

## Zaburzenia hemostazy w wieku podeszłym

### *Hemostatic disorders in the elderly*

Sylwia Ziółkowska<sup>1,2</sup>, Wojciech Ziółkowski, Katarzyna Mądra-Gackowska<sup>2</sup>,  
Ewa Żekanowska<sup>1</sup>, Kornelia Kędzióra-Kornatowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Patofizjologii, Zakład Zaburzeń Hemostazy w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszczy

### Streszczenie

Skuteczna hemostaza jest zależna od odpowiedniego funkcjonowania płytek krwi, prawidłowej aktywności osoczowych czynników krzepnięcia, białek fibrynolizy oraz właściwej odpowiedzi układu naczyniowego. W okresie fizjologicznego starzenia się dochodzi do wielu zmian w układzie hemostazy, powodujących rozwój stanu nadkrzepliwości, co w konsekwencji zwiększa częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów w wieku podeszłym. *Geriatrics 2018; 12: 104-109.*

*Słowa kluczowe: hemostaza u starszych, zaburzenia krzepnięcia, nadkrzepliwość*

### Abstract

Effective hemostasis depends on an adequate number of functional platelets, an adequate concentration and activity of plasma coagulation and fibrinolytic proteins and a normally responsive blood vasculature. Ageing is associated with increased plasma levels of many proteins of blood coagulation together with fibrinolysis impairment. The increasing hypercoagulability observed with aging may account for the higher incidence of thrombotic cardiovascular disorders in the elderly. *Geriatrics 2018; 12: 104-109.*

*Keywords: hemostasis in the elderly, blood coagulation disorders, hypercoagulability*

### Wprowadzenie

Epizody zakrzepowo-zatorowe stanowią istotny problem w populacji osób po sześćdziesiątym roku życia. Szacuje się, że wskaźnik zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową wzrasta wyraźnie od wartości poniżej 1 na 100 000 na rok u dzieci, przez 30 na 100 000 na rok u ludzi młodych, do ponad 500 na 100 000 na rok po 70. roku życia [1].

Prawidłowo prowadzona profilaktyka przeciwzakrzepowa ma istotne znaczenie w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym oraz zapobieganiu przedwczesnym zgonom w populacji osób starszych. Jednocześnie, wdrożenie terapii antykoagulacyjnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień, zwłaszcza w populacji osób ze zdiagnozowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych, osób samotnie mieszkających oraz leczonych z powodu wielu schorzeń współtowarzyszących [2]. Odpowiedź na pytanie, jak wiek wpływa na proces hemostazy

wyduje się istotne zarówno na poziomie biochemicznym, jak i z punktu widzenia klinicysty.

Autorzy niniejszej pracy przedstawiają odmienności występujące w procesie hemostazy w starzejącym się organizmie, które niosą za sobą istotne implikacje kliniczne.

### Hemostaza

Układ krzepnięcia składa się z hemostazy pierwotnej, procesu hemostazy wtórnej- osoczowej (produkcji trombiny) oraz fibrynolizy. Hemostaza pierwotna jest utrzymywana poprzez adhezję i agregację płytek krwi w miejscu przerwania ciągłości naczynia krwionośnego, które następnie formują czop płytkowy stabilizowany włóknami trombiny.

Proces krzepnięcia zachodzi dzięki szeregowi czynników krzepnięcia, z których większość jest syntetyzowana w wątrobie. Momentem inicjującym krzepnięcie jest ekspozycja czynnika tkankowego (TF – *tissue factor*) na powierzchni monocytów lub fibrobla-

