

Metabolik Sendromlu Hastalarda İnsülin Direnciyle Doku Faktör Yolu İnhibitörü (TFPI) Arasındaki İlişki Relationship between Insulin Resistance and Tissue Factor Inhibitor (TFPI) in Patients with Metabolic Syndrome

Tülay Çalışır Omma¹, Yonca Yılmaz², Namık Yiğit³, Muslih Ürün², Macit Koldaş⁴, Makbule Ulusoy³, Hikmet Feyizoğlu³, Fatma Aylin Ayer³, Yeşim Gürkan³

¹ Uzm.Dr., Arnavutköy Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Uzm.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴ Doç.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Metabolik sendrom insülin direnciyle başlayan; abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, kan basıncı yükselmesi, aterosklerotik dislipidemi ve koroner arter hastalığı bileşenlerini içeren; genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen, protrombotik ve proinflamatuar bir sürecin olduğu ölümcül bir endokrinopati olarak ifade edilmiştir. Bu çalışmanın amacı metabolik sendromdaki aterosklerotik sürecin patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülen doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) ile metabolik sendrom, insülin direnci ve metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2008 yılı Haziran-Ağustos tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 82 kişi ile (62 metabolik sendromlu, 20 sağlıklı kontrol) yapıldı. Hastalar 20-70 yaş arasında, bilinen koroner arter hastalığı olmayan National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kriterlerinden en az üçünün bulunduğu kişiler arasında seçildi. Metabolik sendromlularda HOMA-IR ile insülin direnci hesaplandı, buna göre insülin direnci yüksek olanlar ile normal olanlar arasında total TFPI düzeyi karşılaştırıldı. Metabolik sendromlu hastalarda 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri olanlarla olmayanlar arasında TFPI düzeyi karşılaştırıldı. Metabolik sendromlular da kendi içinde metabolik sendrom bileşenlerine göre alt gruplara ayrıldı ve bu gruplar arasında TFPI düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Metabolik sendromlularda TFPI sağlıklı insanlara göre daha yüksek saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Metabolik sendromlularda açlık insülin düzeyi ile TFPI düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). HOMA-IR düzeyi ile TFPI arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p<0.05$). HDL kolesterol, trigliserid, mikroalbuminüri, bel çevresi, açlık kan şekeri ile TFPI düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p<0.05$). Ayrıca LDL kolesterol düzeyi ile TFPI düzeyi arasında da ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Hipertansif metabolik sendromlu hastalarda TFPI düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$); yani hipertansiyon ile TFPI arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu bulgular, metabolik sendromda artmış açlık insülin düzeyi ve hipertansiyon ile total TFPI düzeyi arasındaki ilişkiyi açıkça göstermiştir. Ayrıca bu ilişkinin metabolik sendromda protrombotik durum ve koagülasyona eğilimin tam olarak bilinmeyen patogenezinde önemli rol oynadığını da göstermektedir. Her ne kadar metabolik sendrom bileşenlerinden sadece hipertansiyon ile anlamlı bir ilişki saptansa da bu ilişkinin metabolik sendromun diğer bileşenlerinden bağımsız olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI), hipertansiyon, metabolik sendrom

Abstract

Objective: Metabolic syndrome is a lethal endocrinopathy, which is characterized by insulin resistance and prothrombotic and proinflammatory processes, contains abdominal obesity, glucose intolerance or diabetes mellitus, high blood pressure, atherogenic dyslipidemia, coronary artery disease and is considered to originate from the interaction of genetic and environmental factors. Aim of the study is to investigate the relationship between insulin resistance, metabolic syndrome and its other components and tissue factor pathway inhibitor (TFPI), which is thought to contribute to the pathophysiology of atherosclerotic processes in these disorders.

