اثر چهار و هشت هفته تمرین استقامتی منظم بر برخی شاخص‌های انعقادی موش‌های صحرایی نر در دوران بلوغ

دکتر شادمهر میردار[۱]، دکتر ولی الله دبیدی روشن[۲]، دکتر اکبر حاجی زاده مقدم[۳]، *حمید همدانی[۴]، یونس کلابی[۵]، مجید نجابت[۶]

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۲/۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۲۳

چکیده

رشد سیستم انعقادی در دوران رشد سبب می‌شود تفاوت‌های مهمی در فعالیت فاکتورهای کودکان، در مقایسه با بزرگ‌سالان ایجاد شود. هدف این پژوهش بررسی اثر یک دوره تمرین استقامتی بر برخی شاخص‌های انعقادی در موش‌های صحرایی نر بالغ و نابالغ با نژاد ویستار است. ۴۲ سر موش نژاد ویستار (سه هفته) به سه گروه کنترل (۲۶ سر) و تجربی (۱۶ سر) تقسیم شدند. برنامهٔ تمرینی طی چهار و هشت هفته، با تکرار پنج بار در هفته و با شدت معین اجرا شد. نمونه‌های خونی، قبل و ۲۴ ساعت پس از آخرین فعالیت بدنی (چهار و هشت هفته تمرین) گرفته شد. فیبرینوژن، PT و APTT همهٔ گروه‌ها، با شیوه‌های استاندارد آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. یافته‌ها، با استفاده از آزمون t مستقل و آنالیز واریانس یک‌طرفه[۷] و توکی تجزیه و تحلیل شد. سطح معنی‌داری آماری (P<۰/۰۵) در نظر گرفته شد. فیبرینوژن موش‌ها در دوران بلوغ، پس از چهار هفته تمرین منظم، افزایشی معنی‌دار داشت (P= ۰/۰۰۰)، اما هشت هفته تمرین در سطوح فیبرینوژن موش‌های بالغ تفاوت معنی‌داری ایجاد نکرد (P=۰/۷۷۱). مقادیر PT گروه‌های تجربی دوران بلوغ و بالغ، پس از هشت هفته تمرین کاهشی معنی‌دار داشت (به ترتیب ۰/۰۲۷ و P=۰/۰۲۵) و APTT نیز در تمام گروه‌های تجربی با کاهش معنی‌دار توأم بود (P=۰/۰۰۰). نتایج این پژوهش نشان داد سیستم انعقادی، قبل و پس از دوران بلوغ تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای دارد که باید از نظر فیزیولوژیکی مورد توجه قرار گیرد؛ بنابراین نوع برنامهٔ تمرینی در سنین مختلف می‌تواند اثرات متفاوتی داشته باشد.

کلیدواژه‌های فارسی: تمرین استقامتی، عوامل انعقادی، بالغ، دوران بلوغ.

---

۱ و ۲. دانشیار دانشگاه مازندران
۳. استادیار دانشگاه مازندران
۴، ۵ و ۶. کارشناس ارشد دانشگاه مازندران
E-mail: hhamedany@gmail.com

7. ANOVA

مقدمه

تصلب شرایین، بیماری پیش‌رونده‌ای است که از دوران کودکی شروع می‌شود و در سنین بالا بروز می‌کند (۱). این اعتقاد که ترومبوز[1] نقشی اساسی در توسعهٔ پلاگ و شروع سندرم‌های حاد کرونری ایفا می‌کند، توجه به دستگاه هموستاز[2] خون و دو شاخص انعقاد[3] و فیبرینولیز[4] را به‌عنوان فرآیندهای متضاد فیزیولوژیکی در هموستاز و ترومبوز در پی داشته است (۲). تفاوت‌های فیزیولوژیکی عمده‌ای که در سیستم انعقادی کودکان، در مقایسه با بزرگسالان وجود دارد (۳) و پویایی سیستم هموستاز که وابسته به سن محسوب می‌شود، سبب شد پژوهشگران به واژهٔ «هموستاز بالیدگی»[5] توجه کنند (۴)؛ حقیقتی که امروزه، تفاوت‌های عمدهٔ فیزیولوژیک سیستم انعقادی کودکان و بزرگسالان را عموماً در سطح جهان به امری پذیرفته شده تبدیل کرده است (۵). با این حال، بررسی‌ها نشان می‌دهد اطلاعات اندکی در مورد غلظت پلاسمایی شاخص‌های هموستاتیک دوران کودکی و قبل از بلوغ وجود دارد؛ زیرا فرض بر کاربرد دامنهٔ طبیعی این شاخص‌ها در بزرگسالان برای کودکان بوده است، اما بر اساس مطالعات جدیدتر، ممکن است این‌طور نباشد (۶- ۸).

نارسایی حاصل از دستگاه هموستازی و تغییر شاخص‌های آن مانند فیبرینوژن از عوامل تهدیدکنندهٔ سلامت کودکان است (۹، ۱۰). اگرچه برخی بر این باورند که کودکان به‌طور قابل توجهی کمتر از بزرگسالان با خطرات عوارض ترومبوتیک مواجه‌اند، سازوکارهای فیزیولوژیک محافظتی کودکان در برابر این عوارض کاملاً روشن نیست (۱۱). بر اساس مطالعات آندرئو و همکاران[6] (۲۰۰۵)، بین برخی شاخص‌های انعقادی مانند PT، PTT بین گروه‌های سنی کودکان و بزرگسالان تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود (۱۲)، اما مطالعات میکائیل و همکاران (۲۰۰۵) در شاخص‌های انعقادی دو گروه تفاوتی معنی‌دار نشان می‌دهد (۱۳). همچنین پژوهش‌های بروس و همکاران[7] (۲۰۰۷) نشان می‌دهد سرعت و قدرت انعقاد کودکان بیشتر از بزرگسالان است (۱۴).

