obrazac pojavljivanja (105, 106). Ranija istraživanja sezonskih varijacija venske tromboembolije imaju oprečne rezultate, ali većina studija je pokazala vrhunac incidencije bolesnika u zimskim mjesecima (20, 23-25, 94, 96, 107-112). Pojedine studije su pokazale najveću incidenciju venske tromboembolije u proljeće (103, 104). Studija provedena u Detroitu je pokazala najveću incidenciju venske tromboembolije u ljeto (113) dok je studija provedena u Turskoj (Izmir) pokazala najveću incidenciju bolesnika u jesen (102). Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama trajala je dvadeset i jednu godinu te nije dokazala sezonske varijacije u incidenciji venske tromboembolijske bolesti (19).

Potencijalni čimbenici, koji bi mogli utjecati na sezonske varijacije kardiovaskularnih bolesti, uključujući i venske tromboembolije, meteorološki su parametri, onečišćujuće tvari zraka, akutne respiratorne infekcije, sezonske varijabilnosti u ljudskom ponašanju i fizičkoj aktivnosti, koncentracijama vitamina i hormona u krvi, dob i spol te način prehrane (105, 106).

Povezanost meteoroloških parametara s kardiovaskularnim bolestima može se objasniti različitim mehanizmima. Niže temperature zimi dovode do simpatikusom posredovanih reakcija kao što su periferna vazokonstrikcija, drhtavica, povišena srčana frekvencija i povišene vrijednosti krvnog tlaka (47, 106, 114-116). U hladnijem dijelu godine javlja se prokoagulantni profil krvi s povećanim koncentracijama fibrinogena, faktora VII i broja trombocita te povećanom viskoznosti krvi uz smanjen plazmatski volumen (106, 107). Promjene u koagulacijskoj kaskadi mogu biti povezane s učestalim infektivnim bolestima zimi. Istraživači su prepoznali kako tijekom respiratornih infekcija dolazi do povišenja razine fibrinogena (107).

Poznati kardiovaskularni čimbenici rizika su ujedno i čimbenici rizika za vensku tromboemboliju pa su tako zabilježene sezonske varijacije vrijednosti kolesterola u plazmi s vršnim vrijednostima zimi što može biti povezano s povećanom tjelesnom težinom uslijed smanjene fizičke aktivnosti zimi (105). Zbog manjeg broja sunčanih dana smanjena je sinteza vitamina D što je povezano s povećanim vrijednostima krvnog tlaka (114). Periferna vazokonstrikcija uz pomak ravnoteže koagulacijske kaskade prema hiperkoagulabilnom stanju može smanjiti protok u arterijama i venama nogu te povećati rizik za vensku tromboembolijsku bolest u zimskim mjesecima (96). Pojedina istraživanja su prepoznala niski atmosferski tlak kao potencijalni rizični čimbenik za vensku tromboembolijsku bolest (95, 102, 103, 112, 117-120). Druga istraživanja nisu našla korelaciju tlaka zraka i venske tromboembolije (32, 34, 121-123) dok su neka identificirala pozitivnu korelaciju tlaka zraka i venske tromboembolije (2, 32, 33, 111). Povezanost nižih vrijednosti tlaka zraka moguće je objasniti istraživanjima koja su provedena u hipobaričnoj komori na zdravim pojedincima. Ta istraživanja su pokazala kako je hipobarična hipoksija, ali ne i normobarična hipoksija, povezana s hiperkoagulabilnim profilom u ljudi (124, 125). Objašnjenje povezanosti tlaka zraka i venske tromboembolije daju eksperimenti provedeni na ljudskoj plazmi bogatoj trombocitima koji su pokazali kako pri redukciji tlaka zraka dolazi do agregacije trombocita (126).

Pri povećanoj relativnoj vlažnosti zraka zabilježen je povećan broj bolesnika s plućnom embolijom dok dvije studije nisu pokazale utjecaj relativne vlažnosti zraka na broj bolesnika s venskom tromboembolijom (104, 121, 122). Studija provedena u Italiji zabilježila je veći broj bolesnika s plućnom embolijom u dane s manjom relativnom vlažnosti zraka (112). Studija provedena u Kini je pokazala kako je pri nižim temperaturama veća kardiovaskularna smrtnost, a efekt je još izraženiji ako je niska temperatura u kombinaciji s visokom vlagom zraka (127). Mehanizmi utjecaja vlažnosti zraka na ljudsko zdravlje nisu do kraja razjašnjeni. Niska vlažnost zraka može dovesti do dehidracije i olakšava širenje virusa poput virusa gripe. Nasuprot tome, visoka razina vlažnosti promovira utjecaj visokih temperatura na organizam, smanjuje mogućnosti znojenja i hlađenja organizma (128). Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama proučavala je učinak temperature i vlažnosti zraka na mortalitet. Zaključeno je kako krivulja temperature i vlažnosti zraka pozitivno koreliraju te kako krivulje koje pokazuju učinak temperature i vlažnosti zraka na mortalitet imaju U oblik što znači da se mortalitet smanjuje pri porastu temperature i vlažnosti zraka do određene točke, nakon čega mortalitet raste s porastom temperature i vlažnosti zraka, a kritična temperatura se nalazi između 21,1 °C i 26,6 °C (128).

Studija provedena u Australiji je zaključila kako je mortalitet veći u zimskom periodu godine u odnosu na ljetni te kako su hladnije i suhe zime imale statistički značajno veći mortalitet u odnosu na toplije i vlažnije (129).

Brojne epidemiološke studije su pokazale povećani rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti pri izloženosti povećanoj koncentraciji onečišćujućim tvarima zraka (130). Prilikom udisanja onečišćenog zraka dolazi do povišenja srčane frekvencije, krvnog tlaka, koncentracije fibrinogena i koagulacijskih faktora, arterijske vazokonstrikcije, porasta upalnih medijatora te endotelne disfunkcije što u konačnici dovodi do nastanka trombotskog incidenta (106, 131). Studije koje su analizirale povezanost onečišćenja zraka i venske tromboembolije su malobrojne i rezultati su inkonzistentni. Metaanaliza provedena 2011. godine uključivala je 100 istraživanja, zaključila je kako su onečišćujuće tvari zraka povezane s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim morbiditetom i mortalitetom te kako lebdeće čestice mogu predstavljati dodatni rizik za vensku tromboembolijsku bolest (132). Metaanaliza provedena 2015. godine uključivala je jedanaest studija, od kojih je osam potvrdilo povezanost čestica PM₁₀ s venskom tromboembolijom (133). Metaanaliza objavljena 2016. godine uključivala je osam istraživanja provedenih u zapadnoeuropskim zemljama s niskom razinom onečišćenja zraka, nije potvrdila povezanost povećane koncentracije onečišćujućih tvari zraka s povećanim prijemom bolesnika s venskom tromboembolijom (28). Razlog za manjak konzistentnosti u rezultatima leži u činjenici kako su studije provedene u različitim geografskim regijama s različitim klimatskim obilježjima, često i s različitim razinama onečišćenja zraka. Nadalje, većina studija je bila usmjerena na lebdeće čestice, izostavljajući pritom ostale polutante, među kojima postoji visoka razina korelacije. Također, često se broj prijema u bolnicu uzimao kao varijabla, izostavljajući pritom bolesnike oboljele od duboke venske tromboze koji su u vanbolničkom tretmanu, kao i one umrle od fatalne plućne embolije izvan bolnice što, u konačnici, dovodi do podcjenjivanja broja bolesnika s venskom tromboembolijom (131).

