



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Sibel KANDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2012**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Sibel KANDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL**

**BURSA – 2012**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	23
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	43
Özgeçmiş.....	44

## ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde en sık ölüm sebebidir. Osteoporoz yaşlanan toplumlarda giderek sıklığı ve önemi artan bir hastalıktır. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri dışlanmış kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile aterosklerozun erken bir belirteci olan karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya UÜTF Radyoloji departmanında kemik mineral yoğunluğu ölçülen 39-75 yaş arası 105 kadın hasta (35 osteoporoz, 35 osteopenik, 35 kontrol) dahil edildi. Hastalar T skoru değerleri kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre gruplandırıldı. B-mod ultrasonografi ile her iki ana karotis arterde intima-media kalınlığı ölçülüp, ortalama karotis intima media kalınlığı hesaplandı ve karotis plak varlığı araştırıldı.

Karotis intima media kalınlığı gruplara göre değerlendirildiğinde normal grupta intima media kalınlığı ortalama  $0,65 \pm 0,65$  mm, osteopenik grupta  $0,745 \pm 0,95$  mm, osteoporotik grupta  $0,802 \pm 0,08$  mm bulundu. Her 3 grupta intima media kalınlığı ortalaması açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Yaş ile intima media kalınlığı arasında lineer doğrusal ilişki bulundu. Yaş ile lomber T skoru, lomber T skoru ile intima media kalınlığı arasında ise lineer ters ilişki olduğu görüldü. Plak mevcut olan hastaların sayısı istatistiksel olarak yeterli olmadığı için farklılık değerleri hesaplanamadı. Ancak osteoporotik grupta izlenen plakların çoğunluğunun ekojenik tipte olduğu görüldü.

Sonuçlarımız osteoporoz ve ateroskleroz arasında daha önceden yapılan çalışmaları desteklemektedir. Bu nedenle düşük kemik mineral yoğunluğu olan kadınlarda ateroskleroz varlığı açısından dikkatli olunması gerektiği ve osteoporozun tedavisi ile ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalıkların sıklığının azalabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** osteoporoz, ateroskleroz, intima media kalınlığı,  
kemik mineral yoğunluğu

## SUMMARY

### **The Relationship Between Bone Mineral Density and Carotid Intima Media Thickness**

Cardiovascular diseases are the most common cause of death worldwide. Osteoporosis is a disease having an increasing importance and incidence in the elderly population. In this study we aimed to evaluate the relationship between the carotid artery intima-media thickness-as an early indicator of atherosclerosis- and bone mineral density in women whom cardiovascular disease risk factors are excluded.

In this prospective study, 105 female patients (35 with osteoporosis, 35 with osteopenia and 35 as control group), between 39 and 75 years old, in whom bone mineral density was measured at the Uludag University Faculty of Medicine Department of Radiology were included. Patients were classified using T-score values, according to the classification of World Health Organisation. Intima media thicknesses were measured, mean carotid artery intima media thickness was calculated and carotid plaque formation has been searched in both common carotid arteries by B-mode ultrasonography.

When carotid intima-media thickness is evaluated in groups, the mean intima-media thickness was found to be  $0.65 \pm 0.653$  mm in the normal group,  $0.745 \pm 0.95$  mm in the osteopenic group and  $0.802 \pm 0.083$  mm in the osteoporotic group. Statistically significant difference was found between each three groups in terms of mean intima-media thickness ( $p < 0,05$ ). A linear correlation was found between age and intima media thickness. A reverse-linear correlation was observed between age and lomber T score, and between lomber T score and intima media thickness. Difference values were not calculated in patients having atherosclerotic plaques, because their number were not enough for statistical evaluation. However, the most of plaques seen in osteoporotic group were observed as the echogenic type.

A relationship between osteoporosis and atherosclerosis has shown in our study, similarly as previous studies. Therefore, we think that we should be careful about the presence of atherosclerosis in women having low bone mineral density and the frequency of cardiovascular diseases in this population may be reduced by the treatment of osteoporosis.

**Key words:** osteoporosis, atherosclerosis, intima media thickness, bone mineral density

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve osteoporoz (OP) yaşlılardaki mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir (1-2). Gelecek yıllarda gelişmiş ülkelerde kadınların yaşam süresindeki artışın, bu hastalıkların prevalansında da artışa neden olacağı öngörülmektedir (3). Bu durum bu hastalıkların önemini her geçen gün arttırmaktadır.

Kardiyovasküler hastalık ve özellikle kadınlarda atipik olarak ortaya çıkan koroner arter hastalığı (KAH), klinik tanı problemi oluşturmaktadır (2). Kardiyovasküler hastalık, serebral enfarkt veya miyokardiyal enfarkt oluşana kadar sessizce ilerleyebilir (4). Kardiyovasküler olay nedeniyle aniden ölen kadınların %64'ünde hastalığa ait hiçbir ön belirti bulunmamaktadır. Bu nedenle, KVH için bağımsız risk faktörlerinin belirlenip, yüksek KVH riski bulunan bireylerin zaman kaybetmeden değerlendirilmesi gerekmektedir (5).

Osteoporoz, bir kişide artmış kırık riskine yol açan azalmış kemik gücüyle karakterize iskelet bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (6). Ateroskleroz (AS) ise, orta ve büyük boy müküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır (7). Osteoporoz ve AS yaşlanma sonucu ortaya çıkan birbirinden bağımsız farklı hastalıklar olarak düşünülmekte ise de yapılan çalışmalarda her iki hastalığın patofizyolojisinde benzer mekanizmaların yattığı ortaya çıkmaktadır (8). Osteoporoz ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın ileri yaş, östrojen eksikliği, enflamasyon ve homosisteinemi gibi benzer patofizyolojik mekanizmalar ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (9-11). Prospektif çalışmalarda düşük kemik mineral yoğunluğunun (KMY), gelecekteki kardiyovasküler olaylar ve buna bağlı ölümlerdeki göreceli risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).



## I. Osteoporoz

### I.A. Tanım

Kemik mineralize kollajen çatısı içeren bir bağ dokusudur. Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösterebilir ve zedelenmeden sonra kendini tamamen yenileyebilir. Kemik yıkım ve yapım olayı hayat boyunca devam eder; iskelet dokusunun büyümesi sürecinde bu işlemler daha hızlı oluşur. Büyümede metabolik aktivitenin yapım tarafı daha ön planda kalmaktadır. Böylece kemiğin yapılanması (modelling) oluşur. Matürasyon sağlandıktan sonra ise yetişkinlerde normal yapının korunması ve kemik üzerine uygulanan mekanik güçlere kemiğin adapte olabilmesi için kemik dokuda yıkım (rezorpsiyon) ve yapım (formasyon) olayları dengeli bir şekilde devam eder. Buna kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) denir (13).

Osteoporoz terimi Yunanca kökenli olup kemik anlamına gelen 'osteon' ve küçük delik anlamına gelen 'poros' kelimelerinden türemiştir (14).

İlk olarak, 19. yüzyılın başlarında Asley Cooper, ileri yaşlılarda kemiklerin hafifliği ve yumuşaklığından, bunun da kırıklara yol açtığından bahsetmiştir (15).

Osteoporoz, 'kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışa yol açacak ölçüde düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma ile karakterize bir iskelet hastalığı' olarak tanımlanmaktaydı. Sonrasında bu tanım, 'bir kişide artmış kırık riskine yol açan azalmış kemik gücüyle karakterize bir iskelet bozukluğu' olarak değiştirilmiştir. Kemik gücü; kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi şeklinde iki temel özelliğin birleşimidir. Günümüzde kemik gücü tam doğru olarak ölçülememekte, kemik gücünün yaklaşık %70'ini oluşturan KMY ölçüm için kullanılmaktadır (6).

Farklı kemik dansitometri testleri ile elde edilen değerler, T ve Z skoru ve bunların standart sapma sonuçları elde edilerek standardize edilmiştir.

T skoru, hastanın ölçülen KMY ile cins ve etnik grup açısından uyumlu sağlıklı genç erişkinlerin ortalama KMY arasındaki fark alınarak

hesaplanır. Böylece T skoru hastanın KMY ile genç bir erişkinin eriştiği maksimum kemik kitlesi arasındaki farkı yansıtır (6).

1996 yılında varılan konsensusa göre osteoporoz tanımı, tanı yöntemlerinden Dual X-ray Absorbsiyometri (DXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (16).

- **Normal:** Genç erişkine göre KMY'nin standart sapması (T skoru) -1 ve üzerinde
- **Osteopeni:** Genç erişkine göre KMY'nin standart sapması (T skoru) -2,5 ile -1 arasında
- **Osteoporoz:** Genç erişkine göre KMY'nin standart sapması (T skoru) -2,5 ve altında
- **Yerleşmiş osteoporoz:** Genç erişkine göre KMY'nin standart sapması (T skoru) -2,5 ve altında, ek olarak bir ya da daha fazla kırık bulunması

Z skoru ise hasta KMY ile genç erişkin ortalaması yerine benzer cinsiyet, yaş ve ırktan oluşan referans popülasyonun beklenen ortalama KMY arasındaki farkı temel almaktadır.

Z skoru hastanın yaşlılarına göre osteoporotik kırık riskini ifade eder (17).

### **I.B. Epidemiyoloji**

Osteoporoz, dünya genelinde 200 milyon kişiyi etkileyen ve giderek daha önemli bir problem haline gelen en sık metabolik kemik hastalığıdır (18).

Osteoporozun dünyada sıklığı giderek artmakta ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Çünkü, 2041 yılında nüfusun yaklaşık % 25'inin 65 yaşın üzerinde olacağı ve OP sıklığının gelecek dekadlarda hızla artacağı beklenmektedir. Osteoporozun halk sağlığı ve klinik açıdan öneminin altında hastalık ile ilişkili kırıklar yatmaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaş üstü kadınların %26'sında, 85 yaş üstü kadınların % 50'sinde osteoporoz mevcuttur. Yılda OP'ye bağlı 1,5 milyon kırık meydana geldiği bildirilmektedir (19).

Osteoporoz sonucu oluşan kırıklar, mortalite, morbidite, kronik ağrı, kurumlara başvuru ve ekonomik maliyette önemli artışa neden olmaktadır. Tüm fraktürlerin % 80'i 50 yaş üstü postmenapozal kadınlarda görülmektedir (20) .

Osteoporozla bağlı kırıklar en sık vertebralarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir, ancak KMY'nin çok azaldığı durumlarda tüm bölgelerde kırık riski artmaktadır. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken, kalça kırığı %15-20 oranında ölümlerle sonuçlanabilmekte, bu nedenle özellikle yaşlı kişilerde mortalite açısından önem taşımaktadır (21-22).

### I.C. Sınıflama

Osteoporozun, farklı şekillerde sınıflaması yapılmıştır.