stów. Czynniki tkankowy w kompleksie z czynnikiem VII aktywuje czynnik X – moment ten nazywany jest fazą inicjacji. Aktywny czynnik X w kompleksie z czynnikiem V i jonami wapnia aktywuje protrombinę do trombiny – powstają niewielkie ilości trombiny, za mało do utworzenia stabilnej fibryny, ale wystarczające do rozdzielenia kompleksu czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda, aktywacji płytek, aktywacji kolejnej porcji czynnika V oraz utworzenia aktywnego czynnika XI. Większa ilość trombiny powodująca przejście fibrynogenu w fibrynę powstaje w fazie wzmocnienia – uruchamianej w wyniku aktywacji czynnika IX przez kompleks cz. VII/TF. Czynniki IXa na powierzchni aktywowanych płytek tworzy kompleks (tzw. tenazę) z fosfolipidami błony płytkowej, cz. VIIa i cz. X. W kompleksie tym aktywowany jest czynnik X do Xa. Czynniki Xa z kolei tworzy kolejny kompleks (tzw. protrombinazę) z cz. Va i protrombiną, w którym powstaje trombina. Poza konwersją fibrynogenu w fibrynę, trombina aktywuje cz. XIII-stabilizujący skrzep, dzięki któremu rozpuszczalna fibryna przyjmuje postać fibryny stabilizowanej. Powstała fibryna wzmacnia hemostatyczny czop płytkowy i powstaje skrzepinalny produkt hemostazy pierwotnej i wtórnej.

Układ krzepnięcia wraz z wiekiem człowieka dąży w kierunku nadkrzepliwości. Odnotowuje się wzrost stężenia fibrynogenu oraz czynników krzepnięcia, jak czynnik VII, VIII, czynnik von Willebranda, czynnik IX, wielkocząsteczkowego kininogenu (HMWK- high-molecular-weight kininogen, czynnika Fitzgeralda) i prekalikreiny (czynnik Fletchera) wraz z procesem starzenia organizmu.

U osób w siódmej dekadzie życia stężenie czynnika VIII osiąga średnią wartość 200 IU/dl [3]. Czynniki VIII pełni także istotną rolę w procesach ostrej fazy zapalnej. Wzrost stężenia czynnika VIII powyżej 150 IU/dl wiąże się z pięciokrotnie wyższym ryzykiem zakrzepicy żyłnej [4].

Istotny wzrost wraz z wiekiem pacjenta odnotowuje się także dla czynnika VII- od wartości średniej 95 IU/dl u osób w 20. roku życia do ponad 110 IU/dl u osób powyżej 50 roku życia [5]. Czynniki ten nie jest bezpośredni związany z ostrą fazą zapalną, ale został zidentyfikowany jako niezależny czynnik ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu Northwick Park Heart Study [6]. Dane te jednak nie uzyskały potwierdzenia u pacjentów w wieku podeszłym w innym badaniu - Cardiovascular Heart Study [7]. Osoczowe stężenie czynnika VII jest również

ściśle związane ze stanem odżywienia, szczególnie ze spożyciem tłuszczów [8].

Porównując badaną populację pacjentów pomiędzy 53 a 64 rokiem życia odnotowano szczególnie wzrost poziomu fibrynogenu (300 mg/dl) w stosunku do badanych pacjentów w 20 roku życia (250 mg/dl) [9]. Za fizjologiczny uznaje się wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu krwi o 10 mg/dl, przypadający na dekadę życia człowieka. Zależność pomiędzy poziomem fibrynogenu w osoczu a zwiększoną aktywnością prozakrzepową nie jest jednoznaczna. Fibrynogen pełni również istotną rolę, jako białko ostrej fazy zapalnej, a także narasta w odpowiedzi na wzrost poziomu interleukiny-6, której poziom również ściśle koreluje ze starzeniem organizmu.

Współistnienie nasilenia reakcji prozapalnych wraz ze starzeniem się organizmu jest dobrze udokumentowanym zjawiskiem. Na modelu eksperymentalnym myszy opisano nasilenie reakcji zapalnej u starzejących się zwierząt. Wraz z wiekiem przybywa komórek starych, które charakteryzują się specyficznym fenotypem sekrecyjnym, SASP (ang. Senescence Associated Secretory Phenotype), czyli wydzielają cytokiny, które są rozpoznawane przez komórki żerne układu odpornościowego. Charakterystyczne dla organizmów podlegających procesom starzenia są zmiany w profilu wydzielniczym, gdzie można zaobserwować znaczące nasilenie sekrecji cytokin prozapalnych – przede wszystkim interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 8 (IL-8) oraz czynników wzrostu, m.in. czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor – TNF- $\alpha$ ) [10].

