

Derin Ven Trombozu Olan Hastalarda Vitamin B12 ve Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Vitamin B12 And Vitamin D Levels in Patients With Deep Vein Thrombosis

Serhat ÇALIŞKAN¹, Mehmet ATAY², Ferit BÖYÜK³, Fatih GÜNGÖREN⁴

¹ Bahçelievler Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

² Bahçelievler Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

³ Yedikule Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Otoimmün hastalıklar, maligniteler, geçirilmiş majör cerrahi girişimler, immobilité ve hiperhomosisteinemi metabolik hastalıklar DVT'ye yatkınlık oluşturur. Homosistein metabolizmasını etkileyen vitamin B12 ve vitamin D eksikliğinin DVT gelişimi ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda DVT gelişmiş hastalarda, vitamin B12 ve vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre kıyaslanarak incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Aralık 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında DVT saptanan 97 hasta ve DVT'si olmayan 91 birey alındı. Hasta ve kontrol grubunun serum vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri ile klinik ve diğer tetkik sonuçları hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Serum vitamin D (19.64±8.68 vs 23.63±7.99, p<0.001) ve vitamin B12 düzeyleri (252.94±101.17 vs 338.51±102.76, p<0.001) DVT'si olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Çok değişkenli analizde, vitamin B12 düzeyinin DVT için bağımsız prediktör olduğu saptandı. (OR=0.991, %95 CI; 0.987-0.995, p<0.001).

Sonuç: Vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri kanda kolaylıkla bakılabilen parametrelerdir. Çalışmamızda DVT olan hastalarda her iki vitamin düzeyi de düşük olarak bulundu. Özellikle DVT açısından risk faktörleri bulunan hastalarda, DVT gelişiminin olası basit bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, Vitamin D, Derin ven trombozu, Hiperhomosisteinemi

Abstract

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is an important cause of mortality and morbidity and may be associated with many different causes. Autoimmune diseases, malignancies, previous major surgical interventions, immobility, hyperhomocysteinemia and some metabolic diseases predispose to DVT. There are studies suggesting that vitamin B12 and vitamin D deficiency, which affect homocysteine metabolism, may be associated with the development of DVT. In our study, we aimed to compare vitamin B12 and vitamin D levels in patients with DVT compared to the control group.

Materials and Methods: Between December 2015 and December 2020, 97 patients with DVT and 91 individuals without DVT were included in our study. Serum vitamin B12 and vitamin D levels, clinical and other examination results of the patient and control groups were evaluated retrospectively from the hospital information system.

Results: There was no difference in demographic characteristics between the patient and control group included in the study. Serum vitamin D (19.64±8.68 vs 23.63±7.99, p<0.001) and vitamin B12 levels (252.94±101.17 vs 338.51±102.76, p<0.001) were found to be significantly lower in the group of DVT. In multivariate analysis, vitamin B12 level was found to be an independent predictor for DVT. (OR=0.991, 95% CI; 0.987-0.995, p<0.001).

Conclusions: Vitamin B12 and vitamin D levels can be easily measured in the blood. In our study, both vitamin levels were found to be low in patients with DVT. It can be used as a possible simple indicator of the development of DVT, especially in patients with risk factors for DVT.

Keywords: Vitamin B12, Homocysteine, Vitamin D, Venous thrombosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Serhat ÇALIŞKAN

Kocasınan Merkez, Karadeniz Cd. No:48,
34186 Bahçelievler/İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: drserhat07@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.01.2022

Kabul tarihi / Accepted: 18.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1063465

Giriş

Venöz tromboemboli (VTE), pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozunun (DVT) oluşturduğu klinik bir tablo olup kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde görülme insidansı 60 yaş üzerinde % 0.1 olup en sık alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanmaktadır (1). VTE, genetik faktörünün dışında otoimmün hastalıklar, maligniteler, geçirilmiş major cerrahi girişimler, immobilitate, hiperhomosisteinemi ve sigara kullanımı gibi faktörlerin etkin olduğu multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

Vitamin D, yağda eriyen vitamin olup bir kısmı besinlerle alınsa da vücudun ihtiyacının çoğunluğu deride sentezlenmektedir. Esas etkisini kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinden göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıklar, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıkların gelişiminde vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin etkisi olduğu saptanmıştır (3).

