

Türk Erişkinlerinde Kanda Fibrinojen Düzeyleri ve Bazı Risk Parametreleri ile İlişkileri

Prof. Dr. Altan ONAT, Doç. Dr. Gülay HERGENÇ, Dr. Beytullah YILDIRIM, Ömer UYSAL,
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Dr. Ali ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Vedat SANSOY
Türk Kardiyoloji Derneği, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

ÖZET

TEKHARF Çalışmasının 1997/98 yazlarında gerçekleştirilen üçüncü takibinde muayene edilen toplam 2575 erişkinden 1599 erkek ve kadında kanda fibrinojen düzeyleri belirlenip bunun diğer bazı risk parametreleri ile ilişkisi incelendi. Plazmada fibrinojen Behring firmasının kiti ve türbidodensitometrik yöntemle ölçüldü ve kohortun rastgele bir bölümünde değerlerin referans laboratuvarında valide edilmesiyle gerekli ayarlama yapıldı. Ortanca yaş erkekte 46, kadında 48 idi. Ortalama değerler erkekte 2.68, kadında 2.88 g/l idi. Kadında yaşa bağımlı değilken, erkekte yaşla (her beş yaşta 0.1 g/l) artıyordu ($r = 0.29$, $p < 0.001$).

Mülvarye analizde sigara içimi her iki cinsiyette plazma fibrinojeninin anlamlı bir bağımsız belirleyicisi idi. Ayrıca, kadında bel çevresi, plazma trigliseridi ve HDL-kolesterol, erkekte de belkalça oranı fibrinojenin anlamlı birer bağımsız etkeni olarak saptandı; erkekte HDL-kolesterol sınırda anlamlı etken biçiminde belirdi. Tekdeğişkenli analizde total kolesterol ve bedeni hareketsizlik her iki cinsiyette fibrinojen değerleriyle, zayıf da olsa, anlamlı doğrusal korelasyon sergiledi. Plazma fibrinojen değerleri ile kadında beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik basınçlar, erkekte ise LDL-kolesterol değerleri arasında yine zayıf ama anlamlı korelasyon saptandı. Kadında fibrinojen ile LDL-K/HDL-K oranı arasında ters bağıntı da gözlemlendi. HDL-kolesterol ile fibrinojen konsantrasyonları arasında doğrusal ilişki açıklanamayan ilginç bir gözlem olarak yeniden ortaya çıktı.

Batılı popülasyonlara göre orta düzeyde veya bir miktar yüksek bulunan erişkin fibrinojen düzeylerimizin, toplumumuzun koroner riskine katkıda bulunabildiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Fibrinojen, risk faktörleri, Türk erişkinleri

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin ilgi odağını uzun yıllar kan yağları, yüksek tansiyon ve sigara oluştururken, hemostatik faktörlerin de önemi çoktandır ispatlanmıştır. Duguis (1), Rokitansky'den (2) 100 yıl sonra 20. yy'ın ortasında trombozun koroner aterosklerozun patogeneğinde rol oynadığını ve fibrinin bu olayda merkezi önemi olduğunu belirtmiştir.

Yaş, kolesterol düzeyi, kan basıncı ve sigara kullanma alışkanlığı göz önüne alındığında risk dağılımının üst %15'lik kesimi, potansiyel miyokard infarktüs (Mİ) vakalarının sadece %32'sini izah etmektedir (3). Değişik çalışmaların sonuçları 1980'li yıllarda koagülasyon ve fibrinolizin sadece aterosklerotik plakların oluşmasında değil, aynı zamanda akut arteriyel oklüzyondaki önemini de meydana çıkarmıştır (4,5). Northwick Park kalp çalışması plazma fibrinojen düzeyinin bir standart sapma yükselmesinin, kişinin beş yıl içinde iskemik kalp hastalığı olayını %84 arttırdığını ortaya koymuştur (6). Ancak birçok çalışmada iskemik kalp hastalığı vakalarını içeren ve içermeyen gruplar arasında, fibrinojen düzeylerinde sadece %10'luk bir farkın olduğu saptanmıştır. Fibrinojen düzeylerinin hem kalıtsal, hem de çevresel faktörlerce düzenlendiği gösterilmiştir (7,8). Plazmada normal sınırları 1.5-4.5 g/L seviyesinde bildirilen fibrinojen üretimi sitokinlerce uyarılmakta, fibrin formasyonu ve yıkımı fizyolojik durumlarda dengeli ve düşük bir düzeyde cereyan etmekte, ancak bu denge akut faz reaksiyonu ve damar duvarı hastalığında bozulmaktadır.

