

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**SEDANter GENÇ ERKEKLERDE AKUT
SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN KAN
KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK
SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SELDA KAHRAMAN

İZMİR 2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**SEDANter GENÇ ERKEKLERDE AKUT
SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN KAN
KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK
SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SELDA KAHRAMAN

1	ÖZET	1
1.1	TÜRKÇE	1
1.2	İNGİLİZCE	2
2.	GİRİŞ	3
3.	GENEL BİLGİLER	3
3.1	KAN KOAGÜLASYON SİSTEMİ	
3.1.1	Pıhtılaşma faktörleri	
3.1.2	İntrensek Pıhtılaşma Sistemi	
3.1.3	Ekstrensek pıhtılaşma sistemi	
3.1.4	Pıhtılaşma Reaksiyonlarının denetimi	
3.2	FİBRİNOLİTİK SİSTEM	7
3.2.1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)	
3.2.2	Fibrinojen ve Fibrin Oluşum-Yıkım Dengesi	
3.2.3	Karboksipeptidazlar	
3.2.3.1	Karboksipeptidaz N (CPN)	
3.2.3.2	Trombin ile Aktive Edilebilir Fibrinolizis İnhibitörü (TAFI)	
3.2.4	Azalmış Fibrinolitik Sistem ve Klinik Sonuçları	
3.2.5	Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki değişim	
3.2.5.4	Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası fibrinolitik sistemdeki değişim	
3.2.5.5	Akut egzersiz sonrası trombositlerdeki değişim	
3.2.5.6	Hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalar	
3.3	EGZERSİZ ŞEKİLLERİ.....	21
3.3.1	Uygulanan yöntemlere göre	
3.3.2.	Egzersiz süresi ve yoğunluğuna göre	
3.3.2.1	Maksimal egzersiz testi	
3.3.2.2	Submaksimal egzersiz testi	
3.4	ÇALIŞMANIN AMACI	22
3.5	GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.5.1	Gönüllülerin seçimi ve deney düzeneği:	
3.5.2	Egzersiz testleri	
3.5.3	Metabolik ölçümler ve zirveVO ₂ belirlenmesi	
3.5.4	Laktat eşiği belirlenmesi	
3.5.6	Koagülasyon ve fibrinolitik parametrelerin ölçümü	

3.5.7	İstatistiksel değerlendirme	
4.	SONUÇLAR	27
5.	TARTIŞMA	33
6.	KAYNAKLAR	36

Tablo listesi

Tablo 1: Pıhtılaşma Faktörleri

Tablo 2: Akut ve kronik egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişim

Tablo 3: Katılımcıların özellikleri.

Tablo 4: Katılımcıların egzersiz özellikleri.

Tablo 5: Egzersiz öncesi ve sonrası PAI ve TAFI değerleri

Tablo 6: Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda PAI ve TAFI düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda PT, APTT, D-Dimer, fibrinojen düzeyler

Tablo 8: Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda PT düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 9: Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda APTT düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 11: Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil ve Grafik Listesi

Şekil 1: Koagülasyon ve fibrinolitik sistem

Şekil 2: Fibrin oluşumu

Şekil 3: Fibrinolitik kaskat ve TAFI

Grafik 1: PAI-1 belirtecinin egzersizle değişimi

Grafik 2: TAFI belirtecinin egzersizle değişimi

Kısaltmalar

PT: Protrombin

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

TAFI: Trombin aktive edici fibrinolizis inhibitörü

VO₂ max: Maksimal oksijen tüketim kapasitesi

IAT: Bireysel anaerobik eşik değeri

VIII:C: Faktör VIII : koagulan protein

vWf: von Willibrand Faktörü

TFIII: doku faktörü III

TFPI: doku faktörü yolu inhibitörü

t-PA: doku plazminojen aktivatörü

FPA:Fibrinopeptid A

FPB: Fibrinopeptid B (

CPB: Karboksipeptidaz B yapısındaki enzim

FDP: Fibrin yıkım ürünleri (

CPN:Karboxipeptidaz N

ELISA: Enzyme-linked immunsorbent assay

CPR: Karboksipeptidaz arginin)

CPU: Karboksipeptidaz unstabil

APC: Aktive proten C

MI: Miyokard infarktüsü

KAH: Koroner arter hastalığı

TT: Trombin zamanı

TAT: Trombin-antitrombin kompleks

F1-2: Protrombin fragman 1-2

t-PA: Doku plazminojen aktivatörü

u-PA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

NO: Nitrik oksit

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

VCO₂: Karbondioksit üretimi

BMI: Vücut kitle endeks değerleri

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimleriyle bana yardımcı olan ve hoşgörülerini esirgemeyen başta sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin fikirden başlayıp basım aşamasına kadar her aşamasında bana destek olan sayın Doç. Dr. Fatih Demirkan'a, konunun teknik kısmını öğrenmemizi sağlayan, spor Fizyolojisi laboratuvarını çalışmamıza açan, tüm yapılan egzersizler esnasında yanımda olan Doç. Dr. Cem Şeref Bediz'e, Fizyoloji asistanları; Ayça Topçu ve İlkey Aksu'ya, Spor Fizyolojisi doktora öğrencilerine, çalışmaya katılan gönüllü öğrencilerimize, Hematoloji laboratuvarında PAI-1 ve TAFI değerlerini çalışan Faize Yükel'e, Doç. Dr.Mehmet Ali Özcan'a, tezin yazılımı esnasında deneyimlerini paylaştan Dr.İnci Alacacıoğlu'na son olarak da tezin yazılımında yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen eşim Tarık Kahraman'a, sevgili anneme ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

SEDANTER GENÇ ERKEKLERDE AKUT SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN KAN KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Koagülasyon ve fibrinolitik sistemde egzersize bağlı değişimler olmaktadır. Bu çalışmamızda submaksimal aerobik egzersiz sonrası koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerindeki değişimleri inceledik.

Metod: Çalışmaya sigara içmeyen, herhangi bir hastalığı olmayan, düzenli egzersiz yapmayan 20-30 yaşları arasında 12 sağlıklı erkek birey alındı. Katılımcılar birinci testte bisiklet ergometresinde maksimale kadar yükselen yüklenmede egzersiz yaptılar. Ekspirasyon havasından zirve O₂ düzeyi(VO₂max), kandan laktik asit ölçümleri ile bireysel anaerobik eşikler(IAT) hesaplandı.. Birinci testten 3-7 gün sonra, submaksimal bir şiddette gönüllüler 60 dakika pedal çevirdiler. Egzersizden hemen sonra, 15. ve 60. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı, protrombin zamanı(PT) aktive parsiyel tromboplastin zamanı(APTT), d-dimer, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), trombin aktive edici fibrinolizis inhibitörü (TAFI) değerlerine bakıldı.

Sonuçlar: Submaksimal egzersiz sonrası fibrinolitik ve koagülasyon sisteminin aktive olduğu görüldü. PAI-1 düzeylerinin. egzersizden hemen sonrası ve 60. dakika kıyaslandığında anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (p= 0,033). TAFI değerleri egzersiz sonrası azaldı fakat bu azalma anlamlı değildi. (p=0,23). PT düzeyleri egzersiz sonrasında artış gösterdi (p= 0,0021) ve egzersizden 1 saat sonraya kadar artış devam etti. aPTT değerleri bazal ve 0. dakikalarla kıyaslandığında anlamlı şekilde azaldı (aPTT bazal-60.dakika p = 0,019, aPTT 0-60. dakika p= 0,007). d-dimer değerleri egzersizle arttı ve 1. saat sonuna kadar devam etti (p=0,002). Fibrinojen düzeylerinde egzersiz sonrası anlamlı farklılık izlenmedi.

Daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da fibrinolitik sistemin aktivasyonu saptandığından sağlıklı bireyler için en uygun egzersiz şeklinin aerobik koşullarda yapılan submaksimal egzersizler olduğu söylenebilir.

Anahtar sözcükler: Egzersiz, koagülasyon, PAI, TAFI

THE EFFECT OF EXERCISE ON FIBRINOLYTIC AND COAGULATION SYSTEMS IN HEALTHY VOLUNTEERS

Background: Exercise leads to activation of coagulation and fibrinolytic systems. In this study, we aimed to evaluate changes in fibrinolytic and coagulation systems occurring after submaximal exercise.

Methods: Twelve healthy, non-smoker volunteers (ranging in age from 20 to 30 years) who did not have comorbid disease, make regular exercise was included in the study. All subjects were tested on the cycle ergometer to maximal level of exertion. Peripheral blood samples were taken before and within 0, 15 and 60 minutes after the test. Prothrombin time (PT), partial activated-thromboplastin time (aPTT), d-dimer, fibrinogen, plasminogen-activator inhibitor 1 (PAI-1) and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels were measured.

Results: The results showed that PT, D-dimer levels produced significant increase at 0. and 60. minutes after exercise when they were compared to baseline levels [In both: $p=0.002$, $p=0.002$ (0.min,60.min)]. aPTT levels increased non-significantly at 0. min relative to baseline ($p=0.61$) and shortened at 60.min compared to baseline and 0. min. significantly (aPTT baseline -60.min $p = 0,019$, aPTT 0-60. min $p= 0,007$). Fibrinogen levels did not show any significant changes compared to baseline levels. When we compared PAI-I and TAFI levels within 0. and 60. minutes after training, there was a marked decrease ($p=0.033$) regarding PAI-I together with a decrease in TAFI levels which was not statistically significant.

Conclusion: It can be concluded that submaximal aerobic training may be the most suitable form of exercise for healthy persons due to improvement in fibrinolytic activity.

Key words: Exercise, coagulation, PAI, TAFI

SAĞLIKLI KİŞİLERDE EGZERSİZ SONRASI KAN KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEMLERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİM

Kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri, vücutta etkin bir hemostazın oluşabilmesi için denge halinde çalışmaktadırlar. Hemostatik sistemde oluşan koagülasyon sisteminin baskın olması yönünde bir değişim ateroskleroza neden olarak klinikte karşımıza Koroner Arter Hastalığı olarak çıkabilmektedir. Bazı stresli egzersizler sonrası miyokard enfarktüsü gelişiminin artması araştırmacıları kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinde egzersiz sonrası oluşan değişimler konusunda yeni çalışmalara yönlendirmiştir. Her iki sistemde izlenen değişim egzersiz şekli, süresi ve yoğunluğuna göre değişmektedir. Anaerobik koşullarda maksimal olarak yapılan egzersizlerde koagülasyon sisteminin ve trombositlerin aktive olduğu, fibrinolitik sistemin hiç değişmediği ya da minimal arttığı izlenirken, egzersiz yoğunluğunun standartlaştırıldığı aerobik koşullarda yapılan submaksimal egzersizde ise fibrinolitik sistemdeki artışın oldukça belirgin olduğu ve egzersiz sonrasında da devam ettiği izlenmiştir.

KAN KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Pıhtılaşma faktörleri:

Pıhtılaşma reaksiyonlarında yer alan faktörler Tablo 1' de görülmektedir. Faktör III bir doku faktörüdür, plazmada bulunmaz. Faktör IV, Ca^{++} iyonudur. Diğer faktörler protein yapısındadır. Faktörlerin numaraları bulunış sıralarına göre verilmiştir. Daha önce Faktör VI olarak numaralandırılan faktör, Faktör V' in aktif şekli olduğundan listeden çıkarılmıştır. Son keşfedilen prekallikrein (Fletcher faktörü) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (Fitzgerald faktörü) için numara verilmemiştir.

Faktör VIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörlerinin başlıca yapım yeri karaciğer parankim hücresidir. Kompleks bir molekül olan Faktör VIII'in yalnız pıhtılaşma aktivitesi gösteren ve Faktör VIII : koagülan protein (VIII:C) olarak adlandırılan parçasının karaciğerde yapıldığı , diğer parçasını oluşturan ve multimerik yapıda bir glikoprotein olan von Willibrand Faktörünün ise başlıca endotel hücrelerinde ayrıca megakaryositlerde sentez edildiği gösterilmiştir. vWf multimerlerinin en önemli işlevlerinden biri FVIII'in stabilizasyonunu ve dolaşımında taşınmasını sağlamak ve trombositlerin endotel altı dokuya adezyonuna yardım etmektedir.

Faktör II, VII, IX, X karaciğerde sentezleri sırasında K vitaminine ihtiyaç gösteren proteinlerdir. K vitamini bu proteinlerdeki glutamik asit rezidülerinin karboksilasyonunu sağlar. Böylece bu faktörler kalsiyum aracılığıyla fosfolipid yüzeylere tutunabilme yeteneği kazanırlar.

Pıhtılaşma proteinleri glikoprotein yapısında inaktif prekürsörlerdir. Aktive olduklarında serin proteaz denilen enzimlere dönüşür ve kendinden sonrakini aktive ederler.

Plazmatik faktörler dışında pıhtılaşma reaksiyonları için gerekli fosfolipid yüzeyleri intrinsek pıhtılaşma yolunda trombosit faktör 3, ekstrinsek pıhtılaşma yolunda ise doku faktörü III (TFIII) tarafından sağlanır. Doku faktörü hücre membranlarının hemen tamamında bulunan glikoprotein-fosfolipid kompleksidir. Plazmayla temas eden kan hücrelerinin ve endotelin yüzeyinde bulunmaz. Monosit ve endotel hücrelerinin inflamatuvar sitokinlerle uyarılması bu hücrelerde doku faktörünün indüklenmesine yol açar.

Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku tromboplastini
Faktör IV	Ca⁺⁺
Faktör VI	Proakselerin
Faktör VII	Prokonvertin
Faktör VIII	Anti Hemofilik Faktör A
Faktör IX	Anti Hemofilik faktör B
Faktör X	Stuart-prower faktör
Faktör XI	Plazma tromboplastin antedadan
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	
Yüksekmoleküler ağırlıklı kininojen	

Tablo 1: Pıhtılaşma Faktörleri

Pıhtılaşma Mekanizması; Pıhtılaşma olayında 3 evre gözlenir.

- 1) Protrombini trombine dönüştürecek olan protrombinaz oluşumu,
- 2) Trombin oluşumu,
- 3) Fibrin oluşumu.

Protrombinaz oluşumu için Faktör X'un aktive edilmesi gerekmektedir. İn vitro olarak faktör X'un aktivasyonu intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma sistemi ile gerçekleşir.