---

1. Thrombosis
2. Hemostats
3. Coagulation
4. Fibrinolysis
5. developmental hemostasis
6. Andrew M
7. Bruce E.

بنا بر تحقیقات انجام شده، محرک‌های متعددی از قبیل استرس بدنی (۱۵) فشارهای فکری و هیجانی(۱۶)، شرایط تغذیه‌ای و ترکیب بدنی (۱۷)، جنسیت (۱۸)، سن و بلوغ (۱۹) و حتی تغییرات فصلی (۲۰) می‌تواند بر عملکرد دستگاه انعقادی اثر بگذارد، پژوهش‌های انجام شده در زمینهٔ هموستاز خون نیز بیانگر تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر برخی عوامل انعقادی است (۲۱). مطالعات گیسپ و همکاران[1] (۲۰۰۸) نشان می‌دهد سازوکارهای انعقادی در کودکان تحت تأثیر رشد قرار دارد (۲۲) . به عقیدهٔ برخی پژوهشگران واکنش فیبرینولتیکی همراه با سن افزایش می‌یابد. همچنین این فرض وجود دارد که علاوه بر مرحلهٔ مایع هموستازی، دیوارهٔ عروقی سطح آنتی‌ترومبوتیکی مهمی را تحت شرایط فیزیولوژیک در بزرگ‌سالان ایجاد می‌کند. هر چند این موضوع به خوبی مطالعه نشده، روشن است که دیوارهٔ عروق دست‌خوش تغییرات فرآیند سنی است که احتمالاً از اوایل زندگی شروع می‌شود؛ به عنوان مثال گلیکوزامینوگلیکان[2] دیوارهٔ عروق با سن تغییر می‌کند. از سوی دیگر، زمان خون‌روی طولانی کودکان به وضعیت هموستاتیک آن‌ها ارتباط داده می‌شود؛ بنابراین ممکن است تفاوت مهمی در دیوارهٔ عروق یا عملکرد پلاکتی کودکان وجود داشته باشد (۲۳). همچنین مشخص شده است که نوع تمرینات ورزشی می‌تواند تأثیر مختلفی بر عوامل انعقادی داشته باشد (۲۴). بر این اساس، پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهد فعالیت‌های بدنی ممکن است آغازگر سندرم کرونری حاد باشد؛ زیرا تمرینات شدید موجب وضعیت پروترومبوتیکی با فعال‌سازی پلاکتی و لوکوسیتی شده و افزایش جفت شدن پلاکت – لوکوسیت را در پی داشته باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد تمرینات ورزشی، فعالیت پلاکتی و لوکوسیتی را مستقل از ترومبین افزایش می‌دهد و دو ویژگی انعقادی و فیبرینولیزی تحت تأثیر تمرین افزایش می‌یابند، اما به‌نظر می‌رسد تعادل بین آن‌ها تغییر نمی‌یابد (۲۵). نتایج برخی پژوهش‌ها حاکی از تأثیرات کاهشی فعالیت‌های ورزشی در ایجاد ترومبوز (۲۱) و افزایش یا عدم تغییر (۲۶، ۲۷) مقادیر فیبرینوژن است. کارمن[3] و همکاران (۲۰۰۰) ارتباط آمادگی بدنی (آزمون نوارگردان) و سطح فیبرینوژن پلاسمای ۱۹۳ آزمودنی ۴ تا ۲۵ سال را بررسی کردند. نتایج پژوهش نشان داد سطح آمادگی بدنی با میزان فیبرینوژن پلاسما در کودکان رابطهٔ معکوسی دارد (۲۱). بالاگوپال[4] و همکاران (۲۰۰۵) پس از بررسی اثر فعالیت بدنی متوسط و تأثیر رژیم غذایی بر فاکتورهای التهابی هشت نوجوان چاق به این نتیجه رسیدند که شیوهٔ لحاظ شده در کاهش معنی‌دار فیبرینوژن

1. Giuseppe Piccione
2. Glycosaminoglycan
3. Carmen
4. Balagopal, et al.

مؤثر بوده است، در حالی که یافته‌های ماهون[1] و همکاران (۱۹۹۷) در بررسی ارتباط بین فعالیت بدنی و فیبرینوژن ۴۷ کودک و نوجوان ۱۰-۱۶ سال این ارتباط را تأیید نکرد (۲۸). تحقیقات پیشین تا حدود زیادی بر تغییرات سیستم هموستازی پس از تولد و طی دوران نوزادی متمرکز بوده است. نتایج این پژوهش‌ها، تفاوت بین این شاخص‌ها را در شش ماه اول زندگی کودکان تأیید کرده است (۸، ۲۹)، اما با وجود نبود اطلاعات لازم در مورد دستگاه هموستاتیک در دوران کودکی و بلوغ، تصور می‌شود مقادیر دوران بزرگسالی برای کودکان قابل تعمیم است، اما مطالعات اخیر این ادعا را تأیید نمی‌کند (۱۲). از سوی دیگر، در برخی پژوهش‌ها دوران کودکی و قبل از بلوغ، به دلیل نارسایی و نقصان بازدارنده‌های انعقادی مانند پروتئین‌های C و S دوران و گروه‌های پرخطر محسوب می‌شوند (۲۳). بر همین اساس، پژوهش حاضر با توجه به اهمیت تغییرات دوران بلوغ بر شاخص‌های مختلف فیزیولوژیک در صدد بر آمد تا شاخص‌های انعقادی را در این دورهٔ مهم زندگی بررسی کند. با توجه به عوامل فراوان اثرگذار بر دستگاه انعقادی و به تبع آن، مشکلات احتمالی در تفکیک این اثرات از یکدیگر و نیز کمبود تحقیقات مقایسه‌ای در مورد تأثیر فعالیت منظم بدنی در دو گروه بالغ‌ها و دوران بلوغ، محقق با انتخاب آزمودنی‌های حیوانی، به دلیل امکان کنترل و نظارت بیشتر و با این فرض که عوامل هموستازی تحت تأثیر فرآیند بلوغ قرار می‌گیرد (۱۹)، به دنبال یافتن پاسخ این پرسش بود که تمرینات منظم بدنی به مدت چهار و هشت هفته در دوران بلوغ و بعد از آن چه تأثیری بر عوامل انعقادی منتخب در این پژوهش (فیبرینوژن، PT وAPTT) دارد؟

روش‌شناسی پژوهش

در پژوهش حاضر، ۱۸ سر موش آزمایشگاهی نر که دوران بلوغ خود را می‌گذراندند و ۱۶ سر موش آزمایشگاهی بالغِ نژاد ویستار از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهیه شدند. حیوانات، پس از انتقال به محیط پژوهش و آشنایی با محیط جدید و نحوهٔ فعالیت روی نوارگردان، به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (دوران بلوغ ۹ سر، بالغ ۹ سر) و دو گروه تجربی (دوران بلوغ ۹ سر، بالغ ۷ سر) تقسیم شدند.