Eldeki çalışmanın amacı Türk erişkinlerini temsil eden bir örnekleme plazma fibrinojen konsantrasyonlarının cinsiyet ve yaşa özgü dağılımını belirlemek, fibrinojenin bazı belli başlı risk parametreleri ile etkileşim ve ilişkisini incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Taranan kişiler ve yerleşim birimleri

TEKHARF 1997/98 takip taramalarında Marmara, Karadeniz, İç Anadolu bölgelerinde ve Güneydoğu Anadolu'nun bir bölümünde, 780 erkek, 819 kadın olmak üzere, toplam 1599 kişide plazma fibrinojen tayarları yapıldı. Çalışma ekonomik gerekçelerle Türkiye'nin dört bölgesine kısıtlandı; rastgele örnekleme ile çalışmaya alınan bireyler, 30 yaşın üzerindekiyle sınırlanmaya çalışıldı. TEKHARF Çalışmasının orijinal kohortuna ilaveten, 737 kişilik yeni kohort çalışmaya dahil edilmişti. TEKHARF Ça-

Alındığı tarih: 14 Aralık 1999
Yazışma adresi: Dr. A. Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630
İstanbul. Faks: 212.257 3787

İşmasının yöntemiyle ilgili bilgiler daha önce yayınlanmıştı⁽⁹⁾.

Ölçümler ve metod

Kan 10-12 saat açlık sonrası sabah alındı. Fibrinojen düzeyleri turbidodensitometrik olarak Behring firmasının Multifibren U kiti ve Fibrinimer II koagulometresiyle tayin edildi. Plazma örneklerinden rastgele 36 adedinin Ankara'daki bir referans laboratuvarında validasyonu yapıldı. Tüm tarama fibrinojen değerleri 1.03 ile çarpılarak ayarlandı (Şekil 1). Kan yağları Boehringer Mannheim firmasının Reflotron aleti ile ölçüldü. Trigliseridi 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-kolesterol (LDL-K) Friedewald formülü ile hesaplandı. Kan basıncı, denekler 5 dakika dinlendikten sonra sfigmomanometre ile ölçüldü. Boy, kilo, bel ve kalça ölçümleri desimalden sonra 0.5 cm'e yuvarlanarak ölçüldü. Bireylere uygulanan ankette hem iş, hem de ev içi ve boş zaman fizik aktivitesinin belirlenmesine yönelik sorular bulunmaktaydı. Tamamen sedanter yaşayanlar I, bedeni güç gerektiren işlerde çalışanlara IV olmak üzere, artan fizik aktivite derecelendirildi⁽¹⁰⁾. Kullanılan sigara sayısı Tablo 3'teki şekilde kademelendirildi; hiç kullanmayanlar veya bırakanlar ayrı sınıflandırıldı. Trigliserid ise <100mg/dl olanlar I, 100-140 mg/dl II, 140-220 mg/dl III, >220 mg/dl IV olacak şekilde kademelendirildi.

