

To cite this article: Duman İ, Çolak A, Kısacık HL. Koroner Bypass Cerrahisi Sonrasında Gelişen Safen Ven Greft Darlıklarına Perkütan Girişim Yapılan Hastalarda Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar ile Serum Fibrinojen Düzeyi Arasındaki İlişki Turk J Clin Lab 2023; 1: 105-110

■ Orijinal Makale

Koroner Bypass Cerrahisi Sonrasında Gelişen Safen Ven Greft Darlıklarına Perkütan Girişim Yapılan Hastalarda Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar ile Serum Fibrinojen Düzeyi Arasındaki İlişki

Relationship Between Fibrinogen Levels and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Intervention for Saphenous Vein Graft Stenoses After Coronary Bypass Surgery

İlker Duman^{1*}, Ayşe Çolak², Halil Lütfi Kısacık³

¹İstanbul Kağıthane Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

³Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi sonrasında gelişen safen ven greft (SVG) hastalığına perkütan girişim ile revaskülarizasyon sağlanan bireylerde uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar ve mortaliteyi öngördürmede, aterosklerozun patogenezinde rol oynayan serum fibrinojen seviyesinin değerini aydınlatmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Perkütan koroner girişim (PKG) yolu ile safen ven greft darlıklarına müdahale edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Toplamda 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Majör olumsuz kardiyovasküler olay (MACE) varlığına göre 56 hasta (+), 59 hasta (-) olarak değerlendirildi. Her iki grubun PKG öncesi fibrinojen düzeyleri belirlenerek MACE ve fibrinojen değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 42,5 ay olan çalışmada beyaz küre ve serum fibrinojen değerleri, MACE'nin olduğu grupta diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Fibrinojen yüksekliği ve hipertansiyonun bağımsız olarak MACE oluşumuna neden olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$ CI: 1,880-6,142; $p=0,005$ CI: 0,076-0,632). Fibrinojen değerinin 2,75 gr/L'nin olması, %76,2 sensitivite ve %62,7 spesifite ile bağımsız olarak MACE oranlarının öngördürücüsü olarak bulundu (AUC 0,793 CI:0,710-0,875).

Sonuçlar: Serum fibrinojen düzeyinin, safen ven greft darlıklarına yapılacak girişimsel tedavi öncesi değerlendirildiğinde, ölüm ve istenmeyen kardiyak klinik son noktaları öngörmede faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Fibrinojen; Safen ven hastalığı; Ateroskleroz

Sorumlu Yazar*: İlker Duman, İstanbul Kağıthane Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: drilkerduman@gmail.com

Orcid: 0000-0003-3898-6074

Doi: 10.18663/tjcl.11884730

Geliş Tarihi: 05.10.2022 Kabul Tarihi: 20.02.2023

Abstract

Aim: We aimed to elucidate the long term cardiovascular outcomes and predicted mortality value of high fibrinogen levels, which is related to the pathogenesis of atherosclerosis, in individuals undergoing percutaneous revascularization of saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery.

Material and Methods: Patients with saphenous vein graft stenoses treated with percutaneous coronary intervention were retrospectively reviewed. A total of 115 patients with severe saphenous vein graft lesion were included. Of all the participants, 56 patients experienced major adverse cardiac events (MACE) and 59 of them were not during the follow up. The relationship between major adverse cardiac events and fibrinogen levels was analyzed.

Results: In the study with a mean follow-up period of 42.5 months, white blood cell and serum fibrinogen values were significantly higher in the group with MACE compared to the other group ($p=0.001$). Elevated fibrinogen levels and hypertension were independently associated with MACE ($p=0.001$ CI: 1.880-6.142; $p=0.005$ CI: 0.076-0.632, respectively). A fibrinogen value of 2.75 g/L was found to be an independent predictor of MACE rates with 76.2% sensitivity and 62.7% specificity (AUC 0.793 CI: 0.710-0.875).

Conclusion: In patients admitted with saphenous vein graft disease, pre-procedural fibrinogen level was significantly associated with long-term mortality and adverse cardiac clinical end points. We conclude that serum fibrinogen level may be useful in predicting high-risk patients with saphenous vein disease.

