

CZNNIK XII – OGRANICZENIE NURKÓW?

Piotr Radziwon^{1,2)}, Romuald Olszański³⁾, Jolanta Korsak⁴⁾, Piotr Siermontowski³⁾, Zbigniew Dąbrowiecki³⁾

¹⁾ Klinika Hematologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²⁾ Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

³⁾ Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Gdyni

⁴⁾ Zakład Transfuzjologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

STRESZCZENIE

Brak dowodów na zależną od czynnika tkankowego aktywację układu krzepnięcia krwi i uwalnianie trombiny z jednej strony a spadek stężenia czynnika XII po krótkotrwałych ekspozycjach powietrznych oraz saturowanych powietrznych i helioksowych, oraz podwyższone stężenie kompleksu plazmina-antyplazmina (PAP) po krótkich nurkowaniach wskazują na możliwość wpływu nurkowania i dekompresji na aktywację fibrynolizy. Celem naszych badań była weryfikacja hipotezy zakładającej, że nurkowanie i dekompresja aktywują układ fibrynolizy oraz wyjaśnienie patomechanizmu tej aktywacji.

W badaniach uczestniczyło 50 zdrowych ochotników, których poddano krótkotrwałym, powietrznym ekspozycjom hiperbarycznym pod ciśnieniem 400 kPa i 700 kPa odpowiadającym nurkowaniu na głębokość 30 m i 60 m. Dekompresję stosowano zgodnie z tabelami Marynarki Wojennej. Przed ekspozycją hiperbaryczną oraz po zakończeniu dekompresji we krwi żyłnej określano: aktywność czynnika XII, stężenie i aktywność t-PA, stężenie i aktywność PAI-1, stężenie alfa₂-antyplazminy, stężenie PAP, stężenie elastazy neutrofilii.

Stwierdzono istotny statystycznie wzrost aktywności czynnika XII, wzrost stężenia kompleksu PAP, przy jednoczesnym spadku statystycznie istotnym spadku aktywności α₂-AP. Nie stwierdzono mierzalnej aktywności t-PA oraz istotnych zmian stężenia t-PA. Stwierdzono istotny statystycznie spadek zarówno aktywności jak i stężenia PAI-1, silnie zaznaczony po ekspozycjach odpowiadających nurkowaniu na 60 m. Stężenia elastazy granulocytów nie różniły się istotnie przed ekspozycją i po dekompresji.

Wnioski: U osób kwalifikowanych do nurkowania powinno się sprawdzać czynniki ryzyka zwiększonej aktywności fibrynolitycznej – zaburzenia hemostazy zwiększające ryzyko krwawienia, możliwość występowania zakrzepów/skrzeplin przyściennych.

Słowa kluczowe: nurkowanie, hiperbaria, dekompresja, fibrynoliza, czynnik XII.

ARTICLE INFO

PolHypRes 2015 Vol. 52 Issue 3 pp. 7-16

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: 10.1515/phr-2015-0012

Strony: 10, rysunki: 1, tabele: 3

page **www of the periodical:** www.phr.net.pl

Publisher

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society

Typ artykułu: oryginalny

Termin nadesłania: 15.06.2015r.

Termin zatwierdzenia do druku: 12.07.2015r.

Badania wykonane w ramach projektów: KBN 2PO5D 10526;
N N404 468534.

WSTĘP

Choroba dekompresyjna (DCS) oraz jałowa martwica kości (JMK) pozostają nadal istotnym problemem medycyny podwodnej, pomimo postępu jaki się dokonał w poprawie bezpieczeństwa nurkowań w ostatnim stuleciu ciągłego doskonalenia sprzętu nurkowego, stosowania mieszanin oddechowych, korekty tabel dekompresyjnych oraz wykorzystywania technik obrazowych do monitorowania pojawiania się pęcherzyków gazowych w naczyniach krwionośnych. Nadal poszukiwane są bardziej czułe i specyficzne parametry oceny bezpieczeństwa dekompresji.

