



**T.C.**  
**İstanbul Üniversitesi**  
**İstanbul Tıp Fakültesi**  
**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Aspirin  
Direncinin Serum Vitamin D Düzeyleri ile İlişkisi**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Semih SÜRME**

**Tez Danışmanı Öğretim Üyesi**  
**Prof. Dr. Aytaç ÖNCÜL**

**İSTANBUL**  
**2017**

## ÖNSÖZ

*Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Kamil Adalet'e, Sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Taner Gören'e, Sayın Prof. Dr. Dursun Atılğan'a, Sayın Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, Sayın Prof. Dr. Berrin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, Sayın Prof. Dr. Murat Sezer'e, Sayın Doç. Dr. Ali Elitok'a, Sayın Doç. Dr. İmran Önür'e; engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı verdikleri, yaşamımın her alanında kullanacağım insani ve ahlaki öğretileri ve eğitim sürecimde göstermiş oldukları ilgi, destek, sabır ve hoşgörü için minnetlerimi ve saygılarımı sunarım. İyi günde, kötü günde yanımda olan ve her konuda desteklerini unutamayacağım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize dostlukları ve emekleri için teşekkürü bir borç bilirim.*

*Bu çalışmayı yapmamda yardımlarını esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Evin Ademoğlu ve Doç. Dr. Ayşem Kaya'ya, İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Beyhan Ömer ve Sayın Prof. Dr. Sema Genç'e teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimimin başından itibaren her konuda yakın desteğini gördüğüm, bilgisi ve hoşgörüsüyle bana çok büyük katkıları olan danışman ve tez hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Aytaç Öncül'e tüm emekleri ve sabrı için sonsuz teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca bana her konuda yardımcı olan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen kıymetli aileme sonsuz teşekkür ederim.*

*Dr. Semih SÜRME*

**KISALTMALAR**

<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı	<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>VD</b>	Vitamin D	<b>PTFE</b>	Politetrafloroetilen
<b>ASA</b>	Asetil salisilik asid	<b>PGI2</b>	Prostasiklin 2
<b>KDH</b>	Kalp ve Damar Hastalıkları	<b>TxA2</b>	Tromboksan A2
<b>HT</b>	Hipertansiyon	<b>PGH2</b>	Prostaglandin H2
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus	<b>PGE2</b>	Prostaglandin E2
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü	<b>COX</b>	Siklooksijenaz
<b>MI</b>	Miyokard infarktüsü	<b>ADP</b>	Adenozin Difosfat
<b>VDBP</b>	Vitamin D bağlayıcı protein	<b>TNF<sub>α</sub></b>	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein	<b>AU</b>	Agregasyon Unit
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein	<b>AUC</b>	Eğri altında kalan alan
<b>TG</b>	Trigliserid	<b>TRAP</b>	Trombin reseptör aktive edici peptid
<b>VCAM</b>	Damar adezyon molekülü	<b>KZ</b>	Kapanma Zamanı
<b>VLA</b>	Çok geç aktivasyon molekülü	<b>KKY</b>	Konjestif kalp yetersizliği
<b>M-CSF</b>	Makrofaj koloni uyarıcı faktörleri	<b>RPFA</b>	Rapid Platelet Function Analyzer
<b>Th1</b>	T-helper 1	<b>DVR</b>	D Vitamini Reseptörü
<b>IFN<sub>γ</sub></b>	İnterferon-gamma	<b>RXR</b>	Retinoik Asit X Reseptörü
<b>VDRE</b>	D vitamini cevap elemanı	<b>PTH</b>	Parathormon
<b>MS</b>	Multipl skleroz	<b>SVAH</b>	Serebrovasküler hastalık
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritematozis	<b>PFA</b>	Platelet Function Analyzer
<b>BKİ</b>	Beden kitle indeksi	<b>NOD</b>	Nonobez diyabetik

**İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ .....	ii
KISALTMALAR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ÖZET .....	1
ABSTRACT.....	2
GİRİŞ ve AMAÇ .....	3
GENEL BİLGİLER .....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA .....	37
SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR .....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	53

## ÖZET

**Amaç:** Aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda kardiyovasküler ters olaylarla D vitamini eksikliği arasında güçlü bir ilişki olduğu yapılan birçok çalışma sayesinde bilinmektedir. Bu çalışmayı yapma amacımız, koroner arter hastalığı olup aspirin kullanan hastalarda D vitamini eksikliğinin, aspirin direnci için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını inceleyebilmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza koroner arter hastalığı tanısı olup aspirin kullanan 56 hasta dahil edildi. Hastaların 22' si kadın (%39,3), 34' ü erkekti (%60,7). Hastalardan alınan kan örnekleri Multiplate Platelet Function Analyzer cihazında çalışılarak aspirin direnci göstergesi olan AUC (area under curve) değerlerine bakıldı.  $AUC > 30$  olan hastalar aspirin dirençli olarak kabul edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinden ayrıca D vitamini düzeylerine bakıldı. Serum D vitamini düzeyi ile aspirin direnci arasında ilişkinin olup olmadığı korelasyon testi ile araştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarda ölçülen ortalama AUC değeri 22,5 olup, ölçülen en düşük AUC değeri 1, en yüksek AUC değeri ise 117 olarak kaydedildi. Çalışmamızda 9 hastada (%16,1) aspirin direnci tespit edildi. Aspirin direnci olan hastaların D vitamini ortalaması 17,67 ng/mL bulunurken, aspirin duyarlı hastaların D vitamini ortalaması 30,57 ng/mL olarak bulundu. Bu sonuçlarla serum D vitamini düzeyleri ile AUC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,03$ ).

**Sonuç:** Çalışmanın sonucunda elde edilen verilere baktığımızda, serum vitamin D eksikliği ile aspirin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Aspirin, aspirin direnci, D vitamini, AUC

## ABSTRACT

**Aim:** As we know from the literature, there is a strong correlation between Vitamin D deficiency and adverse cardiovascular events in patients with atherosclerotic heart disease. Our aim in this study; to investigate if Vitamin D deficiency is an independent risk factor for aspirin resistance in patients with atherosclerotic heart disease who already had on aspirin treatment.

**Method:** Fifty six patients with atherosclerotic heart disease, those already had on aspirin treatment, were included in this study. 22 of patients were women (%39,3) and 34 of patients were men (%60,7). The blood samples of patients were examined in Multiplate Platelet Function Analyzer device to evaluate for aspirin resistance and AUC results were noted. The patient with AUC level  $>30$  is accepted as aspirin resistant. The blood samples of patients for Vitamin D levels were examined in our laboratory. We investigated if there is any correlation between Vitamin D deficiency and aspirin resistance.

**Results:** The median AUC (area under curve) level was 22,5. The lowest AUC level was 1 and the highest AUC level was 117. 9 patients (%16,1) were found as aspirin resistant in our study. The mean of Vitamin D levels of aspirin resistant patients was 17,67 ng/mL and the mean of Vitamin D levels of aspirin sensitive patients was 30,57 ng/mL. There was a significant correlation between Vitamin D and AUC levels ( $p=0,03$ ).

**Conclusion:** As a result, we found significant correlation between Vitamin D deficiency and aspirin resistance.

**Key Words:** Aspirin, aspirin resistance, Vitamin D, AUC

## I. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini (VD), hormon benzeri fonksiyonları olan yağda eriyen sterol grubu bir vitamindir. Bilinen en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir. D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Primer olarak ultraviyole B ışınlarına maruziyet sonrası ciltte üretilmekte ve çok az bir kısmı diyet yoluyla alınmaktadır. Son yıllarda D vitamini yetersizliğinin dünya genelinde ileri derecede arttığı tespit edilmiştir. Geçmiş bilgilerimiz D vitamininin sadece kas-iskelet sisteminde görevleri olduğu şeklinde iken, giderek iskelet sistemi dışında da çok önemli fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda vücutta anormal D vitamini düzeylerinin enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kognitif bozukluklar, diyabet, multiple sklerozis, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, astım, major depresyon, kronik inflamasyon ve kalp ve damar hastalıkları (KDH) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2008 yılında yayımlanan raporda, ölüm oranlarının en tepesinde yer alan, kalp ve damar hastalıklarının, düşük serum VD düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada VD eksikliği ile KDH arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>1-3</sup> Bu çalışmaların önemli bir kısmında serum VD düzeyinin özellikle 20-25 ng/ml' in altına düştüğünde, serum VD düzeyi ve KDH arasındaki ters ilişkinin belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve periferik arter hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bu çalışmalar esas alınarak VD eksikliği DSÖ tarafından halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Ne var ki, VD yetersizliği ile KDH arasındaki ilişkiyi irdeleyen klinik çalışmaların önemli bir kısmı sebep-sonuç ilişkisinden ziyade, epidemiyolojik verilere dayandırılmaktadır. VD'nin, KDH'nın profilaksi ve/veya tedavilerinde rutin kullanıma girebilmesi için altta yatan mekanizmaları araştıran yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aspirin (asetil salisilik asid (ASA)), güçlü bir antiagregan olup tromboembolik vasküler olayların önlenmesinde kullanılan temel ilaçlardan biridir. Aspirinin etkinliği miyokard infarktüsü (MI) ve iskemik serebrovasküler hastalıkta (SVAH) ispatlanmıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler hastalığı olan olgular üzerinde yapılmış 145 randomize çalışmayı içine alan bir meta-analizde, 75-300 mg/gün dozunda aspirin tedavisinin ölümle sonuçlanmayan miyokard infarktüsü riskini %35 ( $p<0,00001$ ), vasküler olay riskini de %18 ( $p<0,00001$ ) oranında azalttığı gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> Bununla birlikte aspirinin antiagregan

etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmemekte ve bazı hastalar aspirinden yararlanamamaktadır. Bu hastalar klinik olarak aspirin direnci olan hastalar veya aspirine yanıtızsız hastalar olarak adlandırılmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarda farklı yöntemlerle aspirin direnci prevalansı %5,5-45 oranında bildirilmiştir. Kararlı koroner arter hastalarından oluşan 326 hastalık bir kohortta yapılan ölçümlerde aspirin direnci %9,5 oranında bulunmuştur.<sup>6</sup> Aspirin direnci olan hastalarda majör kardiyovasküler olay riskinde artış olabileceği düşünölmektedir. Koroner arter hastalığı olan 38 hastanın alındığı bir çalışmada aspirin direncinin Vitamin D bağlayan protein (VDBP) ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda VDBP'lerin 3 farklı izotipinin aspirin direnci olan hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>7</sup>

Bu çalışmamızda, KDH ile VD eksikliği arasındaki ilişki ile aspirin direnci ve KDH arasındaki ilişkinin ayrı ayrı gösterildiği literatürden yola çıkarak, VD eksikliği ile aspirin direnci arasında bir ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.



## II. GENEL BİLGİLER

### A. ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

#### 1. Tanım

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalık grubu ortak bir terim ile damarların sertleşmesi anlamına gelen arterioskleroz olarak anılmaktadır. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarında hiyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoloskleroz ve musküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur. Bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılmaktadır. Ateroskleroz, elastik arterler (aorta, karotis ve iliak arterler) ile büyük ve orta büyüklükteki musküler arterleri (koroner ve popliteal arterler) tutan daha küçük arterleri de nadiren de olsa etkileyebilen bir hastalıktır.<sup>8</sup>

Aterosklerotik süreç, öncelikli olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecede fibrozis gelişir.<sup>9</sup> Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, "Ross" ve "Glomset" tarafından öne sürülen 'hasara yanıt' hipotezi bazı yanları değişmiş olmakla birlikte genel olarak günümüzde halen kabul görmektedir.<sup>10</sup> Bu görüşe göre okside olan lipidlerin birikiminin arter duvarını hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır. Aterosklerotik süreçte intima ile birlikte diğer damar tabakaları da etkilenmektedir. İntimal değişiklikleri, media tabakasından düz kas hücrelerinin intimaya göçü, media tabakasında atrofi ve arterde dilatasyon izlemektedir.

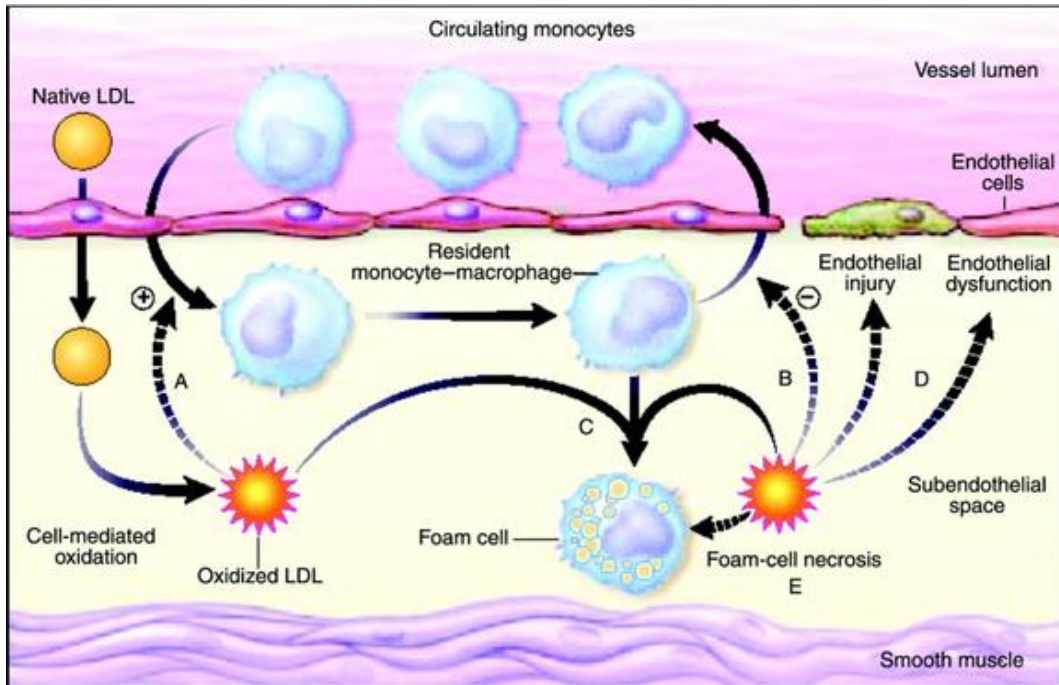
Aterosklerozda temel lezyon ateromatöz plaktır. Aterosklerozun erken döneminde yağlı çizgilenmeler oluşur. Yağlı çizgilenme oluşumundan sonraki aşamada düz kas hücre aktivasyonu, düz kas hücrelerinin subendotelial aralığa göçü, ekstraselüler matriks sentezlenmesi ve lipid içeren aterosklerotik çekirdeğin endotelial yüzden ayrılmasını sağlayan fibröz şapka oluşumu gerçekleşmektedir. Hemodinamik stres, inflamatuvar aktivasyon gibi durumların trombosit ve/veya makrofajlardan trombosit kaynaklı büyüme faktörü salınımına neden oluşu yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşümü açıklamada kullanılmaktadır. Bu plak yapısının ülserasyon, fissür oluşumu ve plak rüptürü biçiminde komplike olması ile de klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.<sup>11</sup>