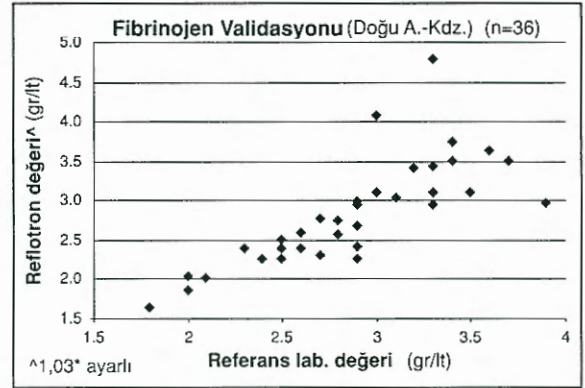
İstatistik değerlendirme

İstatistik analizler SPSS-X paket programı ile yapıldı. İki grup arasında ortalama değerler Student t testi ile, ikiden fazla grup ortalama değerlerinin karşılaştırılması ise tek yönlü Anova testi ile değerlendirildi; bu yöntemde varyans homojenite testi sonrasında farklılık bulunduğuunda 0.05 anlamlılık düzeyinde Tukey-HSD testi uygulandı. Fibrinojen değerlerinin diğer değişkenlerle olan ilişkisi Pearson, nonparametrik değişkenlerle ise Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Fibrinojen düzeylerinin ölçülen parametrelerden ne şekilde ve oranda etkilendiğini görebilmek amacı ile çoklu regresyon analizi yapıldı.

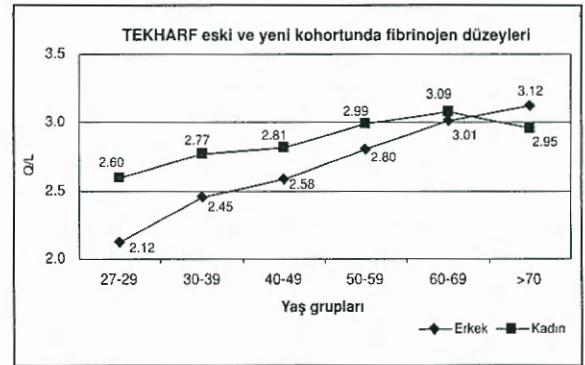
BULGULAR

Cinsiyet ve yaş grubu katmanlamasına göre değerler

TEKHARF çalışması 1997/98 takibindeki eski ve yeni kohort olarak muayene edilenlerin üçte ikisini



Şekil 1. Fibrinojen ölçümlerinin validasyonu yapılan 36 kişide tarama ve referans laboratuvar değerlerine ilişkin diagram.



Şekil 2. TEKHARF kohortunda 1599 kişideki ortalama (ve standart sapma) değerlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı.

oluşturan bir erişkin popülasyonunda plazma fibrinojen ortalaması kadınlarda 2.88 ± 0.93 ; erkeklerde 2.68 ± 0.98 g/L olarak bulundu. Fibrinojen düzeylerinin erkek ve kadınlarda 70 yaşa kadar arttığı görülmektedir (Tablo 1). Yetmişli yaşlara kadar kadın ortalama değerleri erkeklerinkinden hep yüksek seyretmekteydi (Şekil 2). Erkeklerde 50-59 yaş grubu fibrinojeni 30-39 grubununkinden, 60-69 yaş grubunun değeri ise, hem 30-39, hem de 40-49 yaş grubunun fibrinojeninden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ka-

Tablo 1. TEKHARF eski ve yeni kohortunda ortalama fibrinojen düzeylerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	E r k e k			K a d ı n		
	n	Ort	SD	n	Ort	SD
>70 yaş	39	3.125	1.61	31	2.954	0.94
60-69 yaş	128	3.013	1.32	132	3.086	0.96
50-59 yaş	155	2.801	0.96	164	2.993	0.97
40-49 yaş	209	2.582	0.99	230	2.813	0.98
30-39 yaş	238	2.454	0.73	246	2.768	0.84
27-29 yaş	11	2.124	0.40	16	2.594	1.05
Genel	780	2.678	0.98	819	2.881	0.93

Tablo 2: Erkek ve kadınlarda değişken kategorilerine göre anlamlı fark gösteren fibrinojen değerleri (mg/dl)

