

TİKLOPİDİNİN PLAZMA FİBRİNOJEN KONSANTRASYONUNA ETKİSİ

Babürhan GÜLDİKEN, Ufuk UTKU, Özden VURAL, Faruk YORULMAZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji A.D., Edirne

ÖZET

Tiklopidinin, fibrinojenin trombosit membranına bağlanmasını önleyerek antiagregan etki gösterdiği bilinmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek fibrinojen düzeyi olan hastalarda tiklopidinin antiagregan etkisinin azaldığı ileri sürülmektedir. Ayrıca tiklopidin kullanımı sırasında da fibrinojen düzeyinde azalma olabileceğini bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda 500 mg. tiklopidin kullanan 23 tıkaçıcı tipte inmeli hastada tedavi öncesinde ve tedaviden 1 ve 3 ay sonra fibrinojen düzeyleri ölçülmüştür. Başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında, birinci ve üçüncü ay sonunda, bağımsız bir serebrovasküler hastalık risk faktörü olan fibrinojen düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gösterdiği gözlenmiştir (Wilcoxon testi $p < 0.005$).

Anahtar Sözcükler: Tiklopidin, serebral iskemi, fibrinojen.

EFFECT OF TICLOPIDINE ON THE PLASMA FIBRINOGEN CONCENTRATION

Ticlopidine exerts its antiaggregatory effect by inhibiting fibrinogen binding on the platelet membrane. Some studies report that elevated fibrinogen levels decrease the antiplatelet action of ticlopidine. However, there are several studies about the reducing effect of ticlopidine treatment on the high levels of plasma fibrinogen.

In our study we assessed plasma fibrinogen level of 23 patients with cerebral ischemia before the 500 mg/d ticlopidine treatment, on the first and third month of the treatment. As a result, when compared to the initial level, fibrinogen levels decreased significantly at the end of the first and third month (Wilcoxon test. $p < 0.005$).

Key words: ticlopidine, cerebral ischemia, fibrinogen.

GİRİŞ

Yüksek fibrinojen düzeyinin iskemik tipte serebrovasküler hastalıklar (SVH) için bağımsız bir risk faktörü olduğu günümüzde bilinmektedir (1). Fibrinojen kan viskozitesini artırmakta, kan koagülasyon mekanizmasının son basamaklarında görev almakta ve bunlara ilaveten trombosit ve eritrosit agregabilitesini artırmaktadır (2,3). Bu açıdan yüksek fibrinojen düzeyinin normal seviyelere düşürülmesinin aterotrombotik damar hastalıklarının insidensini azaltması beklenebilir. Tiklopidin, fibrinojenin trombositlere bağlanmasını engelleyerek antiagregan etki gösteren bir ilaçtır. Yüksek fibrinojen düzeyinin tiklopidinin bu antiagregan etkisini azalttığı bildirilmiştir (2). Buna karşılık tiklopidinin de fibrinojen düzeyini düşürdüğünü bildiren yayınlara rastlanmaktadır (3-8).

Biz bu çalışmamızda kronik dönemde iskemik tipte SVH'lı 23 hastada 500 mg/gün tiklopidin tedavisinin öncesinde, tedavinin 1. ve 3. ayında plazma fibrinojen düzeylerini ölçerek, bu ilacın bağımsız risk faktörü olan fibrinojen üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran kronik dönemde, iskemik tipte serebrovasküler hastalığı olan 23 hasta alındı. Kontrol grubu SVH geçirmemiş, ancak SVH risk faktörü taşıyan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş 17 denekten

oluşturuldu. Kardioembolik inmeli ve büyük serebral arter tıkanması olan hastalar ile enfeksiyon, derin ven trombozu, karaciğer ve böbrek yetmezliği, trombositopeni, trombositoz veya neoplazi gibi sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Yaş ortalaması 63.6 ± 7.02 olan hasta grubunun 13'ü (% 56.5) kadın, 10'u (% 43.5) erkekti. 10 (% 58.8) kadın, 7 (% 41.2) erkekten oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 60.88 ± 7.49 idi. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo I' de gösterilmiştir. Hasta grubuna ikiye bölünmüş dozda 500 mg/gün tiklopidin verilerek tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayında plazma fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Ölçüm için % 3.8 Na-sitrat ile seyreltilmiş venöz kan alındı ve trombin zamanı metodu ile çalışıldı. Ayrıca olguların vücut yüzeyleri, serum lipidleri, tedavinin başında ve 3. ayında hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı ve trombosit değerleri belirlendi.

Elde edilen tedavi öncesi, 1. ve 3. ay fibrinojen düzeyleri ve hasta verileri bilgisayara yüklenerek paket istatistik programında (NCSS) değerlendirildi.

