

# Fibrynogen jako białko ostrej fazy po protezoplastyce stawu biodrowego

Fibrinogen as an acute phase protein after total hip replacement

Marcin Waśko,<sup>1</sup> Marta Burbul,<sup>1</sup> Artur Peplowski,<sup>1</sup> Krzysztof Gawroński,<sup>2</sup> Dariusz Tomaszewski,<sup>3</sup> Krzysztof Kwiatkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Traumatologii i Ortopedii CSK MON WOIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kwiatkowski

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

<sup>3</sup> Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr n. med. Andrzej Truszczyński

**Streszczenie.** Celem pracy była analiza zmian stężenia fibrynogenu u pacjentów po totalnej protezoplastyce stawu biodrowego (TPB). Prospektywnym badaniem objęto 30 chorych (18 kobiet) w średnim wieku 70 lat (zakres: 45–86 lat) z idiopatyczną chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, zakwalifikowanych do planowej operacji. Chorym immunoenzymatycznie oznaczano stężenia fibrynogenu przed zabiegiem operacyjnym, po 6 godzinach od zakończenia operacji oraz w 2., 4. i 6. dobie po operacji. Żaden z chorych nie demonstrował objawów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas hospitalizacji. Średnie stężenie fibrynogenu wynosiło 366 mg/dl przed zabiegiem, ulegało zmniejszeniu do 311 mg/dl w 6 godzin po zabiegu, potem wzrastało, ze szczytem wynoszącym 827 mg/dl w 4. dobie po zabiegu. Zwiększone wyjściowe stężenia fibrynogenu (>400 mg/dl) stwierdzono u 20% chorych. Po planowej TPB fibrynogen zachowuje się jak białko ostrej fazy.

**Słowa kluczowe:** endoprotezoplastyka stawu biodrowego, fibrynogen, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**Abstract.** The aim of this study was to analyze the changes in fibrinogen concentration in patients who underwent total hip arthroplasty. In this prospective study 30 patients (18 females) with a mean age of 70 years (range, 45–86 years) suffering from idiopathic hip osteoarthritis and qualified for elective surgery were analyzed. Fibrinogen levels were established immunoenzymatically prior to the surgery, 6 hours after the procedure, and on days 2, 4 and 6 after the surgery. None of the patients demonstrated any symptoms of venous thromboembolism during hospital stay. The mean fibrinogen concentration equaled 366 mg/dl before the surgery, dropped to 311 mg/dl 6 hours after the procedure, then increased up to 827 mg/dl on POD 4. Increased baseline fibrinogen values (>400 mg/dl) were found in 20% of patients. After elective total hip arthroplasty, fibrinogen acts like an acute phase protein.

**Key words:** fibrinogen, total hip arthroplasty, venous thromboembolism

Nadesłano: 16.08.2018. Przyjęto do druku: 10.12.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (1): 26–29

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Autor do korespondencji**

dr n. med. Marcin Waśko

Klinika Traumatologii i Ortopedii CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 261 816 514, fax +48 261 817 295

e-mail: mwasko@wim.mil.pl

## Wstęp

Endoprotezoplastyka stawu biodrowego (TPB), poprzez niedokrwienie, zmniejszenie perfuzji i nasilenie reakcji zapalnej, prowadzi do zwiększonej aktywności układu krzepnięcia i fibrylizacji [1]. Niedokrwienie spowodowane jest między innymi utratą krwi, która jest nieodłącznym ryzykiem towarzyszącym operacjom ortopedycznym. Podczas ostrej utraty krwi stężenie fibrynogenu w osoczu (podobnie jak innych białek kaskady krzepnięcia) ulega zmniejszeniu, to zaś może prowadzić

do dalszej zwiększonej utraty krwi i opóźnienia uzyskania hemostazy [2]. Potwierdzają to obserwacje pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, naczyniowym i z zakresu chirurgii kręgosłupa u dorastających (skolioza idiopatyczna), u których zmniejszenie osocznego stężenia fibrynogenu był krytycznym czynnikiem ryzyka utraty krwi i konieczności przetoczeń [3-7]. Istnieją różne koncepcje ograniczenia krwawienia w polu operacyjnym i zmniejszenia ilości przetaczanych w okresie pooperacyjnym preparatów krwio-pochodnych. Jedną z takich metod jest profilaktyczne

przetaczanie koncentratu fibrynogenu w okresie okołoperacyjnym [2]. Wiadomo jednak, że zwiększone stężenie fibrynogenu może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [8], w tym zatoru tętnicy płucnej [9].

