

# KORONER ARTER HASTALIĞI İLE PLAZMA FİBRİNOJEN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

## THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ARTERY DISEASE AND FIBRINOGEN LEVEL

M.Kemal EROL, Engin BOZKURT, Mahmut AÇIKEL, Şule KARAKELLEOĞLU  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

### Özet

Bu çalışma anjiyografi ile tespit edilmiş koroner aterosklerozu olan hastalarda plazma fibrinojen seviyesinin bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması ve diğer risk faktörleriyle ilişkisinin tespit edilmesi amacı ile yapıldı. Koroner anjiyografilerinde en az bir koroner arterinde %50 veya daha fazla darlığı bulunan 114 olgu koroner arter hastalığı (KAH) grubu ve koroner anjiyografileri tamamen normal olan 43 olgu kontrol grubu olarak alındı. Tüm olguların hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, aile anamnezi kaydedildikten sonra serum trigliserit (TG), kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve plazma fibrinojen seviyeleri ölçüldü. Fibrinojen seviyesi KAH grubunda ortalama  $348.77 \pm 108.20$  mg/dL iken kontrol grubunda  $286.26 \pm 70.02$  mg/dL bulundu ( $p < 0.001$ ). Plazma fibrinojen seviyesi bir damar hastalığı olanlarda ( $n=43$ )  $341.91 \pm 111.50$  mg/dL, iki damar hastalığı olanlarda ( $n=29$ )  $338.10 \pm 98.99$  mg/dL ve üç damar hastalığı olanlarda ( $n=42$ )  $363.87 \pm 112.41$  mg/dL olarak kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ). KAH ile sigara skoru ( $p < 0.05$ ), TK ( $p < 0.001$ ), LDL ( $p < 0.001$ ) ve fibrinojen ( $p < 0.001$ ) arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi. Multipl regresyon analizinde plazma fibrinojen seviyesinin KAH'nın bağımsız belirleyicisi olduğu tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Sonuç olarak yüksek plazma fibrinojen seviyesinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanaatine varıldı.

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

### Summary

This study was carried out with the aim of detection whether plasma fibrinogen level became a risk factor in the patients with coronary atherosclerotic disease diagnosed by coronary angiography, and with the aim of detecting of the relationship with the other atherosclerotic risk factors. One hundred and fourteen cases having obstruction of 50 % or more were taken into coronary artery disease group (CAD) and 43 cases whose coronary angiography became excitedly normal were taken as control group. After having recorded, atherosclerotic risk factors such as, hypertension, diabetes mellitus, heredity, cigarette smoking and age of all the cases, serum triglyceride (TG), total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and levels of plasma fibrinogen were measured. In CAD, the levels of fibrinogen was found as  $348.77 \pm 108.20$  mg/dL whereas it was found as  $286.26 \pm 70.02$  mg/dL in control group ( $p < 0.001$ ). The levels of plasma fibrinogen were  $341.91 \pm 111.50$  mg/dL in one vessel disease group ( $n=43$ ), it was found as  $338.10 \pm 98.99$  mg/dL in two vessel disease ( $n=29$ ), and it was found  $363.87 \pm 112.41$  mg/dL in three vessel disease group ( $n=42$ ) and this was significantly higher than that of control group ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  respectively). There was a positive correlation between a coronary heart disease and cigarette smoking score ( $p < 0.05$ ), total cholesterol ( $p < 0.001$ ), LDL ( $p < 0.001$ ), plasma fibrinogen ( $p < 0.001$ ). In the multiple regression analysis, fibrinogen level was found as an independent risk factor for the coronary heart disease ( $p < 0.01$ ). In conclusion of this study showed that plasma fibrinogen was an independent risk factor for coronary atherosclerosis.