Zaobserwowane zmiany liczby i aktywacji płytek krwi oraz występowanie zakrzepów i agregatów płytkowych w naczyniach krwionośnych rdzenia kręgowego oraz żyłach kości udowych nurków, którzy zmarli w przebiegu DCS skierowały uwagę na możliwą rolę układu hemostazy w patomechanizmie DCS oraz jałowej martwicy kości [1,2,3]. Jedną z teorii zakładała, że zamykanie naczyń odżywczych kości zakrzepami jest przyczyną powstawania JMK u nurków [4,5].

Za słuszością tej teorii przemawiały badania na modelach zwierzęcych [6-9], a także obserwacje u ludzi w trakcie nurkowań, które potwierdziły [10,11] spadek całkowitej liczby płytek oraz ich aktywację i wzrost liczby agregatów płytkowych i mikropłytek po nurkowaniach. Uważa się, że aktywacja płytek krwi odbywa się na powierzchni pęcherzyków gazu powstających w trakcie dekompresji [12-14]. Potwierdzają to badania *in vitro*, w których udowodniono powstawanie agregatów płytek krwi na powierzchni pęcherzyków gazu w trakcie ich przepływu przez osocze bogatopłytkowe [15-17].

Kolejne argumenty za przyjęciem zakrzepowego mechanizmu DCS i JMK dostarczyły doniesienia Goad i wsp. z lat 70, w których opisali skrócenie czasu protrombinowego i czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji u osób po nurkowaniach na głębokość 70 i 40 m [18] oraz Harta [19], który zaobserwował podwyższone stężenie produktów degradacji fibryny/fibrynogenu. Również Boussuges i wsp. otrzymane wyniki badań interpretowali jako aktywację krzepnięcia krwi [20]. Obserwacji tych nie potwierdzili Eckenhoff i Hughes, którzy badali nurków poddanych ekspozycjom do 50 m, stwierdzili jednak statystycznie istotny spadek stężenia fibrynogenu [21]. W innych badaniach u nurków poddanych saturowanym nurkowaniom powietrznym obserwowano spadek stężenia czynników XII i X oraz fibrynogenu [22]. Ten sam efekt na czynnik XII i fibrynogen miały saturowane ekspozycje hiperbaryczne z użyciem helioksu [11,22]. Krótkotrwałe nurkowania powietrzne również wywoływały spadek stężenia czynnika XII i fibrynogenu. Z kolei Goad i wsp. w swoich badaniach nie stwierdzili zmian stężenia czynników krzepnięcia: II, V, VII, X i fibrynogenu [18]. Gris i wsp. sugerowali wprawdzie, że istnieje możliwość aktywacji krzepnięcia krwi szlakiem zależnym od czynnika tkankowego opierając się na odnotowanym wzroście stężenia czynnika VII po nurkowaniach, jednak ich pogląd wydaje się być odosobniony [23].

Wątpliwości co do słuszości teorii zakładającej, że nurkowanie i/lub dekompresja powodują aktywację krzepnięcia krwi, która może prowadzić do powstawania zakrzepów wzbudziły badania Olszańskiego i wsp., w których nie stwierdzono wpływu ekspozycji hiperbarycznych i dekompresji na APTT, PT, TT, stężenie czynnika tkankowego (TF), TFPI, AT III, kompleksu TAT, fragmentu F1+2 czy też stężenie cz. VII [5,22].

Brak dowodów na zależną od czynnika tkankowego aktywację układu krzepnięcia krwi i uwalnianie trombin z jednej strony, a spadek stężenia czynnika XII po krótkotrwałych ekspozycjach powietrznych oraz saturowanych powietrznych i helioksowych, oraz podwyższone stężenie kompleksu plazmina-antyplazmina (PAP) po krótkich nurkowaniach powietrznych i trimiksowych skierowały uwagę na możliwość aktywacji fibrynolizy [2].

Dodatkowym argumentem? wskazującym na konieczność zbadania wpływu nurkowań i dekompresji na układ fibrynolizy były doniesienia opisujące przypadki krwotoków z dróg oddechowych, w obrębie ucha wewnętrznego i środkowego a także wyrostka sutkowatego oraz udarów krwotocznych centralnego układu nerwowego czy krwotoków w okolicy podokostnowej oczodołu, które wystąpiły w trakcie nurkowań i nie powstały na skutek urazów czy też koincydencji innych jednostek chorobowych [24-29].