**Tablo-1.** Osteoporozun sınıflaması (16)

Yaşa göre	Juvenil Adult Senil
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etiyolojiye göre	Primer Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı turnoverli Yavaş turnoverli

Etiyolojiye göre yapılan sınıflamada OP primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır.

**Tablo-2.** Etiyolojiye göre osteoporozun sınıflaması (16)

Primer OP	İdiyopatik	Juvenil Adult
	Postmenopozal	
	Senil	
Sekonder OP	Endokrin Nedenler	Hipogonadizm Hipertiroidi Over agenezisi Hiperparatiroidi Cushing hastalığı Diabetes mellitus
	Gastrointestinal	Subtotal gastrektomi Malabsorbsiyon Kronik obstrüktif sarılık Primer bilier siroz Ağır malnütrisyon
	Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit Ehler Danlos sendromu Osteogenezis imperfekta Marfan sendromu Homosistinüri
	Diyet	Kalsiyumdan fakir diyet Proteinden zengin diyet
	Malign hastalıklar	Multiple myeloma Sistemik mastositozis Lösemi Yaygın karsinom
	İlaçlar	Heparin Glukokortikoid Antikövülzanlar Metotreksat
	İmmobilizasyon	
	Diğer nedenler	Alkolizm Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Skorbüt

OP: osteoporoz

Riggs ve arkadaşları osteoporozu tip 1 (postmenopozal OP) ve tip 2 (senil OP) olarak isimlendirmiştir.

Tip 1 OP’de östrojen yetersizliğine bağlı kemik yıkımı artar. Buna bağlı olarak kalsiyum emilimi azalırken, üriner kalsiyum atılımı artar.

Tip 2 OP’de öncelikle osteoblast aktivitesinde azalma sonucu kemik formasyonu azalır. Kalsiyum absorpsiyonunda azalma daha sonra meydana gelir (16).

**Tablo-3.** Tip 1 ve tip 2 osteoporoz arasındaki farklar (16)

	Tip 1 postmenopozal OP	Tip 2 senil OP
Yaş	51-75	75 yaş ↑
Kadın: Erkek	6:1	2:1
Tutulan eklem	Trabeküler	Kortikal + Trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra ve el bileği	Kalça ve uzun kemikler
Olası patogenezi	Östrojen azlığı	Yaşlanma, sekonder hiperparatiroidi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kalsiyum emilimi	Azalmış	Azalmış
D vitamini metabolizması	Sekonder azalmış	Primer azalmış

OP: osteoporoz, PTH: parathormon

### **I.D. Patofizyoloji**

Kalsiyum intestinal sistem tarafından kana absorbe edilir ve kemikte depolanır. Osteoporozda kan kalsiyum düzeyi; diyetle alınan kalsiyum eksikliği, kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunda bozukluk ya da postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak azalır. Kandaki kalsiyumu korumak için kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu artar ve OP’ye neden olur. Ayrıca kemik rezorpsiyonunu arttıran, düşük kan kalsiyum düzeyini yükselten iki faktör daha vardır: PTH ve vitamin D. İkisi de barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu ve kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu arttırır. Sonuç olarak kan kalsiyum değerleri korumak için kemikteki kalsiyum feda edilir. Aşağıdaki şekilde kemik kalsiyum dengesi gösterilmektedir (23-26).

Osteoporozun patofizyolojisinde 3 faktör dikkate alınmalıdır.

1. Doruk kemik kütlesi
2. Kemik yapım-yıkım döngüsü (turnover hızı)
3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

Kemik kütlesi yaşamın ilk 3 dekadında kazanılır ve maksimum (pik) düzeye geç pubertal dönemde ulaşır (30 yaş civarında). Doruk kemik kütlesi esas olarak genetik özellikler ile belirlenmiştir. Ancak, uygun kalsiyum alımı ile birlikte dengeli beslenme, egzersiz, hipertiroidi benzeri eşlik eden hastalıklar ve sigara gibi alışkanlıklar da doruk kemik kütlesine ulaşmada rol oynar (27-28).

Kadınlarda kemik kaybı kalçada muhtemelen sınırdaki östrojen eksikliği ve azalmış fizik aktiviteye bağlı olarak 20-30 yaşlarında başlar. Omurgada ise azalmış östrojene daha bağımlı olup genellikle 50'li yaşların sonrasına kadar görülmez (29).

Menopoz yaşından önce kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0.25-1 oranında kemik kaybı olmakta, perimenopozal ve postmenopozal dönemde bu kayıp %2-5'e kadar hızlanmaktadır (16).

#### **I.E. Risk Faktörleri**

Osteoporoz için risk faktörleri modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen risk faktörleri şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ayrıca osteoporotik kırıklar için de bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Tablo-4'de OP için risk faktörleri gösterilmiştir (30).

**Tablo-4.** Osteoporoz için risk faktörleri (30)

<b>Modifiye edilemeyen</b>	<b>Modifiye edilebilen</b>
İleri yaş	Sigara kullanımı
Dişi olma	Kalsiyumdan fakir diyet
Beyaz/Asya ırk	D vitamininden fakir diyet/yetersiz güneş ışığı alımı
Ailede osteoporoz öyküsü	Sedanter yaşam
Ailede kalça fraktürü öyküsü	Düşük vücut ağırlığı
Laktöz intoleransı	Stres/depresyon
İskeleti etkileyen metabolik hastalıklar	Cerrahi yada ilaca bağlı hipogonadizm
Maligniteler (myeloma, lenfoma)	Glikokortikoid tedavisi

WHO tarafından 10 yıllık olası majör osteoporotik kırık (kalça, omuz, el bileği ve klinik vertebral kırık) riskini değerlendirmek için bireylerde var olan risk faktörleri ve femur boynu KMY değerlerini esas alan FRAX<sup>®</sup> (WHO Fracture Risk Assessment Tool) yöntemi geliştirilmiştir (31).

**Tablo-5.** FRAX<sup>®</sup>'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri (31)

Yaş	Ailede kalça kırığı öyküsü
Cinsiyet	Sigara kullanımı
Vücut ağırlığı	Uzun süre glukokortikoid kullanımı (>3 ay ≥5 mg/gün)
Femur boynu KMY'si	Romatoid artrit
Daha önce fragilite kırığı varlığı	Sekonder osteoporozun diğer nedenleri
Boy	Günlük 3 ünitenden fazla alkol alımı

KMY: kemik mineral yoğunluğu

### **I.F. Tanıda görüntüleme yöntemleri**

Kemik gücü KMY ve mineral kristal boyutu, kollajen yapı ve mineralizasyon heterojenitesi gibi kemiğin mikromimarisinin diğer yönlerine bağlıdır (32). Ancak bugünkü teknoloji ile sadece KMY ölçülebilmektedir.

Direkt radyolojik yöntemler ile OP bulgularını saptayabilmemiz için %30-50'nin üzerinde kemik mineral kaybı olması gerekmektedir. Bu nedenle OP tanısı ve artmış kırık riskinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan kantitatif ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler şunlardır (33):

- Single foton absorpsiyometri (SPA)
- Dual foton absorpsiyometri (DPA)
- Dual X-ray absorpsiyometri (DXA)
- Kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT)
  - Tek enerjili kantitatif BT
  - Çift enerjili kantitatif BT
- Kantitatif ultrasonografi

SPA ve DPA'da gama ışını, DXA ve kantitatif BT'de X-ışını, kantitatif US'de ultrases kullanılmaktadır. Bu cihazların çalışma prensibi; X veya gama ışınlarının ya da ultrasesin kemiği geçişi sırasında bir kısmının absorbe edilmesine bağlı olarak, kalan radyasyon yada ultrases miktarının hassas bir şekilde ölçülerek kemiğin birim alan yada hacmindeki absorpsiyona neden olan mineral miktarının tahmin edilmesine dayanır (33).

**SPA:** Düşük enerjili gama ışın kaynağı (<sup>125</sup>I) kullanılır. Distal radius, ulna, kalkaneus ya da femur distalinden ölçüm yapılabilir. Hastanın çekim yapılacak bölgesi bir su tankına sokulur. Su ve yumuşak dokuların foton absorpsiyon derecelerinin aynı olması nedeniyle su ve yumuşak dokulardan kaynaklanan zayıflama su tankının kalınlığına göre hesaplanır. Böylece ölçülen değerden çıkarılarak sadece kemiğe ait değer ölçülmüş olur. Radyasyon dozu azdır (5 mREM) (14, 33).

**DXA:** KMY ölçümünde yüksek duyarlılık, kısa çekim süresi ve klinik kullanımda stabil kalibrasyonu nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. Vertebra ve kalça gibi mortalite ve morbiditede artışa neden olan kırıkların en sık görüldüğü yerlerden ölçüm yapılabilir (14). Kalça KMY ölçümünün, kalça kırığı riskinin belirlenmesinde en etkili yol olduğu gösterilmiştir (34). Ancak gerektiğinde topuk, radius, ulna, parmak, tüm vücut gibi diğer alanların çekimleri de yapılabilmektedir.

Bu yöntemde çift enerjili X-ışını veren röntgen tüpü ya da filtre yardımı ile farklı kVp değerleri kullanılır. Düşük ve yüksek enerjili ışınların yumuşak dokudaki absorpsiyonları orantılı iken, kemikten geçen ışının absorpsiyon değeri orantısız olarak meydana gelir. Bu şekilde hesaplamalar ile yumuşak dokuların değeri sıfırlanarak sadece kemiğin absorpsiyonu belirlenebilir. İlgilenilen alanın ortalama mineral miktarı gr/cm<sup>2</sup> olarak ölçülür. Radyasyon dozu düşüktür (10 mREM) (33).

Vertebral cisimlerin çoğunluğunu oluşturan metabolik aktif trabeküler kemik hormonların ve ilaçların etkisine daha duyarlıdır. Bu nedenle vertebra ölçümü tedaviye yanıtı izlemek için en idealdir. Vertebra ölçümleri en sık L1-L4 arasında yapılmakta ve standart çekim anteroposterior şeklinde olmaktadır. Lomber vertebralarda osteoartrit, vasküler kalsifikasyonlar ve



kırıklar anteroposterior ölçümlerin yorumunu zorlaştırmaktadır. Vertebralarda dejeneratif değişiklikler varlığında vertebra cismi posterior elemanlardan ayrı olarak göstermek için lateral çekim yapılabilir. Yağ dokusu dağılımı ve miktarı gibi yumuşak doku değişiklikleri de KMY ölçüm sonucunu etkiler. Yağ dokusu çok fazla ise X ışınını zayıflatır ve yanlış ölçüme neden olur. İki cm'lik yağ dokusu KMY ölçümünde %10'a yakın hataya yol açabilmektedir (14, 35-36).