D vitamini miyokard ve endotel üzerindeki reseptörleri üzerinden kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Vasküler düz has hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ayrıca nitrik oksit üretimini arttırması ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi ile antiaterosklerotik etki göstermektedir (4). D vitamini endotelde, vasküler düz kas hücrelerinde ve miyositlerde bulunan VDR reseptörü ile trombojenik aktivite üzerinde etkili olmaktadır (5). Literatürde özellikle gebelik döneminde D vitamini takviyesinin DVT gelişimini azaltacağını söyleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca D vitamini düzeyinin azalması ile plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerinde artış olacağı bildirilmektedir (6).

Metiyonin döngüsünün ara ürünü olan homosistein bir esansiyel aminoasittir. Yapılan çalışmalar da koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme ve venöz tromboembolizm ile homosistein konsantrasyonları arasında bir ilişkinin varlığını gösterilmiştir (7). Artmış homosistein düzeyinin en sık kazanılmış sebepleri folik asit ve B12 vitamin eksikliğidir. Yüksek homosistein düzeylerinin sonucu meydana gelen homosistein oksidasyonu ile oluşan hidrojen peroksitin meydana getirdiği endotel sitotoksitesi, prostasiklin ve nitrik oksit inhibisyonu, faktör V ekspresyonundaki artış ve protein C inaktivasyonu vasküler hasarın ve venöz trombozun olası mekanizmalarıdır (8).

DVT tedavi edilmediği takdirde pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve post-trombotik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bu sebeple doğru tedavi kadar risk altındaki bireylerin saptanması ve korunması da önemlidir. Bu konuya katkı sağlamak için bizde çalışmamızda retrospektif olarak DVT'si olan hastalarda kan vitamin B12 ve vitamin D düzeylerini kontrol grubuna göre kıyaslayarak irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Aralık 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz kardiyo-
loji ve kalp damar cerrahisi polikliniklerine bacak ağrısı şik

kayeti ile başvuran, fizik muayene bulguları ve venöz doppler ultrasonografi incelemesi sonucu DVT saptanan 97 hasta ile tetkiklerinde DVT saptanmayan 91 birey çalışmaya alındı.

Çalışmamız Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (Tarih: 21.06.2021, Karar No: 2021-12-05). Hasta bilgileri ve laboratuvar tetkikleri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak incelendi. Tanı anında, otoimmün hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, trombofili tanılılar, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi alanlar, immobil hastalar, son 3 ay içinde cerrahi girişim yapılanlar, 3 ay içerisinde travma öyküsü olanlar, anamnezde daha önce DVT öyküsü olanlar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda her iki alt ekstremitede doppler ultrasonografi incelemesi renkli doppler ultrasonografi cihazı (Hitachi HI Vision Preirus) ile yapıldı. Trombüsün direkt görülmesi, doppler ile akım gözlenmemesi, ven çapının genişlemesi, cihazın probu ile kompresyona yanıt alınamaması ve augmentasyon cevabı olmaması DVT için tanı kriteri olarak kabul edildi.

Vitamin D seviyesini değerlendirmek için 25-hidroksi (OH) vitamin D 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 düzeyde olarak kabul edildi (9).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Testi ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Risk faktörleri Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Kesim değeri incelemesi ROC Curve Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma hastalarının demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamıza toplam 188 hasta dahil edildi. Hastaların 97'si DVT kolunda, 91'i ise kontrol grubunda yer aldı. Cinsiyete göre DVT kolundaki hastaların 49 (%50.5)'u erkek, kontrol grubundaki hastaların 42 (%46.2)'si erkek idi. DVT'na sahip hastaların yaş ortalaması 62.84±14.21 iken kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 59.91±12.21 idi. DVT ve kontrol grubu karşılaştırıldığında demografik veriler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Hematolojik parametreler açısından incelendiğinde DVT ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum yüksek dansiteli kolesterol (43.85±9.83; 69.26±63.34 p<0.001), D vitamini (19.64±8.68; 23.63±7.99 p<0.001) ve B12 vitamin seviyeleri (252.94±101.17; 338.51±102.76

$p < 0.001$) DVT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Diğer veriler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