İntrinsik Pıhtılaşma Sistemi :

Faktör XII'nin cam ve ellajik asit gibi negatif yüklü yüzeylerle teması sonrası aktivasyonu ile intrinsek pıhtılaşma başlar. İntrinsik yolun başlangıcındaki kontakt aktivasyonda prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininogenin yer alır. Faktör XII aktive olduktan sonra Faktör XI'in aktivasyonunu sağlar. Faktör IX, aktive faktör XI tarafından aktive olduktan sonra faktör VIII:C ile birlikte faktör X'u aktive eder. Bu reaksiyon agregat olmuş trombositlerin yüzeyinde gerçekleşir. Faktörlerin trombosit fosfolipidlerine bağlanması kalsiyum iyonu köprüleriyle sağlanır. Aktive faktör X trombositlere bağlı faktör Va ile oluşturduğu kompleks protrombinaz adını alır. Protrombinazın protrombinin enzimatik olarak parçalanmasıyla trombin oluşur. Güçlü bir enzim olan trombin, fibrinogen molekülünden küçük peptitleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini meydana getirir. Trombin tarafından uyarılan faktör XIII ve Ca aracılığıyla fibrin pıhtısı mekanik olarak daha sağlam hale getirilir. Trombinin diğer etkileri ise; faktör V ve VIII'i aktive etmek, trombosit agregasyonu ve salınım reaksiyonunu uyararak protein C ve plazminojenin aktivasyonunu sağlamaktır. Pıhtılaşma evresinin son kısmı fibrinolizdir. Daha pıhtılaşma oluşurken trombin-TM kompleksi ile protein C'nin artması ve damar duvarından plazminojen aktivatörlerinin salınması ile fibrinoliz başlar. Protein C, etkisini artırıcı Protein S ile birlikte F V ve VIII'in etkilerini baskılar.

Ekstrinsek Pıhtılaşma Sistemi:

Bu sistemde kanda bulunmayan faktör III (doku faktörü) rol alır. Doku faktörü, FVII ve Ca ile birlikte FX'u direkt olarak aktive eder. Faktör X'un aktivasyonundan sonraki trombin ve fibrin oluşum evreleri intrinsek sistemin aynıdır, bu evredeki reaksiyon dizisi için ortak yol terimi kullanılır.

Pıhtılaşma evresinin son kısmı fibrinolizdir, daha pıhtılaşma oluşurken trombin-trombomodilin kompleksi ile protein C'nin artması ve damar duvarından plazminojen aktivatörlerinin salınması ile fibrinoliz başlar. Protein C etkisini artırıcı Protein S ile birlikte FV ve VIII' in etkilerini baskılar.

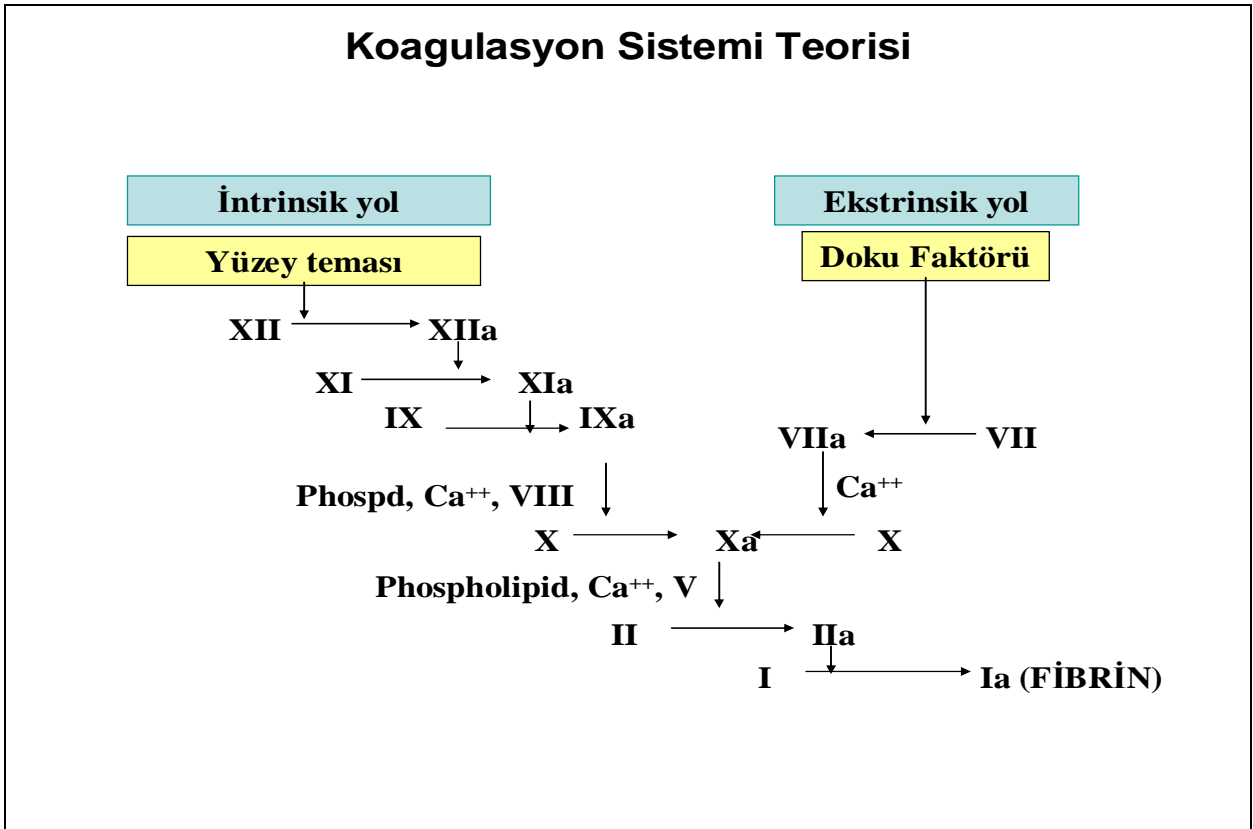
Pıhtılaşma Reaksiyonlarının denetimi :

Plazmada pıhtılaşma faktörlerini nötralize eden inhibitörler vardır. Bunlar ; antitrombin III, Protein C, S ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) dır.

Antitrombin III, trombini nötralize eden en önemli proteindir. Ayrıca F IX, X, XI, XII'nin aktif şekillerinin nötralizasyonunu sağlar. Heparin ve endotel yüzeyinde bulunan heparan sülfat gibi maddeler etkisini şiddetlendirirler.

Protein C, S; K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bu iki antikoagülan; protein C (proenzim), protein S (non-enzimatik kofaktör), FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda rol alırlar. Trombin damar intima yüzeyinde bulunan trombomodulin ile kompleks oluşturduktan sonra Protein C'yi aktive eder.

Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI); Plazmada lipoproteinlere bağılı olarak bulunan bir glikoproteindir. Trombositlerde ve endotel yüzeyinde de bol olarak bulunur. TFPI, FXa ve doku faktörü/FVIIa kompleksini inhibe eder. Faktör Xa'yı bire bir bağlanarak inhibe eder. Doku faktörü / FVIIa kompleksini inhibe etmesi için TFPI'nin FXa, FVIIa ve doku faktörü ile dörtlü bir kompleks oluşturması gereklidir.(Şekil 1)



Şekil 1. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem

FİBRİNOLİTİK SİSTEM

Koagülasyon sistemi akut olarak stimüle olduğunda fibrinojenden fibrin oluşturulur ve bir dakikadan az bir zamanda lokal dolaşımdaki trombosit sayısı sıfırlanır. Eğer bu reaksiyon yalnızca stimülasyon yönünde olsaydı organizma için ölümcül bir fenomen olurdu. Ancak organizma bir iki dakika içerisinde fibrinolitik yanıt geliştirir. Endojen tPA plazma düzeyleri birkaç yüz katına artar, fibrin depozitleri çözülür ve trombosit sayısı normale döner. Bu dengedeki bozukluklar kanama veya tromboza yatkınlığa neden olur (36).

Bu kaskatta endotel, trombositler, koagülasyon ve fibrinolitik plazma proteinleri rol oynar (37). Endotel hücrelerinde bulunan integral membran proteini trombomodulin bu reaksiyondaki anahtar noktadır. Trombomodulin trombine bağlanır ve trombinin substrat spesifitesini değiştirir. Böylelikle fibrinojen trombin için uygun bir substrat haline gelir. Trombomodulin bu şekilde fibrin oluşumunu sağlarken diğer taraftan zimojen protein C'nin antikoagulan enzim yapısındaki aktive protein C'ye dönüşmesini sağlar. Bu enzim koagülasyon kaskatında FVa ve VIIIa inaktivasyonunu sağlar ve sonuçta trombin formasyonunu azaltır. Trombin trombomodulin ile bağlandığında zimojen trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü (TAFI)'nin antifibrinolitik karboksipeptidaz B benzeri enzim aktive TAFI'ye (TAFIa) dönüşmesini sağlar ki, bu enzimde plazminojen aktivasyonu azaltmak yoluyla fibrinolizisi inhibe eder (36, 38, 39).

Fibrinolitik sistem intravasküler trombus oluşumuna karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Fibrin formasyonu plazminojen ve aktivatör proteinleri bağlayarak sistemin aktifleşmesinde büyük rol oynar. Fibrinin plazmin yolaklı proteolizisi doku plazminojen aktivatörü (t-PA) için ek bağlantı bölgelerini açığa çıkarır, böylece reaksiyon pozitif feedback ile artarak devam eder. Plazmin fibrine bağlandığında ve proteolizis işlemini başlattığında t-PA maskelenir ve yıkım sürecinden korunarak reaksiyonun devamına neden olur. Bu şekilde sürekli aktif olan reaksiyonun dengesi plazminojen aktivatör inhibitörleri ile sağlanır (40).

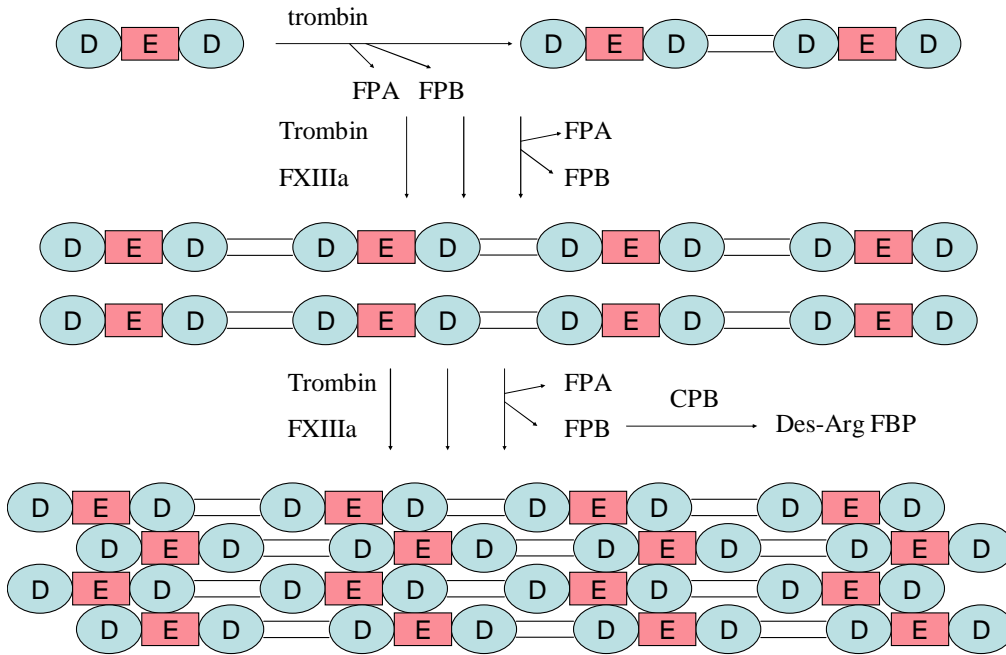
Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) bu aktivatör moleküller arasında en iyi bilinenidir. PAI-1 serpin ailesinden bir proteindir ve etkisini t-PA inhibisyonu yolu ile gösterir. PAI-1, tPA ile birlikte fibrine bağlanır ve inhibitör etkisini gerçekleştirir. PAI-1 ve t-PA'nın kaynağı endotel ve vasküler düz kas hücreleri olması nedeniyle fibrinolizis lokal olarak kontrol

edilmektedir (41). Aslında bu lokal dengenin vaskularize olmuş her vücut alanında mevcut olduğu ve bu lokal olayların toplamının fibrinolitik sistem aktivasyonunun düzeyini belirlediği yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (42).

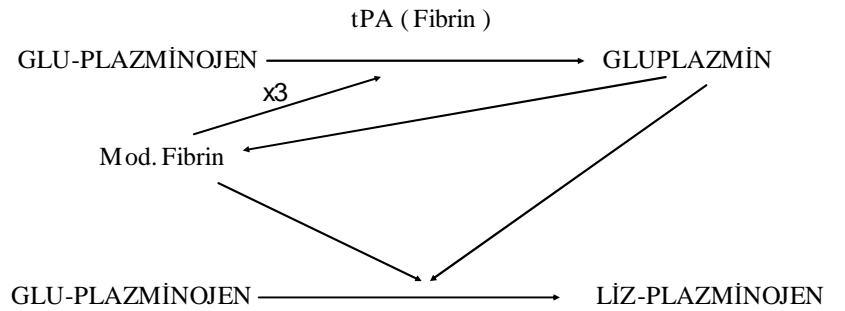
Fibrinojen ve Fibrin Oluşum-Yıkım Dengesi:

Fibrinojen molekülü iki globuler D bölgesi ortasında, daha küçük globuler yapıda E bölgesinden oluşmaktadır (43). Trombin solubl fibrinojen monomeri ile reaksiyona girdiğinde fibrinojenin amino terminalindeki alfa ve beta zincirlerinden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB)'nin salınımını katalizler. Bu olay santral E bölgesinin komşu fibrinojen moleküllerinin D ve E bölgeleri ile etkileşime girebilecek polimerizasyon alanları oluşmasını sağlar ve böylece çift sıralı protofibril yapısı oluşur. Bu şekilde oluşan yığın büyümeye devam eder ve dallanır. Böylece jel kıvamında pıhtının ilk hali oluşur (44). Bu ağ yapısı FXIIIa tarafından D bölgeleri arasında çapraz kovalent bağlar oluşturulmak suretiyle stabilize edilir (43). FPA ve FPB'nin süregelen ayrılmasıyla fibrin kümesi farklı yönlere doğru genişler ve dallanarak üç boyutlu örümcek ağı yapısını kazanır. Bu reaksiyon dizisi içinde karboksipeptidaz B yapısındaki enzim (CPB) ise fibrinopeptid B'den karboksi terminal arginini ayırır (44).



