

# PLAZMA OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE KORONER ARTER KALSİFİKASYONU VE KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDA İLİŞKİ

Dr. Muhammedullah Aryan, Prof.Dr. Ferhan Özmen, Doç.Dr. Enver Atalar, Doç.Dr. Necla Özer, Prof.Dr. Serdar Aksöyek, Prof.Dr. Kenan Övünç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Ani ölüm ve AMI olaylarının üçte biri daha önce asemptomatik olan kişilerde meydana gelmektedir. Bu nedenle, asemptomatik koroner arter hastalığının erken tanınması çok önemlidir. Bu amaçla tomografik olarak koroner kalsiyum skorlaması sık kullanılmaktadır. Çok yönlü bir matriks glikoproteini olan osteopontinin, koroner kalsifikasyon ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi giderek artan ilgi ile araştırılmaktadır. Bu bağlam-

da, plazma osteopontin düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ve koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırmak bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Osteopontin, Kalsifikasyon, İnflamasyon, Ateroskleroz

*(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:114-120)*

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların korunma, teşhis ve tedavisinde sağlanan gelişmelerle ortalama yaşam süresi uzatılabilmiş olsa da, insanların çoğu bu hastalıklar nedeniyle ölmektedirler<sup>1</sup>. Gelişmiş ülkelerde, kardiyovasküler hastalıklar tüm etnik gruplarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı önemle yaşamı kısıtlamaktadır<sup>2,3</sup>.

Koroner arter hastalığının, insan yaşamını tehdit eden en önemli sağlık sorunu olması ve bu hastalık için bilinen risk faktörlerinden her hangi birine sahip olmayan insanlarda bile sıkça ortaya çıkması, bilim adamlarını, aterosklerozun patogenezinde rol oynayan olası yeni risk etkenleri veya erken tanı için asemptomatik dönemdeki hastalık markerları araştırmaya yönlendirmiştir. Koroner kalp hastalığının güçlü bir göstergesi olan koroner arter kalsifikasyonu ve kalsifikasyonda rol oynayan osteopontin bu bağlamda bilim adamlarının oldukça ilgisini çekmektedir.

Literatürde bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirilen koroner kalsiyum skoru ile plazma osteopon-

tin düzeyleri arasında ilişkiyi araştıran her hangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

## BİREYLER ve YÖNTEM

**Hastalar:** Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kardiyoloji Polikliniğine Ocak 2005-Mayıs 2006 tarihleri, arasında başvuran ve klinik olarak koroner arter hastalığı ön tanısı ile tetkik edilen 40 yaş üzerinde (ort. yaş;55,73±10,86) 51'i erkek (%63,75, ort. yaş; 55±10,6) 29'u bayan (%36,25 ort. yaş; 57±11,4) toplam 80 hasta alındı.

**Venöz kan örneklerinin elde edilmesi ve plazma osteopontin düzeyi ölçümü:** Hastalardan EDTA'lı tüplere 5 ml venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 4000 devir/dk'da santrifüj edildi. Uygun şekilde ependorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda-80 derecede saklandı.

Plazma osteopontin düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir bir kit (Humanosteopontin assay kit, Biotec USA) kullanılarak ölçüldü. Bu ELISA kiti, yakın zamanda Kon ve arkadaşları tarafından bildirilen metoda dayanılarak geliştirilmiştir<sup>4</sup>. Plazmadaki fosforile edilmiş ve non-fosforile formdaki total osteopontin düzeylerini ölçmektedir.