Material and Method: Study was performed on 82 patients (62 with metabolic syndrome and 20 in healthy control group), who presented to the internal medicine outpatient clinic of the Haseki Training and Research

Hospital between July to August in 2008. Patients were selected from the age of 20 to 70, who had no coronary artery disease but had at least three of NCEP III criteria. İnsulin resistance was calculated by HOMA-IR method in metabolic syndrome patients, and TFPI levels were compared between patients with high insulin resistance and those with normal insulin resistance. At the same time, TFPI levels were compared between patients with microalbuminuria in the 24-hour urine and those without microalbuminuria in the 24-hour urine. Metabolic syndrome group was subdivided according to its components, and respective comparisons with TFPI levels were performed.

Results: TFPI levels were found to be higher in metabolic syndrome patients than healthy control group ones; but it was not statistically significant ($p<0.05$). Metabolic syndrome patients showed a negative correlation between fasting insulin level and the level of TFPI ($p<0.05$). No significant correlation was found between TFPI levels and HOMA-IR, HDL cholesterol, triglyceride, waist circumference and fasting blood glucose ($p<0.05$). There was no significant correlation between TFPI levels and LDL cholesterol either ($p>0.05$). A significant positive correlation was found between hypertension and TFPI levels in metabolic syndrome patients with hypertension ($p<0.05$).

Conclusion: These findings clearly showed us the relationship between total TFPI levels and increased fasting insulin levels and hypertension. At the same time these findings showed us that this relationship effects by yet unknown reasons on prothrombotic situation and coagulation drift in the metabolic syndrome patients. Although we only found a significant relationship between components of metabolic syndrome and hypertension, we think that it is not independent of the other components of metabolic syndrome as well.

Key words: Tissue factor pathway inhibitor (TFPI), hypertension, metabolic syndrome

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Giriş

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen metabolik sendrom hasta sayısındaki artışa hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığındaki değişimler gibi çevresel faktörlerin katkıda bulunmasının yanında genetik yatkınlığın da rol oynadığı bilinmektedir. Metabolik sendromun nedenleri arasında özellikle abdominal bölgede depolanan yağ ve fiziksel inaktivitenin neden olduğu insülin direncinin yanında obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi olsa da esas rolün insülin direncine ait olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromda yağ dokusunda olduğu gibi karaciğer ve kas dokusunda da insülin direnci vardır. Bu dirence cevap olarak hiperinsülinemi meydana gelir. Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite artmıştır (1). Mortalite ve morbiditedeki artış da metabolik sendromlulardaki tromboza eğilim ve fibrinolitik aktivitedeki bozulma ile ilişkilidir.

Doku faktör kaynaklı koagülasyon yolağı, damarda hasar meydana gelmesine yanıt olarak trombin oluşumunu başlatan başlıca fizyolojik mekanizmadır (2,3). Fibrinoliz inhibisyonuna öncülük eden plazmin-alfa2 antiplazmin kompleksinin metabolik sendrom ile ilişkisini gösteren çalışmalar, burada bozulmuş fibrinolizi ortaya çıkarmaktadır. Metabolik sendromda normal ve artmış plazma TFPI konsantrasyonu saptayan çalışmalar mevcuttur (4). TFPI; F7a-TF

kompleksini inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür ve doku faktörüyle uyarılan ekstremsk koagülasyon sisteminde ufak çaplı bir prokoagülatif uyarım sonucu kontrolsüz şekilde büyük miktarda trombin üretilmesini engeller. TFPI'nün ana yapım yeri endotel olmakla beraber makrofajlar, mezangiyal hücreler, kardiyomyositler gibi pek çok hücrede de sentezlendiği anlaşılmıştır (5,6,7). Kandaki total TFPI'nin %2-5'i dolaşımdaki ya da beklemdeki trombositlerde (8). Aynı zamanda endotel hücreleriyle ilişkili antikoagülan aktivitenin de başlıca düzenleyicisidir. TFPI endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olup aterotrombotik hastalıklara katkısı olan bir moleküldür (9,10). Son yıllarda metabolik sendromla hemostaz parametreleri arasındaki ilişki fibrinolitik aktiviteyi azaltan trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör (TAFI) üzerine yoğunlaşmış, plazma insülin ve TAFI düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (11). Bu çalışmada da metabolik sendromdaki aterotrombotik sürecin patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülen TFPI ile metabolik sendrom, insülin direnci ve metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişkiyi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Haziran 2008 - Ağustos 2008 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 82 kişi ile (62 metabolik sendrom hastası, 20 sağlıklı kontrol grubu) yapıldı. Çalışmaya İç Hastalıkları Polikliniklerine

