

D Vitamini Eksikliğiyle Derin Ven Trombozu Arasındaki İlişki

The relationship between vitamin D deficiency and deep vein thrombosis

Meral Ekim^{1*}, Hasan Ekim²

¹Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: D Vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynayan, yağda çözünen bir vitamindir. Derin ven trombozu (DVT) dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Bazı araştırmacılar D vitamini takviyesinin venöz tromboembolizm riskini azalttığını bildirmiştir. Çalışmamızın amacı DVT'li hastalarda vitamin D düzeyinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Aralık 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında yapıldı. Aralık, Ocak, Şubat ve mart aylarında vitamin D seviyeleri ölçülen hastalar çalışma kapsamına alındı. Hastaların D vitamini düzeylerinin değerlendirmek için serum D 25 (OH) D (25-hidroksivitamin) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamız vitamin D seviyeleri ölçülen ve DVT tanısı konulan 58 hastayı kapsamaktadır. Hastaların 27'si kadın ve 31'i erkek idi ve yaşları 15 ile 85 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş ise 55.8±17.3 yıl idi. Hastaların 50'sinde vitamin D eksikliği, 7'sinde vitamin D yetersizliği tespit edildi. Ortalama vitamin D düzeyi erkek hastalarda 12.7±5.0 ng/mL ve kadın hastalarda 12.1±7.3 ng/mL idi. Kadın ve erkek hastaların ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda DVT olan hem erkek hem kadın hastalarda 25 (OH) D düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. Bu da, D vitamini eksikliğinin venöz tromboz için bir risk faktörü olarak tanımlayan bazı çalışmalarla uyumludur. Ayrıca, trombofilik risk faktörlerinin ve D vitamini eksikliğinin birlikteliğinin, DVT riskini daha da artırması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, Derin Ven, Tromboz

Abstract

Introduction: Vitamin D is a fat-soluble vitamin that plays a role in calcium and phosphorus metabolism. Deep vein thrombosis (DVT) is an important health problem worldwide. Some researchers have reported that vitamin D supplementation reduces the risk of venous thromboembolism. The aim of our study was to evaluate vitamin D levels in patients with DVT.

Materials and Methods: This study was performed between December 2015 and December 2018. Vitamin D level measured patients during December, January, February and March were included in the study. Serum D 25 (OH) D (25-hydroxyvitamin) levels were measured to evaluate vitamin D levels of the patients.

Results: Our study included 58 patients with DVT whose vitamin D levels were measured. There were 27 females and 31 males, ranging in age from 15 to 85 years with a mean age of 55.8 ± 17.3 years. Vitamin D deficiency was found in 50 patients and vitamin D insufficiency found in 7 patients. The mean vitamin D level was 12.7 ± 5.0 ng / mL in male patients and 12.1 ± 7.3 ng / mL in female patients. There was no significant difference between the mean vitamin D levels of women and men (p> 0.05).

Conclusion: In our study, 25 (OH) D levels were found to be lower in both male and female patients with DVT. This is in line with some studies describing vitamin D deficiency as a risk factor for venous thrombosis. Furthermore, the coexistence of thrombophilic risk factors and vitamin D deficiency is likely to increase the risk of DVT.

Key Words: Vitamin D, Deep Vein, Thrombosis

Giriş

D Vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynayan, yağda çözünen bir vitamindir. D vitamini bu minerallerin emilimini ve metabolizmasını etkileyerek iskelet sistemimizin mineralizasyonunda önemli bir rol oynar (1,2). Çocuklarda raşitizmden, erişkinlerdeyse osteoporozdan korunmak için D vitamininin yeterli seviyede olması önemlidir. Son zamanlarda D vitamininin iskelet sistemindeki rolü dışında da birçok

dokuda bulunabilen reseptörleri vasıtasıyla değişik sistemlerde de etkili olduğu bildirilmiştir.

D vitamini, yağda çözünen bir vitamin olmakla birlikte aynı zamanda steroid hormon grubunda bulunan bir hormon olarak ta kabul edilebilir. Birden fazla D vitamini (D1, D2, D3, D4, D5 vitaminleri) bulunmasına rağmen, D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) dünya çapında bilinen ana formlarıdır. (3). D2 Vitamini esas olarak bitkiler ve omurgasızlar tarafından sentezlenirken, D3 vitamini esas olarak omurgalı hayvanlar tarafından sentezlenir.

