


Aktive Parsiyal Tromboplastin Zamanı, Protrombin Zamanı ve Fibrinojenin Diurnal Varyasyonu

Diurnal Variation of Activated Partial Thromboplastin Time, Prothrombin Time and Fibrinogen

Tuna Semerci¹  Alperen İhtiyar²  Fatma Demet Arslan³ 
Mehmet Hicri Köseoğlu³ 

- 1 İzmir Bornova Türkan Özilhan Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İZMİR, Türkiye
- 2 Samsun Bafra Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, SAMSUN, Türkiye
- 3 İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye

Başvuru Tarihi / Received: 16 Aralık 2022

Kabul Tarihi / Accepted: 30 Mart 2023

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada günlük rutinde en çok kullanılan koagülasyon testleri olan aktive parsiyal tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT) ve plazma fibrinojeninin gün içindeki değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan gönüllülerden 9.00, 12.00, 15.00, 18.00 ve 24.00 saatlerinde kan alındı. PT, APTT ve fibrinojen parametrelerin analizi için ACL Top 500 cihazında (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA) orjinal kitleriyle optik yöntem kullanıldı. Saat 09.00'da alınan örnekler bazal olarak kabul edildi. Günün değişik saatlerinde elde edilen plazmalardan APTT, PT ve fibrinojen sonucu, istatistiksel ve klinik olarak saat 09.00'da elde edilen bazal sonuçlarla karşılaştırılarak diurnal varyasyon araştırıldı.

Tuna Semerci : <https://orcid.org/0000-0001-7621-4492>
Alperen İhtiyar : <https://orcid.org/0000-0002-8461-4813>
Fatma Demet Arslan : <https://orcid.org/0000-0003-0766-0303>
Mehmet Hicri Köseoğlu : <https://orcid.org/0000-0003-1308-6969>

Yazışma adresi: Tuna Semerci
İzmir Bornova Türkan Özilhan Devlet
Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İZMİR,
Türkiye
e-posta: tunasemerci@gmail.com

Etik Onay: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (19.01.2017/7)

Bulgular: Çalışmamıza yaşları 18-50 yaş arasında olan toplam 15 (10 erkek, 5 kadın) sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmamızda PT değerlerinde bazal düzeye göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0.0125$). APTT de fibrinojen de saat 09.00'da en yüksek olup gün içindeki tüm sonuçlar bazal düzeyden klinik olarak anlamlı düşük bulundu (APTT saat 12.00 % değişim maksimum -%13.36, Fibrinojen saat 24.00 % değişim maksimum -%9.81) Bazal değer ile karşılaştırdığımızda APTT ve fibrinojen düzeyleri bazı saatlerde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.0125$).

Sonuç: Koagülasyon testlerinden PT gün içinde değişiklik göstermemiştir. APTT ve fibrinojen değerlerinde ise gün içinde farklılıklar tespit edilmiş olup, klinik değerlendirmede numune alım saatlerinin dikkate alınması önerilir.

Anahtar kelimeler: APTT, PT, Fibrinojen, Diurnal Varyasyon

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to examine the changes of activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and plasma fibrinogen during the day, which are the most used coagulation tests in daily routine.

Material and Methods: Blood was drawn from the volunteers included in the study at 9.00, 12.00, 15.00, 18.00, and 24.00 hours. For the analysis of PT, APTT, and fibrinogen parameters, an optical method was used with original kits on ACL Top 500 device (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA). Samples taken at 09:00 were considered basal. Diurnal variation was investigated by comparing the APTT, PT, and fibrinogen results obtained at different times of the day with the basal results obtained at 09:00, statistically and clinically.

Results: A total of 15 (10 men, 5 women) healthy volunteers aged between 18-50 years were included in our study. In our study, no clinically or statistically significant difference was found in PT values compared to the basal level ($p < 0.0125$). When compared with the baseline value, both APTT and fibrinogen were the highest at 09.00, and all the results during the day were clinically significantly lower than the baseline level (APTT at 12.00 maximum -13.36%, Fibrinogen at 24.00 maximum - 9.81%). When compared with the basal value, APTT, and fibrinogen levels were found to be statistically significantly lower at some hours compared to baseline ($p < 0.0125$).

Conclusion: PT did not change during the day. Differences in APTT and fibrinogen values were detected during the day, and it is recommended to consider sampling times in clinical evaluation.

