

# Derin Ven Trombozundan Korunmada Akdeniz Diyetinin Rolü

## *The Role of the Mediterranean Diet in the Prevention of Deep Vein Thrombosis*

Meral Ekim<sup>1</sup>, Hasan Ekim<sup>2</sup>, Mustafa Tuncer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Yozgat.

<sup>2</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Yozgat.

<sup>3</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Van.

### Özet

Hematolojik parametreleri etkileyerek yapılan antikoagülasyonun kanama gibi ciddi komplikasyonları olduğundan özellikle venöz tromboembolizm (VTE) gelişmesi riskini azaltmak amacıyla profilaktik antikoagülan ilaçlar yerine diyetlerden faydalanmak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan henüz kesin bir sonuç alınamamasına rağmen, amacımız derin ven trombozu (DVT) profilaksisi ve tedavisinde Akdeniz diyetinin faydalarını gözden geçirmektir. Geleneksel Akdeniz diyeti, sebze, meyve, fındık, baklagiller ve işlenmemiş tahıllar gibi bitkisel gıdaların ve balık gibi deniz ürünlerinin tüketimi ile karakterizedir. Bu diyet et ve et ürünlerinin tüketimi düşüktür. Yoğurt ve uzun süre korunabilen peynirler hariç süt ürünleri tüketimi de düşüktür. Akdeniz diyetinde bulunan meyveler, sebzeler ve meyve suları önemli miktarda flavonoid içerir. Ayrıca, içeriğindeki temel polifenolik bileşikler nedeniyle Akdeniz diyetinin temel unsurlarından biri olan zeytinyağı antioksidan özelliklere de sahiptir. Tayland toplumunda sebze tüketiminin çok az olmasının VTE sıklığının artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Aksine bol miktarda bitkisel gıda, balık ve az miktarda kırmızı et içeren Akdeniz diyeti VTE riskini azaltmaktadır. Sonuç olarak, sağlığımız için yararlı olan Akdeniz diyetinin aynı zamanda DVT riskini de azaltacağını düşünüyoruz. Ancak, DVT'li hastaların tedavisinde tıbbi tedavi gereklidir. Başta Akdeniz diyeti dahil olmak üzere beslenme yaklaşımları takviye olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyet; Akdeniz; Venöz Tromboz.

### Abstract

Since anticoagulation performed by affecting hematological parameters has serious complications such as bleeding, studies are also conducted to benefit from diets instead of prophylactic anticoagulants in order to reduce the risk of developing venous thromboembolism (VTE). Our aim is to review the benefits of the Mediterranean diet in the prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis (DVT), although the current studies have yet to be conclusive. The Mediterranean diet is characterized by the consumption of plant-based foods such as vegetables, fruits, nuts, legumes and unprocessed cereals, and seafood such as fish. The consumption of meat and meat products is low in this diet. The consumption of dairy products is also low. Fruits, vegetables and juices in the Mediterranean diet contain a significant amount of flavonoids. In addition, olive oil, which is one of the basic elements of the Mediterranean diet, has antioxidant properties due to its essential polyphenolic compounds. It has been reported that the low consumption of vegetables contributes to the increase of VTE incidence in Thai society. On the contrary, a diet with plenty of herbal food, fish and a small amount of red meat (Mediterranean diet) has been reported to reduce the risk of VTE. We think that the Mediterranean diet, which is beneficial for our health, may also decrease the risk of DVT. However, medical therapy is required for the treatment of patients with DVT. Nutritional approaches, including the Mediterranean diet, should be considered as supplement.