Normal koşullar altında, insanlar dahil çoğu memeli D vitamini gereksinimlerinin çoğunu güneşin ultraviyole radyasyonundan sentezleyebilir (4). İnsanlar güneş ışığına maruz kalınca günlük D vitamini gereksiniminin % 95'ini vitamin D3 olarak sağlarlar. Geri kalan az bir kısmı ise D2 veya D3 vitaminleri olarak besinlerden sağlanır (3,5,6). Aşırı güneş ışığına maruz kalma D vitamini toksisitesine neden olmaz çünkü ultraviyole B radyasyonu tarafından fazladan bulunan D vitamini biyolojik olarak inert izomerlere dönüştürülür (6).

Güneş ışığına maruz kaldığımızda, ultraviyole B radyasyonu cildimize nüfuz ederek cildimizde bulunan 7-dehidrokolesterolü vitamin D3'e dönüştürür. Gerek güneş ışığından gerekse besinlerden aldığımız D vitamini biyolojik aktiviteye sahip değildir. Bu nedenle dolaşımdaki D vitamininin büyük kısmı D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır ve karaciğere taşınır, burada 25-hidroksilaz tarafından 25-hidroksivitamin D'ye metabolize edilir. 25-hidroksivitamin D ölçümü hem endojen D vitamini üretimini hem de eksojen D vitamini alımını gösterdiğinden, serum D vitamini durumunun en iyi laboratuvar göstergesidir (7,8). Bu nedenle klinik uygulamada vitamin D seviyesini değerlendirmek için 25-hidroksivitamin D düzeyi ölçülür. Ancak, yeterli biyolojik aktiviteye sahip olmadığından, 25-hidroksivitamin D'nin böbreklere taşınması gerekir, burada 1 alfa-hidroksilaz enzimiyle 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25 (OH) 2D) dönüştürülür (4,9). Bu dönüşüm, aktif olarak magnezyumun biyoyararlanımı ile bağlantılıdır (5). 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol), D vitamininin aktif formudur. D vitamininin biyoaktivitesi magnezyuma bağımlı olduğundan, eksojen ve endojen D vitamininin optimal sağlık yararları yeterli magnezyum kullanılabilirliği olmadan elde edilemeyebilir (5). Bu nedenle, kas ve iskelet sistemimizin sağlıklı olması için hem D vitamini için güneşten yararlanmak, hem magnezyum ihtiva eden gıdalarla beslenmek önemlidir.

Derin ven trombozu (DVT) yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur (10). DVT uygun şekilde tedavi edilmezse, posttrombotik sendrom (PTS) ve pulmoner emboli (PE) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Günümüzde DVT ve PE aynı hastalığın değişik varyantları olarak kabul edilmiş olup, her ikisi birden venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılmaktadır. Çoğu PE vakası DVT'den kaynaklanmaktadır, bu nedenle VTE kayda değer bir kavramdır (11). Hem çevresel hem de kalıtsal risk faktörleri DVT'nin gelişimine katkıda bulunur. Bununla birlikte, bu risk faktörleri ayrı hareket etmemektedir. DVT riski, kalıtsal yatkınlığın çevresel riskle birleştirildiği zaman en fazladır (12). Aktif güneş

ışığına maruz kalan ve D vitamini düzeylerinde artış olan kadınlarda VTE riskinde anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (13). Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu DVT riskini arttıran bir trombofilik risk faktörüdür. Ancak FVL mutasyonu olan birçok kişide DVT gelişmemektedir (14). Bu da trombofilik risk faktörlerine çevresel risk faktörlerinin eklenmesinin DVT gelişme riskini arttırabileceği görüşünü desteklemektedir.

Bazı araştırmacılar D vitamini takviyesinin VTE riskini azalttığını bildirmiştir (15,16). Bazıları da, hamilelik başlangıcında ve esnasında tromboembolik komplikasyonları önlemek için hipovitaminoz D'den kaçınılması gerektiğini bildirmiştir (17). Ayrıca, DVT'li hastalara D vitamini desteği verilince hedef INR değerlerine daha düşük coumadin dozuyla ulaşılacağı görülmüştür (2). Tüm bunlarda, D vitamininin antikoagülan özellikleri olduğu görüşünü desteklemekteyse de vitamin D ile DVT arasındaki ilişki üzerine değişik görüşler mevcuttur. Genetik ve coğrafik bölgelerin bu ilişki üzerine etkileri söz konusudur. Çalışmamızın amacı Yozgat yöresinde DVT'li hastalarda vitamin D düzeyinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Aralık 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmamız üniversitemiz etik kurul tarafından onaylandı (07.10.2013/196) ve hastalardan onam alındı.