Koncentracije onečišćujućih tvari zraka u urbanim područjima su rezultat nekoliko procesa, a to su emisija, nastajanje i razgradnja u kemijskim reakcijama, transportom i dilucijom posredovanim meteorološkim parametrima (134). Brojne studije su proučavale i potvrdile sezonsku varijabilnost koncentracije onečišćujućih tvari zraka i njihovu povezanost s meteorološkim parametrima (135, 136). Sezonska varijabilnost u koncentracijama onečišćivača posljedica je geografskih značajki područja te ekonomskih, demografskih i meteoroloških

značajki (137). Većina studija je zabilježila povišenu koncentraciju onečišćujućih tvari zraka zimi te ozona ljeti (138-141). Nekoliko studija je tijekom valova vrućine u urbanim područjima zabilježilo povišene razine onečišćenja zraka, a navedeno se objašnjava postojanjem mikroklimе gradova, tj. manje vegetacije i manjeg strujanja zraka zbog urbane infrastrukture (142). Meteorološki parametri imaju važan učinak na razinu onečišćenja zraka, ali se učinak razlikuje ovisno o vrsti onečišćivača i geografskom području (143). Sunčevo zračenje je potrebno za fotokemijske reakcije u kojima nastaju oksidacijski spojevi koji formiraju smog, značajke vjetra određuju transport, diluciju i disperziju onečišćenja zraka, oborine uzrokuju depoziciju lebdećih čestica iz atmosfere, a vlažnost zraka određuje učinak koncentracije onečišćenja zraka na imovinu, vegetaciju i zdravlje (144). Smjer vjetra određuje područje na koje se transportira onečišćenje zraka. Brzina vjetra mijenja koncentraciju onečišćenja zraka ovisno o izvoru onečišćenja pa tako kod točkastih izvora kod kojih se onečišćujuće tvari ispuštaju u zrak kroz za to oblikovane ispuste (postrojenja, tehnološki procesi, industrijski pogoni, uređaji, građevine i sl.), pri većim brzinama vjetra se oblak dima prizemljuje te je razina onečišćenja veća dok je kod difuznih izvora, kao što je cestovni promet, razina onečišćenja obrnuto proporcionalna brzini vjetra što znači da je pri blagim vjetrovima oslabljena dilucija onečišćenja te su razine onečišćenja zraka u konačnici veće (144).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako su koncentracije onečišćujućih tvari zraka (dušikovog oksida, ozona, sumporovog dioksida, lebdećih čestica PM_{10} i ugljikovog monoksida) varirale ovisno o godišnjem dobu i meteorološkim uvjetima.

Analizom koncentracije onečišćujućih tvari zraka zabilježena je najveća koncentracija dušikovog dioksida (NO_2), čestica PM_{10} (PM_{10}), sumporovog dioksida (SO_2) i ugljikovog monoksida (CO) zimi dok je koncentracija ozona (O_3) bila najveća ljeti. Za čestice PM_{10} najviše prekoračenja zakonskih graničnih vrijednosti je zabilježeno tijekom zimskih perioda pa je koncentracija čestica PM_{10} u ovom istraživanju okarakterizirana kao II. kategorija kvalitete zraka. Za ozon, dušikov dioksid, sumporov dioksid i ugljikov monoksid nije bilo značajnih prekoračenja zakonski propisanih graničnih vrijednosti pa je koncentracija tih onečišćujućih tvari bila I. kategorije kvalitete zraka. Rezultati ovog istraživanja su istovjetni studiji provedenoj u trima gradovima u Kini gdje su najviše koncentracije polutanta zimi, a ozona ljeti (135).

Povećana koncentracija dušikovog dioksida, čestica PM_{10} , sumporovog dioksida i ugljikovog monoksida u Gradu Zagrebu zimi se može objasniti povećanom emisijom ovih polutanata iz velikih energetskeg ložišta (TE-TO, EL-TO), prometa te konvencionalnih malih uređaja za loženje (peći, kotlovi, bojleri, kamini na drva, loživo ulje i prirodni plin). Između ovih polutanata postoji pozitivna korelacija tijekom svih godišnjih doba, a navedeno je posljedica činjenice kako imaju isti izvor emisije. Dodatni izvor lebdećih čestica u zraku su i kolnici koji se zimi posipaju sredstvima za odleđivanje (sol) i sprječavanje klizavosti (pijesak) koji uzrokuju nastanak prašine. Zimi je smanjena razgradnja NO_2 u fotokemijskim reakcijama nastajanja ozona zbog smanjene insolacije u hladnijem dijelu godine (134). Više koncentracije ovih polutanata zimi se mogu objasniti i vremenskim prilikama. Pri noćnom ohlađivanju ili prodoru hladnog zraka može doći do temperaturne inverzije, odnosno porasta temperature zraka s visinom. U tom slučaju se sloj hladnijeg zraka (gušćeg) nađe ispod sloja toplijeg zraka (rjeđeg) pri čemu se zrak ne može dizati uvis te je tako onečišćenje zraka zadržano na razini zemlje. Suprotno tome, niže vrijednosti ovih polutanata ljeti mogu se objasniti prirodnim fenomenom pri kojem visoke ljetne temperature poboljšavaju miješanje zraka s čistim zrakom i dovode do disperzije koncentracije onečišćujućih tvari (145).

U ljetnim mjesecima je zabilježena najveća koncentracija ozona. Koncentracija ozona je pozitivno korelirala s temperaturom zraka, izuzev zimi kad je zabilježena negativna korelacija. Rezultati su istovjetni istraživanju provedenom u Gradu Zagrebu u periodu od 2008. do 2010. godine (146). Također, zabilježena je negativna korelacija koncentracije ozona s relativnom vlažnosti zraka u svim godišnjim dobima. Ozon je sekundarni polutant koji nastaje pod utjecajem Sunčevog zračenja fotokemijskim reakcijama iz drugih polutanata koji se pritom razaraju, a takve su reakcije najjače u ljetnim mjesecima kad je i najveći broj sunčanih dana s najvišom razinom sunčevog zračenja. Istraživanje iz 2014. godine je pokazalo kako će koncentracija ozona biti manja pri većim količinama relativne vlažnosti zraka, uz niže temperature i manji broj sunčanih dana (manje UV zračenja) te uz istodobno povećanje koncentracije drugih polutanata (NO_2 , SO_2 , PM_{10} , CO) koji onemogućavaju prodor sunčeva zračenja (147). Tako se u zimskim danima i kad je temperatura zraka viša zimi, unatoč povišenim temperaturama, koncentracija ozona neće povećavati zbog visoke relativne vlažnosti zraka i povećanih koncentracija drugih polutanata zraka koji onemogućavaju prodor sunčevog zračenja. Istovjetni rezultati su dobiveni i u drugim studijama koje su istraživale povezanost ozona s meteorološkim parametrima (148). Negativna korelacija ozona s dušikovim dioksidom

(NO₂) i ugljikovim monoksidom (CO) u svim godišnjim dobima se može objasniti sudjelovanjem NO₂ i CO u fotokemijskim reakcijama nastajanja ozona u atmosferi. Negativna korelacija ozona s PM₁₀ i SO₂ je zabilježena u proljeće, jesen i zimu dok je u ljeto zabilježena pozitivna korelacija. Ljeti je moguće da uslijed zadržavanja polja visokog tlaka zraka dolazi do stagnacije zraka čime je onemogućena disperzija fotoooksidansa i drugih onečišćujućih tvari, a zbog vedrog vremena i maksimalne insolacije dolazi do intenziviranja fotokemijskih procesa.

Temeljem gore navedenih istraživanja, cilj je ovog istraživanja bio ispitati postoji li sezonska varijabilnost venske tromboembolijske bolesti s obzirom na ukupni broj bolesnika i tip incidenta (duboka venska tromboza i plućna embolija). Nadalje, cilj je bio ispitati povezanost meteoroloških parametara i onečišćenja zraka s brojem bolesnika zaprimljenih u hitnu službu zbog venske tromboembolije.

U skladu s umjereno toplom klimom Grad Zagreb ima najviše temperature zraka ljeti, a najniže zimi te nema statistički značajne razlike u temperaturi između jeseni i proljeća. Jesensko-zimski period je obilježen višim vrijednostima relativne vlažnosti zraka i atmosferskog tlaka u odnosu na proljetno-ljetni period.