Değişken dilimleri		n	Erkek	n	Kadın
HDL-K	<35mg/dl	395	2.58±1.08*	181	2.68±0.87**
	>35mg/dl	351	2.74±0.94	598	2.92±0.93
B/K oranı	<0.9/<0.8	243	2.56±0.80*	516	2.81±0.92*
	>0.9/>0.8	535	2.74±1.12	231	2.96±1.00
Fizik derecesi	I	267	2.86±1.14	269	3.13±1.11a
	II	226	2.59±0.86a	141	2.88±0.91a
	III	154	2.58±1.00a	115	2.86±0.97
	IV	132	2.58±1.10	51	2.44±0.68
BKİ	<25 kg/m ²			164	2.79±0.86**
	>25 kg/m ²			534	3.00±0.9
SKB	<140 mmHg			474	2.81±0.93**
	>140 mmHg			344	2.99±0.93
DKB	<85 mmHg			441	2.82±0.88*
	>85 mmHg			377	2.96±1.00

*p<0.05 **p<0.001 (Student t testi) ; ,a(One-way Anova)

B/K: Belkalça. FA:Fizik aktivite, BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

Tablo 3. Erkek ve kadınlarda sigara içim kademelerine göre fibrinojen ortalama değeri ile standart sapmaları ve yaş

Sigara kademesi	n	Erkek	Yaş	n	Kadın	Yaş
İçmeyen	214	2.60 ± 0.86	51.1 ± 13.0	638	2.88 ± 0.94	48.8 ± 12.2
Bırakmış	143	2.79 ± 1.21	53.2 ± 12.4	26	3.02 ± 1.10	47.2 ± 12.7
Günde 1-10 adet	69	2.61 ± 1.14	45.0 ± 10.3	83	3.05 ± 1.34	40.7 ± 9.5
11-20 adet	225	2.62 ± 0.88	44.0 ± 10.5	54	2.89 ± 0.88	44.4 ± 9.3
>20 adet	126	2.80 ± 1.26	46.0 ± 11.1	15	2.99 ± 0.89	44.7 ± 9.4

dınlarda ise, yaşla fibrinojen konsantrasyonlarında anlamlı fark kaydedilmedi. Genelde kadınların ortalama fibrinojen düzeyleri, erkeklerinkine oranla %7.6 yüksek bulundu.

Fibrinojenin diğer risk faktörleriyle etkileşimi

Bazı risk parametrelerinin birer sınırla iki dilime ayrılması durumunda, Tablo 2'den anlaşılacağı gibi, erkeklerde ve kadınlarda HDL-kol 35 mg/dl nin altında ve üstünde olanların fibrinojen değerleri arasında anlamlı (p<0.05 veya p<0.01) fark bulundu. HDL-K'ü yüksek olanların fibrinojen değerleri, erkeklerde ve kadınlarda %6.2 ve %8.9 oranında yüksekti. Bel/kalça oranı erkeklerde 0.9'un (kadınlarda 0.8'in) üzerinde olanlarda diğerlerine kıyasla fibrinojen değerleri (%7 ve 5.3 oranında) yüksek bulundu (p<0.05). Fizik aktivite dereceleri düşük olan kişilerde ortalama fibrinojen değerleri yüksek çıkmışsa da, genel trendde anlamlılık kaydedilmedi. BKİ 25 kg/m²'in (p<0.01), SKB 140 mmHg'nın (p<0.01), DKB 85 mmHg'nın altında ve üzerinde olanlar ara-

sında (p<0.05) ortalama fibrinojen değerleri arasında sadece kadınlarda anlamlı fark bulundu.

Sigara içim kademelerine göre, sigara içen veya bırakmış olanların fibrinojen düzeyleri, hiç sigara kullanmayanlara kıyasla yüksek bulundu (Tablo 3). Bu gözlem, sigara içmeyenlerin ortalama yaşının genç olmasına rağmen ortaya çıktı.