**Key words:** Coronary heart disease, Fibrinogen

**Tablo 1. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hastalığı Grubundan Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması**

	kontrol grubu (n=43)	KAH grubu (n=114)	p
yaş (yıl)	54.4 ± 11.4	55.9 ± 10.2	AD
cinsiyet (erkek)	36 (%83.7)	89 (%78.1)	AD
BMI	25.8 ± 4.3	26.0 ± 3.6	AD
hipertansiyon	8 (%18.6)	27 (%23.7)	AD
diabetes mellitus	1 (% 2.3)	7 (%6.1)	p <0.05
aile anamnezi	7 (%16.27)	25 (%2)	AD
sigara skoru	1.3 ± 0.6	1.7 ± 0.6	p <0.005
TG (mg / dL)	182.00±86.30	221.71±108.8	AD
kolesterol (mg/dL)	181.86±43.47	209.31±37.80	p <0.005
HDL (mg/dl)	41.21±6.08	39.63±8.18	AD
LDL (mg/dL)	101.99±34.61	123.83±40.47	p <0.01
fibrinojen (mg/dL)	286.25±70.02	348.77±108.20	p <0.001

AD:Anlamli değil

## Giriş

Ateroskleroz gelişmesinde pıhtılaşma faktörleri, plazma viskozitesi ve akışkanlığının lipit infiltrasyonu kadar önemli olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Fibrinojen hem bir pıhtılaşma faktörüdür, hemde kanın akışkanlığında rol oynar. Gelişmekte olan aterosklerotik lezyonlarda yüksek fibrinojen seviyesi tespit edilmiş ve fibrinojen birikimiyle düşük dansiteli lipoproteinlerin bağlanması arasında ilişki bulunmuştur (1). Ateroskleroz gelişmesinde fibrinojenin etkilediği trombosit agregasyonunun da rolü olabileceği kabul edilmektedir. Prospektif çalışmalarda (2,3) yüksek fibrinojen seviyesi ile koroner arter hastalığı, strok, periferik damar hastalığı gibi major aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimi arasında anlamlı pozitif bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada koroner anjiyografi ile koroner aterosklerozu tespit edilmiş hastalarda; plazma fibrinojen düzeyinin bir risk faktörü olup olmadığını ve diğer aterosklerotik risk faktörleriyle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya kliniğimizde Mart 1997- Aralık 1997 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan 125'i erkek, 32'si kadın toplam 157 olgu alındı. Koroner anjiyografisi tamamen normal olan 36 erkek, 7 kadın toplam 43 olgu (yaş ortalaması 54.4 ± 11.4 yıl) kontrol grubu olarak, koroner arterlerinin en az birinde %50 veya daha üzeri tıkalı lezyonu bulunan 89 erkek 25 kadın toplam 114 olgu (yaş ortaması 55.9 ± 10.2 yıl) hasta grubu olarak alındı. Kronik böbrek yetmezliği, karaciğer parankim yetmezliği, hematolojik hastalık, primer dislipidemi, eskiden antihiperlipidemik ilaç kullanımı, oral kontraseptif kullanımı anamnezi olan

hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olguların yaş, ailede prematür ateroskleroz anamnezi, diabetes mellitus ve sigara içimi anamnezleri alındı. Sigara içimi; hiç içmeyenlere 1 puan, sigarayı bırakmasından bir yıldan fazla süre geçenlere 1.4 puan, 1- 24 adet/gün içenlere 2.2 puan, 25 adet/gün den fazla içenlere 2.9 puan verilerek skorlandı (4). Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. Oniki saat açlığı takiben sabah 08<sup>00</sup>-09<sup>00</sup> arasında alınan kan örneklerinden TK, TG , LDL, HDL düzeyleri günlük olarak rutin yöntemlerle çalışıldı. Plazma fibrinojen seviyesi STA-Fibrinogen Compact analizörü ile hazır kit kullanılarak ölçüldü. Tüm olgulara perkütan femoral arter yolu ile Seldinger tekniği kullanılarak koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografiler birbirinden habersiz üç farklı deneyimli kardiyolog tarafından vizüel olarak değerlendirildi ve üçünün ortalaması olarak alındı. Koroner arterlerinden en az birinde %50 veya daha fazla derecede tıkalı lezyonu bulunanlar hasta grubuna dahil edildi. Lezyonlar sol ana koroner arter (LMCA), sol inen arter (LAD), sirkumfleks arter (LCx) ve sağ koroner arter (RCA) olarak gruplandı. Yan dallardaki lezyonlar ilgili ana dalın lezyonu olarak kabul edildi. Hasta grubu koroner arter hastalığının yaygınlığına göre 1 damar hastalığı, 2 damar hastalığı, 3 damar hastalığı olarak üç gruba ayrıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki veri ortalamaları ve standart sapmaların