U istraživanje je uključen 1 381 bolesnik koji živi u Gradu Zagrebu, a zaprimljen je u hitnu službu zbog venske tromboembolije, bilo duboke venske tromboze ili plućne embolije. Provedeno je ispitivanje sezonske varijabilnosti kliničkih i demografskih karakteristika bolesnika. Sezonska varijabilnost nije potvrđena za spol i neke druge poznate rizične čimbenike za vensku tromboembolijsku bolest (aktivna maligna bolest, trudnoća, oralni kontraceptivi, velika operacija, imobilizacija, trajna nepokretnost, trombofilija, pretilost, autoimune bolesti, šećerna bolest, jetrene bolesti, ranija venska tromboembolija, hiperlipidemija, KOPB, infekcija, bubrežno oštećenje). U proljetnim, zimskim i jesenskim mjesecima zabilježeno je više starijih bolesnika s venskom tromboembolijom, a u ljeto mlađih bolesnika što je istovjetno rezultatima drugih istraživanja (149). Stariji bolesnici su u hladnijim mjesecima slabije fizički aktivni, učestalo obolijevaju od respiratornih infekcija, manje su izloženi sunčevom svjetlu što, u konačnici, dovodi do povišenja koagulacijskih faktora, kao što su fibrinogen, fibrin, d-dimeri, CRP, von Willebrandov faktor, tkivni plazminogen aktivator (t-PA) i povišenog rizika za vensku tromboemboliju (150). Sezonske varijacije u koagulacijskim faktorima s pomakom prema prokoagulantnom stanju zimi su najizraženije u osoba starijih od 75 godina (149, 150). U ljetnom periodu je zaprimljen najmanji broj bolesnika s arterijskom hipertenzijom.

Dosadašnja istraživanja su pokazala kako temperatura zraka ima inverzan odnos s krvnim tlakom te su vrijednosti krvnog tlaka niže ljeti nego zimi (115). Kao što je već navedeno, zimi su zabilježene povišene razine kateholamina u urinu, povećana aktivnost simpatikusa te povećana viskoznost krvi uz smanjen plazmatski volumen (105).

S obzirom na relativno mali dnevni priljev bolesnika, meteorološki parametri i onečišćujuće tvari zraka su uspoređivane između dana u kojima je ostvaren prijem bolesnika (pozitivni dani) i onih u kojima nije ostvaren prijem bolesnika (negativni dani) zbog venske tromboembolije, bilo duboke venske tromboze ili plućne embolije.

U ovom istraživanju nije dokazana sezonska varijabilnost u prijemu bolesnika s venskom tromboembolijom niti plućnom embolijom. Zabilježen je statistički značajan povećan priljev bolesnika s dubokom venskom trombozom u zimsko-proljetnom periodu u odnosu na ljetno-jesenski period ($P = 0.034$). Nije dokazana povezanost temperature i tlaka zraka s brojem prijema bolesnika, niti s obzirom na godišnja doba niti tip incidenta (duboka venska tromboza ili plućna embolija).

Vlažnost zraka je statistički značajna u ljetnom periodu kada su u dane kad je ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom zabilježene niže vrijednosti relativne vlažnosti zraka ($P = 0.033$). Niska vlažnost zraka može dovesti do dehidracije, a navedeno su potvrdile studije provedene na populaciji u avionskim kabinama i kod ishemijskog moždanog udara (151). Prilikom boravka u avionskim kabinama niska vlažnost zraka, koja iznosi 8 – 12 %, dovodi do gubitka tekućine, a hiperkoagulabilnom stanju, hemokoncentraciji i hiperviskoznosti tijekom leta avionom pridonosi i smanjen unos tekućina te konzumacija kave i alkohola tijekom dužih letova (151, 152). Studija koja je uključivala bolesnike s ishemijskim moždanim udarom, serijski je mjerila serumsku osmolarnost, ureju, kreatinin te je pokazala kako povišene vrijednosti serumske osmolarnosti, ureje i omjera ureja/kreatinin nekoliko dana nakon moždanog udara mogu biti povezane s nastankom venske tromboembolijske bolesti (152). Studija koja je uspoređivala bolesnike koji su zaprimljeni u mjesecima s najvišom incidencijom s onima koji su zaprimljeni u mjesecima s najnižom incidencijom, zabilježila je više vrijednosti ureje i hematokrita u bolesnika koji su zaprimljeni u mjesecima s višom incidencijom te su predložili dehidraciju kao objašnjenje navedene mjesečne varijabilnosti venske tromboembolije (20).

Za razliku od ljeta, u proljeće relativna vlažnost zraka pozitivno korelira s brojem bolesnika s plućnom embolijom ($P=0.005$). Studija provedena u Turskoj je potvrdila sezonsku varijabilnost plućne embolije, s vršnom incidencijom u proljeće i jesen, a također je zabilježena pozitivna korelacija incidencije bolesnika s tlakom i relativnom vlažnosti zraka (104).

Potencijalno objašnjenje različitih rezultata dobivenih u ovom istraživanju u odnosu na druge studije leži u mogućnosti odgođenog učinka vremenskih uvjeta u patofiziološkim zbivanjima u venskoj tromboembolijskoj bolesti. Nadalje, izostanak potvrde sezonske varijabilnosti tromboembolije i utjecaja vremenskih uvjeta na broj bolesnika s venskom tromboembolijom može se objasniti i životnim navikama stanovnika Grada Zagreba. Životni stil stanovnika urbanih sredina uključuje manje vremena provedenog vani, stanovnici zimi griju domove, a ljeti imaju klimatizacijske uređaje, pomno prate medijske intervencije te se u slučaju temperaturnih ekstrema zadržavaju u svojim domaćinstvima pa je možda na taj način umanjen potencijalni učinak vremenskih uvjeta na zdravlje ljudi. Oprečni rezultati istraživanja mogu se objasniti velikim neskladom u dizajnu studija, tj. studije su uključivale različit broj bolesnika, ponekad i iz više centara u različitim klimatskim zonama, različito su definirale dobne grupe bolesnika i medicinska stanja te su postojale i različite definicije godišnjih doba. Pri analizi plućne embolije primjenjivale su se različite metode dijagnosticiranja, kao što su scintigrafija pluća, kompjutorizirana tomografija (CT), angiografija plućnih arterija, a kod fatalnih slučajeva autopsija pa razlike u rezultatima mogu djelomično biti objašnjene različitim dijagnostičkim alatima.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako se povezanost onečišćenja zraka i venske tromboembolije razlikuje ovisno o godišnjem dobu i tipu incidenta. U ukupnom studijskom periodu više vrijednosti dušikovog dioksida su zabilježene u dane kad je ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom (bez obzira na vrstu incidenta). U zimsko-proljetnom periodu povišene vrijednosti dušikovog dioksida su zabilježene u dane kad je ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom i dubokom venskom trombozom. U proljetnom periodu su zabilježene povišene vrijednosti lebdećih čestica PM_{10} u dane kad je ostvaren prijem bolesnika s venskom tromboembolijom i dubokom venskom trombozom. U proljetnom periodu povišene vrijednosti ugljikovog monoksida su zabilježene u dane kad je ostvaren prijem bolesnika s dubokom venskom trombozom. Istraživanje nije potvrdilo povezanost onečišćenja zraka s prijemom bolesnika s plućnom embolijom.

U ovom istraživanju nije dokazana povezanost ozona s brojem bolesnika s venskom tromboembolijskom bolesti niti s obzirom na tip incidenta (duboka venska tromboza, plućna embolija, ukupan broj bolesnika), niti s obzirom na godišnje doba. Suprotno rezultatima ovog istraživanja, druga su istraživanja pokazala kako su više koncentracije ozona povezane s pogoršanjem respiratornih bolesti i neželjenim kardiovaskularnim događajima (22, 153). Studija provedena u Čileu je pokazala kako je pri povišenim koncentracijama ozona, sumporovog dioksida, dušikovog dioksida i lebdećih čestica $PM_{2.5}$ povećan broj bolesnika s dubokom venskom trombozom (22). Moguće objašnjenje tako oprečnih rezultata daje pilot-studija provedena u Americi u kojoj su se uspoređivale vrijednosti ozona izmjerene na mjernim postajama s onima koje su izmjerene osobnim mjeračem (154). Studija je zaključila kako se vrijednosti ozona mjerenih na fiksnim postajama mogu značajno razlikovati od vrijednosti osobne izloženosti, čak i do 127 %, te kako bi se bolje procijenio učinak ozona na zdravlje ljudi treba uzeti u obzir klimatizaciju mjesta stanovanja, građevinske materijale, način zagrijavanja domaćinstva, gustoću prometa i gustoću naseljenosti (154). Protektivni učinak ozona na pojavu bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, uključujući i plućnu emboliju je verificiran u dvjema studijama u Velikoj Britaniji (155, 156). Takvi rezultati mogu biti posljedica negativne korelacije koncentracije ozona s nemjerenom onečišćujućom tvari, ali može biti i posljedica visoke reaktivnosti molekula ozona i slabe korelacije unutarnjih i vanjskih izmjerenih koncentracija ozona (155). Ista studija je pokazala povećanu smrtnost bolesnika od plućne embolije pri višim koncentracijama dušikovog dioksida dok za lebdeće čestice PM_{10} i sumporov dioksid nije dokazan utjecaj (155).