Şekil 2. Fibrin oluşumu

Fibrinolitik kaskat tetiklendiğinde fibrin pıhtının erime süreci başlar. Fibrin değişim kofaktörü olarak glu-plasminojen (GPg) ve glu-plazmin (GPn)'ni kullanır (43). TPA endotelden salınır ve fibrini kofaktör olarak kullanarak gluplazminojenin gluplazmine dönüşümünü katalizler. Gluplazmin ise fibrinin modifiye şekle değişmesine yardımcı olur. Oluşan bu yapı fibrine göre üç kat daha fazla kofaktör aktivitesine sahiptir. Plazmin ayrıca modifiye fibrinin kofaktör olarak rol oynadığı bir reaksiyon ile gluplazminojenin lizin plazminojene dönüşmesini sağlar. Lizin plazminojen (LPn) tPA için GPg'den yaklaşık 20 kat daha iyi bir substrattır. Bu reaksiyon zinciri ve modifiye fibrin oluşumu fibrinolitik sistem üzerinde pozitif feedback etki yapar. Trombin ve trombine bağlanmış trombomodulin etkisi ile TAFI aktive olur (TAFIa). TAFIa modifiye fibrin yapıdan karboksiterminal lizin ve arginin yapıları ayırır. Böylece oluşan form ileri modifiye fibrindir. İleri modifiye fibrinin hem gluplasminojen aktivasyonu hem de lizin plasminojen oluşumu reaksiyonlarındaki kofaktör etkisi daha zayıftır. Yani TAFIa direkt olarak plazminojen aktivitesini azaltmasa da pozitif feedback mekanizmasını elimine ederek plazminojen aktivasyonunu ve fibrinolizisi etkileyebilmektedir (44). TAFI dışında fibrinolitik kaskat iki hızlı etkili serin proteaz inhibitörü tarafından da inhibe edilmektedir. Bu moleküllerden plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) tPA'yı diğer molekül antiplazmin ise GPn ve LPn'i hedef almaktadır. Fibrinolitik süreç modifiye ve ileri modifiye fibrinin solubl fibrin yıkım ürünlerine (FDP) parçalanmasıyla son bulur (43).



Şekil 3. Fibrinolitik kaskat ve TAFI

Karboksipeptidazlar:

Karboksipeptidazlar iki basit aminoasit olan lizin ve argininin protein-protein interaksyonunda çok önemli roller oynarlar. Karboksiterminal (C-terminal) basit aminoasitlerin plasminojen aktivasyonu ve fibrinolizis up regulasyonunda (46, 47), plazmin-antiplazmin komplekslerin oluşumunu sağlayarak fibrinolizis down regulasyonunda ⁴⁵, inflamasyon, vasküler tonus ve sellüler migrasyonun kontrolünde (47) kritik önemleri vardır. C-terminal aminoasitler doğal olarak ya da proteolitik reaksiyonlar sonucu diğer aminoasitlerden oluşur. C-terminal aminoasitlerin ömrü her belirli protein için o aminoasitin substrat spesifik karboksipeptidazının kararlı konsantrasyonuna bağlıdır. C-terminal basit aminoasit içeren proteinlerin sentez veya formasyonunun dinamiğini ve enzim ilişkili olarak bu aminoasitlerin uzaklaştırılmasını anlayabilmek için *in vivo* kompleks sistemlerin gözden geçirilmesi gereklidir. TAFI ve karboxipeptidaz N (CPN) burada çok önemli rollere sahiptirler. TAFI proteolitik aktivasyona gerek duymakla birlikte CPN her zaman aktiftir. Her ikisi de kanda bulunur ve çeşitli reaksiyonların farklı ve tamamlayıcı yollarla regulasyonuna yardımcı olurlar (45).

CPN:

CPN TAFI'den yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmıştır ve günümüzde fonksiyonları daha iyi anlaşılmiş durumdadır. CPN dolaşımında nonkovalan bağlanmış subünitelerden oluşan tetramerik kompleks bir yapıda aktive karboksipeptidaz şeklinde bulunur. CPN lizine karşı arginine göre çok daha fazla afinite gösterir ve bu nedenle lizin karboksipeptidaz olarak da bilinmektedir. Bununla birlikte CPN'nin önemli substratlarından olan bradikinin, anafilotoksinler C3a, C4a ve C5a molekülün arginin C-terminal ucundan reaksiyona girerler. CPN için fizyolojik inhibitör bildirilmemiştir ancak protamin'in CPN'yi inhibe etmekle birlikte TAFI'yi *in vitro* etkilemediği saptanmıştır (48). CPN'nin primer fonksiyonu anaflatoksinlerin inaktivasyonu şeklinde görünmektedir (45).

TAFI:

CPN'nin tersine TAFI son dönemde bulunmuş bir moleküldür. TAFI plazmada zimojen formunda bulunan 58 kDa ağırlığındaki karboksipeptidazdır (49). TAFI'nin plazma konsantrasyonunu ölçmek zordur. Farklı laboratuvarlar farklı yöntemler kullanmaktadırlar.

Enzyme-linked immunsorbent assay (ELISA) yöntemi spesifik olarak ele alındığında yayınlarda ticari ya da başka bir amaçla kullanılabilir bir referans aralığı bulunmamaktadır. Sağlıklı bireylerde plazma TAFI konsantrasyonu yaklaşık 100 nM olarak ölçülmekle birlikte 20-400 nM arasında değerler mevcuttur (50, 51). Bunun dışında bireyler arasında genotipik özelliklerce regule edildiği düşünülen farklılıklar da vardır (53-54).

TAFI plazmada immobilize plazminojenden elde edilmiştir. Bu adımın rasyoneli bazı plasminojen preparatlarında TAFI'nin saptanmış olmasıdır. 14300 kez pürifikasyonu takiben TAFI homojen olarak izole edilmiştir. TAFI için gen 13q14.11'de haritalanmıştır ve 48 kb DNA ve 11 exon içerir (52).

C-terminal basit aminoasitleri ayırabilen yeni karboksipeptidazı kanda iki ayrı grup benzer zamanlarda saptanmış görünmektedir (52-55). Her iki grup da kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanmışlardır. Her zaman aktif ve plazmada stabil enzim yapısında CPN'in tersine bu yeni karboksipeptidazın aktif formu plazmada saptanmamıştır. Molekül stabil değildir, 37 °C'de 15 dk'lık yarı ömrü vardır ve arginine lizinden daha spesifiktir (36). Yeni karboksipeptidazı tanımlayan iki grup farklı özelliklerini ön planda tutarak molekülü farklı isimlendirmişlerdir. Hendriks ve arkadaşları enzimi karboksipeptidaz unstabil (CPU) olarak adlandırmışlardır (52), Campbell ve Okada karboksipeptidaz arginin (CPR) ismini kullanmışlardır (55).

Bir yıl sonra Eaton ve arkadaşları plazmadan bir prokarboksipeptidaz izole etmişler ve bu molekülü prokarboksipeptidaz B (pro-pCPB) olarak (57) adlandırmışlar, Broze ve Higuchi ise immobilize edilmiş heparin ile affinite kromatografisi yöntemini kullanarak zimojen yapıyı plazmadan izole etmişlerdir (58).

Takip eden birkaç yılda yapılan fonksiyonel testler aktif enzimin trombin tarafından katalizlendiğini ve bu şekilde fibrinolizisi inhibe ettiğini göstermiştir (49). Böylece molekül trombin ile aktive edilebilir fibrinolizis inhibitörü olarak isimlendirilmiştir. TAFI ve pro-pCPB aynı moleküldür ve bağımsız ardışık analizde, klonlama tekniğinde ve protein ekspresyonu ile bu kanıtlanmıştır (57,59). Peptidaz aktivitesi ve ısı bağımlı bozulma CPR ve CPU'nun TAFI ile aynı protein olabileceğini düşündürmekle birlikte esteraz aktivesi, moleküler ağırlıkları ve subünite sayıları nedeniyle farklı moleküller olduğu söylenebilir (45).

Trombin oluşumunun engellenmesi TAFIa formasyonunu engellemektedir (45). TAFIa'nin fibrinolizis inhibisyonu mekanizması çalışmalar ile araştırılmıştır (46 49, 56, 60). TAFIa kısmen yıkılmış fibrinin C-terminal bölgesinden lizin ve arginin rezidülerinin ayrılmasını sağlayarak yüksek afiniteli plazminojen bağlantısını önler (46, 61, 62). Yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlendiğinde t-PA yolaklı plazmin oluşumu azalır (39, 61). Düşük oranda plazmin oluşumu kararlı plazmin konsantrasyonunun düşmesine neden olur ve bu da

daha düşük oranda fibrinin yıkılması ile sonuçlanır (39). Böylece TAFIa esansiyel olan t-PA yolaklı plasminojen aktivasyonu üzerinden etki ile fibrin yıkım kofaktörünü inhibe etmiş olur (25, 97, 111). Başka bir deyişle TAFIa plasmin jenerasyonundaki pozitif feed-back'ı engelleyerek fibrinolizisi inhibe eder. TAFIa bu yolakta etkin bir enzimdir ve 20 pM'ye kadar düşük konsantrasyonlarda bile fibrinolizis inhibisyonu yapmaktadır. TAFI aktivasyonu sonrası intrinsek koagülasyon faktörlerinin seviyeleri yükselir. Örneğin venöz tromboz sonrası FVIII, FIX, FXI iki katı kadar artar. İn vivo TAFI aktivasyonu için primer mediatör trombomodulin kompleksidir (38, 63). Trombomodulin nonenzimatik bir kofaktördür ve endotel yüzeyinde yer alır (64). Yalnızca trombin varlığında da TAFI aktivasyonu oluşmakla birlikte trombomodulin varlığında bu etki 1250 kat artmaktadır (45). Fibrinolitik kaskat esnasında rol oynayan plazmin de TAFI aktivasyonuna neden olmaktadır. Plazmin aracılıklı TAFI aktivasyonu heparin gibi polisakkaritlerin ortama eklenmesiyle artmaktadır (65). Trombomodulin benzer şekilde protein C'nin aktive protein C'ye (APC) dönüşümünde rol oynamaktadır. APC koagülasyon inhibisyonunda kritik role sahiptir. Benzer etkiler fibrinoliziste TAFI için söz konusudur. Trombomodulin 5 nmol/L gibi düşük konsantrasyonda TAFI aktivasyonu sağlarken, 10 nmol/L gibi daha yüksek konsantrasyonda TAFI aktivasyonu azalır. Trombomodulinin yüksek konsantrasyonda iken TAFI konsantrasyonundaki azalma aktive Protein C (APC) tarafından trombinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Bu da trombomodulinin düşük konsantrasyonda antifibrinolitik, yüksek konsantrasyonda ise profibrinolitik olduğunu gösterir. Prot S, APC'nin non enzimatik kofaktörüdür. Fibrinolizis regülasyonunda ve TAFI aktivasyonunda rol oynar. Prot S'in plazmada azalması ile TAFI aktivitesi artar. 37 °C'de TAFI aktivitesinin yarı ömrü 10 dakikadır (49, 66, 67). Birçok knock-out kobay modelinde olduğu gibi TAFI knock-out kobayda da belirgin bir fenomen saptanamamıştır (68). Fakat bu bulgu TAFI'nin fizyolojik bir rolü olmadığı anlamına gelmez. TAFIa inhibitörlerinin dramatik olarak trombolitik etkiyi arttırdıkları dökümanite edilmiştir (69, 70). Ayrıca son dönemdeki bulgular TAFIa'nın C3a, C3b ve bradikinin ile ilişkili olarak inflamatuvar süreçte de etkin rol oynayabileceğini göstermektedir (56).

Azalmış Fibrinolitik Sistem ve Klinik Sonuçları:

Koagülasyon, fibrinolizis, kompleman aktivasyonu ve inflamasyon proteolitik aktivasyon basamakları ve sinyal yollarının kaskatlarıdır. Her biri birbiriyle çeşitli derecelerde ilişkili görünmektedir (43).

Koagulasyon sisteminin terminal serin proteazı trombin bu sistemlerin koordinasyonunda başrolü oynamaktadır (77). Koagulasyon sistemi ve fibrinolizis mekanizmasındaki disregulasyon altta yatan hemofili (58), Quebec trombosit hastalığı (71) gibi sorunları olan bireylerde kanamalara ya da tam tersi şekilde artmış koagulasyon neticesinde tromboz oluşumu yoluyla myokard infarktı ya da stroke gibi klinik sonuçlara neden olmaktadır⁴⁵. Sepsisli hastalarda olduğu gibi inflamatuvar yanıtlar koagulasyon ve fibrinolizis disregulasyonu ile dissemine intravasküler trombozlara veya mikrovasküler trombozlara neden olabilir (72).

Koagulasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki bu disregulasyona yönelik son tedaviler olarak koagulasyon faktörlerinin inhibisyonunu sağlayan antikoagulanlar (heparin), inaktive eden faktörlerin korunması ve olası antiinflamatuvar etkileri olan antikoagulanlar (aktive protein C) ve fibrinolitik sistemi aktive ederek trombüsün çözülmesini sağlayan ajanlar (tPA) sayılabilir. Bu tedavilerin altında yatan rasyonel, trombüs oluşumunun önlenmesi ve varolan trombüslerin ortadan kaldırılması ile özellikle mikrovasküler dolaşımın sağlanması sonucunda organ disfonksiyonunun ve ölümün engellenmesidir. Bununla birlikte farklı yaklaşımlar için rasyoneller de söz konusu olabilir. Buna örnek olarak aktive protein C'nin klinik çalışmaları verilebilir. APC (drotrecogin alfa) antikoagulan aktivitesinin yanında anti inflamatuvar ve anti apopitotik aktivitesi ile ilgi çekicidir. Karboksipeptidaz aktivitesi modülasyonu tromboza yatkınlık için potansiyel tedavi şekli olabilir. APC sistemi gibi TAFI de koagulasyon, fibrinolizis ve olasılıkla da inflamasyon sistemleri arasında rol oynamaktadır (45).

Hamsten ve arkadaşları miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş genç hastaları 3 yıl boyunca takip etmişler ve infarktüs sonrası dönemde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek plazma PAI-1 ve daha düşük t-PA aktivitesi saptamışlardır (73). Aynı grup bir başka çalışma ile yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin infarktüs sonrası için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (74). Hipofibrinolizis ikincil gelişen olaylar için risk faktörü olmanın yanında hem erkek hem de kadın cinsiyette ilk iskemik atak için risk faktörüdür. Thögersen ve arkadaşları yüksek plazma PAI-1 ve tPA düzeylerinin MI riskinde 3,35 kat rölatif artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (75). Ayrıca yapılmış olan bir diğer çalışmada yüksek PAI-1 aktivitesi MI öyküsü olan genç erkeklerde koroner hastalığının(KAH) progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (76).