Tek değişkenli korelasyonda yaş ve sigara içimi erkeklerde fibrinojen ile orta derecede doğrusal bağlantı (r=0.25-0.29) arzetti (Tablo 4). Fibrinojen değerleri her iki cinsiyette HDL-K ve total kolesterol ile doğrusal, fizik aktivite ile ters ama zayıf ilişki içindeydi; trigliserid, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında doğrusal, LDLK/HDLK arasında ters zayıf ilişki yalnız kadınlarda; fibrinojen ile LDLK ve bel/kalça oranı arasında doğrusal ilişki sadece erkeklerde bulundu.

Bu parametrelerden fizik aktivite, BKİ ve LDL-kolesterol yaşın dahil olduğu çoklu regresyon analizinde anlamlılıklarını yitirdi. Tablo 5'teki risk etmenle-

Tablo 4. Kanda fibrinojen değerleriyle bazı risk parametre değerleri arasındaki korelasyon

	Kadın			Erkek		
	r	p	n	r	p	n
HDL-kolesterol	0.22	<0.001	779	0.10	<0.01	746
Total kolesterol	0.15	<0.0001	781	0.12	<0.01	750
Trigliserid	0.17	<0.001	576		AD	
LDL-kolesterol		AD		0.14	<0.01	501
LDL-K/HDL-K	-0.09	<0.05	573		AD	
Fizik aktivite	-0.13	<0.001	814	-0.10	<0.01	779
Sigara içimi		AD		0.25	<0.004	717
Beden kitle indeksi	0.18	<0.001	698		AD	
Bel/kalça oranı		AD		0.14	<0.001	778
Sistolik KB	0.12	<0.001	818		AD	
Diyastolik KB	0.09	<0.01	818		AD	
Bel çevresi	0.16	<0.001	814		AD	
Yaş				0.288	<0.001	779

AD: anlamlı değil

Tablo 5. Erkek ve kadınlarda çoklu regresyon analizi ile risk parametrelerinin kanda fibrinojen değerini etkileyişine ilişkin anlamlılık

Değişken	Erkek (n= 494)		Kadın (n= 566)	
	β	p<	β	p<
HDL-kolesterol		0.08	0.0172	0.0001
LDL-kolesterol				AD
Beden kitle indeksi		AD		
Trigliserid		AD	0.0021	0.0001
Sigara kademesi	0.0664	0.04	0.1236	0.002
Fizik akt. derecesi		AD		AD
Bel çevresi			0.009	0.008
Bel/kalça oranı	3.37	0.0001		
Yaş	0.0195	0.0001		AD
	multipl R=0.373	ayarlı R ² =0.13	multipl R=0.337	ayarlı R ² =0.114

AD: anlamlı değil, β = parametre tahmini

rini içeren modelde bağımsız değişken olarak her iki cinsiyette sigara içimi ortaya çıktı. Kadınlarda sigara içiminde 1 kademe farkın fibrinojen konsantrasyonunda 0.12 g/L, erkeklerde 1½ kademe farkın 0.1g/L değişime yol açtığı anlaşıldı. Kadınlarda ayrıca HDL-K, trigliserid ve bel çevresi, erkeklerde de bel/kalça oranı fibrinojen değişimlerinin bağımsız birer etkeni olarak belirlendi. Bu bağlamda fibrinojen değerlerinde 0.1g/L yükselmeye, kadınlarda trigliseridde 48 mg/dl, HDL-kolesterolde 6 mg/dl artış ve bel çevresinde 11 cm genişleme, erkeklerde de 5 yıl yaşlanma sebep olmaktadır.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın başlıca bulgusu Türk erişkinlerinde plazma fibrinojen düzeylerinin cinsiyet ve yaşa özgü değerlerinin belirlenmiş olması ve bazı diğer toplumda kaydedilen düzeylere yakın bulunmasıydı. Belirli popülasyon örneklemine ilişkin değerler derlenmiş olduğu Tablo 6'da görülmektedir ki, erkeklerde 2.22-2.78, kadınlarda 2.42-3.25 g/L arasında seyreden ortalama fibrinojen konsantrasyonlarına göre, erişkinlerimizin fibrinojeni benzer bir düzey sergilemektedir.

