

# Primer osteoartrit olgularında plazma ve sinovyal sıvı doku faktörü ve koagülasyon parametrelerinin incelenmesi

*Investigation of tissue factor and coagulation parameters in plasma and synovia of patients with primary osteoarthritis*

**Ahmet Ata Alturfan, Levent Eralp, Remzi Tözün, Nesrin Emekli**

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (Yrd. Doç. Dr. A. A. Alturfan) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, TR-34098 İstanbul, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (Prof. Dr. L. Eralp) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, TR-34453 İstanbul, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği (Prof. Dr. R. Tözün) Acıbadem Maslak Hastanesi TR-34457 İstanbul, Biyokimya Anabilim Dalı (Prof. Dr. N. Emekli) Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, TR-34365 İstanbul

## Özet

**Amaç.** Dejeneratif eklem hastalıklarında sinoviyadaki fibrin birikimi hastalığın prognozunu ağırlaştırıcı sebepler arasındadır. Bu çalışmada total diz artroplastisi (TDA) ameliyatına girecek olan hasta grubunun sinovya ve kanlarındaki doku faktörü (DF) ve diğer koagülasyon faktörlerinin değişimlerinin incelenmesi amaçlandı. **Yöntem.** Bu çalışmada kontrol grubuna kıyasla (n=20), hasta grubunun (n=20) sinovya ve plazmalarında DF miktarı ve ilgili olan diğer ekstrinsek koagülasyon faktörleri incelendi. Plazma ve sinovyanın DF düzeyleri ELISA yöntemi ile, diğer koagülasyon faktörleri ve protrombin zamanı ticari kitlelerle, fibrinojen otomatik koagülometrede ve C-reaktif protein nefelometrik yöntemle ölçüldü. **Bulgular.** Hasta grubunun DF seviyeleri hem sinovyada, hem de plazmada anlamlı olarak yükselmiştir (p<0,001 ve p<0,05). Bununla birlikte diğer ekstrinsek sistem faktörleri de olguların sinovyalarında kontrol grubuna göre artmıştır. **Sonuçlar.** TDA ameliyatına girecek olan olguların sinovya ve plazmalarında artmış DF' den kaynaklandığını düşündüğümüz yüksek fibrin miktarı hasta grubunda koagülasyon ve enflamasyonu tetikleyebileceğinden hastalık sürecini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu çalışmada gözlemlenen DF ve diğer bazı ekstrinsek sistem faktörlerinin plazmada ve özellikle sinoviyadaki artışları koagülasyonu aktif hale getirerek bu hasta grubundaki tromboz riskini arttırdığını düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Doku faktörü, enflamasyon, koagülasyon

## Abstract

**Aim.** Since in degenerative joint diseases accumulation of fibrin is one of the reasons for intensifying the disease' prognosis. In this study we aimed to investigate the changes of tissue factor (TF) and other coagulation parameters in cases who will have an operation of total knee arthroplasty surgery. **Methods.** In our current work, control group (n=20) and patient group (n=20) were examined in comparison according to the TF and other extrinsic coagulation factors. TF levels of plasma and synovia were determined by ELISA method whereas other coagulation factors and protrombin time are evaluated with commercial kits, fibrinogen is determined by automatic coagulometer and C-reactive protein nephelometric method. **Results.** TF levels of the patient group increased significantly both in synovia and plasma (p<0.001 and p<0.05). Besides, other extrinsic system factors increased in cases' synovia in relation to the control group. **Conclusion.** The high amount of fibrin, which we believe is related to increased TF in synovia and plasma, may trigger coagulation and inflammation in the patient group and may negatively affect the disease process. TF increase, which was observed in this study, may accompany rises in synovia and activate coagulation which in return may result in thrombosis risk in the patient group.