## 2. Aterosklerozun Fizyopatolojisi

Aterosklerozun multifaktöriyel bir süreç olduğu düşünülmektedir. Aterosklerozu açıklamak amacı ile çok sayıda hipotez ileri sürülmüştür. Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik etkene maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler subendotelyal intimada kan kaynaklı lipid partikülleri ve endotelyum yüzeyinde adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazma LDL (low-density lipoprotein) kolesterol düzeyi arttığı zaman, çok miktarda LDL kolesterol partikülü endotelyumu geçerek intimaya girmektedir. Endotel geçirgenliğinin arttığı arter ağacının dallanma bölgelerinde bu süreç daha da hızlı olmaktadır. LDL kolesterol partiküllerinin intimadan uzaklaştırılması bölgede damarlanmanın yetersiz oluşuna bağlı olarak kısıtlıdır. Bu nedenle LDL kolesterol ekstrasellüler matriks içinde tutulur.<sup>12</sup> Matriks proteoglikanlarına bağlanan LDL kolesterol bir havuz oluşturur.<sup>13</sup> LDL kolesterol intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL kolesterol partiküllerinin degradasyonundan oluşan bir dizi değişikliğe uğrar.<sup>14</sup> LDL kolesterol oksidasyonu, endotel hücrelerini uyarıcı etkiye sahip sinyal molekülleri olarak rol oynayan bazı modifiye lipidlerin salınımına yol açar.<sup>15</sup> Endotel hücreleri uyarılınca, lökosit adezyon molekülü olan; damar hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonu gerçekleşir. VCAM-1 monositler ve T-lenfositler için reseptör görevi yapmaktadır.<sup>16</sup> Monosit ve lenfositler karşı reseptör olan çok geç aktivasyon molekülü-4 olarak bilinen VLA-4'ü taşırlar. VLA-4 damar yüzeyindeki matriks proteinlerine ve VCAM-1'e bağlanabilir. VCAM-1'e bağlanması monosit ve T-lenfositlerin lipidlerin biriktiği ve modifikasyona uğradığı bölgelerde endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Kemotaktik sitokinler, lipid birikimi ve oksidasyonunda rol oynarlar.<sup>17</sup> Okside kolesterol agregatları, kemotaktik sinyalleri de üreten kompleman aktivasyonunu uyarır.<sup>18</sup> Her iki uyarı da interselüler yarıklardan subendotelyal intima içine mononükleer hücre göçünü başlatabilir. Hücre hasarı sırasında görülen ısı şok proteinlerinin endoteli aktive ederek intima içerisine monosit ve T lenfosit girişini başlatabildiği gösterilmiştir.<sup>19</sup> İntimada monositler, makrofaj koloni uyarıcı faktörleri (M-CSF) tarafından uyarılarak makrofajlara dönüşürler. M-CSF eksikliği olan sıçanlarda yapılan deneylerde, hiperkolesterolemiye maruz bırakılmalarına ve aterosklerozlu sıçanlarla birleştirilmelerine rağmen ateroskleroz gelişmediği gözlenmiştir.<sup>20</sup> Makrofajlar okside lipoproteinleri temizleyici reseptörler aracılığı ile içerisine alır ve lipid dolu köpük hücresine dönüşürler.<sup>14, 21</sup> Köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesteroller ile

sağlam endotelyumda birikmeleri neticesinde yağlı çizgilenme oluşur. Oluşan lezyon içerisinde, bağışıklık sisteminde antijenlerle daha önceden tanışmış T hücreleri, tanıdıkları bir antijenle karşılaşır yeniden aktive olabilirler.<sup>22</sup> Aterosklerotik plaktan elde edilen T hücrelerinin klonlandığı çalışmalarda, bu hücrelerin okside LDL kolesterolü tanıdıkları saptanmıştır.<sup>23</sup> LDL kolesterolün oksidasyon yoluyla otoantijene dönüştüğü düşünülmektedir (Şekil 1).

Ateroskleroz için okside LDL'nin yanı sıra ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae, Sitomegalovirüs, Herpes Simpleks tip 1 gibi aday antijenler ileri sürülmüştür.<sup>24</sup> İnsanda aterosklerotik plak yapısında bulunan T hücrelerinin çoğu makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T-helper 1 (Th1) alt tipi hücrelerdir.<sup>25</sup> Aterosklerotik plakta, Th1 hücreleri interferon-gamma (IFN $\gamma$ ) salgılayarak bir yandan makrofaj aktivasyonu, fagositozun uyarılması ve toksik oksijen radikallerinin üretimini sağlarken diğer yandan makrofajlardan İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF $\alpha$ ) salınımına neden olur. Damar hücreleri, makrofajlar ve B lenfositlerde yer alan CD40 yüzey antijeninin T lenfositlerde bulunan CD40L ile etkileşimi immün aktivasyona ve proinflamatuvar etkiye neden olur.<sup>26</sup> Günümüzde Anti CD40L antikollarının kullanımı ve okside LDL immünizasyonu gibi yöntemlerle aterosklerozun azaltılması yönünde çalışmalar sürdürülmektedir.



Şekil 1. LDL partikülünün makrofajlarca alınıp köpük hücresine dönüşümü (<https://particulatefouling.wikispaces.com/1.+Atherosclerosis+Process+and+Mechanism> sitesinden alınmıştır)

## B. ASPIRİN

**1. Tarihçe:** Tıp tarihçilerine göre aspirinin doğum günü 10 Ağustos 1897 olmakla birlikte eski Mısır'da 3500 yıl önce kullanıldığı papirüslerden anlaşılmıştır. Bu dönemden yaklaşık 1000 yıl sonra modern tıbbın babası olarak kabul edilen Kos'lu *Hippocrates*, Söğüt ağacı yaprağından elde ettiği ilacı ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanmıştır. Bu salisilik asiddir. Salisilik asid, ismini Latince'de *salix* olarak anılan söğüt ağacından almıştır. *Dr. Felix Hoffmann* 19. yüzyılın başında asetil salisik asid elde etmeyi başarmıştır. Asetil salisilik aside ilk kez 'Aspirin' adı altında 1899'da Almanya'da 1900'de Amerika Birleşik Devletleri'nde patent alınarak üretimi yapılmıştır. *Lawrence Craven*, 1953 yılında 'Missisipi Valley Medical Journal'da aspirinin miyokard infarktüsü riskini azalttığını bildiren raporu yayınlamıştır. Ancak o dönemde bu rapor kabul görmemiştir. 'The New York Times Magazine' 1966 yılında aspirin için "The Wonder Drug That Nobody Understands" (kimsenin anlamadığı müthiş ilaç) adlı yazı yayınlamıştır. *Prof. Dr. John Vane* 23 Haziran 1971'de aspirinin etkisini prostaglandin sentezini engelleyerek gerçekleştirdiğini bulmuştur. 1977 ve 1978'de yapılan çalışmalar aspirinin inmenin önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. *Prof. Dr. John Vane* aspirinin etki mekanizmasını bulduğu için 1982 yılında Nobel ödülüne layık görülmüş ve İngiltere Kraliçesi tarafından "Sir" ilan edilmiştir. "Lewis çalışması" ve çok merkezli Kanada çalışmaları aspirinin kararsız angina pektorisli hastalarda miyokard infarktüsü riskini %50 oranında azalttığını bildiren sonuçlarını 1983 ve 1985 yıllarında "New England Journal of Medicine" dergisinde yayınlamışlardır. Aynı yıllarda FDA günlük aspirinin kullanımının reinfarktüsü %15, kararsız angina pektorisli hastalarda miyokard enfarktüsü gelişimini de %50 oranında azalttığını bildirmiştir. "Antiplatelet Trialists Collaboration" metaanaliz raporunu 1988 yılında "Lancet" dergisinde yayınlamıştır. ISIS-3 çalışması 1992 yılında yayınlanmıştır ve aspirinin kardiyovasküler etkilerini doğrulamıştır.<sup>27-31</sup>

## 2. Etki Mekanizması

Hücre duvar fosfolipidlerinin fiziksel, inflamatuvar, hormonal, mitojenik uyarılar gibi çeşitli uyarılar ile aktive edilen fosfolipazlarca parçalanması sonucunda araşidonik asid ortaya çıkmaktadır. Araşidonik asidden prostaglandin H sentaz enzimi ile prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) ardından da prostasiklin 2 (PGI<sub>2</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) sentezlenmektedir. Prostaglandin H sentaz enzimi siklooksijenaz (COX) ve hidroperoksidaz aktivitelerini içeren bir enzimdir. Aspirin özellikle COX-1 enzimini inhibe ederken COX-2 yolu ile halen prostaglandin sentezi devam edebilir. COX-2 yolunun inhibisyonu için daha yüksek dozlarda aspirine ihtiyaç vardır.<sup>32</sup> Etkasite ve güvenilirliğine yönelik çalışmalarda aspirin 30 mg-1500 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Bu çalışmalarda 75-100 mg/gün dozda aspirinin antiagregan etkinliği saptanmış ve dolaşımda yarılanma ömrü 20 dakika olmasına rağmen COX-1 enzimini irreversibl inhibe edişinden dolayı 24-48 saat aralıklarla kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>5, 33, 34</sup>

## C. ASPİRİN DİRENCİ

### 1. Tanım ve Epidemiyolojik Bilgiler

Aspirin direnci klinik olarak aspirinin terapötik dozlarda kullanımına rağmen trombotik ve embolik vasküler olayların gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>35, 36</sup> Laboratuvar yöntemleri ile ise olağan anti-agregan dozlarda aspirin kullanımına rağmen tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunun baskılanmasında yetersizlik ve aspirin kullanımına rağmen in-vitro koşullarda spektrofotometrik bir yöntem olan optik agregometri ile yapılan ölçümlerde 10 µM adozin difosfat (ADP) ile >%70 ve 0,5 mg/mL araşidonik asid ile %20'lik ortalama trombosit agregasyonunun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Bu iki kriterden yalnızca 1 tanesinin sağlanması durumu ise aspirine kısmi yanıtılık olarak tanımlanmıştır. Araşidonik asid ilavesi ile agregasyonun oluşumu ASA ile tamamen önlenmekle beraber %20'lik değer burada cut-off değeri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan parametreler aspirin direncinin katı bir tanımı olup diğer çalışmaların çoğunda aspirin direnci, sadece ADP ilavesi ile agregasyon inhibisyonunun olmaması şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>6, 37, 38</sup>

Aspirin direnci sıklığı çeşitli laboratuvar yöntemleri ile yapılan ölçümlerin sonucunda farklı oranlarda bildirilmektedir (%5,5-45). Kalp damar hastalarının alındığı 325 hastalık bir çalışmada, aspirin direnci optik agregometri ve PFA-100 metodları ile araştırılmış, optik

agregometri ile olguların %5,5'inin aspirin direnci ve %23,8'inin ise aspirine kısmi yanıt veren olgular olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada PFA-100 ile hastaların %9,5'inde aspirin direnci saptanmıştır. Yine aynı çalışma ile aspirin direncinin yaşla birlikte arttığı ve kadınlarda daha sık gözlemlendiği saptanmış olup sigara kullanımı ile aspirin direnci arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada aspirin direnci ile ırk, diabetes mellitus, trombosit sayısı, karaciğer hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>6</sup>

## 2. Aspirin Direncinin Laboratuvar Yöntemleri ile Belirlenmesi

### a. Multiplate Platelet Function Analyzer (Multiplate®)

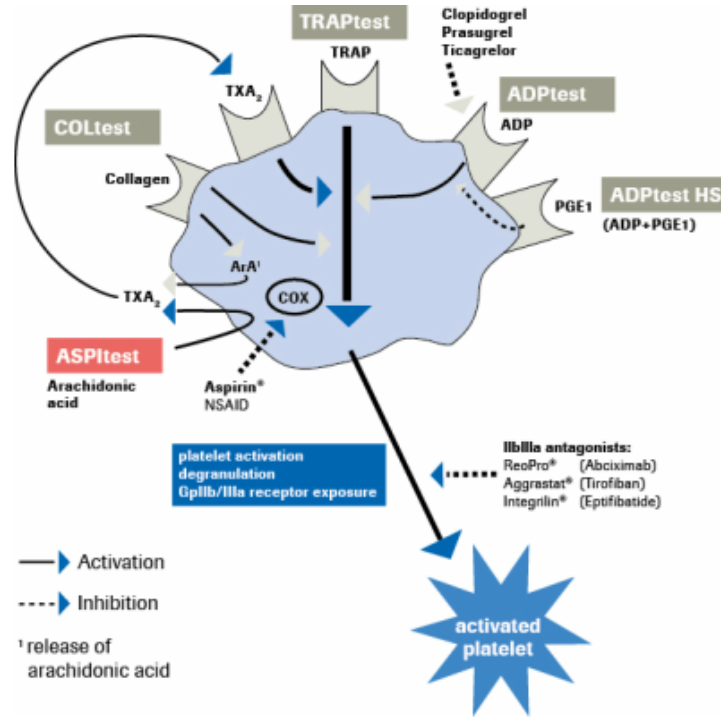
Multiplate analizör test tam kan empedans agregometrisine dayanır. Empedans agregometrisi 1980'lerde “*Cardinal*” ve “*Flower*” tarafından geliştirilmiştir. Kandaki trombositler istirahat halindeyken trombojenik değildirler. Aktive olduklarında yüzeylerinde reseptörler belirir. Bu reseptörler sayesinde yapay yüzeylere tutunmayı başarır. “Multiplate” analizörün tek kullanımlık test hücresi içerisinde bir dual sensör ve politetrafloroetilen (PTFE) kaplı harekete geçirici bir mıknatıs bulunur. Sensör telleri gümüşle kaplıdır. Trombositler bu sensör tellere tutunduğunda aralarındaki sürekli olarak kaydedilen elektriksel direnç azalır. İmpedansdaki artış “agregasyon ünitesi” olarak ifade edilir. Üç parametre belirlenir, agregasyon (AU), hız (AU/sn) ve eğri altında kalan alan (area under curve (AUC)). Eğri altında kalan alan en önemli diagnostik parametredir.