Studija provedena u Čileu je pokazala kako je porast koncentracije ozona, sumporovog dioksida, dušikovog dioksida i PM_{10} čestica povezana s većim brojem bolesnika s venskom tromboembolijom, dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom (22). Napominje se kako su koncentracije polutanata u navedenom istraživanju značajno veće u Čileu nego u Gradu Zagrebu (2,1 puta je veća koncentracije PM_{10} , 1,6 puta koncentracija sumporovog dioksida, 3,2 puta dušikovog dioksida i 2,9 puta koncentracija ozona). Studija u Italiji je pokazala kako povišena koncentracija dušikovih spojeva i lebdećih čestica PM_{10} može biti povezana s većim brojem bolesnika s idiopatskom plućnom embolijom (109). Izostanak ovakve povezanosti u ovom istraživanju se može objasniti činjenicom kako je u studiji u Italiji povezanost onečišćivača zraka s idiopatskom plućnom embolijom zabilježena pri značajno višim koncentracijama onečišćivača nego što su prisutne u Gradu Zagrebu (za PM_{10} je povezanost

zabilježena pri koncentracijama koje su 1,5 puta veće nego u Zagrebu, a za dušikove spojeve pri koncentraciji koja je oko pet puta veća nego u Zagrebu).

Dvije retrospektivne studije provedene u sjevernoj Italiji, regiji s visokom razinom onečišćenja zraka, zaključile su kako porastom koncentracije PM_{10} za $\mu g/m^3$ raste rizik za DVT za 70 % te kako bolesnici koji žive blizu velikih prometnica uz koje je visoko onečišćenje zraka imaju 47 % veći rizik za vensku tromboemboliju (31, 99). Studija provedena u Iranu je zabilježila povezanost između izloženosti PM_{10} i hospitalizacije zbog duboke venske tromboze (157). Rezultati su objašnjeni činjenicom kako mlađi ljudi više vremena provode vani dok stariji provode više vremena u zatvorenim prostorima. Brojne studije su pokazale kako čestice PM_{10} uzrokuju poremećaje koagulacijskog sustava te kako akutna, subakutna i kronična izloženost povećanim koncentracijama dovode do prokoagulantnog stanja koje može rezultirati stvaranjem arterijskih i venskih tromboza (26). Unatoč tome što se utjecaj čestica PM_{10} na koagulacijske sustave može jasno laboratorijski mjeriti, brojne studije nisu dokazale povezanost čestica PM_{10} i venske tromboembolije (158, 159). Duljina izloženosti lebdećim česticama se pokazala kao ključ te je pokazano kako je potrebna prolongirana izloženost česticama PM_{10} dulja od godinu dana kako bi se povećao rizik za vensku tromboemboliju (26). Eksperimentalne studije su pokazale kako intratrahealna instalacija čestica PM dovodi do poremećaja koagulacije u arterijskom, ali ne i venskom bazenu, u vidu povećanja fibrinskih polimera te sniženja koncentracije proteina C i proteina S (26).

S obzirom na to kako lebdeće čestice imaju učinak na autonomni živčani sustav, ubrzavaju proces ateroskleroze i uzrokuju prokoagulantno stanje, nekoliko studija je pokazalo kako uzimanje određenih lijekova može modificirati učinak lebdećih čestica (31, 160-163).

U ovom istraživanju nije pronađena povezanost između koncentracije sumporovog dioksida i broja bolesnika s venskom tromboembolijom, dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom u ukupnom promatranom periodu niti u analizi po godišnjim dobima. Studija provedena u Iranu je pokazala kako je izloženost sumporom dioksidu povezana s dubokom venskom trombozom u muškaraca (157). Dosadašnje studije su pokazale kako je sumporov dioksid rizični faktor za kardiovaskularne i respiratorne bolesti. Studija provedena u Nizozemskoj je pokazala kako je sumporov dioksid povezan s povećanim mortalitetom od embolije i tromboze s odmakom od sedam dana (164, 165).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali statistički značajnu povezanost ugljikovog monoksida i duboke venske tromboze u proljetnim mjesecima. Pri višim koncentracijama ugljikovog monoksida je bio povećan priljev bolesnika s dubokom venskom trombozom. Chung i suradnici su pokazali kako su pojedinci imali veći rizik za razvoj duboke venske tromboze i plućne embolije (166). Istraživanja utjecaja ugljikovog monoksida su pokazala kako djeca, stariji, trudnice i pojedinci s kroničnim bolestima mogu biti osjetljiviji na povišene koncentracije ugljikovog monoksida (167).

Potencijalno objašnjenje ograničene povezanosti venske tromboembolije s onečišćivačima zraka krije se u činjenici kako je u Gradu Zagrebu zrak prve kategorije, s vrlo niskom razinom onečišćenja.

Istraživanja utjecaja obrazaca vremenskih uvjeta i onečišćenja zraka na broj bolesnika u hitnom prijemu su sve popularnija jer bi se mogla koristiti u predviđanju dnevnog prijema bolesnika u hitnom prijemu te bi tako pridonijela unaprjeđivanju organizacije i kvalitete rada (110). Nadalje, kronobiološki podaci bi se mogli koristiti za prepoznavanje rizičnih grupa bolesnika u populaciji te kritičnih vremenskih perioda u danu, mjesecu i godini kako bi se primijenile mjere prevencije u vidu povećane fizičke aktivnosti bolesnika, modifikacije ostalih obrazaca ponašanje te, u konačnici, i primjene antikoagulantne terapije.

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Dizajn studije je retrospektivan. U istraživanju je prisutan relativno mali broj bolesnika s plućnom embolijom. Kako je već navedeno, koncentracije polutanata izmjerene na mjernim postajama su korištene kao surogat osobne ekspozicije polutantu što može dovesti do podcjenjivanja ili precjenjivanja stvarne ekspozicije bolesnika. Također, vrijednosti meteoroloških parametara su uzete s mjerne postaje i nije uzeto u obzir vrijeme provedeno u otvorenom prostoru. U istraživanju je kao vrijeme početka bolesti uzet datum prijema, ali nije evidentirano stvarno vrijeme početka simptoma bolesnika. Podaci o bolesnicima umrlima izvan bolnice, kod kojih je potencijalni uzrok mogao biti plućna embolija, nisu obuhvaćeni u ovom istraživanju i mogli su dovesti do prividno smanjenog broja bolesnika s plućnom embolijom.

