

Batı Bölgelerimiz Erişkinlerinde Kanda C-Reaktif Protein ile Fibrinojen Düzeyleri ve Diğer Risk Faktörleriyle İlişkileri

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Burak ERER, Uz. Dr. Ali ÇETİNKAYA, Dr. Ömer BAŞAR, Dr. Köksal CEYHAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY, Doç. Dr. Gülay HERGENÇ
Türk Kardiyoloji Derneği, İ.Ü. Cerrahpaşa ve İstanbul Tıp Fakülteleri, Kardiyoloji Enstitüsü ve S. Ersek GKDC Merkezi, İstanbul

ÖZET

TEKHARF kohortunun 10. yıl takibinde Türkiye'nin üç Batı bölgesinde, 524'ü erkek, 522'si kadın olmak üzere, 1046 kişilik bir grubunda, kan basıncı, kan yağları, antropometrik özelliklerin yanısıra akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ile fibrinojen ölçüldü; fizik aktivite, sigara kullanımı, gelir düzeyi gibi yaşam tarzı ile ilgili bilgiler tespit edildi. Kardiyovasküler sistemin anamnez, fizik muayenesine ve istirahat EKG'sinin Minnesota kodlamasına göre kesin veya şüpheli 96 koroner kalp hastası (KKH) belirlendi.

Yaş ortalamaları (51 ± 13) farketmeyen kadın ve erkeklerde kanda CRP geometrik ortalama ($2.00 / 1.90$ mg/L) ve fibrinojen ortalama değerleri ($3.40 \pm 1.16 / 3.15 \pm 1.17$ g/L) arasında anlamlı bir fark bulunmadı. CRP ve fibrinojen düzeyleri arasında ilişki anlamlıydı ($p < 0.0001$). Kadınlarda CRP, sigara içimi hariç, ölçülen tüm risk parametreleri ile, bilhassa aterojen metabolik sendrom unsurları ile ilişkili bulundu. Erkeklerde ise CRP, santral obezite ölçütleri, apolipoprotein B, kan basıncı ve fibrinojen ile anlamlı, bellikalça, trigliserid, HDL-kolesterol arasında sınırdan anlamlı bulundu. Fibrinojen değerleri - yaş ve CRP'nin dışında - fizik aktivite, apolipoprotein B, total ve LDL-kolesterol, sistolik kan basıncı ve bellikalça oranı ile anlamlı korelasyon içindeydi. Mültivariye analizde CRP düzeyini belirleyen bağımsız değişkenler olarak fibrinojen, bel çevresi, total kolesterol, yaş ve ters olarak fizik aktivite ortaya çıktı. Fibrinojen düzeylerinin bağımsız belirteçleri ise yaş, bellikalça oranı, CRP dilimleri, sigara ve (ters yönde) fizik aktivite idi.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, koroner kalp hastalarında CRP ($p < 0.001$) ve fibrinojen ($p < 0.05$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Her iki cinsiyeti içeren lojistik regresyon modeli KKH için bağımsız anlamlı belirteçler olarak yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı (SKB), CRP çeyrek dilimleri ile HDL-kolesterolü saptadı. Cinsiyet için ayrı ayrı analiz yapıldığında erkekler için yaş, fizik aktivite, CRP dilimleri, kadınlar için yaş, kan şekeri, CRP dilimleri KKH'nin bağımsız anlamlı belirteçleri olarak bulundu.

Sonuç olarak, Türk erişkinlerini temsil eden bu kohortta CRP, kadınlarda daha kuvvetli olmak üzere, her iki cinsiyette de, KKH için anlamlı risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta, fibrinojenin yalnız erkeklerde sınırdan bir an-

lamlılığı görünmektedir. Düşük kolesterol düzeyleri, sedanter yaşam tarzı ve insülin direncine yatkınlıkla karakterize olan Türk halkının benimseyeceği sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin, fizik aktivite ve sağlıklı beslenme gibi kronik düşük-yoğunluklu inflamasyonu azaltıcı önlemleri de içermesinin gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, fibrinojen, inflamasyon, koroner kalp hastalığı, koroner risk değerlendirme

Ünlü Framingham çalışması kohortundan koroner olayların %50 sinin total kolesterolü 225 mg/dl'in altında olan kişilerde, %35'inin ise, 200 mg/dl'in altında olan kişilerde görüldüğü bilinmektedir (1). Enflamasyonun ateroskleroza başlatıcı ve ilerletici rolünü gösteren çalışma sonuçları son yıllarda dikkat çekmektedir (2). C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojenin koroner olaylarda risk belirleyici ve aterosklerozun ilerletici rolünü belirleyici rolü yeni olarak saptanmıştır (3). Düşük HDL-K ve total kolesterol düzeylerine sahip olan Türk erişkinlerinde koroner kalp hastalığı prevalansı tahminlerin üstünde olmakla kalmayıp artış hızı da kaygı vericidir (4). Sigara kullanımının ve insülin intoleransının yaygınlığı, inaktif yaşam biçimi, sağlıklı yaşam tarzı konusundaki eksik bilinç koroner olayların boyutunu açıklayıcı ilave faktörler olarak düşünülebilir (5). Türk Kardiyoloji Derneği'nin 1990 yılında başlatmış olduğu TEKHARF çalışmasının onuncu yıl taramasında CRP ilk defa, fibrinojen ise ikinci kez taranmıştır.

