

# FİBRİNOJEN VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Dr. Feridun KOŞAR\*  
Dr. İzzet TANDOĞAN\*\*  
Dr. İsmet HİSAR\*\*  
Dr. Ercan VAROL\*\*  
Dr. Yılmaz AYATAN\*\*

**Amaç.** Fibrinojenin aterosklerozis ve koroner arter hastalığının patoge-nezinde yer aldığı daha önceden gösterilmiştir. Fakat fibrinojen düzeyinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ve tam tıkanıklığın varlığı ile ilişkisi sadece birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı çalışma po-pulasyonumuzda koroner arter hastalığının yaygınlığı ve tam tıkanıklığın varlığı ile fibrinojen arasında bir ilişkinin varlığını belirlemek idi.

**Metod ve Bulgular.** Hastalar tam tıkanıklığın varlığına veya yokluğuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığına (tek damar, iki damar ve üç damar) göre sınıflandırıldı. Çalışma grubu koroner arter hastalığı olan 360 hastayı içeriyordu. Bu hastaların 129'unda tam tıkanıklık varken geri kalan hastalarda tam tıkanıklık yoktu. Ayrıca tek damar hastalığı 165, iki damar hastalığı 135, üç damar hastalığı 60 hastada mevcuttu. Tam tıkanıklığı olan hastaların plazma fibrinojen düzeyleri tam tıkanıklığı olmayan hastalardan daha yüksekti ( $4.76\pm 1.36$  g/l'e karşın  $4.21\pm 1.04$  g/l,  $p<0.001$ ). Aynı zamanda hasta damar sayısı arttıkça fibrinojen kararlı bir şekilde artıyordu (sırasıyla,  $4.52\pm 1.18$  g/l,  $4.63\pm 1.33$  g/l ve  $4.70\pm 1.15$  g/l,  $p<0.05$ ).

**Sonuç.** Bu sonuçlar yüksek fibrinojen düzeylerinin tam tıkanıklığın ve çok damar hastalığının varlığını gösterebileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler :** Fibrinojen, koroner arter hastalığı

\*İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kardiyoloji  
Anabilim Dalı  
MALATYA  
\*\*Yüksek İhtisas Hastanesi  
Kardiyoloji Kliniği  
ANKARA

## Fibrinogen and coronary artery disease

**Objective.** It has previously been shown that fibrinogen is involved in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary artery disease. However, only a few studies have shown the correlation between the fibrinogen level and the extent of coronary artery disease and the presence of total luminal occlusion. The purpose of this study was to verify the existence of a correlation between fibrinogen and the presence of total luminal occlusion and the extent of coronary artery disease in our study population.

**Methods and Results.** The patients were characterized with regard to presence or absence of total luminal occlusion and the extent of coronary artery disease (single, double and triple vessels). The study population included 360 patients with coronary artery disease. 129 patients had total luminal occlusion. The remaining patients did not have total luminal occlusion. Additionally single vessel patients had 165 and double vessel patients had 135 and triple vessel patients had 60. The levels of plasma fibrinogen in the patients with total luminal occlusion were significantly higher than the patients without total luminal occlusion ( $4.76\pm 1.36$  g/l vs  $4.21\pm 1.04$ g/l,  $p<0.001$ ). Also, fibrinogen increased steadily as the number of involved vessels rised (respectively,  $4.52\pm 1.18$  g/l,  $4.63\pm 1.33$ g/l and  $4.70\pm 1.15$ g/l,  $p<0.05$ ).

**Conclusion.** These data suggest that high values of fibrinogen may indicate the presence of total luminal occlusion and multiple vessel disease.