1. Koncentracije onečišćujućih tvari zraka imaju sezonsku varijabilnost. Najviša koncentracija polutanata (NO_2 , PM_{10} , SO_2 i CO) je zimi, a najniža ljeti. Najviše koncentracije ozona su ljeti, a najniže zimi. Koncentracije onečišćujućih tvari su unutar zakonski propisanih graničnih vrijednosti, osim za čestice PM_{10} .
2. U svim godišnjim dobima onečišćivači dušikov dioksid (NO_2), sumporov dioksid (SO_2), čestice PM_{10} i ugljikov monoksid (CO) pozitivno koreliraju što upućuje na isti izvor emisije.
3. Nije zabilježena sezonska varijabilnost za ukupni broj bolesnika i bolesnike s plućnom embolijom. Sezonska varijabilnost je zabilježena za bolesnike primljene s dubokom venskom trombozom, s višom incidencijom prijema u zimsko-proljetnom periodu ($P=0.034$).
4. Nije postojala sezonska varijabilnost kliničkih i demografskih obilježja bolesnika, osim što su bolesnici primljeni u ljeto bili mlađi u odnosu na ostala godišnja doba ($P=0.049$) i rjeđe su imali arterijsku hipertenziju ($P=0.0002$). Najmanje bolesnika s arterijskom hipertenzijom i venskom tromboembolijom je primljeno u ljetnim mjesecima ($P=0.0002$).
5. Povezanost temperature i tlaka zraka s prijemom bolesnika zbog venske tromboembolijske bolesti nije statistički značajna, niti s obzirom na tip incidenta (duboka venska tromboza, plućna embolija) niti s obzirom na godišnja doba.
6. U proljeće u PE pozitivne dane zabilježene su više vrijednosti relativne vlažnosti zraka ($P=0.005$). Ljeti su zabilježene niže vrijednosti vlažnosti zraka u VTE pozitivne dane ($P=0.033$).
7. Nije dokazana povezanost ozona i sumporovog dioksida s prijemom bolesnika s venskom tromboembolijom.
8. Povišene razine dušikovog dioksida (NO_2) zabilježene su u VTE pozitivne dane ($P=0.0002$). Analizom po godišnjim dobima navedeno je statistički značajno u zimskim ($P=0.048$) i proljetnim mjesecima ($P=0.026$).
9. Povišene razine dušikovog dioksida (NO_2) zabilježene su u DVT pozitivne dane ($P=0.0001$). Navedeno je statistički značajno u zimskim mjesecima ($P=0.035$) te granično statistički značajno u proljeće ($P=0.05$) i jesen ($P=0.055$).
10. U proljeće povišene razine lebdećih čestica PM_{10} su zabilježene u VTE ($P=0.034$) i DVT ($P=0.004$) pozitivne dane.

11. U proljeće povišene razine ugljikovog monoksida su zabilježene u DVT pozitivne dane ($P=0.037$).

1. Šalek Župančić S. Antitrombocitno i antikoagulantno liječenje – čimbenici rizika i mehanizam nastanka venske tromboze. *Medix*. 2016;22(121/122):86–92.
2. Törő K, Pongrácz R, Bartholy J, Váradi-T A, Marcsa B, Szilágyi B, et al. Evaluation of meteorological and epidemiological characteristics of fatal pulmonary embolism. *Int J Biometeorol*. 2016;60(3):351–359.
3. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):163–173.
4. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3–14.
5. Banfić L. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze. *Liječ Vjesn*. 2016;11(9):351–74.
6. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S495–501.
7. Morris TA. Natural history of venous thromboembolism. *Crit Care Clin*. 2011;27(4):869–884.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
9. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):19–16.
10. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism Study. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722–727.
11. Prandoni P, Lensing AWA, 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.
12. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165–169.

13. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139(1):19–25.
14. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist.* 2017;22(2):199–207.
15. Ashrani AA, Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. In: *Venous thromboembolism in advanced disease.* Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 9–28.
16. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245–1248.
17. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846–1850.
18. Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR, et al. Pathogenesis of thromboembolism and endovascular management. *Thrombosis.* 2017;2017:3039713.
19. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thromboembolic disease in the four seasons. *Am J Cardiol.* 2004;93(4):511–513.
20. Elias S, Hoffman R, Saharov G, Brenner B, Nadir Y. Dehydration as a possible cause of monthly variation in the incidence of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(6):569–574.
21. 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. *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):672–678.
22. Dales RE, Cakmak S, Vidal CB. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):669–674.
23. Zhao H, Li Y, Wu M, Ren W, Ji C, Miao H, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology.* 2020;35(7):480–494.

24. Manfredini R, Boari B, Gallerani M, Salmi R, Bossone E, Distanto A, et al. Chronobiology of rupture and dissection of aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2004;40(2):382–388.
25. 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):601-602.
26. Signorelli SS, Ferrante M, Gaudio A, Fiore V. Deep vein thrombosis related to environment. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):3445–3448.
27. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109(21):2655–2671.
28. Tang L, Wang QY, Cheng ZP, Hu B, Liu JD, Hu Y. Air pollution and venous thrombosis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32794.
29. Solimini A, Renzi M, Stafoggia M, Michelozzi P, Forastiere F, Davoli M. Association between air pollution and venous thromboembolism: a 16 years time-series study in Rome. *Environ Epidemiol.* 2019;3(Suppl 1):377.
30. Colais P, Serinelli M, Faustini A, Stafoggia M, Randi G, Tessari R, et al. Air pollution and urgent hospital admissions in nine Italian cities: results of the EpiAir Project. *Epidemiol Prev.* 2009;33(6 Suppl 1):77–94.
31. 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):920–927.
32. Li Y, Ji C, Ju H, Han Y. Impact of ambient temperature and atmospheric evaporation on the incidence of acute deep venous thrombosis in northeast China. *Int Angiol.* 2017;36(3):243–253.
33. Akgül E, Yümün G. Effect of air pollution, air pressure and air temperature on new onset pulmonary thromboembolism: a case-control study. *J Surg Med.* 2020;4(12):1201–1204.

34. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Monreal M, et al. Analysis of environmental risk factors for pulmonary embolism: A case-crossover study (2001–2013). *Eur J Intern Med.* 2016;31:55–61.
35. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(1):9–82.
36. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693–4738.
37. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation.* 2004;110(5):566–570.
38. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007;120(10):871–879.
39. Di Nisio M, Klerk CPW, Meijers JCM, Büller HR. The prognostic value of the D-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1531-1533.
40. Bergovec M, Udovičić M, Vražić H. Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje plućne embolije. *Liječ Vjesn.* 2011;133(3–4):1–10.
41. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med.* 2020;9(8):2467.
42. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257–2264.
43. Delijanić I. Osnove meteorologije. Beograd: Hidrometeorološka tehnička škola; 1976.

44. Zaninović K, Gajić-Čapka M, Perčec Tadić M, Vučetić M, Milković J, Bajić A, et al. Klimatski atlas Hrvatske / Climate atlas of Croatia: 1961-1990., 1971-2000. Zagreb: Državni hidrometeorološki zavod 2008.
45. Šegota T, Filipčić A. Köppenova podjela klima i hrvatsko nazivlje. *Geoadria*. 2003;8(1):17–37.
46. Kusch W, Fong HY, Jendritzky G, Jacobsen I. Guidelines on biometeorology and air quality forecasts. Geneva: World Meteorological Organization; 2004.
47. Stewart S, Keates AK, Redfern A, McMurray JJV. Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):654–664.
48. Pintarić S, Jelavić MM, Nešek V, Babić Z, Vrsalović M, Knezović M, et al. The influence of air pollutants on appearance of acute myocardial infarction in the region with humid continental climate. *Am J Emerg Med*. 2016;34(8):1679–1682.
49. Nagarajan V, Fonarow GC, Ju C, Pencina M, Laskey WK, Maddox TM, et al. Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: findings from the get with the guidelines–coronary artery disease (GWTG-CAD) program. *Am Heart J*. 2017;189:85–93.
50. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiß HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24 061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000;21(4):315–320.
51. Szczerbinski S, Ratajczak J, Lach P, Rzeszuto J, Paciorek P, Karłowska-Pik J, et al. Epidemiology and chronobiology of out-of-hospital cardiac arrest in a subpopulation of southern Poland: A two-year observation. *Cardiol J*. 2020;27(1):16–24.
52. Knezovic M, Pintaric S, Mornar M, Kes VB, Neseck V. The role of weather conditions and normal level of air pollution in appearance of stroke in the region of Southeast Europe. *Acta Neurol Belg*. 2018; 18(2):267–275.
53. Lagzi I, Mészáros R, Gelybó G, Leelőssy Á. Atmospheric chemistry. Dordrecht: Springer; 2013.