**Key Words:** Diet; Mediterranean; Venous Thrombosis.

### Giriş

Alt ekstremitelerde derin venlerinde tromboz gelişmesi sonucu oluşan derin ven trombozu (DVT), dünya çapında ciddi bir sağlık sorunudur. DVT ve pulmoner embolizm (PE) aynı hastalığın değişik varyantları olarak kabul edilmekte olup, her ikisi birden venöz tromboembolizm (VTE) olarak isimlendirilmektedir. DVT öldürücü olabilen ama tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. DVT'nin tedavisinde uzun zamandır standart Heparin, Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinler ve

Coumadin gibi oral antikoagülanlar başarıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda farmakomekanik tromboliz ve yeni nesil oral antikoagülanlar da (Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban, Dabigatran) uygulamaya girmiştir. DVT geçiren hastalarda posttrombotik sendromdan korunmak içinde elastik bandaj uygulanması da yararlıdır. Hematolojik parametreleri etkileyerek yapılan antikoagülasyonun kanama gibi ciddi komplikasyonları olduğundan özellikle VTE gelişmesi riskini azaltmak amacıyla profilaktik

antikoagulan ilaçlar yerine diyetlerden faydalanmak amacıyla da çalışmalar yapılmaktadır (1). Nitekim vitamin D eksikliğinin DVT gelişmesinde bir risk faktörü olduğu da göz önüne alınırsa sağlığımız için güneşten açık hava aktivitelerinden yararlanmak, magnezyum eksikliğinden kaçınmak için endüstriyel tarım ürünleri yerine doğal ürünleri tercih etmek önemlidir (2). Ayrıca, kullanılan ilaçların da yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Beslenme ile VTE arasındaki ilişkinin araştırılmasının önemli olduğunu düşündüğümüzden bu derlememizde DVT profilaksisi ve tedavisinde Akdeniz diyetinin rolü incelenmiştir. Prospektif çalışmalarda lipit düzeyleri ile VTE riski arasındaki ilişkiler her ne kadar çelişkiyse de, daha yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinin ve daha düşük trigliserid seviyelerinin VTE riskini azaltabileceği önerilmektedir (3). Doymuş yağ asitlerine kıyasla, Akdeniz diyetinde olduğu gibi zeytinyağı ağırlıklı bir diyet düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyini azaltır ve karbonhidratlarla karşılaştırıldığında, HDL kolesterol düzeylerini korur hatta arttırabilir (4). Yüksek miktarda zeytin ürünleri özellikle de zeytinyağı içeren Akdeniz diyetinin, kan basıncı, kolesterol seviyesi ve trombogenez de dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem sağlığı üzerine olumlu etkileri vardır (5). Nitekim sızma zeytinyağı ile desteklenen enerji kısıtlamasız Akdeniz diyetinin, yüksek riskli kişiler arasında majör kardiyovasküler olayların riskinde önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (6). Şüphesiz Akdeniz diyetinin yanında tüm kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi uygun egzersiz uygulamalarına, beslenmenin dengeli olmasına ve obeziteden korunmaya da dikkat edilmelidir. Bilindiği gibi, faktör V Leiden (FVL) ve protrombin gen (PT G20210A) mutasyonları ile venöz tromboz riski arasında pozitif ilişki vardır (7). Ayrıca, obezite ve fazla sigara içmenin FVL ve PT G20210A olan bireylerde bu genotipleri olmayan bireylere göre VTE gelişmesine katkısının daha güçlü olduğu bulunmuştur (7). Sigaranın bırakılması ve Akdeniz diyetine geçiş gibi yaşam tarzı değişiklikleri özellikle bu mutasyonları olan bireylerde koroner arter hastalığı riskini azaltması gibi DVT riskini de azaltması muhtemeldir. Akdeniz diyeti ve zeytinyağının önemi Zeytinyağı ağırlıklı bir beslenme tarzı olan geleneksel Akdeniz diyeti, sebze, meyve, fındık, baklagiller ve işlenmemiş tahıllar gibi bitkisel gıdaların ve balık gibi deniz ürünlerinin tüketimi ile karakterizedir. Özellikle kırmızı ve işlenmiş etlerden kaçınıldığı bu diyetle et ve et ürünlerinin tüketimi azdır.