Son dönemde yapılan çalışmalarda fibrinolitik aktivitenin renin-anjiyotansin sistemi ile ilişkili olduğu ve aktivitesini azalttığına dair kanıtlar vardır. Bu sebeplerle fibrinolitik sistem iskemik olayların önlenmesinde önemli bir mekanizma olabilir (36).

Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerindeki değişim

Stresli egzersiz sonrası koagülasyon sisteminin aktive olduğu uzun süredir bilinmektedir. Düzenli fiziksel egzersizin, KAH nı önlenebileceğini belirten yayınlar yanı sıra (78, 79) akut şiddetli yapılan egzersiz sonrası 1. saatde MI insidansının yüksek bulunması akut ve kronik egzersizin fibrinolitik ve koagülasyon sistemindeki değişimi ile ilgili yeni çalışmalara yönlendirmiştir.

Egzersiz sonrası pıhtılaşma zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) kısalır, hem ekstrinsek hem de intrinsek pıhtılaşma kaskadı etkilenir (5, 13).

Protrombin zamanı (PT) ve Trombin zamanı (TT) ise kısalır, yada değişmez (5, 80, 81). El Sayed ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TT'nin anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir (80). PT ve TT'da çalışmalarda farklı sonuçlar alınması hasta popülasyonu, egzersiz süresi, şekli ve yoğunluğunun farklı olmasına bağlanmıştır. PT ve APTT' deki değişim egzersiz sonrası 1-24 saat devam eder.

Egzersiz sonrası FVIII antijen ve koagülan aktivitesi egzersiz süre ve yoğunluğuna bağlı olarak artar ve dinlenme fazında da yüksekliğini korur. Artan FVIII'in kaynağı tam olarak bilinmemektedir, dolaşımdaki FVIII'in aktive olması, depolanmış olanın salınımı yada yeni sentezi olabilir (13, 80, 82). FVIII konsantrasyonunun artmasında Beta adrenarjik sisteminde rolü vardır. Beta bloker kullanımı sonrası yapılan egzersizde FVIII konsantrasyonu değişmemiştir. NO üretiminin parsiyel blokajı ile de FVIII, v-WF üretimi azaltılmıştır (83, 84).

Trombin koagülasyon kaskadında santral rol oynar. Egzersiz sonrası trombin oluşumu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları egzersiz şekline göre değişmiştir. Örneğin koşanlarda endotel aktivitesinin daha fazla arttığı bunun sonucunda trombin, trombomodulin ve fibrinin arttığı fakat bisiklete binenlerde yada yüzenlerde değişmediği izlendi (85). Hilberg ve arkadaşlarının sağlıklı erkeklerde yaptıkları bir çalışmada bisiklete binenler ve koşanlar kıyaslanmış, her iki gruptada APTT kısalmış ve protrombin fragman 1-2 artmıştır fakat trombin ve fibrin oluşumu değişmemiştir. Bu da trombinin antitrombin tarafından inaktive edilmesine bağlanmıştır (86, 87).

Weiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; maksimal oksijen alımının (VO₂max) %68 'de tutularak yapılan egzersizde plazmin oluşumunun arttığı fakat koagülasyon sisteminin değişmediği izlenirken, VO₂ max'ın %83 olduğu egzersizde plazmin oluşumunun yanı sıra koagülasyon belirgeçleride artmıştır. Çalışma sonunda araştırmacılar, ılımlı olarak yapılan

egzersizlerde fibrinolitik sistem aktivite olurken stresli ve yoğun egzersizlerde koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem birlikte aktive olmaktadır sonucuna varmışlardır (3).

Gunga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; kısa süreli fakat yoğun Wingate testi esnasında ve sonrasında PT, FVIII, D-Dimer yüksek kalmış ayrıca fibrin monomerleri, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) egzersizden hemen sonra ve dinlenme fazında yüksek kalmıştır (88).

TAT (Trombin-antitrombin kompleks), protrombin fragman 1-2 (F1-2) koagülasyon aktivitesinin önemli göstergeleridir. Weiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; TAT, F1 - 2, fibrinopeptid A'nın anaerobik egzersiz sonrası arttığı buna karşın aerobik olarak birinci saatde yapılan egzersizlerde artmadıkları izlendi (3).

Fibrinojen trombosit agregasyonunu artıran ve koagülasyon kaskadının finalinde rol alan önemli bir proteindir. Karaciğer parankim hücrelerinden salınır, %80-90'ı plazmada serbest olarak bulunur ve plazma vizkozitesini oluşturur. Fibrinojen konsantrasyonu inflamasyonda, sigara içenlerde, obez kişilerde, lipid profili bozuk olanlarda yükselir. Önemli bir akut faz reaktandır (89). Akut egzersiz sonrası fibrinojen düzeyleri konusunda çelişkili sonuçlar vardır (90). Bartsch ve arkadaşları 19 atletin 100 km koşu sonrası fibrinojen düzeylerinin azaldığını saptamışlar ve bunu egzersiz sonrası hiperfibrinojenolize bağlamışlardır fakat fibrinojen konsantrasyonunun plazma dilüsyonundan çok etkilenebildiği göz önüne alınarak katılımcıların sıvı alımlarının standardize edilmesi gerekmektedir (91). El Sayed ve arkadaşlarının egzersiz şekli, yoğunluğu ve süresine bağlı olarak plazma volüm ve konsantrasyonunun değiştiğini ve buna bağlı olarak fibrinojen konsantrasyonunun etkileneceğini öne sürmüşlerdir (9).

	Akut egzersiz	Kronik egzersiz
APTT	Azalır	Azalır
PT	Azalır,değişmez	Değişmez
TAT	Artar	Çalışma yok
FVIII	Artar	Azalır
FVII	Değişmez,azalır	Değişmez,azalır
Fibrinopeptit A	Artar	Çalışma yok
F1-2	Artar	Çalışma yok
Plt. aktivasyon	Artar	Çalışma yok
Plt. Agregasyon	Artar	Azalır
Fibrinojen	Artar,azalır,değişmez	Artar,azalır,değişmez
t-PA aktivitesi	Artar	Artar
t-PA antijeni	Artar	Azalır
PAI-1 aktivitesi	Azalır	Azalır

Tablo 2. Akut ve kronik egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişim

Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası fibrinolitik sistemdeki değişim

Fibrinoliz; plazminojen aktivatörleri olan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA)'nın salınımı ile başlar. t-PA endotelden salınır, dolaşımda aktif formda bulunur ve fibrin varlığında aktivitesi artar. U-PA böbrekten salınır ve dolaşımda inaktif tek zincirlidir. Plazmin tarafından aktif iki zincirli hale dönüştürülür. t-PA ve u-PA plazminojeni plazmine çevirir. Plazminde fibrini, D-Dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), t-PA ve u-PA'nın inhibitörüdür (92).

Yoğun egzersiz sonrası t-PA, u-PA artar fakat bu hiperfibrinoliz geçicidir. Yoğun egzersizden 45-60 dakika (5), uzun mesafe koşusundan 2 saat (82), maraton koşusundan 24 saat sonra bazal düzeye inerler (93). Hiperfibrinolizin artışından sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Adrenoresöptör stimülasyonunun plazminojen aktivatörlerinin salınımından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Propranalol kullanımı sonrası yapılan egzersiz sonrası normal fibrinolitik yanıtta parsiyel baskılanma izlenmiştir (80).

Normoksemik ve hipoksemik koşullarda maksimal olarak yapılan yürüyüş egzersizi sonrası PAI-1 aktivitesi azalır. Fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleri de fibrinojen konsantrasyonundan etkilenmekle birlikte egzersiz sonrası artmaktadır (94). Akut egzersiz sonrası fibrinolitik

aktivite artar (t-PA ag ve aktivitesi artar, PAI-1 aktivitesi azalır). Bu değişim egzersizin şekli, süresi, yoğunluğuna bağlı olarak değişir (95). Vasküler endotelden salınan t-PA, PAI-1'e bağlanarak onu inaktive eder ve PAI-1 aktivitesi azalır. Fibrinolitik sistemde değişimin olabilmesi için egzersizin laktad ve adrenalin eşiğinin altında ve kalp hızının %50 ve üzerinde artması gereklidir (96).

Yapılan bazı çalışmalarda egzersiz sonrası fibrinolitik sistemindeki değişimin yaşa bağlı olarak da değiştiği ileri sürülmüştür. Yaşlı kişilerde yapılan çalışmalarda t-PA'nın arttığı, PAI-1 antijen ve aktivitesinin azaldığı izlenmiştir (97). Van den Berg ve ark. ise farklı yaş guruplarında sedanter erkeklerde submaksimal egzersiz sonrası fibrinolitik parametrelerde anlamlı farklılık izlememişlerdir (92).

Dinlenme halindeki t-PA ve PAI-1 maximum oksijen tüketimi ile koreledir ve aerobik egzersiz fibrinolitik sistemi aktive eder. Genç atletlerde PAI-1 aktivitesi ve t-PA ag istirahatte sedanter yaşayanlara göre daha düşük saptanmıştır. İstirahatte t-PA salınımı artar, t-PA/PAI-1 kompleksi azalır (98). VO₂max %50 olacak şekilde egzersiz yapanlarda sedanter yaşayanlara kıyasla t-PA aktivitesi artar (100).

12 haftalık aerobik egzersiz sonrası t-PA ag ve PAI-1 aktivitesi düşük izlenmiştir (101). İnaktif kişilerde ise PAI-1 aktivitesi istirahatte yüksektir (99).

Maximal egzersiz sonrası fibrinolitik sistemde sedanter yaşayanlara kıyasla aktivasyon görölür (89). Hastanın bazal değerleri oldukça önemlidir; bazal PAI-1 aktivasyonu yüksek ise t-PA aktivasyonu egzersiz sonrası daha düşük seyredir.

Akut egzersiz sonrası trombositlerdeki değişim

Pıhtılaşma sisteminde trombositler önemli rol alırlar. İntrensek pıhtılaşma sisteminde, fibrinojen transportunda ve çeşitli maddeler salgılayarak diğer trombositlerin agregasyonunu sağlarlar (102).

Egzersiz sonrası trombosit sayısı, aktivasyonu ve agregasyonu önemli ölçüde artar (103). Egzersiz sonrası dolaşım hızlanır ve dolaşıma kemik iliği, dalak ve akciğer vasküler yatağı kaynaklı metabolik olarak aktif trombositler salınmaktadır (104). Bu trombositlerin monoamin oksidaz aktiviteleri yüksektir ve yüksek agregasyon potansiyeline sahiptirler¹¹¹. Ayrıca yoğun egzersiz sonrası oluşan laktik asidoz hücre içi hidrojen konsantrasyonunu artırarak trombosit agregasyonunu artırır (112). Dawson ve ark. splenektomili kişilerde de egzersiz sonrası trombosit sayısının arttığını gözlemişlerdir (105). Adrenalin infizyonu sonrası dalak vasküler yatağındaki kontraksiyona bağlı olarak trombosit sayısı bazalin üç katına kadar

çıkılmaktadır. Egzersiz sonrası artan vücut ısısı ve hemokonsantrasyonda trombosit aktivitesini etkiler (106).

Fluoresimetik yöntemlerle bakılan P-selektin ekspresyonu *invivo* trombosit aktivasyonunun göstergesidir. Maraton koşanlarda egzersiz sonrası p-selektinin arttığı ve egzersizden 120 dakika sonrasında bile bazal değere inmediği izlenmiştir (107). Hilberg ve arkadaşları sağlıklı bireylerde maksimal rampalı yürüme egzersizi sonrasında p-selektinin minimal arttığını gösterdiler ve bu trombosit aktivasyonunu mekanik travma sonrası endotel hasarlanmasına bağlamışlardır (108). ASA kullanımı sonrası platelet agregasyonu baskılandığından P-selektin ekspresyonu ve soluble P-selektin azalmıştır (109).

Dirençli egzersiz sonrası trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümü egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak artar (110).

Beta-tromboglobulin, platelet aktivasyonu sonrası platelet alfa granüllerinden salınan platelet aktivitesi göstergesidir. Dirençli egzersiz sonrası egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak beta-tromboglobulin yüksek saptanmıştır (110).

İlimli olarak yapılan egzersizlerden sonra ise trombosit fonksiyonlarının maksimal egzersizin tersine baskılandığı öne sürülmüştür (113).

Hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalar

Hastalarla yapılan ilk çalışmalar koroner arter hastalığı olan erkek hastalarda gerçekleştirilmiştir. D-Dimer seviyelerinin KAH'ı olanlarda istirahatte ve egzersiz sonrası daha yüksek olduğu izlenmiştir (113). Aynı yoğunluk ve sürede yapılan submaksimal egzersiz sonrası hasta popülasyonda trombin oluşumu daha yüksek saptanmıştır. Bunun aksine Erikson-Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; öncesinde miyokard enfarktüsü geçiren orta yaşlı kadınlarla sağlıklı gönüllüleri bisiklet ergometrede submaksimal egzersiz sonrası değerlendirdiklerinde egzersizden 30 dakika sonra her iki grupta da fibrinojen ve VWF antijen konsantrasyonunun arttığını fakat trombin, fibrin, d-dimer ve TAT kompleksinde değişiklik izlenmediğini görmüşlerdir (114).

KAH, diyabet, obezite, hiperlipidemi yada Sendrom X'i olan hastalarda başta endotel disfonksiyonuna bağlı olarak t-PA düşük, PAI-1 antijen ve aktivitesi ise yüksek bulunabilir. Bu nedenle bu bireylerde egzersiz sonrası fibrinolitik ve koagülasyon sisteminde oluşan değişimler istirahat halindeki bazal değerlere göre farklılık gösterir (115).

Yapılan çalışmalara bakıldığında; Estelles ve ark. diğer çalışmalardan farklı olarak KAH' 1 olanlarda maksimal egzersiz sonrası t-PA aktivasyonunun arttığını fakat sağlıklı bireylerde değişmediğini saptamışlardır (116).

Fernhall ve ark.'nın KAH olan bireylerde yaptıkları çalışmada; maksimal egzersiz sonrası t-PA salınımının daha çok arttığı (%225-%318), PAI-1 aktivitesinin ise her 2 grupta azaldığı izlenmiştir (%21-%17) (117). KAH'1 olan kişilerde maksimal yürüyüş egzersizi sonrasında TAT, v-WF ve Protein S sağlıklı bireylerden daha yüksek saptanmıştır (118).