CRP ve fibrinojen pozitif akut faz reaktanları olup kan düzeylerinin aterosklerozda arttığı bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (6). Büyük bir kısmı makrofajlardan üretilen bir sitokin olan interleukin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü α (TNF α)'nın yanısıra akut faz cevabını kontrol etmekte, CRP ve fibrinojen sentezini indüklemektedir (7). Hepatik proinflatuar proteinlerin üretimi

Alındığı tarih: 8 Aralık 2000
Yazışma adresi: Prof.Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul Faks: (0212) 351 4235

hem kalıtsal, hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenmektedir. Fibrinojen genindeki polimorfizmin (8) yanısıra, sigara kullanımı fibrinojen düzeylerine etki ederken, CRP düzeylerine etki eden genetik faktörlerle ilgili bilgiler henüz çok sınırlıdır (9,10). Doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyona sitokin aracılı cevap olarak CRP'nin dolaşımdaki düzeyi 100 kat artabilmektedir (11). Fibrinojenin tamamı, CRP'nin büyük bir bölümü karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Endotel ve vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, miyokard, ve adipöz doku da sitokin üretebilmektedir (12,13). Akut faz proteinlerin konağı istila eden mikroorganizmalara karşı savunma, doku hasarını önleme ve hızlı bir şekilde homeostaza geri dönüşü sağlama gibi görevleri vardır (14). Fibrinojen ise trombosit kümeleşmesini artırır, kan akışkanlığını bozar, daha büyük ve rezistan fibrin pıhtılarına neden olur; ayrıca fibrin LDL birikimi için adsorptif bir yüzey oluşturur (15). CRP'nin normal değerleri içerisindeki hafif artışı dahi, sağlıklı ve koroner kalp hastalığı saptanmış kadın ve erkeklerin gelecekteki miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı olay riskini arttırmaktadır (16,17). CRP'nin ateroma ve onun trombotik komplikasyonlarının patogenezinde doğrudan rol oynayıp oynamadığı veya sadece altta yatan inflamasyon veya aterotromboza başka mekanizmalarla yol açan doku hasarının hassas bir göstergesi olup olmadığı şimdilik tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı, inflamasyon belirteci olan yüksek duyarlılıklı CRP'nin Türk erişkinlerindeki dağılımını ilk kez tayin etmek, fibrinojen dahil, diğer risk faktörleriyle ilişkilerini belirlemek ve Türk erişkinlerinde koroner kalp hastalığı (KKH) için belirteç bir işlevi olup olmadığını araştırmaktır. Bu çerçevede kanda fibrinojen düzeylerinin rolü de yeniden değerlendirilecektir.

POPÜLASYON ve METOD

Çalışmaya dahil edilen 30 yaşın üzerindeki 1046 kişi (524 erkek ve 522 kadın) Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde yaşayan ve 1990 yılından beri takip edilen TEKHARF kohortunun bir alt grubudur. Bu grup cinsiyet, yaş kırsal-kentsel dağılım olarak farklılık göstermeyip 2000 yılında taranan tüm bireylerin %43'ünü oluşturmaktadır. Bu grubun bütününde CRP, 974 kişide ise (205'inde 1998 yılında) fibrinojen belirlendi. Fizik aktivite, sigara, aile geliri, kullanılan ilaçlar, geçirilen hastalıklar katılımcılarla birlikte ekip elemanlarınca anket formlarına işlendi. Sigara kademeleri hiç kullanmamış, halen kullanmakta veya bırak-

mış olarak; fizik aktivite ise deneğin kendi tarafından 1. derece: memur, dikiş-örgü, günde 1 km'den az yürüyüş, 2. derece: tamirci, ev işi, günde 1-2 km yürüyüş, 3. derece: marangoz, usta, kamyon şoförü, yer ve cam temizliği, günde 4 km yürüyüş, 4. derece: ağır iş, çiftçilik, düzenli spor şeklinde belirlendi. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile tarandı. Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Kesin KKH tanısı için: a) yeni miyokard infarktüsü (anamnez veya EKG sekeli), b) erkeklerde tipik angina, c) miyokard iskemisi (4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodları [18]) veya d) yeni hastalık için koroner baypas ya da intrakoroner girişim yapılmış olması; şüpheli KKH: a) menozda ya da 45 yaş üzeri olma şartı aranan kadınlarda tek başına tipik angina, b) erkeklerde atipik angina, c) her iki cinsiyette eski taramalarda tipik angina öyküsü elde edilmişken, son taramada bunun yok olarak ya da atipik olarak değerlendirilmesi kriterleri alındı. Kadınlarda atipik angina varlığı (iskemik EKG değişiklikleri ile desteklenmemesi durumunda) KKH olarak sayılmadı. Çalışma örnekleminde şüpheli KKH tanısı 20 kişiye konulmuştur.