**Koroner anjiyografi:** Judkins yöntemi ile sağ femoral

Yazışma Adresi:Prof.Dr. Ferhan ÖZMEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

Anabilim Dalı, ANKARA

Tel: 0 312 305 17 80

Fax: 0 312 310 28 93

e-mail: ferhan\_ozmen@yahoo.com

Geliş Tarihi:21.05.2008

Kabul Tarihi:14.07.2008

**Tablo 1:** Çalışma dışı bırakma kriterleri

---

Genç yaş (<40 yıl)
Osteoporoz
Erken menapoz
Paratiroid hastalığı
Kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek endokrin bozukluğu olanlar
Kronik karaciğer hastalığı
Kronik Böbrek hastalığı
Serum Kalsiyum, fosfor ve albumin düzeyi normalin dışında olan ve bu düzeyleri etkileyecek ilaç kullananlar
Kronik malabsorbsiyon sendromu
Kronik obstrüktif veya interstisiyel akciğer hastalıkları
Malignansiler
Konjenital veya diğer etyolojilere bağlı kalp kapak hastalığı
Hipertiroidi veya hipotiroidisi
Akut koroner sendrom
Kollajen doku hastalıkları
Steroid yada diğer antiinflamatuvar tedavi gibi inflamatuvar yanıtın etkilendiği durumlardaki bireyler

---

arterden Judkins kateteri ile girilerek sol koroner sistemden beş, sağ koroner sistemden iki farklı projeksiyonda görüntü alınmıştır. Anjiyografik olarak koroner arter darlığı >%50 bulunanlar "önemli koroner arter hastalığı var" olarak kabul edildi. Koroner darlığı <%50 bulunanlar ise "önemli koroner arter hastalığı yok" olarak kabul edildi.

**Multidedektörlü Bilgisayarlı Tomografi (MDBT) yöntemi ile koroner kalsiyum skor tayini:** MDBT yöntemi, EKG rehberliğinde aynı anda 3 mm kalınlığında, her dönüşte 16 kesit alabilen kesitsel tomografi yöntemidir. Orta veya geç diyastol fazında alınan görüntüler kullanılır. Kalp hareketine bağlı artefaktları azaltmak için 60-65/dakika altında kalp hızlarında görüntüler alınır. MDBT yönteminde, 420 ms gantry rotasyon hızları kullanılır. Temporal rezolusyonun artırılması için, parsiyel rekonstruksiyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem sayesinde her bir kalp döngüsünde imaj alım zamanı 210 ms ye kadar indirilebilir. Bu düzeyde bir zamansal rezolusyon 65/dakika altında kalp hızlarında hareket artefaktı olmaksızın görüntü alınmasını mümkün hale getirir.

MDBT yönteminde, prospektif modda görüntüler, sadece seçilen zaman aralığında (diyastol) alınır. Çalışmamızda koroner kalsiyum skoru ve BT angiografi için MDBT yöntemi kullanıldı ve yukarıda bilgiler ışığında, hastalar şu şartlar altında tetkik edildi.

Hastalar sinus ritminde, kalp hızı 65/dakika altında ve gerektiğinde beta bloker verildi. Kubital venden 10 ml iyotlu kontrast bolus şeklinde verilerek kontrast maddenin enjeksiyon bölgesinden koroner arterlere ulaşması için gereken zaman (Contrast Agent Transit Time) belirlendi. Daha sonra 100-160ml iyotlu kontrast madde 4 ml/sn hızında verilerek, tüm koroner sistemin görüntü dataları alındı. Spiral data

kümesi, 1.0 mm kalınlığında kesitler halinde incelenerek kalsiyum skorlaması ve koroner arteryel sistemin anatomik değerlendirilmesi yapıldı.

**İstatistiksel yöntem:** Tüm numerik değerler ortalama SD ve nominal değerler için n (%) olarak belirtildi. Değişkenlerin dağılımlarının değerlendirilmesi Kolmogorow-Smirnow testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizi için parametrik testler kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırma independent-t-test kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05 in altında olan p değerleri olarak kabul edildi. Çalışma parametreleri arasındaki ilişki Spermans testi ile incelendi. Pozitif sonuçlar daha sonra regresyon analiziyle yeniden test edildi. Veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 12 for Windows kullanıldı.