“Multiplate” analizörde heparinli veya hirudinli tam kan örneği kullanılır. Analiz 0,5-2 saat sürer. İnkübasyon için 3 dakika, ölçüm için 6 dakika gerekir. Değişik ajanlar ortama eklenip trombositler aktive edilerek, bu yolakları inhibe eden ajanların duyarlılığı test edilebilir. Örneğin aspirin COX-1 enzimini inhibe ederek trombosit aktivatörü olan TxA<sub>2</sub> oluşumunu engeller. ASPI testte ortama araşidonik asit eklenir. Eğer aspirin COX-1'i inhibe ediyor ise trombosit agregasyonu gerçekleşmez. COL testinde de test ortamına kollagen eklenir. Kollagen özel reseptörü (GPIa/IIa) üzerinden trombositlere bağlanarak endojen araşidonik asitin salınımını sağlar. Araşidonik asit TxA<sub>2</sub>'ye dönüşerek trombosit aktivasyonunu sağlar. Eğer aspirin COX-1'i inhibe ediyorsa test plağı üzerinde trombosit agregasyonu olmaz ve agregasyon (AU) ve eğri altında kalan alan düşük olur. Benzer şekilde ADP testi ile klopidogrel, TRAP (Trombin reseptör aktive edici peptid) testi ile de

abciximab, eptifibatide ve tirofiban gibi GpIIb/IIIa inhibitörlerinin antiagregan etkisi test edilebilir.<sup>39</sup> (Şekil 2 ve 3)



Şekil 2. Çalışmamızda kullanılan Multiplate Platelet Function Analyzer cihazı



Şekil 3. Multiplate Platelet Function Analyzer yönteminde kullanılan testlerin etki ettiği bölgeler (<http://www.haemoview.com.au/multiplate-aspi-test.html> sitesinden alınmıştır).

## b. Optik Agregometri

Birçok klinik araştırmada trombosit fonksiyonlarını incelemeye kullanılmakta olan yöntemdir. Trombositten zengin plazma örneklerinin enkübasyon, karıştırma ve agregasyonu uyaran maddelere maruz bırakma gibi çeşitli durumlara yanıtını spektrofotometri ile değerlendiren bir yöntemdir. Trombositlerin agregasyonu ile örneğin optik dansitesinde oluşan değişimin saptanmasına dayanan bu yöntemde ADP, epinefrin ve araşidonik asid infüzyonu kullanılmaktadır. Aspirin kullanımı trombositlerin agregasyonunda azalma ve anormal test sonucuna neden olmaktadır. Aspirin direnci olan olgularda ise aspirine rağmen 10  $\mu$ M ADP ile >%70 ve 0,5 mg/ml araşidonik asid ile >%20 ortalama trombosit agregasyonu gerçekleşmektedir.

Optik agregometri yöntemi günlük pratikte uygulanması zor olan bir yöntemdir. Optik agregometri yöntemi örnek hazırlama ve tetkik prosedürü bakımından yüksek oranda testi yapan kişiye bağımlıdır. Total standart deviasyon %3,6-7,7 arasındadır. Bu total standart deviasyonun %42-63'ü günden güne değişkenlik, %1-33'ü operatör değişkenliği ve %22-



36'sı da operatörün belirli örnekte aynı gün içinde yaptığı ölçümlerde oluşan değişkenlikten oluşmaktadır. Tüm bu nedenlere bağlı olarak yaygın olarak kullanılmamaktadır.<sup>40</sup>

### c. Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100)

PFA-100 in vitro koşullarda primer hemostazı taklit eden bir sistemdir. Cihaz sodyum sitrat ile antikoagüle edilen 800 µL tam kan örneğini 147 µM çapında bir açıklıktan kollagen ve diğer trombosit aktive ediciler ile kaplı bir membranın içine doğru aspire eder. Trombositler membran ile etkileşime girerler ve bu olay açıklığın tam kapanması ile sonuçlanır. PFA-100 bu açıklığın trombosit tıkaç ile kapanması için geçen zamanı ölçer. Kapanma zamanı (KZ) olarak ifade edilen bu süre in vitro trombosit fonksiyonlarını gösterir. Cihaz iki farklı tipte kartuş kullanabilmektedir (kollagen ve/veya epinefrin (Col/Epi) ile kollagen ve/veya ADP (Col/ADP). Aspirin kullanımı genellikle Col/ Epi kartuşları ile yapılan ölçümleri etkilemektedir. Col/ADP kartuşları ise aspirin etkisi dışında oluşan trombosit disfonksiyonunun incelenmesinde kullanılabilir (von Willebrand hastalığı vb.). PFA-100 için Col/Epi kartuşlarıyla normal referans aralığı 98-185 saniye, Col/ADP kartuşları ile de 81-113 saniye olarak kabul edilmektedir.<sup>41</sup> Aspirin direnci düzenli aspirin kullanımına rağmen Col/Epi kartuşları ile yapılan ölçümlerde kapanma zamanının 186 saniyenin altında oluşu olarak tanımlanmaktadır.

Doğrulama çalışmaları PFA-100 cihazının Col/ADP ve Col/Epi kartuşları ile yapılan ölçümlerinin gün içi ve günden güne değişim oranının %10'dan az olduğunu ve tekrarlanan ölçümler arasında klinik olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermektedir.<sup>41</sup> Literatürde PFA-100' ün rutin kullanımında iki kez çalışılmasına gereksinim bulunmadığı bildirilmektedir.<sup>42, 43</sup>

Tek doz aspirinin insan trombositleri üzerine olan etkisini gösteren bir çalışmada optik agregometri, PFA-100 ve RPFA-ASA (ARU-Aspirin reaksiyon üniteleri) metodları karşılaştırılmıştır. Çalışma öncesi PFA-100 ile ölçülen kapanma zamanı ortalama 119,4 saniye iken tek doz aspirin sonrası yapılan ölçümlerde 258,6 saniyeye yükselmiş olup tek doz aspirinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisini belirlemede PFA-100 yönteminin anlamlı düzeyde duyarlı olduğunu göstermiştir ( $p < 0.00005$ ). Aynı çalışmada optik agregometri ve RPFA-ASA (ARU) yöntemleri de tek doz aspirinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde duyarlı bulunmuştur ( $p < 0.00005$ ).<sup>44</sup>

#### **d. Diğer trombosit fonksiyon testi yöntemleri**

Aktive pıhtılaşma zamanı, trombosit sayım oranı, hızlı trombosit işlev inceleyicisi (Rapid Platelet Function Analyzer-RPFA) gibi yöntemler ve cihazlar trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır.

### **3. Aspirin Direncinin Olası Oluşum Mekanizmaları**

Aspirin direncinin oluşum mekanizması veya mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde tanımlanan başlıca mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır.

#### **a. Eritrositlerin indüklediği trombosit etkinliğinin yetersiz engellenmesi**

Eritrositlerin varlığı TX-B2, serotonin, ADP ve  $\beta$ -tromboglobulin artışına neden olmaktadır. Eritrositlerin trombosit agregasyonu etkileri aspirin ile baskılanabilmekte ancak 2-3 haftalık aspirin tedavisi sonrasında eritrositler trombositlerin reaktivitesini tekrar etkilemeye başlamaktadır.<sup>45</sup> 62'si iskemik kalp hastalığı, 20'si iskemik serebrovasküler hastalığı olan toplam 82 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada eritrositlerin varlığında 200-300 mg aspirinin trombosit aktivitesini yeterli düzeyde bloke edemediği gösterilmiştir.<sup>45, 46</sup> Majör kardiyak olaylar ve trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı GOLD çalışmasında, trombosit fonksiyonlarının %70'den az oranda inhibe edildiği grupta majör kardiyak olay sıklığının %70'den fazla inhibisyon sağlanan gruba oranla %25 daha fazla olduğu (p=0.009) saptanmıştır.<sup>47</sup>

#### **b. Prostaglandin F2 Alfa (PGF-2 $\alpha$ ) biyosentezi**

PGF-2 $\alpha$  serbest radikallerin membran lipitlerini non-enzimatik yolla peroksidedemesi sonucu oluşan vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu artırıcı bir mediatördür. Diabetes mellitus, kararsız angina pectoris, hiperlipidemi ve sigara kullanımında PGF-2 $\alpha$  düzeyi artmakta ve bu hastalarda aynı zamanda antioksidan mekanizmalarda zayıflık ve serbest radikal artışı da izlenmektedir. Yine bu hastalarda aspirine duyarsız tromboksan sentezi olmaktadır. Kararsız angina pectorisli hastalarda kararlı angina pectorisli hastalarla kıyaslandığında artmış oranlarda idrar 8-isoprostaglandin düzeyleri saptanmıştır. COX-2

kaynaklı TX ve enzimatik olmayan yolla F2 isoprostan oluşumu aspirine duyarsız trombosit aktivitesinin oluşumunda önemli iki mekanizmadır.<sup>48</sup>

### **c. Sigara kullanımının trombositleri uarması**

Sigara kullanımına bağlı artmış trombosit agregasyonu kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olarak görülmektedir. Koroner arter hastalığı olup sigara içmeyi sürdüren 30 hasta ile sigara içmeyen 22 sağlıklı gönüllünün alındığı, çift kör, randomize bir çalışmada trombosit agregasyon oranı ile trombosit granüllerinde bulunduğu ve trombosit agregasyonu esnasında salındığı bilinen trombosit faktör 4 düzeylerinin sigara içimi öncesi ve sonrasında aspirin tedavisi altında değişimi incelenmiştir. Sigara içimi sonrasında trombosit agregasyon oranının düştüğü ( $p<0.001$ ) ve trombosit faktör 4 düzeyinin arttığı ( $p<0.0006$ ), bu durumun aspirin tedavisi ile düzeltilemediği bildirilmiştir.<sup>49</sup>

### **d. Aşırı egzersiz ve mental strese bağlı katekolamin artışı**

Aşırı egzersiz ve mental stresin, katekolamin artışına ve bu yolla da aspirin direncine yol açtığı ileri sürülmektedir.<sup>50</sup> Norepinefrin infüzyonu ile trombosit aktivitesinin izlendiği bir çalışmada önceden aspirin tedavisi verilen grupta bazal trombosit aktivitesinin baskılandığı ancak norepinefrin infüzyonu esnasında ölçülen trombosit aktivitesinin aspirin tedavisinden etkilenmediği ispatlanmıştır.<sup>51</sup>

### **e. Trombositlerin kollagen duyarlılığında artış**

Trombositlerde kollagen duyarlılığında artışın aspirin direncine yol açtığı ileri sürülmüştür. Bir ADP reseptör antagonisti olan klopidogrel ile yapılan 'CURE' çalışmasında aspirin ile birlikte klopidogrel verilen grupta aspirin ve plasebo grubuna oranla primer sonlanma noktalarına bakıldığında KDH'larına bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve inmede istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır.<sup>52</sup> Aspirin direnci riski yüksek olan olgularda aspirinin klopidogrel ile kombine edilmesinin etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>53</sup>

## f. Aspirin direncinin diğer olası etki mekanizmaları

**i. COX-1 enzimi gen polimorfizmi:** COX-1 trombositlerde fazla miktarda bulunan ve aspirin ile geri dönüşümsüz biçimde inhibe edilen enzimdir. Böylece TxA2 oluşumu engellenmekte ve antiagregan etki oluşmaktadır. COX-2 ise vasküler endotel, düz kas hücreleri ve trombositlerde bulunmakta olup sitokinlerce ekspresyonu indüklenebilen bir enzimdir. COX-2 yolu ile PGH2 ve onun üzerinde de TxA2 üretilebilmektedir. Trombositlerde COX-2 ekspresyonu kişiden kişiye değişiklikler göstermekte olup aynı zamanda COX-2 enzimi aspirine 170 kez daha az duyarlıdır.

COX-1 enziminin 530. Pozisyonunda yer alan serin amino asidinin asetillenmesi ile COX-1 geri dönüşsüz olarak bloke olmaktadır. Ancak Ser529'u etkileyen COX-1 gen polimorfizmi olan olgularda, COX-1 enzimi %86'ya varan oranlarda inhibe edilememektedir. Bu genetik polimorfizm aspirin direnci oluşumuna neden olabilir.<sup>54, 55, 56</sup>

**ii. Glikoprotein IIIa gen polimorfizmi:** Fibrinojen reseptörü olarak işlev gören glikoprotein IIb/IIIa geninde polimorfizm sonucu P1A2 alleli olan kişilerde ve yakınlarında akut koroner sendrom prematür ateroskleroz ve aspirine daha az yanıt alınması gözlemlenmiştir.<sup>57, 58, 59</sup>

**iii. Trombosit ve insan endotel hücrelerinde COX-2 mRNA'nın aşırı ekspresyonu:** COX-2 enzimi prostaglandini, prostaglandin H'ye dönüştürmektedir. COX-2 santral sinir sisteminde beyin ve omurilikte bulunmaktadır. Trombositlerde az miktarda bulunan COX-2, sitokinler, endotoksin, büyüme faktörleri ve akım stresi ile uyarılmış endotel hücrelerince oluşturulabilmektedir. COX-2 enzimi, COX-1 enzime oranla aspirin etkisine karşı dirençlidir. Ateroskleroz gibi inflamatuvar durumlarda insan damar endotel hücreleri uyarılarak COX-2 ekspresyonunu artırabilmektedir. Bu durum artmış TxA2 oluşumu ve aspirine dirençli trombosit agregasyonu ile sonuçlanabilmektedir.<sup>37, 60-63</sup>

**iv. 807 C/T (873 G/A) gen polimorfizmi:** İntegrin ailesine mensup olan glikoprotein Ia/IIa trombosit yüzeyinde bulunan bir kollajen reseptörüdür.<sup>64</sup> Bu glikoprotein polimorfizmi kollajene alternatif yanıt ile sonuçlanmaktadır. Kollajenin trombositleri aktive eden ajanlardan biri oluşu trombosit uyarılması ve aspirin direnci ile sonuçlanabilmektedir. Bir çalışmada bu genin polimorfizminin, miyokard infarktüsü riskinde 3 kata varan oranlarda artışa neden olduğu saptanmıştır.<sup>65</sup>

**v. Trombosit yüzeyinde adenosin 5-difosfat reseptör geni P2Y1'de tek nükleotid polimorfizmi:** Trombosit agregasyonunda rol oynayan bir dizi proteinin genlerindeki nükleotid polimorfizmini inceleyen bir çalışmanın ön sonuçları 4 olguda P2Y1 geni

polimorfizminin aspirin direnci ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>66</sup>

**vi. Diğer mekanizmalar:** Trombosit etkinliğinin trombokсандan bağımsız uyarıcıları (monosit PGHS-2 kaynaklı Tx-A2 ve F2 izoprostan, 8-epi-PGF2a), dolaşan katekolaminlerin proagregatuvar faktörleri, shear stres, farmakokinetik farklılıklar aspirin rezistansının diğer olası mekanizmalarıdır.<sup>67, 68, 69</sup>

#### 4. Aspirin Direncinin Klinik Sonuçları

Aspirin direncinin klinik kardiyovasküler olaylarla ilişkisini araştıran bir çalışmada 325 mg/gün dozunda en az 7 gün süre ile aspirin kullanmış ve başka anti-trombosit tedavi almayan 325 kararlı kardiyovasküler hasta 679 ± 185 gün süre ile ölüm, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay sıklığı yönünden izlenmiştir. Hastalarda optik agregometri yöntemi ile aspirin direnci araştırılmış ve 17 hastada (%5,2) aspirin direnci saptanmıştır. Aspirin direnci olmayan hastalarla karşılaştırıldığında aspirin direnci saptanan olguların artmış ölüm, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay riski ile karşı karşıya olduğu saptanmıştır (%10'a karşılık %24, p=0,03). Aspirin direnci, trombosit sayısı, yaş ve kalp yetersizliği bağımsız biçimde uzun dönem için klinik olaylarla ilişkili bulunmuştur (aspirin direnci için HR 4.14, p= 0,009). Bir çalışmanın sonucunda aspirin direncinin stabil kalp ve damar hastalığı olan popülasyonda üç kattan fazla majör kardiyak olay riski artışı ile seyrettiği gösterilmiştir.<sup>70</sup> Aspirin direncinin sonuçlarını saptamaya yönelik klinik çalışmalar farklı merkezlerde sürdürülmektedir.