**Keywords:** Tissue factor, inflammation, coagulation

**Geliş Tarihi/Received:** 30 Ekim 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 02 Ocak 2010

### İletişim adresi:

Yrd. Doç. Dr. A. Ata Alturfan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, TR-34098 İstanbul. Eposta: ataalturfan@gmail.com

### Giriş

Artropatinin en sık görülen şekli olan osteoartrit dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Dejeneratif eklem hastalıklarının geçmişi çok eskilere dayanmakla birlikte, etiyojisi ve patojenezi hala tartışmalıdır [1,2]. Diz eklemünde kronik nitelikli ağrıları olan, eklem hareketlerinde kısıtlanma yaşayan ve gelişen deformiteler nedeniyle oluşan instabilitelerde kişiye total diz protezi uygulanabilir [3]. Özellikle sitokinlerin oluşturduğu biyokimyasal değişimler total diz artroplastisi (TDA) ameliyatına girecek OA'lı olgularda görülen kıkırdak değişiminin enflamasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir [4-6]. Enflamasyonu hücre infiltrasyonu, sinovyal doku proliferasyonu, kıkırdak ve kemik yıkımı, fibrin oluşumu takip ettiği için, dejeneratif eklem hastalıkları sadece kıkırdak etkilemez. Kemik dahil eklemlerin yapısını etkiler. Enflamasyon eklemlerle direkt ilişkisi olan sinovyalı da etkilediği için bu sıvıdaki değişimler literatürde üzerinde durulan konular arasındadır [7-9].

Doku faktörü (DF) 46 kD büyüklüğünde, CD 142 adı ile de bilinen bir membran proteindir. Koagülasyon kaskadını başlatan bu molekülün sinyal iletiminde de önemli olduğu bilinmektedir [10]. Transmembran bir protein olan DF'nin kısa bir sitoplazmik kuyruğu ve oldukça uzun olan ekstraselüler bölgesi vardır. DF ekstraselüler bölgesi ile faktör VII/VIIa ile kompleks yaparak FX ve FIX'u aktif şekle getirir [11]. Monosit, makrofaj ve fibroblastlar DF ekspresyonu yaparlar. Diğer hücrelerde de çeşitli uyarılara karşı DF ekspresyonu yapıldığı bildirilmiştir [12]. Fibrin serin proteaz aktivasyonunun koagülasyon kaskadındaki son kademesidir. DF, faktör VII ile karşılaştığında dimerik bir kompleks yapar. Bu bağlanma bir taraftan koagülasyonu başlatırken, diğer taraftan da hücre içindeki sinyal sistemlerini uyarır. DF'nin sitoplazmik bölgesinin fosforilasyonunun önemli olduğu ve bu özelliği ile DF'nin hücre migrasyonu ve anjiogenezde önemli roller üstlendiği bildirilmektedir [10-15].

Biz çalışmamızda, bu bilgilerden yola çıkarak enflamatuvar göstergeleri yükselmiş olan, primer osteoartritli (POA) TDA ameliyatına girecek olguların sinovya ve kanlarındaki DF ve diğer koagülasyon faktörlerinin değişimlerini incelemeyi amaçladık. Kontrol grubu olarak POA'sı olmayan genç bireyler alınarak, ilgili parametrelerin değişimlerinin daha net belirlenmesine çalışıldı.

### Yöntem

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalına müracaat eden ve TDA ameliyatına girecek olan, hemostatik sistemi etkileyecek ilaç kullanmayan hastalar dahil edildi. Çalışma kapsamına giren hastaların yaşları 44-80 (58,1±9,3) arasında, 19 kadın ve bir erkekten oluşmuştur. Hastalara klinik ve radyografik incelemelere dayanarak POA teşhisi kondu. Kontrol grubu sinovya örnekleri artritli olmayan ve bir travma sonucu ameliyata alınan 16 sağlıklı ve yaşları 25-35 (27,7±3,2) arasında gönüllü 19 kadın bir erkekten oluşmuştur. POA teşhisi konmayan kontrol grubundan alınan sinovyal sıvı örneği ise 10'dur. Kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubuna göre düşük olmasının nedeni, primer osteoartritin 40 yaş ve üzeri kişilerde görülüyor olmasıdır [17]. Çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandıktan ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra başlatılmıştır.