Yoğurt ve uzun süre korunabilen peynirler hariç süt ürünleri tüketimi de düşüktür (8). Zeytinyağı ise bu diyetin en başta gelen ögesidir. Daha fazla meyve, sebze ve balık, daha az kırmızı ve işlenmiş et içeren bir diyetin daha düşük VTE insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Ayrıca, balık ve balık yağı takviyelerinin venöz tromboz riskine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (9). Tüm bunlar Akdeniz diyetinin DVT'den korunmada önemli olduğunu göstermektedir. Akdeniz diyetinde bulunan meyveler, sebzeler ve meyve suları önemli miktarda flavonoid içerir. Ayrıca, içeriğindeki temel polifenolik bileşikleri nedeniyle Akdeniz diyetinin temel unsurlarından olan zeytinyağı antioksidan özelliklere de sahiptir (10). İçeriğindeki triaçilgliseroller ve az miktarda serbest yağ asitleri, pigmentler, gliserol, steroller, tokoferollar, fenollar ve reçineli bileşenlerden dolayı zeytinyağı yararlı bir gıdadır (11). Zeytinyağının kapsamında yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K), kalsiyum, magnezyum fosfor, potasyum, demir, kükürt ve bakır da bulunur (12). Ayrıca, zeytinyağının kapsamında bulunan linoleik asit (omega 6 yağ asidi) yüzdesi nedeniyle anne sütünü andırdığı bu yüzden bebekler ve gelişim dönemindeki çocuklar için de son derece yararlı bir gıda olduğu kabul edilmektedir (12). Bitkisel ürünlerin hakim olduğu Akdeniz diyetinin sağlığımız üzerindeki birçok yararlı etkisine bağırsak mikrobiyotasında meydana getirdiği olumlu değişimlerin katkısının olabileceği öne sürülmüştür (13). Akdeniz diyetinde bolca bulunan polifenollerin bağırsakta Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinde artışa yol açarak antipatojenik ve antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (13). Bitkisel yağların çoğu tohumlardan çözücülerle ekstrakte edilir ise de zeytinyağı kimyasal kullanılmadan fiziksel basınç yoluyla tüm meyveden elde edilir. Bu prosedürle, çeşitli rafinasyon aşamaları sırasında elde edilen meyvenin tüm bileşenleri, zeytinyağına aktarılır. Bu nedenle, yüksek oleik asit içeriğine ek olarak, zeytinyağında faydalı etkileri olabilecek çeşitli başka bileşenler de bulunur. Tohum yağlarındaysa bu önemli besin öğelerinin çoğu yoktur. Bu da zeytinyağının hakim olduğu Akdeniz diyetinin önemli bir avantajıdır (10). COVID-19 geçiren hastaların uzun süre yatmaları nedeniyle yaklaşık olarak beşte birinde koagülasyon yolunun olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (14). Akdeniz diyetinin başlıca meyveleri olan turuncgillerde bulunan fitokimyasallardan özellikle naringin ve hesperetin, ACE2 reseptörünü hedefleyen en potansiyel bileşiklerden olup, koronavirüs enfeksiyonuna karşı olumlu etkisi olabileceği