#### 5. Aspirin Direnci Olan Hastalarda Tedavi Alternatifleri

Aspirin direnci; klinik ve laboratuvar yöntemleri ile tanımlanmış, ölçümü için çeşitli metodlar ileri sürülmüştür. Oluşum mekanizmalarına yönelik çok sayıda araştırma yürütülmektedir. Klinik kardiyovasküler olaylarda artışa yol açabileceğine işaret eden çalışmalar yayınlanmaktadır. Bununla birlikte aspirin direnci olan hastalarda tedavi alternatifleri üzerinde veya aspirin direnci saptanan olgularda majör kardiyovasküler olay riskini azaltacak medikal tedaviler üzerinde henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Aspirin direnci olan hastaların kardiyovasküler olay sıklığını azaltmada kullanılabilecek potansiyel ajanlar arasında tiklopidin, klopidogrel, yüksek doz aspirin tedavisi ve P2Y12 antagonistleri gibi yeni nesil antitrombosit ajanlar yer almaktadır. Aspirin direnci olan hastalarda

kardiyovasküler olay sıklığını azaltmak amacı ile verilecek ek anti-trombosit tedavi konusunda kesin olarak kabul gören bir ilaç henüz bildirilmemiştir.

## D. VİTAMİN D

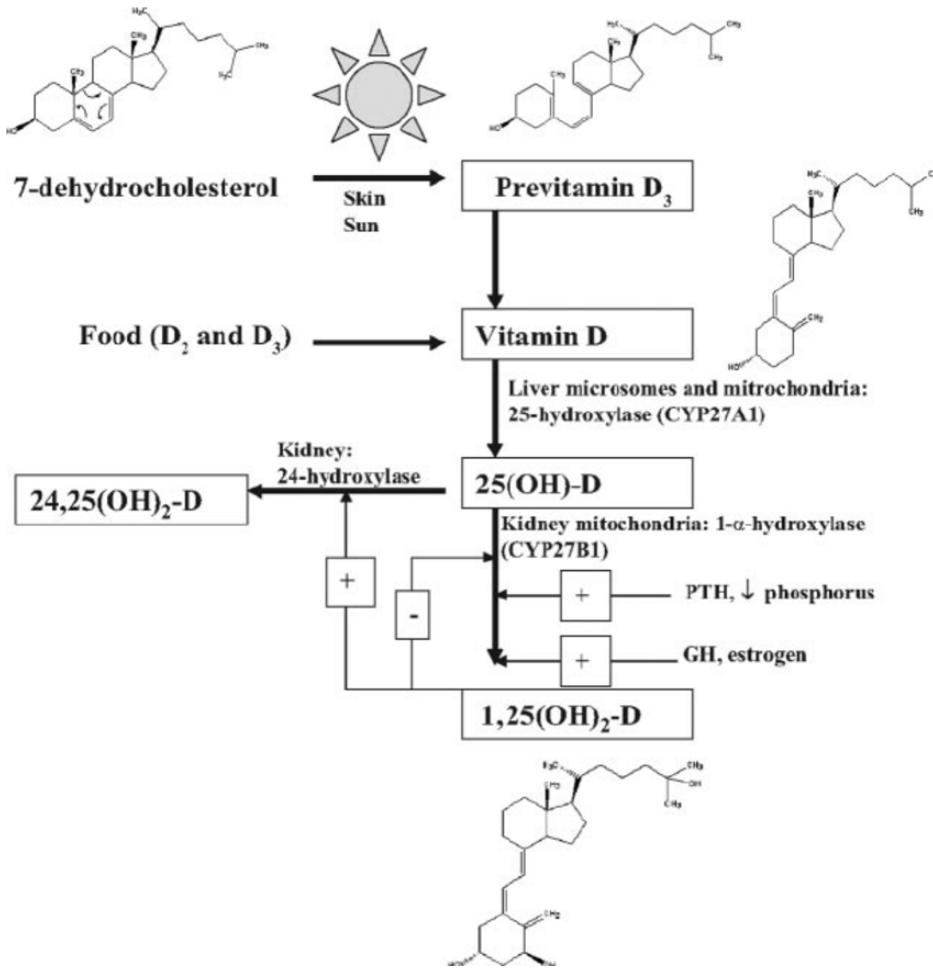
İsmi vitamin olup, etkileri bakımından bir ön-hormon olarak değerlendirilen VD' nin yetersizliği veya eksikliği hayatın tüm aşamalarında görülebilen bir hastalıktır. VD, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesi açısından gerekli olup bu yüzden kas iskelet sistemi sağlığı açısından önemlidir. Yeterli derecede Ultraviyole B (UVB) ışınlarını içeren güneş ışığı maruziyeti sonrasında ciltte sentezlenir ve bu çoğu insan için ana kaynaktır. Ayrıca yiyeceklerden ve diyet takviyelerinden elde edinilebilir. UVB ışını içeren güneş ışığı eksikliğinde (örn. kış aylarında) veya güneş ışığının eksik maruziyetinde (dışarda harcanan zaman kısıtlıysa) diyet kaynakları esansiyeldir.

DSÖ tarafından 2008 yılında yayımlanan raporda, ölüm oranlarının en tepesinde yer alan, kalp ve damar hastalıklarının, düşük serum VD düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada VD eksikliği ile KDH arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>1-3</sup>

Son 20 yılda VD ve VD takviyelerine olan ilgi, çeşitli hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için artmıştır.<sup>71</sup> Bu ilgi 2001 yılından beri VD içeren gıdaların satışını yaklaşık 10 kat artırmıştır.<sup>72</sup>

### 1. Vitamin D Metabolizması

VD bir vitaminden ziyade steroid yapıda bir hormondur. Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) fonksiyonel olarak inaktif prehormondur. Bunlar karaciğer ve böbrekte metabolize olarak aktif formlarına çevrilirler.<sup>73</sup> Vitamin D<sub>2</sub> diyet kaynaklarında özellikle de yağlı balıklarda bol bulunur (sardalya, ton balığı) ve üretim firmaları tarafından süt ürünlerine eklenir. Vitamin D<sub>3</sub> güneş ışığında bulunan UVB ışını (230-313 nm) tarafından ciltte sentezlenir. Bu keratinositlerde 7-dehidrokolesterolu stimüle eder. Hem VD<sub>2</sub> hem de VD<sub>3</sub> karaciğerde prohormon olan 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D)' ye hidroksilasyona uğrar ve takiben aktif hormon olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)<sub>2</sub>D veya kalsitriol) böbreklerde dönüştürülür. VD<sub>2</sub> ve VD<sub>3</sub>' lerin böbrek ve karaciğerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz tarafından hidroksilasyonu hormonların polaritesini artırır ve daha kolay suda çözünebilir hale gelmesini sağlar.<sup>74</sup> (Şekil 4)



Şekil 4. D vitamini metabolizması şeması

D vitamininin tüm şekilleri serumda Vitamin D Bağlayıcı Protein'e (VDBP) bağlanarak taşınır. D vitamini etkisini; ya doğrudan nükleer D vitamini reseptörü (DVR) üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da hücre membranı üzerindeki DVR üzerinden iyonların kalsiyum ve klor iyonlarının transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolları (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ederek gerçekleştirmektedir (non-genomik etki). D vitamininin genomik ve non-genomik aktivitelerinin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir.

DVR nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. DVR, retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturarak kompleks oluşturur ve aktif D vitamininin bağlı olduğu bu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (VDRE), olarak bilinen bölgeye bağlanır. Bu etkileşimin sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur.<sup>75</sup>

VD' nin öncelikli fizyolojik fonksiyonu kalsiyumu bağırsak lümeninden absorbe etmektir. Böylece kemik yapısının korunması için gerekli olan serum kalsiyum konsantrasyonunun yeterli olmasını sağlar. Ancak VDR'ler yalnızca Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda (bağırsak, kemik, böbrek) değil diğer dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde de bulunurlar. Bu nedenle D vitamini organizmada neredeyse tüm sistemler üzerinde etki gösterir.<sup>76-78</sup> Bağışıklık sistemi, hücre büyümesi, inflamasyon ve hücre çoğalması, farklılaşması ve ölümü etkileyen genom süreçlerini de düzenler. Hücresel ve genom düzeyindeki fonksiyonları VD' nin multipl skleroz (MS), depresyon, tüberküloz, kalp ve damar hastalıkları, astım ve kanser gibi hastalıklardaki potansiyel rolünü açıklayabilir.<sup>79, 80</sup>

## 2. Vitamin D Yetersizliği Ve Prevalansı

Serum 25(OH)D ölçümü D vitamini düzeyi hakkında en iyi bilgiyi verir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D biyolojik olarak aktif form olmasına rağmen D vitamini düzeyi hakkında bilgi vermez. Yapılan çalışmalarda D vitamini yetersizliği olan insanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyi normal hatta yüksek bulunmuştur.<sup>81, 82</sup> Optimal D vitamin düzeyleri konusunda henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır.<sup>83-85</sup> Literatür incelendiğinde ortopedi kaynaklı çalışmalarda 30 ng/mL üzeri normal, 20- 30 ng/mL arası yetersiz, 20 ng/mL altı ise eksik olarak tanımlanmıştır.<sup>86</sup> Endokrinoloji kılavuzlarına göre ise serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL ve altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir.<sup>87</sup> Mayo Medikal Laboratuvarlarında optimal 25(OH)D düzeyi 25-80 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D düzeyleri 30-40 ng/mL oluncaya kadar, parathormon (PTH) düzeyleri ile ters bir ilişki gösterdiğini ve bu düzeyde ise PTH'un en düşük değerlerine ulaştığı gösterilmiştir. 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/mL veya altında olduğu durumlarda eksikliğe ait iskeletle ilgili sorunların klinik olarak belirgin hale geldiği görülmüştür.

Elimizdeki bu değerler D vitamininin kemik üzerindeki etkilerine dayanmaktadır. Günümüzde normal serum D vitamini düzeyi dendiğinde; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetdeki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi anlaşılmaktadır. Bugün için serum D vitamini düzeyinin kemik kırık riskinin azaltılması için eşik değer olan 20 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği kabul edilse de kemik dışı organ fonksiyonları açısından da önemi bilinmekte



olan D vitamininin hangi düzeylerinin bu organların sağlığı açısından ideal olduğu henüz bilinmemektedir. Wang ve arkadaşları D vitamin düzeyi 15 ng/mL ve altında olan insanlarda kardiyovasküler riskin arttığını göstermişlerdir.<sup>88</sup>

Bugün için dünya üzerinde D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan 1 milyar insan olduğu düşünülmekte. Amerika'da nüfusun yaklaşık üçte birinde (%32) D vitamini 20 ng/mL ve altındadır. Kanada'da yapılan bir ulusal kohort çalışmasında erkeklerin %57,5, kadınların ise %60,7'sinde D vitamininin 30 ng/mL ve altında olduğu izlenmiştir. Bu yüzdeler sonbahar aylarında erkeklerde %73,5, kadınlarda ise %77,5'e çıkmıştır.<sup>89</sup>

Son verilerin ışığında, serum iPTH düzeylerinin, serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/mL (veya 75 nmol/L) üzerinde olduğunda önemli derecede yükseldiği kabul edilir.<sup>90</sup> Bu veriye dayanarak 21-29 ng/mL (50-75 nmol/L) 25(OH)D düzeyleri, göreceli VD yetersizliği olarak kabul edilir. 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/mL (veya 50 nmol/L) altında olması aşikar VD eksikliği olarak kabul edilir ve bu durumda bu eksikliğe ait iskeletle ilgili sorunlar klinik olarak belirgin hale gelir. Bu tanım göz önüne alındığında VD yoksunluğu veya yetersizliği, dünya üzerinde 1 milyar insanda bulunmaktadır. VD yeterlilik düzeyi ise yaz aylarında >30 ng/mL, kış aylarında >20 ng/mL olan 25(OH)D değerleri ile tanımlanır. Genelde 60-120 ng/mL (100-200 nmol/L) 25(OH)D değerleri VD yeterliliği diye kabul edilmektedir.<sup>91</sup> VD intoksikasyonu ise 25(OH)D düzeylerinin 150-200 ng/mL olduğu durumdur.

Koyu cilt rengi veya yetersiz güneş ışığı maruziyetinin neden olduğu sınırlı deri sentezi ve diyetle yetersiz alım, düşük 25(OH)D seviyesinin başlıca nedenleridir.<sup>92</sup> Vitamin D'nin deri yoluyla emilimi kış boyunca güneş ışınlarının açısının değişmesi ve güneş ışığına maruziyetin azalması nedeniyle kış aylarında azalır. Deri pigmentasyonu da vitamin D eksikliği üzerinde önemli rol oynar.<sup>93</sup> Koyu tenli insanlarda yüksek oranda bulunan melanin, UVB ışınlarının emilimini bloke eder.<sup>94</sup> Vitamin D ileumdan emildiği için birçok gastrointestinal bozukluk eksikliğe neden olabilir. Crohn ve Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromları, vitamin D eksikliği ile koreledir. Obezite de vitamin D eksikliğine neden olabilir, çünkü yağda çözünen vitamin dolaşıma katılmak yerine yağ dokuda depo edilir.<sup>95</sup> Vitamin D eksikliğinin risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik faktörler, geleneksel olarak kapalı giyinen toplumda yaşama, kapalı ortamda bulunma, koruyucu güneş kremi kullanımı, fiziksel inaktivite, sigara, hava kirliliği, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, antikonvülzanlar ve glukokortikoidler gibi D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı da yer alır.<sup>96</sup>

### 3. Vitamin D ve Kalp Damar Hastalıkları Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik veriler D vitamini düzeyi ile inme, hipertansiyon, koroner arter kalsifikasyonu gibi KDH'ları arasında ilişki olduğunu göstermektedir.<sup>97</sup> Miyokard infarktüsü (MI), inme, kalp yetmezliği (KKY) gibi KDH ve periferik arter hastalığı olanlarda, düşük VD düzeyleri saptanmıştır. NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında 25(OH)D düzeylerinin hipertrigliseridemi, DM, HT ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu artmış kardiyovasküler risk, HT mevcudiyetinde daha abartılı olmaktadır. NHANES III çalışmasında, ortalama sistolik kan basıncı, serum 25(OH)D düzeyleri en yüksek beşlikte olanlarda, en düşük olanlara göre 3 mm daha düşük olarak bulunmuştur.<sup>98</sup> "Framingham Offspring Study" de KDH olmayan bireylerde, 5,4 yıllık izlemde, 25(OH)D düzeyleri düşük olanlarda, ana kardiyovasküler olayların %53-80 daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>92</sup>