**DPA:** Bu yöntem de DXA ile benzer özellikler taşımaktadır. DXA'dan farkı X-ışını yerine gama ışını kaynağı kullanmasıdır. DXA ve DPA'nın sensitiveleri SPA'dan yüksektir. Radyasyon dozu düşüktür (33).

**Kantitatif BT:** KMY ölçümünde en duyarlı yöntemdir. Osteoporozun en erken bulgularının gözleendiği trabeküler kemiğin dansitesinin kortikal kemikten ayrı olarak ölçümüne olanak sağlayan tek yöntem olması bu tetkikin en önemli özelliğidir (33, 36). Vertebra cisminin KMY'sini spinal çıkıntılardan, osteofitlerden ve vertebra dışı kalsifikasyonlardan ayırarak ölçmesi en önemli avantajı iken; maliyetinin yüksek olması, kalça mineral yoğunluğunun ölçülememesi ve verilen radyasyonun daha fazla olması (300-400 mREM) ise dezavantajlarıdır (33, 36).

Tek enerjili kantitatif BT: X-ışını absorpsiyon derecesine göre belirlenen Hounsfield ünite ile kemik mineral içeriği birbiri ile orantılıdır. Çekim esnasında çekim alanına yerleştirilen standart olarak belli değerlerde mineral içeren fantomların görüntüdeki yoğunluğu kullanılarak KMY hesaplanır (33).

Çift enerjili kantitatif BT: DPA ve DXA'da olduğu gibi iki X-ışını kullanılır. Bu şekilde ölçüm alanı içinde kalan yağ dokusunun yanıltıcı etkisi ortadan kaldırılarak gerçeğe daha yakın bir sonuç elde edilir (33).

**Kantitatif US:** Ultrason dalgalarının kemikten geçerken zayıflaması ölçülür. SPA tekniğine benzerdir. Trabeküler kemiği fazla miktarda içerdiği için daha çok kalkaneus seçilir. İyonizan radyasyon içermemesi, daha ucuz ve taşınabilir olması avantajlarıdır. Kalça kırığı riskini öngörmede DXA ile kıyaslanabilir olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ancak ölçümler

WHO'nun OP ve osteopeni tanımlarını karşılayamamaktadır ve pratikte yeterince standardize değildir (33, 37-38).

## **II. Aterosklerotik Kalp ve Damar Hastalığı**

### **II. A. Tanım**

Ateroskleroz, orta ve büyük boy müsküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır (7). Arterlerin duvarlarında asimetrik ve fokal olarak özellikle intima tabakasında oluşan, damar lümeninde daralmaya yol açan kalınlaşma meydana gelir. Aterosklerozda ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan; lipitler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklar hastalığı oluşurmaktadır. Hayatın erken evrelerinde başlayıp, orta yaş ve sonrasında KAH ile sonuçlanmaktadır (39).

### **II. B. Epidemiyoloji**

Dünya genelinde en sık ölüm sebebi, KVH'lere bağlıdır. Kardiyovasküler hastalıklar dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermekle beraber tüm ölümlerin yaklaşık %30-50'sinden sorumludur (40-41). Dünya Sağlık rgt'nün verilerine göre dünya genelinde her yıl 17 milyon insanın KVH nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Bu sayının 2020 yılında 20 milyonu, 2030 yılında ise 24 milyonu aşacağı düşünülmektedir (42).

Türkiye'de KAH hakkındaki yapılan en kapsamlı araştırma olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) alışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de erişkinlerdeki KAH sıklığı %3.8, (erkeklerde %4.1, kadınlarda %3.5), hastalığın klinik bulgularını verdiği 60-69 yaşlarında ise %14 olarak belirlenmiştir (43).

### **II. C. Patogenez**

Ateroskleroz, lipitler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve

antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır (39). Ateroskleroz sistemik bir hastalık olmasına rağmen koroner arterleri, karotis arterlerini, abdominal aortayı, böbrek ve alt ekstremitelerinde daha sık tutar.

Endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişiminde ilk ve en önemli basamaktır. Endotel fonksiyon bozukluğuna, KAH risk faktörleri, kan hücrelerinden kaynaklanan mediatörler, hemodinamik etkenler gibi birçok faktör neden olabilir (44).

Endotel hücresi, arter duvarı ile kanın hücresel ve proteinöz yapıları arasında tek sıra halinde dizilmiş, düzgün, kesintisiz ve geçirgen bir bariyerdir. Normal endotel hücresi, plazmadan çeşitli maddelerin geçişini sağlayan, trombüs oluşumunu, lökosit bağlayıcı faktörlerin salınımını ve düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) oksidasyonunu engelleyen bir yapıdır. Endotel hücresi damar düz kas hücrelerinin düzenlenmesini de sağlar (45-46).

Ateroskleroz, arter duvarının subendotelial tabakasında lipit depolanması ile başlar. Bu lipitler okside olarak okside LDL ve minimal okside LDL haline dönüşürler. Bu lipitler ve modifiye LDL endotelial hücreleri hasarlayarak adezyon moleküllerinin ve kemotaktik moleküllerin salınımına neden olurlar. Endotel hücreleri bu şekilde aktive olduktan sonra monosit, makrofaj gibi lökositler diapedez ile intimaya geçerek değişime uğrarlar. Köpük hücreler olarak bilinen lipit yüklü makrofajlar, aterosklerotik plağın gelişmesini destekler. Özellikle, köpük hücreler tarafından salgılanan proinflamatuar sitokinler ve büyüme faktörleri lokal inflamatuvar cevabı indükler ve vasküler düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göç etmesini hızlandırır. İntimal vasküler düz kas hücreleri de modifiye lipoproteinleri alarak köpük hücrelere dönüşürler ve ekstrasellüler matriks proteinleri salgılayarak fibröz bir şapka oluşumunu sağlarlar. Aterosklerotik plağın ilerlemesi sonucu nekroz, plak içi kalsifikasyon, kanama, pıhtı formasyonu veya yüzey erozyonu gerçekleşebilir. Plak rüptürü ve tromboz akut kardiyovasküler olayların gelişmesine neden olur (47).

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi sınıflamasına göre, aterosklerotik lezyonlar histopatolojik bulgularına göre 8 gruba ayrılmaktadır (48-49).

-Tip I lezyon, minör lipit birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterize olup, en erken lezyondur ve geri dönüşümlüdür.

-Tip II lezyonlarda, klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde tabakalar oluşturarak organize olan daha fazla sayıda makrofaj köpük hücreleri vardır. Bu lezyonlar az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipit dolu düz kas hücreleri de içerir. Geri dönüşümlüdür.

-Tip III lezyonlarda, küçük ekstrasellüler lipit depozitlerinin varlığı söz konusudur. Lipitler lezyonun en derin bölgelerinde makrofaj ve T hücrelerinin altında birikir. Lipit depozitleri intimanın hücresele organizasyonunu bozarak ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir (preaterom).

Tip I-III lezyonlar, ileri lezyonların öncülleri olup, klinik bulguya neden olmazlar.

-Tip IV lezyonlarda, ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. İnflamatuar hücreler, ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu ile lipit çekirdeğin çevresini sarmıştır (fibröz şapka). Genellikle yarım ay şeklinde olan bu lezyonlar damar duvarının kalınlığını arttırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma olur. Henüz damar lümeninde darlığa neden olmadıkları için koroner anjiyografi ile saptanmaları zordur. Genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen intravasküler ultrason, manyetik rezonans, multidedektör BT vb ile tanınmaları önem taşımaktadır. Çünkü bu lezyonların yırtılarak hızla semptom oluşturma potansiyelleri vardır (aterom).

-Tip V lezyonlar, lipit çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedirler (fibroaterom). Bu fibrozis, proliferen olan ve kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollajen, tip V lezyonların önde gelen özelliği olup lümenle yağdan zengin çekirdek arasında yer alır. Bu lezyonlar genellikle çok büyük oldukları için arterde remodelling ile kompanzasyon sağlanamaz ve sonuçta lümen daralır. Böylece, laminar kan akımı bozulur ve

gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalırlar. Tip V lezyon, tip IV lezyona göre daha fazla fibröz doku içermesine rağmen yırtılmaların çoğu tip V lezyonlarda olmaktadır. Bu lezyonlardan, plakla çevredeki normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz doku tabakası olanların yırtılmaya daha eğilimli oldukları saptanmıştır.

-Tip VI lezyonlar, muhtemelen yüzey hasarı ile trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır (kompleks plak). Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut myokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi klinik olaylar genellikle tip VI lezyonlara bağlıdır. Tip VI lezyon gelişmesi, klinik semptomlar olmaksızın da gerçekleşebilir. Yırtılmış plak üzerindeki trombüsün çoğu, fibrinolitikler tarafından uzaklaştırılabilir ama materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Trombotik materyal, yavaş yavaş düz kas hücreleri ile kolonize olarak bu hücreler tarafından fibröz dokuya dönüştürülür. Bu iyileşme sürecine bağlı olarak lezyon, tip V morfolojisine geri döner.

-Tip VII (tip Vb) lezyonlar, lipit içermeyen, kalsiyum depozit kristalleri içeren lezyonlardır (kalsifik plak).

-Tip VIII (tip Vc) lezyonlar, ön planda kollajenden oluşan lezyonlardır (fibrotik plak). Bu ilerlemiş lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir. Fakat lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Bu lezyonlar, tip IV ve tip V lezyonlara göre daha stabildir.

#### **II.D. Risk Faktörleri**

Ateroskleroz için risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (50).

1- Major bağımsız risk faktörleri

- Sigara
- Yüksek kan basıncı
- Yüksek serum total (ve LDL) kolesterol
- Düşük serum HDL kolesterol
- Diabetes mellitus
- İleri yaş

## 2- Diğer risk faktörleri

### *Predispozan risk faktörleri*

- Obezite\*
- Abdominal obezite\*\*
- Fiziksel inaktivite
- Ailesel erken koroner arter hastalığı öyküsü
- Etnik faktörler
- Psikososyal faktörler

### *Şartlı risk faktörleri*

- Yüksek serum trigliserid düzeyi
- Küçük LDL partikülleri
- Yüksek serum homosistein düzeyi
- Yüksek serum lipoprotein (a) düzeyi
- Protrombotik faktörler (örn, fibrinojen)
- İnflamatuar belirteçler (örn, C-reaktif protein)

\* Vücut ağırlığı VKI'ye göre tanımlanır. Normal:18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>; kilolu 25–29.9 kg/ m<sup>2</sup>; obez ≥30.0 kg/ m<sup>2</sup> (obezite sınıf I 30.0–34.9, sınıf II 35.0–39.9, sınıf III ≥40 kg/ m<sup>2</sup>).

\*\*Abdominal obezite bel çevresine göre tanımlanır: Erkeklerde >102 cm, bayanlarda >88 cm.