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در سن هفت تا هشت هفتگی به دوران بلوغ خود نزدیک و در سن ۱۲ هفتگی قدرت باروری پیدا می‌کنند (۳۰) که از طریق تغییرات هورمون‌های جنسی، افزایش وزن بافت تناسلی و رویش موی تنه تأیید می‌شود (۳۱). حیوانات در قفس‌های پلی کربنات شفاف (هر قفس، پنج عدد) و در محیطی با دمای

1. Mahon

۲۵±۲ درجهٔ سانتی‌گراد، چرخهٔ روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۵±۶۵ درصد نگهداری شدند. برای جلوگیری از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری، از دو تهویهٔ مناسب استفاده شد که صدای کم و مکش زیادی داشتند (۳۲).

جدول ۱. مشخصات موش‌های آزمون پژوهش

گروه		مدت تمرین	وزن زمان خون‌گیری (گرم)	تعداد	سن خون‌گیری (هفته)	جمع کل
دوران بلوغ	کنترل	-	۱۴۰/۴۴±۴/۳۹	۹	۹	۳۴
	تجربی	چهار هفته	۱۴۳/۸۹±۴/۶۵	۹		
بالغ	کنترل	-	۲۳۴/۷۵±۵/۰۹	۹	۱۳	
	تجربی	هشت هفته	۲۳۹/۵۷±۵/۶۲	۷		

آب و غذای مورد نیاز حیوانات به‌صورت کاملاً آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد (۳۳). جلسهٔ آشنایی با نوارگردان از راه رفتن و دویدن سبک شروع شد و به‌تدریج، تا سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و مدت ۵ دقیقه افزایش یافت (۱۹، ۳۳). سپس، گروه‌های تجربی در دو گروه دوران بلوغ و بالغ، به‌ترتیب به مدت چهار و هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه، با مدت و شدت پیش‌رونده و با رعایت اصل اضافه بار تمرین کردند که جزئیات تمرین در جدول ۲ ذکر شده است (۳۳).

جدول ۲. برنامهٔ تمرینی موش‌های گروه تمرین

متغیر / هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سرعت: متر/دقیقه	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲
مدت: دقیقه	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰

در هر مرحله از خون‌گیری، آزمودنی‌های مورد نظر با ترکیب ۲ به ۵، زایلازین[1]، کتامین[2] و به مقدار ۱/۵سی‌سی به نسبت هر صد گرم از وزن حیوان، با تزریق آن به ناحیهٔ صفاقی بی‌هوش شدند و خون‌گیری توسط سرسوزن آغشته به سیترات، به‌طور مستقیم از قلب انجام شد. تمام مراحل خون‌گیری با شرایط مشابه از ساعت ۹ تا ۱۱ انجام شد. در نهایت، برای استخراج پلاسما، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. نمونه‌ها درچند لولهٔ مجزا (یکی از لوله‌ها حاوی ۲٪ سیترات برای اندازه‌گیری APTT، PT و فیبرینوژن به نسبت ۱:۹) جمع‌آوری و در کمترین زمان ممکن به آزمایشگاه ارسال شد. برای اندازه‌گیری فیبرینوژن به روش clauss (۳۴) و کیت‌های ویژه PTT، PT (۲، ۲۴) استفاده شد. از آزمون

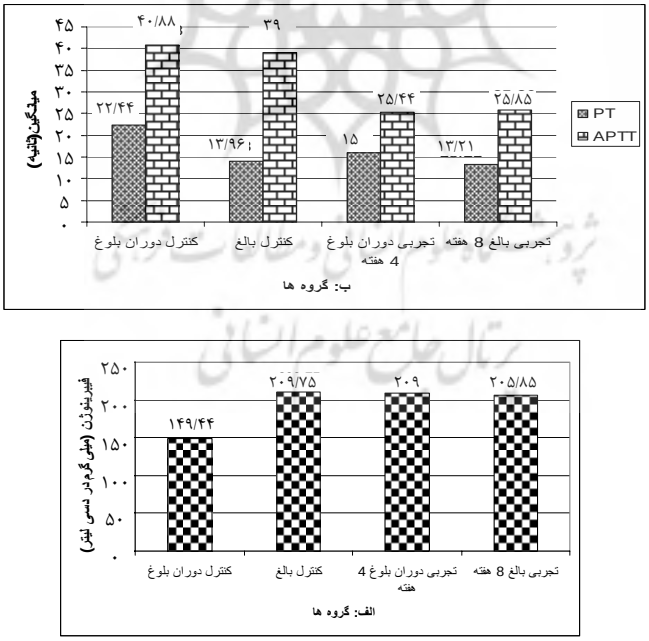
1. Xylazine
2. Ketamine

کلموگروف-اسمیرنف برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد. در تمام بررسی‌های آماری، سطح معنی‌داری ($p\leq ۰/۰۵$) تعیین شد.

یافته‌های پژوهش

فیبرینوژن: مقادیر فیبرینوژن گروه کنترل بالغ نسبت به دوران بلوغ، به‌میزان ۴۰/۳۵ درصد افزایش معنی‌دار داشت (P=۰/۰۰۰). همچنین چهار هفته تمرین به افزایش معنی‌دار این شاخص (۲۸٪) در گروه تجربی دوران بلوغ (P=۰/۰۰۰) و هشت هفته تمرین به کاهش اندک فیبرینوژن بالغ‌ها منجر شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۷۷۱)، (نمودار ۱و جدول‌های ۳ و ۴).

PT: نمودار ۱ و جدول‌های ۳ و ۴ نشان می‌دهند که همراه با تغییر سن، مقادیر PT از ۲۲/۴۴ ثانیه در دوران بلوغ به ۱۳/۹۱ ثانیه در موش‌های بالغ رسیده است، به‌طوری که طی دوران بلوغ، مقادیر PT نسبت به گروه سنی بالغ، ۳۶٪ افزایش معنی‌دار داشت (P=۰/۰۰۶). علاوه بر تأثیر بلوغ، تمرینات استقامتی لحاظ شده نیز مقادیر PT را با کاهش محسوسی همراه ساخت، به‌نحوی که چهار هفته تمرین به کاهش معنی‌دار PT به میزان ۲۸٪ در گروه دوران بلوغ (P=۰/۰۲۵) منجر شد. همچنین، هشت هفته تمرین نیز موجب شد PT به میزان ۵٪ کاهشی معنی‌دار یابد (P=۰/۰۲۷).