## BULGULAR

**Hastaların bazal klinik ve demografik özellikleri:** Çalışmaya 40-83 yaşları arasında 51'i erkek erkek (%63,75, ort. yaş; 55±10,6) 29'u bayan (%63,25 ort. yaş; 57±11,4) toplam 80 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. MDCT yöntemi ile 17 (%21.25) hastada koroner kalsiyum skoru 100 ün üzerinde 63 (%78.75) hastada kalsiyum skoru 100'ün altında saptanmıştır. Kalsiyum skoru yüksek bulunan 15 hastaya (%18.75) selektif koroner angiografi yapıldı. Bunlardan 10 (%66.5) hastada önemli koroner darlığı, 5 (%33.5) hastada ise önemli olmayan koroner lezyonu saptanmıştır. Hastaların 11 i (%13.75) kalsiyum kanal blokörü 22 si (%27.5) statin, 15 i (%18.75) ACEİ/ARB, 6 sı (%7.5) beta bloker, 27 si (%33.75) aspirin kullanmaktaydı (Tablo 2).

**Koroner kalsiyum skorunun OPN düzeyi, KAH ve risk etkenleri ile ilişkisi:** Hastaların plazma osteo-

**Tablo 2:** Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin be plazma OPN düzeyinin total kalsiyumskoru ilişkisi

	Ca skoru >100 (n=17)	Ca skoru <100 (n=63)	P değeri
Yaş (yıl)	61.4±12.6	54.4±10.86	0,001
Cins (erkek)	13(%76.5)	38(%60.5)	0,002
(kadın)	4(%23.5)	25(%39.5)	
Hiperlipidemi	14(%82)	27(%43)	AD
Diabetes Mellitus	3(%17.5)	6(%9.5)	AD
Sigara	5(%29.5)	25(%39.5)	AD
Hipertansiyon	8(%47)	21(%33.3)	AD
Aile Hikayesi	3(%17.5)	14(%22)	AD
KAH	7(%41)	3(%4.75)	0,028
Plazma OPN (mg/ml)	8.9±4.9	7.1±3.9	0,005
Statin	10(%59)	12(%19)	0,035
ACEİ/ARB	7(%41)	8(%12.5)	0,032
BB	4(%23.5)	2(%3.2)	AD
Aspirin	13(%76.5)	14(%22)	0,001

**Tablo 3:** Önemli koroner lezyonu (>%50) olanlar ve önemli lezyonu olmayanlarda (<%50) klinik ve demografik özelliklerin kalsiyum skorunun ve plazma OPN düzeylerinin karşılaştırılması

	Lezyon>%50 olanlar (n=10)	Lezyon<%50 olanlar (n=63)	P değeri
Yaş (yıl)	54.8±12.6	52.4±11.76	AD
Cins (erkek)	9(%90)	2(%40)	0,001
(kadın)	1(%10)	3(%60)	
Hiperlipidemi	9(%90)	3(%60)	0,016
Diabetes Mellitus	4(%40)	1(%20)	AD
Sigara	6(%60)	3(%60)	AD
Hipertansiyon	3(%30)	2(%40)	AD
Aile Hikayesi	3(%30)	2(%40)	AD
Statin	9(%90)	2(%40)	0,001
ACEİ/ARB	5(%50)	1(%20)	0,069
BB	5(%50)	2(%40)	0,001
Aspirin	9(%90)	1(%20)	0,001
Plazma OPN (mg/ml)	7,71±4,58	7,26±3,01	AD

pontin değerleri 1,48-20,30 ng/ml arasında ölçüldü (ortalama, 7,38±3,46 ng/ml). İstatistiksel açıdan plazma osteopontin düzeyleri koroner arter kalsiyum skoru >100 bulunanlarda, kalsiyum skoru <100 bulunanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8,9±4,9 a karşı 7,1±3,9 ng/ml, P=0,005), (Tablo 2). KAH major risk etkenlerinden yaş ve erkek cinsiyet kalsifikasyonla ilişkili bulunmuştur (her biri için 61.4±12.6 ya karşı 54.4±10.86, P<0,001 ve %76.5 e karşı %23.5, P<0,002). Diğer risk etkenleri (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara) koroner kalsifikasyon ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 2). Koroner kalsiyum skoru, anjiyografik olarak önemli koroner lezyonu (>%50) ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (%41 e karşı %4.75, P<028), (Tablo 2).