başvuran hastalardan 20-70 yaş arasında olan, NCEP ATPIII kriterlerinden en az üçünün bulunduğu bilinen koroner arter hastalığı olmayan hastalar dahil edildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatik fonksiyon bozukluğu, daha önceden bilinen koroner arter hastalığı, herhangi bir akut hastalığı olan; oral antikoagülan ve heparin kullanan kişiler ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara gruplar halinde randevu verilerek randevuya 12 saat açlık sonrası sabah gelmeleri söylendi. Bütün hastalar çalışma için oluşturulan hasta bilgi formuna kaydedildi. Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmiş ve soygeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi.

Antropometrik ölçümleri (beden ağırlığı, boy ve bel çevresi) oda giysileri ile aç iken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Çalışmaya alınan 62 hastanın 60 tanesinin ve 20 kişilik kontrol grubunun beden kitle indeksi (BKI) Quetlet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun boylarının karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Kan basıncı en az 10 dakikalık istirahat sonrası ve oturur pozisyonda, her iki koldan uygun cıvalı tansiyon aleti ile Korotkoff faz 1 ve faz 5 sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan ikinci ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde ölçülüp sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı. Sistolik 130 mmHg ve üzeri diyastolik 85 mmHg ve üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi.

Rutin olarak hastalara açlık kan şekeri, lipid profili, açlık insulini, 24saatlik idrarda mikroalbuminüri, C-reaktif protein (CRP) gibi biyokimyasal parametreler bakıldı. Mevcut parametrelere Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle bakıldı. İnsulin ve plazma glukozu göz önüne alınarak HOMA-IR (açlık plazma insülin*açlık plazma glukozu/22.5) formülüne göre insülin rezistansı hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 20 kontrol grubundan ve 62 metabolik sendromu olan olgudan ön koldan venöz olarak sodyum sitratlı tüpe 5cc kan alındı.

Kan örnekleri bekletilmeden 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Plazma plastik tüplere koyularak analiz aşamasına kadar 20 °C dondurularak saklandı. Ölçüm aşamasında dondurulmuş plazmalar hızlıca 37°C’de eritilerek işleme hazır hale getirildi. Dondurularak saklanan plazma örneklerinin total TFPİ değerleri Actichrome TFPİ aktivite assay kiti ile ölçüldü. Tüm sonuçlar hasta bilgi formuna kaydedildi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler olarak ‘SPSS 13.0 istatistik paket programı’ kullanılarak, independent samples test, kruskal-wallis analizi, T-testi, Mann-whitney U analizi, varyans analizi ve pearson korelasyon testleri uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar; ortalama standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerler uygulandı. P<0.05 değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma, NCEP ATPIII kriterlerinden üç veya daha fazlasına sahip 62 metabolik sendrom hastası ve sağlıklı 20 kişi arasında yapılmıştır. Ayrıca IDF kriterleri ile de karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmaya alınan tüm olgular başlıca 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Yine metabolik sendrom komponentleri alt gruplara ayrılarak tüm grupların TFPİ ile ilişkisi araştırılmıştır.

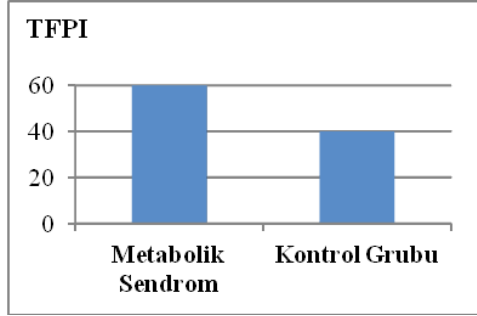
Grup-1; bilinen koroner arter hastalığına sahip olmayıp NCEP ATPIII kriterlerinden üç veya daha fazlasına sahip olan metabolik sendromlu hastalar ve sağlıklı kişilerin ortalama TFPİ düzeylerinin karşılaştırıldığı grup (tablo 1).