KAH'1 olan bireylerde endotel disfonksiyonu sonrası anti-platelet bileşiklerinin salınımı bozulduğundan trombosit adezyon ve agregasyonu artar. Normal kontrol grubundan farklı olarak özellikle egzersiz ilişkili iskemisi olanlarda istirahat ve egzersiz sonrası trombosit aktivasyonunun göstergesi olan platelet faktörIV yüksek saptanır (120). Stresli, yoğun egzersiz sonrası katekolamin deşarjına bağlı artan vazokonstriksiyon, oksijen tüketiminin artması sonrası artan oksidatif stres ve oksijen radikalleride lipid peroksidasyonu ile endotel hasarı oluşturarak platelet aktivasyonuna neden olurlar. Ayrıca düşük dansiteli lipoprotein (LDL) trombositleri aktive ederek tromboksan üretimini artırır (121,122).

Düzenli ve orta şiddette yapılan egzersiz sonrası yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) ve nitrik oksit (NO)'in arttığı, düşük dansiteli lipoprotein(LDL)'nin azaldığı ve tüm bunlara bağlı olarakda trombosit adezyon ve agregasyonu azalarak vasküler trombotik sürecin azaldığı saptanmıştır (123).

KAH'1 olanlarda akut egzersiz sonrası koagülasyon sistemi aktive olur, bu artış egzersiz sonrası 4 saat daha devam eder. Bu durumun iskemik olayları tetikleyebileceği düşünülmüş fakat egzersiz sonrası koruyucu ve daha uzun süreli fibrinolitik sistem aktivitesi gelişir. Bu değişim normal popülasyonda 1 saatde geriye dönerken KAH'1 olanlarda daha uzun sürede bazal düzeye iner (119).

EGZERSİZ STRES TESTLERİ

Egzersiz stres testleri, sağlıklı yada hasta popülasyonun kardiyopulmoner kapasitesinin ölçümünde bize yardımcı olan noninvazif, ucuz, uygulanabilir testlerdir.

Egzersiz sırasında kasların artan iş yüküne karşı oksijen alım ve tüketimleri artmaktadır. Kullanılan Oksijen, gerçekleştirilen fiziksel gücün şiddeti ile doğru orantılıdır (125).

VO₂=Kardiyak output X arteriyovenöz oksijen farkı'na eşdeğerdir.

Oksijen tüketimi bireysel farklılık gösterir ve maksimal yapılan egzersizdeki O₂ tüketimi VO₂ max sağlık durumu, yaş, cinsiyet, kalıtım, egzersiz alışkanlığı gibi faktörlerden etkilenir.

Kardiyak output=Kalp hızı X Stroke volüm

Kardiyak output istirahatte 4.5-5.5 lt/dak'dır. Normal kardiyovasküler yanıtta maksimal egzersiz sırasında kardiyak output 20-30 lt/dak.ya kadar artar. Kalp hızı çevresel faktörler, egzersiz şekli, süresi, kullanılan ilaçlar, kişinin yaşı, sağlık durumu, hormonal yapısı ve Otonom Sinir Sisteminden etkilenir. Kalp hızı her 10 yılda 5-7 atım/dak. azalır. Yaygın olarak yaşa bağlı olarak hesaplanan maksimum kalp hızının %80-90'ına ulaşıldığında egzersiz sonlandırılır.

Stroke volüm sol ventrikülün her atımda pompaladığı kan volümüdür. Sol ventrikül end diastolik ve sistolik volüm farkına eşdeğerdir. İstirahatte 70-80 mlt/atım'a eşdeğerdir. VO₂max %50'e ulaşıncaya kadar stroke volüm artar ve sonra plato çizer. Maksimal egzersiz sırasında bazalin 1.5 katı kadar artar.

Arter-ven O₂ farkı, atar ve toplardamarlar arasındaki O₂ farkını yansıtır. Bu fark O₂'nin dokularca kullanılmasından kaynaklanır. İstirahatteki arter-ven O₂ farkı 4-5 mlt O₂ /100 mlt kan iken maksimal egzersiz sırasında 15-17 mlt O₂ /100 mlt kan değerine kadar yükselir.

VO₂max birçok değişken etkilenebildiği için egzersiz standardizasyonu için yeterli değildir. Kan laktad akümüasyonu kişinin performansının belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan biyokimyasal belirgeçtir. Optimal egzersiz yoğunluğunun belirlenmesinde sıklıkla laktad düzeyi ve VO₂max birlikte kullanılırlar.

İlk kez Owles ve ark. 1932'de ılımlı egzersiz sonrası laktad değerlerindeki değişimi saptadılar ve kritik değer altında yapılan egzersizlerde anlamlı laktad değişimi olmadığını vurguladılar. Wasserman ve arkadaşları 1973'de laktad eşığının egzersiz süresi, yoğunluğu ve kişinin solunum parametrelerinden özellikle VO₂max .dan etkilendiğini saptadılar.

Anaerobik glikoliz hücre sitoplazmasında meydana gelen bir dizi kimyasal reaksiyondan oluşur. Egzersiz yoğunluğu hafif olduğunda glikoz, glikoliz ile pirüvik aside dönüşür ve sitrik asid döngüsüne katılır. Egzersiz yoğunluğu arttığında glikoliz artarak pirüvat ve laktad üretimi artar. Oluşan pirüvik asit O₂ varlığında CO₂ ve H₂O'ya dönüşür. Anaerobik koşullarda oluşan pirüvat laktad dehidrogenaz ile laktada dönüşür. Kan laktad düzeyinin artarak plato çizdiği dönem Wasserman ve arkadaşlarınca 1973'de Anaerobic Threshold, Jones ve arkadaşları tarafından 1982'de Lactade Threshold olarak tanımlandı. Daha sonra yapılan çalışmalarda;

Sjodin ve Jacobs 4 mmol/lt, Warms ve ark. 3 mmol/lt, Hurley ve ark. 2.5 mmol/lt, La Fontene ve ark.2.2 mmol/lt, Yoshida ve ark. dinlenme halindeki değer 1 mmol/lt üzerini eşik değer olarak aldılar.

Daha sonra yapılan çalışmalarda laktad eşik değerinin sabit olamayacağı ve bireysel farklılık gösterdiği saptandı. Egzersiz yapmayanlarda VO_2max %50-55, spor yapanlarda ise %90-95 arasında iken anaerobik egzersizin başladığı görülür. Vücut çalıştıkça laktadı uzaklaştırmanın kolaylaştığı ve aerobik mitokondriyal enzimler kullanılarak IAT (Bireysel anaerobik eşik değer)'in yükseldiği görülmüş (124, 125).

Stegman ve ark.'nın 1981'de geliştirdikleri metoda göre 3'er dakikalık aralarla yük artımı esasına dayanarak yapılan egzersiz sırasında laktad değerinin artarak sabit geldiği dönem baz alınarak yapılan grafiklerde X eğrisi zaman ve Y eğrisi laktad değişkenini gösterecek şekilde düzenlenecek grafiklerle IAT hesaplanır (29).

EGZERSİZ ŞEKİLLERİ

A.Uygulanan yönteme göre

a-) Bisiklet ergometre; Kullanımı daha kolay, ucuz, sessiz, daha az yer kaplayan, daha kolay EKG ve kan basıncı kontrolü sağlanabilen bir yöntemdir. Fakat egzersiz kapasitesi quadriceps kas gücüne bağlıdır. Daha uzun sürede istenen VO_2max ve kalp hızına ulaşılır.

b-) Treatmil (yürüme bandı ile) egzersiz testi; daha fazla kas gurubunun çalıştığı, uygulayanın kooperasyonunun daha zor olduğu bir yöntemdir. Düzenegi oluşturmak daha pahalıdır ve daha çok alana ihtiyaç vardır. VO_2max ve maksimum kalp hızına daha kısa sürede ulaşılır.

B.Egzersiz süresi ve yoğunluğuna göre

a-) Maksimal egzersiz testi; Bu teste 50 W yük ile egzersize başlanır ve yorulana dek her 3 dakikada bir pedalin veya yürüme bandının yükü 25 W gücünde artırılır. Bu test sırasında ekspirasyon havasından spirometrik yöntemle 0.5 dakika aralarla yapılan metabolik ölçümler ile zirve VO_2 düzeyi her intervalde ve dinlenme sırasında 1, 3, 5, 10. dakikalarda parmak ucundan alınan kandan laktik asit ölçümleri ile de bireysel anaerobik eşikler hesaplanır. Kişinin pedal hızını 40 /dakikanın üzerinde tutamaması, beklenen maksimum kalp hızına ulaşması, yük artışına rağmen oksijen tüketiminin artık artmaması, R değerinin (R: solunum katsayısı= VO_2/VCO_2) 1,15'in üzerine çıkması durumunda maksimal egzersiz düzeyine ulaştığı kabul edilerek egzersiz sonlandırılır.

b-)Submaksimal egzersiz testi; Kişilere önce birinci test uygulanarak bireysel anaerobik eşik değeri hesaplanır. IAT için belirlenen yükün %90'ı, maksimal egzersiz kapasitesinin yaklaşık %50'si civarına karşılık gelecek şekilde orta şiddette 60 dakika civarında egzersiz sürdürülür (125). Bizde çalışmamızda bisiklet ergometre ile bu testi uyguladık (124).

CALIŞMANIN AMACI

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişimler egzersiz şekli süresi ve yoğunluğuna göre değişmektedir (1, 2, 3). Egzersiz sonrası pıhtılaşma zamanı ve APTT kısalır, PT ve trombin zamanı ise kısalır ya da değişmez. PT ve APTT deki değişim egzersiz sonrası 1-24 saat devam eder. Akut egzersiz trombosit sayısını, agregasyon ve aktivasyonunu artırır. Egzersiz sonrası trombosit agregasyonunun artmasına, adenosin difosfat üretimi, artan stres sonucu oluşan vasküler endotelial hasar katkıda bulunur.

Genel olarak egzersizin koagülasyonu aktive ettiği kabul edilmekle birlikte *invivo* trombin jenerasyonu ve fibrin oluşumunun olup olmadığı tartışmalıdır. Hafif egzersizde sadece fibrinolitik sistem aktive olduğu halde ağır egzersizde hem fibrinolizis hem de koagülasyon aktive olmaktadır (4).

Genelde egzersiz sırasında vasküler endotelden t-PA salınımı sonucu fibrinolizin aktive olduğu kabul edilir. Artan katekolaminler ve vasküler hasara yanıt olarak t-PA'ü salınımı artar ve hepatic klirensi azalır. Ağır egzersizden 45-60 dk. sonra t-PA yüksekliği normale döner (5,6). Erken çalışmalar aerobik ve anaerobik egzersiz sonrası PAI-1 aktivitesinin azaldığını göstermekle birlikte (7, 8 ,9, 10) diğer çalışmalar yorucu aerobik ve izometrik egzersiz protokolleri sonrası PAI-1 düzeyinde anlamlı bir değişiklik göstermediğinden, egzersize PAI-1 yanıtının şahsa bağlı olarak değişebileceği kabul edilmektedir (10). Plazma F8, fibrinojen düzeyleri egzersiz yoğunluğu ve süresi ve şahsın egzersiz kapasitesine göre farklılık göstermektedir (11, 12). D-dimer ise submaksimal egzersizi takiben kısa süreli maksimal egzersiz yapıldığında veya yorucu egzersiz sonrası daha fazla artmıştır (13, 14, 15, 16).

IAT egzersiz yoğunluğunun kontrolü için yaygın olarak kullanılan aerobik egzersizin güçlü bir göstergesidir. Laktat üretim ve eliminasyonunun dengede olduğu ve bu eşik değeri üzerinde laktat üretiminin artarak anaerobik egzersizin başladığı eşik değerdir. Laktat eşik değeri olarak da adlandırılır. IAT ile standardize edilen aerobik uzun süreli (60-120 dk) egzersizlerde (%90 IAT) koagülasyonun aktive olmadığı fakat fibrinolizisin aktive olduğu gösterilmiştir.

Fibrinolitik sistem, plazminojen ve t-PA'nın fibrin yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma parsiyel fibrin yıkımını sağlayan spesifik C-terminal lizin rezidüleri aracılığı ile gerçekleşir. TAFI veya karboksipeptidaz U karaciğer tarafından plazmaya salınır (17). TAFI bu karboksi-terminalindeki lizin derivelerini uzaklaştırarak plazmin oluşumunu sınırlar ve fibrinolizisi inhibe eder. TAFI, trombin tarafından aktive edilir, bu da koagülasyon sisteminin fibrinolitik sistem üzerinde kontrol edici olduğunun kanıtıdır (18,19,20). Trombin azaldığında TAFI aktive olamayacağı için fibrinolitik sistem aktivasyonu artar. Teorik olarak TAFI salınımı arttığında intrinsek koagülasyon sistemi aktive olarak trombotik hastalık insidansı artar (21, 22, 23).

Moleküler koagülasyon ve fibrinoliz belirleyicileri son zamanlarda sürekli yenileri bulunan ve gerek fizyolojik gerekse patolojik çeşitli koşullardaki değişimleri hakkında çok az bilgi olan bir konudur. Ağır kontrolsüz egzersizlerden sonra akut miyokard enfarktüsü insidansının artmasının gözlemlenmesi araştırmacıları bu konuya yönlendirmiştir. Anaerobik koşullarda maksimal olarak yapılan egzersizlerde koagülasyon sisteminin ve trombositlerin aktive olduğu fibrinolitik sistemin hiç değişmediği ya da minimal arttığı izlenirken, egzersiz yoğunluğunun standartlaştırıldığı aerobik koşullarda yapılan submaksimal egzersizde ise fibrinolitik sistemdeki artışın oldukça belirgin olduğu ve egzersiz sonrasında da devam ettiği izlenmiştir. Sağlıklı katılımcılarda yapılacak çalışmalar; KAH, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve Diyabetes Melitusu olan kişilerde aterosklerozun gelişiminin önlenmesi için önerilecek egzersizin şekli, yoğunluğu ve süresinin belirlenmesinde yapılacak yani çalışmalara ışık tutacaklardır. Biz bu çalışmamızda sedanter sağlıklı bireylerde akut submaksimal egzersizin koagülasyon sistem göstergeleri olan PT, INR, APTT, d-dimer, fibrinojen ve fibrinolitik sistem göstergeleri olan PAI VE TAFI üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREC VE YÖNTEMLER

Gönüllülerin seçimi ve deney düzeneği:

Bu çalışmaya sigara içmeyen, öncesinde bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, son 6 haftada ilaç almayan, düzenli olarak egzersiz yapmayan, 20-30 yaşları arasında 12 sağlıklı erkek birey alındı.

Gönüllülere ile ilk buluşmada çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi, sağlık kontrolleri yapıldı. Nabız sayısı ve tansiyon değerlerine bakılacak, kontrol EKG'leri çekildi ve açlık kan şekeri, kan lipidleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram değerleri için kan

örnekleri alındı. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bunu yazılı olarak da bildiren, egzersiz yapmasında sağlık açısından sakınca görülmeyen, belirtilen tüm tetkikleri ve muayene bulguları normal sınırlarda olan gönüllülere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi laboratuvarında 3-7 gün ara ile iki egzersiz testi yapıldı.