Celem naszych badań była weryfikacja hipotezy zakładającej, że nurkowanie aktywuje układ fibrynolizy oraz wyjaśnienie patomechanizmu tej aktywacji.

MATERIAŁ I METODY

Osoby

W badaniach uczestniczyło 50 zdrowych ochotników, mających doświadczenie w nurkowaniu. Osoby te były kwalifikowane do badań w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe. Po dekompresji u każdego z nurków wykonano badanie dopplerowskie żył podobojczykowych w celu wykrycia obecności pęcherzyków gazu w układzie krążenia. Do tego celu wykorzystano detektor ultrasonograficzny Doppler Bubble Monitor (DBM9610, firmy Techno Scientific Inc., Kanada). Natężenie pojawiających się pęcherzyków gazu wyrażono w postaci 3 cyfrowego kodu posługując się klasyfikacją Kisman'a-Masurel'a.

Ekspozycje hiperbaryczne przeprowadzono w habitacie DGKN - 120 Zakładu Sprzętu Nurkowego i Technologii Prac Podwodnych Akademii Marynarki Wojennej w Gdyni. Zastosowanie komory hiperbarycznej pozwoliło stworzyć porównywalne warunki ekspozycji dla wszystkich badanych osób biorąc pod uwagę, czynniki mające wpływ na układ hemostazy, a więc stosowaną mieszaninę oddechową, wysiłek fizyczny i temperaturę otoczenia. Wszyscy badani oddychali powietrzem i nie byli poddawani wysiłkowi fizycznemu.

Wykonano krótkotrwałe symulowane ekspozycje powietrzne odpowiadające nurkowaniu na głębokość 30 m i 60 m w których uczestniczyło po 25 nurków w każdej grupie.

W komorze hiperbarycznej stosowano ciśnienie 400 kPa (odpowiadające nurkowaniom na głębokość 30 m) – grupa I, oraz ciśnienie 700 kPa odpowiadającego nurkowaniem na głębokość 60 metrów – grupa II, z pobytom pod tym ciśnieniami (plateau) przez 30 min. (tabela 1). Następnie stosowano dekompresję stopniowaną zgodnie z tabelami Marynarki Wojennej. Ze względów bezpieczeństwa, po ekspozycji na ciśnienie 700 kPa zastosowano profil dekompresji jak przy nurkowaniu na 63 metry co odpowiada ciśnieniu 735 kPa oraz po ekspozycji na ciśnienie 400 kPa, profil dekompresji jak po nurkowaniu na 33 metry, co równie jest ciśnieniu 440 kPa, (tabela 2). W komorze hiperbarycznej w trakcie nurkowań wykorzystywano do

oddychania powietrze. Ekspozycję 60 m wybrano ponieważ jest maksymalną dopuszczalną głębokością nurkowania z wykorzystaniem powietrza, natomiast 30 m jako ½ głębokości maksymalnej.

Tab. 1.

Ekspozycje przeprowadzone w habitacie DGKN -120.

Ciśnienie (kPa)	Odpowiadająca głębokość (m)	Mieszanina oddechowa	Liczba ekspozycji	Czas plateau	Czas dekompresji	Ilość osób
400	30	powietrze	5	30 min	35 min	25
700	60	powietrze	5	30 min	3 h 41 min	25

Tab. 2.

Profil dekompresji zastosowany po nurkowaniu na głębokość 30 m i 60 m zgodnie z tabelami Marynarki Wojennej.

Głębokość nurkowania [m]	Czas pobytu na danej głębokości [min]	Czas podniesienia na pierwszy stopień dekompresji [min]	Głębokość stopnia dekompresji [m]							Ogólny czas dekompresji	
			Czas pobytu na stopniach dekompresji [min]								
33	35	3	9							35 min	
			6								
63	35	6	24	21	18	15	12	9	6	3	3 h 41 min
			9	13	16	18	22	32	47	58	

W tabeli 2. przedstawiono dane z tabel dekompresyjnych Marynarki Wojennej dotyczące profilu dekompresji stopniowanej dla nurkowania z użyciem powietrza, odpowiednio dla głębokości 33 m i 63 m, gdy czas pobytu na tej głębokości wynosi 30 minut. Tabela przedstawia minimalny czas osiągnięcia pierwszego przystanku dekompresyjnego (dla nurkowania na 33 m jest to 9 m oraz dla ekspozycji na 63 m jest to 24 m), następnie kolejne przystanki dekompresyjne i okresy pobytu na nich, ponadto ogólny czas dekompresji.