## **II. E. Karotis intima media kalınlığı:**

### **Normal Arter Duvarı**

Normal arter duvarı 3 tabakadan meydana gelir. Bunlar en içte intima tabakası, ortada media tabakası ve en dışta adventisya tabakasıdır. İntima tabakası lümeni çevreleyen tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, bazal membran ve bunları destekleyen subendotelyal matriksten oluşur. Media tabakası kollajen, elastik lifler ve glikozaminlerden oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerini içerirken, adventisya tabakası gevşek bir bağ dokusu yapısında olup boyuna dizilmiş olan kollajen liflerden, vasa vasorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (51).

### **II.E.1. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) Ölçümü:**

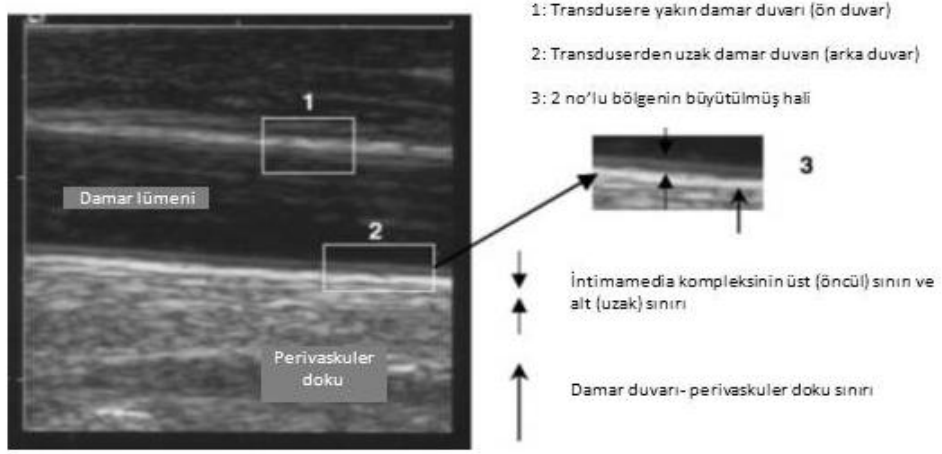
Ateroskleroz, vücuttaki tüm arteriyel sistemi etkileyerek erken evrede plak gelişimi öncesinde intima ve mediada kalınlık artışına neden olur. Bu nedenle İMK ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahiptir (52).

Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda, bir arteriyel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması, diğer arteriyel bölgelerde de klinik olayların varlığını kuvvetli bir şekilde öngörebilmektedir. İntima media kalınlığı ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi elde edilebilmektedir (53). Karotis intima media kalınlığı ölçümleri; aorta, koroner, serebral ve periferal arterlerde aterosklerotik lezyon varlığı ile yakın ilişkilidir (54). Artmış KİMK miyokardiyal enfarktüs, inme ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkili bulunmuştur (55-57).

İntima media kalınlığı, ilk kez 1986'da Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (58). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır (59). B-mod ultrasonografi, noninvaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak kullanılabilir. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (60).

Karotis arterlerinin 2 boyutlu görüntülemesinde; damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), arka duvarı (transduserden uzak olan) ve iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. Uzak sınır ultrasonografi sisteminin 'gain' ayarlarına bağımlı iken, öncül sınır 'gain' ayarlarından bağımsızdır. İntima media kalınlığının ölçülmesinde "öncül sınır yöntemi" denilen, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Arka duvarda lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına; media-adventisya sınırı ise ikinci ekojen

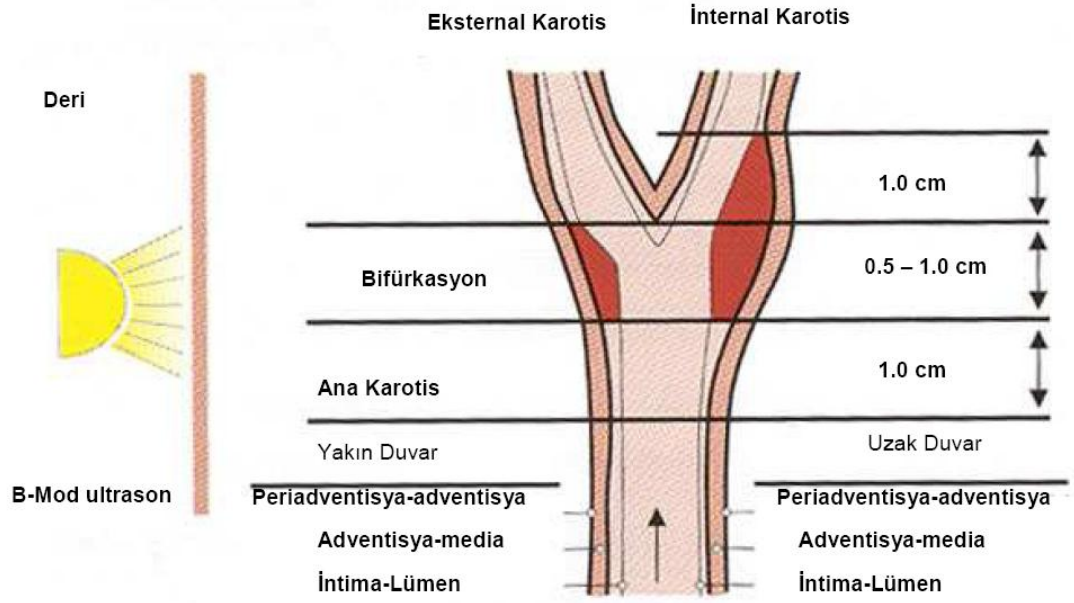
bölgenin öncül sınırına uymaktadır. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmekte iken, arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (58, 60). Şekil-1'de ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü izlenmektedir.



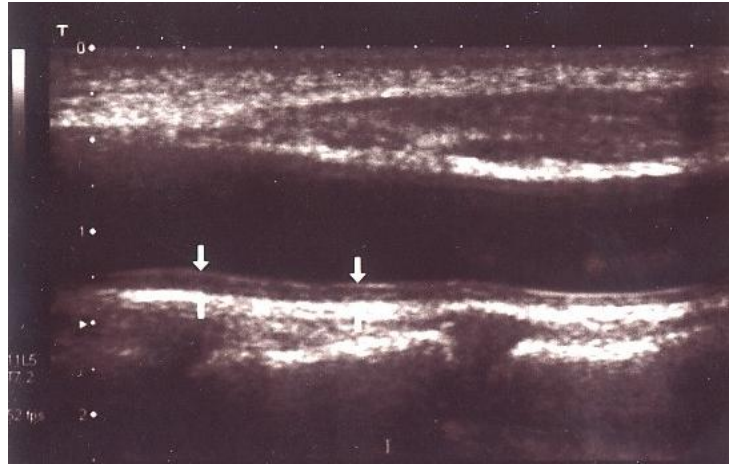
**Şekil-1:** Ön ve arka duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü (61)

Şekil-2'de ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü (62) ve Şekil-3'de ise uzak duvar ana karotis arter (AKA) İMK ölçümü görülmektedir.





**Şekil-2:** İntima media-kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü (62)



**Şekil-3:**Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü

Sağlıklı bireylerde, normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. Yaş İMK için en önemli etkenlerden olup, İMK yıllık olarak 0.01-0.02 mm artış gösterir (63). Bu artış,  $(0.009 \times \text{yaş}) + 0.116$  formülü ile hesaplandığında, AKA'da normal İMK 40 yaşında ortalama 0.48'den, 100 yaşında ortalama 1.02'ye doğru yaşla lineer olarak artmaktadır (64). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Halen yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir.

Anormal kabul etmek için o populasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur. Karotis intima media kalınlığı progresyon hızında 0.02-0.05 mm/yıl artış da anormal olarak kabul edilmektedir (63, 65).

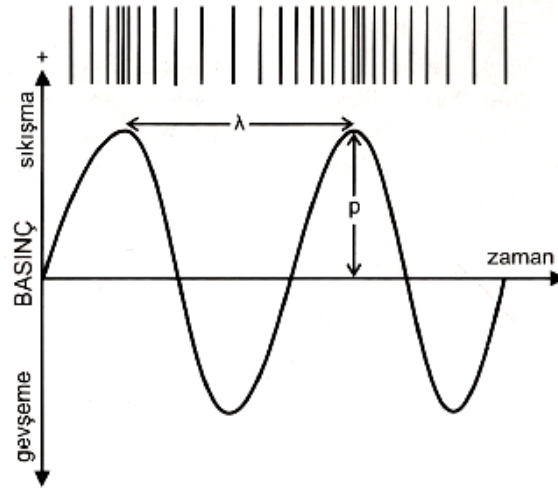
Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, kardiyovasküler risk faktörleri ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (62). Karotis intima media kalınlığının, klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak AS'nin risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır (66). Karotis intima media kalınlığı ölçümünün AS derecesini belirlemede kullanılabilir referans metot olduğu birçok yayında belirtilmektedir ve KİMK günümüzde radyolojik ve klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır (66-67).

## **II. F. Ultrasonografi**

Ultrasonografide kullanılan enerji, yüksek frekanslı sestir. Vücuda gönderilen ses, doku yüzeylerinden yansır. Görüntüler yansıyan bu sesin amplitüdü ve dönüş süresi ile oluşturulur. Yankının geldiği derinliğin saptanabilmesi için ses kısa atımlar (pulsar) şeklinde gönderilir. İki atım arasındaki süre yankının kaydedilmesine yetecek kadar uzun olmalıdır (68).

Ultrasonografi incelemelerinde, piezo-elektrik (basınç-elektrik) olayı ile elde edilen ses kullanılır. Piezo-elektrik olay elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metodudur. Bu şekilde enerji çevirici maddelere transdüsör (evirici) adı verilir. Transdüsörler kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden imal edilmekte ve prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır (68-69).

Ses, madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları ile yayılan mekanik bir enerjidir. İki sıkışma ve gevşeme periyodu arasındaki mesafeye dalga boyu ( $\lambda$ ) adı verilir (şekil-4). Saniyedeki dalga sayısı frekansı verir. Frekans birimi bunu tarif eden fizikçinin adına ithafen Hertz olarak kabul edilmiştir. Kısaca Hz şeklinde gösterilir. Tıpta tanısal alanda kullanılan ultrasesin frekansı 1-30 MHz arasındadır (64, 68).



**Şekil-4:** Ses dalgası madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları ile yayılır.  $\lambda$ : dalga boyu.  $p$ : genlik (amplitüd)

Sesin yayılım hızı yayıldığı maddeye göre değişmek üzere (68);

$$c = \lambda \cdot f \text{ (m/sn)}$$

$c$ : ses hızı

$\lambda$ : dalga boyu

$f$ : frekans

formülüyle gösterilir. Hızın değişmesi sesin dalga boyundaki değişikliğe bağlıdır, frekansı değişmez.