### Cel pracy

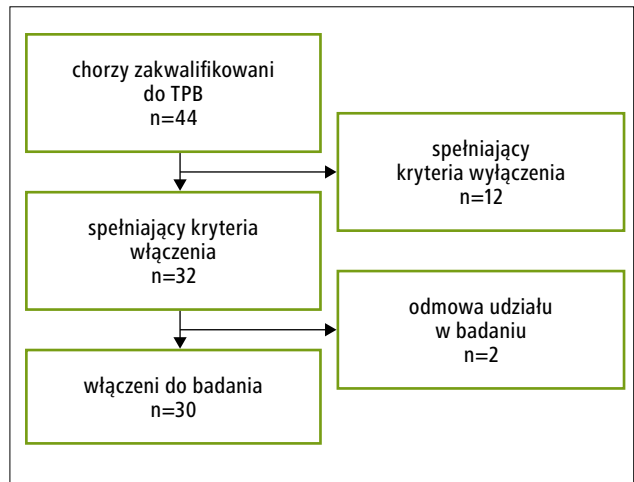
Celem pracy była analiza zmian stężenia fibrynogenu u pacjentów po planowej endoprotezoplastyce stawu biodrowego wykonywanej z powodu idiopatycznej choroby zwyrodnieniowej tego stawu w ciągu pierwszych 6 dni po zabiegu.

### Materiały i metody

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej WIM, a badanie przeprowadzono zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej. Udział w badaniu zaproponowano wszystkim kolejnym chorym hospitalizowanym na Oddziale Ortopedii Kliniki Traumatologii i Ortopedii Wojskowego Instytutu Medycznego, zakwalifikowanym do zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego z powodu idiopatycznej choroby zwyrodnieniowej, o ile nie występowały u nich kryteria wykluczenia z badania, takie jak:

- choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego o etiologii innej niż idiopatyczna,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) lub zatorowość tętnicza w wywiadzie,
- leczenie przeciwkrzepliwie,
- koagulopatia,
- zakażenia,
- niewydolność nerek definiowana jako zmniejszenie klirensu kreatyniny <50 ml/min.

Wszyscy uczestnicy badania wyrazili świadomą piśmienną zgodę na udział w projekcie. Pobranie krwi w celu oznaczenia stężenia fibrynogenu dokonywano: w ramach rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia (przed zabiegiem), przy okazji pobrania krwi w celu oznaczenia morfologii krwi obwodowej (6 h po zabiegu i w 4. dobie po operacji) oraz specjalnie w tym celu w 2. i 6. dobie po operacji. Próbkę krwi żyłnej pobierano z żył obwodowych do 5-mililitrowych probówek z cytrynianem. Poza pobraniem 6 godzin po zabiegu próbki pobierano o stałych godzinach (8.00 rano). Stężenia fibrynogenu oznaczono metodą immunoenzymatyczną na aparacie ACL TOP 500 CTS (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Wszyscy chorzy operowani byli przez jeden zespół chirurgów, z dostępu tylnobocznego, z implantacją protez bezcementowych, bez użycia kwasu traneksamowego w okresie okołoperacyjnym. Wszyscy chorzy poddani zostali profilaktyce ŻChZZ (enoksaparyna 40 mg 1×1 podskórnym od dnia zabiegu), zgodnie z wytycznymi [10].



Rycina 1. Diagram przebiegu badania

Figure 1. Study flow chart

Tabela 1. Dane demograficzne i laboratoryjne grupy badanej  
Table 1. Demographic and laboratory characteristics of the study group

parametr	wartość w grupie badanej (n=30)
wiek (zakres) [lata]	72 (95% CI: 68,0–75,8)
kobiety [osób]	18
średnie BMI (95% CI) [kg/m <sup>2</sup> ]	30 (28,4–31,8)
ASA (zakres)	II (I–III)
stężenie Hgb przed zabiegiem (95% CI) [g/dl]	13.8 (95% CI: 13,3–14,3)
stężenie Hgb 2 doby po zabiegu (95% CI) [g/dl]	10.5 (95% CI: 9,9–11,1)
przetoczenia krwi	
powikłania zakrzepowo-zatorowe	brak