Badania laboratoryjne

Próbki krwi żyłnej do badań pobierane były przed ekspozycją hiperbaryczną oraz po zakończeniu dekompresji. Aktywność czynnika XII mierzona była z użyciem osocza pozbawionego czynnika XII (Coagulation Factor XII Deficient Plasma (human) (Dade Behring, Germany)) z zastosowaniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Wyniki przedstawione zostały jako % wartości prawidłowych.

Układ fibrynolizy

Oznaczenia: stężenia i aktywności t-PA wykonane były z użyciem t-PA Combi Actibind ELISA Kit (Technoclone, Austria), stężenia PAI-1 wykonane były z użyciem PAI-1 Antigen ELISA (Technoclone, Austria), aktywności PAI-1 wykonane były z użyciem PAI-1 Actibind ELISA (Technoclone, Austria), stężenia alfa₂-antyplazminy były z użyciem Unitest α₂AP (Unicorn Diagnostics, Wielka Brytania), stężenia PAP wykonane były z użyciem Enzygnost PAP micro kit (DadeBehring, Niemcy).

Elastaza

Stężenie elastazy neutrofilii mierzone było według metody Yoshimura i wsp. [30].

WYNIKI

Po przeprowadzonych ekspozycjach u żadnego z nurków nie stwierdzono choroby dekompresyjnej ani też nie wykryto pęcherzyków gazu w badaniach metodą Dopplera. Poziom hematokrytu w obu badanych grupach przed i po ekspozycjach nie różnił się istotnie, co wyklucza wpływ zmian składu krwi na osoczowe stężenia badanych parametrów.

W efekcie przeprowadzonych krótkotrwałych ekspozycji hiperbarycznych odpowiadających nurkowaniu na 30 m jak i na 60 m stwierdzono istotny statystycznie wzrost aktywności czynnika XII.

Wyniki badań laboratoryjnych.						
Badane parametry	Ekspozycje 400 kPa		p	Ekspozycje 700 kPa		p
	Przed	Po		Przed	Po	
Aktywność cz.XII (%)	120	130	<0,05	113	124	<0,05
PAP (ng/ml)	60,35±25,40	69,18±28,63	<0,05	57,19±18,05	76,75±43,06	<0,05
Aktywność α_2 -AP (U/ml)	1,06±0,23	0,64±0,19	<0,05	1,06±0,25	0,94±0,19	<0,05
Aktywność t-PA (U/ml)	0	0	>0,05	0	0	>0,05
Stężenie t-PA (ng/ml)	9,46±5,59	8,45±4,68	>0,05	9,12±5,01	8,84±4,75	>0,05
Aktywność PAI-1 (U/ml)	8,57±4,86	5,67±2,99	<0,001	10,36±8,03	5,56±2,63	<0,001
Stężenie PAI-1 (ng/ml)	3,92±2,05	2,75±2,56	<0,01	5,14±3,28	2,68±2,0	<0,001
Stężenie elastazy (ng/ml)	30,1±13,5	29,9±11,7	>0,05	28,7±13,7	29,7±15,9	>0,05

Stwierdzony został istotny statystycznie wzrost stężenia kompleksu PAP, silniej zaznaczony po ekspozycjach na ciśnienie 700 kPa, przy jednoczesnym spadku statystycznie istotnym spadku aktywności α_2 -AP. W wykonanych pomiarach zarówno przed jak i po ekspozycjach odpowiadających nurkowaniu na 30 m i 60 m nie stwierdzono mierzalnej aktywności t-PA a stwierdzone zmiany stężenia t-PA nie były istotne statystycznie.

Po ekspozycjach hiperbarycznych odpowiadających nurkowaniu na 30m i 60m stwierdzono istotny statystycznie spadek zarówno aktywności jak i stężenia PAI-1, silniej zaznaczony po ekspozycjach odpowiadających nurkowaniu na 60 m. Stężenia elastazy granulocytów w obu grupach nie różniły się istotnie przed ekspozycją i po dekompresji.