54. Upravni odjel za prostorno uređenje, gradnju i zaštitu okoliša Zagrebačke županije. Izvješće o zaštiti zraka za područje Zagrebačke županije 2012–2015. Zagreb: Zagrebačka županija; 2017.
55. Gaffney JS, Marley NA. Atmospheric chemistry and air pollution. *ScientificWorldJournal*. 2003;3:199–234.
56. Nuvolone D, Petri D, Voller F. The effects of ozone on human health. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(9):8074–8088.
57. EKONERG – Institut za energetiku i zaštitu okoliša d.o.o. Program zaštite zraka Grada Zagreba. Zagreb: Grad Zagreb; 2021.
58. European Environment Agency. Air quality in Europe—2018 report. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2018.
59. WHO Regional Office for Europe. Health effects of particulate matter: policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and Central Asia [Internet]. Copenhagen: World Health Organization; 2013 [citirano 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://iris.who.int/items/48ffc09d-5a7b-4a94-bbbb-801b98f57b47>
60. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [citirano 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/260127>
61. Pandžić K. Analiza meteoroloških polja i sustava. Zagreb: Hinus – Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
62. Pidwirny M. Fundamentals of physical geography [Internet]. 2nd ed. Kelowna (BC): PhysicalGeography.net; 2006 [citirano 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://www.physicalgeography.net>
63. Državni hidrometeorološki zavod. Naputak za opažanja i mjerenja na glavnim meteorološkim postajama. Zagreb: Državni hidrometeorološki zavod; 2008.
64. Bolf N. Mjerenje vlažnosti. *Kem Ind*. 2021;70(1–2):770–773.

65. Ballester F, Michelozzi P, Iñiguez C. Weather, climate, and public health. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(10):759–760.
66. Beggs PJ, Curson PH. An integrated environmental asthma model. *Arch Environ Health*. 1995;50(2):87–94.
67. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk. *Environ Geochem Health*. 2015;37(4):631–649.
68. Li M, Mallat L. Health impacts of air pollution. Paris: SCOR SE; 2018. (SCOR Paper).
69. Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology*. 2001;12(6):662–667.
70. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and health impacts of air pollution. *Front Public Health*. 2020;8:14.
71. World Health Organization. Air pollution data portal. 2022. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/air-pollution>
72. Byrne A. The 1979 Convention on Long-Range Transboundary Air Pollution: Assessing its Effectiveness as a Multilateral Environmental Regime after 35 Years. *Transnat Environ Law*. 2015;4(1):37–67.
73. WHO Regional Office for Europe. Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future [Internet]. Copenhagen: World Health Organization; 2017 [citirano 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/341912>
74. Peng RD, Samoli E, Pham L, Dominici F, Touloumi G, Ramsay T, et al. Acute effects of ambient ozone on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6(2):445–453.
75. Wong CM, Vichit-Vadakan N, Kan H, Qian Z, Vajanapoom N, Ostro B, et al. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): A multicity study of short-term effects of air pollution on mortality. *Environ Health Perspect*. 2008;116(9):1195–1202.

76. Brown JS, Bateson TF, McDonnell WF. Effects of exposure to 0.06 ppm ozone on FEV1 in humans: a secondary analysis of existing data. *Environ Health Perspect.* 2008;116(8):1023–1026.
77. Adams WC. Ozone dose-response effects of varied equivalent minute ventilation rates. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2000;10(3):217-226.
78. Li X, Chen Q, Zheng X, Li Y, Han M, Liu T, et al. Effects of ambient ozone concentrations with different averaging times on asthma exacerbations: A meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2019;691:549–561.
79. Liang L, Cai Y, Barratt B, Lyu B, Chan Q, Hansell AL, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health.* 2019;3(6):e270–279.
80. Latza U, Gerdes S, Baur X. Effects of nitrogen dioxide on human health: systematic review of experimental and epidemiological studies conducted between 2002 and 2006. *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212(3):271-287.
81. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated science assessment for oxides of nitrogen – health criteria [Internet]. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency; 2016 [citirano 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://www.epa.gov/isa/integrated-science-assessment-isa-oxides-nitrogen-health-criteria>
82. Hsu WH, Hwang SA, Kinney PL, Lin S. Seasonal and temperature modifications of the association between fine particulate air pollution and cardiovascular hospitalization in New York state. *Sci Total Environ.* 2017;578(3):626-632.
83. Stafoggia M, Schwartz J, Forastiere F, Perucci CA. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. *Am J Epidemiol.* 2008;167(12):1476-1485.
84. Hansell A, Ghosh RE, Blangiardo M, Perkins C, Vienneau D, Goffe K, et al. Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study. *Thorax.* 2016;71(4):330–338.

85. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014;383(9919):785–795.
86. Heaviside C, Witham C, Vardoulakis S. Potential health impacts from sulphur dioxide and sulphate exposure in the UK resulting from an Icelandic effusive volcanic eruption. *Sci Total Environ*. 2021;774:145549.
87. Boogaard P, Banton M, Deferme L, Hedelin A, Mavrinac M, Synhaeve N, et al. Review of recent health effect studies with sulphur dioxide. Brussels: CONCAWE; 2016. (Report No. 4):1–89.
88. Eitan O, Yuval, Barchana M, Dubnov J, Linn S, Carmel Y, et al. Spatial analysis of air pollution and cancer incidence rates in Haifa Bay, Israel. *Sci Total Environ*. 2010;408(20):4429–4439.
89. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, et al. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environ Health Perspect*. 2008;116(2):196–202.
90. Routledge HC, Manney S, Harrison RM, Ayres JG, Townend JN. Effect of inhaled sulphur dioxide and carbon particles on heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in human subjects. *Heart*. 2006;92(2):220-227.
91. van Thriel C, Schäper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, et al. Sensory and pulmonary effects of acute exposure to sulfur dioxide (SO₂). *Toxicol Lett*. 2010;196(1):42–50.
92. Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect*. 2002;110(9):859-863.
93. Gallerani M, Boari B, De Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit*. 2004;10(5):CR191–CR196.
94. Fink AM, Mayer W, Steiner A. Seasonal variations of deep vein thrombosis and its influence on the location of the thrombus. *Thromb Res*. 2002;106(2):97-100.

95. Brown HK, Simpson AJ, Murchison JT. The influence of meteorological variables on the development of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):676-682.
96. Dentali F, Manfredini R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):403-407.
97. 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):e199-202.
98. Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ.* 1996;312(7026):284-285.
99. Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, et al. Living Near Major Traffic Roads and Risk of Deep Vein Thrombosis. *Circulation.* 2009;119(24):3118-3124.
100. Manfredini R, Gallerani M, Boari B, Salmi R, Mehta RH. Seasonal variation in onset of pulmonary embolism is independent of patients' underlying risk comorbid conditions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10(1):39-43.
101. Mizuno A, Takeuchi A, Yamamoto T, Tanabe Y, Obayashi T, Takayama M, et al. Seasonal Changes in Hospital Admissions for Pulmonary Embolism in Metropolitan Areas of Tokyo (from the Tokyo Cardiovascular Care Unit Network). *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1939-1943.
102. Anar C, İnal T, Erol S, Polat G, Ünsal İ, Ediboğlu Ö, et al. Are Meteorological Parameters a Risk Factor for Pulmonary Embolism? A Retrospective Analysis of 530 Patients. *Balkan Med J.* 2015;32(3):279-284.
103. Meral M, Mirici A, Aslan S, Akgun M, Kaynar H, Sağlam L, et al. Barometric pressure and the incidence of pulmonary embolism. *Chest.* 2005;128(4):2190-2194.
104. Oztuna F, Ozsu S, Topbaş M, Bülbül Y, Koşucu P, Özlü T. Meteorological parameters and seasonal variations in pulmonary thromboembolism. *Am J Emerg Med.* 2008;26(9):1035-1041.