**KAH'ın OPN düzeyi ve risk etkenleri ile ilişkisi:** Anjiyografik olarak önemli koroner arter lezyonu

(>%50) ile risk etkenlerinden erkek cinsiyet ve hiperlipidemi ilişkili bulunmuştur (her biri için %90 a karşı %10, P<0.001 ve %90 a karşı 60, P<0,016). Diğer risk etkenleri önemli bulunmamıştır (Tablo 3). Anjiyografik olarak önemli koroner lezyonu, plazma osteopontin düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır (7.7±4.58 e karşı 7.26±3.01, P<0,7).

**Hastaların rutin laboratuvar değerleri ile plazma osteopontin düzeyleri arasında ilişki:** Hastaların tam kan sayımı parametreleri, rutin biyokimya incelemeleri, kan yağları, plazma total kalsiyum, fosfor düzeyleri ve diğer elektrolitler bakımından değerlendirildiğinde plazma osteopontin düzeyi, sadece trigliserid düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (157,8±41'e karşı 142,9±33, p<0,012), (Tablo 4).

**Plazma OPN düzeylerinin risk etkenleri ile ilişkisi:** Plazma OPN düzeyleri, ailede KAH öyküsü ile istatis-

**Tablo 4:** Plazma OPN düzeylerinin risk etkenleri ile ilişkisi

	Diabetes Mellitus(+)	Diabetes Mellitus(-)	P değeri
OPN düzeyi(ng/ml)	5.54±4.1	7.14±3.4	AD
OPN düzeyi(ng/ml)	Hipertansiyon(+) 7.2±3.8	Hipertansiyon(-) 6.7±3.4	AD
OPN düzeyi(ng/ml)	Hiperlipidemi(+) 7.42±4.2	Hiperlipidemi(-) 7.73±3.6	AD
OPN düzeyi(ng/ml)	Sigara(+) 7.3±3.3	Sigara(-) 7.42±3.2	AD
OPN düzeyi(ng/ml)	Ailede KAH(+) 8.2±3.6	Ailede KAH(-) 6.4±3	0.048
OPN düzeyi(ng/ml)	Yaş>60 7.9±4.2	Yaş<60 5.9±4.3	0.052

Sonuçlar ortalaması±SD olarak verilmiştir. P<0.05 anlamlı kabul edildi. AD:Anlamlı değil

**Tablo 5:** Koroner kalsiyum skoru <100 olanlara ile >100 olanlarda rutin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Ca skoru >100 (n=17)	Ca skoru <100 (n=63)	P değeri
Hemoglobin(gr/dl)	12.9±1.5	12.3±1.3	AD
Lökosit(uL)	7080±2094	7163±2074	AD
Trombosit(X1000/uL)	239.8±69	233.5±67	AD
Glukoz(mg/dl)	89.5±6	87.5±8	AD
Total kolesterol(mg/dl)	186.3±34	182.3±36	AD
LDL-Kolesterol(mg/dl)	131.1±36	134.3±39	AD
HDL-Kolesterol(mg/dl)	52.1±14	51.5±13	AD
Trigliserid(mg/dl)	157.8±41	142.9±33	0.012
BUN(mg/dl)	12.8±3	13.2±4	AD
Kreatinin(mg/dl)	0.7±0.2	0.6±0.3	AD
ALT(U/L)	19.8±13	18.7±11	AD
AST(U/L)	21.5±9	22.4±8	AD
Total kalsiyum(mg/dl)	9.4±0.4	9.2±0.2	AD
Fosfor İ.(mg/dl)	3.5±0.7	3.4±0.8	AD
Sodyum(mEq/dl)	139.4±2.5	141.4±2.7	AD
Potasyum(mEq/dl)	4.2±0.3	4.4±0.4	AD
T.protein(gr/dl)	7.7±0.5	6.9±0.6	AD
Albumin(gr/dl)	4.4±0.4	4.34±0.5	AD