DYSKUSJA

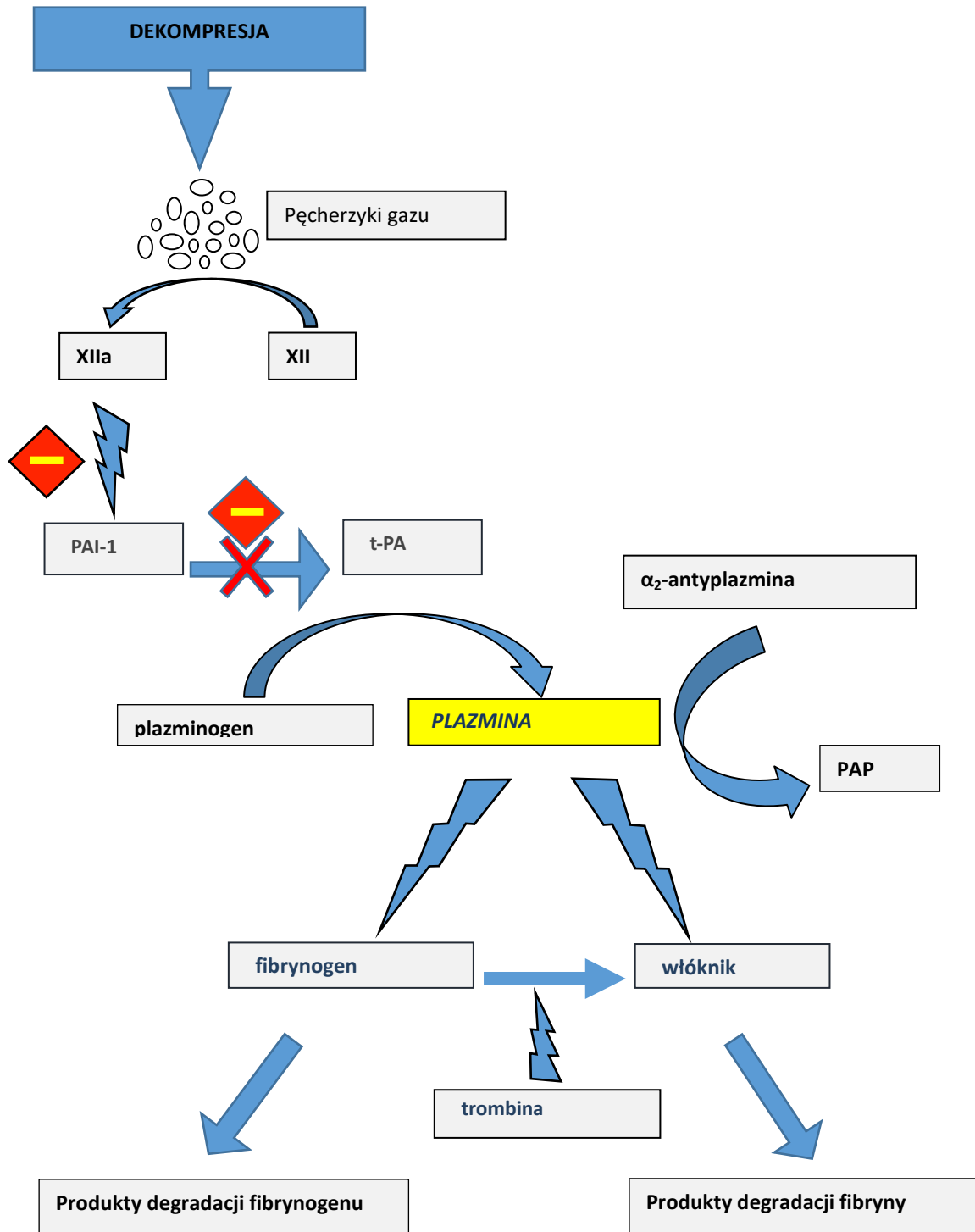
Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że nurkowanie powoduje aktywację płytek krwi, aktywację czynnika XII, generację plazminy i zużycie antyplazminy oraz spadek aktywności i stężenia PAI-1. Czynniki XII należy do tzw. czynników kontaktu, których aktywacja zachodzi na skutek kontaktu z niefizjologiczną powierzchnią jaką jest kaolin, czy też szkło.