**Tablo 1. Çalışmaya katılan kontrol ve hasta grubuna ait bilgiler.**

	Kontrol (n=20)	OA (n=20)
Yaş	27,7±3,2	58,1±9,3
Cinsiyet (K/E)	19/1	19/1
Hastalık süresi (ay)	-	81,4±92,8
Sabah tutukluğu (dk)	-	12,2±13,8
Hassas eklem sayısı	-	1,2±1,3
Artroskopik kıkırdak evresi	-	2,0±0,2

***Kan ve sinovya örneklerinin toplanması***

Hasta grubuna sinovya aspirasyonunun tedavileri için gerekli olduğu anlatıldı. Sinovya ve plazma içindeki hücreleri çöktürmek için 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Hemostatik parametreler için 0.105 M trisodyum sitrat ile, 1:9 oranında kan alındı. Serum eldesi için kanlar boş kuru cam tüpe alınıp 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ölçümler için kanlar kullanılmaya kadar -80°C'de saklandı.

***DF tayini***

DF düzeyleri ELISA yöntemi ile (Assaypro 710274, USA) kit prospektüsündeki talimatlara uyularak ölçüldü.

***Faktör VII:C tayini***

FVII:C düzeyleri manuel olarak (Diagnostica Stago 031961, France) eksik faktör prensibine göre yapıldı. Faktör VII dışında bütün faktörlerin mevcut olduğu bir sistemde tromboplastin ve uygun konsantrasyonda kalsiyum olduğu zaman pıhtılaşma olur. İlave edilen reaktiflerle elde edilen pıhtı plazmadaki Faktör VII düzeyi ile orantılır.

***Faktör VIIa tayini***

Faktör VIIa tayini (Diagnostica Stago 5096C01, France) kiti ile yapıldı. Rekombinant çözünebilir doku faktörü (rTF), FVIIa için spesifik kofaktör olarak fonksiyon yapar. Rekombinant doku faktörü, FVIIa'nın varlığında, fosfolipidler ve kalsiyum ile koagülasyonu başlatır. rTF, FVII'yi aktive etmediği için bu sistemde ölçülen FVIIa'dır.

***Fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) ve Protrombin zamanı (PT) tayini:***

Fibrinojen otomatik koagülometrede (BFT II Dade Behring, Germany), CRP tayini nefelometrik yöntemle (BNII Nephelometer Dade Behring, Germany) ve PT ise (Diagnostica Stago, France) ticari kit ile ölçüldü.

***İstatistiksel Değerlendirme***

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.0 programı kullanıldı. Student t-test uygulandı.

***Bulgular***

Kontrol grubu plazma DF ve hasta grubu plazma DF ortalama değerleri sırasıyla 51,1±18,1 ve 61,2±17,8 (ng/mL) iken ( $p<0,05$ ), kontrol grubu sinovya ve hasta grubu sinovya değerleri ise sırasıyla 2,8±1,4 ve 19,1±2,4 (ng/mL) olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kontrol grubu plazma FVII ve hasta grubu plazma FVII ortalama değerleri sırasıyla 90,2±8,5 ve 92,3±7,0 (%) iken ( $p>0,05$ ), kontrol grubu sinovya ve hasta grubu sinovya değerleri ise sırasıyla 27,3±3,4 ve 40,2±6,1 (%) ( $p<0,001$ ) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu plazma FVIIa ve hasta grubu plazma FVIIa ortalama değerleri sırasıyla 106,2±1,1 ve 164,2±49,9 (%) iken ( $p<0,001$ ), kontrol grubu sinovya ve hasta grubu sinovya değerleri ise sırasıyla 43,5±4,1 ve 123,1±18,9 (%) olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kontrol grubu plazma fibrinojen ve hasta grubu plazma fibrinojen ortalama değerleri sırasıyla 298,7±56,0 ve 476,0±23,0 (% mg) iken ( $p<0,001$ ), hasta grubu sinovya değeri ise 400,1±36,3 olarak ( $p<0,0001$ ) bulunmuştur. Kontrol grubu sinovya değerleri ile hasta grubu sinovya arasında ileri derecede anlamlı fark vardır. Kontrol grubu serum CRP ve hasta grubu serum CRP ortalama değerleri sırasıyla 3,0±1,3 ve 79,4±106,3 mg/dL olarak

bulunmuştur ( $p<0,005$ ). Kontrol grubu plazma PT ve hasta grubu plazma PT değerleri sırasıyla  $11,9\pm0,8$  ve  $10,7\pm0,7$  saniyedir, ( $p<0,01$ ). Burada incelediğimiz hastaların pıhtı oluşum sürelerinin azalması, yani aktivite artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2. TDA ameliyatına girecek hastaların operasyon öncesi koagülasyon ve inflamasyon belirteçlerinin ortalama ( $\pm$ SD) değerleri.**