Keywords: APTT, PT, Fibrinogen, Diurnal Variation

GİRİŞ

Günlük rutinde en çok kullanılan koagülasyon testleri aktive parsiyal tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT) ve plazma fibrinojenidir. Bu testler sıklıkla, majör veya yüksek riskli cerrahi müdahale öncesi, kanama eğilimi hikâyesi olan hastanın araştırılmasında, antihemorajik tedavi alan hastanın takibinde ve hemostatik abnormalite saptanmış olan hastanın tanısında kullanılır (1). PT ekstresek koagülasyon yolağının değerlendirilmesinde kullanılırken, APTT intrinsek yolak için kullanılır. K vitamini antagonistlerinin antikoagulan etkisi PT/INR, unfraksiyone heparinin (UFH) etkisi ise APTT ile ölçülür. Fibrinojen pıhtılaşma sürecinde

fibrine dönüşen önemli bir koagülasyon proteindir ve kanama ve pıhtılaşma bozuklukları tanısında kullanılır (2).

Birçok biyokimyasal parametrenin sirkadien (diurnal-gün içi değişim), sirkaseptan (haftalık) ve sirkannual (yıllık) değişimleri olduğu bilinmektedir. Klinik olarak önemli döngüsel ritimleri bulunmayan birçok analit için bu önemli bir sorun değilken, bu ritimleri bilmek birçok analit için hayati önem taşıyabilir (3). Gün içerisinde bazı analitlerin salınımı, metabolizması ya da dolaşıma çıkmasındaki değişiklikleri tanımlayan diurnal varyasyonun muhtemel etkisi, klinik uygulamada nadiren dikkate alınmaktadır. Günün herhangi bir saatinde alınan numune sonucu değerlendirildi-

rilirken 24 saatlik bu etki göz ardı edilmekte ve laboratuvar testleri için gün boyunca aynı referans aralığı kullanılmaktadır (4,5).

Sirkadien değişimlerin koagulasyon ve fibrinolizis ile ilgili parametrelerde özellikle sabahları artış gösteren myokard infarktüs, inme gibi tromboembolik ve hemorajik olaylarda rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu durumun klinik yönetimde önemli olabileceği vurgulanmıştır (6-8). Bütün bu bilgiler ışığında kanama diyatezi tanı ve tedavi takibinde kullanılan bu üç koagulasyon testinin gün içindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 19.01.2017 tarih 7 sayılı etik kurul onayı ile yaşları 18-50 yaş arasında olan toplam 15 (10 erkek, 5 kadın) sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcılardan gebeliği, kronik hastalığı, oral kontraseptif, son 14 gün boyunca antibiyotik ve aspirin kullanımı olanlar dışlanarak seçildi. Tüm katılımcıların vücut kitle indeksi ortalaması 24.9 ± 2.8 idi. Aynı zamanda çalışma öncesi 14 gün boyunca aşırı alkol tüketimi ile aşırı egzersizden kaçınmaları ve düzenli uyku uyumaları istendi. Gönüllülerden 9.00, 12.00, 15.00, 18.00 ve 24.00 saatlerinde kan alındı. Yemek yemenin etkisini minimize etmek için saat 09.00, 12.00 ve 18.00 deki kanlar yemekten önce alındı ve tüm gönüllülere aynı standart gıda alımı sağlandı. 0.105 mol/L trisodyum sitrat tamponu içeren 4.5 mL'lik tüplere (Vacutainer, Becton Dickinson, and Company, Plymouth, UK) alınan kanlar 15 dakika 1500 g' de santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri hemen çalışıldı. Hemolizli, lipemik ve ikterik örnekler çalışmaya dahil edilmedi. PT, APTT ve fibrinojen parametrelerinin analizi için ACL Top 500 cihazında (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA) orjinal kitleriyle optik yöntem kullanıldı.

Saat 09.00'da alınan örnekler bazal olarak kabul edildi. Günün değişik saatlerinde elde

edilen plazmalardan APTT, PT ve fibrinojen sonucu, istatistiksel ve klinik olarak saat 09.00'da elde edilen bazal sonuçlarla karşılaştırılarak diurnal varyasyon araştırıldı.