U osób nurkujących taką obcą powierzchnię mogą tworzyć jedynie mikropęcherzyki gazu powstające przy dekompresji. Kontakt z pęcherzykami gazu tłumaczyć może także aktywację płytek krwi. Zagadką jednak było ustalenie możliwego patomechanizmu obniżenia się PAI-1. O ile pęcherzyki powietrza były jedyną zmianą, która mogła mieć wpływ na aktywację cz. XII to za zaobserwowaną zmianę PAI-1 może być odpowiedzialnych kilka mechanizmów. Jednym z nich jest zużycie PAI-1 związane z hamowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA).

Brak wzrostu stężenia t-PA po ekspozycjach hiperbarycznych wyklucza raczej ten mechanizm [31]. Kolejną przyczyną spadku stężenia PAI-1 mogłaby być jego degradacja przez elastazę uwalnianą z aktywowanych granulocytów [32]. Wzrost ilości granulocytów był obserwowany przez Olszańskiego i wsp. [33]. Przeprowadzone badania stężenia elastazy nie wykazały jednak wpływu ekspozycji hiperbarycznych na jego zmiany.

W świetle powyższych faktów pojawiło się kolejne interesujące pytanie czy jest związek z podwyższoną aktywnością czynnika XII i spadkiem aktywności i stężenia PAI-1. Pomoc w odpowiedzi na to pytanie dostarczyły badania Tanaka i wsp., którzy przedstawili wyniki badań *in vitro* wskazujące na inaktywację PAI-1 przez aktywny czynnik XII [34].

W naszym przekonaniu podczas nurkowania a właściwie dekompresji dochodzi do generacji mikropęcherzyków gazu, które stanowią obcą, niefizjologiczną powierzchnię, do której mogą przylegać płytki krwi i czynniki kontaktu. Wzrost aktywności czynnika XII powoduje lizę PAI-1. Obniżone stężenie i aktywność PAI-1 zaburza równowagę PAI-1 - t-PA na korzyść t-PA co w efekcie prowadzi do zwiększenia ilości generowanej plazminy. Plazmina jest z kolei neutralizowana przez antyplazminę, czego dowodem jest zwiększona ilość kompleksów PAP i obniżone stężenie antyplazminy (Rys. 1).



Rys. 1. Patomechanizm wzrostu aktywności fibrynolitycznej u nurków.

Trudno oceniać, czy wzrost aktywności fibrynolitycznej może mieć wpływ na występowanie choroby dekompresyjnej u nurków. Może jednak tłumaczyć liczne doniesienia o krwotokach, jakie wystąpiły u osób podczas nurkowania oraz przypadki stwierdzanych udarów, które mogły powstać nie przez aktywację krzepnięcia krwi, lecz przez lizę fragmentów istniejących zakrzepów (np. w obrębie żyłaków, czy też przedsionków serca u osób ze stwierdzonym migotaniem przedsionków).

Czy aktywacja czynnika XII i w konsekwencji fibrynolizy jest ważna z punktu widzenia bezpieczeństwa nurków? W naszym przekonaniu tak. Jedną z grup osób, u których aktywacja fibrynolizy może nieść ze sobą istotne ryzyko są chorzy, u których występują żyłaki lub migotanie przedsionków, lub inne schorzenie sprzyjające powstaniu przyściennych zakrzepów.

Generowana podczas nurkowania plazmina może uwolnić zakrzep lub jego fragment, który jest w stanie spowodować zator groźny dla zdrowia i życia nurka. Inne ryzyko związane z aktywnością fibrynolityczną będzie u chorych po przebytych urazach lub zabiegach operacyjnych ze świeżo zagojonymi ranami – może dojść do strawienia skrzepu i krwotoku. Trzecią grupę ryzyka stanowią chorzy ze skłonnością do krwawień – w tym chorzy na hemofilie i inne skazy krwotoczne. Zwiększenie ilości generowanej plazminy może zaburzyć kruchą równowagę hemostazy u tych chorych i doprowadzić do ciężkich krwotoków.