Keywords: Fibrinogen; Atherosclerosis; Saphenous vein graft disease

Giriş

Güncel tıp dünyasında koroner arter hastalığında (KAH) geliştirilen girişimsel metotlar ile hastalığın tedavisinde çok büyük ilerleme sağlanmıştır. Koroner arter bypass (KABG) cerrahisi, stabil KAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak operasyon sonrası 10 yıllık süreçte safen ven greftlerinin (SVG) sadece %61'i anlamlı aterosklerotik hastalıktan etkilenmemiş durumdadır [1]. Redo cerrahinin, ilk yapılan KABG cerrahisi ile karşılaştırıldığında 3 kat daha yüksek perioperatif mortaliteye sahip olması nedeniyle gün geçtikçe yapırlılığı azalmaktadır [2] ve perkutan koroner girişim (PKG) ile revaskülarizasyon, tekrarlayan cerrahiye zorunlu bir alternatif olmaya başlamıştır.

SVG darlıklarına yapılan PKG distal mikroembolizasyona bağlı olarak no-reflow gelişmesi ve periprosedürel miyokard infarktüsü (MI) nedeni ile komplikasyon oranı yüksek, riskli koroner girişimlerden [3]. SVG'lerdeki yüksek arteriyel basınca karşı adaptif bir mekanizma olan "arterizasyon" süreci, greftlerde oluşan intimal hiperplazi ile sonuçlanır ve bu durum ateroskleroz gelişimine zemin oluşturur. Devam eden süreçte aktive olan inflamatuvar ve koagülatuar mediyatörler aterosklerozun ilerlemesine katkı sağlar [4]. Bir çalışmada SVG PKG sonrası 5 yıllık takipte no-reflow gelişen hastaların MI ve ölüm riski, iyi ileri yönlü akımı olan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur [5]. SVG hastalığında çoğu hasta için PKG tercih edilse de, yeniden müdahale kararı ve yöntem seçimi (PKG'ye

karşı KABG), revaskülarizasyonun uygunluğu, risk altındaki alan, komorbiditeler ve hastanın klinik durumu dikkate alınarak multidisipliner bir kalp ekibi tarafından değerlendirildikten sonra bireyselleştirilmelidir [6]. Tüm bu nedenlerden dolayı yüksek riskli hastaların belirlenebilmesi önem arz etmektedir.

Tıp literatürü incelendiğinde artmış fibrinojen düzeyinin stabil KAH ve stent restenozu gibi durumlarda gelişebilecek olumsuz kardiyak olaylar için prognostik önemi olduğu gösterilmiştir [7,8]. Benzer şekilde artmış fibrinojen ve beyaz küre düzeyleri no-reflow gelişiminde etkilidir [9]. Değişik çalışmalarda bahsedildiği üzere, viskozite [10], Von Willebrand faktör [11], doku plazminojen aktivatörü [12], fibrin d-dimerleri [13] gibi koagülasyon elemanlarının ve bir akut faz proteini olan serum amiloid A'nın [14] kardiyovasküler olayların görülme sıklığında etkili olduğu bilinmektedir.

Biz bu çalışmada SVG hastalığı olan ve PKG ile revaskülarizasyon sağlanan bireylerde, yaygın ve kolay ulaşılabilir bir parametre olan fibrinojenin uzun dönem kardiyovasküler sonuçları öngördürücü değerini aydınlatmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma için Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Kateter Laboratuvarında Aralık 2009 ile Şubat 2015 tarihleri arasında koroner anjiyografi (KAG) sonrası SVG PKG yapılan hastalar retrospektif olarak

incelendi. Akut koroner sendrom (AKS) kliniği ile başvuran, aktif enfeksiyonu olan, otoimmün hastalık öyküsü olan, serebrovasküler hastalık öyküsü olan, aktif malignite tanısı olan, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar dışlanarak toplamda SVG PKG yapılan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi araştırma ve etik kurulu tarafından onaylandı. (04/09/2014 tarihli ve 322 sayılı toplantı)

Hastaların takip bilgileri poliklinik kontrolleri ve telefon görüşmeleri ile elde edildi. Hastaların verileri, hastane otomasyon sistemi ve kateter laboratuvarı arşivinden edinildi. Yapılan SVG girişimlerinin verileri geriye dönük şekilde anjiyografi kayıtlarından belirlenip oluşturuldu. Hastalar MACE varlığına ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. MACE; ölüm, MI, serebrovasküler olay, hedef damar revaskülarizasyonu ve kardiyak nedenli hospitalizasyon olarak tanımlandı.