Venöz kan CRP için düz, fibrinojen için sitratlı, kan yağları için EDTA'lı olarak alındı ve bir saat geçmeden dakikada 2000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek şekilli elemanlardan ayrıldı. Kan yağları sahada Reflotron cihazı ile kuru kimya yöntemi ile çalışıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDLC Friedewald yöntemi ile hesapla bulundu (19). CRP ve fibrinojen için numuneler 2-5°C da 24 saat içinde İstanbul'da çalışılacak laboratuara iletildi. Hemen incelenmeyecek olan numuneler -80°C'da bekletildi. CRP Behring nefelometresi ile 0.175-230 mg/L lineeritesi olan immunonefelometrik yöntemle N Latex CRP mono reaktif kiti ile, fibrinojen ise Clauss yöntemi ile Stago Fibriprest kiti ile Stago koagülometresinde tayin edildi. Her iki ölçümde de iç kalite kontrolü kullanıldı. Apo AI ve B sahada Behring kitleri ile Behring turbidometresi ile ölçüldü ve rastgele %5-6'lık bir bölümü Ankara'da bir referans laboratuvarında valide edildi.

İstatistik değerlendirme

CRP değerleri normal dağılım göstermeyip sağa kaymış olduğu için, log transformasyonu ile normalize edildi, CRP geometrik ortalamasının medyan değerlere yakinen uyduğu görüldü. CRP değerleri ayrıca dörtte birlik dilimlere ayrılarak incelendi. İstatistikler STATA 5-0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Kadın ve erkeklerin ortalama yaşları sırasıyla 51.2±12.6 ve 50.8±13.1 idi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu. Kohortumuzun %9.2'sini oluşturan 96 koroner hastasının yaş ortalaması 62.0±11.3 idi. Tablo 1 de ölçülen parametrelerin ortalama (standart

Tablo 1. Çalışma katılımcılarının (n=1046) cinsiyete göre özellikleri

	Erkek			Kadın		
	n	ortalama	SD	n	ortalama	SD
Yaş (yıl)	524	50,8	13,1	522	51,2	12,6
Boy (cm)	509	169,3	6,6	513	156,9	7,1
Kilo (kg)	522	77,6	12,6	522	70,9	13,2
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	507	27	3,93	513	28,8	5,5
Bel çevresi (cm)	522	93,8	10,7	521	86,7	11,8
Bel kalça oranı	522	0,931	0,1	521	0,819	0,28
Sistolik KB (mmHg)	524	128,3	21,8	522	138,8	37,2
Diyastolik KB (mmHg)	524	80,6	11,9	522	83,3	15,2
Total kolesterol (mg/dl)	514	178,1	36,5	510	186,2	36,4
HDL-kolesterol (mg/dl)	514	36,8	11,9	510	45,5	11,9
LDL-kolesterol (mg/dl)	288	113	30	292	117,6	31,3
Trigliserid (mg/dl)	288	137,1	83,7	292	119,8	72,6
Kan şekeri (mg/dl)	486	98,4	30,5	477	101,1	35,7
Fibrinojen (g/L)	490	3,15	1,17	484	3,4	1,16
hs-CRP (mg/L)*	524	1,9	3,3	522	2,0	3,38
Apolipoprotein AI (mg/dl)	223	115,6	32	234	130,9	32,1
Apolipoprotein B (mg/dl)	223	120,8	36,4	234	122,9	37,7
Fiziki aktivite derecesi	522	2,44	1,26	521	2,21	0,84
Sigara kullanımı %	523			520		
kullanmayan	189	36,1		425	81,7	
bırakmış	72	13,8		11	2,1	
halen kullanan	262	50,1		84	16,2	
Aile gelir dilimi	524	2,47	1,26	522	2,16	1,26

*geometrik ortalama

sapmaları görülmektedir. Her iki cinste de beden kitle indeksi 25 kg/m² üzerinde, santral obezitenin belirteci olan bel çevresi kadınlarda erkeklere nazaran normal düzeylerin üst limitine daha yakındı. Sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) kadınlarda erkeklere göre 10/3 mmHg daha yüksekti. Kadınlarda plazma trigliseridleri 17 mg/dl düşükken, HDL-kolesterol 9 mg/dl, LDL-K 5 mg/dl, kan şekeri 2.7 mg/dl, apo AI 13.2 mg/dl, apo B 2 mg/dl daha yüksek bulundu. Her 6 kadından biri halen sigara kullanmakta iken, erkeklerin tam yarısı tiryaki idi. Erkeklerin fiziki aktivite derecesi ve aile geliri kadınlardan daha yüksek olarak değerlendirildi.