Dodatkowy i przekonywujący argument do uznania dużego znaczenia czynnika XII dla nurków dostarcza nam sama natura. Ssaki, których żywiołem jest woda i nurkowanie: delfiny i wieloryby chociaż nie używają tabel dekompresyjnych to nie mają choroby dekompresyjnej. Być może kluczem do ich bezpiecznego nurkowania jest stwierdzony brak w ich układzie krzepnięcia krwi czynnika XII lub brak jego aktywności [35-37].

WNIOSKI

U osób kwalifikowanych do nurkowania powinno się sprawdzać czynniki ryzyka zwiększonej aktywności fibrynolitycznej – zaburzenia hemostazy zwiększające ryzyko krwawienia, możliwość występowania zakrzepów/skrzeplin przyściennych.

BIBLIOGRAFIA

- Kawashima M, Hayashi K, Torsiu T, Kitano M. Hystopathology of the early stage of osteonecrosis in divers. *Undersea Biomed Res* 1977;4:409-417.
- Kawashima M, Torisu T, Hayashi K, Kitano M. Pathological review of osteonecrosis in divers. *Clin Orthop Relat Res* 1978;130:107-117.
- Kitano M. Three autopsy cases of acute decompression sickness-Consideration of pathogenesis about spinal cord damage in decompression sickness. *J West Jap Orthop Traum* 1977;26:402-408.
- Kawashima M, Tamura H, Noro Y, Takao K, Kitano M, Lehner ChE, Taya Y, Mano Y, Tsunosue T. Pathogenesis and prevention of dysbaric osteonecrosis. *Decompression Sickness in Divers. Kagashima Univ Res Center S Pac Occasional Papers* 1995;25:37-46.
- Slichter SJ, Stegall P, Smith K, Huang TW, Harker LA. Dysbaric osteonecrosis a consequence of intravascular bubble formation, endothelial damage, and platelet thrombosis. *J Lab Clin Med* 1981;98:69-90.
- Kuroiwa K. The functional and biochemical changes of platelets in experimental decompression sickness of rabbits. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1984;31:73-84.
- Paradowski A, Wronkowska G. Profil dekompresji w doświadczeniach na zwierzętach a zmiany wybranych wskaźników hemostazy. *Polski przegląd medycyny lotniczej* 1999;2:125-132.
- Philp RB. Involvement of platelets and microthrombi in experimental decompression sickness: Similarities with disseminated intravascular coagulation. *Aerospace Med* 1971;42:494-502.
- Tanoue K, Mano Y, Kuroiwa K, Suzuki H, Shibayama M, Yamazaki H. Consumption of platelets in decompression sickness of rabbits. *J Appl Physiol* 1987;2:1772-1779.
- Baj Z, Olszański R, Majewska E, Konarski M. The effect of air and nitrox diving on platelet activation tested by flow cytometry. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:925-928.
- Olszański R. Evaluation of heliox saturated diving on the basis of selected haemostasis parameters. *Bull Inst. Marit Trop Med* 1998;49:117-121.
- Hyldegaard O, Madsen J. Effect of air, heliox and oxygen breathing on air bubbles in aqueous tissues in the rat. *Undersea Hyper Med* 1994;21:413-424.
- Softeland E, Framstad T, Nordvik A, Strand I, Thorsen T, Holmsen H. Nitrogen microbubbles induce a disappearance of single platelets aggregation with porcine platelets: a comparative study of anticoagulants and blood collection methods. *Thromb Res* 1994;1:61-67.
- Warren BA. The ultrastructural morphology of air embolism: Platelet adhesion to the interface and endothelial damage. *Br J Exp Pathol* 1973;54:163-172.
- Pickles DM, Ogston D, MacDonald AG. Effects of gas bubbling and other forms of convection on platelets in vitro. *J Appl Physiol* 1989;67:250-255.
- Thorsen T, Brubakk A, Ovstedal T, Farstad M, Holmsen H. A method for production of N₂ microbubbles in platelet-rich plasma in an aggregometer-like apparatus and effect on the platelet density in vitro. *Undersea Biomed Res* 1986;13:271-288.
- Thorsen T, Lie RT, Holmsen H. Induction of platelet aggregation in vitro by microbubbles of nitrogen. *Undersea Biomed Res* 1989;16:453-464.
