



Pengaruh Waktu Latihan terhadap Peningkatan Aktivitas Fibrinolisis pada Latihan Aerobik Intensitas Sedang

The Influence of Exercise Time of the Day on Fibrinolytic Activity during Moderate Intensity of Aerobic Exercise

Nawanto A. Prastowo

Department of Physiology, Atmajaya University School of Medicine, Jakarta

KEYWORDS *tissue-type plasminogen activator; diurnal variation; aerobic exercise; moderate intensity*

ABSTRACT *The incremental of tissue-type plasminogen activator (t-PA) level during aerobic exercise is affected by time of the day. Previous studies showed that high intensity of aerobic exercise in the afternoon increased t-PA level higher than exercise in the morning. The purpose of this study was to examine the influence of time of the day on t-PA level during moderate intensity of aerobic exercise. Subjects were 16 sedentary, aged 25-35 years, healthy untrained male, performed two sessions of static ergocycling at 65-70% heart rate maximal (220-age), both in the morning (06.30-08.30) and in the afternoon (15.00-17.00) at least on two days interval. Wilcoxon signed rank test showed t-PA level increased significantly after exercise in the morning (P=0.00) and in the afternoon (P=0.00), but showed no significant difference in the magnitude of t-PA incremental (Δ t-PA) between post-exercise in the morning and in the afternoon (P=0.14). It was concluded that time of the day did not affect the magnitude of the t-PA incremental in moderate intensity of aerobic exercise.*

Latihan jasmani dapat meningkatkan aktivitas fibrinolisis sehingga mengurangi risiko terjadinya trombosis (Smith, 2001; Franklin *et al.*, 2007). Salah satu petanda peningkatan aktivitas fibrinolisis akibat latihan jasmani adalah peningkatan *tissue-type plasminogen activator* (t-PA) (Van den Burg *et al.*, 2000). *Tissue-type plasminogen activator* bersifat anti-trombosis karena mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin, yang memiliki kemampuan untuk melisiskan fibrin dan mencegah pembentukan trombus (Rauramaa *et al.*, 2001). Penelitian oleh Womack *et al.*, (2001) menunjukkan latihan jasmani aerobik dengan intensitas 65% VO_{2max} (80% laju jantung maksimal-LJM) selama 30 menit dapat meningkatkan aktivitas t-PA hingga 180%.

Tissue-type plasminogen activator dihasilkan terutama oleh sel endotel pembuluh darah dan disimpan di dalam badan Weibel-Palade (Huber *et al.*, 2002). *Tissue-type plasminogen activator* berada dalam bentuk aktif (bentuk bebas), maupun dalam bentuk tidak aktif yaitu berikatan dengan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), suatu antagonis t-PA yang bersifat protrombosis, membentuk kompleks t-PA/PAI-1 (Angleton, 1989). Pelepasan PAI-1 bersifat diurnal, yaitu paling tinggi pada pagi hari dan paling rendah pada sore hari (Angleton, 1989). Pelepasan PAI-1 yang bersifat diurnal ini mempengaruhi kadar

dan aktivitas t-PA pada keadaan istirahat maupun besarnya peningkatan t-PA akibat latihan jasmani. Penelitian oleh Szymanski dan Pate (1994a) menunjukkan peningkatan aktivitas t-PA pada orang terlatih setelah latihan aerobik intensitas 80% VO_{2max} (setara dengan 93% LJM) selama 30 menit pada sore hari lebih besar daripada setelah latihan pagi hari.

Peningkatan aktivitas fibrinolisis yang bersifat diurnal bermanfaat dalam menentukan waktu latihan yang aman untuk mencegah risiko terjadinya trombosis, terutama pada orang yang tidak terlatih. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh waktu latihan pada latihan jasmani intensitas 65-70% LJM dengan durasi 15 menit, terhadap peningkatan t-PA pada orang tidak terlatih. Hipotesis penelitian ini adalah peningkatan t-PA pada orang tidak terlatih setelah latihan aerobik intensitas sedang dengan durasi pendek pada sore hari lebih besar daripada peningkatan t-PA setelah latihan pagi hari.

