

Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Tedavisi Gören Hastalarda Plazma Doku Faktörü Düzeyleri

Plasma Levels of Tissue Factor in Hemodialysis and CAPD Patients

Feray Binbaş*
Kutlay Naci Tutucu**

Nuriye Uzuncan*
Kadriye Akıllı*

Dilek Aslanca*
Baysal Karaca*

T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
*Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği, **Nefroloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, üremik hastalarda yüksek morbidite ve mortalitenin başta gelen sebebidir. Diyaliz yapılan hastalarda, kardiyovasküler hastalık prevalansı yüksek olup, aterosklerotik lezyonların gelişiminde tromboz önemli bir role sahiptir. Parankimal organlar ve bağ dokusu hücreleri tarafından eksprese edilen doku faktörü, in vivo koşullarda koagülasyon sistemini tetikleyen bir transmembran glikoproteindir.

Biz çalışmamızda, periton diyalizi ve hemodiyaliz ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin, plazma doku faktör düzeyleri ile ilişkisi olabileceğini göz önüne alarak, bu hastalarda doku faktörü seviyelerini ölçtük ve kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: ELISA metodu kullanılarak 26 periton diyalizi hastası, 30 hemodiyaliz hastası ve 27 sağlıklı bireyde doku faktörü seviyeleri ölçüldü. Çalışmada sandviç-enzim immunoassay yöntemi esasına dayalı, American Diagnostica (Stamford, USA) firmasından sağlanan IMUBIND doku faktörü kiti kullanıldı.

Bulgular: Doku faktörü düzeyleri, kontrol grubu (53.05 ± 23.0 pg/ml) ile karşılaştırıldığında, periton diyalizi (102.38 ± 26.13 pg/ml) ve hemodiyaliz (94.48 ± 48.14 pg/ml) tedavisi gören hastalarda ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Periton diyalizi hastalarında doku faktörü düzeyleri hemodiyaliz hastalarından daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p > 0.05$). Doku faktörü düzeyleri ile serum kreatinin ve üre seviyeleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tartışma: Hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek doku faktörü düzeyleri saptanması, diyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen tromboz ve ateroskleroz ile ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Doku faktörü, hemodiyaliz, periton diyalizi, kronik böbrek yetmezliği, ateroskleroz

* Bu çalışma 19. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde (22-25 Nisan 2005, Antalya) Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Objective: Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of the increased morbidity and mortality observed in uremic patients. The prevalence of cardiovascular diseases is high in the dialysis patients. Thrombosis is an important contributor to the evolution of atherosclerotic lesions. Tissue factor is a transmembrane glycoprotein expressed by cells of many paranchimal organs and connective tissue. Tissue factor triggers the coagulation system in vivo. We measured the tissue factor levels in patients treated with CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) and hemodialysis, assuming that plasma tissue factor levels may have a correlation with high prevalence of cardiovascular diseases in patients maintained on hemodialysis and CAPD. We compared the tissue factor levels of the patients to the controls.

Material and Methods: Tissue factor levels were measured in 26 CAPD, 30 hemodialysis patients and 27 healthy control subjects with ELISA method. In our study, we used IMUBIND Tissue Factor ELISA kit purchased from American Diagnostica (Stamford, USA).

Results: As compared with the control group (53.05 ± 23.0 pg/ml), tissue factor levels were significantly higher in CAPD (102.38 ± 26.13 pg/ml) and hemodialysis (94.48 ± 48.14 pg/ml) groups ($p < 0.001$). The levels were higher in CAPD patients when compared to hemodialysis patients but the difference was not significant ($p > 0.05$). Plasma tissue factor levels showed no correlation with serum creatinine or urea levels in the study groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Chronic renal failure patients, treated with hemodialysis and CAPD, showed increased plasma tissue factor levels. Elevated tissue factor levels may be related to thrombosis and atherosclerosis in patients with chronic renal failure that are maintained on hemodialysis and CAPD.

Key Words: Tissue factor, hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), chronic renal failure, atherosclerosis

GİRİŞ

Hemostatik sistemin, bir hücre yüzey proteini olan doku faktörünün (TF), damar hasarı sonucu kan ile temas etmesi ile tetiklendiği kabul edilmektedir (1). TF, in vivo koşullarda koagülasyon sistemini tetiklemekte anahtar role sahiptir (2). Parankimal organ ve bağ dokusu hücreleri tarafından eksprese edilen TF, bir transmembran glikoproteindir ve bu organlar tarafından ekspresyonu fizyolojik koşullarda değil, bu hücrelerin akan kan ile temas halinde bulunması durumunda olmaktadır. TF ekspresyonunun en önemli bölgesi, travma sonrası damar duvarıdır. Bazı çalışmalar, TF içeren mikropartiküllerin az sayıda da olsa sağlıklı bireylerin kan dolaşımında bulunduğunu göstermiştir (3). TF, aktive olmuş Faktör VII'nin bir kofaktörü gibi davranmaktadır. TF ve faktör VIIa kompleksi Faktör IX ve Faktör X'ü aktive eder.