Örneklem büyüklüğü ve gücü, G Power Sample Size Calculator (G Power Numune Büyüklüğü Hesaplayıcı) programı ile fibrinojen düzeyinin sirkadiyen ritmi ile ilgili bir makale referans alınarak 0.986'lık bir etki büyüklüğü hesaplandı. %80'lik bir istatistiksel güç ve %5'lik bir alfa hatası temelinde en az 11 deneğin alınması uygun görüldü (9). İstatistiksel analizler Statistical package for Windows, Version 22.0, SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) programında yapıldı. Verilerin dağılımı Shapiro Wilk test ile analiz edildi. Fibrinojen verileri normal dağılım gösterdiği için saatlere göre paired-T testi ile; PT ve APTT verileri normal dağılım göstermediği için Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Dört farklı zamanda alınan örnekler bazal düzeyle karşılaştırıldığı için Bonferroni düzeltilmesi yapılarak $p < 0.0125$ değeri ($0.05/4 = 0.0125$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca gün içinde alınan kanlar bazal değer ile karşılaştırılarak $[(\text{Bazal değer} - \text{Günün diğer saatlerindeki değer}) / \text{Bazal değer}] \times 100$ formülü ile %değişim değeri hesaplandı. Hesaplanan %değişim değeri, kabul edilebilir bias ($Bias_d$) değerinden büyük ise klinik olarak anlamlı kabul edildi (10).

BULGULAR

Çalışmamızda PT' nin gün içindeki değerleri bazal düzeye göre klinik ve istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 1) (Grafik1). APTT ve fibrinojen düzeyleri bazı saatlerde bazale göre istatistiksel olarak farklıydı. APTT, saat 09.00'da en yüksek ve saat 12.00' de en düşük değere (-%13.36) sahip iken gün içindeki tüm sonuçları bazal düzeyden klinik olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo2) (Grafik1). Fibrinojen saat 09.00'da en yüksek ve saat 24.00' de en düşük değere (-%9.81) sahip olup gün içindeki tüm sonuçlar APTT' de olduğu gibi bazale göre klinik olarak anlamlı düşüktü (Tablo3) (Grafik1).

Tablo 1. PT'nin bazal değere göre % değişim tablosu**Table 1.** Table of % change of PT according to basal value

PT (sn)	Ortanca (%25-%75 yüzdellik)	Ortalama±Standart Sapma	%Değişim	%Bias _d	p
09.00	11.1 (10.8-11.8)	11.4±1.0	-	-	-
12.00	11.4 (11.1-12.0)	11.5±0.5	0.87	2.0	0.115
15.00	11.3 (11.0-11.8)	11.5±0.7	0.87	2.0	0.111
18.00	11.3 (11.0-11.9)	11.4±0.6	0	2.0	0.494
24.00	11.5 (10.8-12.2)	11.6±1.0	1.75	2.0	0.531

%Bias_d; kabul edilebilir bias

%Bias_d'in üzerindeki %Değişim değerleri koyu renk yazılmıştır.
İstatistiksel olarak anlamlı olanlar italik yazılmıştır (p<0.0125).

Tablo 2. APTT'nin bazal değere göre % değişim tablosu**Table 2.** Table of % change of APTT from baseline

APTT(sn)	Ortanca (%25-%75 yüzdellik)	Ortalama±Standart Sapma	%Değişim	%Bias _d	p
09.00	31.1 (29.1-32.9)	30.3±3.2	-	-	-
12.00	25.8(23.6-28.5)	26.3±3.2	-13.36	2.3	0.004
15.00	29.0 (26.9-32.4)	29.0±3.8	-4.49	2.3	0.147
18.00	29.8 (26.9-32.5)	29.1±4.2	-4.19	2.3	0.307
24.00	29.6 (25.6-33.1)	28.9±4.2	-4.69	2.3	0.258