Correspondence:

Dr. Nawanto A. Prastowo, SpKO, Department of Physiology, Atmajaya University School of Medicine, Jl. Nurdin Raya no 9, Grogol, Jakarta Barat, Telephone: 081317477849, Email: nawanto@hotmail.com

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinik menggunakan desain *crossover*. Sebanyak 16 orang naracoba mengikuti penelitian ini. Naracoba adalah laki-laki sehat, berusia 25-35 tahun, tidak terlatih dan tidak melakukan latihan jasmani secara teratur, memiliki nilai indeks massa tubuh (IMT) kurang dari 25 kg/m², dan lingkaran pinggang kurang dari 90 cm. Naracoba tidak sedang minum obat atau jamu yang mempengaruhi pelepasan t-PA atau meningkatkan risiko perdarahan, serta tidak memiliki kebiasaan minum alkohol maupun merokok

Pemeriksaan Fisik

Tinggi badan diukur dengan menggunakan *staturemeter* hingga 0,1 cm terdekat. Berat badan diukur dalam keadaan memakai pakaian minimal dengan timbangan badan digital hingga 0.1 kg terdekat. Lingkaran pinggang diukur pada pertengahan antara iga terbawah dan spina iliaca anterior superior (SIAS) secara horisontal dengan menggunakan pita pengukur hingga 0,1 cm terdekat. Laju jantung istirahat diukur dalam posisi berbaring setelah beristirahat 5 menit, pada pagi dan sore hari. Nilai laju jantung istirahat adalah nilai rata-rata laju jantung pagi dan sore.

Latihan Jasmani

Setiap naracoba melakukan uji sepeda statis (Monark, Swedia) dengan intensitas 65-70% LJM (220-usia) selama 15 menit pada pagi dan sore hari pada hari yang berbeda. Uji sepeda yang kedua dilakukan paling cepat dua hari setelah uji sepeda pertama untuk meniadakan pengaruh peningkatan t-PA akibat uji sepeda pertama. Uji sepeda statis dilakukan di ruangan dengan pendingin pada suhu 25°C. Uji sepeda pagi dilakukan pada pukul 06.00 – 09.00 wib, sedangkan uji sepeda sore dilakukan pada pukul 14.30 – 16.30.

Kayuhan sepeda mengikuti irama metronom 100 detak/menit. Laju jantung latihan dipantau dengan menggunakan *heart rate monitor* (Polar, Finlandia). Naracoba melakukan pemanasan dan penyesuaian dengan mengayuh sepeda statis pada beban 0 kp selama 2 menit. Intensitas latihan diatur dengan mengatur beban tahanan yang terdapat pada sepeda statis. Beban tahanan awal adalah 2 kp

kemudian dinaikkan 0,5 kp setiap kali hingga tercapai laju jantung latihan yang diharapkan.

Pemeriksaan Laboratorium

Pengambilan darah dilakukan sesaat sebelum dan segera setelah uji sepeda. Sampel darah diambil dari vena antecubiti tanpa melakukan bendungan agar tidak merangsang pelepasan t-PA oleh endotel. Darah pertama sebanyak 2 ml dibuang kemudian diambil darah sebanyak 4,5 ml. Darah dimasukkan ke dalam *vacuette* yang berisi 0,5 ml natrium sitrat (pengenceran 1:10). *Vacuette* yang telah berisi sampel darah diberi label nama dan nomor naracoba, selanjutnya disimpan di dalam kotak pendingin untuk dibawa ke laboratorium.

Sampel darah yang diperoleh kemudian disentrifugasi untuk memperoleh plasma sebanyak 2 ml. Plasma ditampung ke dalam tabung eppendorf, diberi label nama dan nomor naracoba. Plasma disimpan di dalam lemari pendingin pada suhu -20°C. Pemeriksaan kadar antigen t-PA dikerjakan dengan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA; TintElize t-PA, Biopool, Umea, Swedia). Kadar antigen t-PA dinyatakan dalam ng/ml.

Analisis Statistik

Uji t-berpasangan atau uji Wilcoxon dipergunakan untuk mengetahui perbedaan antara nilai rata-rata laju jantung dan kadar antigen t-PA sebelum dan setelah latihan, dan perbedaan rata-rata peningkatan (Δ) laju jantung dan kadar antigen t-PA pagi dan sore. Tingkat kemaknaan ditentukan pada nilai $P < 0,05$. Analisis statistik dilakukan dengan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 11,5.