**Tablo 2. Aterosklerozun Yaygınlığına Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması**

	kontrol grubu n=43	tek damar hast n=43	iki damar hast n=29	üç damar hast n=42	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
yaş (yıl)	54.4 ± 11.4	53.2 ± 13.1	57.1 ± 7.8	58.3 ± 7.1	AD	AD	AD
cins (E)	36 (%83.7)	34 (%79.6)	21(%72.41)	34 (80.9)	AD	AD	AD
BMI	25.8 ± 4.3	25.5 ± 3.9	26.1 ± 3.0	26.7 ± 3.7	AD	AD	AD
hipertansiyon	8 (18.6)	9 (20.9)	7 (24.3)	11(26.1)	AD	AD	AD
hiabetes mell.	1 (%2.3)	1 (%2.3)	2 (%6.8)	4 (%7.1)	AD	p<0.05	p<0.05
aile anamnezi	7 (%16.3)	8 (%18.6)	9 (31.3)	8 (%19.0)	AD	AD	AD
sigara skoru	1.35 ± 0.56	1.73 ± 0.60	1.76 ± 0.58	1.67 ± 0.65	p<0.01	p<0.01	p<0.05
T.kolesterol (mg/dL)	181.86 ± 43.47	193.97 ± 27.25	218.00 ± 48.97	222.00 ± 33.51	AD	p<0.01	p<0.001
trigliserit (mg/dL)	182.00 ± 86.30	212.65 ± 113.08	218.45 ± 100.50	235.92 ± 112.52	AD	AD	AD
HDL (mg/dL)	41.20 ± 6.08	40.00 ± 7.98	39.20 ± 8.90	39.51 ± 8.16	AD	AD	AD
LDL (mg/dL)	101.99 ± 34.61	109.54 ± 36.92	135.10 ± 44.43	133.38 ± 37.40	AD	p<0.01	p<0.005
fibrinojen (mg/dL)	286.26 ± 70.02	341.91 ± 111.50	338.10 ± 98.99	363.87 ± 112.41	p<0.01	p<0.01	p<0.001

karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Farklı değişkenler arasındaki bağlantının incelenmesinde korelasyon analizi, bağımlı değişkene bağımsız değişkenlerin etkisini incelemeye multipl regresyon analizi kullanıldı.

### Bulgular

Kontrol grubu ve KAH grubundan elde edilen veriler tablo 1 de gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet dağılımı, BMI, hipertansiyon anamnezi, ailede prematür ateroskleroz anamnezi, TG ve HDL açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. KAH grubunda kontrol grubuna göre; diabetes mellitus anamnezi (p<0.05), sigara skoru (p<0.005), total kolesterol (p<0.005), LDL kolesterol (p< 0.01) ve plazma fibrinojen seviyesi (p<0.001) anlamlı derecede yüksek bulundu. KAH bulunan hastaların 43'ü bir damar hastalığı (ortalama yaş 53.2 ± 13.1 yıl), 29'u iki damar hastalığı (ortalama yaş 57.1 ± 7.8 yıl), 42' si üç damar hastalığına (ortalama yaş 58.3 ± 7.1 yıl) sahipti. Plazma fibrinojen seviyesi kontrol grubuna göre; bir damar hastalığı grubunda (p< 0.01), iki damar hastalığı grubunda (p<0.01) ve üç damar hastalığı grubunda (p<0.001) anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca kontrol grubuna göre; sigara skoru her üç grupta (p<sub>1</sub><0.01, p<sub>2</sub><0.01, p<sub>3</sub><0.05), TK seviyesi iki damar (p<0.01) ve üç damar (p<0.001) hastalığı grubunda, LDL seviyesi iki damar hastalığı (p< 0.01) ve üç damar hastalığı (p<0.005) grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Tablo 2 de KAH'nın yaygınlığına göre tespit edilen plazma fibrinojen seviyeleri ve diğer parametreler verilmiştir. Tablo 3'de gösterildiği gibi KAH ile aterosklerotik risk faktörlerinin bağlantısının araştırıldığı korelasyon analizinde; KAH ile sigara skoru (r=0.188, p<0.05), TK (r=0.393, p<0.001), LDL (r=0.334, p<0.001) ve plazma fibrinojeni