tiksel olarak, anlamlı derecede ilişkili saptanırken (8,2±3,6 ya karşı 6,4±3 ng/ml, P=0,048) yaş ile de istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bir oranda ilişkili bulunmuştur (7.9±4.2 ye karşı 5.9±4.3 ng/ml). OPN düzeyi ile diğer risk etkenleri arasında ilişki bulunamadı (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, koroner arter hastalığı ön tanısı ile multidedektörlü bilgisayarlı tomografi yöntemi ile koroner arter kalsiyum skorlaması ve koroner BT anjiyografi değerlendirilmesi istenmiş olan 80 hastanın 17 sinde (%21.25) koroner kalsiyum skoru 100 ün üzerinde ve 63 ünde (%78.75) 100 ün altında bulunmuştur. Kalsiyum skoru >100 olan hastalarda plazma osteopontin düzeyleri ile koroner arter

kalsiyum skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (8,9±4,9 a karşı 7,1±3,9 ng/ml, P=0,005). Risk etkenlerinden yaş ve erkek cinsiyet ile kalsiyum skoru arasında önemli ilişki saptanmıştır (her biri için p<0,002 ve p<0,001) diğer risk etkenleri koroner kalsifikasyon ile ilişkili bulunamamıştır. Çalışmamızda saptanmış olan plazma osteopontin düzeyleri ile kalsiyum skoru ilişkisi, Reiko Ohmori ve ark.larının 178 hastanın plazma osteopontin düzeylerini, koroner kalsiyum skoru ile karşılaştırdıkları çalışma bulguları ile desteklenmektedir<sup>5</sup>. Ohmori ve ark. çalışmalarında koroner arter kalsiyum skorunu, duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan konvansiyonel röntgen filmi ile değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda ise koroner kalsiyum skoru, konvansiyonel röntgen yöntemine göre çok daha duyarlı bir metod olan bil-

gisayarlı tomografi yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle kalsiyum skoru ile ilgili olarak bulgularımız daha güvenlidir. Buna ek olarak, plazma osteopontin düzeylerinin, vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozla ilişkisini araştıran daha önce yapılan bir çok çalışma sonuçları ile de uyumludur<sup>6-8</sup>. Ayrıca, çalışmamızda gösterilmiş olan bu ilişki, osteopontinin, ektopik vasküler kalsifikasyon ve aterosklerotik damar hastalığı patogenezinde rol oynadığını gösteren Susie Steitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçları ile de doğrulanmıştır. Steitz ve ark. koroner vasküler kalsifikasyonda osteopontinin arttığını ve bunun, inflamasyonla birlikte gelişen kalsifikasyona reaktif bir yanıt sonucu meydana geldiğini, bu şekilde osteopontinin adaptif bir mekanizma ile kalsifikasyonun ve aterosklerotik sürecin regülasyonunda fonksiyon gördüğünü belirtmişlerdir<sup>9</sup>. Çalışmaların büyük kısmı, çalışmamızda gösterilmiş olan bu ilişkiyi desteklemesine karşın Proudfoot ve ark. in vitro olarak yaptıkları bir çalışmada, vasküler kalsifikasyonla osteopontin arasında ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir. Proudfoot yaptığı çalışmada, osteopontin içermeyen kültürde, kalsifikasyonun gelişebildiğini belirtmektedir<sup>10</sup>. Ancak, osteopontinin ektopik vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda, osteopontinin kalsifikasyonda regülatör bir etken olarak rol oynadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla Proudfoot ve ark. larının in vitro olarak osteopontin içermeyen kültürde kalsifikasyonu oluşturmuş olmaları osteopontinin kalsifikasyon üzerindeki regülatör rolü olmadığını göstermez.