Egzersiz testleri:

Bütün testler sekiz saat açlık sonrası sabah 8.00-10.00 saatleri arasında yapıldı. Egzersizden önce sternum üzerine kalp hızı monitörü bandı (Polar Xtrainer) yerleştirildi ve gönüllü 20-30 dakika dinlendirildi. Her egzersizden önce 5 dakika süre ile ısınması sağlandı. Egzersiz laboratuvarındaki birinci testte gönüllüler bisiklet ergometresinde maksimale kadar yükselen yüklenme ile pedal çevirerek egzersize tabi tutuldular. Bu teste 50 W seviyesi ile başlandı ve yorulana dek her 3 dakikada bir pedalın yükü 25 W gücünde artırıldı. Gönüllünün pedal hızını 40 /dakikanın üzerinde tutamaması, beklenen maksimum kalp hızına ulaşması, yük artışına rağmen oksijen tüketiminin artmaması, R değerinin ($R: \text{solunum katsayısı} = \text{VO}_2/\text{VCO}_2$) 1,15'in üzerine çıkması durumunda gönüllünün maksimal egzersiz düzeyine ulaştığı kabul edildi. Bu test sırasında ekspirasyon havasından yapılan metabolik ölçümler ile zirve VO_2 düzeyi, parmak ucundan alınan kandan laktik asit ölçümleri ile de bireysel anaerobik eşikler hesaplandı. Testin başından sonuna kadar kalp hızı izlenip kaydedildi.

Birinci testten 3-7 gün sonra, birinci testteki metabolik ölçümler ve IAT değerlerine göre belirlenen submaksimal bir şiddette gönüllüler 60 dakika pedal çevirdiler. Bu testteki yükler IAT için belirlenen yükün % 90'ında oldu. Bu yüklenme maksimal egzersiz kapasitesinin yaklaşık % 50'si civarına karşılık gelmekte ve hafif / hafif-orta egzersiz şiddeti olarak bilinmektedir. Egzersizdeki yüklenme kalp hızı izlenerek kontrol edildi. Egzersizden hemen sonra, 15. ve 60. dakikalarda tekrar venöz kan örnekleri alındı. Submaksimal egzersizin koagülasyon ve fibrinolitik sistemde yaptığı değişimi araştırmak üzere alınan kan örneklerinde PT, APTT, d-Dimer, Fibrinojen, PAI-1, TAFI değerlerine bakıldı.

Metabolik ölçümler ve zirve VO_2 belirlenmesi:

Egzersiz sırasında gönüllünün ekspirasyon havası tek yönlü bir maske yardımıyla, açık uçlu karıştırma kutusu yöntemi ile toplanarak Biopac MP100 veri analiz sistemine bağlı oksijen, karbondioksit analizörleri ve flowmetreden oluşan metabolik ölçüm sistemine aktarıldı. Metabolik analizörler her kullanımdan önce standart kalibrasyona girdi ve bu sistemde

gönüllünün oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi (VCO_2) hesaplandı. Gönüllünün en büyük yüklenmeye ulaştığı egzersiz şiddetinde zirve VO_2 değerleri ölçüldü.

Laktat eşiği belirlenmesi:

Maksimal test sırasında her yük artışından önce lanset ile delinmiş parmak ucundan kapiller kan örneği alındı ve hemen laktat analizi yapıldı. Egzersiz sonlandırıldıktan sonra da 0, 1, 3, 5, 10. dakikalarda laktat düzeyleri ölçüldü. Toplam 8 kez parmak ucundan kan alındı.. Laktat analizleri kalibrasyonu yapılmış, enzimatik yöntemle ölçüm yapan 'YSI 1500 Sport' cihazında yapıldı. Laktat değerleri bilgisayar ortamında grafiğe konuldu ve Stegman'ın ²⁹ bildirdiği yöntemle IAT değerleri hesaplandı.

Koagülasyon ve fibrinolitik parametrelerin ölçümü:

Gönüllülerle ilk buluşmada antekubital bölgeden hemogram değerleri için bir EDTA'lı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profilleri için bir düz tübe olmak üzere toplam 8 cc kan alındı. Submaksimal egzersizin yapılacağı gün katılımcılara antekubital bölgeden bir branül yerleştirildi ve dinlenme halinde, egzersiz sonrası 0, 15 ve 60. dakikalarda her seferinde 8'er cc olmak üzere toplam 32 cc sitratlı tübe kan alındı. Alınan örnekler 4 °C'de 2000 bpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı. PAI ve TAFI ag ölçümü için ayrılan plazmalar – 80 °C'de saklandı. Santrifüj edilen kanlar 0.5 cc lik alikotlara ayrılarak çalışılncaya kadar -80 °C de bekletildi.

Plazma TAFI düzeyi ölçümü:

Plazma TAFI düzeyleri tüm olgularda eş zamanlı olarak kantitatif sandviç enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Bu amaçla Visualize[®] TAFI antijen kitleri (Affinity Biologicals Ontorio, Kanada) kullanıldı.

Bu yöntemde, ilk basamak olarak kuyucuklarda kaplı bulunan TAFI'ye karşı poliklonal antikolar çalışma plazmasında bulunan TAFI antijeni ile bağlanır. İkinci basamakta bu kompleks üzerine enzim bağlı anti-TAFI poliklonal antikor (peroksidaz işaretli saptama antikor) ilave edilir. Son basamakta enzim substratı (tetrametil benzidin) ilave edilerek ilk basamakta bağlanmış olan TAFI oranına göre oluşacak renk yoğunluğu 450 nm dalga boyundaki mikropate ELISA reader ile ölçülür.

Tüm reaktifler ve plazma örnekleri işlem öncesinde oda ısısına getirildi. Standart eğriyi oluşturmak için en yüksek TAFI değeri 6,1 µg/ml olan tüpten en düşük TAFI değeri 0,1906 µg/ml olacak şekilde seri dilüsyonlar hazırlandı. Standart referans plazmalar önce TAFI'den yoksun plazma ile dilüe edilip sonra örnek dilüenti ile daha ileri dilüsyonlar hazırlandı. Çalışma örnekleri ve kontrol plazmalar ilk olarak TAFI'den yoksun plazma ile ½ oranında dilüe edildi. Takip eden dilüsyonlar ile son dilüsyon oranı olarak 1/200 değerine ulaşıldı.

Mikroplate'in tüm kuyucukları 300 µl yıkama tamponu ile üçer kez yıkandı. Mikroplate'in her kuyucuğuna 100 µl standart ya da kontrol yada örnek plazması koyuldu. Üzeri strip ile kapatılarak oda ısısında bir saat enkübe edildi. Her kuyucuk yeniden 300 µl yıkama tamponu ile üçer kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl tetrametil benzidin solüsyonu ilave edilip oda ısısında, ışıktan korunarak 10 dakika yeniden enkübe edildi.

Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu ilave edilip 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda microplate ELISA reader ile okuma yapıldı.

Bilgisayarda log-log grafik kullanılarak X eksenine kalibratör değerleri, Y eksenine de karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek kalibrasyon eğrisi çizildi. Hastalar için bulunan absorbans değerleri kalibrasyon eğrisi üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen TAFI seviyeleri belirlendi. Sonuçlar µg/ml olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme:

Elde edilen verilerin SPSS 11,0 for Windows programı yardımıyla değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmeler non parametrik Mann-Whitney U testi ile, korelasyon analizleri ise Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. P değerinin 0,05'den düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR:

Çalışmaya öncesinde sigara içmeyen, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, son 6 haftada ilaç almayan, düzenli olarak egzersiz yapmayan, 21-28 (ort.23,75) yaşları arasında 12 sağlıklı erkek birey alındı. Katılımcıların yaş, boy, kilo, vücut yağ oranı ve vücut kitle endeks değerleri (BMI) Tablo 6'da sunuldu.

	Minimum	Maximum	Ortalama
Yaş	21	28	23,75±2,09
Boy	1,70	183,00	161,5583±50,66
Ağırlık	57,90	91,00	73,80±9,43
Vücut yağ oranı	8,90	21,00	15,94±3,89
BMI	20,00	28,00	23,99±2,62

Tablo 3. Katılımcıların özellikleri.

	Minimum	Maximum	Ortalama	SD
vo2max	2172,00	3990,00	3094,5000	696,3777
kalp hızı	180	202	192,75	7,17
MaxYük VAD	190	290	228,75	32,34
maxlaktat	4,80	9,70	7,5417	1,5060
Laktat eşiği	2,50	4,65	3,6083	,7419
IAT	100,00	175,00	147,9167	21,1551

Tablo 4 Katılımcıların egzersiz özellikleri.

Katılımcıların IAT değerlerinin saptandığı birinci testten 3-7 gün sonra, birinci testteki metabolik ölçümler ve IAT değerlerine göre belirlenen submaksimal bir şiddette gönüllüler 8 saat açlık sonrası sabah 8-10.00 saatleri arasında 60 dakika pedal çevirdiler. Bu testteki yükler IAT için belirlenen yükün %90'ında oldu. Bu yüklenme maksimal egzersiz kapasitesinin yaklaşık %50'si civarına karşılık gelmekte ve hafif / hafif-orta egzersiz şiddeti olarak bilinmektedir. Egzersizdeki yüklenme kalp hızı izlenerek kontrol edildi. Katılımcıların

VO₂max. değerleri 2172 ila 3990 (ort.3094,5±639), kalp hızları 180-202 atım/dakika (ort.192,75±7,17), uygulanan maksimal yük 190-290 watt (ort.228,75±34), ölçülen maksimal laktad 4,8-9,7 (ort.7,54±1,5), anaerobik egzersiz için Laktad eşiği 2,5-4,65 (ort.3,6±0,74), IAT değerleri 100-175 (ort.147,91±31,15) arasında saptandı (Tablo 4). Egzersizden hemen sonra, 15. ve 60. dakikalarda tekrar venöz kan örnekleri alındı. Submaksimal egzersizin koagölasyon ve fibrinolitik sistemde yaptığı değişimi araştırmak üzere alınan kan örneklerinde PT, APTT, DD, fibrinojen, PAI-1, TAFI değerlerine bakıldı.

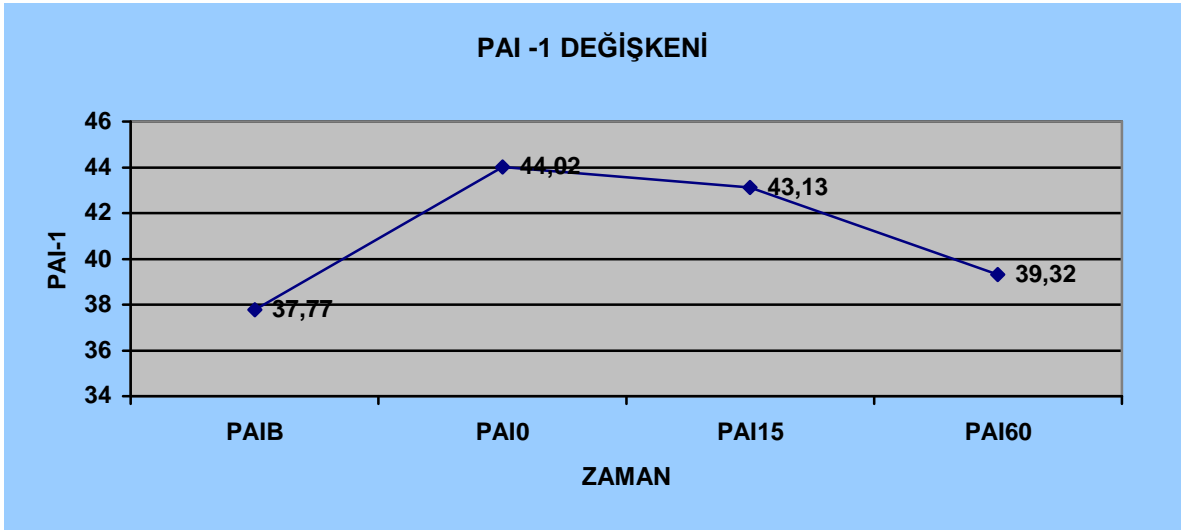
	minimum	maksimum	ortalama
PAIB	12,363	55,190	37,771±13,308
PAI0	26,996	52,923	44,021±8,437
PAI15	26,233	55,994	43,137±8,407
PAI60	27,511	54,304	39,328±9,853
TAFIB	6,206	14,628	10,331±2,586
TAFI0	7,079	11,953	9,757±1,512
TAFI15	3,935	12,348	9,240±2,216
TAFI60	0,787	14,646	9,067±3,485

Tablo 5 Egzersiz öncesi ve sonrası PAI ve TAFI değerleri

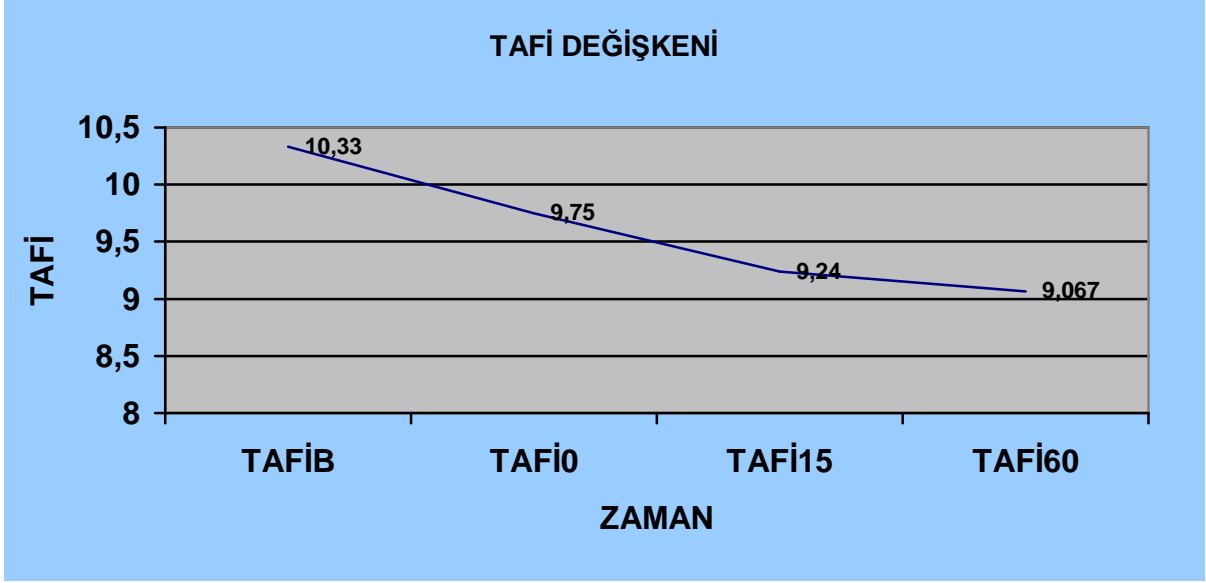
Katılımcıların egzersiz yapılmadan önce egzersizden hemen sonra, dinlenme halinde 15. ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinden bakılan PAI ve TAFI değerleri Tablo 5’de gösterildi. PAI değerlerinin egzersizden hemen sonra arttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p= 0,328), dinlenme döneminde ise azaldığı izlendi. Egzersizden hemen sonra ve 60. dakika kıyaslandığında ise anlamlı ölçüde PAI değerinin azaldığı görüldü (p değeri=0,033). TAFI değerlerine bakıldığında egzersiz sonrası azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 6).