Yaş gruplarına göre incelendiğinde (Tablo 2) kanda fibrinojen konsantrasyonları kadında erkektekinden %7.4 daha yüksekti; oysa ortalama CRP düzeyleri bakımından kadın (2.0 mg/L) ve erkekler (1.9 mg/L) arasında anlamlı fark bulunmadı. Gerek fibrinojen, gerek CRP düzeyleri her iki cinsiyette yaşla anlamlı biçimde yükselmekteydi ($r=0.20$ ve 0.19) (Şekil 1).

CRP ve fibrinojen için 25. ve 75. persantil değerleri sırasıyla 0.9 ve 4.2 mg/L ve 2.4 ve 4.0 g/L olarak ortaya çıktı.

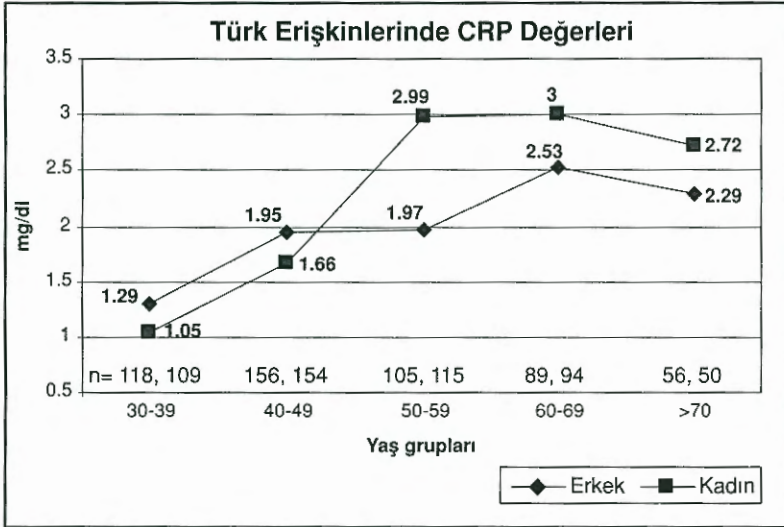
Diğer risk parametreleriyle korelasyonları ve çokdeğişkenli belirleyicileri

Spearman korelasyon analizinde, CRP ile kadınlarda yaş, BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, SKB, DKB, total kolesterol, trigliserid, total kolesterol/ HDL-kolesterol, fibrinojen, apo B ($p<0.001$), LDL-kolesterol ve fizik aktivite dilimi (ters; $p<0.01$), HDL-kolesterol (ters), açlık kan şekeri ve aile gelir düzeyi (ters; $p<0.05$) ile anlamlı, sigara kullanımı ($p=0.056$) ve boy ($p=0.059$) arasında sınırda anlamlı ve ters ilişki bulunmuştur. Erkeklerde ise, CRP ile bel/kalça oranı trigliserid ve (ters yönde) HDL-kolesterol arasında sınırda anlamlı ilişki bulunurken, açlık kan şekeri, aile geliri, sigara kullanımı ve boy arasında anlamlı ilişki saptanmamış, diğer risk faktörleri ile CRP arasında anlamlı ilişki çıkmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre Türk kadın ve erkeklerinde ortalama (±SD) CRP ve fibrinojen düzeyleri

	C-reaktif protein			Fibrinojen		
	n	ort.(mg/L)*	SD*	n	ort. (g/L)	SD
<i>Erkek</i>	524	1,897	3,30	490	3,15	1,17
30-39 yaş	118	1,29	3,20	108	2,95	1,09
40-49 yaş	156	1,95	3,18	145	2,97	1,02
50-59 yaş	105	1,97	2,85	99	3,24	1,24
60-69 yaş	89	2,53	3,26	86	3,26	1,03
>70 yaş	56	2,29	4,28	52	3,73	1,53
<i>Kadın</i>	522	2,003	3,38	484	3,40	1,16
30-39 yaş	109	1,05	3,47	102	3,23	1,08
40-49 yaş	154	1,66	2,95	143	3,26	1,07
50-59 yaş	115	2,99	3,14	106	3,49	1,23
60-69 yaş	94	3	3,22	86	3,54	1,22
>70 yaş	50	2,72	3,02	47	3,76	1,17