Vitamin D'nin vasküler etkileri geniş kapsamlı olmakla birlikte düz kas hücre proliferasyonu, inflamasyonu ve trombozun regülasyonunu içerir. Lenfositlerden sitokin salınımını inhibe eder.<sup>92</sup> Anti-inflamatuar etkiyle, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe ederek damar duvarını korur. Aterosklerotik hastalığı suprese eder ve trombogenezini azaltır.<sup>37</sup> Vitamin D eksikliği, C-reaktif protein ve interlokin 10'u içeren inflamatuvar faktörlerin kan düzeyleri ile ilişkilidir.<sup>76</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D, kan basıncının düzenlenmesinde en önemli hormonlardan biri olan renin üretiminin kontrolünü içerir.<sup>38</sup> Aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D renin anjiotensin sistemindeki düzenleme ile direkt olarak renin gen ekspresyonunu baskılar.<sup>92</sup> Yeterli vitamin D seviyesi renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin down regülasyonu ile hipertansiyon gelişimini azaltır. Vitamin D, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerindeki bu etkisiyle kardiyak hipertrofi ve kontraktilite artışını baskılayarak ani kardiyak ölüm ve kalp krizinden doğabilecek mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunur.<sup>99</sup> Son bilgiler vitamin D eksikliği ile hipertansiyon arasında ilişki olduğuna dikkat çekmektedir. Hipertansiyon, vasküler remodeling ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde kilit rol oynamakta olup, vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini artırır. Bu nedenle vitamin D eksikliği kardiyak ve vasküler remodeling üzerinde söz sahibidir.<sup>92</sup> Farelerde yapılan çalışmalar vitamin D reseptör eksikliğinin renin-angiotensin sistemini up regule ederek hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gelişimine neden olduğunu doğrulamıştır.<sup>92</sup> Bir çalışmaya göre 3 ay süreyle haftada 3 kere ultraviyole B radyasyona maruz kalmış hipertansiyon hastalarında 25(OH)D seviyelerinin yaklaşık olarak %180 oranında artmış olduğu ve kan basınçlarının ise normale döndüğü (sistolik ve diastolik

kan basıncı düzeylerinde 6 mmHg düşüş olduğu) tespit edilmiştir. Vitamin D eksikliği ayrıca sekonder hiperparatiroidizmi tetikler. Buna bağlı olarak PTH vasküler remodeling ve miyosit hipertrofisini artırır, vasküler düz kas hücreleri yoluyla sitokin salınımını stimüle ederek pro-inflamatuar etki gösterir.<sup>76</sup> Vitamin D eksikliği olan bireylerde ayrıca endotel disfonksiyonu saptanmıştır.<sup>99</sup>

#### **4. Hiperparatiroidizm**

Kronik VD eksikliği sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Bu durum zararlı kardiyovasküler etkilere aracılık edebilir.<sup>100</sup> Öyle görünüyor ki; hem primer hem de sekonder hiperparatiroidizm artmış KDH riski ile ilişkilidir. Artmış PTH düzeyleri arteriyel kan basıncında ve miyokardiyal kontraktilitede artışa neden olur. Bu apoptozis, fibrozis, vasküler düz kas hücrelerinde ve sol ventrikülde hipertrofiye neden olur.<sup>101, 102</sup> VD eksikliği ve artmış PTH aynı zamanda mitral anüler kalsifikasyon, valvüler skleroz/kalsifikasyon ve hatta miyokardiyal kalsifikasyona neden olur. Yüksek PTH düzeyleri olan kronik böbrek hastalarında KDH riski PTH düzeyleri daha düşük olanlara göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur.<sup>103</sup>

#### **5. Vitamin D'nin Kas İskelet Sistemi Üzerindeki Etkileri**

D vitamini iskelet sisteminin gelişiminde ve kemik sağlığının sürdürülmesinde önemli rol oynar. Kemikğin normal mineralizasyonu için aktif D vitamininin etkisi ile kalsiyum ve fosforun bağırsaktan emilimi sağlanır. D vitamini belirli bir düzeyin altına düştüğünde, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunda önemli derecede azalma olarak PTH salınımı artar. Parathormon 1,25(OH)<sub>2</sub>D yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun haline dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar kemikte resorpsiyonu artırarak kan kalsiyum düzeyinin belli bir seviyede tutulmasını sağlamaya çalışır. Ancak bu olayın uzaması osteopeni ya da osteoporozu neden olarak kırık riskini artırır. Parathormon aynı zamanda fosfatüriyi de artırır. Düşük fosfor düzeyleri ile yeterli kalsiyum fosfat oluşamayacağı için osteoblastların yaptığı matriks kollajenin mineralizasyonu yeterli olamaz. Bu durum çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi ile sonuçlanır.<sup>104</sup>

D vitamini matriks mineralizasyonunun her safhasında etkindir. Bunun yanında kemik matriksinde bulunan nonkollajen kemik GLA proteini (osteokalsinin) sentezi de D vitamini tarafından regüle edilir.

İskelet kasında da D vitamini reseptörleri vardır. D vitamini kas fonksiyonu sırasında kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar. Kas kasılması ve gevşemesi sırasında sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum salıverilmesi ve alınması ile sarkoplazmik kalsiyum düzeylerinde ani değişiklikler olur. D vitamininin kas kalsiyum transport sistemlerine direkt etkisi, iskelet kas dokusu ve miyoblast kültürlerinde gösterilmiştir.

Osteomalazi veya raşitizmdeki kas güçsüzlüğünün, kullanamamaktan kaynaklanan atrofiye bağlı olmadığı, kas metabolizmasındaki bozulmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu durumun ise D vitamini replasmanına yanıt verdiği bilinmektedir. Yetersiz D vitamini sebebiyle artmış kırık riski sadece kemik mineral dansitesinin azalmasından kaynaklanmaz. D vitamini eksikliği proksimal kas güçsüzlüğü yaparak vücudun ayakta iken salınmasını artırır ve düşme riskini de artırır.<sup>105, 106</sup> Vitamin D eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş için gerekli olan alt ekstremitenin yük taşıyan antigravite kaslarını etkilemektedir. Düşmeler 65 yaş ve üzeri kişilerde önde gelen ölüm nedenlerindedir. D vitamini tedavisinin proksimal kas gücünü arttırdığı ve düşme riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>107</sup> Yapılan bir çalışmada eforla uyluk ağrısı olan hastaların kas biyopsilerinde tip 2 liflerde atrofi olduğu ve D vitamini ile tedavi edildikten sonra ise tip 2 fibrillerin sayısında ve boyutunda artış olduğu gösterilmiştir.<sup>108</sup>

## 6. Vitamin D ve Diabetes Mellitus

Otoimmün olarak pankreasın beta hücreleri tahribatı sonucu gelişen Tip 1 diabetes mellitus' ta her ne kadar genetik faktörler etkili ise de, ikizlerde konkordansın düşük oluşu ve genetik yatkınlığı olan birçok çocukta hastalığın görülmemesi, çevresel faktörlerin de etkin olabileceğini düşündürmüştür. Bu çevresel faktörlerden VD'nin önemli olabileceğini düşündüren bazı araştırmalar vardır. Tip 1 DM' nin önlenmesinde VD'nin etkin olduğu, Finlandiya'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Hayatlarının ilk yılında 2000 IU VD verilen çocuklarda Tip 1 DM oluşma riskinin %78 azaldığı, 31 yıllık takip sonucu anlaşılmıştır.<sup>109</sup> Tip 1 diyabetli çocuklarda 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tropik ve subtropik bölgelerde, rakımı yüksek olan yerlerde Tip 1 DM' ye daha yüksek oranda rastlanmaktadır. Tip 1 DM' nin görülme sıklığının, mevsimsel olarak değiştiği, kış ve sonbahar aylarında fazla, yaz aylarında düşük olduğu bilinmektedir. Bu mevsimler ise D vitamini yetersizliğinin daha belirgin olduğu mevsimlerdir. Yapılan bir araştırmada erken

çocukluk yaşlarında raşitizmi olanlarda (dolayısıyla bu çocuklar muhtemelen en düşük VD düzeylerine sahip çocuklardır), Tip 1 DM gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur. Ek olarak düzenli veya yüksek doz VD verilen çocuklarda Tip 1 DM riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bebeklerde VD tedavisinin verildiği ayların daha sonra gelişebilecek Tip 1 DM için önemli olduğu sanılmaktadır. VD tedavisinin, Tip 1 DM'den korunmada 7- 12. aylarda verilmesinin, bu tedaviyi ilk altı ay içerisinde alanlara göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>110</sup> EURODIAB çalışmasının bir alt grup çalışmasında, Tip 1 DM riskinin, çocukluğunda VD tedavisi yapılmış olanlarda önemli derecede azalmış olduğu bulunmuştur.<sup>111, 112</sup>

1,25(OH)<sub>2</sub>D insülin salgısını stimüle eder. Bunun mekanizması tam anlaşılmamıştır. Yapılan meta-analizler de, aynı yönde sonuçları doğrulamıştır. Nonobez diyabetik (NOD) sıçanlarda, yüksek doz 1,25(OH)<sub>2</sub>D immünmodülasyon ile diyabet başlamasını engellemektedir. Bu etki beta hücresi fonksiyonuna, inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) yapacağı etkilerle ilgilidir. IL-6 insülin reseptör sinyal iletimini inhibe eder ve bu sitokinin uygulanması hiperglisemiye neden olur. Kronik olarak farmakolojik dozlardaki 1,25(OH)<sub>2</sub>D uygulanması ise NOD sıçanlarda insülitisi ve diyabet insidansını azaltır.<sup>113</sup> Tip 2 DM'li hastalarda hipovitaminoz D ile CRP, fibrinojen, HbA1c artışı, hipovitaminozu olmayanlara göre daha fazladır. VD reseptöründeki genetik değişiklikler de diyabet riski ile birlikte. VD eksikliğinin insülin direncine, pankreatik  $\beta$  hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık yarattığı da saptanmıştır.<sup>114</sup> Tip 2 DM olan kadınlarda, VD hipovitaminozu prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. "Nurses Health Study" de diyabet hikayesi olmayan 84,000 kadında 20 yıl içinde 4843 diyabet oluşumunun göreceli riskinin 400 IU VD alanlarda, 800 IU VD alanlara göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Başka bir çalışmada ise 1200 mg Ca ile birlikte günlük 800 IU vitamin D alanlarda tip 2 diyabet riski; günlük 600 IU Ca ve 400 IU VD alanlara göre %33 daha düşük bulunmuştur.<sup>115, 116</sup> "Women's Health Study"de diyetinde VD'yi az alanlarda, metabolik sendromun önemli derecede fazla olduğu da saptanmıştır.

## 7. Vitamin D'nin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Vitamin D ve onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların düzenlenmesi üzerine olan etkileri ilk olarak 25 yıl kadar önce yapılan invitro çalışmalarda 3 önemli keşifle değerlendirilmiştir. Bunlar; insanlarda aktif inflamatuvar hücrelerde vitamin D reseptörü (VDR)' nün varlığı, aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme özelliği, sarkoidoz ve tüberküloz gibi akciğerde granulom oluşumuyla karakterize hastalıklarda aktive

olan makrofajların 1- $\alpha$  hidroksilaz ekspresyonu ile aktif D vitamini üretme kabiliyetidir.<sup>117</sup> İn-vivo çalışmalarda da bu bulgulara paralel sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar; aktif vitamin D ve analoglarının psöriazis gibi hiperproliferatif hastalıkların kontrolünde tedavide kullanımı, granülom oluşturan hastalarda aktif D vitamini üreten makrofajların genel dolaşıma geçişi ile birlikte aşikar hiperkalsemi veya hiperkalsiüri görülmesi, deri ve akciğer tüberkülozu tedavisinde yüksek rakımlarda güneşe direkt maruziyetin faydalı olduğu ile ilgili 1800'lü yılların sonlarında 1900'lü yılların başlarında yapılan gözlemler, insanlarda aktif granülom oluşturan hastalıklarda inflamasyon bölgesinde aktif D vitamini üretildiğinin gösterilmesi.<sup>118</sup> Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarır.<sup>117</sup>

Tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara vitamin D eksikliği eşlik etmektedir. Aktif D vitamini monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobiyal peptid olan katelisidin üretiminin aktif D vitamini tarafından artırıldığı gösterilmiştir.<sup>117, 119</sup> Yapılan çalışmalarda D vitamininin T helper (Th) 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL- 4, IL-5, IL-10, TGF-  $\beta$ ) artırdığı, Th 1 ve Th 17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini, B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önler, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder.<sup>120</sup> CD4 T hücreleri Th 1 ve Th 2 hücrelerinin yanı sıra regülatuar (T reg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T reg hücreleri self toleransın idamesini sağlar. Aktif D vitamini CD4 T hücrelerinin T reg hücrelerine dönüşümünü artırır. D vitamini eksikliği durumunda T reg sayı ve aktivitesi azalır ve otoimmün hastalıkların gelişimi artar, inflamatuvar artrit, otoimmün diyabet, inflamatuvar barsak hastalıkları ve deneysel alerjik ensefalit (multipl skleroz için bir model)' i içeren birçok deneysel modelde aktif D vitamini uygulaması bu hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisini sağlamıştır.<sup>121-123</sup>

## 8. Vitamin D ve Depresyon

Depresyonun KDH için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda VD'nin kognitif fonksiyonları ve mental sağlığı etkileyen bir faktör olduğu ifade edilmektedir.<sup>124</sup> Depresyonu da içine alan duygu durum bozukluklarında VD düzeyleri düşük bulunmuştur. Depresyon hikayesi olmayan kardiyovasküler hasta grubunda yapılmış bir çalışmada yeni depresyon sıklığı ile düşük VD seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur.<sup>125</sup> Her ne kadar bu

ilişkiyi açıklamaya çalışan mekanizmalar ileri sürülmüş ise de, bugün için VD, depresyon ve KDH arasındaki ilişki spekülatiftir.