Çalışmamıza DVT tanısı konulan ve vitamin D seviyeleri ölçülen hastalar dahil edildi. Aralık, Ocak, Şubat ve mart aylarında vitamin D seviyeleri ölçülen hastalar çalışma kapsamına alındı. Diğer aylarda ölçüm yapılan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca, sekonder DVT tanısı konulan hastalar, vitamin kullananlar, hipertansiyonu olanlar, diyabetikler ve sigara kullanan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm hastalar tıbbi öyküleri yönünden sorgulandı. Klinik olarak DVT tanısı fizik muayene bulguları, D-dimer testi ve Wells skoru değerlendirilmesiyle kondu ve venöz dupleks ultrasonografik inceleme ile kesinleştirildi. Hastaların antekubital damarından kan örnekleri alındı. D vitamini düzeylerinin değerlendirmek için serum D 25 (OH) D (25-hidroksivitamin) düzeyleri ölçüldü. 25 (OH) D düzeyleri 20 ng/mL'nin altındaysa eksiklik; 20 ng/mL ile 30 ng/mL arasındaysa yetersizlik; 30 ng/mL veya üzerindeyse normal olarak değerlendirildi. (18).

DVT'li hastalara en az altı ay antikoagülan tedavi uygulandı. Parenteral düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve oral coumadin tedavisi birlikte başlandı. En az beş gün birlikte uygulanmasıyla iki INR

ölçümlerinde hedef değerlerin tutturulmasıyla parenteral DMAH tedavisine son verilerek oral coumadin tedavisi en az altı ay süreyle devam edildi. INR değeri tutturulamayan hastalarda yeni bir oral antikoagülan ilaç olan rivaroksaban tedavisi uygulandı.

İstatistik: Sonuçlarımız sırasıyla ortalama \pm standart sapma (SD) ve sayı (yüzde) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizlerde bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamız vitamin D seviyeleri ölçülen ve kriterleri sağlayan 58 DVT'li Hastayı kapsamaktadır. Hastaların yaşları 15 ile 85 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş ise 55.8 ± 17.3 yıl idi. Hastaların 27'si kadın ve 31'i erkekti. Erkek hastaların yaşları 23 ile 84 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 59.5 ± 14.5 yıldır. Kadın hastaların yaşlarıysa 15 ile 85 arasındaydı ve ortalama yaş ise 51.7 ± 19.6 yıldır.

Hastaların 50'sinde (24 kadın, 26 erkek) vitamin D eksikliği, 7'sinde (2 kadın, 5 erkek) vitamin D yetersizliği tespit edildi. Sadece 1 kadın hastada vitamin D düzeyleri normal seviyede idi. Erkek hastalarda vitamin D düzeyleri 5.8 ng/mL ile 24.1 ng/mL arasında değişmekteydi ve ortalaması $12.7 \pm 5.0 \text{ ng/mL}$ idi. Kadın hastalardaysa vitamin D seviyesi 4.3 ng/mL ile 31.5 ng/mL arasında değişmekteydi ve ortalaması $12.1 \pm 7.3 \text{ ng/mL}$ idi. Kadınların ve erkeklerin ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak, yüzde olarak ciddi vitamin D eksikliği ($\leq 10 \text{ ng/mL}$) kadın hastalarda daha fazlaydı (Tablo 1).

Tüm hastalarda magnezyum seviyesi normaldi. Vitamin D eksikliği olan iki erkek ve bir kadın hastada B12 vitamini seviyesi de yetersizdi. Ayrıca, vitamin D eksikliği olan dört kadın hasta da folik asit seviyesi de yetersizdi. D vitamini düzeyleri eksik ve yetersiz olan hastalara da önerilerde bulunularak güneşlenmeleri ve açık hava aktivitelerine katılmaları önerildi. B12 vitamini ve folat eksikliği olanlarda ilgili bölümlerle konsulte edilerek vitamin takviyeleri yapıldı.

Çalışmamızda planlanmamakla birlikte yürüttüğümüz başka bir çalışmamızda hastalarımızın 12'sinde heterozigot FVL polimorfizmi tespit edilmiştir. FVL polimorfizmi taşıyan bu hastalarımızın hepsinde vitamin D seviyeleri 10 ng/mL altındaydı.