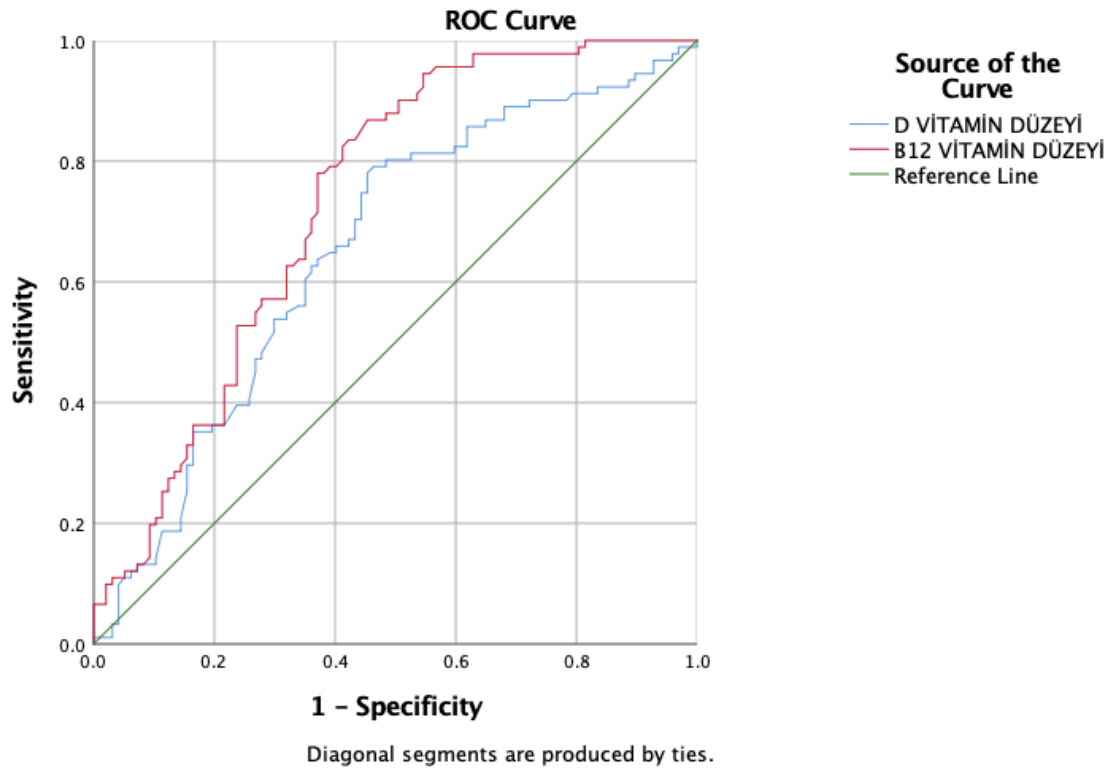
	DVT Grup (n=97)	Kontrol Grup (n=91)	P
Yaş, yıl	62.84±14.21	59.91±12.21	0.133
Cinsiyet, Kadın (%)	48 (49.5%)	49 (50.5.0%)	0.550
Erkek (%)	49 (50.5%)	42 (46.2%)	
Sigara (%)	20 (20.6%)	14 (15.4%)	0.351
Diyabet (%)	22 (22.7%)	26 (28.6%)	0.355
Hipertansiyon (%)	37 (38.1%)	38 (41.8%)	0.613
Hiperlipidemi (%)	18 (18.6%)	25 (27.5%)	0.146
Koroner Arter Hastalığı (%)	20 (20.6%)	20 (22%)	0.820

DVT: Derin ven trombozu

Hastaların 72'sinde (DVT grubunda 52 hasta, kontrol grubunda 20 hasta) vitamin D eksikliği, 85'inde (DVT grubunda 31 hasta, kontrol grubunda 54 hasta) vitamin D yetersizliği tespit edildi. 31 hastanın (DVT grubunda 14 hasta, kontrol grubunda 17 hasta) D vitamini düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Gruplara göre D vitamini sınıflamaları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,001$) (Tablo 3).

Tablo 4'de DVT'nu predikte eden faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli analiz görülmektedir. Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda B12 vitamini (OR=0.991; %95 CI, 0.987-0.995; $p < 0.001$) ve yüksek dansiteli kolesterol (OR=0.930; %95 CI, 0.896-0.966; $p < 0.001$) DVT için anlamlı prediktör faktör olarak saptandı.

B12 vitamini değerinin 276,5 ve altında olduğu değerler %70.3 sensitivite, %63.9 spesifite ile DVT ile ilişkili tespit edildi (AUC=0.731 %95 CI 0.659-0.803, $p < 0.001$). D vitamini dağılım aralığının DVT'nu predikte ettiği kesim değeri %63.7 sensitivite, %62.9 spesifite ile 21.8 olarak saptandı (AUC=0.654 %95 CI 0.576- 0.733, $p < 0.001$) (Şekil 1).