Çalışmamızda, koroner kalsiyum skoru yaş ve cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur (her biri için  $p < 0,002$  ve  $p < 0,001$ ). KAH risk etkenleri ile koroner kalsifikasyon arasındaki ilişki araştırılmış, yaş ve cinsiyet dahil tüm risk etkenlerini (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara) koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dışındaki diğer risk etkenleri ile koroner kalsiyum skoru arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bunun muhtemel nedeni, çalışmamızda hastaların risk etkenlerine yönelik tedavilerinde, plazma OPN düzeyini düşürme potansiyeli olan statin, ACE/ARB ve aspirin gibi anti-aterosklerotik tedavi kullanıyor olmalarıdır. Yaş ve cinsiyet ise hem koroner kalsifikasyonu artırmaları hem de tedavi ile modifiye edilememeleri nedeni ile diğer risk etkenlerinden farklı olarak koroner kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda koroner kalsiyum skoru  $>100$  olanlarda koroner anjiyografi ile değerlendirilen önemli koroner lezyonu ( $>50$ ) %41 sıklıkta

bulunurken koroner kalsiyum skoru  $<100$  olanlarda %4.75 olarak bulunmuştur ( $p < 0,028$ ). Çalışmamızı destekler nitelikte Thompson ve ark, elektron ışın bilgisayarlı tomografi ile değerlendirdikleri koroner kalsiyum skoru ile anjiyografik olarak önemli koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>11</sup>. Bu konu ile ilgili olarak genel görüş, koroner arter kalsifikasyonunun koroner arter hastalığının güçlü sublinik bir göstergesi olduğu yönündedir<sup>6,11,12-14</sup>.

Çalışmamızda multidedektörlü bilgisayarlı tomografide koroner kalsiyum skoru yüksek bulunan 15 hastanın yapılan selektif koroner anjiyografik değerlendirilmesinde, 10 (%66.5) hastada önemli koroner lezyonu ( $<50$ ) 5 (%33.5) hastada ise anjiyografik olarak önemli olmayan koroner lezyonu ( $<50$ ) saptanmıştır. Anjiyografik olarak önemli koroner arter hastalığı saptanan kişilerde risk etkenleri değerlendirildiğinde erkek cinsiyet ve hiperlipidemi koroner arter hastalığı mevcudiyeti ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur (her biri için  $p < 0,001$  ve  $0,016$ ). Diğer risk etkenleri ile koroner arter hastalığı arasında önemli ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda koroner anjiyografi ile saptanan önemli koroner arter darlığı plazma osteopontin düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır. KAH ile osteopontin düzeyi ilişkisi ile ilgili olarak literatürde çok sayıda çalışma vardır<sup>5,8,15</sup>. Bulgularımızın aksine Takemoto ve ark, yaptıkları çalışmada koroner anjiyografi ile saptanan koroner arter hastalığı olan kişilerin plazma osteopontin düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildirmiştir<sup>16</sup>. R. Ohmori ve ark, da statinlerin plazma osteopontin düzeylerini etkileyebileceği gerekçesi ile statin kullanan hastaların dahil edilmediği çalışmasında, KAH'ın yüksek plazma osteopontin düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>5</sup>. Literatürde Ohmori ve ark, çalışması dışında bu konuda çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ohmori ve ark, 178 hastada koroner anjiyografi ile koroner lezyonun yerini ve yaygınlık derecesini tayin etmiştir ve ayrıca, koroner kalsifikasyonu anjiyografik olarak değerlendirmiştir. Koroner arter kalsiyum skorunun anjiyografik olarak değerlendirilmesinin doğruluk ve duyarlılık derecesi son derece düşüktür. Bu yönü ile çalışmamıza benzemektedir. Nitekim Ohmori ve ark, çalışmalarının kısıtlılıklar bölümünde anjiyografik olarak, koroner arter kalsifikasyonunun değerlendirilmesinin isabetli olmadığı ve tomografik olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Çalışmamızda plazma osteopontin düzeylerinin, aynen koroner kalsiyum skoru ile olduğu gibi koroner arter hastalığı ile de ilişkili bulunması beklenirken tersi bir sonucun ortaya çıkmasının