Grup-2; metabolik sendromlu HOMA-IR değerleri yüksek saptananlar ve HOMA-IR değerleri normal saptananların ortalama TFPİ düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı grup (tablo 2).

Grup-3; metabolik sendrom komponentlerinin ortalama TFPİ düzeyi ile ilişkisinin karşılaştırıldığı grup (tablo 3, tablo 4, tablo 5).

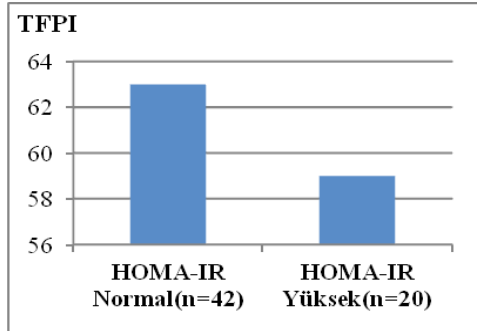
Grup 1’de metabolik sendrom ve kontrol grubunun ortalama TFPİ düzeyi karşılaştırılmasında metabolik sendromlu hastalarda TFPİ düzeyi daha yüksek (MS’de 61±27ng/ml, kontrol grubunda 50±34ng/ml) saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo 1. Metabolik sendrom ve kontrol grubu ortalama TFPI değerleri



Grup 2’de metabolik sendromlu hastalarda ortalama TFPI düzeyi; HOMA-IR değerleri yüksek bulunanlarda (n:20) HOMA-IR değerleri normal bulunanlardan (n:42) daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (HOMA-IR değeri normal olanlarda 63 ± 28 , yüksek saptananlarda 59 ± 27)

Tablo 2. HOMA-IR düzeyi yüksek ve normal olanlarda ortalama TFPI değerleri

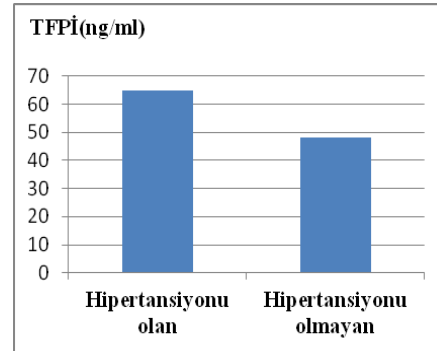


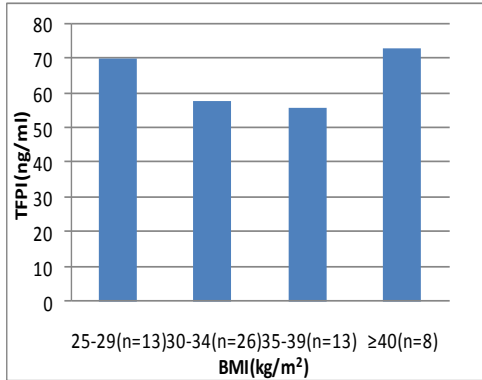
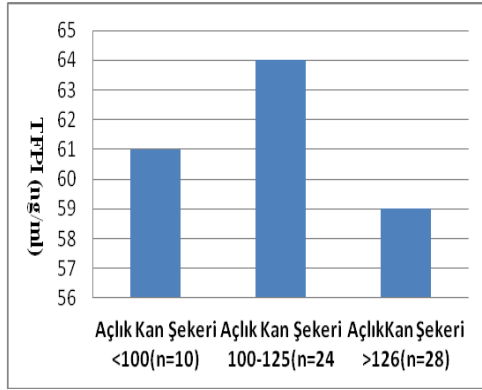
Grup 3’te metabolik sendrom komponentlerinden HDL kolesterol, trigliserid, bel çevresi ile ortalama TFPI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda mikroalbuminüri ile TFPI arasındaki ilişkiye baktığımızda mikroalbuminüri olan hastalarda (n:18), mikroalbuminüri olmayan hastalara kıyasla daha yüksek TFPI değeri saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Metabolik sendromlu hastalarda diğer gruplardan bağımsız olarak LDL kolesterol ile TFPI düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. BKİ değerlerine göre hastalar 25-29, 30-34, 35-39, ≥ 40 olarak dört gruba ayrıldı ve bu 4 grup arasında en yüksek TFPI düzeyi morbid obez ($BKİ\geq 40$) grubunda saptanmakla birlikte ortalama TFPI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Yine