Podobne zmiany obserwuje się u ludzi – stężenie interleukiny 6 jest 2-3-krotnie wyższe u osób starszych w stosunku do zdrowych młodych osób [11]. Stężenie TNF- $\alpha$  narasta w siódmej-ósmej dekadzie życia u osób zdrowych [12].

O ile przejściowe wystąpienie ostrego stanu zapalnego, na skutek kontaktu z patogenami, podczas gojenia ran lub szeroko pojętego stresu, jest dobroczynne, o tyle długotrwały stan zapalny jest niekorzystny dla organizmu.

IL-6 jest charakterystyczną cytokiną o działaniu wielokierunkowym i stanowi główny czynnik regulujący mechanizmy obronne. Pełni ważną rolę w regulacji odpowiedzi przeciw patogenom, a także stanowi element odporności nieswoistej, kiedy dochodzi do uszkodzenia tkanek. Wytwarzana jest głównie przez monocyty i makrofagi, co wiąże się z występowaniem

jej dużego stężenia u osób starszych, u których komórki częściej różnicują się według linii mieloidalnej. IL-6 wpływa na hepatocyty wydzielające pod jej wpływem – białko C-reaktywne (CRP) – molekularny znacznik toczącego się procesu zapalnego. CRP jest ważnym czynnikiem ryzyka w zawale serca i cukrzycy typu 2, a także licznych innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz schorzeń metabolicznych wskazującym na zapalne pochodzenie obu tych chorób wiążących się ze starzeniem [13].

Nadprodukcję cytokiny IL-6 wiąże się także z odkładaniem się  $\beta$ -amyloidu w naczyniach mózgowych – toksycznej substancji powstającej w wyniku mutacji genu SORL1, który koduje białka biorące udział w pozbywaniu się swoistych cząsteczek, zanim przekształcą się one w  $\beta$ -amyloid [14]. Fakt ten uprawdopodobnia udział reakcji zapalnych w chorobach neurodegeneracyjnych.

TNF- $\alpha$  działa na układ odpornościowy w sposób bezpośredni, a także pośredni przez stymulację uwalniania innych cytokin, np. IL-1, IL-6 oraz interferonów – INF- $\gamma$ , INF- $\beta$ . Współdziałając z innymi cytokinami, głównie IL-6 i IL-2, może stymulować proliferację i różnicowanie limfocytów B i T, wzmacnia cytotoxyczność monocytów i makrofagów, a także mobilizuje neutrofile, zwiększając ich zdolność do fagocytozy, jednocześnie pobudzając ich uwalnianie do szpiku). TNF- $\alpha$ , interleukina-1 (IL-1), czy też dopełniacz, szczególnie jego składnik C5a aktywują monocyty i komórki nabłonka naczyń do wytwarzania czynnika tkankowego TF i aktywacji cz. VIIa.

Przewlekłe występujące podwyższone stężenie TNF- $\alpha$  powoduje kacheksję organizmu. Długotrwałe wydzielanie niewielkich ilości TNF- $\alpha$  wywołuje obniżenie masy ciała (spowodowane przede wszystkim niechęcią do jedzenia oraz rozpadem białek oraz lipidów), hepato- i splenomegalię, a także zmiany zapalne w ścianie wewnętrznej tętnic prowadzące przede wszystkim do zmian miażdżycopodobnych [15].

Aktywność prozapalną opisuje się również u zdrowych osób w podeszłym wieku, ale duże stężenie cytokin prozapalnych w surowicy sprzyja występowaniu chorób, które prowadzą do trwałej niepełnosprawności, a ostatecznie do zgonu, stąd silna korelacja pomiędzy aktywnością stanu zapalnego a zespołem słabości, będącym przejawem niepomysłnego starzenia się organizmu [16].