Şekil 1: Vitamin B12 ve Vitamin D düzeylerinin derin ven trombozu gelişimini öngördürmedeki ROC curve analizi

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar verileri

	DVT grup (n=97)	Kontrol grup (n=91)	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
T.Kolesterol (mg/dl)	214.18±35.75	211.24±42.51	0.608
LDL(mg/dl)	132.74±29.96	127.91±42.84	0.457
HDL (mg/dl)	43.85±9.83	69.26±63.34	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	159.49±82.95	145.05±76.43	0.217
Beyaz Küre (103/μL)	7.75±2.72	7.63±1.82	0.725
Platelet (103/μL)	234.98±76.19	245.6±65.81	0.309
Hemoglobin (gr/l)	13±1.77	13.16±1.42	0.511
Kreatin (mg/dl)	0.82±0.22	0.79±0.19	0.302
Magnezyum (mg/dl)	1.98±0.19	2.01±0.17	0.275
Kalsiyum (mg/dl)	9.46±0.37	9.50±0.41	0.792
Potasyum (mmol/l)	4.41±0.43	4.32±0.31	0.074
B12 vitamin seviyesi (ng/l)	252.94±101.17	338.51±102.76	<0.001
25(OH)D seviyesi (ng/ml)	19.64±8.68	23.63±7.99	< 0.001

T.Kolesterol:Total Kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D, DVT: Derin ven trombozu

Tablo 3. Vitamin D düzeylerinin gruplar arası dağılımı

	DVT Grup (n=97)	Kontrol Grup (n=91)	p
25(OH)D < 20 ng/ml	52 (53.6%)	20 (22%)	0,001
25(OH)D = 20-30 ng/ml	31 (32%)	54 (59.3%)	
25(OH)D > 30 ng/ml	14 (14.4%)	17 (18.7%)	

25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D, DVT: Derin Ven Trombozu

Tablo 4. Derin ven trombozu çok değişkenli logistik regresyon analizi sonuçları

	p	OR (95% C.I.)
Yüksek Dansiteli Kolesterol	<0.001	0.930 (0.896-0.966)
Vitamin B12 Düzeyi	<0.001	0.991 (0.987-0.995)
Vitamin D Düzeyi	0.284	0.978 (0.940-1.018)

Tartışma

Çalışmamızın ana bulgusu, DVT gelişen hastalarda kontrol grubuna göre vitamin B12 ve vitamin D düzeyinin daha düşük olduğudur. Ek olarak çok değişkenli analizlerde vitamin B12 düzeyinin düşük olması DVT gelişiminin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulduk.

DVT olguları çoğu zaman sessiz seyrettiği için hayatı tehdit edici boyuta gelene kadar farkına varılmayabilir. İnme ve miyokard enfarktüsünden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (10). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve hastaların hastaneye ulaşımının kolaylaşması sonucunda bu hastalara tanı gecikmemektedir. İmmobilite, malignansi, oral kontra

septif kullanımı, son 3 ay içerisinde geçirilen travma ve cerrahi öyküsü, gebelik, antifosfolipid sendromu gibi edinsel risk faktörlerinin yanında yapılan bazı çalışmalarda B6, B12 ve D vitaminini eksikliklerinin de DVT gelişiminde rol alabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda 25 (OH) D ve B12 vitamin düzeyleri ile DVT gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aralarındaki ilişki ters yönlüdür. 25 (OH) D ve B12 vitamin düzeyleri azaldıkça DVT gelişim riski artmaktadır. Bu da D vitamini ve B12 vitamini eksikliğinin venöz tromboz için risk faktörü olarak tanımlayan literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Güneş ışığına maruziyetinin azalması ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle D vitamini eksikliği tüm dünyada küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde de D vitamini eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (11). Türk popülasyonunda 8161 kişinin dahil edildiği bir çalışmada D vitamini düzeyleri hastaların sadece %11.3'ünde normal (30-80 ng/mL) saptanmıştır (12). Esas etkisini kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde gösterse de, son yıllarda yapılan birçok çalışmada endotel, immün sistem, kanser hücreleri ve birçok organda vitamin D reseptörünün saptanması iskelet sistemi dışında birçok hayati fonksiyonla ilişkilendirilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği, kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (3).