	Mean Rank	Sum of Ranks	P
PAI15 - PAIO	7,50	45,00	0,286
PAI60 - PAIO	7,13	57,00	0,033
PAI60 - PAI15	6,29	44,00	0,328
PAIO - PAIB	7,33	22,00	0,328
PAI15 - PAIB	5,40	27,00	0,347
PAI60 - PAIB	5,83	35,00	0,859
TAFİ0 - TAFİB	7,71	54,00	0,239
TAFİ15 - TAFİB	6,75	54,00	0,239
TAFİ60 - TAFİB	6,14	43,00	0,754

Tablo 6. Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda PAI ve TAFİ düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 1. PAI-1 belirtecinin egzersizle değişimi



Grafik 2. TAFİ belirtecinin egzersizle değişimi

PT, APTT, D-Dimer, fibrinojen düzeyleri hesaplandı (Tablo 7).

	Minimum	Maximum	Ortalama
PTB	11	12	11,57±0,50
PT0	11	12	11,79±0,47
PT15	11	13	11,98±0,55
PT60	11	13	12,47±0,61
APTTB	24,6	35,1	29,20±2,66
APTT0	25	35,4	29,27±2,70
APTT15	24,9	35	28,97±2,64
APTT60	25,0	35,4	28,68±2,68
DDB	55	405	165,43±100,48
DDO	72,3	398	177,64±93,02
DD15	81,4	400	195,68±89,23
DD60	131	412	224,75±77,19
FİBB	1,67	3,68	2,31±0,50
FİB0	1,78	3,45	2,33±0,43
FİB15	1,92	3,21	2,30±0,36
FİB60	1,86	3,32	2,29±0,40

Tablo 7. Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda PT, APTT, D-Dimer, fibrinojen düzeyleri

PT düzeyleri bazal değerlerle kıyaslandığında submaksimal egzersiz sonrasında artış gösterdi (p değeri 0,0021) ve egzersizden 1 saat sonraya kadar artış istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde devam etti (Tablo 8).

	Mean Rank	Sum of Ranks	P
PT0 - PTB	3,17	9,50	0,021
PT15 - PTB	1,50	3,00	0,005
PT60 - PTB	1,00	1,00	0,003
PT15 - PT0	3,83	11,50	0,031
PT60 - PT0	1,00	1,00	0,003
PT60 - PT15	1,00	1,00	0,003

Tablo 8. Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda PT düzeylerinin karşılaştırılması.

APTT değerlerine bakıldığında egzersizden hemen sonra istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde arttığı (p değeri =0,610), dinlenme döneminde ise bazal ve 0.dakikalarla kıyaslandığında anlamlı azalma izlendi. (APTT Bazal -60 .dakika p değeri: 0,019, APTT 0-60. dakika p değeri: 0,007) (Tablo 9)

	Mean Rank	Sum of Ranks	P değeri
APTT0 - APTTB	6,50	45,50	0,610
APTT15 - APTTB	6,00	54,00	0,239
APTT60 - APTTB	7,67	69,00	0,019
APTT15 - APTT0	6,72	60,50	0,092
APTT60 - APTT0	6,68	73,50	0,007
APTT60 - APTT15	8,07	56,50	0,170

Tablo 9. Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda APTT düzeylerinin karşılaştırılması.

D-Dimer değerlerine bakıldığında bazal değerlere göre istirahatte 0. dakikadan başlayarak istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış olduğu ve bunun 1.saat sonuna kadar devam ettiği görüldü (Tablo 10).

	Mean Rank	Sum of Ranks	P
DD0 - DDB	2,00	4,00	0,006
DD15 - DDB	2,00	2,00	0,004
DD60 - DDB	,00	,00	0,002
DD60 - DD0	,00	,00	0,002
DD60 - DD15	,00	,00	0,002

Tablo 10. Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılması.

Fibrinojen düzeylerinde ise egzersiz sonrası ve 1 saatlik istirahat döneminde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 11).

	Mean Rank	Sum of Ranks	P
FİB0 - FİBB	6,50	32,50	0,610
FİB15 - FİBB		38,00	0,937
FİB60 - FİBB	5,38	43,00	0,754
FİB15 - FİB0	6,43	45,00	0,638
FİB60 - FİB0	5,75	46,00	0,583
FİB60 - FİB15	7,25	43,50	0,724

Tablo 11. Katılımcıların bazalde, egzersizden hemen sonra, istirahatte 15. ve 60. dakikalarda fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Egzersiz ile koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişimi irdeleyen çalışmalar yapılmıştır. Bunlar, sağlıklı gruplar ve hasta gruplarda yapılan çalışmalar olarak ayrılabilirler.

Hilberg ve ark.(24) 15 sağlıklı sigara içmeyen erkeğe bisiklet ergometre ile çalışmadan 1 yada 2 hafta önce 50 Watt ile başlayan ve her 3 dakikada 50 watt artan step testi yaptırmışlar. Bu esnada tüm bireylerin VO₂max , IAT ve laktad düzeylerine bakılmış. Çalışma günü saat 8-13.00 arasında SRM ergometre sistemi ile standart %50 IAT yoğunlukta 15 sn'lik ısınmanın ardından 90 rpm hızda 15, 45, 90 sn süren 3 izokinetik maksimal test uygulanmış. Başlangıç anında, egzersizden hemen sonra, 15. ve 60. dakika kontrol günü ise aynı şekilde ısınma hareketlerini yapıldıktan sonra 3, 15. ve 60 dakikalarda kan örnekleri alınmış.

Çalışma sonunda; maksimal egzersiz sonrası APTT'de kısalma, PT'de 45. sn de minimal uzama, fragman 1-2 (F1+2) (15. sn %10 ve 90 sn %11) ve intrinsek trombin potansiyel (45. sn %11 ve 90 sn %15) değerlerinde ılımlı ölçüde artış izlenmesine rağmen normal sınırlar içinde bulunmuşlar (p<0.05). Bu çalışmada, TAT (trombin antitrombin kompleks 3) ve ETP (ekstresek trombin potansiyel) de değişiklik izlenmemiş.

Buna karşılık, fibrinolitik sistem aktivasyonu, 15.sn'den başlayarak egzersiz süresi ile bağlantılı olarak artmış. PAP ve t-PA ag artarken, 1 saat sonra d-dimer düzeylerinde artma ve PAI-1 değerlerinde anlamlı olmayan minimal azalma izlenmiş.

Yine Hilberg ve ark (25) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 16 sağlıklı sigara içmeyen erkeğe çalışmadan 1-2 hafta önce yürüme bandında 2m/sn ile başlayan ve 3 dak. da 0,5 m/sn artan IAT değerine kadar deneme step testi yaptırılmış. Daha sonra IAT ve VO₂max değerleri baz alınarak 60 ila 120 dak. arasında yürüme bandında egzersiz yaptırılarak istirahatte ,egzersizden hemen sonra ve 2.saatde kan örnekleri alınmış. aPTT'nin kısaldığı (%14) ve bu değişimin egzersiz sonrası 2. saatte de devam ettiği, TAT (%53) ve F1+2 (%34)'nin arttığı TAT'ın ise 2. saatte bazal değere döndüğü görülmüş. PAP (plazmin-antiplazmin kompleks)'in egzersiz sonrası belirgin şekilde arttığı (%58.2), 2 saat sonra bazal değerlere düştüğü, d-dimerin hemen arttığı (%78) ve 2. saat de hala yüksek olduğu, t-PA –ag ve aktivasyonun her ikisinin de arttığı ve 2. saat de bazal değerlerine indiği, PAI-I antijeninin değişmediği fakat PAI-1- aktivasyonunun belirgin ölçüde azaldığı görülmüş. Sonuç olarak sağlıklı bireylerde aerobik koşullarda 60-120 dak. arasında yapılan yürüme egzersizinin koagülasyon sistemini anlamlı ölçüde aktive etmediği fakat fibrinolitik sistemi aktive ettiği

bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sağlıklı bireylere benzer metodlarla bisiklet ergometrede akut submaksimal egzersiz yaptırıldı ve benzer sonuçlar elde edildi.

Hedge ve arkadaşları (24) tarafından yapılan başka bir çalışmada; 10 sağlıklı erkek 30 dak. VO₂max %70-75 arasında olacak şekilde koşu ve 1.2 mph hızında yürüyüş olmak üzere rastgele seçilen iki egzersiz uygulamışlar. İstirahatte, egzersiz sonrası 20, 40, 60. dakikada kan örnekleri alınarak, aPTT, F8, d-dimer, t-PA-ag değerleri bakılmıştır. Çalışmada; her 2 grupta bazal değerler arasında fark izlenmemiş. Yürüyüş grubunda bazal ve egzersiz sonrası değerler benzer bulunmuştur. Koşu grubunda ise egzersiz sonrası hemen APTT kısalmış, FVIII artmış ve bu 1. saat sonuna kadar devam etmiş. t-PA ve d-dimer koşudan hemen sonra artmış, d-dimer yüksekliği 1. saatde devam ederken t-PA bazal düzeye inmiştir. Koşudan sonra koagülasyon sistemi ile fibrinolitik sistemi arasındaki dengenin koagülasyon lehine kayabileceği, bu durumun aterosklerotik süreci olan kişilerde yeni bir trombotik olayı tetikleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Bazı araştırmacılar ise sağlam ve hasta guruplarında uzun süreli egzersizin koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine etkilerine bakmışlardır.

P.Bodary ve arkadaşları (30) 50-70 yaş arası sedanter yaşayan 16 erkek ve 16 kadın katılımcıyı kontrol ve çalışma gurubu olarak iki kısma ayırdıktan sonra çalışma grubuna kalp hızı %65 artacak şekilde 50 dak. süren ard arda 11 gün yürüme bandında yürüyüş yaptırmışlar. 1, 2, 11 ve 12. gün hastaların kanları alınarak t-PA, PAI-1, insülin, trigliserid ve glukoz düzeylerine bakılmış. t-PA aktivitesi, akut egzersiz sonrası artmış fakat egzersiz süresi arttıkça önemli değişim izlenmemiş. Katılımcılar BMI'lerine göre 2 gruba ayırdıklarında bazal olarak BMI yüksek olanlarda insülin ve t-PA antijeni daha yüksek bulunmuş. Egzersiz sonrası BMI'i yüksek olanlarda insülin ve trigliserid anlamlı azalmasına rağmen PAI-1 ve t-PA düzeyleri arasında fark bulunmamış. Bunun egzersiz süre ve yoğunluğunun BMI ve vücut yağ yoğunluğunu azaltacak ölçüde olmamasına bağlamışlardır..

Metabolik sendromu olan hastalarda ise kısa süreli egzersiz sonrasında metabolik değişkenlerde iyileşme saptanırken PAI-1 düzeylerinde anlamlı azalma izlenmemiştir.(31,32) DM(diabetes mellitus) ve bozulmuş glukoz toleransında, kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmıştır. İnsülin rezistansı olan diyabetik hastalarda sıklıkla hiperkoagülasyon ve hipofibrinolizis izlenir. Obez olan DM'lu hastalarda TAFİa, PAI-1 ag ve aktivitesi yüksek, t-PA seviyesi düşük saptanmıştır.(32)

T.Hilberg ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmaya (33) Tip 2 DM li insülin ile tedavi edilen erkek hasta ile 16 kişilik kontrol gurubu alınmış. Hastaların 6 hafta öncesinde insülin dışında aldığı tüm medikasyonlar kesilmiş.

Bisiklet ergometre ile laktad eşiği altında egzersiz yaptırılmış. İstirahatte, egzersizden hemen ve 1 saat sonra ayrıca 1 hafta sonra istirahat kan örnekleri alınmış. Hastalarda t-PA ag deki artış, PAI-1 deki azalma kontrol gurubuna göre daha az bulunmuş ($p < 0.05$). Egzersiz sonrası kontrol gurubunda fibrinolitik sistemde daha fazla aktivasyon izlenmiş.

Rigla ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada (34) glisemik kontrollü 14 Tip 1 DM ile 13 Tip 2 DM'li hasta (HbA1c 6.5+0.8) çalışma grubu olarak, kontrol gurubuna 23 sağlıklı gönüllü alınmış. Katılımcılar bir spor merkezinde haftada 3 gün yapılan 3 ay süreli aerobik egzersiz programına alınmışlar. İlk 1-2 hafta VO₂max %60-65 olacak yoğunlukta çalışmaya başlanmış. VO₂max. %75'e kadar artırılarak kan örnekleri egzersizden önce ve son egzersizden 24 saat sonra alınmış.

PAI-1 değerleri Tip 1 DM'li olanlarda belirgin fakat kontrol gurubu ile benzer şekilde artmış, Tip 2 DM'li hastalarda ise bazal olarak artmış bulunan trombomodulin düzeylerinin egzersiz programı sonunda normal sınırlara indiği görülmüş ve bu durum uzun süreli fiziksel egzersizin endotel fonksiyonlarını düzeltebildiği şeklinde yorumlanmıştır.

Yasuka Hori ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, diyabetli hastalarda artan KAH insidansından yola çıkarak fibrinolitik sistem göstergesi olan TAFI bakılmıştır. 57 Tip 2 DM'li hasta, 30 kontrol gurubu çalışmaya alınmış. Plazma TAFI konsantrasyonu, DM'li olan gurupta kontrol gurubundan, BMI 25'in üzerinde olan obez diyabetlilerde obez olmayan diyabetlilere göre daha yüksek saptanmış. Plazma TAFI konsantrasyonunun glukoz intoleransı, obezite ve visseral yağ dokusundan etkilendiği ileri sürülmüştür (35)

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda da IAT değerinin altında yapılan submaksimal egzersiz sonrası fibrinolitik sistemin ve koagülasyon sisteminin aktive olduğu görüldü. PAI-1 düzeyleri anlamlı ölçüde azaldı, PT, d -dimer düzeyleri arttı, fibrinojen ise değişmedi. TAFI düzeyinde ise azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sağlıklı katılımcılarda yapılacak çalışmalar koroner arter hastalığı, diabetes mellitus gibi hastalıklarda önerilecek egzersizin şekli, yoğunluğu ve süresinin belirlenmesine ışık tutabilir. Patolojik durumlarda egzersizin koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine etkileri sağlıklı kişilerden farklı ve olumlu yönde olabilir.