105. Hopstock LA, Barnett AG, Bønaa KH, Mannsverk J, Njølstad I, Wilsgaard T. Seasonal variation in cardiovascular disease risk factors in a subarctic population: The Tromsø Study 1979-2008. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(2):113-118.
106. Fares A. Winter cardiovascular diseases phenomenon. *N Am J Med Sci*. 2013;5(4):266-279.
107. Fantoni C, Dentali F, Ageno W. Chronobiologic Aspects of Venous Thromboembolism. *Heart Fail Clin*. 2017;13(4):691-696.
108. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati A V., 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):439-447.
109. Spiezia L, Campello E, Bon M, Maggiolo S, Pelizzaro E, Simioni P. Short-term exposure to high levels of air pollution as a risk factor for acute isolated pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2014;134(2):259-263.
110. Faryar KA. The effects of weekday, season, federal holidays, and severe weather conditions on emergency department volume in Montgomery County, Ohio [thesis]. Dayton (OH): Wright State University, Master of Public Health Program; 2013.
111. Damnjanovic Z, Jovanovic M, Ilic N, Bogdanovic D, Kamenov M, Kudumovic 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.
112. Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Seasonal variations of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Respir Med*. 2005;99(11):1469-1473.
113. Chiu HH, Whittaker P. Venous thromboembolism in an industrial north american city: temporal distribution and association with particulate matter air pollution. *PLoS One*. 2013;8(7):e68829.
114. Aubinière-Robb L, Jeemon P, Hastie CE, Patel RK, McCallum L, Morrison D, et al. Blood pressure response to patterns of weather fluctuations and effect on mortality. *Hypertension*. 2013;62(1):190–196.

115. Kunes J, Tremblay J, Bellavance F, Hamet P. Influence of environmental temperature on the blood pressure of hypertensive patients in Montreal. *Am J Hypertens*. 1991;4(5): 422-426.
116. Lewington S, Li L, Sherliker P, Guo Y. Seasonal variation in blood pressure and its relationship with outdoor temperature in 10 diverse regions of China: the China Kadoorie Biobank. *J Hypertens*. 2012;30(7):1383–1391.
117. Scott JA, Palmer EL, Fischman AJ, Strauss HW. Meteorologic influences on the frequency of pulmonary embolism. *Invest Radiol*. 1992;27(8):583-586.
118. Nimako K, Poloniecki J, Draper A, Rahman T. Seasonal variability and meteorological factors: retrospective study of the incidence of pulmonary embolism from a large United kingdom teaching hospital. *Respir Care*. 2012;57(8):1267–1272.
119. Diken ÖE, Çiledağ A, Gönüllü U, Diken Aİ. Effect of yearly seasonal changes and meteorological parameters on the severity of pulmonary thromboembolism. *J Clin Anal Med*. 2017;8(4):1-4.
120. Staśkiewicz G, Czekajska-Chehab E, Przegaliński J, Maciejewski M, Pachowicz M, Drop A. Meteorological parameters and severity of acute pulmonary embolism episodes. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18(1):127-130.
121. Clauss R, Mayes J, Hilton P, Lawrenson R. The influence of weather and environment on pulmonary embolism: pollutants and fossil fuels. *Med Hypotheses*. 2005;64(6):1198–1201.
122. Sagmen SB. Effect of seasonal and meteorological factors on severity and mortality of pulmonary embolism. *South Clin Ist Eurasia*. 2019;30(2):158–162.
123. 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):717–728.
124. Bendz B, Rostrup M, Sevre K, Andersen T. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet*. 2000;356:1657–1658.

125. Hodkinson PD, Hunt BJ, Parmar K, Ernsting J. Is mild normobaric hypoxia a risk factor for venous thromboembolism? *J Thromb Haemost.* 2003;1(10):2131–2133.
126. Murayama M. Human platelet aggregation induced by decompression during reduced barometric pressure, hydrostatic, and hydrodynamic (Bernoulli) effect. *Thromb Res.* 1984;33(5):477–485.
127. Zeng J, Zhang X, Yang J, Bao J, Xiang H, Dear K, et al. Humidity may modify the relationship between temperature and cardiovascular mortality in Zhejiang Province, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(11):1383.
128. Barreca AI. Climate change, humidity, and mortality in the United States. *J Environ Econ Manage.* 2012;63(1):19–34.
129. Huang C, Chu C, Wang X, Barnett AG. Unusually cold and dry winters increase mortality in Australia. *Environ Res.* 2015;136:1–7.
130. Pranata R, Vania R, Tondas AE, Setianto B, Santoso A. A time-to-event analysis on air pollutants and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis of 84 cohort studies. *J Evid Based Med.* 2020;13(2):102–115.
131. Gwon JG, Lee SA, Park K-Y, Oh SU, Kim JS, Seo H-M. Long-term exposure to air pollution and incidence of venous thromboembolism in the general population: a population-based retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2022;11(12):3517.
132. Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood.* 2011;118(9):2405–2412.
133. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bonfanti C, Mannucci PM. Association between particulate air pollution and venous thromboembolism: a systematic literature review. *Eur J Intern Med.* 2016;27:10–13.
134. Gasmi K, Aljalal A, Al-Basheer W, Abdulahi M. Analysis of NO_x, NO and NO₂ ambient levels as a function of meteorological parameters in Dhahran, Saudi Arabia. *WIT Trans Ecol Environ.* 2017;211(1):77–86.

135. Zhang H, Wang Y, Hu J, Ying Q, Hu XM. Relationships between meteorological parameters and criteria air pollutants in three megacities in China. *Environ Res.* 2015;140:242–254.
136. Srivastava RK, Sarkar S, Beig G. Correlation of various gaseous pollutants with meteorological parameters (temperature, relative humidity and rainfall). *Glob J Sci Front Res H Environ Earth Sci.* 2014;14(6):57–65.
137. Mohtar AAA, Latif MT, Baharudin NH, Ahamad F, Chung JX, Othman M, et al. Variation of major air pollutants in different seasonal conditions in an urban environment in Malaysia. *Geosci Lett.* 2018;5:21.
138. Lapere R, Menut L, Mailler S, Huneus N. Seasonal variation in atmospheric pollutants transport in central Chile: dynamics and consequences. *Atmos Chem Phys.* 2021;21(8):6431–6454.
139. Abdel-Salam MMM. Seasonal variation in indoor concentrations of air pollutants in residential buildings. *J Air Waste Manag Assoc.* 2021;71(6):761–777.
140. Mukta TA, Hoque MMM, Sarker ME, Hossain MN, Biswas GK. Seasonal variations of gaseous air pollutants (SO₂, NO₂, O₃, CO) and particulates (PM_{2.5}, PM₁₀) in Gazipur, an industrial city in Bangladesh. *Adv Environ Technol.* 2020;6(4):195–209.
141. Bodor Z, Bodor K, Keresztesi Á, Szép R. Major air pollutants seasonal variation analysis and long-range transport of PM₁₀ in an urban environment with specific climate conditions in Transylvania (Romania). *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(30):38181–38199.
142. Kalisa E, Fadlallah S, Amani M, Nahayo L, Habiyaemye G. Temperature and air pollution relationship during heatwaves in Birmingham, UK. *Sustain Cities Soc.* 2018;43:111–120.
143. Liu Y, Zhou Y, Lu J. Exploring the relationship between air pollution and meteorological conditions in China under environmental governance. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.

144. Shenfeld L. Meteorological aspects of air pollution control. *Atmosphere* (Basel). 1970;8(1):3–13.
145. Battista G, de Lieto Vollaro R. Correlation between air pollution and weather data in urban areas: assessment of the city of Rome (Italy) as spatially and temporally independent regarding pollutants. *Atmos Environ*. 2017;165:240–247.
146. Pintarić S, Zeljković I, Pehnec G, Neseck V, Vrsalović M, Pintarić H. Impact of meteorological parameters and air pollution on emergency department visits for cardiovascular diseases in the city of Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2016;67(3):240–246.
147. Agudelo-Castañeda DM, Teixeira EC. Time-series analysis of surface ozone and nitrogen oxides concentrations in an urban area in Brazil. *Atmos Pollut Res*. 2014;5(3):411–420.
148. Cichowicz R, Wielgoński G, Fetter W. Dispersion of atmospheric air pollution in summer and winter seasons. *Environ Monit Assess*. 2017;189(12):605.
149. 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):1164–1171.
150. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GDO, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation*. 2007;115(8):996–1003.
151. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2011;6(2):113–116.
152. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. *QJM*. 2004;97(5):293–296.
153. Carlsen HK, Forsberg B, Meister K, Gíslason T, Oudin A. Ozone is associated with cardiopulmonary and stroke emergency hospital visits in Reykjavík, Iceland, 2003–2009. *Environ Health*. 2013;12:28.