Tartışma

Dolaşımdaki aktif D vitamini (kalsitriol), hücre zarı ve sitoplazma yoluyla çekirdeğe ulaştıktan sonra D vitamini reseptörüne (VDR) ve sonra retinoik asit reseptörüne

bağlanır. Böylece ilgili genleri etkileyerek fonksiyon görür (19). VDR çoğu dokuda, özellikle vasküler düz kas hücrelerinde, endotelde ve miyositlerde bulunur (20). Antitrombotik homeostazın korunmasında fizyolojik bir rolü olan VDR sisteminin aktivasyonu, trombojenisiteyi baskılayabilir (21). Nitekim, D vitamini eksikliği gösteren VDR nakavt edilen farelerde trombojenik aktivitenin arttığı tespit edilmiştir (22).

Tromboz kanser hastalarında sık görülen önemli bir komplikasyondur ve kanser hastalarının %15-20'sinde tromboz gelişme riski mevcuttur (15). Kanser hastalarında yüksek doz kalsitriol uygulanmasının trombotik olaylarda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Bu da D vitamini bir antitrombotik ajan olduğu görüşünü desteklemektedir (15).

D vitamini reseptörü ligandlarının, pıhtılaşma için önemli olan bir dizi proteinin ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. İlginçtir ki, bu etkiler sürekli olarak pıhtılaşmanın aktivasyonunu azaltmaya çalışır (15). Monositlerde, VDR ligandları ile müdahale, tümör nekroz faktörü ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein trombomodulin ve doku faktörü üzerindeki prokoagülan etkilerini tersine çevirir (15). Ayrıca, VDR ligandları, doku plazminojen aktivatörünün ekspresyonunu artırır ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ekspresyonunu azaltır (15).

25 (OH) D eksikliğinin tanımı konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, birçok uzman 20 ng/mL 'nin altında bir 25 (OH) D seviyesinin eksiklik olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir. (23). Çocukların ve yetişkinlerin sağlıklı olmaları için yıl boyunca 30 ng/mL üzerinde bir D vitamini seviyesini sürdürmeleri gereklidir (24).

D vitamini eksikliği, dünya çapında birçok insanı etkileyen büyük bir sorundur. Türkiye dahil Orta Doğu ülkelerinde sağlıklı bireylerde D vitamini eksikliğinin görülme sıklığı % 30-50 olarak bildirilmiştir (18). Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada 25-hidroksivitamin D düzeyleri erkeklerde $21.0 \pm 9.3 \text{ ng/mL}$, kadınlarda $18.2 \pm 11.2 \text{ ng/mL}$ olarak tespit edilmiştir (7). Çalışmamızdaysa 25-hidroksivitamin D seviyesi erkek hastalarda ortalama $12.7 \pm 5.0 \text{ ng/mL}$, kadın hastalardaysa ortalama 12.1 ± 7.3 idi. Bu da DVT'li hastalarda vitamin D düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir.

D vitamini eksikliği, güneş ışığına maruz kalmanın en aza indirilmesi, böbreklerin aktif D vitamini formunu üretememesi durumunda veya D vitamini bağırsak emiliminin bozulması durumunda ortaya çıkabilir (5). Ayrıca, magnezyum seviyelerindeki bir eksiklik, hedeflenen hücrelerde mevcut D vitamini reseptörlerinin sayısında düşüşe yol açabilir (25). D

Tablo 1. Vitamin D düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Vitamin D düzeyleri	Erkek hasta sayısı ve yüzdesi	Kadın hasta sayısı ve yüzdesi
4.3-10 ng/mL	11 (%35.48)	16 (%59.26)
11-19 ng/mL	15 (%43.39)	9 (%29.03)
20-31.5 ng/mL	5 (%16.13)	2 (%7.41)

vitamini takviyesinin magnezyum ile kombine edildiğinde serum 25 (OH) D düzeyinde önemli bir artış sağlandığı bildirilmiştir (26). Endüstriyel tarım ürünlerindeki artış nedeniyle, magnezyum eksikliği D vitamini eksikliğinin olası bir nedeni olabilir. Bu nedenle, hem magnezyum hem de D vitamini içeren somon gibi yağlı balıklarla beslenme, sağlığımız için önemlidir. Ancak, ülkemize Norveç'ten gelen kültür somonları yerine hamsinin tercih edilmesi sağlığımız için daha yararlı olacaktır.