Do bazy danych wprowadzono następujące dane o chorych: wiek, indeks masy ciała (*body mass index* – BMI), płeć, skalę oceny ryzyka okołoperacyjnego wg Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (*American Society of Anesthesiologists score* – ASA score), przetoczenia krwi, stężenia hemoglobiny (Hgb) przed zabiegiem i 2 dni po nim, powikłania zakrzepowo-zatorowe. Niniejsze badanie miało charakter obserwacyjny i nie wymagało żadnych zmian w leczeniu chorych. Analizę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując oprogramowanie MedCalc 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgia). Normalność rozkładu badano testem Kolmogorowa-Smirnowa. Zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym przedstawiano jako średnią z 95% przedziałem ufności oraz minimum i maksimum. W przypadku

**Tabela 2. Stężenia fibrynogenu (mg/dl) przed oraz 6 godzin, 2, 4 i 6 dni po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego**  
**Table 2. Fibrinogen concentrations (mg/dl) before and 6 hours, 2, 4 and 6 days after total hip replacement**

czas	po zabiegu				
	przed zabiegiem	6 godzin	2 dni	4 dni	6 dni
średnia	344,8	266,9	598,8	758,9	693
95% CI	315,4–376,9	244,8–290,9	543,9–659,2	698,8–824,1	629,4–763,0
minimum	218	178	242	514	448
maksimum	541	465	912	1327	1145

braku normalności zmienne transformowano logarytmicznie i ponownie testowano ich normalność. Porównań średnich po transformacji logarytmicznej dokonano za pomocą testu t-Studenta dla zmiennych powiązanych. Mediany porównywano testem Manna-Whitneya. Za znamienne statystycznie uznano wartości  $p < 0,05$ .

## Wyniki

W okresie od lutego do kwietnia 2018 r. hospitalizowano 44 chorych zakwalifikowanych do endoprotezoplastyki stawu biodrowego w czasie trwania badania. Ostatecznie analizowano dane uzyskane od 30 chorych. Przeptyw pacjentów w badaniu przedstawiono na rycinie 1. Dane demograficzne i laboratoryjne przedstawiono w tabeli 1. Żaden chory nie demonstrował objawów ŻChZZ podczas pobytu w szpitalu ani do czasu kontroli 6 tygodni po zabiegu. Zmiany stężenia fibrynogenu przedstawiono w tabeli 2. Zwiększone wyjściowe stężenia fibrynogenu (powyżej normy laboratoryjnej wynoszącej 400 mg/dl) odnotowano u 20% procent chorych. Średnie stężenia fibrynogenu były większe od wyjściowych 6 godzin po operacji oraz w 2., 4. i 6. dobie po operacji (wszystkie z  $p < 0,0001$ ). U wszystkich chorych w 4. i 6. dobie po TPB stężenia fibrynogenu przekraczały granice normy laboratoryjnej.

## Omówienie

U wszystkich chorych stwierdzono znacząco zwiększone stężenia fibrynogenu od 2. do 6. dnia po TPB. Zmniejszenie stężenia odnotowano wyłącznie w dniu zabiegu, co wynika najpewniej z utraty krwi i nasilenia procesów krzepnięcia bezpośrednio po operacji.

Zwiększone stężenia fibrynogenu stwierdzono u 20% chorych przed zabiegiem. Prawdopodobnie jest to manifestacja zapalnej komponenty choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego lub wpływu chorób współistniejących [11]: zwiększone stężenie fibrynogenu obserwowano u osób otyłych [12], palących tytoń [13] i nadużywających alkoholu [14]; zwiększa się ono również z wiekiem

[15]. Z kolei zmniejszenie stężenia obserwuje się u osób młodych i u osób uprawiających sport [14,16].

Choć zwiększone stężenie fibrynogenu stanowi jeden z trzech komponentów triady Virchowa, to nie obserwowaliśmy zwiększonej częstości występowania ŻChZZ w badanej populacji. Potwierdzają to badania Paramo i wsp. [17]. Jest to prawdopodobnie efekt współistnienia wzmożonej fibrylizacji, do której dochodzi równolegle do aktywacji układu krzepnięcia [1].