### 9. Vitamin D ve Otoimmünite

Uygunsuz immün saldırının nedeni bilinmemektedir. Bunda çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmekle beraber, kişinin VD düzeyinin de otoimmün sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri, immün sistemi bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Geniş bir toplum çalışması olan “Nurses Health Study I and II” de Vitamin D alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuş.<sup>126</sup> “Iowa Women’s Health Study” de 29.368 kadında romatoid artrit oluşu, vitamin D alımı ile ters orantılı bulunmuş, ayrıca romatoid artrit ağırlığı ile VD serum konsantrasyonlarının ilgili olduğu, anlaşılmıştır.<sup>66</sup> Ayrıca, deneysel olarak VD eksikliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve multipl sklerozu alevlendirdiği, sıçanlarda VD’nin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarını süprese ettiği de gösterilmiştir. İlginç olarak VD yeterli olsa bile, D vitamini verilmesinin, hayvanlarda otoimmüniteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki Afrikalı Amerikalılarda sistemik lupus eritematozis (SLE) insidansı üç misli artmış olup, daha erken yaşlarda görülmektedir ve morbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir. Buna karşın batı Afrika’da yaşayan siyah ırktan olanlarda hastalık prevalansının yüksek olmaması; ABD’deki siyah ırktan olanlarda yüksek SLE prevalansının sadece genetik nedenlerle olduğunu izah etmez. Bu farklılık ultraviyole ışınlarının pigmenti fazla olan deriden penetrasyonu nedeniyle, batı ülkelerinde yaşayan siyah ırktan olanlardaki azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu, kandaki düşük VD konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE’li hastalarda kontrollere göre önemli derecede düşük VD düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Ayrıca, SLE’li hastalarda çok çeşitli nedenlerle VD düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük VD düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE’li hastalarda da VD eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır.<sup>127</sup>

### 10. Vitamin D ve Obezite

Şişmanlığın VD yetersizliğine de neden olduğu saptanmıştır. Obezlerin fiziksel görüntüleri nedeniyle güneşe fazla çıkmadıkları veya aktif vitamin D metaboliti olan 1,25



(OH)<sub>2</sub>D' ün arttığı ve bunun da 25(OH)D' ün hepatik sentezi üzerine negatif etki yapmasından ya da fazla olan yağ dokusunda VD'nin fazla tutulmasıyla metabolik olarak kandan arındırıldığı ileri sürülmüştür. Obezlerde düşük 25(OH)D düzeyleri vardır ve yükselmiş PTH düzeyleri ile birlikte. Bu kişilerde 25(OH)D 'ün neden düşük olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada beden kitle indeksi (BKİ) < 25 ve > 30 olan sağlıklı bireyler bir fototerapi ünitesinde bütün vücut UVR ışınlamasına tabi tutulmuş, bazal ve 24 saat sonra VD düzeyleri ölçülmüştür. Bazal düzeyler farklı olmamasına karşın UVR sonrası her iki grupta VD düzeyleri artmış; fakat vücut yüzeyi daha fazla olan obezlerin VD düzeyi yüksek olacağı beklenirken, kontrollere göre %57 daha az bulunmuştur. Obezlerin ve kontrollerin derilerindeki 7-dehidrokolesterol düzeyleri ise aynı bulunmuştur.<sup>122</sup> Birçok araştırma erişkin obezitesinin VD düzeyleri ile ters orantılı olduğunu göstermiştir ve adipogenezin 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile inhibe olduğu ileri sürülmüştür.<sup>123</sup> Diğer bir çalışmada serum VD, antropometrik ölçümler, vücut yağı ve doruk kemik kütlesi ölçümleri yapılmış; visseral, subkütan yağ ve total vücut yağının DEXA ile ölçümleri arasında çok kuvvetli negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca, normal serum VD düzeyleri olan kadınlarda, düşük olanlara göre vücut ağırlığı, vücut kütlesi; bütün bölgelerdeki ölçülmüş yağ miktarları daha düşük bulunmuştur.<sup>130</sup> VD yetmezliği veya eksikliği ile epidemiyolojik veriler gözden geçirildiğinde, insandaki metabolik sendromun bütün elementleri ile VD düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. NHANES popülasyonu datası gözden geçirildiğinde yıllar içerisinde hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransındaki artma ile birlikte, VD düzeylerinde meydana gelen düşme ve aynı zaman dilimi içinde gözlenen BKİ artışı çok ilginçtir.<sup>131</sup> Araştırmalar intestinal by-pass geçiren morbid obezlerde VD düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir, bu da yağ dokusunun normal VD düzeylerinde süratle kaybedildiğini göstermektedir.<sup>132</sup> Düşük VD düzeylerinin obezite ile birlikteliğinin nedeni; yağda eriyen VD'nin deride sentez edildikten sonra mevcut olan aşırı yağ dokusundaki yayılımı nedeniyle dolaşımdan arındırıldığını, kısmen de VD'nin tercihen bu depolarda yerleşmesi nedeniyle olduğu düşünülebilir. İnsanlarda henüz test edilmemiş olmasına karşın normal diyet alan farelerde yapılan deneyler VD eksikliğinin vücut ağırlığını artırdığını ve VDR'de veya CYP27B1 hidrosilaz null mutasyonları olanlarda, tersine visseral yağ birikimini ve kilo alımını önlediğini göstermiştir. VDR üzerinden vücut yağının bu artışının, bir ileri besleme (feed forward) tarzında vitamin D eksikliğini daha da artırdığı ileri sürülmüştür.<sup>133</sup>



### III.GEREÇ VE YÖNTEM

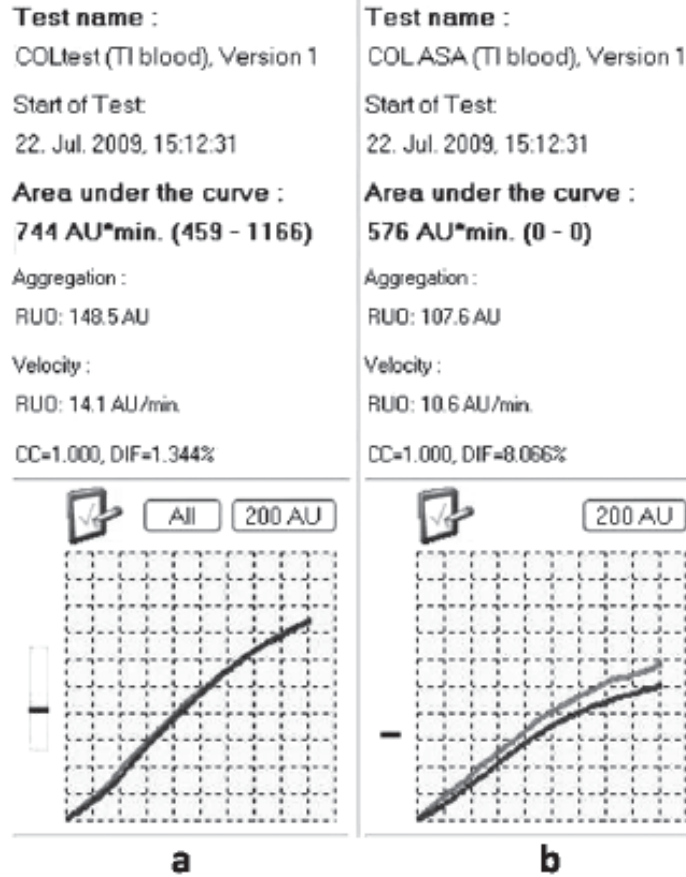
Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen stabil iskemik kalp hastalığı bulguları nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arter hastalığı saptanıp medikal takip kararı alınmış veya perkütan ya da cerrahi revaskülarizasyon tedavisi uygulanmış 100 mg aspirin kullanan hastalar alındı. Aşağıda belirtilen dışlama kriterleri saptanmayan 56 hasta dahil edildi. Tüm hastaların kan örnekleri kış aylarında toplandığından, serumda ölçülen 25(OH)D vitamin düzeyinin kış ayları için sınır değer olan <20 ng/mL (50 nmol/L) olduğu hastalar, D vitamini eksikliği olan grup olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olanlar ya da antihipertansif ilaç kullanım hikâyesi olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Sigara kullanımı, sigara içenler ve içmeyenler olarak belirlendi. Tüm hastaların boy ve kilosu sorularak BKİ hesaplandı. Tüm hastalar yazılı izinleri alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

**Kan örnekleri:** Hastalardan 8 saatlik açlık sonrasında aspirin direnci için 1 adet 5 mL'lik Hirudin içeren tüpe ve 25(OH)D vitamini ölçümü için 2 adet 5 mL'lik EDTA'lı tüpe venöz kan alındı. Her tüpe 3'er mL kan dolduruldu. EDTA'lı tüpler alüminyum folyo ile sarılarak, buz aküsü ile birlikte bekletilmeden laboratuara getirildi. Örnekler High Performance Liquid Chromatography (HPLC) cihazında HPLC yöntemi ile incelendi. Hirudin içeren tüpler 2 saat içinde laboratuvara getirilerek Multiplate Platelet Function Analyzer (Multiplate®) cihazı ile çalışıldı.

**Trombosit fonksiyon testleri:** Trombosit fonksiyon testleri kan alımından sonra 2 saat içinde Multiplate Platelet Function Analyzer (Multiplate®) cihazı ile çalışılmıştır. Çalışmamızda aspirin direnci düzenli aspirin kullanımına rağmen araşidonik asit ile yapılan testlerde eğri altında kalan alanın (AUC) 30' un üzerinde olması aspirine karşı dirençli kabul edilmiştir.



**Şekil 5.** Multiplate Plateletet Function Analyzer kiti (<http://www.haemoview.com.au/multiplate-aspi-test.html> sitesinden alınmıştır) ve Hirudin içeren tüp



**Şekil 6.** Multiplate agregometri ile aspirin direnci saptanan bir hastanın empedans zaman grafiği. a) Aspirin kullanmayan hastadan alınan kan örneğinde empedans/zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) 744 AU/dk' dır. b) Ortama ekzojen aspirin eklendiğinde trombosit agregasyonunun yol açtığı empedans/zaman eğrisinin altında kalan alan 576 AU/dk'dır.

#### **Dışlama kriterleri :**

- Son 10 günde NSAİİ, dipiridamol, tiklopidin, heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, warfarin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanımı
- Trombositopeni, trombositoz, anemi (hemoglobin seviyesi <10 g/dl), polisitemi
- Son evre böbrek yetersizliği
- Akut veya kronik karaciğer hastalığı
- Hematolojik hastalıklar, maligniteler
- Son 1 ayda major cerrahi girişim geçirmiş hastalar çalışma dışında tutulacaktır.

**Dahil edilme kriterleri:** Gönüllü olur formu alınmış, dışlama kriterlerine sahip olmayan, koroner arter hastalığı olan, en az 1 hafta süre ile aspirin kullanan, 40 yaş üzeri erkek ve kadın hastalar çalışmaya alınmıştır.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analizler SPSS version 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standard sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler için vaka sayısı ve yüzde (%) olarak tanımlanarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda, gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği T testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U-Wilcoxon W testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken, değişkenler, dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

## IV. BULGULAR

Çalışmaya 56 hasta alındı. Hastaların 22'si (%39,3) kadın, 34'ü (%60,7) erkekti. Çalışma grubunda ortalama yaş  $59,41 \pm 7,6$  yıl, boy  $166,9 \pm 7,9$  cm, kilo  $81,3 \pm 11,8$  kg, VKİ  $29,2 \pm 4,6$ , ortalama aspirin kullanım süresi  $60,8 \pm 40,7$  olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların genel karakteristikleri **Tablo 1**'de belirtilmiştir.

	<i>Sayı</i>
<i>Erkek/Kadın n (%)</i>	34/22 (%60,7/ %39,3)
<i>Yaş (yıl)</i>	59,4±7,6
<i>D vit. düzeyi (ng/mL)</i>	19,6±12,8
<i>Area under the curve</i>	22,5±22,7
<i>Boy (cm)</i>	166,9±7,9
<i>Kilo (kg)</i>	81,3±11,8
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	29,2±4,6
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>	0,8±0,17
<i>HDL (mg/dL)</i>	43,3±12,5
<i>LDL (mg/dL)</i>	116,5±38,9
<i>TG (mg/dL)</i>	152,2±80,8
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	13,7±1,4
<i>Trombosit (10<sup>3</sup>/μL)</i>	251535,7±60379,3
<i>Lökosit (10<sup>3</sup>/μL)</i>	7830,3±1925,5
<i>ASA kullanma süresi (ay)</i>	60,8±40,7
<i>Hipertansiyon</i>	%91,1 (51)
<i>Diabetes mellitus</i>	%53,6 (30)
<i>Sigara</i>	%25 (14)

**Tablo 1.** Hastaların genel karakteristikleri (sayısal değerler ortalama ve  $\pm$  standart sapma ile verilmiştir).

Hastaların %51,8'i ACEi, %55,4'ü beta bloker, %41,1'i statin, %41,1'i proton pompa inhibitörü (PPI), %14,3'ü kalsiyum kanal blokeri tedavisi alıyordu (Tablo 2).

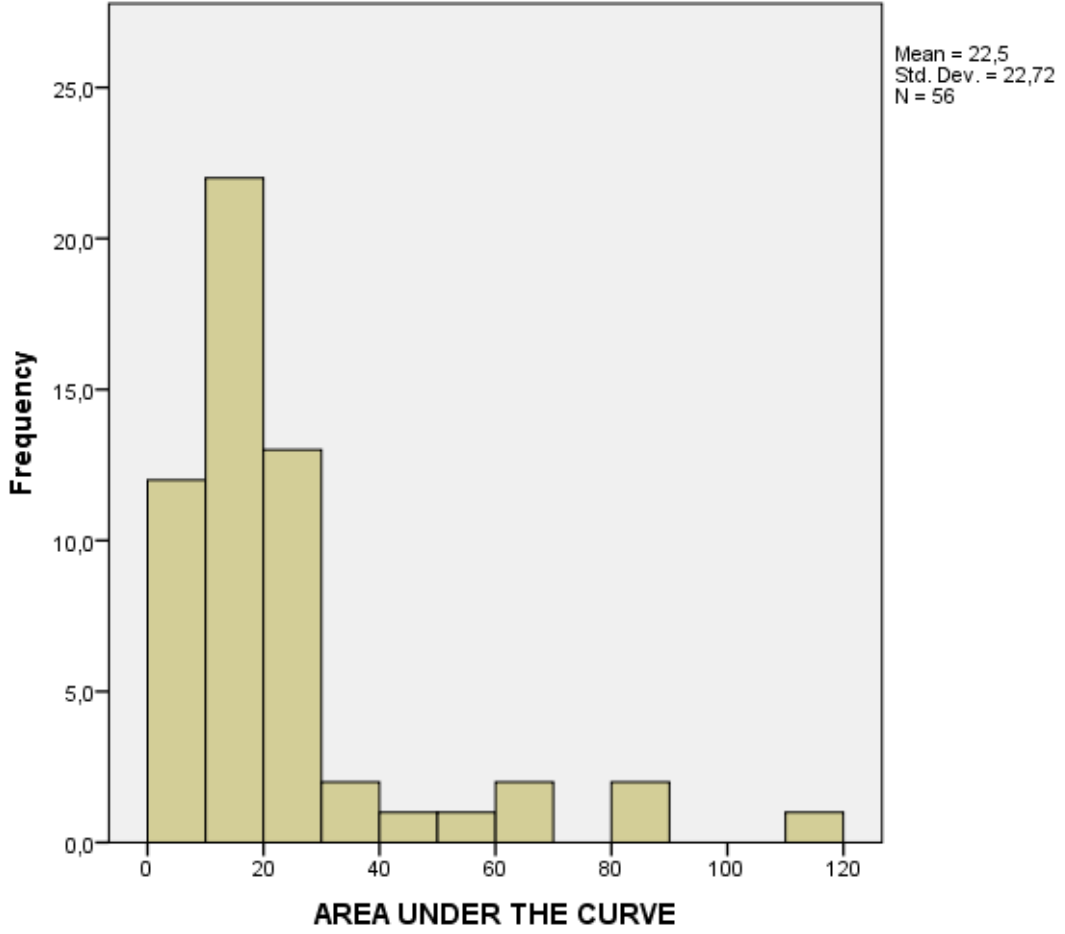
<i>TEDAVİ</i>	<i>KULLANIM YÜZDESİ</i>
<i>ACEi</i>	51,80%
<i>Beta-bloker</i>	55,40%
<i>Statin</i>	44,10%
<i>PPI</i>	44,10%
<i>Kalsiyum kanal blokeri</i>	14,30%

**Tablo 2.** Hastaların kullandığı ilaçların yüzdesi

Çalışmamızda hastalardan alınan kan örnekleri 2 saat içinde Multiplate Platelet Function Analyzer (Multiplate®) cihazı ile çalışılmıştır. Aspirin direnci düzenli aspirin kullanımına rağmen araşidonik asit ile yapılan testlerde eğri altında kalan alanın (AUC) 30'un üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. Uygun prosedürde yapılan işlem sonrasında hastalarda ölçülen ortalama AUC değeri 22,5 olup, ölçülen en düşük AUC değeri 1, en yüksek AUC değeri ise 117 olarak kaydedildi. Aspirin direncini tanımlamak ve aspirine yetersiz yanıt kabul etmek için AUC değerinin 30 ve üzeri olduğu kabul edildiğinden, 30 cut off değeri kullanılarak hastalar değerlendirildiğinde, hastalarının %16,1' inde (9 hasta) AUC değerinin 30'un üzerinde olduğu görüldü.