	Kontrol (n=20)	Hasta grubu (n=20)	p değeri
DF (ng/mL) (plazma)	51,1 $\pm$ 18,1	61,2 $\pm$ 17,8 a	$p<0,05$
DF (ng/ml) (sinovya)	2,8 $\pm$ 1,4 ¥	19,1 $\pm$ 2,4 b	$p<0,001$
FVII:C (%) (plazma)	90,2 $\pm$ 8,5	92,3 $\pm$ 7,0 c	$p>0,05$
FVII:C (%) (sinovya)	27,3 $\pm$ 3,4 ¥	40,2 $\pm$ 6,1 b	$p<0,001$
FVIIa:C (%) (plazma)	106,2 $\pm$ 18,1	164,2 $\pm$ 49,9 b	$p<0,001$
FVIIa:C (%) (sinovya)	43,5 $\pm$ 4,1 ¥	123,1 $\pm$ 18,9 b	$p<0,001$
PT (sn) (plazma)	11,9 $\pm$ 0,8	10,7 $\pm$ 0,7 e	$p<0,01$
Fibrinojen (% mg) (plazma)	298,7 $\pm$ 56,0	476,0 $\pm$ 23,0 b	$p<0,001$
Fibrinojen (% mg) (sinovya)	0 ¥	400,1 $\pm$ 36,3 f	$p<0,0001$
CRP (mg/dl) (plazma)	3,0 $\pm$ 1,3	79,4 $\pm$ 106,3 d	$p<0,005$

ap<0,05,bp<0,001,cp>0,05,dp<0,005,ep<0,01,fp<0,0001 (Kontrol grubuna göre). ¥: kontrol grubundaki sinovya için (n=10)

## Tartışma

Prokoagülan moleküllerin enflamasyon hücreleri tarafından üretilmesi koagülasyonla enflamasyonu bir araya getirmiştir [18]. Eklem boşluklarında ekstrasvasküler fibrin oluşması enflamasyonu koagülasyonun tetiklenmesinden ya da henüz mekanizması net açıklanamayan başka nedenlerden olabilir. Sinovyumda fibrin depolarının olması burada hemostatik sistemin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışmada DF ve ilgili koagülasyon proteinlerinin TDA ameliyatına girecek olan hastaların sinovya ve plazmalarında yükseldiği görülmüştür. Bu bulgular sinovyadaki fibrin oluşumunun tetiklendiğini gösterir.

İncelediğimiz hasta grubunun kanlarında ve sinovyalarındaki DF seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmıştır. Bununla birlikte hasta grubunun plazma FVII düzeyleri kontrole göre farklı bulunmaz iken sinovyada yüksek bulunmuştur. Sinovyada FVII' nin yüksek çıkmasının nedeni anlaşılamamıştır. Literatürde DF'nin kaynağı hakkındaki bilgiler de tartışmalıdır. DF sinovyumda bulunan çeşitli hücrelerden kaynaklandığı gibi, burayı besleyen damarların adventisiasından hasar sonucu ortaya yüksek miktarlarda çıkabilir. Sinovyadaki FVII artışının nedeni DF'ye bağımlı olabilir mi diye düşünmekteyiz. Çünkü bu noktalarda tartışacağımız bir literatür bilgisi yoktur.

Faktör VII dolaşımında FVIIa'nın inaktif şekli (zimojen) olarak dolaşır. Normal şartlarda total FVII'nin yaklaşık %1'i FVIIa şeklindedir [19]. DF ile karşılaşan FVII, iki zincirden oluşan aktif şekli VIIa'ya dönüşür. Bu dönüşümde diğer koagülasyon proteazlarının etkisi gereklidir. Normalde FVIIa'nın protrombinaz etkisi çok azdır. DF ile kompleks yaptıktan sonra artar [20].

Koagülasyon kaskadında DF ile ilişkili olan diğer prokoagülanlar FVII ve FVIIa olduğu için bu çalışmada fibrin oluşumunda bu parametrelerdeki değişimleri de dikkate aldık. Çalışmamızda bu faktörlerle ilgili olan PT'deki değişimi de inceledik.