Hipertansiyon (HT) tanısı tekrarlayan ölçümlerde tansiyon değerinin > 140/90 mmHg olması veya mevcut antihipertansif tedavi altında olma olarak belirlendi. Hiperlipidemi total kolesterol değerinin >200 mg/dl olması veya antilipid tedavi alması olarak belirlendi. Diyabetes mellitus (DM) tanısı çoklu ölçümlerde açlık serum glukoz düzeyinin > 126 mg/dl olması veya halen antidiyabetik tedavi alması olarak belirlendi.

Fibrinojen düzeyleri Sysmex CA-7000 Coagulation Analyzer cihazı ile ölçüldü. Tam kan sayımı analizi için Coulter Counter LH Serisi (Beckman Coulter Inc, Hialeah, Florida) kullanıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) Philips EPIQ 7G cihazıyla, modifiye edilmiş Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS (v.17 ; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için ise sayı tabloları oluşturuldu. Sayısal değişkenlerin dağılım paternini test etmek için Kolmogorov-Smirnov metodu kullanıldı. Kategorik değişkenler arasında fark analizi Ki - kare analizi ile yapıldı. Normal dağılımın sağlandığı durumlarda fark analizleri Student's t-testi ile yapılırken, normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U kullanıldı. Devamlı iki değişken arasındaki ilişki Pearson's veya Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Fibrinojen düzeyinin MACE varlığı ile olan ilişkisini analiz etmek için tek ve çoklu değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Öngörülen klinik son noktaların en iyi kestirim değerini belirlemek için ROC (receiver-operating characteristic) eğrisi kullanıldı. Analizlerde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama takip süresi 42,5 aydır. Tablo 1'de gösterildiği üzere cinsiyet, sigara kullanımı, yaş, hiperlipidemi, LVEF açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Dahil edilen 115 hastadan 56 hasta MACE (+), 59 hasta MACE (-) olarak belirlendi. Risk faktörleri göz önüne alındığında DM ve HT açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. MACE (+) olan grupta diyabetik ve hipertansif hasta oranının daha yüksek olduğu görüldü (p değeri sırasıyla 0,030 ve 0,032). Kullanılan stent tipi ve girişim yapılan safen ven lokalizasyonu açısından iki grup benzer özelliklere sahipti (p>0,05). Ancak her iki grupta da çıplak metal stent kullanımı, ilaç salınımlı stent kullanımına göre bariz olarak daha fazlaydı. Kan parametreleri değerlendirildiğinde açlık kan glukozu, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 2.). Beyaz küre ve fibrinojen değerleri MACE (+) hastalarda istatistiksel olarak yüksek bulundu (p değeri sırasıyla 0,01 ve 0,001).

MACE oluşumuna katkıda bulunan faktörler (DM, HT, stent tipi, safen ven lokalizasyonu, fibrinojen) çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine alındığında fibrinojen ve hipertansiyonun bağımsız olarak MACE oluşumuna neden olduğu saptandı (sırasıyla p=0,001 CI: 1,880-6,142; p=0,005 CI: 0,076-0,632). MACE öngörmede prediktif olduğu düşünülen fibrinojen düzeyi değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık bulundu (p<0,001) (şekil 1). Fibrinojen değerinin 2,75 gr/L olması, %76,2 sensitivite ve %62,7 spesifite ile bağımsız olarak MACE oranlarının öngördürücüsü olarak saptandı (AUC 0,793 (CI:0,710-0,875)). (Tablo 3.) (Şekil 2).