bildirilmiştir (15). Bu nedenle DVT ve myokardit gibi ciddi komplikasyonlara hatta ölüme yol açabilen koronavirus enfeksiyonundan korunmada Akdeniz diyetinin olumlu katkısının olması muhtemeldir. Zeytinde bulunan bir glikozit olan oleuropeinin hücrelere glikoz alımını hızlandırarak kan şekeri düzeyinin düşmesinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (11). Elenolik asit ve dihidroksifeniletanolün heterosidik bir esteri olan oleuropein anti-inflamatuar özellikleri de olan güçlü bir antioksidandır (16). Oleuropeinin endotel hücre öncüllerini restore ederek anjiyotensin-II enziminin neden olduğu endotel disfonksiyonu önlediği bildirilmiştir (17). Fenolik bir bileşik olan oleuropein zeytinin çekirdeği dahil bütün kısımlarında da bulunur ise de en çok yapraklarında bulunmaktadır. İşleme tabi tutulmuş sofralık zeytin ve zeytinyağında oleuropeinin parçalanma ürünü hidroksitirozol daha fazla bulunduğu acılık derecesi de azalmaktadır (18). Akdeniz diyeti, fenolik bileşenlerinin koruyucu rolü nedeniyle koroner kalp hastalığı insidansını kısmen azaltır (19). Bu etki muhtemelen bu diyetin ihtiva ettiği taze meyve, sebze, kuru yemişler, tahıl gibi bol miktarda lif ihtiva eden diyet faktörlerine, antioksidanlara, minerallere, bitkisel proteinlere, vitaminlere ve eşlik eden kırmızı et tüketiminin az olmasına bağlıdır (19). Zeytinyağı, hayvan deneylerinde ateroskleroza geriletmiş olup, insan koroner düz kas hücrelerinde azalmış bir DNA senteziyle ilişkili olarak koroner ateroskleroz gelişimini yavaşlatabilir. Bu da zeytinyağlı yiyeceklerin koroner hastalık riskini azaltabileceğini akla getirmektedir (4). Sızma zeytinyağının iddia edilen yararlı etkileri doymamış tekli yağ asitleri (oleik asit gibi) ve fenolik bileşikleriyle (hidroksitirozol ve oleuropein gibi) ilişkilidir (19). Saf zeytinyağının bu hidrofenol bileşenleri superoksit radikallerinin güçlü temizleyicileridir ve LDL oksidasyonunu inhibe ederler. Sızma zeytinyağındaki fenolik bileşiklerin antitrombotik ve antiinflamatuar etkileri de bulunmaktadır (19). Ayrıca, zeytin yaprağında bulunan polifenollerin muhtemelen araşidonik asit metabolizması esnasında oluşan ve trombositlerin agregasyonuna neden olan hidrojen peroksiti temizleyerek, trombosit agregasyonunu da inhibe edebileceği bildirilmiştir (20). Günümüzde Akdeniz diyetinin temel unsurları olan zeytin, üzüm ve incir gibi bitkisel ürünler insanoğlunun yerleşik yaşama geçmesinden beri temel besin unsurlarından olmuştur. Zeytin bitkisinin meyvesi gibi yaprakları da antioksidanlar, polifenoller, flavonlar ve flavonoidler içerdiğinden dolayı

fonksiyonel bir gıda olma potansiyeline sahiptir (16). Özellikle sızma zeytinyağı, özel aromasını ve tadını veren çeşitli küçük bileşenler içerir. Zeytin meyvesi ve yaprağında bulunan bu bileşenler önemli farmakolojik aktivitelere sahiptir (5). Bu bileşenlerin birçoğu, meyvenin yetiştiği toprağın özellikleri ve yağın üretilme ve depolanma şekli gibi çeşitli anahtar faktörlere bağlı olarak antioksidatif özelliklere sahiptir (10). Ülkemiz topraklarında yetiştirilen zeytin ve üzüm gibi meyvelerin daha fazla antioksidatif ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğundan, ülkemizin ürünlerini ihtiva eden Akdeniz diyetinin daha da yararlı olacağını düşünüyoruz. Akdeniz diyetinin katkılarından yoğurt ve zeytinyağı melatonin içeriği bakımından da zengindir. Ayrıca, başta üzüm ve ceviz olmak üzere Akdeniz diyetinde önemli bir yeri olan kuruyemişler de melatonin içermektedir. Çok güçlü bir antioksidan olan melatonin üzümün çekirdeğinde, zarında ve etli kısmında bulunmaktadır (21). Ayrıca, Üzüm meyvesinde bulunan glutatyon da önemli bir antioksidandır (22). Kanın prokoagülan potansiyelinin azaltılması ve fibrinolitik kapasitesinin artırılması yoluyla üzümün antitrombotik bir özelliğe sahip olduğu görülmüştür (23). Yaklaşık üç haftalık üzümden zengin bir diyetle beslenenlerde antitrombotik değişiklikler gözlenmiştir (23). Hidroksil radikali, superoksit anyonu ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerine karşı çok kuvvetli serbest radikal yakalayıcı özelliği olan melatonin hücreleri oksidatif hasara karşı korur (21). Melatoninin endotel hasarına, damar büzülmesine ve platelet agregasyonuna karşı koruma sağlaması ve inflammatuar süreçlerin azalmasına katkısı sebebiyle iskemi-reperfüzyon aritmilerine bağlı hasara karşı iyileştirici bir etki oluşturduğu bildirilmiştir (21). Melatonin aynen soğuk gibi yağ hücrelerini diğer termojenik uyaranlara duyarlı hale getirdiğinden, gıda alımı ve fizik aktivite düzeylerine etkisi olmadan da vücut ağırlığını kontrol etmeye katkıda bulunur (21). Dolayısıyla VTE için bir risk faktörü olan obezite riskine karşı olumlu katkısı da olasıdır. Bundan dolayı melatonin içeriği fazla olan Akdeniz diyetinin venöz tromboz profilaksisinde yararlı olması muhtemeldir. Artmış fibrinojen seviyeleriyle ilişkili olan tütün ürünleri arteriyel tromboz için belirlenmiş bir risk faktörüdür (7). Ancak tütünün VTE ile ilişkisi hakkındaki veriler tutarsızdır. Bununla birlikte, özellikle orta yaşlı erkeklerde ve bayanlarda tütünün VTE için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (24). Sigara içenler arasında artmış VTE riski, artan homosistein seviyesine bağlı olabilir.