İn vivo şartlarda bir yaralanma durumunda dokularda mevcut olan DF, ilgili bölgeye sızması ile ekstresek koagülasyon sistemi başlar ve fibrin oluşarak yaralanan bölgedeki kanama durur. Bu sistem; in vitro şartlarda ortama tromboplastin ve kalsiyum ilave edilerek ölçülür. 1950'li yıllarda tarif edilen bu yöntem, oral antikoagülanla tedavi edilen hastaların yegane takip yolu olduğu için, günümüz bilgilerine göre koagülasyon sistemindeki tartışmaya rağmen önemini korumaktadır [11].

Bu çalışmada incelediğimiz PT değerleri, hasta grubunun plazmasında kontrole göre

anlamlı bir azalma ( $p<0,01$ ), yani aktivite artışı göstermiştir. Ekstresek sistem parametrelerini topluca gösteren protrombin zamanı ile tespit edilen bu aktivite artışı, sinovyal sıvıdaki kadar ileri derecede olmasa da anlamlıdır.

Ekstravasküler koagülasyon, birçok immün ve enflamatuvar cevapların da iştiraki ile fibrin depolarının oluşmasına neden olur [7]. Koagülasyon sisteminin herhangi bir şekilde uyarılması enflamasyon sisteminin de uyarılmasına neden olmaktadır [2,6]. Çeşitli enflamatuvar hastalıkların patogenezi incelendiğinde bu durum ortaya çıkmıştır. Bu nedenle ekstravasküler koagülasyonun mekanizmasının anlaşılması önemlidir. Fakat bu sistemlerin mekanizmaları hakkında bilgiler henüz yeterli değildir. Bokarewa ve arkadaşları [20] TF/VII kompleksini romatoid artritli (RA) hastaların sinovyasında ölçmüşler ve ayrıca bu kompleksi sağlıklı farelerin intra artiküler boşluğuna enjekte etmişlerdir. Enjeksiyondan 4 gün sonra CD4+ mononükleer lökositlerin sinovyal boşluğa çıktığını ve de bunu kırıkta ve kemik yıkımının takip ettiği görülmüştür. Literatürde ekstravasküler fibrinin enflamasyon alanına biriken lökositlere adezyon matriksi görevi yaptığı ve diğer taraftan da, lökositleri doğrudan aktifleştirdiği bildirilmiştir [2, 7]. Bizim çalışmamızda sinovyada artan DF, FVIIa ve FVII:C bu görüşleri desteklemektedir.

Normalde DF damar dışı dokularda bulunur ve yaralanmanın olduğu bölgede kanamayı sınırlar, bununla birlikte DF kan hücrelerinde özellikle monositlerde bulunur ve enflamatuvar ajanlarla ortaya çıkar. DF'yi indükleyen önemli ajanlardan biri CRP'dir [12, 18, 20]. Çalışma grubundaki hastaların CRP ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bunun sebebi de hasta grubunun radyografik incelemelerinde de görüldüğü üzere ağır bir kırıkta ve kemik harabiyetine maruz kalması ve bunun sonucunda da şiddetli bir enflamatuvar yanıtla karşı karşıya kalınması olabilir.