Nasze badanie ma swoje ograniczenia. W projekcie analizowano stosunkowo małą grupę chorych, nie oceniano także czynników potencjalnie wpływających na stężenie fibrynogenu. Należy pamiętać, że pacjenci kwalifikowani do TPB powinni być wolni od ognisk zakażenia, a ich choroby współistniejące powinny być dobrze kontrolowane. Dodatkowo większość chorych miała ograniczone ryzyko okołoperacyjne (ASA I i II). Prezentowane badanie ma charakter pilotażowy. Zwiększone stężenia fibrynogenu stwierdzane podczas całego okresu badania odpowiadają wynikom Olsnera i wsp. [18], analizujących reakcję ostrej fazy u pacjentów po protezoplastyce stawu biodrowego. Planowana w kolejnych pracach analiza stężeń innych składowych układu krzepnięcia, uzupełniająca prezentowane wyniki, zwiększy dostępną wiedzę na temat zagadnień związanych z operacyjnym leczeniem pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi dużych stawów, zwiększając zarówno bezpieczeństwo chorych, jak i przyczyniając się do poprawy wyników ich leczenia.

## Wnioski

- Fibrynogen zachowuje się jak białko ostrej fazy – jego stężenie zwiększa się po zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego.
- Stężenie fibrynogenu maleje w dniu operacji (6 h po zabiegu).
- Zwiększone stężenie fibrynogenu utrzymywało się od 2. do 6. dnia po TPB, z maksymalnym stężeniem obserwowanym 4 dni po operacji.

## Piśmiennictwo

1. Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*, 2013; 131 (1): e6–e11
2. Najafi A, Shariat Moharari R, Orandi AA, et al. Prophylactic administration of fibrinogen concentrate in perioperative period of total hip arthroplasty: a randomized clinical trial study. *Acta Med Iran*, 2014; 52 (11): 804–810
3. Waldén K, Jeppsson A, Nasic S, et al. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 2014; 97 (4): 1199–1206
4. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*, 2008; 48 (10): 2152–2158
5. Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. Influence of circulating levels of fibrinogen and perioperative coagulation parameters on predicting postoperative blood loss in cardiac surgery: a prospective observational study. *J Card Surg*, 2014; 29 (2): 189–195
6. Montán C, Johansson F, Hedin U, Wahlgren CM. Preoperative hypofibrinogenemia is associated with increased intraoperative bleeding in ruptured abdominal aortic aneurysms. *Thromb Res*, 2015; 135 (3): 443–448
7. Carling MS, Jeppsson A, Wessberg P, et al. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011; 36 (7): 549–555
8. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 2011; 9 (2): 120–138
9. Klovaite J, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, Benn M. Elevated fibrinogen levels are associated with risk of pulmonary embolism, but not with deep venous thrombosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013; 187 (3): 286–293
10. Chmielewski D, Górecki A, Kusz D, et al. Principles of prevention of venous thromboembolism in orthopedics and traumatology (updated on 02/18/2014). *Ortop Traumatol Rehabil*, 2014; 16 (2): 227–239
11. Sedlár M, Kudrnová Z, Trca S, et al. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008; 16 (1): 26–33
12. Lallukka S, Luukkonen PK, Zhou Y, et al. Obesity/insulin resistance rather than liver fat increases coagulation factor activities and expression in humans. *Thromb Haemost*, 2017; 117 (2): 286–294
13. Nielsen VG, Hafner DT, Steinbrenner EB. Tobacco smoke-induced hypercoagulation in human plasma: role of carbon monoxide. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013; 24 (4): 405–410
14. Mennen LI, Balkau B, Vol S, et al. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19 (4): 887–892
15. Mari D, Coppola R, Provezano R. Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol*, 2008; 43 (2): 66–73
16. Bouix D, Peyreigne C, Raynaud E, et al. Fibrinogen is negatively correlated with aerobic working capacity in football players. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1998; 19 (3): 219–227
17. Paramo JA, Rocha E. Changes in coagulation and fibrinolysis after total hip replacement and their relations with deep vein thrombosis. *Haemostasis*, 1985; 15 (5): 345–352
18. Olsner WK, Engstrom SM, Benvenuti MA, et al. Characterizing the acute phase response in healthy patients following total joint arthroplasty: predictable and consistent. *J Arthroplasty*, 2017; 32 (1): 309–314