نمودار ۱. مقایسهٔ الف) فیبرینوژن، ب) PT و APTT گروه‌های کنترل و تجربی

aPTT: یافته‌های پژوهش نشان می‌دهد مقادیر aPTT در گروه بـالغ، بـا افـزایش سـن کـاهش یافته است که این کاهش معنی‌دار نیست. همچنین، اجرای تمرینات استقامتی در هر دو گـروه تمرین دوران بلوغ و بالغ، با چهار و هشت هفته تمرین به کـاهش معنـی‌دار aPTT (P=۰/۰۰۰) منجر شد (نمودار ۱ و جدول‌های ۳ و ۴).

جدول ۳. مقایسهٔ بین گروهی متغیرهای خونی گروه‌های تجربی و کنترل (آزمون t)

متغیر	مقایسهٔ گروه‌های کنترل با تجربی (آزمون t)		سطح معنی‌داری (P)
فیبرینوژن	کنترل دوران بلوغ	تجربی دوران بلوغ	۰/۰۰۰
	کنترل بالغ	تجربی بالغ	۰/۷۷۱
PT	کنترل دوران بلوغ	تجربی دوران بلوغ	۰/۰۲۵
	کنترل بالغ	تجربی بالغ	۰/۰۲۷
APTT	کنترل دوران بلوغ	تجربی دوران بلوغ	۰/۰۰۰
	کنترل بالغ	تجربی بالغ	۰/۰۰۰

جدول ۴. مقایسهٔ درون‌گروهی متغیرهای خونی گروه‌های تجربی و کنترل (آزمون t)

شاخص‌های آماری / گروه‌ها	متغیر	آزمودنی‌ها	میانگین و انحراف معیار	سطح معنی‌داری
کنترل	فیبرینوژن	دوران بلوغ	۱۴۹/۴۴±۱۱/۷۳	۰/۰۰۰
		بالغ	۲۰۹/۷۵±۲۶/۸۸	
	PT	دوران بلوغ	۲۲/۴۴±۷/۰۳	۰/۰۰۴
		بالغ	۱۴/۰۹±۰/۸۴	
	aPTT	دوران بلوغ	۴۰/۸۹±۷/۳۶	۰/۵۲۳
		بالغ	۳۸/۸۹±۳/۴۸	
تجربی	فیبرینوژن	دوران بلوغ	۲۰۹/۰۰±۳۱/۲۸	۰/۳۸۶
		بالغ	۲۰۵/۸۶±۲۳/۴۳	
	PT	دوران بلوغ	۱۶/۰۰±۳/۳۵	۰/۰۰۰
		بالغ	۱۳/۲۱±۰/۲۷	
	aPTT	دوران بلوغ	۲۵/۴۴±۴/۱۹	۰/۲۸۱
		بالغ	۲۵/۸۶±۲/۵۴	

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد محققان با توجه به اهمیت تغییرات رشدی به هموستاز بالیدگی توجه کرده، این تغییرات را در مطالعات اخیر، طی دوره‌های سنی ارزیابی کرده‌اند (۱۹). پاولموناگل (۲۰۰۴) با استناد به نتایج گزارش‌های گرف[1]، موناکو جانسن[2] و چان آک[3] نه‌تنها مقادیر پلاسمایی پروتئین‌های کودکان؛ بلکه عملکرد کلی سیستم انعقادی آنان را کاملاً با بزرگ‌سالان متفاوت دانسته است (۳۵). بر این اساس، علاوه بر تفاوت‌های کمّی (بر مبنای مدل حیوانی) تفاوت‌های کیفی در پروتئین‌های انعقادی وجود دارد. بر اساس یافته‌های این پژوهش، چهار هفته تمرین استقامتی فزاینده با شدت متوسط، سبب شده است مقادیر فیبرینوژن گروه تجربی دوران بلوغ، در مقایسه با گروه کنترل، به‌میزان ۲۸ درصد افزایش معنی‌دار (p=۰/۰۰۰) داشته است که احتمالاً به دلیل تحولات هورمونی خاص این دوران و سطوح فزایندهٔ ماکروگلبولین است. به‌علاوه، پژوهشگران معتقدند انتقال عوامل انعقادی و فیبرینولیتیکی یک‌باره رخ نمی‌دهد، بلکه سیستم‌های انعقادی به‌طور مستقل تکامل می‌یابند (۳۶). تحقیقات نشان می‌دهند که اثر تمرینات مختلف بر مقادیر فیبرینوژن جوانان متناقض بوده و با توجه به پروتکل‌های مختلف تمرینی، نتایج متفاوتی در پی داشته است (۳۷). از سوی دیگر، پژوهش‌هایی که متغیرهای مورد نظر را بر آزمودنی‌های حیوانی با پروتکل مشابه مد نظر قرار داده باشند یافت نشد؛ از این رو به‌نظر می‌رسد پژوهش حاضر اولین مورد در این زمینه باشد. با وجود این در پژوهش‌هایی مشابه با تحقیق حاضر، در آزمودنی‌های انسانی یافته‌های متناقضی وجود دارد. کارمن و همکاران (۲۰۰۰) بین آمادگی بدنی و سطوح فیبرینوژن آزمودنی‌های ۴ تا ۲۵ سال ارتباط معکوسی مشاهده کردند (۲۱). در پژوهشی دیگر، باربیو[4] و همکاران (۲۰۰۶) اثر برنامهٔ تمرینی را بر سطوح فیبرینوژن ۷۴ نوجوانان چاق ۱۲-۱۶ سال، روی نوارگردان ارزیابی کردند، با آنکه در ابتدا این بررسی‌ها گزارش کردند که سطوح پایین‌تر آمادگی با افزایش غلظت فیبرینوژن در ارتباط است (P≤۰/۰۱)، اما ۱۲ هفته تمرین بسیار شدید اثر معنی‌داری بر غلظت فیبرینوژن نداشت. رویز[5] و همکاران (۲۰۰۷) در کودکان ۹-۱۰سال و توماس[6] (۲۰۰۷) در بررسی نوجوانان ۱۲-۱۳ سال ولزی نتوانستند ارتباطی بین

1. Greffe BS
2. Manco-Johnson
3. Chan Ak
4. Barbeau, et al.
5. Ruiz
6. Tomas

آمادگی بدنی و فیبرینوژن بیابند (۲۸). همچنین پژوهش حاضر با یافته‌های برخی محققان ازجمله ون‌دن بورگ[1] (۳۴) مبنی بر افزایش فیبرینوژن پس از فعالیت بدنی همسو و با یافته‌های برخی دیگر مغایر است (۳۸).