154. Liu LJS, Koutrakis P, Suh HH, Mulik JD, Burton RM. Use of personal measurements for ozone exposure assessment: a pilot study. *Environ Health Perspect.* 1993;101(4):318–324.
155. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart.* 2014;100(14):1093–1098.
156. Bhaskaran K, Hajat S, Armstrong B, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, et al. The effects of hourly differences in air pollution on the risk of myocardial infarction: a case-crossover analysis. *BMJ.* 2011;343:d5531.
157. Borsi SH, Khanjani N, Nejad HY, Riahi A, Sekhavatpour Z, Raji H, et al. Air pollution and hospital admissions due to deep vein thrombosis in Ahvaz, Iran. *Heliyon.* 2020;6(8):e04814.
158. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, Grillo P, Hou L, Giacomini S, et al. Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):252–260.
159. Gilmour PS, Morrison ER, Vickers MA, Ford I, Ludlam CA, Greaves M, et al. The procoagulant potential of environmental particles (PM₁₀). *Occup Environ Med.* 2005;62(3):164–171.
160. Allen RW, Criqui MH, Diez Roux AV, Allison M, Shea S, Detrano R, et al. Fine particulate matter air pollution, proximity to traffic, and aortic atherosclerosis. *Epidemiology.* 2009;20(2):254–264.
161. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):201–206.
162. Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Weiss S, et al. Glutathione S-transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles: gene-by-drug-by-environment interaction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1529–1533.
163. Shih RA, Griffin BA, Salkowski N, Jewell A, Eibner C, Bird CE, et al. Ambient particulate matter air pollution and venous thromboembolism in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Environ Health Perspect.* 2011;119(3):326–331.

164. Kim H, Kim H, Lee JT. Spatial variation in lag structure in the short-term effects of air pollution on mortality in seven major South Korean cities, 2006–2013. *Environ Int.* 2019;125:595–605.
165. Hoek G, Brunekreef B, Fischer P, Van Wijnen J. The association between air pollution and heart failure, arrhythmia, embolism, thrombosis, and other cardiovascular causes of death in a time-series study. *Epidemiology.* 2001;12(3):355–357.
166. Chung WS, Lin CL, Kao CH. Carbon monoxide poisoning and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(6):557–562.
167. Townsend CL, Maynard RL. Effects on health of prolonged exposure to low concentrations of carbon monoxide. *Occup Environ Med.* 2002;59(10):708–711.
168. Wong E. Pathophysiology of pulmonary embolism [Internet]. McMaster Pathophysiology Review; 26 Sep 2012 [pristupljeno 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://www.pathophys.org/vte/pe-pathophys/>
169. Zemljina atmosfera [Internet]. Wikipedija: slobodna enciklopedija; n.d. [pristupljeno 5. ožujka 2024]. Dostupno na: https://hr.wikipedia.org/wiki/Zemljina_atmosfera
170. Temperatura i atmosferski slojevi [Internet]. Zemljina atmosfera. [pristupljeno 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://sites.google.com/site/zemljinaatmosfera/temperatura-i-atmosferski-slojevi>
171. Narodne novine. Zakon o zaštiti zraka. Narodne novine br. 117/2012 [Internet]. Zagreb: Narodne novine; 2012 [citirano 5. ožujka 2026]. Dostupno na: <https://narodne-novine.nn.hr/>
172. Nitrogen oxides (NOx) emissions. Indicator EEA-32 [Internet]. European Environment Agency (EEA); 2014 [pristupljeno 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/eea-32-nitrogen-oxides-nox-emissions-1/assessment.2010-08-19.0140149032-3#tab-related-briefings>
173. Air pollutant emissions data viewer [Internet]. European Environment Agency (EEA); [pristupljeno 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/dashboards/air-pollutant-emissions-data-viewer-2>

174. Natuknica s Hrvatska enciklopedija [Internet]. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2013–2026 [pristupljeno 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=40415>
175. Kvaliteta zraka u Republici Hrvatskoj [Internet]. 2026 [citirano 5. ožujka 2024]. Dostupno na: <http://iszz.azo.hr/iskzl/index.html>

Aljoša Šikić rođen je 13. siječnja 1972. godine u Zadru gdje je završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 1992. godine i diplomirao 1999. godine. Stažirao je u Specijalnoj bolnici za ortopediju Biograd od 1999. do 2001. godine te je 2001. godine položio stručni ispit. Specijalizaciju iz interne medicine započeo je 2002. godine u Općoj bolnici Zadar te je specijalistički ispit položio 2007. godine. Subspecijalizaciju iz kardiologije započeo je 2009. godine te je subspecijalistički ispit položio 2011. godine te od tada radi u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“ Zagreb kao predstojnik Objedinjenog hitnog bolničkog prijema. Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom.

POPIS RADOVA

i) Radovi objavljeni u časopisima u WoS Science Citation Indexu Expanded (WoS SCIE) - kvartil prema Journal Citation Reports (JCR)

1. Kruljac I., **Šikić A.** Aortic aneurysm and split eggshell sign. QJM: Int J Medicine. 2015;108(12):979. (Q1)
2. Jelavic M.M., Babic Z., Perencevic A., Doko S., **Sikić A.**, Pintaric H., The correlation of several kidney function parameters with clinical severity and prognosis of acute myocardial infarction. Am J Emerg Med. 2016;34(9):1904-7. (Q1)
3. Kruljac I., Čačić M., Čačić P., Ostojić V., Štefanović M., **Šikić A.**, Vrkljan M. Diabetic ketosis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine. 2017;55(1):148-52. (Q2)
4. Knezović M., Pintarić S., Mornar Jelavić M., Neseć V., Krstačić G., Vrsalović M., **Šikić A.**, Zeljković I., Pintarić H. Correlation Between Concentration of Air Pollutants and Occurrence of Cardiac Arrhythmias in a Region with Humid Continental Climate. Acta Clin Croat. 2017;56(1):3-9. (Q3)
5. Trnjar K., Pintarić S., Mornar Jelavić M., Neseć V., Ostojić J., Pleština S., **Šikić A.**, Pintarić H. Correlation Between Occurrence and Deterioration of Respiratory Diseases and Air Pollution Within the Legally Permissible Limits. Acta Clin Croat. 2017;56(2):210-7. (Q3)
6. Altabas V., Pukec L., Mlinarić S., Pintarić H., **Šikić A.**, Stress Hyperglycaemia Indicates Embolus Size and Localization in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Int J Endocrinol. 2020;2020:5. (Q3)

7. Hoteit S., Babacanli A., Babacanli MR., **Šikić A.**, Olujić V., Radovanić S., Radeljić V., Zeljković MK., Manola Š., Zeljković I. Impact of mobility on degree of hydration in octogenarian population examined in the emergency department. Am J Emerg Med. 2021;46:681-3. (Q1)
8. Folnožić I., Gomerčić Palčić M., Sabljak M., Vučak E., Vrbanić L., Mandić Perić M., Mrsić F., **Šikić A.**, Ivanovski I. Wearing surgical face mask has no significant impact on auscultation assessment. PeerJ. 2024;12:7. (Q2)
9. Radić P., Bulj N., Car S., Cancarevic M., **Sikic A.**, Delic-Brkljacic D., Pavlov M., Babic Z. Impact of High Intensity Contact Physical Activity During a Match on Echocardiographic Parameters and High-Sensitivity Troponin I in Competitive Rugby Players. J. Clin. Med. 2025;14(7):2226
10. **Šikić A.**, Deak D., Knezović Florijan M., Bartolčić T., Brblić T., Ljubičić N. The association of air pollutants, meteorological parameters and appearance of venous thromboembolism in the emergency department: a retrospective study. Acta Clin Croat 2025;64:609-621 - *rad proizašao iz doktorskog istraživanja*

ii) Radovi objavljeni u časopisima u drugim bazama (WoS ESCI, Scopus itd.)

1. Gornik V., Prkačin I., Neseck Adam V., Grabovac V., Giljača V., **Šikić A.**, Postupnici za periproceduralno zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantnim lijekovima. Liječ Vjesn 2017;139(3-4):67-71. (Q4)