- Goad RF, Neuman TS, Linaweaver PG Jr. Hematologic changes in man during decompression: relations to overt decompression sickness and bubble scores. *Aviat Space Environ Med* 1976;47:863-867.
- Hart GB. Screening test for decompression sickness. *Aviat Space Environ Med* 1976;47:993-994.
- Boussuges A, Succo E, Juhan-Vague I, Sainty JM. Activation of coagulation in decompression illness. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:129-132.
- Eckenhoff RG, Hughes JS. Hematologic and hemostatic changes with repetitive air diving. *Aviat. Space Environ Med* 1984;55:592-597.
- Olszański R, Radziwon P, Baj Z, Kaczmarek P, Giedroń J, Galar M, Kłoczko J. Changes in the extrinsic and intrinsic coagulation pathways in humans after decompression following saturation diving. *Blood*, 2001;12:1-6
- Gris JC, Arquizan T, Brunel C, Gillet JL, Grand D. Acute haemostasis activation after a scuba diving: generation of circulating activated factor VII and cell-derived microparticles. *Bulletin de Medicin Subaquatique et Hyperbare* 1997;7:21-23.
- Balk M, Goldman JM. Alveolar hemorrhage as a manifestation of pulmonary barotrauma after scuba diving. *Ann Emerg Med* 1990;19:930-934.
- Boussuges A, Succo E, Bergmann E, Sainty JM. Intra-alveolar hemorrhage. An uncommon accident in breath holding diver. *Presse Med* 1995;2:1169-1170.
- Chen JC, Kucharczyk W. Nontraumatic orbital subperiosteal hematoma in scuba diver: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:504-506.
- Green SM, Rothrock SG, Green EA. Tympanometric-valuation of middle ear barotrauma during recreational scuba diving. *Int J Sports Med* 1993;14:411-415.
- Josefsen R, Wester K. Cerebellar hemorrhage – rare, but serious complication in decompression disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;119:3901-3902.
- Sheridan MF, Hetherington HH, Hull JJ. Inner ear barotrauma from scuba diving. *Ear Nose Throat J* 1999;78:186-187.
- Yoshimura K, Nakagawa S, Koyama S, Kobayashi T, Homma T. Roles of neutrophil elastase and superoxide anion in leukotriene B₄-induced lung injury in rabbit. *J Appl Physiol* 1994;76:91-96.
- Radziwon P, Olszański R, Tomaszewski R, Lipska A, Dąbrowski Z, Korzeniewski K, Siermontowski P, Boczkowska-Radziwon B. Decreased levels of PAI-1 and alpha₂-antiplasmin contribute to enhanced fibrinolytic activity in divers. *Thromb Res* 2007;121:235-240.
- Wu K, Urano T, Ihara H, Takada Y, Fujie M, Shikimori M, Hashimoto K, Takada A. The cleavage and inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by neutrophil elastase: the evaluation of its physiologic relevance in fibrinolysis. *Blood* 1995;86:1056-1061.
- Olszański R, Konarski M, Kierznikowicz B. Changes of selected morphologic parameters and blood plasma proteins in blood of divers after a single short-term operational exposure. *Intern Marit Health* 2002;53:111-121.
- Tanaka A, Suzuki Y, Sugihara K, Kanayama N, Urano T. Inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by activated factor XII plays a role in the enhancement of fibrinolysis by contact factors in vivo. *Life Sci* 2009;85:220-225.
- Lohman S, Folkow LP, Osterud B, Sager G. Changes in fibrinolytic activity in diving grey seals. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998;120:693-698.
- Robinson AJ, Kropatkin M, Aggeler PM. Hageman factor (factor XII) deficiency in marine mammals. *Science* 1969;166:1420-1422.
- Semba U, Shibuya Y, Okabe H, Yamamoto T. Whale Hageman Factor (Factor XII): Prevented Production Due to Pseudogene Conversion. *Thromb Res* 1998;90:31-37.

prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok
tel: +48 857447002,
fax: +48 857447133,
e-mail: piotr.radziwon@wp.pl