*log transformasyonlu ortalama ve std. sapma değerleri



Şekil 1. Erkek ve kadınlarımızda yaş gruplarına göre ortalama CRP değerleri. İlgili katılımcı sayıları absis üzerinde görülmektedir

Fibrinojen konsantrasyonları korelasyon analizinde yaş, SKB, CRP dördtebir dilimleri, total kolesterol, apo B, LDL-kolesterol, ve ters olarak da fiziki aktivite, boy ve aile geliri ile anlamlı bağıntı içindeydi (Tablo 4). Ayrıca zayıf olarak BKİ, bel/kalça oranı ve DKB ile ilişkili bulundu. Sigara kullanımı, bel çevresi, kan şekeri, trigliserid, HDL-kolesterol, apo AI ile ikili korelasyonda ilişkili bulunmadı.

Sigara kullanımı ile gerek log CRP değerleri, gerekse CRP çeyrek dilimleri arasında anlamlı fark saptanmadı (2 yönlü p=0.19, Pearson ki-kare). Glukoz toleransı normal olan 1000 kişinin CRP geometrik

ortalamasına (1.82 mg/L) karşılık, iki yıl önceki taramada diyabetik olduğu teşhis edilen 46 kişinin ortalamaları (2.82 mg/L) anlamlı bir şekilde yüksekti (t=3.07, p<0.002).

CRP için modelin anlamlı (p<0.001) olduğu çoklu regresyon analizinde kanda fibrinojen, bel çevresi, total kolesterol, yaş ve (ters olarak) fizik aktivite derecesinin log CRP düzeylerini bağımsız olarak anlamlı biçimde belirlediği anlaşıldı (Tablo 5). Buna karşılık fibrinojeni bağımsız olarak anlamlı biçimde belirleyen etmenler arasına yaş dışında sigara içimi, bel/kalça oranı ile CRP dilimleri ve (ters yönde) fizik aktivite girdi.

Koroner kalp hastalığı ile ilişki

Sağlıklı ve KKH gruplarında CRP ve fibrinojen ortalama değerleri Tablo 6'da görülmektedir. "Sağlıklı" örneklemede CRP geometrik ortalama 1.82 ± 3.29 mg/L iken, koroner hastalarında bu, iki kattan fazla bulundu (3.97 ± 3.02 mg/L, p<0.001). Kanda fibrinojen ortalama değerleri ise, "sağlıklı"larda 3.4 ± 1.1 g/L iken, 73 koroner hastasında 3.7 ± 1.3 g/L bulundu (p<0.05).

KKH için bağımsız anlamlı belirteçler olarak örneklemin tamamında kadın ve erkeği içeren lojistik regresyon modelinde yaş, cinsiyet, SKB, CRP çeyrek

Tablo 3. 30 yaşın üzerindeki 1046 Türk erkek ve kadınında log CRP ve diğer risk faktörleri arasındaki parsiyel korelasyon katsayısı (r) ve anlamlılığı (p)

		Erkek	n=524	Kadın	n=522
		r	p<	r	p<
yaş	524/522	0,188	0,001	0,310	0,001
vücut kitle indeksi (kg/m ²)	n=507/513	0,212	0,001	0,321	0,001
bel çevresi (cm)	522/513	0,247	0,001	0,370	0,001
bel kalça oranı	n=522/520	0,264	0,065	0,264	0,001
sistolik kan basıncı (mmHg)		0,129	0,003	0,258	0,001
diyastolik kan basıncı (mmHg)		0,126	0,001	0,278	0,001
trigliserid (mg/dl)	n=288/292	0,109	0,065	0,229	0,001
total kolesterol (mg/dl)	n=514/510	0,145	0,001	0,215	0,001
HDL-kolesterol (mg/dl)	n=514/510	-0,0756	0,087	-0,099	0,026
LDL-kolesterol (mg/dl)	n=288/292	0,148	0,012	0,151	0,01
total kolesterol/HDL-K	n=514/510	0,140	0,002	0,22	0,001
kan şekeri (mg/dl)	n=486/477	0,049	NS	0,0925	0,044
plazma fibrinojen (mg/dl)	n=387/382	0,250	0,001	0,273	0,001
apolipoprotein B (mg/dl)	n=223/233	0,253	0,023	0,2524	0,001
sigara kategorisi*		0,033	NS	-0,837	0,056
boy (cm)	n=509/513	-0,0237	NS	-0,084	0,059
aile geliri		-0,0615	0,16	-0,097	0,026
fizik aktivite derecesi		0,148	0,012	-0,123	0,005

dilimi ve HDL-kolesterol bulundu. CRP çeyrek dilimi modelden çıkarılınca yaş, SKB anlamlılığını korumaya devam ederken, kan şekeri de anlamlı bir bağımsız belirteç olarak ortaya çıktı.