İnflamasyon yanıtında artış, endotel disfonksiyonu, platelet ve koagülasyon kaskadındaki artış VTE patogenezinde rol oynamaktadır. İmmün sistem üzerinde vitamin D reseptörünün saptanmasından sonra vitamin D'nin immün sistem üzerindeki fizyolojik etkilerini açıklamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin D immün sistemde rol oynayan hücreler üzerinde etki ederek IL-2, IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein üretimini azaltırken, IL-10, IL-4 ve IL-5 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Artmış inflamasyondan etkilenen kemik iliğinden aktive olmuş megakaryositler dolaşım sistemine salınmaktadır. Ayrıca D vitamini eksikliğinde trombomodulin ve plazminojen aktivatör inhibitör Tip-I seviyelerinde meydana gelen değişiklikler ile tromboziste artış izlenmiştir (13). Vitamin D düzeylerinin azalması yukarıda saymış olduğumuz olası patolojik süreçler ile DVT'na neden olabilir. Çalışmamızda DVT'ü olan grupta vitamin D düzeyinin düşük saptanmış olmamız bunu desteklemektedir.

Khademvatani ve arkadaşlarının 167 kişilik çalışmalarında düşük serum 25(OH)D seviyeleri ile idiyopatik DVT arasında ilişki olduğunu göstermiştir (14). Yine başka bir çalışmada Moscarelli ve arkadaşları renal transplant yapılan hastalarda D vitamini seviyeleri ile VTE gelişim riski arasındaki ilişkiyi araştırmış ve DVT gelişen grupta kontrol grubuna göre D vitamini seviyelerini anlamlı olarak düşük saptamışlardır (15). Ekvatordan kutuplara doğru gidildikçe kardiyovasküler hastalık oranlarında saptanan artış bazı araştırmacılar tarafından güneş ışınlarından daha az faydalanılması sonucu meydana gelen D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan büyük çaplı başka bir çalışmada Kopenhag'da yaşayan 18 791 hasta 30 yıl boyunca takip edilmiş ve 950 hastada VTE tanısı saptanmıştır. VTE gelişen grupta serum 25(OH)D seviyeleri daha düşük saptanmış, bu durum yaz ve kış aylarında ki mevsimler değişimleri sonucu azalan serum 25(OH)D seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (16). Diğer taraftan bu çalışmaların aksine 6021 hastanın 10 yıl boyunca takip edildiği başka bir çalışmada serum 25(OH)D seviyeleri yüksek olan hastalar ile düşük olan hastalar arasında VTE gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (17).

D vitamini eksikliği, endotelial adezyon molekülleri ekspresyonu ve damar düz kas proliferasyonu ile makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünde meydana gelen artış sonucu

endotel fonksiyonlarında bozulma meydana getirerek aterosklerozu hızlandırır ve vasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturmaktadır. 25(OH) D düzeyleri 15 ng/mL'den düşük olanlar ile 30 ng/mL'den yüksek olanlar hastaların karşılaştırıldığı 18 225 hastadan oluşan bir çalışmada 25(OH) D düzeyleri düşük olan grupta miyokard infarktüsü riskinin arttığı saptanmıştır (18).

Suda çözünebilir bir vitamin olan B12 insan vücudunda üretilmediğinden diyetle alınması gerekmektedir. Vitamin B12 eksikliğinin en sık sebepleri diyetle yetersiz alım ve gastrointestinal sistemde emilim yetersizliğidir. Vitamin B12, homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol alan metiyonin sentaz enzimi için kofaktör olarak rol almaktadır. Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ara bir aminoasittir. B12 vitamini ile homosistein düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (19, 20). B6 ve B12 vitaminleri homosisteinin atılımı, dönüşümü gibi tüm yollarda etkindir (20). Yüksek homosistein düzeyi, birçok mekanizma ile endotelial hücreler üzerinde hasara neden olarak aterojenik özellik kazanmaktadır. İlk olarak 1969 yılında Mc Cully tarafından homosistein ile ateroskleroz arasındaki ilişki tanımlandıktan sonra yapılan birçok çalışma sonucunda yüksek homosistein seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (21). Literatürde kardiyovasküler risk azaltılması için homosistein düzeyinin düşürülmesinin faydası olabileceği belirtilmektedir, bu konuda tartışmalar mevcuttur. Vitamin B12 ile homosistein değerlerini düşürerek vasküler endotel fonksiyonlarında düzelme görülmüştür (20). Ancak yine de bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir.