BULGULAR

Tıkaçıcı tipte SVH geçirmiş hasta grubunun tedavi öncesi fibrinojen düzeyi ortalaması 499.48 ± 171.03 mg/dl, kontrol grubunda ise 324.41 ± 41.44 olup aradaki fark anlamlıydı ($z=4.391$, $p=.0002$). Hasta grubunda yüksek olan fibrinojen düzeyinin ortalaması 500 mg/gün tiklopidin tedavisinin 1. ayında 363.87 ± 92.53 mg/dl'e , 3. ayında

307.67 ± 56.78 mg/dl'e düştü. Tedavi öncesi-1.ay, 1.ay-3.ay fibrinojen düzeylerinin farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (z=3.405; p=.000; z=1.983, p=.047). Fibrinojen düzeylerinde bu değişim ile hastaların vücut yüzeyleri, serum lipidleri ve SVH risk faktörleri ile bir korelasyon gösterilemedi (Tablo II). Hematokrit, hemoglobin, eritrosit ve trombosit sayılarında tedavi boyunca anlamlı bir değişim gözlenmedi (Tablo III).

Tablo - I: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta grubu (n=23)	Kontrol grubu (n=17)
Yaş,yıl*	63.6 ± 7.02	60.88 ± 7.49
Erkek oranı,n(%)	10 (%43.5)	7 (%41.2)
Hipertansiyon,n(%)	19 (%82.6)	8 (%47.1)
Diabetes, n(%)	5 (%21.7)	1 (%5.9)
Sigara, n (%)	6 (%26.1)	2 (%17.3)
Vücut yüzeyi* (m2)	1.701 ± 0.20	1.752 ± 0.182
Kolesterol* (%mg)	234.87 ± 45.46	188.27± 51.3
Trigliserid* (%mg)	164.67 ± 145.75	145.23 ± 67.6
HDL* (%mg)	42.18 ± 9.37	41.27 ± 8.6
LDL* (%mg)	169.08 ± 47.31	158.87 ± 45.26

* Ortalama±SD

Tablo - 2: Fibrinojen düzeyindeki değişim ile hasta vücut yüzeyleri ve SVH risk faktörleri arasındaki korelasyon

	r	P
Vücut yüzeyi	-0.18	0.55
Hipertansiyon	-0.292	0.29
DM	-0.324	0.24
Sigara	-0.018	0.94
Kolesterol	-0.083	0.77
Trigliserid	-0.34	0.21
HDL	0.17	0.61
LDL	-0.13	0.68

Tablo-3: Hasta ve Kontrol Grubunda Fibrinojen Konsantrasyonu ve Hematolojik Parametrelerin Değişimi

	Tedavi öncesi	1.ay	3.ay	Kontrol
Fibrinojen mg/dl	499.5 ± 171†	363.9 ± 92 †	307 ± 57 †	324.4 ± 41
Htc %	41.27 ± 4.1	-	39.74 ± 3.5	-
Hb gr	13.35 ± 1.2	-	13.06 ± 1.47	-
Eritrosit sayısı (*10 ⁶ /mm ³)	4.6 ± 0.48	-	4.48 ± 0.398	-
Trombosit (*1000/mm ³)	162 ± 116	-	188 ± 93	-

† p < 0.000 (Mann Whitney U testi), kontrol grubuna göre.

‡ p < 0.000 (Wilcoxon testi), tedavi öncesi değerine göre.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, serebral iskemili hastaların tedavi öncesi plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İkinci aşamada değerlendirilen, SVH'lı hasta grubunun tedavi öncesi fibrinojen düzeylerinde, 500 mg/gün tiklopidin tedavisinin 1. ve 3. aylarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Diğer risk etmenlerinin fibrinojen düzeyindeki değişim ile ilişkisi gösterilememiştir.

İskemik tipte serebrovasküler hastalıklarda kronik dönemde fibrinojen düzeyinin sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu bilinmekte ve yüksek fibrinojen düzeyi SVH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (1,2). Serebral iskemide kullanılan ve fibrinojenin trombositlere yapışmasını engelleyerek antiagregan etki gösteren tiklopidinin fibrinojen ile karşılıklı etkileşimi halen araştırma konusudur. SVH ve periferik damar hastalarında yapılan çalışmalardan birinde tiklopidinin plazma fibrinojen düzeyine etkisi olmadığı (2), diğerlerinde ise düşürdüğü bildirilmiştir (3-8). Toghi ve arkadaşlarının tiklopidinin fibrinojen düzeyine etkisi olmadığını bildirdikleri çalışmalarında (2) çalışmamızdan farklı olarak düşük doz (200 mg/gün) tiklopidin kullanmaları farklı sonuçları izah edebilir. Bununla birlikte çalışmamızda 500 mg/gün tiklopidin dozunda vücut yüzeyleri ile fibrinojen konsantrasyonundaki değişim arasında bir korelasyon saptamadık. Bu da bize ülkemiz insanları için 500mg/gün tiklopidin dozunun maksimum etki için yeterli olduğunu düşündürdü.