Çoklu analizde fibrinojen dilimlerinin her iki cinsiyet birarada tutulunca, KKH ile ilişkisi gözlenmedi (Tablo 7). Kadınlarda da - CRP dilimlerine göre ayar yapılsın veya yapılsın - KKH ile anlamlı bir ilişki göstermedi (Tablo 8). Erkeklerde yaş ile ayarlı olarak, ikinci fibrinojen dilimi (2.7-3.3 g/L) sınırdaki bir anlamlılık düzeyi ile artmış KKH yatkınlığına işaret etti. Modelde trend p<0.10 olup fibrinojen dörtte birlik dilimleri giderek artan bir KKH trendi göstermedi.

TARTIŞMA

1997/98 takip taramasında 4 bölgeden 780 erkek ve 819 kadın çalışmaya dahil edilmiş ve türbidometrik yöntemle sahada yapılan fibrinojen tayininde erkek ve kadın ortalama fibrinojen değerleri sırası ile 2.68±0.98 ve 2.88±0.93 g/L olarak bulunmuştu (20). Bu yıl ise, 387 erkek ve 382 kadında Clauss yöntemi ile yapılan fibrinojen tayininde erkek ve kadın orta-

lama değerleri sırasıyla 3.15±1.17 ve 3.4±1.16 g/L olarak bulunmuştur. Aradaki fark her iki kohortun aynı olmamasından ve de yöntem farkından kaynaklanmış olabilir. Erren ve ark (13) koroner ve periferik damar hastalığı olmayan 62 kişide Clauss yöntemi ile fibrinojen medyan değerlerini 3.28 g/L, sadece koroner arter hastalığı olanlarda 3.94 g/L, hem koroner, hem periferik arter hastalığı olan 15 hastada ise, 4.85 g/L olarak bulmuşlardır. Kohortumuzda koroner arter hastalık tanısı konmuş 73 katılımcının fibrinojen ortalaması 3.68 g/L olarak bulunmuştur. Hasta-sağlıklı ayrımı için oran anılan iki çalışmada da %20 dolayısı gibi oldukça düşük görünmektedir.

Yüksek-duyarlıklı CRP Türk erişkinlerinde ilk defa bir epidemiyolojik çalışmada ölçülmüştür ayrıca dünyada, Caerphilly çalışması dışında, KKH ile ilişkili olarak CRP'nin incelendiği en çok sayıda katılımcı içeren çalışmadır (22). Log transforme CRP ortalamaları kadın ve erkekler arasında anlamlı fark göstermedi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları da anlamlı olarak farklı değildi. Türk erişkini CRP ortalamaları batı toplumlarından pek farklı değildir. Augsburg, Almanya'dan 25-74 yaşları arasındaki 2291 erkek ve 2203 kadın ve Glasgow, İskoçya'dan

Tablo 4. 30 yaşın üzerindeki 769 Türk erkek ve kadında fibrinojen ve diğer risk faktörleri arasındaki korelasyon katsayısı (r) ile anlamlılığı (p)

	n	Toplam	
		r	p<
Yaş	769	0,197	0,0001
vücut kitle indeksi (kg/m ²)	744	0,072	0,056
bel çevresi (cm)	766	0,006	AD
bel kalça oranı	765	0,070	0,054
sistolik kan basıncı (mmHg)	768	0,082	0,023
diyastolik kan basıncı (mmHg)	769	0,066	0,069
trigliserid (mg/dl)	413	-0,017	AD
total kolesterol (mg/dl)	768	0,103	0,004
HDL-kolesterol (mg/dl)	768	0,001	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	413	0,106	0,032
kan şekeri (mg/dl)	724	0,002	AD
CRP çeyrek dilimleri	769	0,255	0,0001
apolipoprotein A (mg/dl)	230	0,002	AD
apolipoprotein B (mg/dl)	229	0,178	0,007
sigara kademesi*	767	-0,005	AD
boy (cm)	746	-0,0940	AD
aile gelir	767	-0,087	0,016
fizik aktivite derecesi	768	0,198	0,0001

Tablo 5. Kademeli lineer regresyon modeli ile logCRP ve fibrinojenin bağımsız belirleyicileri (n =690)

	β	SE	std β	p <
<i>C-reaktif protein</i>			F= 38.5, p<0.001	
Bel çevresi	0.012	0.002	0.265	0.000
Fibrinojen	0.12	0.017	0.250	0.000
Total kolesterol	0.0016	0.001	0.108	0.002
Fizik aktive derecesi	-0.05	0.018	-0.100	0.007
Yaş	0.0034	0.002	0.083	0.026

*Diyastolik&sistolik KB, şeker, BKI, HDL-K, boy, gelir, sigara, belkalça anlamlı değildi