Ses demeti, madde içerisinde ilerlerken sese davranışı farklı olan dokuların yüzeylerinden yansır, kırılır ve saçılır. Ses ile madde arasındaki etkileşimi, maddenin akustik direnci ( $Z$ ) belirler. Doku ile hava ya da doku ile kemik gibi aralarında fazla akustik direnç olan dokularda enerjinin neredeyse tamamı yansır. Kas ile yağ gibi akustik direnç farkı az olan dokularda sesin bir kısmı yansır. Yayılma hızında olduğu gibi, akustik direnç dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsızdır (68, 70).

Yüzeye dik gelen ses demetinin yansımayan kesimi dik olarak yoluna devam eder. Eğik gelirse ve sesin hızı yüzeyi oluşturan dokularda farklı ise, kırılır. Kırılmanın yönünü sesi oluşturan dokulardaki sesin hızı belirler. Kırılma ultrason görüntüsünde bir yapının yanlış kaydedilmesine yol açan nedenlerden olduğu için önemlidir. Ses demeti dokuda ilerlerken zayıflar. Bu

zayıflamanın başlıca nedeni soğurulmadır. Soğurulma ses enerjisinin ısı enerjisine dönüşümüdür (68, 70).

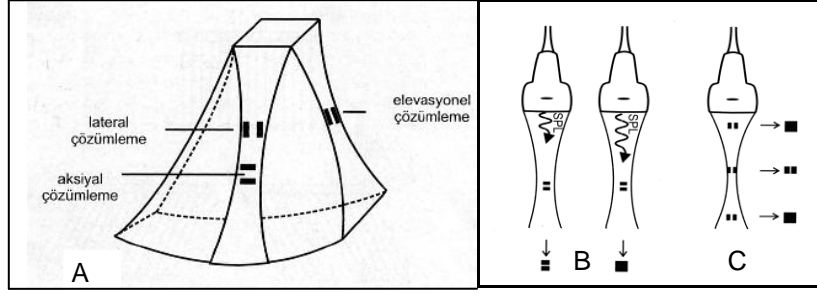
US'de saptanan ekoların amplitüd farklılıkları ve geldikleri yer, A-mode, B-mode ve M-mode olarak isimlendirilen üç farklı şekilde gösterilir. 'A' amplitüd, 'B' brightness (parlaklık), 'M' de motion (hareket) sözcüklerinin baş harfleridir.

A-mode: Bu yöntemde, yankı bir grafik şeklinde kaydedilir. Yankıların amplitüdüleri yankının şiddetini, yankılar arasındaki mesafe de yapıların vücut içerisindeki derinliklerini verir. Kullanım alanı çok azalmış olan bu yöntemin en iyi örneği gözdeki hassas mesafe ölçümleridir.

B-mode: Bu yöntemde, yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. A-mode'daki amplitüdün, şiddeti ile doğru orantılı parlak noktalara çevrilmesi ile elde edilir. Bu yöntemin günümüzdeki adı iki boyutlu (2B) görüntüleme dir.

M-mode: Bu yöntemde, hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Bir ses çizgisi üzerindeki B-mode verilerinin zamana karşı yazdırılmasıdır. Kalbin inceleme yöntemidir (ekokardiyografi) (68).

Görüntülerdeki ayrıntı, yani yöntemin çözümüleme gücü gönderilen pulsun uzunluğu ve kalınlığı ile ters orantılıdır. Pulsun uzunluğu sesin yayıldığı yöndeki çözümülemeyi (aksiyal rezolüsyon), eni ise yana doğru olan çözümülemeyi (lateral rezolüsyon) belirler ve yöntemin görüntüleyebildiği iki nokta arasındaki mesafe ile ölçülür. Bu mesafe, ne kadar küçükse çözümüleme gücü o kadar yüksektir. Aksiyel çözümülemede sesin puls uzunluğu, lateral çözümülemede sesin en dar olduğu kesim (fokal zon) önemlidir. Elevasyonel çözümüleme kesit kalınlığı yönündeki çözümülemeyi tanımlar. Bu boyut görüntüleme düzlemine diktir ve transdüsör elementlerinin yüksekliğince belirlenir (68, 71).



**Şekil-6:** A.Ultrasonografik bir kesitin görünümü ve uzaysal çözümlenme B. Aksiyel çözümlenme= SPL/2 C. Lateral ve elevasyonel çözümlenme: ses demetinin kalınlığı tarafından belirlenir.

Bu fizik kurallara göre çözümlenmesi yüksek görüntüler için yüksek frekans üreten transducerler kullanılmalı ve incelenen kesim focal zona getirilmelidir. Ancak, sesin frekansı arttıkça derinlere inme yetisi (penetrasyonu) azalır. Bu nedenle, yüzeysel yapılar yüksek frekanslı problemlerle incelenirken derin yapılarda frekansı derinliğe göre ayarlamak gerekir (71).

Çalışmamızda, AS'nin erken dönem değişikliklerinin bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığını ultrasonografi ile ölçerek; sağlıklı kişilerle karşılaştırıp, kemik dansitesindeki azalmanın erken AS için risk faktörü olup olmadığı ve KİMK ile kemik dansitometri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### I.Olgu seçimi

Prospektif olarak planlanan bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onam tarihi: 08. 02. 2011, karar no: 2011-4/14).

Çalışma grubu, Şubat-2011-Şubat 2012 tarihleri arasında UÜTF Radyoloji departmanına başvuran klinik nedenlerle kemik mineral yoğunluğu ölçülen 39-75 yaş arası 105 kadın hastadan (35 osteoporoz, 35 osteopenik, 35 kontrol) oluşturuldu. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra onamları alınarak gönüllü olarak çalışmaya katılımları sağlandı. Demografik özellikleri değerlendirilerek, karotis US incelemeleri yapıldı.

Diabetes mellitus, hipertansiyon, renal yetmezlik, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlar, sigara içenler, alkol kullanımı olanlar, TAH+BSO öyküsü bulunanlar ve obezler ( $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) çalışmaya alınmadı.

$VKİ$ , Quetelet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi ile ( $\text{ağırlık/boy}^2\text{-kg/m}^2$ ) hesaplandı. DSÖ sınıflamasına göre; normal  $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ ; kilolu  $25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ; obez  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$  (obezite sınıf I  $30.0\text{--}34.9$ , sınıf II  $35.0\text{--}39.9$ , sınıf III  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) kabul edildi.

### II.İMK Ölçümü ve Tekniği

Karotis arter B-Mod ultrasonografi ve dubleks Doppler incelemeleri renkli Doppler ultrasonografi cihazında (Aplio SSA 770, Toshiba, Tokyo, Japan) 11 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı radyolog tarafından sessiz bir ortamda yapıldı. Karotis görüntüleme için, hasta supin pozisyonda, baş hiperekstensiyonda ve boyun değerlendirilen tarafın tersine  $30\text{--}40^\circ$  açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı.

Tüm hastalarda, öncelikle B mod gri skala görüntüleme ile her iki ana karotis arter (CCA) ve karotid ayrılma sonrası internal karotis arter (İCA) servikal segmentlerinin aksiyel ve longitudinal planda genel morfolojik değerlendirmesi yapıldı. Her iki karotis arter intima-media kalınlık ölçümü, longitudinal planda, karotis arter bulbus 1cm proksimalinden ve yalnızca arka (uzak) duvarından plak olmayan bölgeden yapıldı. Plak varlığı saptanan olgularda plak yapısı değerlendirildi.

### **III.Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri**

Hastaların Hologic Delphi W (S/N 70232) ile femur boynu ve L1-L4 lomber vertebra alanlarından KMY ölçümleri yapıldı ve T skoru dikkate alınarak g/cm<sup>2</sup> olarak kaydedildi. Hastaların KMY tanımlamaları T skoru kullanılarak WHO sınıflamasına göre yapıldı. T skoru -1,0'dan daha yüksek olanlar normal, -1,0 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 ve daha düşük olanlar ise OP olarak tanımlandı.

### **IV.İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada verilerin istatistiksel analizinde, Statistical Package for Social Sciences for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel paket programı kullanıldı. Her 3 grupta normal dağılım izlendi. Fakat varyansları homojen olmayan değişkenler Kruskal-Wallis testi ile, diğer değişkenler One –Way Anova testi ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya DSÖ kriterlerine göre 35'i normal, 35'i osteopenik ve 35'i osteoporotik olmak üzere toplam 120 kadın hasta dahil edildi. Hastalar yaş, menopoz süresi, İMK değerleri, lomber T skoru değeri, plak varlığı ve plak tipi açısından değerlendirildi.

Tablo-6'da hastaların yaşları, menopoz süresi, İMK değerleri ve lomber T skor değerleri minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri gösterildi.

**Tablo-6:** Çalışmaya alınan hastaların sayısal veri değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard sapma
Yaş (yıl)	39	75	55,64	7,38
İMK (mm)	0,5	1	0,732	0,10
Menopoz süresi	1	35	11,4	7,51
Lomber T skoru	-6,4	2,7	-1,67	1,41

İMK: İntima - Media kalınlığı

Tablo-7'de hasta gruplarının ortalama değerleri ve karşılaştırmaları gösterildi.