KAYNAKLAR

1. Herren, T., P. Bartsch, A. Haeberli, and P. W. Straub. Increased thrombin-antithrombin III complexes after 1 h of physical exercise. *J. Appl. Physiol.* 73: 2499-2504, 1992
2. Van den Burg, P. J., J. E. Hospers, M. van Vliet, W. L. Mosterd, B. N. Bouma, and I. A. Huisveld. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb. Haemost.* 74: 1457-1464, 1995.
3. Weiss, C., G. Seitel, and P. Bartsch. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30: 246-251, 1998
4. Weiss C et al Coagulation and fibrinolysis after moderate and and very heavy exercise in healthy male subjects *med Sci Sports Exerc* 1998 ; 30: 246-51.
5. Molz AB, Heyduck B, Lill H, et al. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67: 298-302.
6. Bartsch P, Schmidt EK, Straub W. Fibrinopeptide A after strenuous exercise at high altitude. *J Appl Physiol* 1982; 53: 40-3
7. Jootar S, Chaisiripoomkere W, Thaikla O, et al. Effect of running exercise on haematological changes, hematopoietic cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J Med Assoc Thai* 1992; 75: 94-8
8. Gough SC, Whitworth LS, Rice PJS, et al. The effect of exercise and heart rate on fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 179-86
9. El-Sayed MS, Jones P, Sale C. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction? *Thromb Res* 1999; 96: 467-72
10. Szymanski LM, Pate RR, Durstine JL. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2305-10
11. De Paz JA, Lasierra J, Villa JG, et al. Changes in the fibrinolytic system associated with physical conditioning. *Eur J Appl Physiol* 1992; 65: 388
12. Effects of oral contraceptives on fibrinolytic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 961-5
13. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, et al. Influences of strenuous exercise on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res* 1990; 57: 465-71
14. Bartsch P, Welsch B, Albert M, et al. Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2-h triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1465-70

15. Rocker L, Taenzer M, Drygas WK, et al. Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1990; 60: 478-81
16. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* 1998; 89: 73-8.
17. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase *BJ Biol Chem.* 1991 15; 266: 21833-8.
18. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994;
19. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176-81.269: 15937-
20. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995; 96: 2534-8
21. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998; 273: 2127-35
22. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152
23. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696-701
24. T.Hilberg, D.Prasa,J.Stürzebecher et al Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short term exercise *Thrombosis Research* 109 .2003.271-277
25. Thomas Hilberg, Æ Doreen Glaser Carsten Reckhart, Dagmar Prasa Jorg Sturzebecher, Æ Holger H. W. Gabriel. Blood coagulation and fibrinolysis after long-duration treadmill exercise controlled by individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* (2003) 90: 639–642
26. Sudhir S.Hedge,Allan H.Goldfarb Sepna Hedge Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Medicine &Science in sports &exercise* 2001.0195-9131

27. Margita Eriksson Berg ,Nils Egberg,Staffan Eksborg et al. Retained fibrinolytic response and no coagulation activation after acute physical exercise in middle-aged women with previous myocardial infarction. *Thromb Res.* 2002 Mar 15;105(6): 481-6.
28. T.Hilberg, D.Prasa,J.Stürzebecher et al Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short term exercise *Thromb Res* 109 .2003.271-277
29. Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A. Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *Int J Sports Med* (1981) 2: 160-165.
30. Peter F.Bodary,Norie Yasuda,Desidre D.Watson et all.Effects of short-term exercise training on plazminogen activator inhibitor. *Medicine&Science in.sports&exercise* 0195-9131/03/3511-1853
31. Abbasi,F.,T.Mclaughlin,C.Lamendola,I.Lipinska,G.ToflerComparison of activator inhibitor-1 concentration in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women.*Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*19:2818-2821,1999
32. Calles-Escandon, S.A.Mirza, B.E.Sobel.Inductn of hyperinsulinemia combined with hyperglysemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood normal human subjects.*Diabetes* 47:290-293,1998
33. T.Hilberg et all..Blood coagulation,diabetes and exercise (*Thromb Haemost* 2003)
34. M.Rigla,J.Fontcuberta,J.Mateo,A.Caixas et all. Physical training thrombomodulin in Type 1 and Type II patients *Diabetologia*(2001) 44: 693-699
35. Yasuko Hori,Esteban C.Gabazza,Yakata Yano et all Insulin resistance is associated with increased level of TAFI in Type 2 diabetic patients *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 87(2):660-665
36. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2511-8.
37. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001:1941.
38. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 16603-8.
39. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176-81. 110.
40. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 18C-24C.

41. Van Leeuwen RT, Kol A, Andreotti F, Kluft C, Maseri A, Sperti G. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 90: 362-8.
42. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-64.
43. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001: 1941.
44. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003; 124: 33S-9S.
45. Bajzar L, Jain N, Wang P, Walker JB. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: not just an inhibitor of fibrinolysis. *Crit Care Med* 2004; 32: S 320-4
46. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem* 1997; 272: 14477-82.
47. Kassam G, Choi KS, Ghuman J, et al. The role of annexin II tetramer in the activation of plasminogen. *J Biol Chem* 1998; 273: 4790-9.
48. Mao SS, Colussi D, Bailey CM, et al. Electrochemiluminescence assay for basic carboxypeptidases: inhibition of basic carboxypeptidases and activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Anal Biochem* 2003; 319: 159-70.
49. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-84.
50. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89: 554-60.
51. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 867-73.
52. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 277-85.
53. Brouwers GJ, Vos HL, Leebeek FW, et al. A novel, possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood* 2001; 98: 1992-3.
54. Henry M, Aubert H, Morange PE, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001; 97: 2053-8.

55. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162: 933-9.
56. Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 131-4.
57. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833-8.
58. Broze GJ, Jr., Higuchi DA. Coagulation-dependent inhibition of fibrinolysis: role of carboxypeptidase-U and the premature lysis of clots from hemophilic plasma. *Blood* 1996; 88: 3815-23.
59. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998; 273: 2127-35.
60. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994; 269: 15937-44.
61. Walker JB, Nesheim ME. A kinetic analysis of the tissue plasminogen activator and DSPA α 1 cofactor activities of untreated and TAFI α -treated soluble fibrin degradation products of varying size. *J Biol Chem* 2001; 276: 3138-48.
62. Sakharov DV, Rijken DC. Superficial accumulation of plasminogen during plasma clot lysis. *Circulation* 1995; 92: 1883-90.
63. Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 2792-8.
64. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1515-24.
65. Mao SS, Cooper CM, Wood T, Shafer JA, Gardell SJ. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1999; 274: 35046-52.
66. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 2000; 275: 12868-78.

67. Marx PF, Hackeng TM, Dawson PE, Griffin JH, Meijers JC, Bouma BN. Inactivation of active thrombin-activable fibrinolysis inhibitor takes place by a process that involves conformational instability rather than proteolytic cleavage. *J Biol Chem* 2000; 275: 12410-5.
68. Nagashima M, Yin ZF, Broze GJ, Jr., Morser J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) deficient mice. *Front Biosci* 2002; 7: d556-68.
69. Minnema MC, Friederich PW, Levi M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* 1998; 101: 10-4.
70. Klement P, Liao P, Bajzar L. A novel approach to arterial thrombolysis. *Blood* 1999; 94: 2735-43.
71. Kahr WH, Zheng S, Sheth PM, et al. Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator. *Blood* 2001; 98: 257-65.
72. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29: S48-51; discussion 51-2.
73. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-63.
74. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
75. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241-7.
76. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998; 19: 402-10.
77. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343-8.
78. Barrow, M. (1992). *Heart talk: understanding cardiovascular diseases*. Cor-Ed Publishing Company. Gainesville, Florida.
79. Berlin, J.A., and G. Colditz (1990). A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 132: 612-628.

80. El Sayed MS, Davies BA, Effect of two formulation of beta-blocker on fibrinolytic response to maximum exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:369-73
81. Rocker L, Taenzer M, Drygas WK, et al. Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1990; 60. 478-81
82. Hansen JB, Wilsgard L, Olsen JO, et al. Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb Haemost* 1990; 64:385-9
83. Cohen RJ, Epstein SE, Cohen LS et al. Alterations in blood fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta adrenergic receptor stimulation. *Lancet* 1968; II: 1264-6
84. Jilma B, Dirnberger E. Et al. Partial blockade of nitric synthase blunts the exercise-induced increase of vWag and of Factor VIII in man. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1268-71
85. Weiss C, Welsch B, Albert M, Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Med Sci Sports Exercise* 1998; 30:1205 - 10
86. Hilberg T, Prasa T, Sturzebecher J, et al. Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. *Int J Sports Med* 2002 Oct; 23 (7) 500-4
87. Weiss C, Velich T, Niebauer J, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis after rehabilitative exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 672-7
88. Gunga HC, Kirsch K, Beneke R, et al. Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise in male subjects of varying fitness levels. *Int J Sports Med* 2002 Oct; 23(7): 495-9
89. Ernst E, Koenig W, Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med* 1997; 2: 115-25
90. El Sayed M. Fibrinogen levels and exercise: is there a relation-ship. *Sports Med* 1996; 21: 402-8
91. Bartsch P, Haeberli A, Straub PW. Blood coagulation after long distance running. Antithrombin III prevents fibrin formation. *Thromb. Haemost* 1990; 63: 430-4
92. Van den Burg PJ, Hospers JE, Mosterd WL, et al. Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in haemostatic factors and reaction products. *J. Appl Physiol* 2000 May; 88 (5): 1558-64
93. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* 1998; 89: 73-8
94. Stegnar MP, Paeternal P, Chen JP, Acute hypoxia does not increase blood fibrinolytic activity in man. *Thromb Res* 1987; 45: 333-43

95. Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, et al. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 1987; 62: 298-304
96. Andrew M, Carter C, et al. Increases in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1917-22
97. Stratton JR, Chanler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692-7
98. Kvernmo HD, Osterud B. The effect of physical conditioning suggest adaptation in procoagulant and fibrinolytic potential. *Thromb Res* 1988; 51 (5) : 543-55
99. Speiser W, Langer W, Pschaick A, et al. Increased blood fibrinolytic activity after physical exercise: comparative study in individuals with different sporting activities and in patients after myocardial infarction taking part in a rehabilitation sports program. *Thromb Res* 1988; 51 (5): 543-55
100. Szymanski LM, Pate RR. Effects of exercise intensity, duration, and time of day on fibrinolytic activity in physically active men. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 1102-8
101. Van den Burg PJM, Hospers JEH, van Vliet M, et al. Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young men. *J Appl Physiol* 1997; 82: 613-20 sedentary
102. Brinkhouse KM, Shermer RW, Mostofi FK. *The platelet*. Baltimore (MD): William and Wilkins, 1971/93. El Sayed M. Effects of alcohol ingestion post-exercise on platelet aggregation. *Thromb Res* 2002; 105: 1-5
103. El Sayed M. Effects of alcohol ingestion post-exercise on platelet aggregation. *Thromb Res* 2002; 105: 1-5
104. Bourey RE, Santoro SA. Interaction of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 439-46
105. Dawson AA, Ogston D. Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematol* 1969; 42: 241-6
106. Schaffner A, Augustiny N, Otto RC, et al. The hypersplenic spleen: a contractile reservoir of granulocyte and platelets. *Arch Intern Med* 1985; 40: 55-61
107. Mockel M, Ulrich NV, Heller Jr G, et al. Platelet activation through triathlon competition in ultra-endurance trained athletes: impact of thrombin and plasmin generation and catecholamine release. *Int J Sports Med* 2001; 22: 337-43
108. Hilberg T, Schmidt V, Losche W, et al. Platelet activity and sensitivity to agonists after exhaustive treadmill exercise. *J Sports Sci Med* 2003; 2: 15-22

109. Li N, Hakan NH. Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 1374-9
110. Ahmadizad S, El-Sayed M. The effect of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1026-32
111. Gawel MJ, Glover M, Burkitt M, et al. The specific activity of platelet monoamine oxidase varies with platelet count during severe exercise and noradrenaline infusion. *Psychopharmacology* 1981; 72: 275-7
112. Haber P, Siblingbauer K, Sinzinger H. Quantitative studies on reversible thrombocyte aggregation during exertion. *Schweiz Med Wochenschr* 1980; 110: 1488-91
113. El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 1996; 22: 282-98
114. Eriksson-Berg M, Egberg N, Eksborg S, et al. Retained fibrinolytic response and no coagulation activation after acute physical exercise in middle-aged women with previous myocardial infarction. *Thromb Res* 2002 Mar 15; 105 (6): 481-6
115. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, et al. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22: 1924-30
116. Estelles A, Aznar J, Tormo G, et al. Influence of a rehabilitation sports programme on the fibrinolytic activity of patients after myocardial infarction. *Thromb Res* 1989; 55: 203-12
117. Fernhall B, Szymanski LM, Gorman PA, et al. Fibrinolytic activity is similar in physically active men with and without a history of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1106-13
118. Dart AM, Cooper B, Kay SB, et al. Relationships between protein C, protein S, von Willebrand factor and euglobulin lysis time and cardiovascular risk factors in subjects with and without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1998; 140: 55-64
119. Lin X, El-Sayed S, Waterhouse J, et al. Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20: 149-53
120. Andreotti F, Lanza GA. Platelet activation with exercise in coronary disease: is it ischemia or atherosclerosis? *Cardiologia* 1999; 44: 997-9
121. Sakita S, Kishi Y, Numano F. Acute vigorous exercise attenuates sensitivity of platelet to nitric oxide. *Thromb Res* 1997; 87: 461-71
122. Tozzi-Ciancarelli MG, Penco M, Di Massimo C. Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidative stress. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 266-72

123. Wang JS, Yang CF, Wong MK, et al. Effect of strenuous arm exercise on oxidized-LDL-potentiated platelet activation in individuals with spinal cord injury. *Thromb Haemost* 2000; 84: 118-23
124. Scott A. Lear A. Brozic, J. N. Myers. Exercise stress testing. *Sports Medicine* 1999 May; 27(5): 285-312
125. Meyer, Tim; Gabriel, Holger H. Is determination of exercise intensities as percentages of O₂max or HR max adequate? *Medicine & Science in Sports & Exercise*