nedeni, koroner arter hastalığı saptanan kişilerin büyük kısmının (%90) statin ve aspirin ve yarısının (%50) ACEİ/ARB tedavisi kullanıyor olmaları olabilir. Ayrıca, vaka sayımızın azlığı da bir neden olabilir. Statinler, aterosklerozda ve koroner arter kalsifikasyonunda regresyona neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır<sup>10,15,17</sup>. Bununla ilgili, Nalini ve ark, fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, atorvastatin tedavisinin, koroner ateroskleroz progresyonunu ve aortik kapak kalsifikasyonunu statin tedavisi almayan gruba göre önemli derecede azalttığını göstermiştir<sup>17</sup>. Proudfoot ve ark, da in vitro olarak inflamatuvar mediatörler ile uyarılmış insan vasküler düz kas hücrelerinde oluşturulan kalsifikasyonun, cerivastatin ve atorvastatin ile doz bağımlı olarak, inhibe edildiğini göstermiştir<sup>10</sup>. Statinler, osteopontinin kaynağı olan kalsifikasyon ve aterosklerozu azalttıkları için plazma osteopontin düzeylerini düşürmeleri beklenen bir sonuçtur. Statinler gibi ACEİ/ARB'lerin de aterosklerozu azaltabileceği belirtilmektedir. Bununla ilgili olarak, Denis deBlois ve ark, anjiyotensin II'nin osteopontin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Bundan dolayı, çalışmamızda ACEİ/ARB tedavisinin, anjiyotensin II'yi inhibe ederek, plazma osteopontin düzeylerinin düşük bulunmasında katkısı olmuş olabilir. Ayrıca, aspirin de antiinflamatuvar etki ile osteopontin ekspresyonunu inhibe ederek, koroner arter hastalığı olanlarda osteopontin düzeylerinin düşük bulunmasında etkili olmuş olabilir. Özetle, çalışmamızda hastaların kullandıkları OPN düzeylerini düşüren yoğun anti-aterosklerotik tedavi nedeni ile, KAH ile plazma OPN düzeyi ilişkili bulunamamıştır.

Çalışmamızda KAH risk etkenlerinden, ailede KAH hikayesi 17 hastada (%21,25) saptanmıştır. Ailede KAH hikayesi ile plazma osteopontin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Risk faktörlerinden yaş da istatistiksel anlamlılık sınırına yakın oranda osteopontin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (her biri için  $p < 0,048$  ve  $0,052$ ). Diğer risk etkenleri (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara) ile plazma osteopontin düzeyleri ilişkili bulunamamıştır. Takemoto ve ark, yaptıkları çalışmada nefropatisi olmayan diyabetiklerde plazma OPN düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildirmiştir<sup>18</sup>. Bu bulgu çalışmamızı desteklememektedir. Ancak Takemoto ve ark. çalışmaya dahil ettikleri hastaların statin ve ACEİ/ARB kullanıp kullanmadıkları ile ilgili olarak her hangi bir bilgi yoktur. Çalışmamıza benzer sonuçları ile Hiroshi ve ark. diyabetik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada plazma osteopontin düzeyleri ile HbA1c ve lipid düzeyleri arasında ilişki

saptamamıştır. Ayrıca, Hiroshi ve ark. yaş ile plazma OPN düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğunu belirtmiştir. Yaş ile ilgili bu bulgu çalışmamızı desteklemiştir. Çalışmamızda plazma osteopontin düzeylerinin ailede KAH hikayesi ve yaş ile ilişkili bulunup diğer risk etkenleri ile ilişkili bulunamamasının iki nedeni olabilir. Bunlardan birincisi bu iki risk etkeninin, diğerlerinden farklı olarak tedavi ile modifiye edilemediklerinden ateroskleroz ve kalsifikasyona, dolayısıyla yüksek OPN düzeylerine yol açıcı etkilerinin önlenememesidir. İkincisi ise çalışmamızda risk etkenlerine yönelik verilen statin ve ACEİ/ARB'lerin yaş ve ailede hikayesidışındaki diğer risk etkenlerinde plazma osteopontin düzeylerini düşürmüş olabilmeleridir.