%Bias_d; Kabul edilebilir %Bias

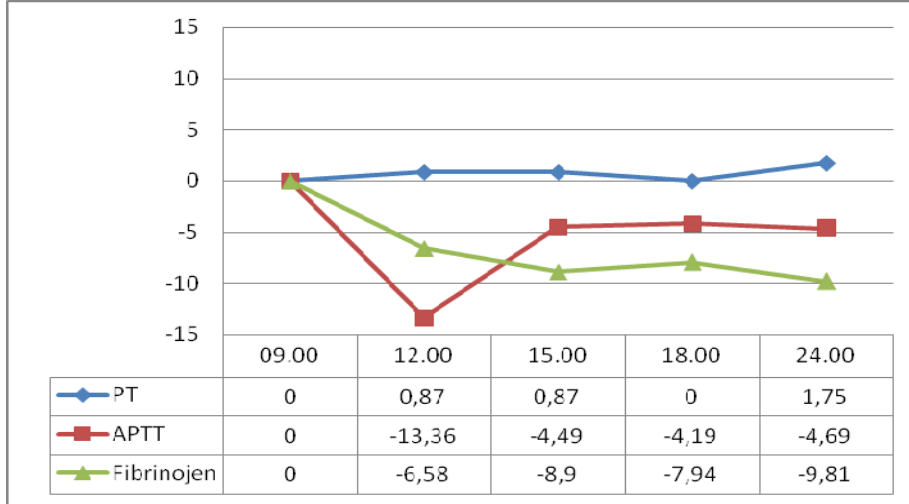
%Bias_d'in üzerindeki %Değişim değerleri koyu renk yazılmıştır.
İstatistiksel olarak anlamlı olanlar italik yazılmıştır (p<0.0125).

Tablo 3. Fibrinojenin bazal değere göre % değişim tablosu**Table 3.** Table of % change of fibrinogen according to basal value

Fibrinojen (mg/dL)	Ortanca (%25-%75 yüzdellik)	Ortalama±Standart Sapma	%Değişim	%Bias _d	p
09.00	295 (259-382)	322±81	-	-	-
12.00	289 (256-366)	300±60	-6.58	4.8	0.043
15.00	292 (259-318)	293±64	-8.90	4.8	0.002
18.00	299 (246-366)	296±78	-7.94	4.8	0.193
24.00	276 (249-322)	290±68	-9.81	4.8	0.005

%Bias_d; kabul edilebilir bias

%Bias_d'in üzerindeki %Değişim değerleri koyu renk yazılmıştır.
İstatistiksel olarak anlamlı olanlar italik yazılmıştır (p<0.0125).



Grafik 1. APTT, PT ve fibrinojen testlerinin gün içinde bazale göre %değişim değerleri
Figure 1. % change values of APTT, PT and fibrinogen tests compared to baseline during the day

TARTIŞMA

Koagülasyon parametrelerin diurnal varyasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar özellikle PT ve APTT için sınırlı sayıdadır. PT için yapılan çalışmalar incelendiğinde; birbirinden farklı sonuçlar olduğu görülmüştür. Günde 4 saat ara ile alınan kanlarda PT'nin sabah saat 08.00'de en düşük değerlere sahip iken yükselerek öğleden sonra saat 16.00 gibi 1.0 saniye kadar bir fark ile pik yaptığını bulmuşlardır, sonra azalarak gece boyunca sabahki değerlere yakın bir seyir izlediğini tespit etmişlerdir (11). Sağlıklı kişilerde 6 saat arayla alınan kanlarda ortalama PT değerinin 0.6 saniyelik fark ile öğlen 14.00 de en yüksek, gece 02.00 de ise en düşük olduğu saptanmıştır (12).

Sağlıklı gönüllü ile düzenli warfarin tedavisi kullanan hastaların iki saatte bir kanları alınarak PT/INR takibi yapılmıştır. Warfarin kullanan grupta PT'nin ortalama 1.8 saniyelik fark ile sabah yüksek, akşam ise düşük olduğu saptanırken, sağlıklı gönüllülerde diurnal varyasyon saptanmamıştır (13). Yine warfarin tedavisi alan hastalarla yapılan başka bir çalışmada her hastadan gün boyunca dört kez kan alınmıştır. PT/INR sonuçlarının gün içi anlamlı değişkenlik göstermediği, rastgele ölçüm yapılabileceği saptanmıştır (14). Sağlıklı kişilerde yaptığımız

çalışmada PT değerlerinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir diurnal değişim görülmemiştir.