**Key words:** Fibrinogen, coronary artery disease

**Yazışma Adresi:**  
Dr. Feridun KOŞAR  
İpek Sok.H.Osman Ergül  
Apt. 77/16  
Fırat mahallesi  
MALATYA

İskemik kalp hastalığına fibrinojen düzeylerindeki artışın eşlik ettiği uzun zamandır bilinmektedir.<sup>1-6</sup> Birkaç çalışmada fibrinojen düzeylerindeki artış miktarının koroner arter hastalığının boyutu<sup>3,7</sup> ve hastalığın klinik tablosunun şiddetiyle<sup>8</sup> ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada akut miyokard infarktüsü olgularının dışında da 48 saat içinde istirahat anjinası olan ve özellikle koroner anjiyografilerinde intrakoroner trombus tesbit edilen hastalarda fibrinojen düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>9</sup> Son çalışmalar fibrinojen düzeyleri ile tam tıkanıklık arasındaki ilişkinin fibrinojen düzeyleri ile damar tutulumu arasındaki ilişkidir kuvvetli olduğunu göstermektedir.<sup>10</sup>

Şimdiye kadar bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar daha çok fibrinojenin koroner arter hastalığı için risk faktörü olup olmadığını araştırmıştır. Bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen fibrinojen düzeyleri ile tam tıkanıklık ve koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Ayrıca şimdiye kadar yurt içi geniş kapsamlı bir çalışma da yapılmamıştır.

Bu çalışma fibrinojen düzeylerinin koroner arter hastalığının şiddetiyle ve tam tıkanıklığın varlığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için planlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

### Hastalar

Bu çalışma göğüs semptomlarıyla başvuran ve koroner anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı tesbit edilen 360 hastayı içeriyordu. Hastalar koroner anjiyografilerinde tam tıkanıklığı olanlar (n=129) ve olmayanlar (n=231) olarak ikiye ve hasta damar sayısına göre de üç gruba ayrıldı (tek damar:165, iki damar: 135 ve üç damar: 60). Hastaların hiç biri enfeksiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, malignensi, hematolojik hastalık, kalp kapak hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığına ait klinik ipucu vermiyordu. Ayrıca son zamanlarda hastaların hiçbiri antiplatelet ajan, trombolitik ajan ve antibiyotik almıyordu.

### Kan örneklerinin toplanması

Tüm kan örnekleri 8-10 saat açlıktan sonra koroner anjiyografi esnasında antekubital venden alındı. Fibrinojen sitratlı plazmada trombin-time metoduyla çalışıldı.<sup>11</sup> Total kolesterol, trigliserid Hitachi-911 oto analizatöründe (Boehringer, Mannheim-Almanya) enzimatik kolorimetrik yöntem ile ölçüldü.<sup>12,13</sup> HDL kolesterol mg-fosfotungustat çöktürme yöntemi ile manüel olarak ölçüldü.<sup>14</sup> Ayrıca LDL kolesterolü Friedewald formülüyle hesaplandı.<sup>15</sup>

### Kalp kateterizasyonu

Koroner anjiyografi brakial ve femoral perkütan girişim yoluyla yapıldı. Lumeni %50'den fazla daraltan tüm lezyonlar hastaların kimliği ve klinik özelliklerini bilmeyen iki deneyimli gözlemci tarafından belirlendi. Lümeni %50'den az daraltan lezyonlar değerlendirmeye alınmadı.

### İstatistiksel analiz

Gruplar arasında parametrik karşılaştırmalar için Student-t testi ve gruplar arasında oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 olduğunda anlamlı sayıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 360 hastanın 274'ü erkek, 84'ü kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 54±9 yıl (değişim aralığı 31-74 yıl) idi. Hastalar koroner anjiyografilerinde tam tıkanıklığı olanlar (grup1, n=129) ve olmayanlar (grup2, n=231) olarak iki grupta değerlendirildi. Gruplara göre hastaların klinik, laboratuvar ve koroner anjiyografik parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

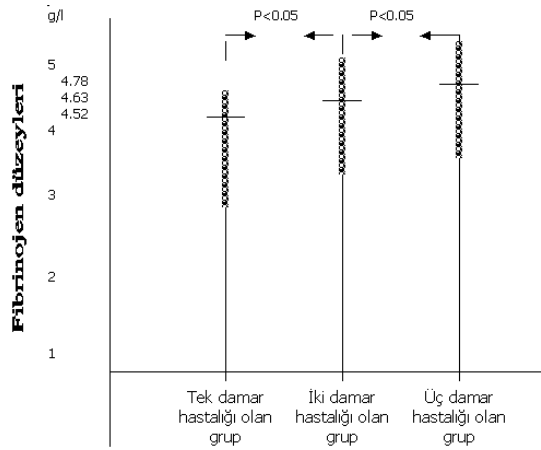
Grup1'de yaş ortalaması 55±9 yıl iken Grup2'de ise 54±10 yıldır. Gruplar arasında tüm parametreler karşılaştırıldığında fibrinojen (p<0.001), total ve LDL kolesterol (p<0.05), erkek cinsiyet yüzdesi (p<0.05) ve sigara içimi (p<0.05) arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