HASIL

Tabel 1. menunjukkan laju jantung sebelum dan setelah latihan. Laju jantung setelah latihan meningkat secara bermakna. Laju jantung pagi meningkat sebesar 70,1% ($P=0,00$), sedangkan laju jantung sore meningkat sebesar 70% ($P=0,00$). Laju jantung setelah latihan pagi lebih tinggi daripada laju jantung setelah latihan sore ($P=0,00$), tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna besarnya peningkatan laju jantung (Δ laju jantung) setelah latihan pagi dan sore ($P=0,14$).

Tabel 1. Perubahan laju jantung setelah latihan dan nilai P

Waktu latihan	Laju jantung rata-rata (ng/ml)			
	Sebelum latihan	Setelah latihan	Δ Laju jantung	Nilai P
Pagi	78,5	133,8	55,4	0,00*
Sore	77,1	131,7	54,6	0,00*
Nilai P		0,00*	0,14	

*Bermakna

Tabel 2. menunjukkan kadar antigen t-PA sebelum dan setelah latihan. Terdapat peningkatan bermakna kadar antigen t-PA setelah latihan. Kadar t-PA setelah latihan pagi meningkat 49% ($P=0,01$) sedangkan kadar t-PA setelah latihan sore meningkat

36% ($P=0,00$). Tidak terdapat perbedaan peningkatan kadar t-PA setelah latihan pagi dan sore ($P=0,48$) maupun besarnya peningkatan kadar antigen t-PA setelah latihan (Δ t-PA) pagi dan sore ($P=0,74$)

Tabel 2. Perubahan kadar t-PA setelah latihan dan nilai P

Waktu latihan	Kadar t-PA rata-rata (ng/ml)			
	Sebelum latihan	Setelah latihan	Δ kadar t-PA	nilai P
Pagi	2,63	3,9	1,27	0,01*
Sore	2,75	3,95	1,2	0,00*
Nilai P		0,48	0,74	

*Bermakna

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh waktu latihan terhadap peningkatan aktivitas fibrinolisis pada latihan aerobik intensitas sedang dan durasi pendek pada kelompok orang tidak terlatih. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hipotesis pada penelitian ini tidak terbukti. Meskipun kadar t-PA meningkat setelah latihan aerobik intensitas sedang dengan durasi 15 menit yang dilakukan pada pagi dan sore hari, namun tidak terdapat perbedaan besarnya peningkatan kadar antigen t-PA antara latihan pagi dan sore.

Kendala teknis menyebabkan penelitian ini hanya dapat melakukan pengukuran kadar t-PA. Peningkatan kadar t-PA dapat disebabkan oleh peningkatan pelepasan t-PA maupun PAI-1. Namun demikian, peningkatan t-PA pada penelitian ini barangkali lebih disebabkan oleh peningkatan t-PA. Pertama, karakteristik naracoba pada penelitian ini tidak mempunyai kecenderungan memiliki kadar PAI-1 tinggi. Kadar dan aktivitas PAI-1 tinggi biasanya dijumpai pada orang yang merokok (Yarnell *et al.*, 2000), minum alkohol (El-Sayed & Nieuwenhuizen, 2000; Yarnell *et al.*, 2000), obesitas (Barbeau *et al.*, 2002; Morris *et al.*, 2003; Yarnell *et al.*, 2000), penderita infark miokard akut (IMA) (Lee &

Gregory., 2003), hipertensi (Ridderstråle *et al.*, 2006), usia tua (Van den Burg *et al.*, 2000; De Souza *et al.*, 1998), dan kadar kolesterol tinggi (Yarnell *et al.*, 2000). Naracoba pada penelitian ini berusia dewasa muda (25-35 tahun), sehat, tidak merokok maupun minum alkohol, memiliki nilai IMT kurang dari 25 kg/m², dan memiliki tekanan darah normal.

Kedua, kadar PAI-1 setelah latihan jasmani biasanya justru menurun, sebaliknya kadar t-PA justru meningkat pada intensitas latihan sedang atau rendah (DeSouza *et al.*, 1997). Penelitian oleh Szymanski & Pate (1994b) pada orang terlatih menunjukkan intensitas latihan 50% VO_{2max} dapat meningkatkan kadar t-PA tanpa disertai peningkatan PAI-1. Intensitas latihan 50% VO_{2max} setara dengan intensitas latihan pada penelitian ini yaitu 65-70% LJM (American College of Sport Medicine, 2006). Dengan demikian intensitas latihan pada penelitian ini sudah dapat meningkatkan t-PA dan barangkali tidak atau sedikit meningkatkan PAI-1. Naracoba pada penelitian ini juga tidak sedang minum obat, makan makanan, serta tidak melakukan aktivitas fisik yang dapat mencetuskan pelepasan kadar t-PA istirahat maupun setelah latihan sehingga peningkatan t-PA pada penelitian ini hanya disebabkan oleh uji sepeda.