شاخص‌های انعقادی نه‌تنها نقشی تعیین کننده و کلیدی در عملکرد هموستازی دارند؛ بلکه ممکن است با بسیاری از شرایط پاتولوژیک و فیزیولوژیک نیز مرتبط باشند. از جمله عوامل مؤثر بر افزایش فعالیت انعقادی خون، کاتکولامین ها و به‌ویژه اپی‌نفرین است. ایکاروگی[2] (۱۹۹۹) پس از اجرای برنامهٔ تمرینی‌ای با شدت ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی مشاهده کرد که تمرین، به‌طور معنی‌داری سطوح عوامل انعقادی وکاتکولامین‌ها را افزایش داده است. وی پیشنهاد کرد، افزایش فیزیولوژیک نوراپی‌نفرین طی تمرینات ورزشی ممکن است با بیش-انعقادی مرتبط باشد (۳۹)؛ بنابراین افزایش فیبرینوژن در ۲۴ ساعت پس از اتمام فعالیت استقامتی مورد نظر در این پژوهش که با شدتی بالاتر از پژوهش فوق صورت گرفته، ممکن است در نتیجهٔ افزایش فعالیت کاتکولامین‌ها و در نتیجه، افزایش فعالیت انعقادی باشد. از سوی دیگر، اثر ورزش بر ترومبوز به نوع، مدت و شدت ورزش بستگی دارد (۲۰)؛ برای مثال، دویدن، در مقایسه با تمرین روی چرخ کارسنج ترومبین بیشتری تولید می‌کند که احتمالاً به این دلیل است که دویدن با آسیب بیشتر بافتی همراه است که به نوبهٔ خود باعث فعال‌سازی عوامل بافتی درگیر در انعقاد می‌شود (۲۸). در پژوهش حاضر نیز مشخص شد مدت و شدت تمرین در سنین مختلف می‌تواند پاسخ‌های متفاوتی در شاخص‌های التهابی و انعقادی به همراه داشته باشد و با توجه به وضعیت بلوغ و سازگاری به تمرین احتمالاً به مدت بیشتری نیاز است.

از آنجا که افزایش فعالیت یک فاکتور در گردش خون به‌طور معمول ممکن است به دلیل تولید فاکتور جدید، آزاد سازی فاکتور ذخیره یا فعال شدن فاکتور غیرفعال موجود در گردش خون باشد (۴۰)، به سبب تأثیرگذاری تمرینات لحاظ شده در تخریب دیوارهٔ عروق، آزاد سازی عوامل انعقادی برای بازسازی اندوتلیوم می‌تواند از دلایل اصلی افزایش فیبرینوژن در پژوهش حاضر باشد. همچنین بررسی‌ها حاکی از آن است که پاسخ حاد به تولید فیبرینوژن پس از ۱۲ ساعت آغاز می‌شود و این افزایش، دست‌کم سه روز ادامه می‌یابد که احتمالاً با ادامهٔ تولید فیبرینوژن یا نیمه‌عمر پلاسما مرتبط است که ۵ تا ۷ روز به طول می‌کشد (۳۸). از طرف دیگر، طی فعالیت بدنی، گیرنده‌های ß-Adrenergic تحریک و باعث افزایش تولید ترومبین می‌شوند. با توجه به تأثیرترومبین بر فیبرینوژن، احتمالاً افزایش فیبرینوژن می‌تواند به دلیل تأثیر این

1. Van Den Burg
2. Ikarugi

عامل نیز باشد (۲۷، ۴۰)؛ بنابراین افزایش سطوح فیبرینوژن پلاسما در موش‌های گروه دوران بلوغ ممکن است بازتاب حالت تورمی اندوتلیوم عروقی باشد که بر تغییرات سرخرگی آنان دلالت می‌کند (۴۱).

در پژوهش حاضر، ادامهٔ تمرینات استقامتی تا هشت هفته نیز ارزیابی شد. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد در مقادیر فیبرینوژن آزمودنی‌ها پس از هشت هفته تمرین، کاهش اندکی دیده می‌شود که از نظر آماری معنی‌دار نیست، ولی به‌نظر می‌رسد روند تغییرات، میل به بهبود ویژگی‌های فیبیرینولیتیکی را بر اساس گزارش لئون[1] (۲۰۰۹) تأیید می‌کند. یافته‌های این پژوهشگر نشان‌دهندهٔ بهبود عملکرد اندوتلیال ناشی از تمرینات ورزشی در پی کاهش چسبندگی پلاکتی و برخی فاکتورهای انعقادی از جمله فیبرینوژن و بهبود فیبرینولیز در پی افزایش فعالیت فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن اندوتلیالی است (۴۲). استراتون و همکاران[2] (۱۹۹۱) اثر شش ماه تمرین استقامتی شدید را بر میزان فیبرینوژن ۱۰ نفر از مردان جوان سالم (۲۴-۳۰ سال) بررسی کردند. آن‌ها مشاهده کردند میزان فیبرینوژن در جوانان به قدری کم است که فعالیت بدنی نمی‌تواند تأثیری معنی‌دار بر آن‌ها داشته باشد یا اینکه برای ایجاد تأثیر معنی‌دار بر متغیرهای هموستازی به تغییرات بیشتری در میزان آمادگی و چاقی نیاز است (۴۳). مطالعات انسانی در این زمینه نشان می‌دهد به‌طور کلی مقادیر بیشتر فاکتورهای پیش انعقادی در کودکان، کمتر، اما شاخص‌های ضد انعقاد مانند هپارین در آنان بیشتر است و با میزان سرعت متفاوتی افزایش می‌یابد، هر چند تا دوران نوجوانی با تأخیر نسبی به سطح بزرگسالی نزدیک می‌شود با این حال دلیل این کاهش چندان روشن نیست (۴۴).