## Inhibitory krzepnięcia

Do głównych fizjologicznych inhibitorów procesu krzepnięcia, produkowanych w wątrobie oraz krążących w surowicy krwi zalicza się inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (Tissue Factor Pathway Inhibitor – TFPI), antytrombinę, układ białka C oraz kofaktor heparyny II.

TFPI odwracalnie inaktywuje czynnik X, a powstały kompleks Xa-TFPI ma również zdolność inhibicji kompleksu czynnik VIIa – czynnik tkankowy TF. Nasilenie procesów krzepnięcia krwi wraz z wiekiem, nie jest bezpośrednio powiązane z obniżeniem stężenia inhibitora zależnego od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia. Zmiany te powiązane są z płcią – odnotowuje się wzrost TFPI w surowicy u kobiet oraz brak znaczącej relacji pomiędzy stężeniem TFPI a wiekiem u mężczyzn [17].

Antytrombina inaktywuje takie czynniki krzepnięcia krwi, jak czynnik II (trombinę), czynnik VII, IX, X, XI oraz XII. Nie stwierdzono narastania stężenia antytrombiny u starzejących się mężczyzn. W niektórych badaniach odnotowano nieznaczny spadek jej stężenia po 45 roku życia badanych. U kobiet zaś w okresie menopauzy obserwuje się znaczący wzrost poziomu antytrombiny [18].

Kofaktor heparyny jest również odpowiedzialny za inhibicję trombiny. Odnotowano zmniejszenie jego stężenia wraz z wiekiem, a zmiany te występowały bez względu na płeć badanych [19].

Białko C jest produkowane w postaci nieaktywnej i ulega przekształceniu w postać aktywną – (ang. *activated protein C*, APC) pod wpływem trombomoduliny. APC wraz ze swoim kofaktorem – białkiem S są inhibitorami czynnika Va i VIIa i pośrednio wpływają na zmniejszenie produkcji trombiny. Aktywowane białko C ułatwia również uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz inaktywuje inhibitory tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1 i PAI-3). W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że APC hamuje uwalnianie TNF $\alpha$  i innych cytokin oraz hamuje migrację leukocytów w tkance płucnej. W warunkach fizjologicznych inhibitorem białka C jest białko PCI oraz  $\alpha$ 1-antytrypsyna [20].

Stężenie białka C pozostaje w normie wraz z wiekiem, podczas gdy stężenie trombomoduliny zmniejsza się [21,22].

Stężenie wolnego białka S wzrasta z wiekiem – u zdrowych ochotników poziom ten wzrasta z 86 % u pacjentów poniżej 40. roku życia do 99% u pacjentów starszych (po 40. roku życia) [23].

Sugeruje się jednak, że zwiększona aktywność układu krzepnięcia i zwiększona śmiertelność osób starszych w czasie endotoksemii bakteryjnej ma związek ze zmniejszoną aktywacją układu białka C.

W przebiegu posocznicy dochodzi do dużo większego niż u osób młodych upośledzenia układu białka C z powodu hamującego wpływu prozapalnych cytokin na syntezę i ekspresję trombomoduliny, EPCR oraz białek C i S [24].

Oporność układu hemostatycznego na aktywowane białko C jest główną przyczyną wrodzonej trombofilii w populacji europejskiej. Większość pacjentów jest nosicielami pojedynczej mutacji w genie kodującym czynnik V, tak zwanej mutacji Leiden. Pacjenci tacy mają podwyższone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, komplikacji ciążyowych i okołoporodowych, udarów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego, a także zawałów mięśnia sercowego. Bazując na zwiększonym ryzyku niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u tych pacjentów, wyciągnięto wnioski o skróceniu oczekiwanej długości życia u pacjentów będących nosicielami mutacji czynnika Leiden. Badania nad osiemdziesięciolatkami i stulatkami w Europie wykazały jednak, że chorzy będący nosicielami tej mutacji osiągnęli w wielu przypadkach normalną, spodziewaną długość życia. W trzech badaniach populacyjnych nad osobami powyżej 80. roku życia we Włoszech, Danii i Wielkiej Brytanii obecność mutacji czynnika Leiden była zbliżona do częstości jej występowania w całej populacji. Jeśli jej nosiciele umieraliby w młodszym wieku z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych, obecność mutacji w populacji osób starszych powinna być niższa [25,26].