Tablo 1. Bazal Karakteristik Özellikler

	MACE (-) (n=59)	MACE (+) (n=56)	P değeri
Yaş (yıl)	63,5±9,2	64,5±9,1	0,35
Erkek, n(%)	46 (78)	36 (64,3)	0,78
Hipertansiyon, n(%)	34 (57,6)	40 (71,4)	0,032
Diyabetes mellitus, n(%)	20 (33,8)	27 (48,2)	0,030
Sigara kullanımı, n(%)	35 (53,8)	39 (55,5)	0,153
Dislipidemi, n(%)	38 (64,4)	34 (60,7)	0,68
Aile Hikayesi, n(%)	15 (25,4)	16 (28,5)	0,85
Stent Tipi, n			
-Düz Metal Stent	48	50	0,231
-İlaç Kaplı Stent	11	6	0,156
SVG Lokalizasyonu, n			
-LAD	9	15	0,199
-LCX	27	18	0,178
-RCA	23	23	0,673
LVEF (%)	47,4±11,4	46,2±11,1	0,557

LAD : Sol ön inen arter, LCX : Sol sirkümfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, SVG: Safen ven greft, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

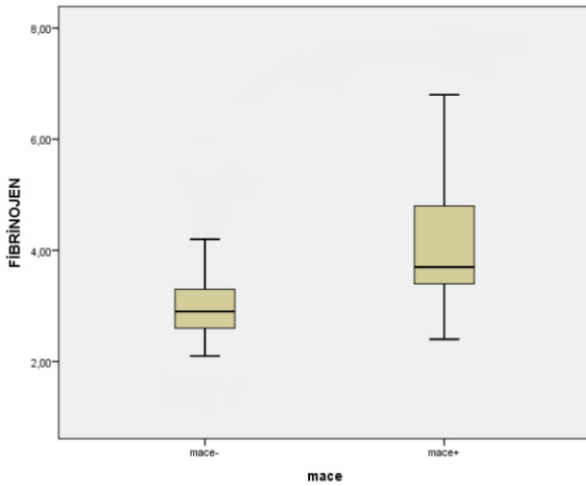
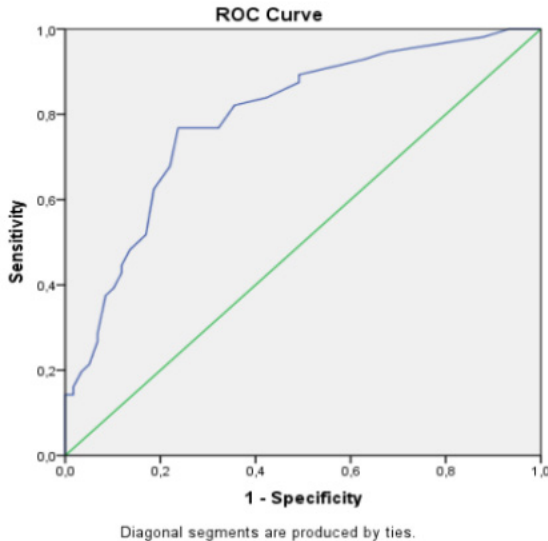
Tablo 2. Laboratuvar Bulguları

	MACE (-) (n=59)	MACE (+) (n=56)	P değeri
Glukoz, mg/dl	130 ± 68,7	132,9 ± 62,3	0,814
Üre, mg/dl	44,56	44,70	0,964
Kreatinin, mg/dl	1,04	2,66	0,231
LDL, mg/dl	121,8 ± 67	118,8 ± 40,9	0,78
HDL, mg/dl	42,6 ± 10,6	40,8 ± 12,6	0,406
Trigliserid, mg/dl	194,3 ± 23,5	156,4 ± 69,9	0,208
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	7,4 ± 1,6	8,4 ± 1,7	0,01
Fibrinojen, g/L	3,08 ± 0,76	4,10 ± 1,16	0,001

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, WBC: Beyaz küre sayısı

Tablo 3. MACE ile İlişkili Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	B	95%CI	P
Fibrinojen	3,398	1,880-6,142	0,001
Hipertansiyon	0,219	0,076-0,632	0,005
Diabetes mellitus	0,686	0,270-1,744	0,428

**Şekil 1.** MACE (+) ve MACE (-) Gruplarının Fibrinojen Düzeylerinin Karşılaştırması**Şekil 2.** Fibrinojen Düzeyinin MACE Oranlarının Öngörülmesindeki Değerini Gösteren ROC Eğrisi

Tartışma

KAH dünya genelinde mortalite ve morbiditenin ilk sırada gelen nedenidir [15]. Dolayısıyla risk sınıflaması yapılarak yüksek riskli hastaların tespit edilmesi önem arz etmektedir. Bu sayede risk faktörleri kontrol altına alınarak hem kardiyovasküler ölümlerin, hem de ölümcül olmayan koroner olayların azaltılabileceği bilinmektedir.