İnsan patolojisinde, TF seviyelerinin yüksek bulunduğu durumlar vardır. TF, damarlarda plak oluşumuna ve oluşmuş sklerotik plağın rüptürüne katılmaktadır. Bu yolla, akut koro-

ner sendrom gelişiminde ve koroner arter hastalığının ilerlemesinde rol oynamaktadır (4,5). TF seviyelerine bağlı bozulmuş hemostaz sonucu oluşan diğer durumlar ise koroner arter reoklüzyonu, sepsis, yaygın damar içi koagülasyon ve kansere bağlı trombozlardır (6-9).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, trombotik komplikasyonlar ve aterosklerozun sağlıklı kişilere göre çok daha sık ve erken olduğu (10), özellikle hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında hemostatik bozuklukların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (11,12). Tamura ve ark. (13) yaptıkları araştırma sonucunda şunu bildirmişlerdir: CAPD hastaları hemodiyaliz hastalarından daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahip olabilir ve CAPD hastaları tromboz ve ateroskleroza karşı hemodiyaliz hastalarına kıyasla daha yüksek risk taşımaktadırlar. Bu bilgilere dayanarak, biz de çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma TF seviyelerini değerlendirmeyi ve

bazı biyokimyasal parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takip edilen 30 hemodiyaliz hastası (17 erkek, 13 kadın), 26 CAPD hastası (14 erkek, 12 kadın) ve 27 sağlıklı birey (15 erkek, 12 kadın) dahil edildi. Hemodiyaliz hastaları, 6 aydan uzun süredir, haftada 3 kez, 4-5 saat/seans süre ile hemodiyalize giren kişilerden seçildi. CAPD hastalarında ise, diyaliz sürelerinin en az altı ay olması ve çalışma öncesi 3 ay boyunca peritonit geçirmemiş olması koşulu arandı. Hepatit B ve/veya C pozitifliği, enfeksiyon, aktif karaciğer hastalığı ve malignitesi, transaminaz yüksekliği olan ve antikoagülan tedavi alan hastalar çalışma dışında tutuldu. Kontrol grubu ise sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Kan örnekleri, hemodiyaliz hastalarından, hemodiyaliz ve heparin enjeksiyonu öncesi a.v. fistülün arteriyel kısmından %3.8 trisodyum sitratlı ve jelli düz tüplere alındı. Sirkadiyen değişimlerin etkisini önlemek için tüm kanlar sabah saat 8:00-9:00 arasında, 12 saat açlığı takiben alındı. Kan örnekleri, oda ısısında 1 saat içinde 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum örnekleri plastik tüplere konularak -80 °C'de dondurularak çalışma tarihine kadar saklandı.

Doku faktörü seviyeleri, sandviç-enzim immunoassay yöntemi esasına dayalı I MUBIND Tissue

Factor kiti (American Diagnostica, Stamford, USA) ile ölçüldü.

Hasta serumlarında üre, kreatinin, kalsiyum, inorganik fosfor, albumin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve glukoz parametreleri Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. LDL-kolesterol düzeyleri Friedwald formülü (LDL kolesterol = Total kolesterol – trigliserid / 5 – HDL kolesterol) kullanılarak hesaplandı.

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS 11.0 programı ile yapıldı. Gruplar arası TF seviyelerini karşılaştırmak için non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılarak varyans analizi yapıldı. Saptanan bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek için, non-parametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. Çalışılan parametrelerin TF ile ilişkisini belirlemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