Rutin olarak alınan laboratuvar değerleri ile koroner kalsiyum skoru karşılaştırıldığında trigliserid dışında tüm laboratuvar değerleri ile koroner kalsiyum skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (trigliserid için  $157.8 \pm 41$  e karşı  $142.9 \pm 33$  mg/dl,  $p < 0,012$ ). Koroner kalsiyum skoru ile yüksek trigliserid düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı konusunda literatürde her hangi bir çalışmaya rastlanılmamakla beraber koroner arter hastalığı için risk etkeni olan yüksek trigliserid düzeylerinin çalışmamızda koroner kalsiyum skoru ile ilişkili bulunması anlamlı olabilir. Söz konusu ilişkinin daha büyük vaka sayısına çalışmalarla araştırılmasında fayda vardır.

## SONUÇ

Koroner kalsiyum skoru yüksek bulunan kişilerde, düşük bulunanlara göre plazma osteopontin düzeyleri artmıştır.

Yüksek plazma osteopontin düzeyleri koroner kalsifikasyonun plazmadaki markeri olabilir.

Plazma OPN düzeyi KAH risk etkenlerinden modifiye edilemeyen yaş ve ailede KAH hikayesi ile ilişkili olabilir.

Koroner kalsifikasyon ve aterosklerozla ilişkisi saptanmış olan plazma osteopontin düzeyinin, KAH prognozu ile ilişkili olup olmadığını araştırmak, klinik uygulamalarda yararlı olup olamayacağını ortaya koymak açısından çok faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999;99:1132-37.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
3. Fate of early lesions in children (FELIC) study.

- Lancet 1999;354:1234-41.
4. Kon S, Maeda M, Segawa T, Hagiwara Y, Horikoshi Y, Chikuma S. ve ark. Antibodies to different peptides in osteopontin reveal complexities in the various secreted forms. *J. Cell Biochem.* 2000;77:487-98.
  5. Ohmori R. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extend of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;170:333-37.
  6. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994;94:1597-604.
  7. Giachelli M. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *Atheroscler Thromb.* 1994;14:1648-654.
  8. Fitzpatrick LA. Diffuz calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *Clin. Invesrt.* 1994;94:1597-604.
  9. Steitz SA. Osteopontin inhibits mineral deposition and promote regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161:2035-2046.
  10. Proudfoot D. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1998;18:379-88.
  11. Thompson GR. Electron beam CT scanning for detection of coronary calcificayion and prediction of coronary heart disease. *QJM.* 1996;89:565-70.
  12. Hamby RI. Coronary artery calcification: Clinical implications and angiographic correlates. *Am Heart J* 1974;87:1682-687.
  13. Detrano R. Thick slice electron beam tomographic scanning allows repruducible and accurate assessment of coronary calcific deposits circulation: 1995;92:650.
  14. Watson KE. Pathophysiology of coronary calcification. *Cardiovasc. Risk* 2000;7:93-97.
  15. Nalini M. Rajamannan, Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002;105:2660.
  16. Takemoto M. A 3-hydroxyl-4- mthillglutarly co-enzyme A reductase inhibitor reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscel cells. *Br Pharmacol* 2001;133:83-88.
  17. Stephan Achenbach. Influence of lipid lowreing threapy on the progression of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1077.
  18. Takemoto. Enhanced exptession of osteopontin in human diabetic artery and analysis of its functional role in accelereated atherosclerosis. *Arterioscler Tromb. Vasc Biol.* 2000;20:624-28.