KABG cerrahisi, KAH olan hastalarda 50 yılı aşkın süredir yaygın şekilde uygulanmaktadır [16]. Maalesef cerrahiden yaklaşık 10 yıl sonra hastaların üçte birinde gelişen anginal sempomlar ve AKS nedeniyle tekrardan KABG ya da PKG gereksinimi doğmaktadır [17].

KABG öyküsü olan hastalarda yapılan PKG'in sonuçları, KABG olmamış hastalarla kıyaslandığında daha kötüdür [18]. Fakat redo-KABG yapılan hastalarda mortalite ilk cerrahiye nazaran 2-4 kat daha fazladır [19]. PKG yerine tekrar cerrahi işlem genellikle kullanılan greftlerin tıkanması, LVEF'nin düştüğü, native arterlerinde total tıkanıklık bulunan ve bunun yanı sıra arteriyel grefti tıkanan vakalarda ön plana çıkmaktadır [20].

SVG yetersizliği yaygın olmasına rağmen bu greftler KABG sırasında hala en sık kullanılan greftler olarak kalmaya devam etmektedirler [21]. Maalesef safen ven hastalığı gelişmesi durumunda yapılacak PKG işleminde bir takım kısıtlılıklar bulunmaktadır. SVG'de meydana gelen plak morfolojileri nativ koroner arterlerdekine göre lipidden daha zengin, daha yumuşak ve rüptüre olmaya daha meyillidir, bu nedenle stent ve balon basıncının neden olduğu mekanik yaralanmaya daha hassastır [22]. Tüm bu sebeplerden dolayı SVG hastalığına yapılan PKG yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında bu hastaların risk sınıflaması oldukça önemlidir.

Çalışmamızda SVG'e PKG sırasında düz metal stent veya ilaç kaplı stent kullanılması hastaların MACE sonuçları açısından anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görüldü. Benzer şekilde 6 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, stent trombozu, MI ve hedef damar revaskülarizasyonu açısından ilaç kaplı ve düz metal stent kullanımı arasında fark bulunmamıştır [23]. Bu veriler çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda demografik ve klinik özellikler ile fibrinojen düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde DM ve HT varlığı fibrinojen düzeyi ile benzer olarak MACE (+) gözlenen grupta daha yüksek bulunmuştur. Tip 2 diyabeti olan hastaların büyük bir kısmında fibrinojen yüksekliği mevcuttur. Hiperfibrinojenemi HbA1c'den bağımsız olarak tip 2 DM hastalarında artmış kardiyovasküler riske neden olabilir [24].

Ayrıca sigara kullanımı, artmış vücut kitle indeksi, ve sınırlı fiziksel aktivite tip 2 DM'da birbirinden bağımsız olarak yüksek plazma fibrinojeni ile alakalıdır [25,26].

Çalışmamızda fibrinojen düzeyinin yanında beyaz küre sayısı da MACE ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar ve artmış beyaz küre sayısı birlikteliği mevcut literatür verileriyle de paralellik göstermektedir. Akinyelure OP ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yükselmiş inflamasyon belirteçleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur [27,28].

Daha önceki çalışmalarda fibrinojen yüksekliğinin tekrarlayan kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [29]. Fakat Jun Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plak hassasiyeti intravasküler optik koherans tomografi ile değerlendirilmiş ve kolay yaralanabilir plak mevcudiyeti fibrinojen düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır [30]. Çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmaların verileri göz önünde bulundurulduğunda fibrinojen yüksekliğinin kardiyovasküler kötü sonuçlara olan katkısı genel inflamatuvar yanıt, damar yapısı ve stent mevcudiyeti gibi birçok faktörle ilintili olduğu düşünülmektedir.