**Tablo 1.** Tam tıkanıklığı olan ve olmayan grupların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Tam tıkanıklık (+) Grup1 (n=129)	Tam tıkanıklık (-) Grup2 (n=231)	P değeri
Yaş	55.5 ± 9	54.2 ± 10.2	A.Y.
Cins (E)	83 (%64)	84 (%61)	A.Y.
Sigara içimi (+)	26 (%20)	25 (%18)	A.Y.
Hipertansiyon (+)	14 (%10.8)	16 (%11.5)	A.Y.
Diabetes Mellitus(+)	8 (%6)	10 (%7)	A.Y.
Aile öyküsü (+)	29 (%22.4)	32 (%23)	A.Y.
Fibrinojen (g/l)	4.76 ± 1.36	4.21 ± 1.04	P<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	204.13 ± 48.19	194.70 ± 37.31	P<0.05
HDL kolesterol (mg/dl)	38.91 ± 7.55	40.63 ± 8.79	A.Y.
LDL kolesterol (mg/dl)	128.10 ± 48.87	117.89 ± 36.87	P<0.05
VLDL kolesterol (mg/dl)	38.11 ± 20.07	36.16 ± 15.45	A.Y.
Trigliserid (mg/dl)	190.59 ± 100.37	185.83 ± 77.28	A.Y.

Değerler ortalama + standart sapma olarak ifade edildi.

A.Y.: Anlamı yok (P&gt;0.05), HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

**Grafik 1.** Tek damar, iki damar ve üç damar hastalığı olan gruplarda fibrinojen düzeyleri.

Çalışmaya alınan hastalar hastalıklı damar sayılarına göre de gruplandırıldı. Hastalıklı damar sayısı arttıkça fibrinojen düzeylerinde artış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Grafik 1).

## TARTIŞMA

Bir çok prostektif epidemiyolojik çalışmada fibrinojen düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı arasında direkt ve bağımsız bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir.<sup>1-6</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalar fibrinojenin iskemik kalp hastalığının hem patolojisinde, hem de kliniğinde önemli rol oynadığını göstermektedir.<sup>1-7</sup>

Fibrinojen, koroner arter duvarında ateroskle-

rotik değişikliklerin erken dönemlerinde görülmektedir.<sup>16-17</sup> Bununla birlikte fibrinojen plateletler arasında köprüleyici bir molekül olarak iş gördüğü için trombus oluşum sürecinde de kritik rol oynamaktadır.<sup>18-21</sup> Ayrıca yüksek fibrinojen düzeyleri plazma ve kan viskozitesini artırarak koroner arter hastalığına katkıda bulunmaktadır.<sup>7,21,22</sup> Bu bilgileri esas alan birkaç anjiyografik çalışmada fibrinojen düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasında bir ilişki olduğu doğrulanmıştır.<sup>25,27,28</sup> Bu çalışmaların en büyüğü, fibrinojen düzeyi yüksek olanlara daha sık olarak tam tıkanıklığın iştirak ettiğini, bir başka deyişle yüksek fibrinojen düzeylerinin trombojenik bir ortam oluşturduğunu göstermiştir.<sup>10</sup> Becker ve ark<sup>23</sup>'ünün yapmış olduğu bir çalışmada fibrinojen düzeyi yüksek olan kararsız anjinalı hastalarda prognozun kötü olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca bir çalışmada plazma fibrinojen düzeylerinin düşürülmesinin koroner arter hastalığına bağlı kardiyak olay ve ölümleri azalttığı saptanmıştır.<sup>26</sup>

Çalışmamıza alınan hastalar tam tıkanıklığı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ve hasta damar sayılarına göre üç gruba ayrıldı. Tam tıkanıklığı olan ve olmayan grup birbirleriyle klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında tam tıkanıklığı olmayanlara göre tam tıkanıklığı olanlarda erkek cinsiyet sıklığı ( $P<0.05$ ), sigara içme oranı ( $p<0.05$ ), total ve LDL kolesterol düzeyleri ( $p<0.05$ ) ve fibrinojen düzeyleri ( $p<0.001$ ) anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 1); ancak çalışılan diğer