## Fibrynoliza

Układ fibrynolityczny ma za zadanie upłynnić zakrzep utworzony w miejscu zranionej tkanki. Fibrynoliza to enzymatyczny proces degradacji fibryny i fibrynogenu. Jest ona przeciwwagą dla krzepnięcia krwi – układ krzepnięcia i fibrynolizy pozostają w stanie dynamicznej równowagi.

Plazmina powstaje poprzez aktywację krążącego w osoczu plazminogenu pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-Pa) oraz urokinazowego aktywatora plazminogenu (u-Pa). Plazmina jest głównym enzymem proteazowym systemu fibrynolitycznego działającym przez rozkładanie fibryny. Aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy (throm-

bin-activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI) jest osoczną karboksypeptydazą, która usuwa C-końcówkę lizynę oraz argininę z fibryny, co jest konieczne dla umożliwienia rozkładu fibryny przez plazminę. Końcowym produktem tej reakcji są produkty degradacji fibryny i fibrynogenu (FDPs), zwłaszcza użyteczne dla badań diagnostycznych D-dimery.

Fizjologiczna regulacja fibrynolizy zachodzi głównie na poziomie inhibitorów aktywacji plazminogenu (plasminogen activator inhibitors – PAI), szczególnie PAI1 i PAI2, które hamują fizjologiczne aktywatory plazminogenu.

Zmiany związane ze starzeniem się organizmu dotyczą również układu fibrynolitycznego. Stężenie plazminogenu wydaje się względnie stałe u pacjentów powyżej 60 roku życia, opisywano jednak zmniejszenie jego stężenia u badanych w wieku 75 lat i starszych. Dla porównania w innej pracy opisano niewielki spadek poziomu plazminogenu z wiekiem u kobiet, przy braku takiej zależności w grupie badanych mężczyzn. Obserwowano również postępujące wydłużenie lizy skrzepu euglobulin osoczkowych wraz ze wzrastającym wiekiem badanego. Poziom inhibitora aktywatora plazminowego (PAI-1) – głównego czynnika hamowania fibrynolizy również wzrasta wraz z wiekiem. PAI-1 jest białkiem ostrej fazy zapalnej, indukowanym przez liczne cytokiny i hormony oraz jak pokazano na modelach zwierzęcych może w wyniku reakcji stresowej być znaczącym czynnikiem nadkrzepliwości pacjentów w wieku podeszłym [27].

Opisywano również związane z wiekiem wzrost poziomu D-dimerów kompleksu plazmina-antyplazmina oraz TAFI (aktywowanego trombiną inhibitora fibrynolizy) [27].

Starzenie się jest powiązane z mnogością zmian w układzie hemostatycznym. Wzmocniona aktywność prokoagulacyjna i stan prozakrzepowy jest wpisana w proces starzenia poprzez zwiększenie stężenia czynników prokoagulacyjnych (czynnik V, VII, VIII i IX), tworzenia trombiny, czynnika von Willebranda oraz aktywacji płytek krwi. Starzenie się jest również powiązane ze wzrastającym poziomem produktów degradacji fibryny i fibrynogenu (FDPs), głównie D-dimerów. Wszystkie te zmiany mogą być uznawane za element fizjologicznego starzenia się lub być prowokowane przez inne nieprawidłowości, których występowanie w starzejącym się organizmie jest częste, takich jak: przewlekły stan zapalny, niski stopień odżywienia, zmniejszona aktywność fizyczna.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Sylwia Ziółkowska

Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego

Nr 1 w Bydgoszczy

ul. M. Curie Skłodowskiej 9; 85-094 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 585 72 31