در پژوهش حاضر مشخص شد که چهار و هشت هفته تمرین فزاینده باعث کاهش معنی‌دار PT و APTT در تمام گروه‌های تمرینی می‌شود. این یافته با نتایج بسیاری از پژوهش‌ها هم‌خوانی دارد (۱۷، ۴۱)، هر چند برخی محققان (۲۴، ۲۷) عدم تغییر یا افزایش PT وAPTT را گزارش کرده‌اند. در همین زمینه مطالعات پرزیبایلوسکی[3] (۱۹۹۸) نشان‌دهندهٔ اثر افزایش تدریجی شدت تمرین بر کوتاه شدن معنی‌دار APTT بلافاصله بعد از تمرین و عدم تفاوت معنی‌دار PT بود (۴۵). هجد[4] و همکاران (۲۰۰۱) ملاحظه کردند که دویدن با ۷۰ تا ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت ۳۰ دقیقه، APTT را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۶). نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد تغییرات پروترومبین در مراحل سنی یک تا ۵ سال، ۶ تا ۱۰ سال، ۱۱ تا ۱۶

1. S. Leon
2. Stratton JR
3. Przybylowki
4. HEGDE

سال در کودکان سالم، در مقایسه با دورهٔ بزرگ‌سالی (بیش از ۱۸ سال) از ۱۱ ثانیه به ۱۱/۱، ۱۱/۲ و ۱۲ ثانیه افزایش یافته است. این تغییرات در شاخص زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال، از ۳۰ ثانیه به ۳۱، ۳۲ و ۳۳ ثانیه افزایش یافت، در حالی که شاخص فیبرینوژن از ۲/۷۶ گرم در لیتر به ۲/۷۹، ۳ و ۲/۷۸ گرم در لیتر رسید که نشانگر تغییر کاهشی پس از شتاب دوران بلوغ است (۴۶).

مشاهدات بالینی نشان‌دهندهٔ ارتباط افزایش خون‌ریزی و ترومبوز با کوتاه شدن APTT و PT می‌باشد و از طرفی، همین مشاهدات گواهی می‌دهند که APTT وPT به‌تنهایی نمی‌تواند شاخص دقیق و قطعی انعقاد باشد؛ زیرا در شرایط متفاوت که اجزای مختلف مسیرهای داخلی و خارجی به‌صورت‌های مختلف پاسخ می‌دهند، رفتار آنها قابل پیش بینی نیست (۱۵). در پژوهش حاضر، با آنکه زمان PT و APTT کوتاه شده است، این کوتاهی در تمام گروه‌ها برابر نبود و کوتاهی زمان دو شاخص ذکر شده در دوران بلوغ بیشتر در گروه تجربی بالغ بوده که می‌توان به احتمال تأثیرپذیری بیشتر از تمرین برای این گروه اشاره کرد. با توجه به تأثیرگذاری فرآیند بلوغ بر مقادیر دو فاکتور ۵ و ۷ (۱۹) تأثیر این فرآیند بر تفاوت نتایج حاصل از تمرین استقامتی بر آزمودنی‌های بالغ و دوران بلوغ دور از انتظار نیست. علاوه بر این از آنجا که شدت تمرین عاملی مؤثر و تعیین کننده در فعالیت شاخص‌های انعقادی محسوب می‌شود، برخی محققان بر این باورند که فعالیت‌های شدید موجب فعال شدن لوکوسیت ها و پلاکت‌ها و در نتیجه، افزایش تراکم و تجمع لوکوسیت-پلاکت می‌شود (۲۵). با این حال، از آنجا که سازوکارهای حفاظتی کودکان روشن نیست، در این مورد احتمال‌های مختلفی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. میزان پروترومبین در کودکان ۱۰ تا ۲۰ درصد کمتر از بزرگ‌سالان است. افزایش واکنش‌های فیبرینولیزی با افزایش سن در مطالعات اندرو و همکاران (۲۰۰۸) پیشنهاد شده است. هایدل و همکاران (۲۰۰۷)[1] گزارش کردند کودکان پارامترهای انعقادی معمولی مانند PT و aPTT طولانی دارند که عمدتاً به دلیل غلظت کمتر فاکتورهای پیش‌انعقادی و حتی کاهش فاکتورهای بازدارنده است. این تفاوت در سال‌های اوایل زندگی مشخص است، اما در تمام دوران کودکی و نوجوانی افزایش می‌یابد. بر این اساس، نوزادان تنها قادر به تولید ۳۰-۵۰ درصد از مقادیر ترومبین بزرگ‌سالی هستند که این امر به دلیل استفادهٔ مقدار زیادی از فاکتور بافت[2] شبیه مادهٔ انعقادی معمولی PT برای شروع انعقاد است. نشان داده شده است که میزان استفاده از TF (ماده‌ای که بازتاب احتمالی شرایط فیزیولوژیکی است) در

1. H. Haidl
2. Tissue factor (TF)

حد ناچیزی است. مشاهدات این محققان نشان می‌دهد کودکان می‌توانند هنگامی که مقدار فاکتور رشد کمی (کمتر از ۱۰ pmol) داشته باشند تقریباً به اندازهٔ بزرگ‌سالان ترومبین تولید کنند (۴۷).