Kısıtlılıklar

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. En önemlisi çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasıdır. Diğer bir kısıtlılığımız ise çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Yine mevcut çalışmanın çok merkezli olarak planlanmamış olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

Sonuç

Hem çalışmamızdaki veriler hem de literatürde yer alan diğer çalışmalar göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalıklar için önemli olan risk faktörlerinin çoğunun yüksek fibrinojen düzeyi grubundaki hastalarda yoğunlaştığı söylenebilir. Bununla beraber fibrinojen ucuz, kolay ulaşılabilir bir belirteçtir. Çalışmamızda serum fibrinojen düzeyinin, SVG darlıklarına yapılacak girişimsel tedavi öncesi değerlendirildiğinde, ölüm ve istenmeyen kardiyak klinik son noktaları öngörmede faydalı olabileceği sonucuna varıldı, dolayısıyla işlem öncesi bakılacak fibrinojen düzeyleri risk sınıflaması açısından öngördürücü olabilir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Goldman S, Zadina K, Moritz T ve ark. VA Cooperative Study Group #207/297/364. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 7;44(11):2149-56.
2. Ohno T. [Redo Coronary Artery Bypass Grafting]. *Kyobu Geka.* 2021 Sep;74(10):729-733. Japanese.
3. Dianati Maleki N, Ehteshami Afshar A, Parikh PB. Management of Saphenous Vein Graft Disease in Patients with Prior Coronary Artery Bypass Surgery. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Feb 28;21(2):12.
4. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL et al. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. *Circulation.* 2021 Aug 31;144(9):728-745.
5. Hong YJ, Jeong MH, Ahn Y et al. Intravascular ultrasound findings that are predictive of no reflow after percutaneous coronary intervention for saphenous vein graft disease. *Am J Cardiol.* 2012; 109:1576-1581.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40:87-165.
7. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl H): H11-7
8. Lovely RS, Kazmierczak SC, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr, O'Donnell CJ, Farrell DH. Fibrinogen: evaluation of a new assay for study of associations with cardiovascular disease. *Clin Chem* 2010;56:781-788.
9. Del Turco S, Basta G, De Caterina AR et al. Different inflammatory profile in young and elderly STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI): Its influence on no-reflow and mortality. *Int J Cardiol.* 2019 Sep 1;290:34-39.
10. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol.* 1997 Jan;96(1):168-73.
11. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2006 Jun;4(6):1186-93.



12. Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Aug;20(8):2019-23.
13. Kleinegriss MC, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013 Aug;110(2):233-43.
14. Delanghe JR, Langlois MR, De Bacquer D et al. Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160: 471-6.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
16. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1281-1354.
17. Knatterud GL, White C, Geller NL et al. Angiographic changes in saphenous vein grafts are predictors of clinical outcomes. *Am Heart J* 2003;145 (2):262-9.
18. Sabik JF III, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2005;80:1719-1727.
19. Yau TM, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J. The changing pattern of reoperative coronary surgery: trends in 1230 consecutive reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:156-163.
20. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004;109:2290-2295.
21. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA et al. PREVENT IV Investigators. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2446-54.
22. Okabe T, Lindsay J, Buch AN et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for narrowing in saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 2008;102:530-534.
23. Patel NJ, Bavishi C, Atti V et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein graft intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11:e007045.
24. Peters SA, Woodward M, Rumley A et al. Direct comparisons of three alternative plasma fibrinogen assays with the von Clauss assay in prediction of cardiovascular disease and all-causes mortality: the Scottish Heart Health Extended Cohort. *Br J Haematol* 2013; 162: 392-9.
25. Ganda OP, Arkin CH. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care.* 1992; 15: 1245-1250.
26. Vanninen E, Laitinen J, Vusstupa M. Physical Activity and Fibrinogen Concentration in Newly Diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17: 1031-1038.
27. Akinyelure OP, Colantonio LD, Chaudhary NS et al. Inflammation biomarkers and incident coronary heart disease: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *Am Heart J.* 2022 Jul 8;253:39-47.
28. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013 Jan 11;339(6116):161-6.
29. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs.* 1997;54 Suppl 3:32-40.
30. Jun Wang, Lu Jia, Xing Li et al. "New Insights into the Association between Fibrinogen and Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability: An Intravascular Optical Coherence Tomography Study", *Cardiovascular Therapeutics*, vol. 2019, Article ID 8563717, 12 pages, 2019.