Meskipun peningkatan kadar t-PA tidak selalu menggambarkan peningkatan aktivitas t-PA, peningkatan kadar t-PA akibat latihan jasmani biasanya selalu disertai juga dengan peningkatan aktivitas t-PA (Ridker *et al.*, 2004). Penelitian oleh Van den Burg *et al* (2000) juga menemukan adanya perubahan aktivitas t-PA yang sesuai dengan perubahan kadar t-PA sebelum, selama, dan setelah latihan aerobik serta membuktikan adanya korelasi positif antara kadar t-PA dan aktivitas t-PA. Setiap peningkatan maupun penurunan kadar t-PA selalu disertai peningkatan maupun penurunan aktivitas t-PA. Peningkatan aktivitas fibrinolisis akibat peningkatan aktivitas t-PA dapat dibuktikan dengan peningkatan hasil degradasi fibrin setelah latihan, antara lain D-dimer, kompleks plasmin-antiplasmin, dan fragmen protrombin 1+2 (F₁₊₂) (Weiss *et al.*, 1998; Van den Burg *et al.*, 2000).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu latihan tidak mempengaruhi perbedaan peningkatan kadar t-PA. Pola diurnal peningkatan kadar t-PA akibat latihan jasmani dipengaruhi oleh peningkatan PAI-1 (Szymanski & Pate, 1994a). Intensitas latihan pada penelitian ini kemungkinan tidak cukup kuat untuk meningkatkan pelepasan PAI-1 sehingga peningkatan kadar t-PA setelah latihan pagi dan sore tidak menunjukkan perbedaan bermakna.

Beberapa mekanisme diduga berperan dalam peningkatan kadar t-PA akibat latihan jasmani, antara lain rangsang mekanik pada pembuluh darah akibat peningkatan aliran darah, peningkatan sistem saraf simpatis dan epinefrin, penurunan bersihan t-PA oleh hepar, dan peningkatan nitrit oksida (NO). Penelitian oleh Bjorkman *et al* (2003) menemukan peningkatan epinefrin sebagai salah satu mekanisme pencetus peningkatan kadar t-PA. Sistem saraf simpatis ternyata tidak saja mencetuskan peningkatan kadar t-PA, tetapi juga menghasilkan t-PA. Penelitian oleh Hao *et al* (2006) menemukan adanya t-PA di dalam akson saraf simpatis yang jumlahnya meningkat bila aktivitas simpatis meningkat. Pada penelitian ini, peningkatan laju jantung setelah latihan merupakan petunjuk adanya peningkatan aktivitas sistem simpatis dan epinefrin sehingga mencetuskan pelepasan t-PA.

Mekanisme lain peningkatan kadar t-PA akibat latihan jasmani adalah penurunan aliran darah ke hepar. Pada saat latihan jasmani terjadi redistribusi aliran darah yang besarnya ditentukan oleh intensitas latihan. Curah jantung saat istirahat sebanyak 5 L/menit dapat meningkat hingga 20 L/menit saat latihan jasmani (McArdle *et al.*, 2006). Bila aliran darah ke otot pada saat istirahat hanya

20% maka saat latihan jasmani mencapai 80% dari curah jantung. Sebaliknya aliran darah ke hepar dan saluran pencernaan sebanyak 20% saat istirahat menjadi hanya 5% curah jantung saat latihan jasmani (McArdle *et al.*, 2006). Penurunan aliran darah ke hepar ini akan mengurangi proses bersihan dan inaktivasi t-PA sehingga kadar t-PA plasma dapat dipertahankan lebih lama pada kadar yang tinggi.

Penelitian paling kini menunjukkan peningkatan kadar t-PA juga dipengaruhi oleh nitrit oksida (NO). Penelitian oleh Giannarelli (2007) menunjukkan kegagalan pelepasan t-PA oleh endotel pada penderita hipertensi yang mengalami gangguan pelepasan NO. Sebaliknya, pada normotensi yang tidak mengalami gangguan pelepasan NO, pelepasan t-PA oleh endotel normal. Ridderstråle *et al* (2006) juga menemukan adanya kegagalan pelepasan t-PA oleh endotel pada penderita hipertensi. Beberapa penelitian lain juga menemukan terjadinya peningkatan pelepasan NO oleh endotel akibat latihan jasmani (Magauda *et al.*, 2004; Clifford & Hellsten, 2004).