به‌طور کلی، بر اساس نتایج پژوهش حاضر مشخص شد که انجام تمرینات استقامتی با شدت متوسط برای دوره‌ای کوتاه (چهار هفته در این پژوهش) می‌تواند باعث افزایش فعالیت سیستم انعقاد خون در سنین پرخطر دوران بلوغ شود؛ از این رو شتاب تغییرات رو به رشد ظرفیت انعقادی با رشد و بلوغ همراه می‌گردد، اما برای سازگاری آزمودنی‌ها احتمالاً مدت طولانی‌تر دورهٔ تمرینی (۸ الی ۱۲ هفته) مؤثر است و خطرات احتمالی متعاقب سیستم انعقاد را کاهش می‌دهد. تمرینات ورزشی می‌تواند هم ویژگی‌های انعقادی و هم فیبرینولیزی خون را افزایش دهد، اما تعادل بین سازوکارهای این دو وضعیت، هنگام بروز استرس حفظ می‌شود؛ از این رو، بخشی از این تغییرات ممکن است به دلیل این تأثیر دو سویه در کنار تغییرات حاصل از رشد باشد. مطالعات جی ریبریو و همکاران[1] (۲۰۰۷) مؤید افزایش متوسط فعالیت انعقادی و افزایش قابل ملاحظهٔ فعالیت فیبرینولتیکی نوجوانان بود که احتمالاً نشانهٔ قدرت حفاظتی در برابر حوادث ترومبوژنیکی است. در مقایسه با بزرگ‌سالان، به‌نظر می‌رسد این تفاوت در واکنش‌های ترومبوژنیکی به دلیل تفاوت عملکرد اندوتلیالی مرتبط با سن باشد (۴۸) که ممکن است تحت تأثیر تغییر غلظت گلیکوزامینو گلیکان دیوارهٔ عروق، همراه با تغییرات رشد و بلوغ قرار گیرد که می‌تواند نقشی تعیین کننده در کاهش فعالیت سیستم انعقادی، طی سازوکارهای قفل وکلیدی یا همکاری اختصاصی الکترواستاتیک ایفا نماید (۴۹)؛ بنابراین توجه مربیان به سن افراد، به‌ویژه در دوران رشد و بلوغ در تجویز برنامهٔ تمرینی امری ضروری است. به‌علاوه، با توجه به اینکه پژوهش حاضر برای کنترل بهتر و دقیق‌تر روند اجرای پژوهش از نمونه‌های حیوانی بهره گرفته است و با عنایت به پژوهش‌های اندک صورت گرفته در مورد این دورهٔ حساس از رشد، به نظر می‌رسد هنوز به مطالعات بیشتر و تعریفی دقیق‌تر از رابطهٔ واکنش مطلوب در ایجاد و حفظ سازگاری و هموستازی بالیدگی حاصل از تمرین و بلوغ و نیز طراحی متفاوت‌تر مراحل قبل و پس از بلوغ و همچنین بهره‌گیری از نمونه‌های انسانی علاوه بر نمونه‌های حیوانی نیاز است.

1. J. Ribeiro

منابع:

1. Jayachandran, M., Okano, H., Chatrath, R., Owen, W. G., Joseph, P. (2004). Sex-specific changes in platelet aggregation and secretion with sexual maturity in pigs. J Appl Physiol, 97: 1445-1452.
2. Cadroy, Y., Fabien, P., Kjells, S.S., Claire, T., Bernard, B., Riviere, D. (2002). Strenuous but not moderate exercise increase the thrombotic tendency inhealthy sedentary male volunteers. JAppl Physiology, 93(3): 829-833.
3. Ignjatovic, V., Furmedge, J., Newall, F., Chan, A., Berryc, L., Fong, C., Cheng, K., Monagle, P. (2006). Age-related differences in heparin response. Thrombosis Research, 6: 741-745.
4. Monagle, P., Andrew, M. (2003). Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In: D.G. Nathan and S.H. Orkin, Editors, Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. vol. 1, W.B. Saunders Company, Philadelphia, United States of America, pp. 121–168 Chapter 5.
5. Monagle, P., Hagstrom, J. N. (2003). Developmental haemostasis. In: R.A. Polin, W.W. Fox and S.H. Abman, Editors, Fetal and neonatal physiology. 3rd ed. vol. 2, W.B. Saunders, Philadelphia.
6. Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnston, M., Mitchell, L., Tollefsen, D.M., Castle, V., Powers, P. (1988). Development of the coagulation system in the healthy premature infant. Blood, 72:1651.
7. Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnston, M., Mitchell, L., Tollefsen, D.M., Powers, P. (1987). The development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood, 70:165.
8. Andrew, M., Paes, B., Johnston, M. (1990). Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. Clinical research update. Am J Pediatr Hematol Oncol, 12: 95.
9. Spronk H. M., Van Der Voort D., and Cate H. T. (2004). Blood Coagulation and the risk of atherothrombosis: A complex relationship. Thrombosis Journal, 2(12).
10. Boutcher, M., et. al. (2003). Plasma lipid and fibrinogen levels in aerobically trained and untrained postmenopausal women. J. Spo. Med. Phys. Fitness, 43.
11. Andrew, M. Hemorrhagic and thrombotic complications in children, in Hirsh J, Colman R (eds): Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia, PA, Lippincott (in press)
12. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. (2005). Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80:1998.
13. Flanders, M.M., Ronda, L., Crist, A., Roberts, W.L., Rodgers, G.M. (2005). Clinical Chemistry, 51(9):1738-1741.

14. Miller, B.E., Bailey, J.M., Mancuso, T.J., Weinstein, M.S., Holbrook, G.W., Silvey, E.M., Tosone, S. R., Levy, J.H. (1997). Functional Maturity of the Coagulation System in Children: An Evaluation Using Thrombelastography. PEDIATRIC ANESTHESIA SECTION EDITOR, PAUL R. HICKEY . Anesth Analg, 84: 745-8.

15. Karakoc, Y., Duzova, H., Polat, A., Emre, M., Arabaci. (2005). Effects of training period on haemarheological variables in regulary trained footballers. Br j sports Med, 4: 39.

16. Hegde, Sudhir S., Goldfarb, Allan H., Hegde, Sepna. (2001). Medicine & Science in Sports & Exercise. Clotting and fibrinolytic activity change during the 1h. after a sub maximal run. 33(6): 887-892.

17. Barauna, V.G., Kaleizu, T.R., Irigoyen, M.C., de Oliveira, E. M. (2007). Effects of Resistance Training on Ventricular Function and Hypertrophy in a Rat Model. Clinical Medicine & Research, 5(2): 114-120

18. Kulaputana1, O., Macko, R.F., Ghiu1, I., Phares1, D.A., Goldberg, A.P., Hagberg1, J.M. (2005). Human gender differences in fibrinolytic responses to exercise training and their determinants. Experimental Physiology, 90 (6): 881-887.

19. Andrew, M., Vegh, P., Johnston, M., Bowker, J., Ofosu, F., Mitchell, L. (1992). Maturation of the hemostatic system during childhood. American Society of Hematology, 52(80): 1998-2005.

20. Rudnicka, A.R., Rumley, A., Lowe, G., Strachan, D.P. (2007). Diurnal, Seasonal, and Blood-Processing Patterns in Levels of Circulating Fibrinogen, Fibrin D-Dimer, C-Reactive Protein, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor in a 45-Year-Old Population. Circulation, 115: 996-1003.