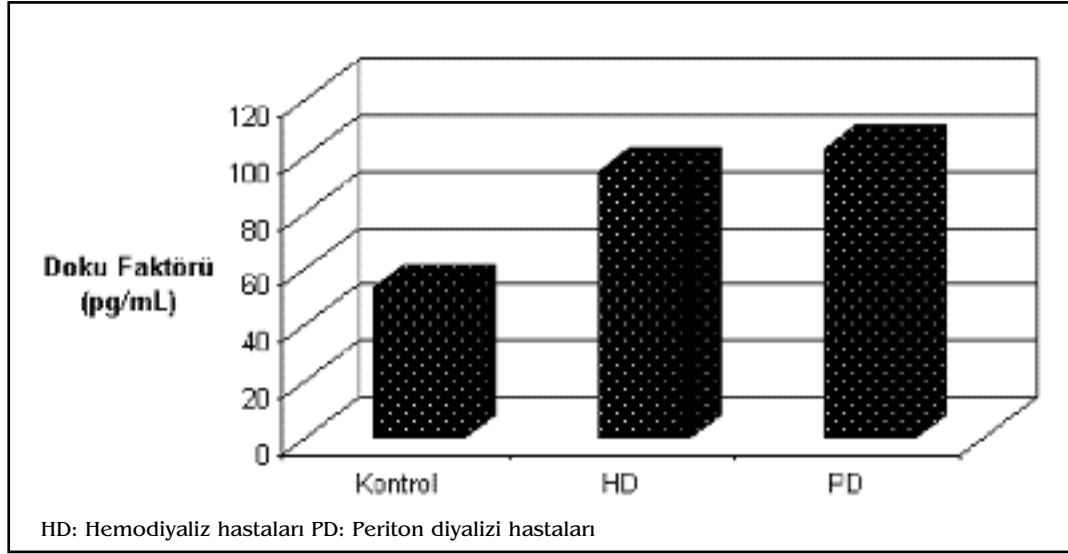
BULGULAR

TF düzeyleri, kontrol grubu (53.05 ± 23.0 pg/ml) ile karşılaştırıldığında, periton diyalizi (102.38 pg/ml) ve hemodiyaliz (94.48 pg/ml) tedavisi gören hastalarda ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 1). Periton diyalizi hastalarında doku faktörü düzeyleri hemodiyaliz hastalarından daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p > 0.05$). TF düzeyleri ile serum kreatinin ve üre düzeyleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Tüm hasta gruplarında değerlendirilen parametreler (Ort \pm SD) ve Kruskal Wallis testi ile bulunan anlamlılık düzeyleri ($p < 0.05$ anlamlı kabul edildi).

Parametreler	Kontrol grubu n=27	Hemodiyaliz n=30	Periton diyalizi n=26	p
TF (pg/ml)	53.05 \pm 23.0	94.48 \pm 48.14*	102.38 \pm 26.13*	< 0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.90 \pm 0.16	7.80 \pm 2.06*	9.98 \pm 2.81*	< 0.001
Üre (mg/dl)	34.19 \pm 8.31	108.40 \pm 19.18*	95.88 \pm 26.85*	< 0.001
Albumin (g/dl)	3.73 \pm 0.17	4.07 \pm 0.27*	4.02 \pm 0.31*	< 0.001

Kontrol grubu ile karşılaştırılması: * $p < 0.001$



Şekil 1. Plazma doku faktörü düzeyleri (p<0.001).

Tablo 2. Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gören hastalarının plazma TF seviyeleri ile diğer serum parametreleri arasındaki korelasyonlar.

Parametre	Korelasyon katsayısı		p
	Periton diyalizi	Hemodiyaliz	
Kreatinin	-0.018	0.091	>0.05
Üre	0.099	0.053	>0.05
Albumin	0.147	0.164	>0.05

TARTIŞMA

TF, fizyolojik hemostazda, trombus oluşumunda ve ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır (2,14). Çalışmamızda, periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma TF düzeylerindeki değişimleri araştırdık.

Diyaliz hastaları daha fazla ateroskleroza ve buna bağlı trombotik komplikasyonlara maruz kalmaktadır. Bunun yanında, yapılan bazı çalışmalarda periton diyalizi hastalarında bu tür komplikasyonlara daha çok rastlanmıştır (15,16).

Bu çalışmada, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda daha yüksek plazma TF düzeyleri gözlemlendi ve periton diyalizli hastaların TF düzeyleri

hemodiyaliz hastalarından daha yüksekti. Fakat her iki diyaliz grubu arasında TF düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

TF düzeyi, TF aktivitesi ve buna ek olarak doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) düzeylerini benzer hasta gruplarında çalışan Malyszko ve ark. (17) bu parametrelerin düzeylerini her iki diyaliz grubunda da, kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. TF düzeyleri ve aktiviteleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, TFPI düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

Periton diyalizli hastalarda doku faktörü seviyelerini araştıran Pavlina ve ark. (18), periton diyalizi hastalarını diyabetik ve diyabetik olmayan şekilde iki gruba ayırarak yaptıkları çalışmada, periton diyalizi tedavisi alan hastalarda doku faktörü seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve diyabetik olan ve olmayanlar arasında fark bulunmadığını gözlemlemişlerdir. Al-Saady ve ark. (19) ise yaptıkları çalışmada, periton diyalizi hastalarında monositlerdeki doku faktörü ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir.