(r=0.2598, p<0.001) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. KAH'nın bağımlı değişken olarak alındığı ve risk faktörlerinin bağımsız etkisinin araştırıldığı multipl regresyon analizinde; sigara skoru (p<0.005) ve plazma fibrinojen seviyesi (p<0.01) KAH'nın bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Sonuçlar tablo 4'de gösterilmiştir. Plazma fibrinojen seviyesi ile LDL arasında (r=0.238, p<0.05) anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

### Tartışma

Fibrinojen karaciğer ve megakaryositler tarafından sentezlenen 340.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Koroner arter hastalarında trombotik olayların önemi ve koagülasyon sisteminin rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Pıhtılaşma mekanizmasında önemli bir rolü olan fibrinojenin plazma düzeyindeki artışın koroner, serebral ve periferik arterlerdeki aterosklerozla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (5-7).

**Tablo 3. Koroner Arter Hastalığı ile Risk Faktörlerinin Korelasyonu**

	r	p
yaş	0.168	AD
cinsiyet	0.037	AD
BMI	0.092	AD
hipertansiyon	0.716	AD
diabetes M.	0.142	AD
aile anamnezi	0.031	AD
sigara skoru	0.188	p<0.05
TG	0.181	AD
T.kolesterol	0.393	p<0.001
HDL	0.088	AD
LDL	0.334	p<0.001
fibrinojen	0.259	p<0.001

AD: Anlamlı değil

**Tablo 4. Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Korener Arter Hastalığına Etkisi**

	P
yaş	0.643
Cinsiyet	0.248
BMI	0.897
hipertansiyon	0.183
diabetes m.	0.823
aile anamnezi	0.0623
sigara skoru	0.0014
TG	0.0719
T.kolesterol	0.496
HDL	0.162
LDL	0.292
fibrinojen	0.009

Framingham çalışmasında (2,5) kardiyovasküler hastalığı olmayan 1315 olgunun oniki yıllık takibinde; her iki cins için de kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek fibrinojen seviyesi ile korele olduğu ve yüksek fibrinojen seviyesinin hematokrit, kan basıncı, sigara içimi, diyabetes mellitus ve obesite ile ilişkili bulunduğu tespit edilmiştir. Framingham çalışmasında ayrıca; yüksek plazma fibrinojen seviyesinin koroner arter hastalığı için bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Northwick Park çalışmasında (2); yaşları 40 ile 64 arasında değişen 1511 beyaz erkeğin on yıllık takibinde yüksek düzeyde plazma fibrinojen seviyesinin ( $p<0.0001$ ) artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu ve kardiyovasküler risk için kolesterolde ( $p<0.003$ ) daha belirleyici olduğu saptanmıştır. Coerphilly ve Speedwell ortak çalışmasında (8) orta yaşlı 4860 erkeğin sırasıyla 5.1 ve 3.2 yıllık takipleri sonunda fibrinojen, kan viskozitesi ve lökosit sayısının koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır. Markovitz ve arkadaşlarının çalışmasında (9) koroner riski yüksek olan bir grupta riski yüksek olmayan başka bir gruba göre plazma fibrinojeni yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Miche E. ve arkadaşlarının (10) yapmış olduğu 302 vakalık bir çalışmada koroner anjiyografi ile bir damar hastalığı bulunanlar ( $306 \pm 67$  mg/dL), iki damar hastalığı bulunanlar ( $331 \pm 73$  mg/dL) ve üç damar hastalığı bulunanlar ( $328 \pm 62$  mg/dL) kontrol grubuna ( $267 \pm 55$  mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek plazma fibrinojen seviyesine sahiptiler. Bizim çalışmamızda tespit edilen; bir damar hastalığı grubunda  $341.91 \pm 111.50$  mg/dL, iki damar hastalığı grubunda  $338.10 \pm 98.99$  mg/dL, üç damar hastalığı grubunda  $363.87 \pm 112.41$  mg/dL ve kontrol grubunda  $286.26 \pm 70.02$  mg/dL 'lik plazma fibrinojen seviyeleri