	Ortalama	22,50
<i>AREA UNDER CURVE</i>	Ortanca	17
	Minimum	1
	Maksimum	117

**Tablo 3.** Çalışma popülasyonunda AUC değerlerinin dağılımı

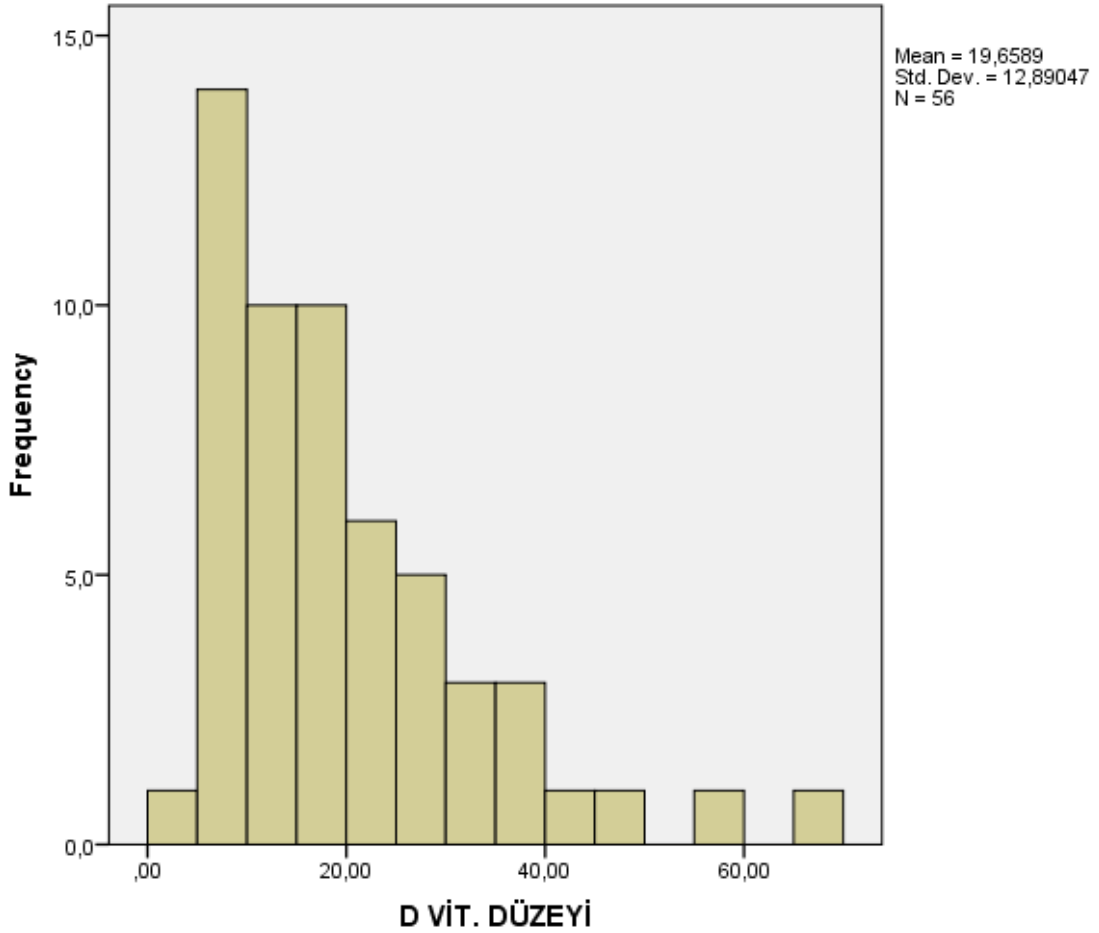


**Tablo 4.** Çalışma popülasyonunda AUC değerlerinin dağılımı

21 hastada (%37,5) VD eksikliği saptandı. 35 hastada (%62,5) VD düzeyi 20 ng/mL üzerindeydi. VD düzeyi ortalama 19,65, ortanca 16, minimum 4,8, maksimum 65,6 ng/mL olarak hesaplandı.

	Ortalama	19,65
<i>D Vitamin düzeyi</i>	Ortanca	16
	Minimum	4,8
	Maksimum	65,6

**Tablo 5.** Çalışma popülasyonunda D vitamin düzeyleri dağılımı



**Tablo 6.** Çalışma popülasyonunda D vitamin düzeyleri dağılımı

AUC değerlerine göre hastalar aspirin direnci olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldığında, aspirin direnci olan ( $AUC > 30$ ) 9 hastanın ortalama D vitamini düzeyi 17,67 ng/mL, aspirin direnci olmayan ( $AUC < 30$ ) 47 hastada ortalama D vitamini düzeyi 30,57 ng/mL olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Mann-Whitney testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,03$ ).

	<i>ASA direnci</i>	<i>n</i>	<i>Ortalama (ng/ml)</i>	<i>p</i>
<i>D vitamini düzeyi</i>	<i>&gt;30 AUC</i>	9	17,67	<b><i>P=0,03</i></b>
	<i>&lt;30 AUC</i>	47	30,57	

**Tablo 7.** ASA direnci ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Çeşitli çalışmalarda kadınlarda, sigara kullananlarda ve uzun süreli aspirin kullanımında aspirin direnci insidansının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında, sigara kullanan ve kullanmayanlarda ayrıca aspirin kullanım süresi ile ASA direnci arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

	<i>AUC (ortalama)</i>	<i>n</i>	
<i>Erkek</i>	28,85	22	<i>p=0,840</i>
<i>Kadın</i>	27,95	34	
<i>Sigara kullanan</i>	27,82	14	<i>p=0,857</i>
<i>Sigara kullanmayan</i>	28,73	42	

**Tablo 8.** Cinsiyet ve sigara kullanımı ile ASA direnci arasındaki ilişki



## V.TARTIŞMA

1900'lü yılların başından beri kullanımı olan Aspirin, anti agregan etkisinin yanında analjezik ve antipiretik olarak da kullanılan önemli bir ilaçtır. Aspirinin vücuttaki yarılanma ömrü 30 dk kadar olup, etkisinin trombosit döngüsüne göre değişmekle beraber 7 güne kadar sürdüğü bilinmektedir.<sup>134</sup> Aspirinin etkin olarak kabul edilebilmesi için tromboksan A2 düzeylerini %90' dan fazla inhibe etmesi gerekmektedir. Aspirinin beklenen bu orandan daha az oranda etki göstermesi aspirin direnci olarak tanımlanır.<sup>135</sup> Trombositlerin agregasyonunun değerlendirilmesinde kılavuzlarda net bir fikir birliği olmasa da, yapılan randomize klinik çalışmalar sonunda, altın standart olarak kabul edilen yöntem LTA' dır (light transmittance agregometry). LTA yöntemi örnek hazırlama ve tetkik prosedürü bakımından yüksek oranda testi yapan kişiye bağımlıdır. Total standart deviasyon %3,6-7,7 arasındadır. Bu total standart deviasyonun %42-63'ü günden güne değişkenlik, %1-33'ü operatör değişkenliği ve %22-36'sı da operatörün belirli örnekte aynı gün içinde yaptığı ölçümlerde oluşan değişkenlikten oluşmaktadır. Tüm bu nedenlere bağlı olarak yaygın olarak kullanılmamaktadır.<sup>40</sup> Bunun sonucunda daha hızlı sonuç veren ve daha kolay ölçüme olanak sağlayan cihazlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi de bizim çalışmamızda da kullandığımız yöntem olan "Multiplate Platelet Function Analyzer" dır. Bu yöntem empedans agregometrenin otomatize edilmiş versiyonudur. Araşidonik asit, ADP, ADP ve prostoglandin E1, kollagen, ristocetin ve TRAP (Trombin reseptör aktive edici peptid) gibi farklı reaktifler kullanılarak aspirin, tienopiridinler ve GPIIb/IIIa inhibitörlerinin etkinliği ölçülebilmektedir. Hasta başında yapılabilmesi, sadece 1,5-5 cc tam kan örneğinin yeterli olması, santrifüj işlemi gerektirmemesi, kan alındıktan sonraki 30-240 dakika gibi geniş bir zaman penceresinde çalışılabilmesi, duyarlı ve tekrarlanabilir bir yöntem olması avantajlarıdır.<sup>136</sup> Örnek tüplerinin içerisinde antikoagulan olarak hirudin kullanılması tercih edilir, çünkü bu durumda sitrat kullanımından farklı olarak serum örneği içerisindeki pıhtılaşmada rol oynayan iyonize kalsiyum ve magnezyum düzeyleri etkilenmemektedir. Koroner arter hastalığı olup, elektif bypass ameliyatı planlanan ve aspirin kullanan hastalarda multiplate yöntemiyle yapılan değerlendirmenin LTA ve PFA-100 gibi yöntemler ile benzer sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir.<sup>137</sup> Bunun dışında özellikle çocuklarda Glanzmann trombositopenisi, Bernard-Soulier sendromu ve diğer herediter veya kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluklarının tanınmasında da diğer tetkiklere ek olarak kullanılabilir.<sup>138</sup>

Randomize klinik çalışmalara göre, aspirin 50-100 mg/gün arasındaki dozlarda etkin bir antiagregandır. Hatta aspirinin 30 mg/gün dozunda dahi etkin olabileceği düşünülmektedir. 75 mg/gün dozunda aspirin alındığında, kronik stabil anjinalı ve anstabil anjinalı hastalarda akut miyokart infarktüsü veya ölüm riskinin, geçici serebral iskemisi olan hastalarda inme veya ölüm insidansının, endarterektomi yapılmış hastalarda inme sayısının azaldığı gösterilmiştir.<sup>139-141</sup>

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada VD eksikliği ile KDH arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir. VD eksikliği, kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığını içeren KDH' ları ile ilişkilidir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet serum VD 25(OH)D seviyesi ile ters ilişkilidir. Bu çalışmaların önemli bir kısmında serum 25(OH)D düzeyinin özellikle 20-25 ng/ml'in altına düştüğünde, serum VD ve KDH arasındaki ters ilişkinin belirgin hale geldiği bildirilmektedir.<sup>1-3, 88</sup>

Wang ve arkadaşları daha önce kardiyovasküler bir problemi olmayan ve yaş ortalaması 59 yıl olan, 1739 (%55 kadın) kişinin; ortalama 5,4 yıllık takipte (en fazla 7,6 yıl) olguların 120' sinde kardiyovasküler sisteme ait bir problemin (miyokard enfarktüsü, anjina, koroner yetmezlik, serebrovasküler olay ve kalp yetmezliği gibi) ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu vakalarda serum 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL' nin altında olanlarda kontrol grubuna göre (serum 25(OH)D >15 ng/mL) kardiyovasküler sisteme ait ilk problemin ortaya çıkma riskinin özellikle hipertansif vakalarda daha yüksek (en az iki misli) olduğu saptanmıştır.<sup>88, 142</sup>

VD eksikliği durumunda T 1 hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 Beta, IL-6, TNF-alfa) düzeylerinde artma olduğu, bu durumun LDL oksidasyonunu arttırdığı, aterom plağında destabilizasyon ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir. VD, antikoagülanları artırıp, prokoagülanları ise azaltmaktadır. DVR null farelerde trombosit agregasyonunun ve tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>142</sup> Özet olarak gerek invitro hücresel çalışmaları, DVR null sıçan çalışmaları ve gerekse klinik çalışmalar dikkate alındığında VD eksikliğinin gerek tek başına, gerekse aterosklerotik risk faktörlerini artırması yoluyla KDH' yı predispose ettiği anlaşılmaktadır.

Biz bu çalışmada, aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda MPFA cihazını kullanarak aspirin direnci ile D vitamini ilişkisini değerlendirdik. Bu tanımlayıcı korelasyonel araştırmamızda hastalardan bakılan AUC (area under curve ) değerleri ve D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk ( $p=0,03$ ). AUC değeri  $>30$  olan grupta (ASA direnci olan) D vitamini düzeyi 17,67 ng/ml, AUC değeri  $<30$  olan grupta (ASA direnci olmayan) D vitamini düzeyi 30,57 ng/ml olarak saptandı.