Önerilen bir diğer mekanizma sigara içenler arasında fibrinolizin inhibe olması veya kusurlu olmasıdır. Nitekim sigara içmenin daha yüksek fibrinojen düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Dolayısıyla sigaranın terkedilmesi ve Akdeniz diyetine geçmek gibi yaşam tarzı değişiklikleri VTE riskini azaltabilir. Obezite ve VTE'nin ilişkisinin arkasındaki kesin mekanizma da net değildir, ancak ağırlık/kalça oranı yüksek olan kadınların fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca, obezlerde artmış faktör VIII ve faktör IX seviyeleri nedeniyle venöz tromboz riskinin arttığı bildirilmiştir (27). Oleuropeinin, hayvan modelinde vücut ağırlığı artışını ve batin yağ dokusunu azalttığı bildirilmiştir (28). Dolayısıyla zeytinin içerdiği oleuropein sayesinde kilo almayı azaltarak VTE riskini azaltabileceği akla gelebilir. Mevcut kanıtlar, oleuropeinin diyabetik komplikasyonların iyileştirilmesinde, obezitenin, hipertansiyonun, dislipideminin ve metabolik sendromun diğer komplikasyonlarının azaltılmasındaki rolünü göstermektedir. Bununla birlikte, bu kanıtların çoğu çeşitli deney hayvanlarında yapılan çalışmalardan sağlanmıştır. Bu kanıtların klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir (28). Hipertansiyon, özellikle yetersiz fiziksel aktivite, fazla yağlı diyet ile modern yaşam tarzı tarafından indüklenen en yaygın ve önemli hastalık faktörlerinden biridir (29). Bol miktarda oleuropein bulunan kaynatılmış zeytin yapraklarının izole sıçan aort preparatları üzerinde vazodilatör etkisi olduğu gösterilmiştir. Oleuropeinin ayrıca nitrik oksit üretimini arttırdığı gösterilmiştir (29). Oleuropeinin ek olarak doğrudan kalsiyum antagonistik aktivitesi de vardır (29). Asya toplumunda beslenme ve bazı yaşam tarzı alışkanlıklarının VTE riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (30). Sebze tüketiminin çok az olmasının Tayland toplumunda VTE insidansının artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (30). Aksine bol miktarda bitkisel gıda, balık ve az miktarda kırmızı et içeren bir diyetin VTE riskini azalttığı bildirilmiştir (30). Ayrıca, Amerika'da yapılan bir çalışmada çok sebze ve balık tüketenlerde VTE gelişmesinde %30-45 azalma tespit edilmiştir (31). Bu faydalı etki, muhtemelen sebzelelerdeki yüksek folat ve B vitaminleri içeriğinin homosistein düzeylerini düşürmesi ve endotel fonksiyonunu iyileştirmesi nedeniyle tromboza yol açan faktörleri engellemesi sonucu olabilir (30). Ex vivo çalışmalarda, B6 vitamininin oral yoldan verilmesinin, muhtemelen Adenozin Difosfat (ADP) için trombosit reseptörlerine