metabolik sendromlu hastalar kendi aralarında açlık kan şekeri değerlerine göre açlık kan şekeri normal olanlar (n:10) ($<100\text{mg/dl}$), bozulmuş açlık glukozu olanlar (n:24) ($100-125\text{mg/dl}$) ve aşikar diyabeti olanlar (n:28) ($\geq 126\text{mg/dl}$) olarak üç gruba ayrıldı. Sırasıyla TFPI değerleri $61\pm 19\text{ng/ml}$, $65\pm 35\text{ng/ml}$, $60\pm 22\text{ng/ml}$ idi. Bu gruplar arasında en düşük TFPI düzeyi aşikar diyabeti olanlarda saptanmakla beraber birlikte ortalama TFPI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Metabolik sendromlu hastalar hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar olarak ayrıca bir alt gruba ayrıldı ve her iki grubun ortalama TFPI değerleri karşılaştırılmasında, hipertansif metabolik sendromlu hastalarda ortalama TFPI değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubunun açlık insulin düzeyinin karşılaştırılmasında metabolik sendromlu hastalarda açlık insulin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Yine metabolik sendromlu hastalarda açlık insulin düzeyi ile TFPI düzeyi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). Yani açlık insulin düzeyi arttıkça TFPI düzeyi azalmaktaydı.

Tablo 3. Hipertansiyon durumunun ortalama TFPI düzeyi ile ilişkisi



Tablo 4. BMI göre ortalama TFPI düzeyi**Tablo 5.** Açlık kan şekeri düzeyinin ortalama TFPI ile ilişkisi

Tartışma

Bilindiği gibi abdominal obezite, lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, diyabetes mellitus tip2 veya glukoz intoleransı ile birlikte olan veya olmayan insulin direnci, mikroalbuminüri, tromboz ve inflamasyona yatkınlık gibi çeşitli bozuklukların bir arada bulunduğu metabolik sendromda koroner arter hastalığının mortalite ve morbiditesi artmıştır. Protrombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengenin istenmeyen yöne kayması da metabolik sendromun bir özelliğidir. TFPI yetersizliğinin trombotik bozukluklara katkıda bulunabileceğini söylemek yanlış olmaz. Hayvan modellerinde homozigot TFPI genini silinmesi sonucu intrauterin koagülopati ve vasküler bozukluklar sebebiyle ölümlerin olduğu görülmüştür (12). Ancak plazma TFPI düzeyi ile tromboz riski arasında net bir bağlantı olduğunu gösterebilen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, TFPI ile metabolik sendrom komponentleri ve insulin direnci arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca metabolik sendromun birebir ekstremsk