## Koşar ve ark

parametreler açısından bir fark yoktu. Bu bulgulara göre tam tıkanıklığı belirleyen en önemli risk faktörünün fibrinojen düzeyi olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar bizim için sürpriz olmadı. Çünkü yüksek fibrinojen düzeylerinin trombogenezis veya trombus oluşumunu belirlemede önemli rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Hasta damar sayısı açısından fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta damar sayısı arttıkça fibrinojen düzeylerinde artma eğilimi olduğu ve bu artışların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. Bu bulgu yüksek fibrinojen düzeylerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı veya şiddetini belirlemede önemli olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease; principal results of the Northwick Part Heart Study, Lancet 1986; 336: 533-7.
2. Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Study. Br Heart J 1993; 69: 338-42.
3. ECAT Angina Pectoris Study Group. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factor in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. Eur Heart J 1993; 14: 8-17.
4. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bergtsen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 311: 501-5.
5. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1987; 258-1183-6.
6. Stone MC, Thorpe JM. Plasma fibrinogen –a major coronary risk factor. J R Coll Gen pract 1985; 35; 565-9.
7. Lowe GDD, Drummond MM, Larimer AR, Hutton I, Forbes CD, Prentice, CR. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. Br Med J 1980; 1; 673-4.
8. Kruskal JB, Cammerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen –related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1987; 317: 1361-5.
9. Baller D, Miche E, Gleichmann U. Hyperfibrinogenemia and relative leucocytosis in unstable angina and in patients with angiographic signs of intracoronary thrombosis. Blood Coag Fibrinol 1994; 5 (Suppl 2) (Abstr 0-25).
10. Haverkate F. Thrombosis and disabilities. In: Baya C, ed. Advances in medical biology, IOS Press, 1994: 81-103.
11. Clauss A Gerinnung sphysiologische Schnellmethode Zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol 1957; 17: 237-46.
12. Siedel J, Hagele EO, Zigenhorn J, et al. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. Clin Chan 1983; 29: 1075-80.
13. Mc Gowan WM, Artiss JA, Strendber DR, et al. A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of the triglycerides. Clin Chem 1983; 29: 538-42.
14. Kopes-Virella MF, Stone P, Ellis S. Cholesterol determinations in high density lipoproteins separated by three different methods. Clin Chem 1977; 23: 882.
15. Kostner GM, Laggner P, Chemical and physical properties of lipoprotein. In; Fruchard JC, Shepherd J (eds). Human Plasma Lipoproteins. New York, De Gruyter, 1989; 23-54.
16. Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. J Pathol Bacteriol 1946; 58:207-12.
17. Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. J Pathol Bacteriol 1948; 60: 57-61.
18. Smith EB. Fibrin depositin and fibrin degradation products in atherosclerotic plaques. Thromb Res 1994; 75: 329-35.
19. Qizilbash N. Fibrinogen and cerebrovascular disease. Eur Heart J 1995 ;16 (suppl A) :42- 46.
20. Mannucci P.M. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. Eur Heart J 1995;16 (suppl A):25-30.
21. Meade T.W. Fibrinogen in ischaemic heart disease. Eur Heart J 1995 ;16 (suppl A):31-35.
22. Smith E.B. Fibrinogen, fibrin and the arterial wall. Eur Heart J 1995;16 (suppl A):11-15.
23. Becker R.C et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-q –wave myocardial infarction(TIMI IIIB Trial). Am J Cardiol 1996;78:142-147.
24. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation 1997; 96 (12): 4204-10 .
25. Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G, Juricskay I. Hemorheologic parameters in coronary artery disease. Orv Hetil 1998; 139 (24):1465-8.
26. Behar S. Lowering fibrinogen levels: clinical update. BIP Study Group. Bezafibrate Infarction Prevention. Blood Coagul Fibrinolysis 1999 ;10 Suppl 1:S41-3.
27. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. Drugs 1997 ; 54 Suppl 3: 32-40.