müdahale ederek trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve kanama süresini uzattığı gösterilmiştir (32). Folik asit, B6 vitamini ve B12 vitamini düzeylerinin eksik olması hiperhomosisteinemiye neden olabilir (31). Bu nedenle, bu vitaminleri içeren gıdalarla beslenmenin VTE riskini azaltması muhtemeldir. Özellikle metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677T/T genotipi olanlarda bu vitaminlerin eksikliğinin de eşlik etmesi halinde DVT riski artabilir. Bu nedenle DVT riskinin azalmasında Akdeniz diyetinin yararlı olması muhtemeldir. COVID-19 hastalarında artmış D-dimer düzeyi de dahil olmak üzere önemli koagülasyon yolağı anormallikleri olduğu gösterilmiştir (33). Bu kritik hastalıkta sistemik inflamasyon, anormal koagülasyon durumu ve çoklu organ disfonksiyonu VTE riskinin artmasına katkıda bulunan potansiyel faktörlerdir (33). Kuru üzüm ve zeytin ürünleri gibi Akdeniz diyetinde bulunan besinlerin kapsamında bulunan flavonoidler ve diğer polifenoller ile ilgili devam eden bilimsel çalışmalar bunların COVID-19'a karşı korunmada göz önüne alınması gerektiğini bildirmiştir (34). Yüksek antioksidan, antienflamatuvar ve potansiyel antimikrobiyal ve immünomodülatör özelliklere sahip olan Akdeniz diyetinin, COVID-19 hastalığının şiddetini hafifletmek için umut vermektedir (34). Bilindiği gibi inflamasyon ve tromboz olayları birbirini tetiklediğinden Akdeniz diyetinin VTE riskini azaltması muhtemeldir. Warfarin tedavisi gören bir hasta mümkünse INR değerini hedef değerlerde tutmayı sürdürmesi için diyetinde fazla bir değişiklik yapmamalıdır. Akdeniz diyetinde bulunan yaprakları koyu yeşil olan bitkisel besinler ve zeytin K vitamini ihtiva etmektedir (35). Eğer bir hasta Akdeniz diyetine geçmek isterse INR değeri yakından takip edilerek coumadin dozunda gerekirse ayarlama yapılarak hedeflenen INR değerinin sürdürülmesi sağlanmalı veya Akdeniz diyetine coumadin tedavisi tamamlandıktan sonra geçilmelidir.

## Sonuç

Bitkisel orjinli yiyecekler, balık, deniz ürünleri, az yağlı süt ürünleri, az miktarda yağsız et içeren ve zeytinyağı ile hazırlanan Akdeniz diyetinin sağlığımız için yararı büyüktür. Bu tarz beslenmenin aynı zamanda DVT dahil kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltacağını düşünüyoruz. Ancak, posttrombotik sendrom ve PE gibi ciddi komplikasyonlara hatta ölüme bile neden olabilen DVT'nin tıbbi tedavisi gerekli olup, beslenme ancak takviye edici olarak düşünülmelidir. Akdeniz diyetinin profilaksi ve

tedavide olumlu katkısının saptanması için ileri düzeyde randomize prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

**Finansal destek beyanı:** Yazarlar herhangi bir kurumdan finansal destek almamışlardır.

**Çıkar çatışması beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Yazar katkıları:** Her iki yazarda eşit katkıda bulunmuştur.