bu çalışmada elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. İlkay E. ve arkadaşları (11), Açığöz ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmalarda da benzer şekilde yüksek plazma fibrinojen seviyesi nin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda da elde edilen sonuçlar da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. İskemik kalp hastalıkları ve strok toplumdaki ölümlerin ana sebeplerinden biridir. Yukarıda bahsedilen prospektif çalışmalar, anjiyografi kontrollü çalışmalar ve bu çalışmada ortaya konulduğu gibi plazma fibrinojen seviyesi koroner aterosklerozun bağımsız bir belirleyicisidir. Plazma fibrinojen seviyesindeki yükselmenin aterosklerotik olaya yol açmasının muhtemel birkaç yolu mevcuttur. Bunlar; damar duvarına fibrinojen infiltrasyonu, artmış trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumu ve kan viskozitesinde artma sebebiyle oluşan reolojik etkilerdir. Ateroskleroz gelişmesi esnasında damar duvarına tutunan fibrin pıhtısı içinde lipoprotein a birikmekte ve lipoprotein a biriktikçe yağlı çizgiler oluşmaktadır. Fibrinojene lipoprotein a'nın çapraz bağlanması faktör XIIIa aracılığı ile olmaktadır (13). Ayrıca fibrinojen ile LDL kolesterolün damar duvarına tutunması arasında da ilişki bulunmuştur (1). Damar duvarındaki fibrin içinde faktör XIII a ile bağlanan lipoprotein a artması ile duvar içinde antifibrinolitik bir çevre oluşur ve köpük hücre formasyonu, yağlı çizgiler, düz kas içeriğinde artma hepsi birden aterosklerozun patogeneze katkıda bulunuyor olabilir.

Sonuç olarak yüksek plazma fibrinojen seviyesi birkaç yolla etki ederek iskemik kalp hastalığının riskini artırmaktadır ve koroner ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür ve bizim çalışmamızda bunu destekler niteliktedir.

## Kaynaklar

1. Smith ED, Staples EM, Dietz E, et al. Role of endothelium in sequestration of lipoprotein and fibrinogen in aortic lesion, trombi and graft pseudointimas. Lancet 1979; 2 : 812-816
2. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. Jama 1987; 258: 1183-1186
3. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, et al. Hemostatic function and ischaemic heart disease: Principal Results of The Northwick Park Heart Study. Lancet 1986; 6:533-537
4. Altınbaş A, Gök H, Korku B, Keser A. Koroner arter hastalığında fibrinojen ve faktör VII'nin rolü. MN Kardiyoloji 1997; 4 / 3: 222-229
5. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham study. Am Heart J 1987; 113: 1006-1010
6. Heinrich J, Assman G. Fibrinogen and cardiovascular risk. J Cardiovasc Risk 1995; 213: 197-205
7. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Begsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N.Eng J Med 1984; 311: 501-505

8. Yarnell JWG, Backer IA, Sweetnom PM, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. *Circulation* 1991; 81: 836-844
9. Markovitz JH, Kulkarni K, Goldschmidt-Chermant P. Increased platelet activation and fibrinogen in Asian indians. Potential implications for coronary risk. *Eur Heart j* 1998; 19: 720-726
10. Miche E, Baller D, Gleicman U, Mannebach H, Schmidt H, Prohaska W. Fibrinogen and leukocyte number in coronary heart disease. Correlation with angiography and clinical degree. *Z kardiol* 1995; 84: 92-97
11. İlkay E, İlhan N, Karaca I, ark. Plazma fibrinogen düzeyinin ateroskleroz ve LDL kolesterol ile ilişkisi. XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı 1997; 410
12. Açıkğöz S, Diker E, Keleş T, Aydoğdu S, Kütük E, Göksel S. XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı 1997; 412
13. Romanic AM, Arleth AJ, Willette RN, Ohlstein EH. Factor XIIIa cross-links lipoprotein (a) with fibrinogen and is present in human atherosclerotic lesion. *Circ Res* 1998; 83 : 264-269

**Yazışma Adresi;**  
Dr.M.Kemal EROL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Erzurum