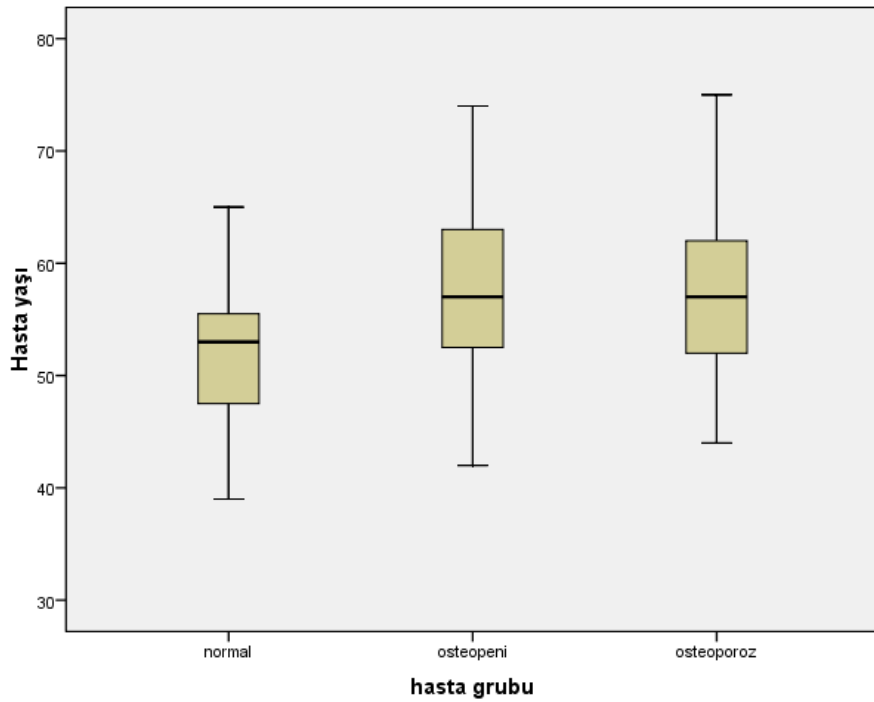
**Tablo-7:** Hasta gruplarının ortalama değerleri ve karşılaştırmaları

	Yaş (yıl)	İMK (mm)	Menopoz süresi(yıl)
Kontrol Grubu (N=35) (ortalama±SD)	52,29±6,82	0,650±0,06	8,38±5,52
Osteopeni Grubu (N=35) (ortalama±SD)	57,71±7,16	0,745±0,09	11,65±8,84
Osteoporoz Grubu (N=35) (ortalama±SD)	56,91±7,14	0,802±0,08	13,44±6,90
P	0,003	<0,001	0,033

İMK: İntima - Media kalınlığı (P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir)

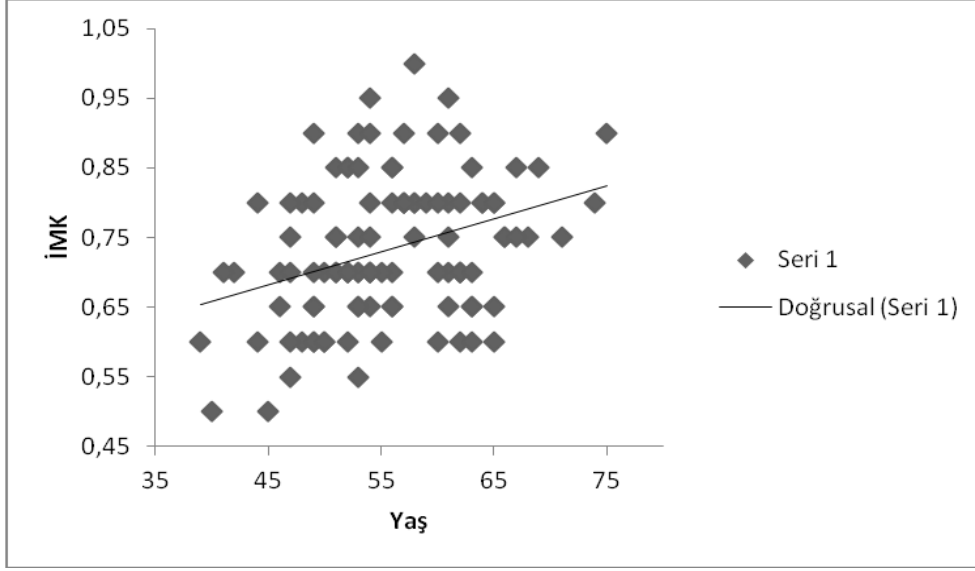


Hastaların gruplara göre ortalama yaşları normal hasta grubunda  $52,29 \pm 6,82$ , osteopenik hasta grubunda  $57,71 \pm 7,16$ , osteoporotik hasta grubunda  $56,91 \pm 7,14$  olarak bulundu. Normal grup ile osteopenik grup ve osteoporotik grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ). Ancak osteopenik ve osteoporotik grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Grupların yaş ortalamaları dağılım grafiği grafik 1'de gösterilmiştir.



**Grafik-1:** Grupların yaş ortalamaları dağılım grafiği

Yaş, İMK için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda da yaş ile İMK arasında lineer doğrusal ilişki saptanmıştır ve grafik-2'de gösterilmiştir. ( $r: 0,34$ ,  $p < 0,01$ )

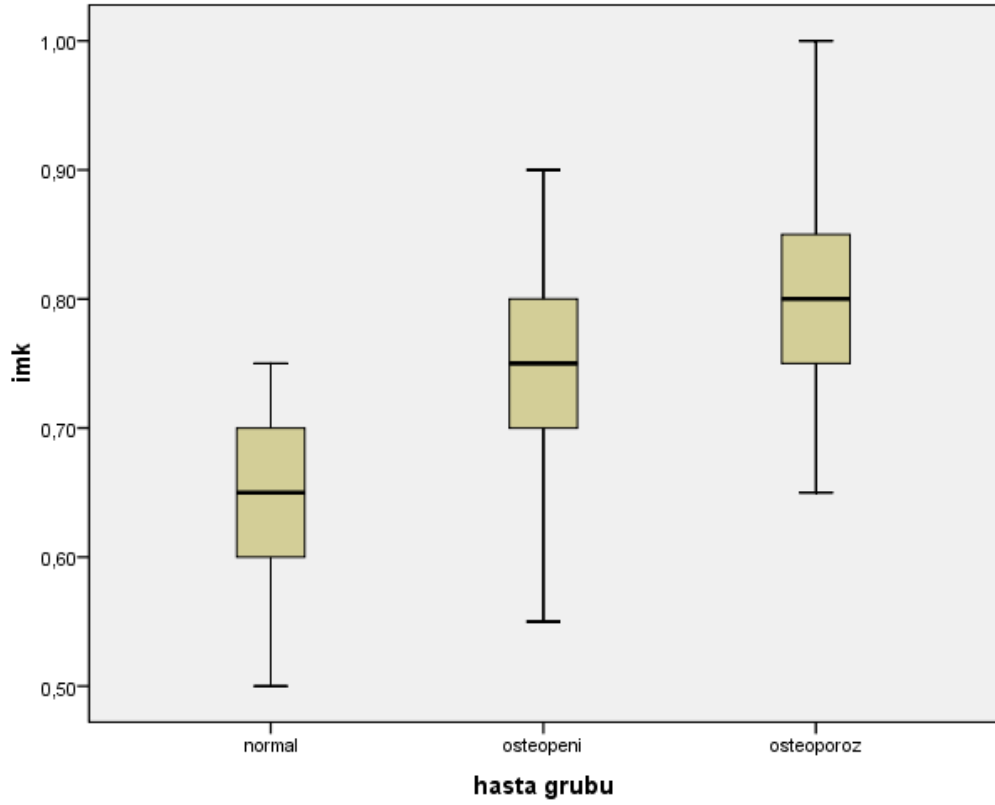


**Grafik-2:** Yaş ile intima-media kalınlığı arasındaki doğrusal ilişki

Çalışmaya dahil edilen hastaların İMK ölçümlerinde, minimum İMK 0,5 mm, maksimum İMK 1 mm saptanmış olup, ortalama  $0,732 \pm 0,10$ 'dür.

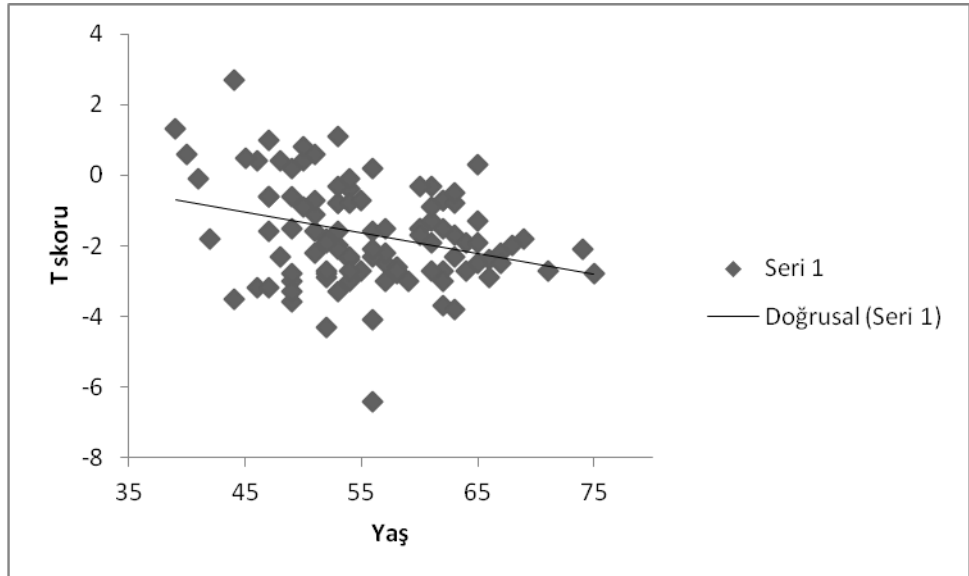
İMK'leri gruplara göre değerlendirildiğinde normal grupta ortalama İMK'si  $0,65 \pm 0,65$ , osteopenik grupta  $0,745 \pm 0,95$ , osteoporotik grupta  $0,802 \pm 0,08$  bulundu. Her 3 grupta İMK ortalaması açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

Grafik-3'de hasta gruplarına göre ortalama intima-media kalınlığı değerleri verildi.



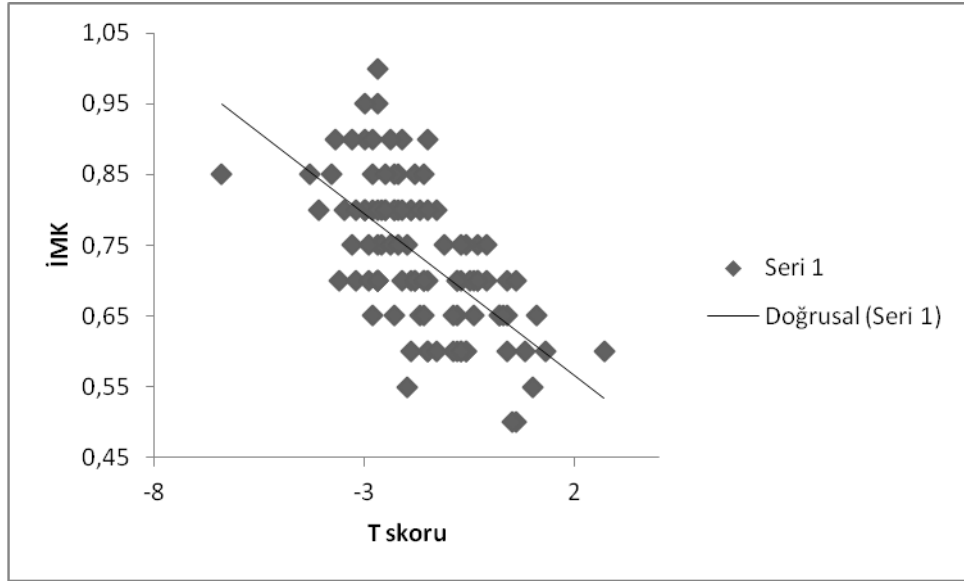
**Grafik-3:** Hasta gruplarına göre ortalama intima-media kalınlığı değerleri

Lomber T skoru ile yaş arasında ters orantısal bir ilişki mevcut olup çalışmaya dahil edilen hastaların lomber T skoru ile yaşları arasındaki doğrusal ters ilişki grafik-4'de gösterildi. ( $r=0,30$ ,  $p=0,01$ )



**Grafik-4 :** Yaş ile lomber T skoru arasında ters orantısal ilişki

Lomber T skoru ile İMK arasında da lineer ters ilişki mevcuttur. Lomber T skoru azaldıkça İMK’de artış izlendi. Lomber T skoru ile İMK arasındaki lineer ters ilişki grafik-5’te gösterildi. ( $r=-0,628$ ,  $p<0,001$ )



**Grafik-5:** Lomber T skoru ile İMK arasındaki ters orantısal ilişki

Yaş ve lomber T skorunun İMK için bağımsız bir prediktör olup olmadığı lineer regresyon testi ile değerlendirildi. Lomber T skoru ile İMK arasında negatif korelasyon ( $B = -0,042$ ; std hata = 0,006;  $p<0,001$ ), yaş ile pozitif korelasyon olduğu ( $B = 0,002$ ; std hata = 0,001;  $p=0,04$ ) tespit edildi. İMK için lineer regresyon analiz değerleri tablo-8’de gösterildi.