## Kaynaklar

1. Cundiff DK, Agutter PS, Malone PC, Pezzullo JC. Diet as prophylaxis and treatment for venous thromboembolism? *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2010;7:31.
2. Ekim M, Ekim H. D vitamini eksikliğiyle derin ven trombozu arasındaki ilişki. *Van Tıp Dergisi* 2019;26(4):526-531.
3. Doggen CJM, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM: Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(10): 1970-1975.
4. Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2011;68(3):245-250.
5. Dub AM and Dugani AM. Antithrombotic effect of repeated doses of the ethanolic extract of local olive (*olea europaea* L.) leaves in rabbits. *Libyan J Med* 2013;8(1): 20947.
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M-I, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-1290.
7. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madsen PH, Tjønneland A, et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2010;149(2):273-279.
8. Martinez-Gonzalez MA and Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits and vegetables. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2016;19(6):401-407.
9. Lijfering WM, Cannegieter SC. Nutrition and venous thrombosis: An exercise in thinking about survivor bias. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(1):6-8.
10. Trichopoulou A and Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000;84(Suppl.2): 205-209.
11. Arslan AKK, Öztürk E, Yerer MB, Koşar M. Zeytin yaprağındaki oleuropein ve farmakolojik etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;26(1):89-93.
12. Yücel S, Özçimen D. Zeytin ve zeytinyağının insan sağlığı üzerine etkileri. Zeytin ve zeytinyağı sektörü ortak akıl ve güçbirliği toplantıları sonuç bildirgesi. Temmuz, 2010.
13. Ayyıldız F, Yıldırım H. Farklı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Bes Diy Derg* 2019;47(2): 77-86.
14. Li XY, Du B, Wang YS, Kang HYJ, Wang F, Sun B, et al. The keypoints in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(4):277-281.
15. Cheng L, Zheng W, Li M, Huang J, Bao S. Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. *Preprints, 2020 (2020), 2020020313*.
16. Armutcu F, Akyol S, Hasgül R, Yiğitoğlu MR. Zeytin yaprağının biyolojik etkileri ve tıpta kullanımı. *Spatula DD* 2011;1(3):159-165.
17. Gürbüz M, Ögüt S. Zeytin yaprağının potansiyel sağlık yararları. *T-Klinik J Health Sci* 2018;3(3):242-253.
18. Ötleş S, Özyurt VH. Oleuropein ve önemi. *Zeytin Bilim* 2012;3(1):59-71.
19. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):181-186.
20. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):127-132.
21. Eker ME, Karakaya S. Akdeniz diyeti, melatonin ve sağlık. *Türk Tarım-gıda bilim ve teknoloji dergisi* 2018;6(9):1258-1266.
22. Cabarolu T, Yılmaztekin M. Üzümün bileşimi ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Buldan Sempozyumu, 20-24 Kasım 2006*. S:999-1004.
23. Ammollo CT, Semeraro F, Milella RA, Antonacci D, Semeraro N, Colucci M. Grape intake reduces thrombin generation and enhances plasma fibrinolysis, Potential role of circulating procoagulant microparticles. *J Nutr Biochem* 2017;50(1):66-73.
24. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-

- up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297-1303.
25. Lindqvist PG, Epstein E and Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol* 2008;144(2):234-240.
  26. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120(4):505-509.
  27. Banerje A and Khemka VK. Augmentation of anticoagulant effect with vitamin D: possible therapeutic target for venous thromboembolism. *Int J Hematol Blo Dis* 2017;2(1):1-5.
  28. Ahamad J, Toufееq I, Khan MA, Ameen MM, Anver ET, Uthirapathy S, et al. Oleuropein: A natural antioxidant molecule in the treatment of metabolic syndrome. *Phytother Res* 2019;33(12):3112-3128.
  29. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B and Aydogan C. Food supplementation with an olive (*olea europaеа* KL.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res* 2008;22(9):1239-1242.
  30. Bhoopat L, Rojnuckarin P, Hiransuthikul N and Intragumtornchai T. Low vegetable intake is strongly associated with venous thromboembolism in Thai population. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(8):758-763.
  31. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater fish, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism (The longitudinal investigation of thromboembolism etiology). *Circ* 2007;115(2):188-195.
  32. Cattaneo M, Lombardi R, Lecchi A, Bucciarelli P, Mannucci PM. Low plasma levels of vitamin B6 are independently associated with a heightened risk of deep-vein thrombosis. *Circ* 2001;104(20):2442-2446.
  33. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(7):1504-1507.
  34. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism.* 2021;114:154407.
  35. Kılıçkesmez KO, Ökçün B. Warfarin Kullanımıyla Birlikte İlaç ve Besin Etkileşimleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topic* 2010;3(2):36-41.