Homosisteinin ootoksidasyonu sonucu oluşan superoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen deriveleri doğrudan endotel hasarına yol açmakta ve endotelial nitrik oksit sentezini azalmaktadır (22). Ayrıca homosistein, koagülasyon faktörlerinden faktör V, faktör X ve faktör XII aktivasyonunu hızlandırır, heparan sülfat salınımını ve protein C aktivasyonunu baskılayarak protrombotik bir ortam yaratır (23). Homosistein yüksekliğinin hem arteriyel hem de venöz tromboz riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda homosistein düzeyleri ile tromboz oluşumu ile klinik veren miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme ve pulmoner emboli gibi birçok hastalıkla arasında ilişki olduğu saptanmıştır (24, 25, 26). Ayrıca 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde yüksek homosistein ve DVT arasında bir ilişki bulunmuştur (27). Çalışmamızda vitamin B12 düzeyinin DVT gelişen hastalarda düşük olması literatür ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda düşük vitamin B12 düzeyinin DVT gelişiminde bağımsız bir prediktör olduğunu saptadık. Azalmış vitamin B12 düzeyi homosistein metabolizması üzerinden DVT'ye neden olmuş olabilir. Çalışmamızda ayrıca homosistein düzeylerine bakılmış olsaydı bu mekanizma ile ilgili daha net bir açıklama yapmamızı sağlayabilirdi.

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızın ana kısıtlılığı çalışma grubunun küçük olması ve çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmada homosistein düzeylerinin ölçülmemiş olması çalışmamızın diğer

kısıtlılığıdır. Bu konuda, hasta sayısının daha fazla olduğu ve uzun dönem takiplerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, vitamin B12 ve vitamin D düzeyi biyokimyasal analizler ile kolaylıkla elde edilebilen parametrelerdir. Bu çalışmada, DVT'si olan hastalarda kontrol grubuna göre serum vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. DVT gibi ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilen bir hastalık öncesi riskli grupta bu vitamin düzeylerinin bakılması ve eksikliği olan hastalara replasman yapılması uygun bir tedavi modalitesi olabilir.

Etik onam: Çalışmamız Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (Tarih: 21.06.2021, Karar No: 2021-12-05).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.Ç.

Literatür Tarama: F.B.

Tasarım: S.Ç., M.A.

Veri toplama: S.Ç., M.A.

Analiz ve yorum: F.G.

Makale yazımı: S.Ç., M.A.

Eleştirel incelenmesi: S.Ç., M.A., F.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

- Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005;182:476-81.
- Heit JA. Venouse thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005;3:1611-17.
- Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
- Tare M, Emmett SJ, Coleman AH, Skordilis C, Eyles DW, Morley R, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J. Physiol. (Lond.)* 2011, 589, 4777-86.
- Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F, Cin Ş. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombosis patients with and without FV 1691 GA. *Thromb Res* 2000; 97(4): 227-30.
- Korkmaz UTK, Ersoy S, Yüksel A, Çelik H, Uçaroğlu ER, Velioglu Y, et al. Association between vitamin D levels and lower-extremity deep vein thrombosis: a case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2021; 139(3):279-84.
- den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):139-44.
- Aronow WS, Ahn C. Association between plazma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80:1216-18.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: 119-27
- Mahan CE, Holdsworth MT, Welch SM, Borrego M, Spyropoulos AC. Deep-vein thrombosis: A United States cost model for a preventable and costly adverse event. *Thromb Haemost* 2011;106(09):405-15.
- Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of endocrinological investigation.* 2000;23(3):173-7.
- Bozkaya G, Örmən M, Bilgili S, Aksit M. D vitamini için güneşten yeterince faydalaniyor muyuz? *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2017; 15(1): 24-9.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luederer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
- 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 Jun 19;7:303-9.
- Moscarelli L 1, 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 127 thrombosis in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2011 May;75(5):440-50.
- 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):423-31.
- Brodin E, Lerstad G, Grimnes G, Brækkan SK, Vik A, Brox J, Set al. Serum levels of vitamin D are not associated with future risk of venous thromboembolism. The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):885-90.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270(22):2693-8.
- Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Guleş O, Eryılmaz U, Hekim T, et al. Nebivolol to attenuate the effects of hyper-homocysteinaemia in rats. *Atherosclerosis* 2015;240(1):33-9.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(14):6369-73.
- Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901.
- Aksoy M, Öç M, Aksoy Nur Ş. Bir Türk kohortunda plazma homocistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2000;28:475-80.
- Mcllroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002;33(10):2351-6.
- Karalezli A, Parlak ES, Kanbay A, Senturk A, Hasanoglu, HC. Homocysteine and Serum-Lipid Levels in Pulmonary Embolism.

Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2011;17(6):186-89.

27. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. Arch Intern Med 1998;158(19):2101-6.