Pemilihan waktu latihan kadang-kadang merupakan hal yang penting bagi sebagian orang. Pagi hari dianggap sebagai waktu latihan yang lebih sering mencetuskan IMA dibandingkan latihan sore (Muller *et al.*, 1995; Otto *et al.*, 2004). Namun justru ada kecenderungan pada masyarakat lebih senang melakukan latihan jasmani pada pagi hari. Penelitian oleh Murray *et al* (1993) pada beberapa penderita penyakit jantung koroner (PJK) membuktikan bahwa latihan jasmani intensitas sedang yang dilakukan pagi hari tidak mencetuskan serangan akut penyakit kardiovaskular lebih sering dibandingkan latihan sore. Berdasarkan hasil penelitian Murray dan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa latihan jasmani intensitas sedang yang dilakukan pagi hari memiliki risiko dan manfaat yang sama dalam mencegah terjadinya trombosis.

Pemilihan intensitas latihan dan durasi latihan dalam penelitian ini adalah untuk mewakili intensitas dan durasi latihan yang sanggup dilakukan oleh mereka yang ingin memulai latihan jasmani. Kurangnya waktu yang tersedia atau karena keterbatasan fisik akibat rendahnya tingkat kebugaran sering menghalangi seseorang melakukan latihan jasmani selama 30 menit. Latihan jasmani intensitas sedang dengan durasi latihan 15 menit ternyata dapat meningkatkan kadar t-PA. Oleh sebab itu durasi latihan 1x30 menit dapat diubah menjadi dua sesi yaitu 2x15 menit dalam satu sesi latihan atau 15 menit pagi dan 15 menit sore.

Inaktivitas adalah salah satu faktor risiko IMA (Yarnell *et al.*, 2000) sehingga *World Health*

Organization (WHO) menetapkan peningkatan aktivitas fisik sebagai salah satu komponen dalam upaya menurunkan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular serta mencanangkan tahun 2001 sebagai tahun *Move for Health*. Peningkatan aktivitas fisik juga menjadi salah satu elemen dalam strategi untuk meningkatkan derajat kesehatan dalam *Healthy People 2010* (*Healthy People 2010*, 2001). WHO menganjurkan agar setiap orang melakukan aktivitas fisik intensitas sedang (50-69% LJM) selama minimal 30 menit akumulasi per hari. Bagi mereka yang mempunyai tingkat kebugaran rendah, atau baru mulai berlatih, atau tidak memiliki waktu untuk melakukan latihan selama 30 menit sekaligus, maka bisa melakukan latihan dengan durasi lebih singkat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa waktu latihan tidak mempengaruhi perbedaan peningkatan t-PA pada latihan aerobik intensitas 65-70% LJM dan durasi 15 menit pada naracoba sehat tidak terlatih. Dengan demikian orang sehat yang tidak terlatih dapat melakukan latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang tanpa harus mempertimbangkan waktu latihan. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh waktu latihan terhadap perubahan aktivitas fibrinolisis dan koagulasi pada kelompok risiko, misalnya penderita hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus, dan penderita paska IMA.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada dr. Rika dan seluruh staf Departemen Fisiologi FK Atmajaya atas bantuan teknis yang diberikan, serta kepada bapak Subagyo dan rekan-rekan yang menjadi naracoba. Juga kepada dr. Sheela atas bantuannya melakukan pemeriksaan labora-torium.

KEPUSTAKAAN

American College of Sport Medicine 2006. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7th eds. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, p 4.
Angleton P, Chandler WL, Schmer G 1989. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation*. 79; 101-106.
Barbeau P, Litaker MS, Woods KF, *et al* 2002. Hemostatic and inflammatory makers in bese youth: effects of exercise and adiposity. *J. Pediatr*. 141: 415-420.