APTT ile ilgili yapılan bir çalışmada 4 saat ara ile alınan kanlarda gece saat 20.00 civarı değerlerin pik yaptığını daha sonra azalarak sabah saat 08.00'de yaklaşık 5 sn'lik bir düşüş ile en düşük değerlerine ulaştığını tespit etmişlerdir (11). Unfraksiyone heparin infüzyonu tedavisi uygulanarak diurnal varyasyona bakılan bir çalışmada ise APTT için nokturnal pik bulmuşlardır. Sabah 08.00 de en düşük, yaklaşık %50 lik bir fark ile gece yarısı saat 04.00 civarı en yüksek saptanmıştır (5). Bu çalışmaların tersine başka bir çalışmada en uzun APTT sabah 08.00'de saptanırken, en kısa değerlerin öğleden sonra 14.00'de olduğu saptanmıştır. Ancak bu 1.6 saniyelik sirkadiyen değişimin sağlıklı bireyler için rutin tanıda bir sorun teşkil etmeyeceği düşünülmüştür (12). Sağlıklı gönüllü ile yaptığımız çalışmamızda ise benzer şekilde APTT'nin sabah 09.00'da pik değerlerinde olduğu, saat 12.00'de en düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir.

Özellikle plazma fibrinojen değerinin kardiyovasküler olay ve inme gibi hastalıkların potansiyel riskinin değerlendirilmesinde anlamlı bir parametre olabileceğini düşündüren birçok çalışma mevcuttur (15). Haus ve

ark.'nın yaptığı çalışmada plazma fibrinojen değerlerinin sabah saat 08.00' de en yüksek değerlerde olduğu, gece saat 24.00 gibi yaklaşık 50 mg/dL fark ile en düşük değerine ulaştığı ve bunun klinik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (10). Sağlıklı katılımcılar ile yapılan çalışmalarda 3 saat aralıklarla alınan numunelerde plazma fibrinojen değerlerinin yine sabah saat 08.00-10.00 civarı anlamlı pik yaptığı gösterilmiştir (4,12,15) ve gece en düşük seviyeye ulaştığı bulunmuştur (12,15). Yine başka bir çalışmada da sağlıklı bireylerde plazma fibrinojen değerlerinin öğlene doğru anlamlı pik yaptığı gösterilmiştir (16). Geniş katılımcı ile yapılan bir başka çalışmada sabah saat 09.00 da başlanan kan alımı birer saat aralıklar ile saat 22.00 de sonlandırılmıştır. Fibrinojen düzeyleri gün ortasında pik yapmış ve yavaş yavaş gün boyunca azalmıştır ve bu saatler arasındaki diurnal varyasyonu %3 bulunmuştur (17). Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda fibrinojen düzeyinin saat 09.00'da en yüksek ve 24.00'de en düşük değerlere sahip olduğunu tespit ettik. Bütün bu çalışmaların aksine fibrinojenin diurnal varyasyona sahip olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır (18, 19, 20, 21).

Haus ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sabah saatlerinde PT, APTT değerlerini düşük bulurken, fibrinojen ve trombosit değerlerini

yüksek bularak sirkadien ritmin sabah hiperkoagulabilitesi ile uyumlu olduğunu saptamışlardır (11). Yapılan hayvan çalışmalarında faktör II, VII ve X'nun sabah pik yaptığı bunun ratlarda sabah hiperkoagulabilitesi ile nokturnal hipokoagulabilite olarak yansıdığı gösterilmiştir (22). Bununla birlikte çalışmamızda faktörler, antikoagülan ve fibrinolitik parametreler değerlendirilmemiştir ve bu parametrelerin hemostaz üzerine etkileri net değildir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir diğeri gece saat 24.00'den sabah saat 09.00'a kadar 9 saatlik izlemin yapılamamış olmasıdır.

Çalışmalar arasındaki farklılıkların analitik yöntem ve birey farklılıklarından ve yeni nesil cihazların 90'lı yıllardaki cihazlara göre analitik duyarlılığının daha iyi olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Hemostatik parametrelerin sirkadiyen ritmini değerlendirmeyi amaçlayan cihaz farklılıklarını da içine alan çok merkezli daha yüksek sayıda katılımcı ile yapılacak ileri araştırmalar bu konuya ışık tutabilir.