Tablo 6. Fibrinojen düzeyleri ile ilgili farklı toplumlarda yapılan çalışmalar

Çalışma adı ve yeri	Cins	n	Yaş	Fibrinojen (g/L)
Türk Erişkinleri	Erkek	780	48±12	2.68±0.98
	Kadın	818	48±12	2.88±0.93
Hong-Kong, Çin	Erkek	1359	25-34/65-74	2.22/2.76
	Kadın	1405	25-34/65-74	2.42/2.94
Akita, Japonya	Erkek	150		2.48
	Kadın	150		3.00
ARIC alt grubu	Erkek	150		2.68
	Kadın	150		2.57
CARDIA	Kadın	>1000	Genç	2.63±0.57
Yunanistan	Erkek	2000	22...	2.78±0.67
Stockholm	Kadın	300	<65	3.25±0.64
PROCAM	Kadın	1032	55-64	2.89±0.56
	Erkek	390	55-64	2.77±0.61
Edinburg Arter çalışması	Erkek	Toplam	56-71	2.64
	Kadın	1592		2.79

Kanda fibrinojenin düzeylerinin yaşla artışı ve kadınlarda erkeklere oranla yüksekliği farklı batı toplumlarında da gözlenmiştir (11). Halkımızda yaşın fibrinojen için erkeklerde bağımsız etmen oluşunun, kadınlarda ise olmayışının altını çizmekte yarar var. Yaşla artışın eksikliği kadında belki menses döneminde fibrinojen değerlerinin gereğinden yüksek olmasına bağlı olabilir.

Bir diğer önemli bulgumuz, sigara içiminin her iki cinsiyette fibrinojen konsantrasyonları için bağımsız bir etken olduğudur. Sigara içimi yaşlanma ile ters ilişki içinde bulunduğu, tekdeğişkenli analizde kadınlarda anlamlı çıkmayan sigara-fibrinojen korelasyonu, yaşla ayarlandığında çok anlamlı ve bağımsız bir etmen olarak belirdi. Beden kitle indeksi ve plazma trigliserid düzeyinin yanısıra, sigara içiminin kanda fibrinojeni yükselten etkenler arasında başta geldiği (12-14) bilinir. Bizde de plazma trigliserid ile bel çevresi kadınlarda, bel/kalça oranı da erkeklerde fibrinojenin yine bağımsız anlamlı faktörleri olarak ortaya çıktı.

Tekdeğişkenli analizde total kolesterol ve bedeni hareketsizlik her iki cinsiyette fibrinojen değerleriyle, zayıf da olsa, anlamlı doğrusal korelasyon sergiledi. Plazma fibrinojen değerleri ile kadında beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik basınçlar, erkekte ise LDL-kolesterol değerleri arasında yine zayıf ama anlamlı korelasyon saptandı. Kadında fibrinojen ile

LDL-K/HDL-K oranı arasında ters bağıntı da gözlemlendi. Ancak bu korelasyonlar genelde yaş faktörü üzerinden etki gösterdikleri için, yaşı içeren bir çokdeğişkenli analizde ayrımcı güçlerini yitirdiler.

Yeni araştırmalardan Edinburg Arter çalışması (8) fibrinojen genindeki polimorfizmin periferik aterosklerozda artma ile ilişkisini, DESIR çalışması alkolün koruyucu etkisinin fibrinojen üzerinden olabileceğini (15) ve fibrinojenin açlık insülini ile kuvvetli ilişkisinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu (16) meydana koymuştur. SES çalışması psikososyal stres ve sağlıksız yaşam tarzının fibrinojen düzeyiyle ileri derece ilgili olduğunu (17), diğer bir çalışma (18) da fibrinojenin kadınlarda KKH riski ile ilişkili olduğu göstermiştir.