koagülasyon sistemine etkisi; kontrol grubuyla ve metabolik sendrom komponentlerine göre alt gruplara ayrılarak çapraz istatistiksel verilerle elde edildi. Metabolik sendromlu hastalarda total TFPI düzeyleri, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında; metabolik sendromlu hastalarda daha yüksek TFPI düzeyi saptanmakla birlikte iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$). Metabolik sendromun TFPI düzeylerine etki eden komponentlerinden sadece hipertansiyon ile TFPI arasında anlamlı bir ilişki saptanmasına rağmen bu ilişkiye diğer komponentlerin de katkısı olabileceği düşünüldü. Ayrıca metabolik sendromlu hastaların plazma TFPI düzeyleri üzerine etki eden özel regülasyon yollarına sahip olabileceği veya metabolik sendromda TFPI düzeyine genetik bir etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Metabolik sendromdaki trombotik süreç ile ilgili olarak daha çok CRP, PAI-1, plazmin-antiplazmin kompleksi, TAFI, F7, F8, doku faktörü, fibrinojen, vWF gibi parametreler çalışılmıştır. Literatürde ekstremsk koagülasyon sisteminin önemli bir düzenleyicisi olan TFPI ile yapılan pek çok çalışma bulunmakla birlikte bunlar daha çok DIC, solid tümörler, hematolojik tümörler, sepsis, Lp (a), LDL kolesterol, HDL kolesterol, aterosklerozis, angina pectoris, akut koroner sendrom ile yapılmıştır. Yapılan son çalışmalarda yüksek doku faktörü, TFPI ve F7a aktivitesi kötü glisemik kontrolü olan dislipidemik ve obez tip 2 DM hastalarında kardiyotrombotik komplikasyonlarla korele bulunmuş ancak sigara içenlerde bu korelasyon netleşmemiştir (13). Bunun yanında plazma TFPI düzeyi 10. persentilin altında olanlarda derin ven trombozu riskinde artış saptanmış ve risk faktörü olarak kabul edilmiştir (14). Hatta derin ven trombozu profilaksisinde kullanılan pnömotik kompresyonun etkisinin endotelden dolaşıma salınan TFPI olduğu düşünülmektedir (15). Dolayısıyla yeni araştırmalar TFPI'nün yeni tedavi rejimlerine hedef olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır (16,17,18).

Kaynaklar

1. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998;81:18-25.
2. Mackman N. Role of the tissue factor in hemostasis and thrombosis. Blood Cells Mol

- Dis 2006;36:104-7.
3. Monroe DM, Keys NS. The tissue factor- factor VII a complex: procoagulant activity, regulation and multitasking. J Thromb Haemost 2007;5:1097-1105.
 4. Yoshimasa A, Sadao W, Ruriko Y, et al. Metabolic Syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patient with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:2211-6.
 5. Osterud B, Bajaj MS, Bajaj Sp. Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions. On behalf of the Subcommittee on Tissue Factor Pathway inhibitor (TFPI) of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Thromb Haemost 1995;73:873-5.
 6. Yenigün M. Her yönüyle kardiyovasküler diyabet. Birinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 2010:181.
 7. Petit L, Lesnik P, Dachet C, et al. Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:309-15.
 8. Maroney SA, Haberichter SL, Friese PC, et al. Active tissue factor pathway inhibitor is expressed on the surface of coated platelets. Blood 2007;109:1931-7.
 9. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombo modulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. Thromb Haemost 1991;65:618-23.
 10. Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:539-48.
 11. Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. J Thromb Haemost 2003;1:791-7.
 12. Huang ZF, Higuchi D, Lasky N, et al. Tissue factor pathway inhibitor gene disruption produces intrauterine lethality in mice. Blood 1997;90:944-51.
 13. El-Hagracy RS, Kamal GM, Sabry IM, et al. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity in cardiovascular complicated type 2 diabetes mellitus. Oman Med J 2010;25(3):173-8.
 14. Dahm A, Van Hylckama VA, Bendz B, et al. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. Blood 2003;101:4387-92.
 15. Chouhan VD, Comerota AJ, Sun L, et al. Inhibition of tissue factor pathway during intermittent pneumatic compression: a possible mechanism for antithrombotic effect. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2812-7.
 16. Smithies MN, Weaver CB. Role of the tissue factor pathway in the pathogenesis and management of multiple organ failure. Blood Coagul Fibrinolysis 2004;15:11-20.
 17. Xu Z, Maiti D, Kiesel W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is upregulated by vascular endothelial growth factor and suppresses growth factor-induced proliferation of endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26(12):2819-25.
 18. Wang R, Wen BZ, Ma YT, et al. Change of tissue factor pathway ratio during attack in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2009;17(1):198-202.
- İletişim:**
Dr.Yonca Yılmaz
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Fatih, İstanbul, Türkiye
Tel: +90.212.5294400/1920
Faks: +90.212.5294463
E-mail: dr.yoncaaa@hotmail.com