Diğer taraftan DF minimal trombini oluşturmanın ötesinde, sinyal iletimindeki etkisi ile ilgili olarak anjiogenezi artırır. Anjiogenez artrit başlıca özelliklerinden biridir. Hayvan modellerinde anjiogenezin blokajı artrit ilerlemesini geciktirmiştir [13]. Walsh ve Pearson [14] anjiogenez inhibitörlerinin enflamasyonu azalttığını, dokuda yeniden restorasyonu başlattığını bildirmişlerdir. Haywood ve ark. [15] anjiogenez ve enflamasyonun yakın ilişki içinde olduğunu, enflamasyonun anjiogenezi uyardığını, anjiogenezin de enflamasyonu kolaylaştırdığını bildirmişlerdir. Rickles ve ark. [21] da, DF trombin aracılığı ile ya pıhtılaşmaya bağımlı olarak ya da bağımsız olarak nükleusu etkileyerek anjiogenezi hızlandırır demişlerdir. Bizim çalışmamızda anjiogenez ile ilgili bulgu yoktur. Ancak DF'nin çok fonksiyonlu olması bu molekülün iyi anlaşılması gerektiğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda DF miktarı kanda ve sinovyada yükselmiştir. Enflamasyon göstergeleri de artmış olan hasta grubunun plazmalarında FVII, FVIIa ve fibrinojen değerleri de ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. Plazmada ölçülen PT değerleri de bu artışı desteklemektedir. Sonuç olarak eklem boşluklarında biriken fibrin ve sinovyadaki DF'nin önemli derecede artmış olması ayrıca bu artışın ölçebildiğimiz bazı noktalar yönünden, plazmaya da yansımış olması ekstresek sistemin bu patogeneizde önemli olduğunu düşündürmektedir. Tedavi stratejileri yönünden bu noktaların dikkate alınması ve bu konudaki çalışmaların artmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Puttini PS, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, Canesi B. Osteoarthritis: An overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 1-10.
2. Brice-Weinberg J, Anne M, Pippen M, Greenberg SC. Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 996-1005.
3. Öztürk H, Bulut O. Total Diz Protezi Erken Değerlendirme Sonuçları. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29: 90-6.
4. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue

- inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1263-7.
5. Vergunst CE, Sande MGH, Lebre MC, Tak PP. The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 415-25.
  6. So AK, Varisco PA, Kemkes-Matthes B, Herkenne-Morard C, Chobaz-Péclat V, Gerster JC, Busso N. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways. *J Thromb Haemost* 2003; 12: 2510-5.
  7. Pernaute OS, Armada MJL, Calvo E, Díez-Ortego I, Largo R, Egido J, Herrero-Beaumont G. Fibrin generated in the synovial fluid activates intimal cells from their apical surface: A sequential morphological study in antigen-induced arthritis. *Brit Soc Rheumatology* 2003; 42: 19-25.
  8. Matucci-Cerinic M, Lombardi A, Lotti T, Pignone A, Senesi C, Buzzi R, Aglietti P, Partsch G, Cagnoni M. Fibrinolytic activity in the synovial membrane of osteoarthritis. *British J Rheumatology* 1990; 29: 249-53.
  9. Iwakura Y, Nakae S, Horal R, Saijo S. The role of IL-17 in the development of Arthritis in Mouse models. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(3 Suppl): 4S-5S.
  10. Busso N, Morard C, Salvi R, Peclat V, So A. Role of the tissue factor pathway in synovial inflammation. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 651-9.
  11. Emekli N. Temel ve Uygulamalı Biyokimya İçinde: Emekli N (Editör): Hemostatik Sistem Biyokimyası. İstanbul: Cem Ofset, 2004. s: 378-458.
  12. Schechter AD, Giesen PL, Taby O, Rosenfield CL, Rossikhina M, Fyfe BS, Kohtz DS, Fallon JT, Nemerson Y, Taubman MB. Tissue factor expression in human arterial smooth muscle cells: TF is present in three cellular pools after growth factor stimulation. *J Clin Invest* 1997; 100: 2276-85.
  13. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: 81-90.
  14. Walsh DA, Pearson CI. Angiogenesis in the pathogenesis of inflammatory joint and lung diseases. *Arthritis Res* 2001; 3: 147-53.
  15. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, Gill SE, Ganesan A, Wilson D, Walsh DA. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2173-7.
  16. Marklund SL, Bjelle A, Elmqvist LG. Superoxide dismutase isoenzymes of the synovial fluid in rheumatoid arthritis and in reactive arthritides. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 847-51.
  17. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology.* 2002;3:257-64.
  18. Esmon CT. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2008; 61: 122-31.
  19. Jurlander B, Thim L, Klausen NK, Persson E, Kjalke M, Rexen P, Jørgensen TB, Østergaard PB, Erhardtson E, Bjørn SE. Recombinant activated factor VII (rVIIa) characterization, manufacturing and clinical development. *Semin Thromb Hemos* 2004; 27: 373-83.
  20. Bokarewa MI, Morrissey J, Tarkowski A: Intra-articular tissue factor/factor VIIcomplex induces chronic arthritis. *Inflamm Res* 2002; 51: 471-7.
  21. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor thrombin and cancer. *Chest* 2003; 124: 58-68.