Düşük D vitamini seviyeleri diyabetik hastalarda hastalık durumunu kötüleştirebilir ve tromboz gibi komplikasyona yol açabilir. Nitekim akut VTE sırasında hastaların çoğunda düşük D vitamini düzeyleri bildirilmiştir (27). Yeterli güneş ışığına maruz kalan kadınlarda, VTE riski% 30 daha düşük bulunmuştur (13). Ayrıca, VTE gelişme riskinin yaz mevsiminde kış mevsimine göre %50 daha az olduğu tespit edilmiştir (13). Tromboembolik komplikasyonlarda görülen mevsimsel değişikliklerde D vitamini düzeyindeki mevsime bağlı değişikliklerin muhtemel bir rolü olabileceği bildirilmiştir (13). Ancak, Folsom ve ark. (8) serum 25 (OH) D düzeyleri ile VTE insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir. Bu farklılıklarda genetik ve coğrafik yerleşimlerin etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

D vitamini muhtemelen antitrombotik etkilere de sahiptir, bu da D vitamini analoglarının ek antitrombotik ajanlar olarak kullanılabileceğini göstermektedir (16). Aktif bir D vitamini formu olarak kalsitriol'ün lösemi üzerine antikoagulan etkileri olduğu bildirilmiştir (23). Yüksek dozlarda kalsitriol ile VDR'yi hedeflemenin tromboembolik olayları azaltabileceği öne sürülmüştür (15). Prostat kanserli hastalarda da kalsitriol kullanımının, DVT görülme sıklığını azaltmıştır (15). Kalsitriolün, reaktif oksijen türlerini azaltarak, endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini artırarak ve endotel hücrelerini glikosilasyonun son ürünlerinden koruyarak endotel fonksiyonunu normalleştirildiği gösterilmiştir (19).

İran'da yapılan bir çalışmada idiyopatik DVT gelişen hastalarda kontrol grubuna göre 25(OH)D seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (23). Son zamanlarda, D vitamini düzeyinin, diğer hastalıklara sekonder alt ekstremitte DVT patogenezinde bile önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (28).

Medikal tedavi uygulanan bir çalışmada C, E ve D vitaminlerinin venöz trombotik risk üzerine koruyucu etkileri olmadığı gösterilmiştir (29). Ancak, sentetik vitaminler yerine doğal kaynaklardan (güneş ve gıdalar) faydalanmanın muhtemelen daha uygun olacağını düşünüyoruz. Nitekim daha fazla bitkisel besin ve balık içeren bir diyetin VTE insidansının düşük olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Bundan dolayı özellikle kadınlara yönelik açık hava aktivitelerinin artırılmasının ve Akdeniz diyetiyle beslenmenin önemli olduğunu düşünüyoruz. Özellikle yaşlanmayla ciltte vitamin D sentezi azalacağından yaşlıların açık hava aktivitelerinden daha çok yararlanmasının VTE riskini azaltması muhtemeldir.

Aktif D vitamini formunun, anjiyotensin-dönüştüren enzim inhibitörlerinin (ACEI) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kombine bir uygulamasının kronik böbrek hastalığı olan hastalarda VTE riskinde% 60'lık bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31).

D vitamininin antitrombotik özellikleri için önerilen başlıca mekanizmalar, trombomodülünün yukarı regülasyonunu ve TF'nin aşağı regülasyonunu içerir (27). Ayrıca, vitamin D anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyini de arttırmaktadır (27). Daha fazla ultraviyole B ışığına maruz kalmanın D vitamini durumunu iyileştirdiği, bunun da antikoagulan özelliklerini ve sitokin profilini olumlu etkilediği bildirilmiştir (13). D vitamini seviyelerinin PAI-1 seviyeleri ile ters ilişkili olduğu gösterildiğinden, D vitamininin fibrinolitik aktivite ve vasküler endotelin bütünlüğü ile de ilişkilidir (17). Dolayısıyla, D vitamininin hem tromboz hemde fibrinolitik üzerine olumlu etkilerini olması olasıdır.