✉ sylwia.plusa@gmail.com

**Piśmiennictwo**

1. Stein DP. Venous thromboembolism according to age. *Arch Intern Med.* 2004;164:2260-5.
2. Le Pogam MA, Quantin C, Reich O, et al. Geriatric Patient Safety Indicators Based on Linked Administrative Health Data to Assess Anticoagulant-Related Thromboembolic and Hemorrhagic Adverse Events in Older Inpatients: A Study Proposal. *JMIR ResProtoc.* 2017 May 11;6(5).
3. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost.* 1993 Sep 1;70(3):380-5.
4. Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8943):152-5.
5. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost.* 1985 Aug 30;54(2):475-9.
6. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, et al. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Jul;19(7):1776-83.
7. Coagulation Factor VII and the Risk of Coronary Heart Disease in Healthy Men Ralf Junker, Jürgen Heinrich, Helmut Schulte, Jürgen van de Loo and Gerd Assmann *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997;17:1539-1544, originally published August 1, 1997.
8. Mennen LI, Witteman JC, Breeijen JH, et al. The association of dietary fat and fiber with coagulation factor VII in the elderly: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutri.* 1997;65:732-6.
9. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, et al. Population-based distributions of haemostatic variables. *Br Med Bull.* 1977 Sep;33(3):283-8.
10. Walston J, Fedarko N, Yang H, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Apr;63(4):391-8.
11. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33.
12. Myśliwska J, Bryl E, Foerster J, Myśliwski A. The upregulation of TNF alpha production is not a generalised phenomenon in the elderly between their sixth and seventh decades of life. *Mech Ageing Dev.* 1999 Feb 1;107(1):1-14.
13. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:S4-S9.
14. Licastro F, Gromaldi LME, Bonafe M, et al. Interleukin 6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiol Aging.* 2003;24:921-6.
15. Gołąb J, Jakóbsiak M, Firczuk M. Cytokiny. [W:] *Immunologia.* Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Nowe wydanie. Warszawa: Wyd. Nauk. PWN; 2014. s. 157-197.
16. Ballou SP, Lozanski FB, Hodder S, et al. Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons. *Age Ageing.* 1996;25:224-30.
17. Ariëns RA, Coppola R, Potenza I, et al. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995 Jul;6(5):433-7.
18. Tait RC, Walker ID, Islam SI, et al. Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. *Br J Haematol.* 1993;84(3):476-80.
19. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Heparin cofactor II deficiency in the elderly: comparison with antithrombin III. *Thromb Res.* 1992;66(5):489-98.
20. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, et al. Protein C and procollagen III peptide levels in patients with hepatic dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):631-7.
21. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, et al. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative Aging Study. *J Clin Invest.* 1987;80(6):1527-34.

22. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, et al. Laboratory identification of familial thrombophilia: do the pitfalls exceed the benefits? A reassessment of ABO-blood group, gender, age, and other laboratory parameters on the potential influence on a diagnosis of protein C, protein S, and antithrombin deficiency and the potential high risk of a false positive diagnosis. *Lab Hematol.* 2005;11(3):174-84.
23. Cadroy Y, Daviaud P, Saivin S, et al. Distribution of 16 hemostatic laboratory variables assayed in 100 blood donors. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1990;32(4):259-64.
24. StarrME, Ueda J, Takahashi H, et al. Age-dependent vulnerability to endotoxemia is associated with reduction of anticoagulant factors activated protein C and thrombomodulin. *Blood.* 2010;115(23):4886-93.
25. Mari D, Mannucci PM, Duca F, et al. Mutant factor V (Arg506Gln) in healthy centenarians. *Lancet.*1996;347:1044.
26. Faure-Delaneuf L, Quéré I, Zouali H, et al. Human longevity and R506Q factor V gene mutation. *Thromb Haemost.* 1997;78:1160.
27. Eren M, Boe AE, Klyachko EA, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in senescence and aging. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Sep;40(6):645-51.