**Tablo-8:** İntima-media kalınlığı için lineer regresyon analizi sonuçları

Prediktörler	B*	SE	B için %95 GA°	P
Yaş	0,002	0,001	0,001_0,004	0,04
Lomber T skoru	-0,042	0,006	-0,053_-0,031	<0,001

\* Standardize edilmemiş korelasyon katsayısı; SE: Standart hata; °: Standardize edilmemiş korelasyon katsayısı için %95 güven aralığı, Düzeltilmiş  $R^2$  :0,408

Çalışmaya dahil edilen 105 hastadan 92’sinde (%87,6) plak izlenmezken, 13’ünde (%12,4) plak mevcuttu. Normal grupta plak saptanmadı. Osteopenik grupta, 3 tanesinde ekolusent plak, 2 tanesinde

ekojenik plak izlendi. Osteoporotik grupta, 1 tanesinde ekolusent, 7 tanesinde ekojenik plak izlendi. Plak mevcut olan hastaların sayısı istatistiksel olarak değerlendirme açısından uygun olmadığı için gruplar arasında farklılık değerleri hesaplanmadı. Grupların plak açısından değerlendirilmesi tablo-9'da gösterildi.

**Tablo-9:** Gruplara göre plak varlığı ve tipleri

	Plak yok		Ekolusent plak		Ekojenik plak	
	n	%*	n	%*	n	%*
Normal grup	35	100	0	0	0	0
Osteopenik grup	30	85,7	3	8,6	2	5,7
Osteoporotik grup	27	77,1	1	2,9	7	20

\*: Yüzde değerleri her grup içerisinde değerlendirilmiştir.

Hastaların gruplara göre ortalama menopoz süreleri normal hasta grubunda  $8,38 \pm 5,52$ , osteopenik hasta grubunda  $11,65 \pm 8,84$ , osteoporotik hasta grubunda  $11,65 \pm 8,84$  olarak bulundu. Normal grup ile osteoporotik grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ). Osteopenik grup ile normal ve osteoporotik grup arasında menopoz süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

KVH ve OP yaşlılardaki mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir (1-2).

Dünya genelinde en sık ölüm sebebi, KVH'lere bağlıdır (42). Kardiyovasküler hastalıklar dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermekle beraber tüm ölümlerin yaklaşık %30-50'sinden sorumludur (40-41)

Kardiyovasküler hastalık serebral enfarkt veya miyokardiyal enfarkt oluşana kadar sessizce ilerleyebilir (4). Kardiyovasküler olay nedeniyle aniden ölen kadınların %64'ünde hastalığa ait hiçbir ön belirti bulunmaması nedeniyle KVH için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi ve erken tanısı önem kazanmaktadır (5).

Osteoporoz, dünyada en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. ABD'de her yıl 1,5 milyon osteoporoz ile ilişkili kırık görülmektedir. Bu hastalarda görülen kırıklar ayrıca sosyal ve ekonomik çok sayıda zarara neden olmaktadır (18-19).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, düşük KMY ile yaş ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, akut kardiyovasküler olayların sonucu armış mortalite arasında güçlü ilişki olduğu saptanmıştır (72-73).

Osteoporoz ve AS arasındaki ilişki birçok farklı çalışma ile değişik şekillerde değerlendirilmiştir. 1972 yılında Boukhris ve Becker (74) yaptıkları röntgenografik çalışmada aortik kalsifikasyon ve OP ilişkisini değerlendirmiş ve vertebral fraktürler ile aort kalsifikasyonu arasında birliktelik saptamışlardır.

Schulz ve ark.'nın (75) 2348 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada bilgisayarlı tomografi ile saptadıkları aortik kalsifikasyon ile düşük KMY ve fraktürler arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.

Reddy ve ark. (76) yaptıkları çalışmada meme arteryel kalsifikasyonu ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Mamografik olarak

meme arteriyel kalsifikasyonlarını tespit ederek, lomber vertebra ve kalçadan ölçtükleri KMY ile karşılaştırmışlar ve aralarında kuvvetli ilişki tespit etmişlerdir.

Van der Klift ve ark. (77) Rotterdam çalışmasında, KMY ile periferik arter hastalığı (PAH) arasında ilişkiyi incelemişlerdir. Düşük kalça KMY olan kadınlarda PAH riskinde önemli artış saptamışlardır. Ancak erkeklerde ilişki gösterilememiştir ve lomber vertebra KMY ile PAH arasında da ilişki saptanmamıştır. Periferik arter hastalığından etkilenen bacakta KMY'nin daha düşük olduğu görülmüş ve arteriyel hastalığın lokal kemik kaybına neden olabileceği düşünülmüştür.

2006 yılında Sumoni ve ark. (78) yaptığı bir çalışmada aterosklerozun erken bir belirteci olan pulse wave velocity ile KMY arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Kol ve ayak bileğinden yapılan ölçümler sonucunda osteoporotik grupta normal ve osteopenik gruba göre anlamlı fark saptamışlardır. Ateroskleroz için bir diğer erken belirteç endotel disfonksiyonudur. Sanada ve ark. (79), 110 postmenopozal Japon kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, önkol kan akımını reaktif hiperemi ve dilaltı nitrogliserin sonrasında ölçerek KMY ile ilişkisini araştırmışlar ve düşük KMY'ye sahip özellikle osteoporotik kadınlarda önkol arterinde endotelial fonksiyon bozukluğu saptamışlardır.

Östrojen eksikliğinin hem osteoporoz hem koroner arter hastalığı için ortak risk faktörü olmasını göz önünde bulundurarak Barengolts ve ark. (80) asemptomatik postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve koroner AS ilişkisini araştırmışlardır. KMY ile koroner kalsiyum skorunu karşılaştırıp osteoporotik kadınların koroner ateroskleroz gelişmesinde artmış riske sahip olduğunu göstermişlerdir.

Erbilen ve ark. (81) erkeklerde düşük KMY ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anjiyografik olarak ispatlanmış koroner arter hastalığı ile düşük KMY arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.

Arteriyel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Kardiyovasküler hastalık bulunanlarda İMK'nin arttığı

ve İMK artmış kişilerde de KVH sıklığının daha fazla olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ve büyük ölçekli çalışmalar ile karotis İMK'nin koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif bir değere sahip olduğu saptanmıştır (82-85). Bu nedenle biz de çalışmamızda OP ile AS arasındaki ilişkiyi değerlendirirken KİMK'yi kullandık.

Fodor ve ark. (86) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde AKA İMK, kalsifiye aterosklerotik plak varlığı ve DXA ile ölçülmüş KMY arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. 100 postmenopozal hastanın katıldığı çalışmada sağ, sol ve ortalama AKA İMK'leri, lomber, femoral boyun ve total kalça T skoru değerleri çalışılmış ve kalsifiye aterosklerotik plak ile vertebral kırık varlığı da değerlendirilmiştir. Sağ, sol ve ortalama İMK'leri, lomber, femoral boyun ve total kalça T skoru değerleri ile karşılaştırıldığında osteoporotik grupta, normal ve osteopenik gruba göre anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ortalama İMK, yüksek kan basıncı ve vertebral fraktür varlığının aterosklerotik plak gelişimi konusunda istatistiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. Ancak, Fodor ve ark.'nın yaptığı çalışmada çalışmaya alınan hastaların kardiyovasküler risk faktörlerinin dışlanmadığı görülmüştür. Biz çalışmamızda KVH için yaş hariç diğer risk faktörlerini dışlayarak hastaları çalışmamıza dahil ettik. Bu nedenle çalışmamızın OP ve AS arasındaki ilişkiyi daha doğru oranda gösterdiğini düşünmekteyiz.

Sumino ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde KİMK ile lomber KMY karşılaştırılmış ve osteoporotik grupta KİMK'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da KVH için risk faktörleri dışlanmamıştır.

Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da normal-osteopenik, normal-osteoporotik ve osteopenik-osteoporotik gruplar arasında KİMK açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Yine, diğer çalışmalar ile benzer şekilde İMK'nin yaş ile doğrusal artış gösterdiği lineer regresyon analizi ile gösterilmiştir. Ayrıca, İMK'nin lomber T skoru ile ters orantısal ilişkisi istatistiksel olarak ortaya konulmuş ve böylece İMK için lomber vertebra T skorunun yaş gibi bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.



Literatürde ekojenik karotid arter plakları ile vertebral fraktür ve düşük KMY arasındaki ilişkiyi değerlendiren yayınlar mevcuttur. Jørgensen ve ark.'nın (88) geniş katılımlı çalışmasında düşük KMY ile ekojenik kalsifiye aterosklerotik plaklar arasında anlamlı ilişki olduğu, ekolusent plaklar arasında ise ilişki olmadığı görülmüştür. Kim ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada ise düşük KMY olan postmenopozal kadınlardaki vertebral fraktürler ile karotid arter plakları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve ekojenik plaklar ile anlamlı ilişki olduğu, ekolusent plaklar ile ilişki olmadığı saptanmıştır. Biz de çalışmamızda karotid arter plak varlığını değerlendirdik. Çalışmamızda plak saptanan hastaların sayısı istatistiksel olarak değerlendirme açısından yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Ancak, verilere baktığımızda osteoporotik grupta izlenen plakların çoğunluğunun ekojenik tipte olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların menopoz süreleri açısından normal grup ile osteoporotik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. KİMK'nin lomber T skoru ile ters lineer ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda menopoz süresinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda OP ile AS arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkideki mekanizma halen net olarak açıklanamamış olsa da bu konuda çok farklı mekanizmalar üzerinde çalışılmıştır. Ortak risk faktörlerinin altta yatan nedenlerden olabileceği düşünülmektedir. Yaş, genetik faktörler, oksidatif stres, dislipidemi, inflamasyon, hiperhomosisteinemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi AS için risk faktörü olduğu bilinen bu faktörlerin kemik kaybı ile ilişkisi tamamında olmasa da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (9, 90-92). OP ve AS arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarla elde edilen bulgularla değerlendirilmiş, laboratuvar deneyleri ile her iki hastalıktaki ortak moleküler mekanizmalar gösterilmiş, ayrıca ilaçlar ile birlikte de çalışmalar yapılmıştır (74).