Björkman JA, Jern S, Jern C 2003. Cardiac sympathetic nerve stimulation triggers coronary t-PA release. *Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol.*23: 1091-1103.
Clifford PS, Hellsten Y 2004. Skeletal and cardiac muscle blood flow vasodilatory mechanism in contracting skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. 97: 393-403
DeSouza CA, Jones PP, Seals DR 1998. Physical activity status and adverse age-related differences in coagulation and fibrinolytic factors in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*18: 362-368.
DeSouza CA, Dengel DR, Rogers MA, Cox K, Macko RF 1997. Fibrinolytic responses to acute physical activity in older hypertensive men. *J. Appl. Physiol*. 82:1765-1770.
El-Sayed MS, Nieuwenhuizen W 2000. The effect of alcohol ingestion on the exercise-induced changes in fibrin and fibrinogen degradation product in man. *Blood Coagul & Fibrinol*. 11(4): 359-365.
Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, *et al* 2007. AHA scientific statement. Exercise and acute cardiovascular events. Placing the risk into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 115:2358-2368.
Giannarelli C, De Negri F, Viridis A, *et al* 2007. Nitric oxide modulates tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 49: 878-889.
Hao Z, Guo C, Jiang X *et al* 2006. New transgenic evidence for a system of sympathetic axon able to express tissue plasminogen activator (t-PA) within arterial/arteriolar walls. *Blood*. 108(1): 200-213.
Healthy People 2010, 2001. Leading health indicator physical activity. www.healthy people.gov
Huber D, Cramer EM, Kaufmann JE, *et al* 2002. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) is stored in Weibel-Palade bodies in human endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood*. 99(10): 3637-3645.
Lee KW, Gregory YHL 2003. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity. A systematic review. *Arch. Intern. Med*. 163: 2368-2392.
Magaudda L, Di Mauro D, Trimarci f, Anastasi G 2004. Effect of physical exercise on skeletal muscle fiber: ultrastructural and molecular aspects. *Basic. Appl. Myol*. 14(1): 17-21.
McArdle WD, Katch FI, Katch VL 2006. Essentials of exercise physiology. 3rd eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p 356.
Morris PJ, Packianathan CI, Van Blerk CJ, Finer N 2003. Moderate exercise and fibrinolytic potential in obese sedentary men with metabolic syndrome. *Obes. Research*. 11: 1333-1338.
Murray PM, Herrington DM, Pettus CW, *et al* 1993. Should patients with heart diseases exercise in the morning or afternoon? *Arch. Intern. Med*. 153:833-836.
Muller JE, Tofler GH, Verrier RL 1995. Sympathetic activity as the cause of the morning increase in cardiac events. A likely culprit, but the evidence remains circumstantial. *Circulation*: 2508-2511.
Otto ME, Svatikova A, Barretto RBM, *et al* 2004. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 109: 2507-2510.
Rauramaa R, Li G, Väisänen SB 2001. Dose-response and coagulation and hemostatic factors. *Med. Sci. Sports Exerc*. 33(6) Suppl: S516-S520.
Ridderstråle W, Ulfhammer E, Jern S, Hrafnkelsdóttir T 2006. Impaired capacity for stimulated fibrinolysis in primary hypertension is restored by antihypertensive therapy. *Hypertension*. 47:686-692.

- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL 2004. Markers of malignancy across the cardiovascular continuum: interpretation and application established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 109: IV-6 – IV-19.
- Smith JK 2001. Exercise and atherogenesis. *Exerc Sport Sci Rev*. 29:49-53
- Szymanski LM, Pate RR 1994a. Effect of exercise intensity, duration, and time of day on fibrinolytic activity in physically active men. *Med. Sci. Sports Exerc*. 26(9): 1102-1108.
- Szymanski LM, Pate RR 1994b. Fibrinolytic responses to moderate intensity exercise. Comparison of physically active and inactive men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 14: 1746-1750.
- Van den Burg PJM, Hospers JEH, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA 2000. Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in hemostatic factors and reaction products. *J. Appl. Physiol*. 88: 1558-1564.
- Weiss C, Seitel G, Bärtzsch P 1998. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med. Sci. Sports Exerc*. 30(2): 246-251.
- Willich SN, Lewis M, Lowel H, *et al* 1993. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 329: 1684-1690.
- Womack CJ, Ivey FM, Gardner AW, Macko RF 2001. Fibrinolytic response to acute exercise in patients with peripheral arterial disease. *Med. Sci. Sports Exerc*. 33(2): 214-219.
- Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, Lowe GDO 2000. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 20: 271-279.