21. Isasi, C.S., Starc, T.J., Tracy, R.P., Deckelbaum, R., Berglund, L., Shea, S. (2000). Inverse Association of Physical Fitness with Plasma Fibrinogen Level in Children The Columbia University BioMarkers Study. American Journal of Epidemiology, 152(3): 212-218 .

22. Piccione1, G., Bertolucci, C., Giannetto, C., Giudice, E. (2008). Clotting profiles in newborn maltese kids during the first week of life. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 20(1): 114-118

23. Cromme-Dijkhuis, A.H., Henkens, C.M.A., Bijleveld, C.M.A., Hillege, H.L., Bom, V.J.J., Van der Meer, J. (1990). Coagulation factor abnormalities as possible thrombotic risk factors after Fontan operations. Lancet, 336:1087,

24. Li, N., He, S., Blombäck; M., Hjemdahl, P. (2007). Platelet Activity, Coagulation, and Fibrinolysis During Exercise in Healthy Males. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 27:407.

25. Piccione, G., Fazio, F., Giudice, E., Grasso, F., Caola, G. (2005). Exercise-induce changes in the clotting times and fibrinolytic activity during official 1600 and 2000 meters, trot races in standard bred horses. Actavet Bro, 74: 509-514.

26. Hammett, C.J., Prapavessis, H., Baldi, J.C., Varo, N., Schoenbeck, U., Ameratunga, R., Frenchm J. (2006). Effects of exercise training on 5 inflmmatory Markers associated with cardiovascular risk. Am Heart J, 151(2): 367.e7-367.e16.

27. El-Sayed, M.S., Sale, C., Jones, P.G.W, Chester, M. (2000). Blood hemostasis in exercise and training. Med Sci Sports Exerc, 32(5): 918–925.

28. Thomas1, N. E., Williams, D.R.R. (2008). Inflammatory factors, physical activity and physical fitness inyoung people. Scand J Med Sci Sports, 18: 543–556.

29. Johnston, M., Zipursky, A. (1980). Microtechnology for the study of the blood coagulation system in newborn infants. Can J Med Tech, 42:159,

30. Rowsell, D.V.M. (1984). Guide to the Care and Use of Experimental Animals. Canadian Council on Animal Care.

31. Whihe, W.H. (1987). The laboratory rat.In T. Pool (Ed):UFAW Handbook on the care and management of Laboratory animals. 6th Ed. UK. Longman scientific and technical, Harlow.

32. Guide To The Care Anduse Of Experimental Animals - Edited by: Ernest D. Olfert, DVM; Brenda M. Cross, DVM; and A. Ann McWilliam1993.

33. Gaeini, A.A., Sheikholeslami Vatani, D., Allame, A.A., et al. (2008). Effect of endurance training and a detraining period on lipid peroxidation and antioxidant system in wistar rats. Journal of Movement Science, 6(11): 51-63.[Persian]

34. Van Den Burg, P.J.M, Hospers, J.E.H, Mosterd, W.L., Bouma, B.N. (2000). Aging, physical conditioning and exercise induced changes in hemostatic factors and reaction products. J Appl Physiol, 88:1558-1567.

35. Monagle, P. (2004). Anticoagulation in the young. Heart, 90: 808–812

36. Barton, M.H., Deem Morris, D., Crowe, N., Collatos, C., Prasse, K.W. (1995). Hemostatic indices in healthy foals from birth to one month of age. J Vet Diagn Invest, 7:380-385 .

37. Montgomery, H.E., Clarkson, P., Nwose, O.M., Mikailidis, D.P. (1996). The Acute Rise in Plasma Fibrinogen Concentration with Exercise is influenced by the G-$_{453}$-A Polymorphism of the ß-Fibrinogen Gene. American Heart Association, 16:386-391.

38. Carroll, S., Cook, C.B., Buttery, R.J. (2000). Physcial activity, cardiorespiratory fitness, and the primary components of blood viscosity. Med. Sci. Spo. Exer, 32(2): 353-58.

39. Ikarugi, H., Taka, T., Nakajima, S., Noguchi, T., Watanabe, S., Sasaki, Y., Haga, S. (1999). Norepinephrine, but notepinephrine, enhances platelet reactivity and coagulation after exercise in humans. 86(1):133-138.

40. Rezaian, Z.S., Torkaman, G., Nadali, F., Ravanbod, R., Nejataian, M., Gosheh, B., et al. (2006). Effect of aerobic training on coagulant activity in healthy young male. physiology and pharmacology, 10(1): 79-85. [Persian]

41. Fujii, C., Sakakibara, H., Kondo, T., Yatssuya, H., Tamakoshi, K., Toyoshima, H. (2006). Plasma Fibrinogen Level and Cardiovascular Risk Factors in Japanese Schoolchildren. 16:64-70.

42. S. Leon. (2009) Biological Mechanisms for the Cardioprotective Effects of Aerobic Exercise. American journal of life style medicine; 3; 32S

43. Stratton, J.R., Chandler, W.L., Schwartz, R.S., et al. (1991). Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adult. Circulation, 83:1692-1697.

44. Odegard, K.C., Zurakowski, D., Hornykewycz, S., DiNardo, J.A., Castro, R.A., Neufeld, E.J., Laussen, P.C. (2007). Evaluation of the Coagulation System in Children with Two-Ventricle Congenital Heart Disease. The Annals of Thoracic Surgery, 83(5): 1797-1803

45. Przybylowki, J., Hajduk, A., Slomba, M., Obodynski, K. (1998). The effect of progressive incremental exercise on some parameters of hemostasis, Wiad Lek

46. Ignjatovic, V., Furmedge, J., Newall, F., Chan, A., Berry, L., Fong, C., Cheng, K., Monagle, P. (2006). Age-related differences in heparin response. Thrombosis Research, 118(6): 118, 741—745

47. Haidl, H., Cimenti, C., Leschnik, B., Zach, D., Muntean, W. (2007). Thrombin Generation is Age-Dependent in Children as well as in Adults. 36th Hemophilia Symposium Hamburg 2005/ Springer Berlin.

48. Ribeiro, J., Almeida-Dias, A., Ascens, A., Magalh, J., Oliveira, A.R., Carlsond, J., Motac, J., Appelle, H.J., Duarte, J. (2007). Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. Journal of Science and Medicine in Sport, 10: 164—169

49. Bourin, M.C., Ulf, L. (1993). Glycosaminoglycans and the regulation of blood coagulation. Biochem J, 289: 313-330.