Periton diyalizi üzerine yapılan çalışmaların yanı sıra, araştırmacılar, hemodiyaliz hastalarında da TF düzeylerini araştırmışlardır. Barowski ve ark. (20), hemodiyaliz hastala-

rında TF düzeylerini, kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuş ve TF düzeylerinin vasküler endotel hasarını gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Yarioka ve ark. (21) da yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında yüksek TF düzeyleri tespit etmişlerdir.

Koyama ve ark. (22) tarafından yapılan bir çalışmada ise kronik hemodiyaliz tedavisi alan üremik hastalarda yüksek TF düzeyleri gözlenirken, hemodiyaliz tedavisi almayan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda TF düzeylerinin normal aralıkta olduğu rapor edilmiştir. Kario ve ark. (23) ise TF düzeylerinin, diyaliz tedavisi almayan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yükseldiğini, bununla beraber hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda daha yüksek doku faktörü seviyesi bulunduğunu gözlemlemişler ve bu iki çalışmada bulunan farklı sonuçları ELISA sisteminde kullanılan farklı antikorlara bağlamışlardır. Buna benzer bir çalışma yapan Eric Mercier ve ark. (24), hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile kontrol grubundan oluşan üç grupta hücresel hasarın göstergesi olan bazal TF, doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ve faktör VIIa'nın plazma konsantrasyonlarını ölçtüklerinde, bu parametrelerin seviyelerinin diyaliz hastalarında arttığını gözlemlemişlerdir. Inoue ve ark. (25) ise hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz öncesi hastaların TF ve TFPI seviyelerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, diyaliz sonrasında ise TFPI seviyelerinin daha da arttığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda, trombotik komplikasyonları olan hastalarda TF düzeylerinin komplikasyonları olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Hemodiyalizin endotelial hasar göstergeleri üzerine etkisini araştıran Naumnik ve ark. (26), hemodiyaliz sonrası plazma TFPI seviyesinin %50 arttığını fakat TF düzeylerinde değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Pawlak ve ark. (27) da, diyaliz hastalarında oksidatif stres ile TF ve TFPI arasındaki ilişkiyi araştırdıklarında, hemodiyaliz hastalarında TF ve TFPI düzeylerinin

kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve oksidatif stres belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda, böbrek fonksiyon bozukluğu derecesinin bir göstergesi olan serum kreatinini ve üre, TF düzeyleri ile korelasyon göstermedi. Buna karşılık Pavlina ve ark. (18), periton diyalizli hastalarda serum TF ile kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamış ve TF düzeylerinin, bozulmuş böbrek fonksiyonu varlığında yükselen serum azot katabolitlerinin damar duvarında hasara neden olması ile yükseldiğini öne sürmüşlerdir.

Al-Saady ve ark. (19) yaptığı çalışmada monositlerdeki TF aktivitesini araştırdığında, aktivitenin serum kreatinini ile korelasyon gösterdiğini tespit etmiş ve bunun sonucunda böbrek fonksiyon bozukluğunun yükselmiş TF konsantrasyonuna katkıda bulunabileceğine işaret etmişlerdir.

Biz çalışmamızda kreatinin ve TF düzeyleri arasında bir korelasyon saptamadık. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, Koyama ve ark. (22) tarafından yapılan araştırmada da, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda TF düzeyleri, kreatinin ile pozitif korelasyon göstermemiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğunu derecesinin bir göstergesi olan serum kreatininin, TF düzeyleri ile korelasyon göstermemesi altta yatan hastalıkla ilişkili vaskulopatinin derecesinin, yükselmiş doku faktörü seviyelerinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Diyaliz hastalarında TF düzeylerindeki yükselmeler, tromboz ve ateroskleroza eğilimi akla getirdiği için dikkatle ele alınmalıdır, çünkü endotelial stimülasyon veya hasarın bir belirtisi olabilir. Aynı zamanda yüksek TF düzeyleri, sadece bozulmuş böbrek fonksiyonuna bağlı azalmış TF metabolizması ile açıklanamaz.