Aspirin direnci sıklığı çeşitli laboratuvar yöntemleri ile yapılan ölçümlerin sonucunda farklı oranlarda bildirilmektedir (%5,5-45). Kalp damar hastalarının alındığı 325 hastalık bir çalışmada, aspirin direnci optik agregometri ve PFA-100 metodları ile araştırılmış, optik agregometri ile olguların %5,5'inin aspirin direnci ve %23,8'inin ise aspirine kısmi yanıt veren olgular olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada PFA-100 ile hastaların %9,5'inde aspirin direnci saptanmıştır. Yine aynı çalışma ile aspirin direncinin yaşla birlikte arttığı ve kadınlarda daha sık gözlemlendiği saptanmış olup sigara kullanımı ile aspirin direnci arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada aspirin direnci ile ırk, diabetes mellitus, trombosit sayısı, karaciğer hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>6</sup>

Aspirin direncinin birçok olası mekanizması olmakla beraber altta yatan temel nedenin COX-1 ve COX-2 kaynaklı rezidü tromboksan üretimi olduğu sanılmaktadır. Trombosit döngüsünün primer olarak hızlandığı polisitemia vera gibi hastalıklarda veya sekonder olarak hızlandığı bilinen akut koroner sendrom, CABG ve cerrahi prosedürlerde aspirin direnci sıklığı artar.<sup>137</sup> Diabetes mellitus' ta olduğu gibi damar trombosit iletişiminin ve geçirgenliğin arttığı durumlarda da agregasyon artacağından aspirin direnci sıklığı artmış olarak görülebilir. COX-2 enzimi, COX-1 enziminden bağımsız olarak olgun trombositlerin dışında megakaryositlerden ve genç trombosit formlarından da salınabilmektedir. Ayrıca monositler, makrofajlar ve vasküler endotel hücreleri de inflamasyon durumlarında ortama COX-2 salılabilmektedir.<sup>144</sup> Yine hiperlipidemi, kalp yetmezliği ve DM gibi durumlarda artan serbest oksijen radikallerinin de etkisi ile prostanoit yapımının hızlandığı ve bu nedenle aspirin direnci gelişebildiğini gösteren yayınlar da mevcuttur.<sup>145</sup> COX-2 inhibitörleri ve diğer non steroid anti-inflamatuar ilaçlar aspirinin etkinliğini azaltabilir. Özellikle ibuprofen, aspirinin etki bölgesi olan COX-1 enziminin 529. pozisyonundaki serin aminoasidine bağlanmak için aspirin ile yarışır ve aspirinin etkisini tamamen bloke eder. Yine proton pompa inhibitörleri de aspirinin gastrointestinal sistemde emilimini zorlaştırmak suretiyle aspirin direncine katkıda bulunabilir.<sup>146</sup> Her ne kadar DM ve MI kadar aspirin direnci için geleneksel risk faktörü gibi görülmeseler de, kalp yetersizliği, hipertansiyon ve hiperlipidemisinin endotel disfonksiyonu ile

ilişkili oldukları düşünöldüklerinde, aspirin direncine katkılarının olması beklenir. Bizim çalışmamızda da aspirin direnci görölme oranı %16,1 olarak saptandı. Cinsiyetler arasında, sigara kullanan ve kullanmayanlarda ayrıca aspirin kullanım süresi ile ASA direnci arasında anlamlı bir fark görölmedi. Bu sonucun çalışmamıza alınan vaka sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceği veya aspirin direncinin oluşumunun çok etkenli bir patoloji olmasından kaynaklabileceği düşünölmüştür.

## VI. SONUÇ

Çalışmamıza günde tek doz 100 mg aspirin kullanan aterosklerotik kalp hastaları dahil edilmiş olup, bu hastaların 9' unda (%16,1) Multiplate Platelet Function Analyzer cihazı ile bakılarak aspirin direncine rastlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların AUC değerleri ile D vitamini değerleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda AUC değerleri yüksek olan hastalarda D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak VD eksikliği geniş kitleleri etkileyen ve sıkça görülen bir sağlık problemi olup, eksikliğinde birçok olumsuz etkilere yol açtığı daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle kardiyak risk faktörlerini taşıyan hastalarda VD eksikliği, hem tek başına, hem de bu risk faktörlerini artırarak tromboz gelişimine katkı sağlıyor olabilir. Bu nedenle VD' nin koagülasyon sistemi üzerine olan etkisini araştıran daha geniş çaplı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Tedavisi kolay ve ucuz olan bu sağlık probleminin hem hasta, hem hekim tarafından tanınması, belirlenmesi ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
2. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1515-1522.
3. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.
4. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. The effect of chronic platelet inhibition with low dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from Physicians Health Study. *Am Heart J* 1991;122:1588-92.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
6. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001;88 (3):230-5.
7. Antonio J, Petra J, Relationship between Vitamin D Binding Protein and Aspirin Resistance in Coronary Ischemic Patients: A Proteomic Study, *Journal of Proteome Research* 2007 6 (7), 2481-2487
8. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1436-42.
9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease, *N Eng J Med* 1993; 340:115-26
10. Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Eng J Med* 1976;295:420-5.
11. Steinberg D, Parthasarathy s, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320:915-25.
12. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier – selective retention of lipoproteins: *Curr Opin Lipidol* 1996;7:269-73
13. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, et al. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:385-391
14. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6

15. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 1996;16:831-42
16. Cybulski MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-91
17. Quin MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for Mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5949-53
18. Seifert PS, Hugo F, Hansson GK, et al. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. Terminal C5b-9 complement deposition coincides with cholesterol accumulation in the aortic intima of hypercholesterolemic rabbits. *Lab invest* 1989;60:747-54
19. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Molec Med Today* 1996;3:72-9.
20. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8264-8.
21. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52:223-61.
22. Stemme S, Holm J, Hansson GK. T lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Arterioscl Thromb* 1992;12:206-11.
23. Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3893-7.
24. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1997;145:33-43.
25. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998;394:200-3.
26. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. *Circulation* 1964;30:654-670.
27. *Acetylsalicylic Acid*. Karsten Schrör. ISBN: 978-3-527-32109-4.

28. H. Daniel Lewis, Jr. M.D. James W. Davis. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death in Men with Unstable Angina — Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
29. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978 Jul 13;299(2):53–59.
30. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1988;296(6618):320-331.
31. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992 Mar 28;339(8796):753-70.
32. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60
33. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001;119:39S-63S.
34. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Eng J Med* 1994;330:1287-94.
35. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-2336.
36. Vejar M, Fragasso G, Hackett D, et al. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990;63:163-168.
37. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 200;105:1650-1655.
38. Mueeler MR, Salat A, Stang P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78:1003-1007.
39. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point of care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396-411.
40. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135:S170-S178.



41. Mammen EF, Alsbameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 (suppl.2):113-21.
42. Bock M, De Haan J, Beck KH, et al. Standardization of the PFA-100 platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: effect of gender smoking and oral contraceptives. *BR J Haematol*. 1999 Sep;106 (4):898-904.
43. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med*. 2001 Sep;138 (3):152-63.
44. Malinin AI, Atar D, Callahan KP, et al. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*. 2003 Feb 21;462 (1-3):139-43.
45. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *J Clin Invest* 1991;87:572-80.
46. Valles J, Santos T, Aznar J, Osa A, et al. Erythrocyte promotin of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality. *Circulation* 1998;97:350-355.
47. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point of care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;103:2572-2578.
48. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 200;102:1007-1013.
49. Davis JW, Hartman CR, Lewis HD, et al. Cigarette smoking induced enhancement of platelet function: lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1985;105:479-483.
50. Larsson PT, Wallen NH, Hjemdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994;89:1951-1957.
51. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thrombosis Research* 200;99:487-494.
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *NEJM* 2001;345:494-502.
53. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000;31:591-595.

54. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, et al. Human platelet (erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 1991;5:2304-2312.
55. Guo Q, Kulmacz RJ. Distinct influences of carboxyl terminal segment structure on function in the new isoforms of prostaglandin H synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000;384:269-279.
56. Ren Y, Loosemitchell DS, Kulmacz RJ. Prostaglandin H synthase-1: evaluation of c-terminus function. *Arch Biochem Biophys* 1995;316:751-757.
57. Samani NJ, Lodwick D. Glycoprotein IIIa polymorphism and risk of myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1997;33(3):693-7.
58. Weiss E, Bray P, Tayback M, et al. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Eng J Med* 1996;334:1090-4.
59. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa P1(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation.* 2000;101:1013-8
60. Caughey GF, Cleland LG, Penglis PS, et al. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol* 2001;167:2831-2838.
61. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina pectoris. *Circulation.* 1997;96:1109-16.
62. Cipollone F, Prontera C, Pini B, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 2001;104:921-27.
63. Belton O, Byrne D, Kearney D, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:840-45.
64. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, et al. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood* 1997;89:1939-1943.
65. Moshfeg K, Wuillemin WA, Redondo M, et al. Associations of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:351-354.
66. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005;95:805-808.

67. Maalej N, Folts JD. Increased shear stress overcomes the anti-thrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. *Circulation* 1996;93:1201-05.
68. Patrono C, Fitzgerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2309-15
69. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms and clinical significance. *Thromb Haemost.* 2002;88(5):711-5.
70. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A Prospective, Blinded Determination of the Natural History of Aspirin Resistance Among Stable Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
71. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 50–60.
72. Kolata G. Report questions need for 2 diet supplements. *The New York Times*, 30 November 010; Inside Health: A1.
73. Solomon AJ, Whitham RH. Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10: 389–96.
74. Nussey S, Whitehead S, eds. *Endocrinology: an integrated approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001.
75. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
76. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *Medical Progress*. *N Eng J Med*. 2007;357(3): 266 – 281.
77. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2008;6 (1):23–31.
78. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
79. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.; Institute of Medicine (U.S.) Committee. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington DC: National Academies Press, 2011.
80. Salomon NW, Page US, Okies JE, Stephens J, Krause AH, Bigelow JC: Diabetes mellitus and coronary artery bypass. Short-term risk and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:264-71.
81. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88: 720-755.

82. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev*. 2008; 66(12):710–720.
83. Powers S, Nelson WB, Larson-Meyer E. Antioxidant and vitamin D supplements for athletes: sense or nonsense? *J Sports Sci*. 2011;29 (suppl 1): S47-S55.
84. Zitterman A. Review article: vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Brit J Nutr* 2003; 89: 552-72.
85. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2630-3.
86. Bogunovic L, Kim AD, Beamer BS, Nguyen J, Lane JM. Hypovitaminosis D in patients scheduled to undergo orthopaedic surgery: a single-center analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92: 2300-2304.
87. Holick MF, Gordon CM The Hormone Foundation's: Patient guide to vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1–2.
88. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease, *Circulation*. 2008;117:503-511.
89. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int*. 2011; 22(5):1389–1399.
90. Kuchuc NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 693-701.
91. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Ips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal Vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
92. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:628-633.
93. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal Changes in Plasma 25-hydroxy Vitamin D Concentrations of Young American Black and White Women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1232–6.
94. Goswani R, Gupta N, Goswan D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and Significance of low 25- hydroxy vitamin D Concentrations in Healthy Subjects in Delhi. *Am J Clin- Nutr*2000;72: 472–5.
95. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D Deficiency: Implications in the Rehabilitation Setting. *Am J PhysMedRehabil*, 2006;85: 916-923.

96. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease Will It Live Up to its Hype? *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 58: 1547-56.
97. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, and et al. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1931–1942.
98. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159-65.
99. Thomas GN, Hartaigh BO, Bosch JA, Pilz S et al. Vitamin D Levels Predict All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Subjects With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2012; 35: 1158–1164.
100. Oz F, Cizgici AY, Oflaz H, Elitok A, Karaayvaz EB, Mercanoglu F, Bugra Z, Omer B, Adalet K, Oncul A. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. *Coron Artery Dis*. 2013 Aug;24(5):392-7.
101. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008 ; 13: 6-20.
102. Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128- 132.
103. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease a review. *Eur Heart J* 2004;25(20):1776-87.
104. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow F, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000; 284: 1392-8.
105. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
106. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
107. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008; 4:1-7.

108. Valtueña J, Dominguez D, Til L, González-Gross M, Drobic F. High prevalence of vitamin D insufficiency among elite Spanish athletes the importance of outdoor training adaptation. *Nutr Hosp.* 2014; 30(1): 124-131.
109. Hyppönen E, Laara, E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 58:1500-3.
110. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93:512-7.
111. EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and the risk for type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-4.
112. Penckofer S, Kouba J, Wallis DE, Emanuela MA. Vitamin D and diabetes: let the sunshine in. *Diabetes Educ* 2008; 34: 939 40, 942, 944.
113. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of art. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 261-6.
114. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and the  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
115. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabets in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
116. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systemic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017- 29.
117. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26.34.
118. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3): 456.492.
119. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
120. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634. 1647.
121. Penna G, Adorini L. 1a,25-Dihydroxyvitamin D3 161 Kýdýr, D vitamininin, immün sistem - deri - kanser ilipkisi S.D.Ü. Týp Fak. Derg. 2013;20(4)/158-161 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405. 2411.
122. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol* 2005; 233: 115.124.

123. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585.
124. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, vander Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(6):539-43.
125. May HT, Bair TL, Lappé DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 2010;159(6):1037-43.
126. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
127. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6-10.
128. Wortsman J, Matsuakka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; 72: 690-3.
129. Parikh SJ, Edlman M, Uwaifo GI, Freedman R, Semega-Janneh Mreynolds J. The relationship between obesity and serum 1,25 dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
130. Kremer R, Campbell PP, Reinhart T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:67-73.
131. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558-64.
132. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Matin T. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:234-9.
133. Adams JA, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:471-8.
134. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Ozcan M, Umman B, Mercanoglu F, Meric M, Nisanci Y: Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007, 18:187-192.
135. Perneby C, Wallén NH, Rooney C, Fitzgerald D, Hjemdahl P. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. *Thromb Haemost* 2006; 95(3): 652-6.

136. Toth, O, Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H., Siess, W. (2006) Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*, 96 (6), 781-788.
137. Velik-Salchner, C. Maier, S. Innerhofer, P, Streif, W, Klingler, A. Kolbitsch, C. et al. (2008) Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg*, 107 (6), 1798-1806.
138. Halimeh, S., Angelis, G., Sander, A., Edelbusch, C., Rott, H., Thedieck, S. ve diğeri. (2010) Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. *Klin Padiatr*, 222 (3), 158-163.
139. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.
140. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991; 338: 1345-1491.
141. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
142. Vitamin D Deficiency may be an Independent Risk Factor for Arterial Disease. van de Luijngaarden KM, Voûte MT, Hoeks SE, Bakker EJ, Chonchol M, Stolker RJ, Rouwet EV, Verhagen HJ. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Sep;44(3):301-6. Epub 2012 Jul 25.
143. Charalampos Kasmeridis, Stavros Apostolakis, Gregory Yh Lip. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2013 Apr;13(2):242-50.
144. Anfossi G, Trovati M: Pathophysiology of platelet resistance to anti-aggregating agents in insulin resistance and type 2 diabetes: implications for anti-aggregating therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006, 4: 111-128.
145. Chung I, Lip GY: Platelets and heart failure. *Eur Heart J* 2006, 27:2623-2631.
146. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low- dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373-2383.



## ÖZGEÇMİŞ

28.04.2017

### 1.Kişisel Bilgiler

**Adı ve Soyadı** : Semih SÜRME  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Sürmene – 27/01/1987  
**Medeni Hali** : Bekar  
**Yabancı Dil** : İngilizce  
**E-posta** : surmensemih@gmail.com

### 2.Eğitim Durumu

**1993-2001** : Dr. Refik Saydam İlköğretim Okulu  
**2001-2005** : Vefa Lisesi  
**2005-2011** : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

### 3.Mesleki Yaşamı

**2011 (Eylül-Aralık)** : Bakırköy Verem Savaş Dispanseri (zorunlu hizmet)  
**2011 Aralık - 2012 Eylül** : Bakırköy Deri ve Tenasül Hastalıkları Hastanesi  
**2012 Eylül'den itibaren** : İstanbul Üniversitesi İTF Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Uzmanlık Öğrencisi

### 4. Ünvanları

**2011 -** : Tıp Doktoru  
**2012 -** : Kardiyoloji Uzmanlık Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi  
İTF Kardiyoloji Anabilim Dalı