Sonuç olarak; PT gün içinde değişiklik göstermezken APTT ve fibrinojen değerlerinde varyasyon tespit edilmiş olup, klinik değerlendirmede numune alım saatlerinin dikkate alınması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Capoor MN, Stonemetz JL, Baird JC, Ahmed FS, Awan A, Birkenmaier C, et al. Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Testing: A Comparative Effectiveness Study in a Million-Patient Sample. *PLoS One*. 2015;10:8.
2. Rimac V, Herak DC. Is it acceptable to use coagulation plasma samples stored at room temperature and 4°C for 24 hours for additional prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin, and D-dimer testing? *Int J Lab Hematol*. 2017;39(5):475-481.
3. Fraser C. Biological variation: from principles to practice. Washington (DC): AACC Press; 2001. p. 67-90.
4. Kanabrocki EL, Sothorn RB, Messmore HL, Roitman-Johnson B, McCormick JB, Dawson S, et al. Circadian interrelationships among levels of plasma fibrinogen, blood platelets, and serum interleukin-6. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999; 5(1):37-42.
5. Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(9-10):966-84.
6. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation*. 1997; 96(1):19-21.
7. Braunwald E. Morning resistance to thrombolytic therapy. *Circulation*. 1995; 91(5):1604-6.
8. Eliasson M., Evrin P-E, Lundblad D, Asplund K, Rånby M. Influence of gender, age and sampling time on plasma fibrinolytic variables and fibrinogen. *Fibrinolysis*. 1993; 7(5):316-323.
9. Feuring M, Wehling M, Ruf A, Schultz A. Circadian variation of platelet function measured with the PFA-100. *Platelets* 2009; 20(7): 466-470.

10. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons, and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500.
11. Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. Circadian Variations in Blood Coagulation Parameters, Alpha-Antitrypsin Antigen and Platelet Aggregation and Retention in Clinically Healthy Subjects. *Chronobiol Int.* 1990;7(3):203-16.
12. Budkowska M, Lebiecka A, Marcinowska Z, Woźniak J, Jastrzębska M, Dołęgowska B. The circadian rhythm of selected parameters of the hemostasis system in healthy people. *Thromb Res.* 2019; 182: 79-88.
13. Bleske BE, Welage LS, Warren EW, Brown MB, Shea MJ. Variations in prothrombin time and international normalized ratio over 24 hours in warfarin-treated patients. *Pharmacotherapy.* 1995; 15(6) :709-712.
14. Ho C-H, Lin M-W, You J-Y, Chen C-C, Yu T-J. Variations of prothrombin time and international normalized ratio in patients treated with warfarin. *Thromb Res.* 2002; 107(5): 277–280.
15. Bremner WF, Sothorn RB, Kanabrocki EL, Ryan M, McCormick JB, Dawson S, et al. Relation between circadian patterns in levels of circulating lipoprotein(a), fibrinogen, platelets, and related lipid variables in men. *Am Heart J.* 2000; 139(1):164-73.
16. Pasqualetti P, Casale R. Circadian rhythms of fibrinogen and antithrombin III in liver cirrhosis. *Riv Eur Sci Med Farmacol.* 1995;17(4):125-9.
17. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GDO, Strachan DP. Diurnal, Seasonal, and Blood-Processing Patterns in Levels of Circulating Fibrinogen, Fibrin D-Dimer, C-Reactive Protein, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor in a 45-Year-Old Population. *Circulation.* 2007; 115(8):996-1003.
18. Siahkouhian M, Khodadadi D, Bolboli L. Diurnal variation of hemostatic response to exercise in young sedentary males. *Biol Sport.* 2013;30(2):125-130.
19. Akiyama Y, Kazama M, Tahara C, Shimazu C, Otake J, Kamei K, et al. Reference values of hemostasis-related factors of healthy Japanese adults. I: Circadian fluctuation. *Thromb Res.* 1990; 60(4):281-9.
20. Kimura T, Inamizu T, Sekikawa K, Kakehashi M, Onari K. Determinants of the daily rhythm of blood fluidity. *J Circadian Rhythms.* 2009; 26(7):7.
21. Ohkura N, Oishi K, Sakata T, Kadota K, Kasamatsu M, Fukushima N, et al. Circadian variations in coagulation and fibrinolytic factors among four different strains of mice. *Chronobiol Int.* 2007;24(4):651-69.
22. Soulban G, Labrecque G. Circadian rhythms of blood clotting time and coagulation factors II, VII, IX and X in rats. *LifeSci.* 1989; 45(25):2485–2489.