Plazma TF düzeyleri, her zaman hücre yüzeyindeki artmış TF ekspresyonu ile korele olmayabilir, bununla beraber endotelial ha-

sarı ve TF içeren hücrelerin hasarını yansıtabilir. Sonuç olarak bizim çalışmamızın verileri; CAPD ve hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda, diyaliz tedavisinin sonucu olarak vasküler endotelial hasarın başladığını ve buna bağlı olarak TF düzeylerinin yükselip aterosklerotik kalp hastalığı sıklığını arttırdığını düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar üremik hastalardaki trombotik olayların patofizyolojisini ve komplikasyonlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Edington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W. The Structure of biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost* 1991; 66: 67-69.
2. Morrisey JH. Tissue factor: An enzyme cofactor and a true receptor. *Thromb Haemost* 2001; 86: 66-74.
3. Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30: 241-250.
4. Adrissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppala R, Bramucci E, Mannuci PM. Tissue factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769-771.
5. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265-268.
6. Creasey AA, Reinhart K. Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 126-129.
7. Ott I, Malcouvier V, Schomig A, Neumann FJ. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor-1 by thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 279-281.
8. Rao LV. Tissue factor as a tumor procoagulant. *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11: 249-256.
9. Yamani MH, Masri CS, Ratliff NB, Bond M, Starling RC, Tuzcu EM, et al. The role of vitronectin receptor (alpha_vbeta₃) and tissue factor in the pathogenesis of transplant coronary vasculopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 804-810.
10. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362.
11. Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M. Hipercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 76: 56-61.
12. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak D, Pawlak K, Buczko W, et al. Platelet function, hemostasis and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb Res* 1996; 85: 351-361.
13. Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factor in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 848-854.
14. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. *Annu Rev Med* 1995; 46: 103-112.
15. Murphy BG, Hill CM, Middleton D, Doherty CC, Brown JH, Nelson WE, et al. Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1166-1169.
16. Jones CL, Andrew M, Eddy A, O'Neil M, Shalom NI, Balfe JW. Coagulation abnormalities in chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 152-155.
17. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Tissue factor pathway inhibitor and tissue factor in HD and CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2424-2426.
18. Pavlina Z, Karel O, Sylvie O, Ladislav V, Frantisek S, Jaroslav R. Tissue factor, its pathway inhibitor and metabolic disturbances in long-term peritoneal dialysis. *Kidney Blood Pressure Research* 2003; 26: 368-375.
19. Al-Saady NM, Leatham EW, Gupta S, Kwan JT. Monocyte expression of tissue factor and adhesion molecules: The link with accelerated coronary artery disease in patients with chronic renal failure. *Heart* 1999; 81: 134-140.
20. Borawski J, Naumnik B, Mysliwiec M. Tissue factor and thrombomodulin in hemodialysis patients: associations with endothelial injury, liver disease, and erythropoietin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8(4): 359-367.
21. Yorioka N, Taniguchi Y, Yamashita K, Ueda C, Nakamura C, Harada S, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1998; 21(11): 699-701.
22. Koyama T, Nishida K, Ohdama S, Sawada M, Murakami N, et al. Determination of plasma tissue factor antigen and its clinical significance. *Br J Haematol* 1994; 84: 343-347.
23. Kario K, Matsuo T, Matsuo M, Koide M, Yamada T, et al. Marked increased of activated factor VII in uraemic patients. *Thromb Haemost* 1995; 73: 763-767.
24. Mercier E, Branger B, Vecina F, Al-Sabadani B, Berlan J, Dauzat M, et al. Tissue factor coagulation pathway and blood cells activation state in renal insufficiency. *The Hematology Journal* 2001; 2(1): 18-25.

25. Inoue A, Wada H, Takagi M, Yamamuro M, Mukai K, Nakasaki T, et al. Hemostatic abnormalities in patients with thrombotic complications on maintenance hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(2): 100-3.
26. Naumnik B, Borawski J, Pawlak K, Mysliwiec M. Effect of hemodialysis on plasma levels of vascular endothelial markers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8(3): 245-50.
27. Pawlak K, Borawski J, Naumnik B, Mysliwiec M. Relationship between oxidative stress and extrinsic coagulation pathway in haemodialyzed patients. *Thromb Res* 2003; 109(5-6): 247-51.

Yazışma adresi:

Dr. Feray Binbaş
T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Servisi,
Bozyaka, İzmir
Tel : 0.232 250 50 50 / 1715
GSM: 0.505 649 70 85
E-posta: feraybinbas@yahoo.com