HDL-kolesterol ile fibrinojen konsantrasyonları arasında doğrusal ilişki, açıklanamayan ilginç bir gözlem olarak yeniden ortaya çıktı. 1997 yılında Marmara bölgesi hakkında yapılmış olan taramadaki (19) gibi, ama daha geniş kohort üzerinde korelasyon katsayısı daha düşük de olsa, bu çalışmada da HDL-K ile fibrinojen değerleri arasında beklenenin (4,20) tersine, doğrusal ilişki bulundu. Başka araştırmacılarca tanımlanmamış olan ve toplumumuzda fibrinojen yükselmesine karşı bir nevi koruyucu mekanizma ifade edebilecek bu ilgi çekici bulgumuzu açıklamaktan uzak da olsak, üzerinde durulmağa değer gördüğümüzü yeniden vurgulamak isteriz.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 1998 takibinde kan örneklerinde fibrinojen validasyonunu lutfeden Ankara Düzen Laboratuvarı adına Dr. Yahya Laleli'ye, taramaya maddi destek sağlayan Pfizer İlaçları A.Ş. ile kan kitlerini temin eden Merck-Sharp-Dohme Ltd. Şkt.ne şükran borçluyuz. Kohortla ilgili verilerin bir bölümünü toplayan Dr. Hüseyin Aksu, Dr. Nevzat Uslu ve Stj. Necmettin Gürbüz'e takdir sunmayı bir görev bilir, bilgisayar işlemlerindeki önemli katkısı için Bn. Deniz Cörüt'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. **Duguid JB:** Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58:207-12
2. **Rokitansky C:** A Manual of Pathological Anatomy. London, Sydenham Society, 1852.
3. **Heller RF, Chinn S, Tunstall-Pedoe HD, Rose G:** How well we can predict coronary heart disease? Findings from the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *BMJ* 1984;288:1409-11
4. **Heinrich J, Assmann G:** Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2:197-205
5. **Iso H, Folsom AR, Wu KK. et al:** Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. *Am J Epidemiol* 1989; 130:925-34
6. **Meade TW, Borzovic M, Chakrabarti RR et al:** Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Circulation* 1991; 83:836-44
7. **Pitvatos C, Skoumas J, Dernellis J et al:** Influence of biological factors on lipid and fibrinogen measurements in young men. An epidemiological study in 2009 recruits. *Eur Heart J* 1998; 19:1642-7
8. **Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Connor JM, Rumley A:** Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost* 1999; 81:553-60
9. **Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M ve ark:** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taranması: 1. Yöntemin tarifi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:9-15
10. **Onat A, Şenocak M, Mercanoğlu F, Şurdum-Avcı G, Öz Ö, Özcan R:** Türk erişkinlerinde fiziksel etkinlik ve bunun başlıca risk faktörleri üzerine etkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:256-62
11. **Folsom AR, Wu KK, Conlan MG:** Fibrinogen and cardiovascular risk. Plasma fibrinogen in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. In: *Fibrinogen: A New Cardiovascular Risk Factor*. Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW (Eds). Vienna: Blackwell-MZV; 1992: pp124-229
12. **Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H:** Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:913-9
13. **Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J:** Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54:475-9
14. **Cullen P, Schulte H, Assmann G:** Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998; 19:1632-41
15. **Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E.** Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:887-92
16. **Mennen LI, Balkau B, Charles MA, D'Hour A, le Mauff JM:** Gender differences in the relation between fibrinogen, tissue-type plasminogen activator antigen and markers of insulin resistance. *Thromb Haemost* 1999;82:1106-11
17. **Wamala SP, Murray MA, Horsten M et al:** Socio-economic status and determinants of hemostatic function in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:485-92
18. **Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ et al:** Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999;19:2517-22
19. **Onat A, Büyükeşe A, Ural E ve ark:** Marmara bölgesi hakkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kard Dern Arş* 1997; 25:520-5
20. **Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping P-H, Schulte H, van de Loo J:** Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid and lipid fractions. *Thromb Haemost* 1985; 54:721-3