Trombosit ve eritrosit agregasyon inhibisyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, yüksek fibrinojen düzeyinin tiklopidinin relatif antiplatelet etkisini azalttığına dair bulgular mevcuttur (2,3). Yüksek

fibrinojen düzeyi kan viskozitesini de arttırmaktadır (4,5,9,10). Tiklopidinin kan viskozitesini düşürdüğü ve bunu da kısmen fibrinojen, kısmen de viskoziteyi belirleyen en önemli faktör olan hematokrit düzeyini alt seviyelere çekerek yaptığı bildirilmektedir (7,9). Ancak biz çalışmamızda tedavi süresince hematokrit ve diğer hematolojik parametrelerde (hemoglobün,eritrosit sayısı, trombosit sayısı) Randi ve arkadaşları gibi bir azalma gözlemedik (5).

Tiklopidinin fibrinojen konsantrasyonunda hangi mekanizma ile düşmeye yol açtığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Fibrinojen yıkımında artma veya yapımında azalma gösterilememiş ve fibrinojen yaşam süresi tiklopidinden etkilenmemiştir (7). Tiklopidinin fibrinojenin trombositlere bağlanmasını inhibe etmesi veya trombosit agregasyonunu inhibe ederek damar duvarında trombüs oluşumunu engellemesi olası bir etki mekanizması olarak ileri sürülmüştür (3).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi 3 aylık kısa sürede fibrinojen düzeyinde düşme gözlenen pekçok çalışma bulunurken, daha uzun dönemi kapsayan çalışmalar nadirdir. Paleretti ve arkadaşları 21 aylık dönemde fibrinojen düzeyinin ve kan viskozitesinin tiklopidin tedavisine yanıtını gözlemişlerdir (6). Başlangıçta anlamlı bir azalma gözlenirken 9 ay sonrası bazal değerlere geri dönüş dikkati çekmiştir. Bu yükselme, o ayların kış mevsimine denk gelmesi ve buna bağlı muhtemel enfeksiyonlar ile açıklanmaya çalışılmıştır; ancak bu konuda yeterli araştırma mevcut değildir. Fibrinojen düzeyinin ve kan viskozitesinin 9. aydan sonra relatif artış göstermesi, tiklopidinin antiagregan etkisinin uzun süre izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak tiklopidinin bağımsız bir SVH risk faktörü olan yüksek fibrinojen düzeyini

düşürmesi olumlu bir bulgudur. Ancak bu etkinin uzun süreli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengsten K., Larsson B., Wellin L., Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1984 ;311:501-505.
2. Toghi H., Takahashi H., Kashiwaya M., Watanabe K. Effect of plasma fibrinojen concentration on the inhibition of platelet aggregation after ticlopidine compared with aspirin. *Stroke* .1994;25:2017- 2021
3. Tanahashi N., Fukuuchi Y., Tomita M., Matsuoka S., Takeda H. Ticlopidine improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:1083-1086
4. Conard J.,Lecrubier C.,Scrabin PY., Herellou MH., Samama M., Bousser MG. Effects of long term administration of ticlopidine on platelet function and hemostatic variables. *Thromb Res.*1980; 20:143-148.
5. Randi M.L., Fabris F.,Crociani M.E., Battocchio F., Girolami A. Effects of ticlopidine on the blood fibrinogen and blood viscosity in peripheral atherosclerotic disease. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1847-49
6. Paleretti G., Poggi N., Torricelli P., Balestra V., Coccheri S. Long term effects of ticlopidine on fibrinogen and haemorheology in patients with peripheral arterial disease. *Thromb. Res.* 1988;52:621-29
7. Ciuffetti G., Aisa G.,Mercuri M., Lombardini R., Paltriccia R., Neri C.,Senin U. Effects of ticlopidine on the neurologic outcome and hemorheologic pattern in the postacute phase of ischaemic stroke. A pilot study. *Angiology* 1990;41:505-11
8. Randi M.L., Marcs M., Fabris F.,Tison T., Barbone E., Girolami A. Decrease of fibrinogen in patients with peripheral atherosclerotic disease by ticlopidine. *Arzneimittelforschung* 1991;41:414-416
9. Toghi H., Takahashi H., Chiba K., Tamura K. Coagulation-fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke* 1993;24:801-4
10. Candan C., Utku U., Saltık A., Güldiken B., Topallar H. Serebrovasküler Hastalıklarda Hiperviskozite. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995,1;1:45-48
11. Angelkort B., Spurk P., Gerlach A., Kiesewetter H. Significance of fibrinogen with regard to blood fluidity. Pharmacological approaches for lowering fibrinogen. *Clin Hemorheol* 1987;7:277-288