<i>Fibrinojen</i>			F= 17.4, p<0.001	
Bel/kalça oranı	-1.778	0.480	-0.145	0.000
CRP-dilimleri	0.23	0.037	0.231	0.000
Sigara kademesi	0.12	0.048	0.099	0.012
Fizik aktive derecesi	-0.123	0.039	-0.125	0.001
Yaş	0.01	0.004	0.122	0.004

*(BKİ), gelir, diyastolik & sistolik KB, kan şekeri, total ve HDL-K, bel, boy anlamlı değildi

604 erkek ve 650 kadında medyan CRP değerleri yaşla artma gösterip 25-35 yaş grubunda 1 mg/L'dan en yaşlı grupta 2 mg/dl'ye ulaşmaktaydı ve kadınlar-

Tablo 6. Sağlıklı bireyler ve koroner kalp hastalarında CRP ve fibrinojen düzeyleri (ortalama (SD))

	n	Sağlıklı	n	KKH
log CRP (mg/L)	948	1.82 ± 3.29	96	3.97 ± 3.02
Fibrinojen (g/L)	696	3.4 ± 1.1	73	3.69 ± 1.3

Tablo 7. Erişkinlerde fibrinojen dörtebir dilimlerinde yaş ayarlı KKH prevalansı

	n	KKH	%	OR	Güven aralığı
<i>Fibrinojen</i>	769	73	9.5		
>4.08 g/L	190	21	11.1	1.17	0.54-2.56
3.31-4.08 g/L	195	19	9.7	1.20	0.55-2.63
2.70-3.30 g/L	192	21	10.9	1.63	0.76-3.50
<2.70 g/L	192	12	6.3	1	

Tablo 8. Erkek ve kadınlarda fibrinojen dilimlerine göre yaş ayarlı KKH Odds oranları ve %95 güven aralığı

Fibrinojen dilimleri	OR*	güven aralığı
<i>Erkek (n=387)</i>		p<0.1
>4.08 g/L	1.07	0.38-3.01
3.31-4.08 g/L	0.60	0.19-1.86
2.70-3.30 g/L	2.02	0.80-5.12
<2.70 g/L	1	
<i>Kadın (n=382)</i>		p=0.30
>4.08 g/L	1.52	0.44-5.21
3.31-4.08 g/L	2.43	0.73-8.10
2.70-3.30 g/L	0.94	0.22-4.0
<2.70 g/L	1	

da erkeklerden daha yüksek seyretmekteydi (22). Hoekstra ve ark (23) sağlıklı 234 erkek, 237 kadın yaşlıda ortalama CRP düzeyleri 3.2 ve 2.5 mg/L bulmuşlardır (24). Bu kohortta CRP erkeklerde SKB ve sigara kullanma yılı ile, kadınlarda ise BKİ ile anlamlı ilişki göstermiştir. Erkeklerde tüm ölümler CRP üçtebirlik dilimleri ile anlamlı bir şekilde artış gösterirken, kadınlarda böyle bir ilişki bulunmamıştır. NHANES III 40 yaşın üzerindeki örneklem verileri serebro vasküler hastalık ve CRP açısından incelendiğinde, inme bulgusu olmayan 8436 kişinin CRP geometrik ortalaması 3.2 mg/L bulunurken, 414 inmenin ortalaması 4.5 mg/L (p<0.001) olarak bildirilmiştir (24). Erren ve ark (13) 15 koroner arter (KAH) ve periferik arter hastası (PAH), 57 PAH olmayan koroner hastası ve 62 KAH ve PAH olmayan deneklerle yaptıkları çalışmada CRP medyan değerlerini sırasıyla 2.0, 4.0 ve 5.5 mg/L olarak bulmuş-

lardır. Örnekleminin çok uyum sağladığı bu CRP düzeylerinin, koroner hastasının "sağlıklı" kesimden ayrımında, fibrinojene kıyasla çok daha uygun olduğu anlaşılmaktadır.

Kohortumuzda sigara içiminin fibrinojen düzeylerini anlamlı biçimde etkilediği gözlemlenirken, CRP için aynı ilişki bulunmamıştır. Mendall ve ark (25) da erkeklerde, diğer faktörleri ayarladıktan sonra, CRP ve sigara kullanımı arasında bir ilişki bulamamışlardır. CRP diğer bir çok risk faktörü ile anlamlı ilişki göstermektedir ve, diğer çalışmalarda olduğu gibi (26), bu ilişkiler kadınlarda daha güçlüdür. Kohortumuzda CRP ile erkeklerde anlamlı ilişki göstermeyen kadınlarda gösteren kan şekeri, erkeklerde sınırdan anlamlı, kadınlarda tam anlamlı parametreler arasında trigliserid, HDL-kolesterol, bel/kalça oranı girmektedir. Bununla birlikte, her iki cinsiyette de CRP ile anlamlı ilişkisi bulunan parametreler olan santral obezite belirteçleri, kan basıncı, apolipoprotein B, fibrinojen, trigliserid ve total kolesterol/HDL-K oranı aterosjen metabolik sendromun unsurlarıdır (27). Çalışmamızda CRP'nin bağımsız belirleyicileri olan plazma fibrinojeni, bel çevresi ve fizik inaktivite da insülin direnci sendromunun öğeleridir. Sedarer hayat tarzının abdominal obezite ve insülin rezistansına yol açtığı bilinmektedir. Kanda fibrinojen değerleri kadınlarımızda KKH ile ilişkili değilken, erkeklerde hafif fibrinojen artışları KKH riski ile sınırdan anlamlı ilişki içinde görünmüştür. Buna karşılık CRP düzeyleri, henüz yayınlanmamış bir çalışmamızda, KKH ayrımında çok yararlı bulundu.