Kemik dokunun mineralizasyonu ve arter duvarı kalsifikasyonu arasında birçok paralellik olduğu gösterilmiştir. Kalsifiye bir arterin duvarında osteoblast, osteoklast, kondrosit ve hatta hematopoetik kemik iliği görünümünde hücreler vardır. Kalsifiye arterde oluşan mineral kemikteki gibi

amorf kalsiyum fosfat değildir, ancak kalsiyum hidroksi apatit kristalleridir (74). Hidroksi apatit kristalleri kemiğin mineral fazının ana bileşenidir (93).

Genetik açıdan değerlendirildiğinde farelerdeki belirli gen mutasyonlarının hem OP hem de vasküler kalsifikasyona neden olduğu görülmüştür. Bu proteinler oldukça değişkendir ve osteoprotegerin (OPG) ve matriks gama karboksiglutamat (Gla) proteinlerini kapsar (74). OPG, tümör nekrosis faktör (TNF) reseptör ailesinin bir üyesidir. RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) reseptörleri aracılığıyla osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek osteoklastogenezisi düzenler. OPG esas olarak osteoblastik hücrelerden salgılanır. Kardiyovasküler sistemdeki hücreler de OPG üretirler. OPG defisiti olan farelerde hem multiple fraktürleri olan OP hem de aorta ve renal arterlerde kalsifikasyon olduğu saptanmıştır. Gla proteinleri ise mineral bağlayıcı protein ailesinin bir parçasını oluşturur. Gla proteinleri kalsiyumu bağlayarak hidroksiapatit kristallerine katarlar. Gla defisiti olan farelerde yaygın vasküler kalsifikasyon, anormal kartilaj kalsifikasyonu ve OP olduğu görülmüştür (93).

İlaçlarla yapılan çalışmalar tartışmalıdır. OP tedavisi için kullanılan bazı ilaçların inme ve koroner arter hastalığı riskini azalttığı görülmüştür. Ancak OP için kullanılan diğer bazı ilaçlarda ise, inme riskinde artış saptanmıştır. Benzer şekilde kardiyovasküler hastalık tedavisi için kullanılan bazı ilaçların kemik üzerine faydalı etkileri varken, bazı ilaçların ise zararlı olduğu görülmüştür (74).

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlı olması, çalışmamızın en önemli limitasyonunu oluşturmaktadır. Plak saptanan hasta sayısı yeterli olmadığı için OP ile plak tipi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Hastaların demografik verileri sorgulanırken sözel olarak değerlendirme yapılmıştır. İşlem öncesi hastaların tansiyon, kan şekeri ölçümü, her hasta için kan lipid değerlerinin ölçümü yapılmamıştır. Bu nedenle, hastaların bilgisi dahilinde olmayan HT, DM ya da hiperlipidemi varlığının ekarte edilememiş olması çalışmamızın diğer önemli limitasyonudur.

Neredeyse 40 yıl öncesinde başlayan çalışmalarla OP ve AS arasında ilişki olduğu düşünölmüş ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle düşük KMY olan kadınlarda AS varlığı açısından dikkatli olunması gerektiği ve gerekli olgularda AS'nin erken tanısı açısından kolay ve non-invaziv olan US ile tarama yapılabileceğini ve osteoporozun tedavisi ile ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalıkların sıklığının azalabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:364-70.
2. Wenger NK. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46:199-229.
3. Soldo BJ, Agree EM. America's elderly. *Popul Bull.* 1988;43:1-53.
4. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 1;123:e18-e209.
6. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167 (10 Suppl):S1-34.
7. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson P, Wright N (eds). *Oxford textbook of pathology.* 1st edition. Oxford: Oxford University Press; 1992. 798-812.
8. Whitney C, Warburton DE, Frohlich J, Chan SY, McKay H, Khan K. Are cardiovascular disease and osteoporosis directly linked? *Sports Med.* 2004;34:779-807.
9. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine.* 2004;23:1-10.
10. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2005;28 (10 Suppl):69-72.
11. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM.* 2005;98:467-84.
12. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159:589-95.
13. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi. In: Yılmaz C. (ed). *Tüm yönleriyle osteoporoz* 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1997. 5-29.
14. Fogelman I, Blake GM. Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med.* 2000;41:2015-25.
15. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
16. Sarıdoğan M. Metabolik kemik hastalıkları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds). *Tıbbi Rehabilitasyon.* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 1199-220.
17. Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies. *Semin Nucl Med.* 1997;27:248-60.
18. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 425:126-34.

19. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med.* 2006;119 (4 Suppl 1):S3-S11.
20. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182:1864-73.
21. Dilşen G. Osteoporozda oluşan kırıkların epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi.* 1996;1:312-24.
22. Cohen AJ, Roe FJ. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:237-53.
23. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423:349-55.
24. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116:1186-94.
25. You L, Temiyasathit S, Lee P, et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone.* 2008;42:172-9.
26. Bradford PG, Gerace KV, Roland RL, Chrzan BG. Estrogen regulation of apoptosis in osteoblasts. *Physiol Behav.* 2010;99:181-5.
27. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003;9:544-64.
28. Garnero P, Delmas PD. Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:913-36.
29. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. In: Becker KL (ed). *Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism.* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 623-42.
30. Wilkins CH, Birge SJ. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly. *Am J Med.* 2005;118:1190-5.
31. van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:131-7.
32. van der Linden JC, Weinans H. Effects of microarchitecture on bone strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5:56-61.
33. Kaya T. Kas iskelet sisteminde kullanılan temel görüntüleme yöntemleri. In: Kaya T (ed). *Kas iskelet yumuşak doku radyolojisi.*1. Baskı Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi; 2008. 52-5.
34. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
35. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002;288:1889-97.
36. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis.*2nd edition San Diego: Academic Pres; 2001. 433-58.

37. Pluijm SM, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int.* 1999;9:550-6.
38. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom.* 1999;2:343-50.
39. Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol.* 1999;155:1-5.
40. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Lanti M. Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US Railroad cohort of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:417-24.
41. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006;113: 85-151.
42. Atlas of Heart Disease and Stroke: WHO; Sept. 2004.
43. Onat A. Eriskinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı TEKHARF. İstanbul, TR: Ohan Matbaacılık; 2000. 16-23.
44. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996;94:2013-20.
45. Choi CJ, Kramer CM. MR imaging of atherosclerotic plaque. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:887-98.
46. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-9.
47. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell.* 2001;104:503-16.
48. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-74.
49. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177-8.
50. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;100:1481-92.
51. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. In: Kültürsay H (ed). Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma.1. Baskı İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri; 2001. 31-66.
52. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for

- Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
53. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2001;22:11-4.
  54. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005;179:311-6.
  55. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34:2367-72.
  56. Graner M, Varpula M, Kahri J, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97:624-9.
  57. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med*. 2004;9:46-54.
  58. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
  59. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002;90:18L-21.
  60. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-6.
  61. Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2006;37:800-5.
  62. Ökçün B, Küçükoğlu S. Karotis intima-media kalınlığı. *T Klin Kardiyoloji*. 2003;16:532-42.
  63. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30:841-50.
  64. James A, Zagzebski, PHD. Physics and instrumentation in Doppler and B- mode ultrasonography. In: Zwiebel W, Pellerito J (eds). *Introduction to vascular ultrasonography*. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2005. 19-60.
  65. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*. 2001;141:694-703.
  66. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol*. 2005;24:52-8.
  67. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87 (3 Suppl):II56-65.
  68. Tuncel E. *Klinik radyoloji*. 2. Baskı. Bursa: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi; 2008.
  69. Oyar O, Gülsoy UK. *Tibbi Görüntüleme Fiziği*. Isparta: SDÜ Tıp Fakültesi; 2003.

70. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. 2nd edition. St. Lois: Mosby; 1998.
71. Tuncel E. Radyolojiye Giriş. 1. Baskı Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 2009.
72. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999;106:273-8.
73. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1974-80.
74. Eastell R, Newman C, Crossman DC. Cardiovascular disease and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503:78-83.
75. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4246-53.
76. Reddy J, Bilezikian JP, Smith SJ, Mosca L. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:208-11.
77. van der Klift M, Pols HA, Hak AE, Witteman JC, Hofman A, de Laet CE. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int.* 2002;70:443-9.
78. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas.* 2006;55:212-8.
79. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, et al. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2004;176:387-92.
80. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1998;62:209-13.
81. Erbilin E, Yazici S, Ozhan H, Bulur S, Ordu S, Yazici M. Relationship between angiographically documented coronary artery disease and low bone mass in men. *Circ J.* 2007;71:1095-8.
82. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-94.
83. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
84. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2004;109:1089-94.
85. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002;144:753-9.



86. Fodor D, Bondor C, Albu A, et al. Relation between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2011;129:139-45.
87. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Hypertens Res.* 2008;31:1191-7.
88. Jorgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, Heuch I, Jacobsen BK. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:549-56.
89. Kim SH, Kim YM, Cho MA, et al. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int.* 2008;82:411-7.
90. Broulik PD, Kapitola J. Interrelations between body weight, cigarette smoking and spine mineral density in osteoporotic Czech women. *Endocr Regul.* 1993;27:57-60.
91. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone.* 2004;34:557-61.
92. Sinnott B, Syed I, Sevrukov A, Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int.* 2006;78:195-202.
93. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int.* 2009;20:197-207.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Gürsel Savcı'ya, tezimin hazırlanmasına ve eğitimime büyük katkısı bulunan Doç. Dr. Naile Bolca Topal'a, radyoloji eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Uğur Topal, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Doç. Dr. Cüneyt Erdoğan, Doç. Dr. Bahattin Hakyemez, Doç. Dr. Gökhan Gökalp ve Yrd. Doç. Dr. Nalan Yıldırım'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm radyoloji personeline, beni her zaman destekleyen sevgili eşim Uzm. Dr. Arda Kandemir'e, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan aileme teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Sibel Kandemir

## ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Eskişehir’de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Eskişehir’de tamamladım.

2001 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığım tıp eğitimimi, 2007 yılında bitirdim. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.