Çalışmamızda DVT olan hem erkek hem kadın hastalarda 25 (OH) D düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. Bu da, D vitamini eksikliğinin venöz tromboz için bir risk faktörü olarak tanımlayan bazı çalışmalarla uyumludur. (7,18). D vitamini eksikliği güneşli ülkelerde bile yaygın olduğundan kardiyovasküler hastalıklarda rutin olarak ölçülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda FVL mutasyonu tespit edilen hastalarda D vitamini seviyesinin oldukça düşük olması, trombofilik risk faktörlerine D vitamini eksikliğinin eşlik etmesi halinde VTE riskinin daha da artmasının muhtemel olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak,

trombofilik risk faktörlerinin ve D vitamini eksikliğinin birlikteliğinin, DVT riskini daha da arttırması muhtemeldir. Çalışmamız ülkemizde D vitamini eksikliği ile DVT arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Ancak, çalışmamız kontrol grubunu da kapsayan geniş kapsamlı randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Genç A, Sevim DG, Özen AT, Yılmaz G. D vitamini çeşitli hastalıklardaki nadir kullanım alanları. Ankara Tıp Üniversitesi Fakültesi Mecmuası 2015; 68(2): 55-60.
2. ejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Hamishekar H, Mesgari-Abbasi M, Dousti S, Entezari-Maleki T. The Effect of Treatment of Vitamin D Deficiency on the Level of P-Selectin and hs-CRP in Patients With Thromboembolism: A Pilot Randomized Clinical Trial. J Clin Pharmacol 2017; 57(1): 40-47.
3. Ewelina A. Dziedzic, Sebastian Przychodzeń, Marek Dąbrowski. The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients. Arch Med Sci 2016; 12(6): 1199-1206.
4. Vanga SR, Good M, Howard, and Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. Am J Cardiol 2010; 106(6): 798-805.
5. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. J Am Osteopath Assoc 2018; 118(3): 181-189.
6. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol 2008; 52(24): 1949-1956.
7. Bozkaya G, Örmen M, Bilgili S, Aksit M. D vitamini için güneşten yeterince faydalanyor muyuz? Türk Klinik Biyokimya Derg 2017; 15(1): 24-29.
8. Folsom AR, Roetker NS, Rosamond WD, Heckbert SR, Basu S, Cushman M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. J Thromb Haemost. 2014; 12(9): 1455-1460.
9. Li Y and Zhou L. Vitamin D deficiency, obesity and diabetes. Cell Mol Biol 2015; 61(3): 35-38.
10. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(3): 332-336.
11. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, et al. Venous thromboembolism: Deep vein thrombosis with pulmonary embolism, Deep venous thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. Circ J 2009; 73(2): 305-309.
12. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2016; 42(8): 808-820.
13. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. J Thromb Haemost 2009; 7(4): 605-610.
14. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F and Cin Ş. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombosis patients with and without FV 1691 G-A. Thromb Res 2000; 97(4): 227-230.
15. Beer TM, Venner PM, Ryan CW, Petrylak DP, Chatta G, Dean Ruether J, et al. High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients. Br J Haematol 2006; 135(3): 392-394.
16. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18,791 participants. J Thromb Haemost 2013; 11(3): 423-431.
17. Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR. The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. Int J Clin Pract 2013; 67(1): 97.
18. Entezari-Maleki T, Hajhossein Talasaz A, Salarifar M, Hadjibabaie M, Javadi MR, Bozorgi A, et al. Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism; the First Study of Iranian Population. Iran J Pharm Res 2014; 13(1): 319-327.
19. Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2016; 9(2): 102-109.
20. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, et al. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. Hypertension 2008; 52(6): 1106-1112.
21. Targher G, Pichiri I, Lippi G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. Semin Thromb Hemost 2012; 38(1): 114-124.
22. Wu-Wong JR. Are vitamin D receptor activators useful for the treatment of venous thrombosis? Curr Opin Investig Drugs 2009; 10(9): 919-927.
23. Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad MH, Akbari M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower extremity deep vein thrombosis. Int J Gen Med. 2014; 7: 303-309.
24. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19(2): 73-78.
25. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor

- expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2): 282-289.
26. Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med* 2013; 11: 187.
27. Entezari-Maleki T, Hajhossein Talasaz A, Salarifar M, Hadjibabaie M, Javadi MR, Bozorgi A, et al. Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism; the First Study of Iranian Population. *Iran J Pharm Res* 2014; 13(1): 319-327.
28. Wu Wen-Xiu and He Dong-Rui. Low vitamin D levels are associated with the development of deep venous thromboembolic events in patients with ischemic stroke. *Thromb Hemost* 2018; 24(95): 69-75.
29. Vučković BA, van Rein N, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Lijfering WM. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(3): 606-612.
30. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR Jr, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation* 2007; 115(2): 188-195.
31. Moscarelli L, Zanazzi M, Bertoni E, Caroti L, Rosso G, Farsetti S, et al. Renin angiotensin system blockade and activated vitamin D as a means of preventing deep vein thrombosis in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2011; 75(5): 440-450.