Halkımızın total kolesterol düzeylerinin düşük, yaşam tarzının nispeten sedanter olduğu ve (abdominal obezite, düşük HDL-K, nispeten yüksek trigliserid düzeylerinin yansıttığı) insülin rezistansına yakınlığı bilinmektedir. İnsülin direnci sendromunun düşük düzeyli bir kronik inflamasyon durumunu simgelediği de anlaşılmaktadır (27). Bu çerçevede, inflamasyon göstergesi sayılan CRP düzeylerinin, Türk halkında KKH için önemli bir risk faktörünü temsil ettiğini, eldeki çalışma düşündürmektedir. ABD ve Finlandiya'da, toplumca alınan önlemler sonucunda çeyrek yüzyıldır yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (1). Halkımızın benimseyeceği sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin, fizik aktivite ve sağlıklı beslenme gibi, kronik düşük-yoğunluklu inflamasyonu azaltıcı önlemleri de içermesinin gerektiği inancındayız.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 2000 takip taramasına sağladıkları kısmi destekten ötürü Unilever, Roche, Pfizer İlaçları, Merck-Sharp-Dohme Ltd. ve Bristol Myers-Squibb şirketlerine teşekkür ederiz. Tarama ekibinden verileri toplamaya katılan Doç.Dr. İbrahim Keleş ile Dr. Beytullah Yıldırım'a takdirlerimizi ifade ederiz.

KAYNAKLAR

1. International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Blood Lipids and Coronary Heart Disease. 2nd edn. New York, International Lipid Information Bureau, 2000
2. Albert MA, Ridker PM: The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1: 99-104
3. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during instability in coronary artery disease*. *N Eng J Med* 2000;343:1139-1147
4. Onat A: Halkımızda koroner kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Ed: Onat A. TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Ohan Matbaacılık Ltd, İstanbul, 2000. s 15-33
5. Onat A: Türk erişkinlerinde glukoz intoleransı ve diyabet. Ed: Onat A. TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Ohan Matbaacılık Ltd, İstanbul, 2000. s 71-76
6. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *New Eng J Med* 2000;343:1179-1182
7. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R: Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 10:2364-7
8. Heinrich J, Funke H, Rust S, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G: Impact of polymorphisms in the alpha- and beta-fibrinogen gene on plasma fibrinogen concentrations of coronary heart disease patients. *Thromb Res* 1995; 77:209-15
9. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhoug TJ, Volanakis JE: C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res* 1997;16:127-36
10. Cao H, Hegele RA: Human C-reactive protein (CRP) 1059G/C polymorphism. *J Hum Genetics* 2000;45:100-101
11. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al: C-reactive protein concentrations in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-150
12. Penttinen MO, Lindstedt K, Shiota N, Vehrmann-Kreula P, Laine P: C-reactive protein is expressed in human arterial intima. *Atherosclerosis* 2000;151:199

13. Erren M, Reinecke H, Junker R, et al: Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-2363

14. Steel DM, Whitehead AS: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;15:81-88

15. Heinrich J, Assmann G: Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:197-205

16. Lam TH, Liu LJ, Janus ED, Lau CP, Hedley AJ, for the Hong-Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study Steering Committee. Fibrinogen, angina and coronary heart disease in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2000;149:443-449

17. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G: Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995;73:374-9

18. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods., 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-127

19. Friedewald WT, Levy J, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502

20. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B ve ark: Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk paramet-

releri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:115-120

21. Barasch E, Benderly M, Graff E, et al: Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:757-765

22. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GDO, Pepys MB: Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46:934-938

23. Hoekstra T, Schouten E, Kluft C: C-reactive protein: associations with cardiovascular risk factors and all cause mortality. *Atherosclerosis* 2000;151:29

24. Ford ES, Giles WH: Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1052-56

25. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC: C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population-based cross sectional study. *Br Med J* 1996;312:1061-5

26. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978

27. Laakso M, Lehto S: Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137S:S65-S73