



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN KAROTİS  
İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE HEMODİNAMİSİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ

DÜZCE  
2009



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN KAROTİS  
İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE HEMODİNAMİSİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ

DÜZCE  
2009

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde en büyük katkı ve emeğe sahip olan hocalarım Doç. Dr. Burhan YAZICI, Doç. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ ve Doç. Dr. Alp Alper ŐAFAK' a,

tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Doç. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ' a ,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Safınaz ATAÖĞLU' na, öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Selma YAZICI' ya

asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bölümümüz sekreter ve teknisyenlerine,

yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen tezimin hazırlanmasında hem iş arkadaşım hem de eşim olarak büyük emeği olan Ayla BÜYÜKKAYA' ya, kızıma, aile büyüklerime

teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Osteoporoz	2
2. 1. 1. Osteoporoz tanımı	2
2. 1. 2. Epidemiyoloji	3
2. 1. 3. Etyoloji ve Sınıflandırma	4
2. 1. 4. Osteoporoz Patofizyolojisi	6
2. 1. 5. Osteoporoz İçin Risk Faktörleri	6
2. 1. 6. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri	7
2.2. Ateroskleroz	8
2. 2. 1. Ateroskleroz' un Tanımı	8
2. 2. 2. Epidemiyoloji	9
2. 2. 3. Risk Faktörleri	9
2. 2. 4. Patogenez	10
2. 3. Karotis İntima - Media kalınlığı	16
2. 3. 1. Ölçüm Nasıl ve Nerden Yapılmalı ?	17
2. 3. 2. İntima - Media kalınlığı ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	19
2. 4. Renkli Doppler Ultrasonografi	20
2. 4. 1. Temel Kavramlar	20
2. 4. 2. Doppler Ultrasonografinin Uygulamaları	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. ÖZET	40
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	44
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	50

## **KISALTMALAR**

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri  
**AKA:** Ana karotis arter  
**AS:** Ateroskleroz  
**CRP :** C – Reaktif protein  
**CW:** Continuous Wave  
**DEXA:** Dual-enerji X-ray absorpsiyometri  
**DKK:** Doruk kemik kitlesi  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**EDH:** End diastolik hız  
**hsCRP:** “high sensitive” (yüksek duyarlıklı) CRP  
**ICAM-1:** İnterselüler adezyon molekülü-1  
**İMK:** İntima - Media kalınlığı  
**KAH:** Koroner arter hastalığı  
**KMY:** Kemik mineral yoğunluğu  
**KVH:** Kardiyovasküler hastalık  
**OP:** Osteoporoz  
**OPG:** Osteoprotegerin  
**PAI-1 :** Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1  
**Pİ:** Pulsatilite indeksi  
**PSH:** Pik sistolik hız  
**PW:** Pulsed Wave  
**RDUS:** Renkli doppler ultrasonografi  
**Rİ:** Rezidiv indeks  
**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences  
**VCAM-1:** Vasküler selüler adezyon molekülü-1  
**VKİ:** Vücut-kitle indexi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz (OP); düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin artışı ile karakterize çok nedenli ve çok sık rastlanan sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Dünya nüfusunun 2100 - 2150 yıllarında 11 milyara ulaşacağı, bu artan nüfusun %95'inin gelişmiş ülkelerde olacağı ve çoğunluğun 45 yaş üzerindeki kadınlardan oluşacağı tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> İskelet kemik kütlesi doğumdan itibaren artmaya başlayarak hayatın 3. veya 4. dekatlarında maksimuma ulaşır ve izleyen yıllarda azalır. Ortalama yaşam süresinin uzamasından dolayı yaşlı nüfusun ve buna bağlı OP prevalansının artması nedeniyle hastalık giderek önem kazanmaktadır.<sup>3</sup>

Ateroskleroz (AS ), büyük arterlerde lipid ve fibröz yapıların birikimi ile karakterize, ilerleyici bir hastalıktır. AS günümüzde yaygın olarak görülen bir hastalık olup, mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir.<sup>4</sup> Hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, abdominal obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom, fiziksel inaktivite ve sigara içiminin yanı sıra inflamasyonun ve kronik inflamasyon ile karakterize hastalıkların da hızlanmış AS gelişiminde rol aldığı bir çok çalışmada vurgulanmıştır.<sup>5-7</sup> Günümüzde hakim olan görüşe göre AS, hasara karşı oluşan inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>8</sup>

OP ve AS yaşlanma sonucu ortaya çıkan birbirinden bağımsız farklı hastalıklar olarak düşünülmekte ise de günümüzde her iki hastalığın patofizyolojisinde benzer mekanizmaların yattığı ortaya çıkmaktadır.<sup>9</sup> İn vitro ve in vivo çalışmalarda; okside olmuş lipitlerin, vasküler hücrelerin mineralizasyonunu arttırmakla kalmayıp, kemik hücrelerinin mineralizasyonunu da engellediği gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğuna (KMY) göre hastaların karotis İntima - Media kalınlıklarını (İMK) invazif olmayan, kullanımı kolay ve basit bir yöntem olan ultrasonografi ile ölçerek; sağlıklı kişilerle karşılaştırıp kemik dansitesi düşüklüğünün erken AS için risk faktörü olarak kabul edilebilirliğini ve karotis İMK'sı ile kemik dansitometri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Osteoporoz**

#### **2. 1. 1 Osteoporoz Tanımı**

OP'nin ilk olarak tanımı, 1829'da "porous bone" terimiyle Strasburg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır.<sup>11</sup>

OP; düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin artışı ile karakterize çok nedenli ve sık rastlanan sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup>

Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendini tamamen yenileyebilen metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir. Kemik yıkım ve yapım olayı hayat boyunca devam eder; iskelet dokusunun büyümesi sürecinde bu işlemler daha hızlı oluşur. Büyüme metabolik aktivitenin daha çok yapım tarafında kalmasının sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. 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 ki buna kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denir.<sup>12</sup>

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

T skoru; ölçülen KMY değeri aynı cinsiyetten genç erişkinlerden elde edilen KMY değeri ile karşılaştırılarak hesaplanır. Kadınlar için, referans verileri 20-29 yaş arası beyaz kadınlardan elde edilmiştir. T skoru kullanımı postmenopozal kadınlar için özellikle tercih edilenidir.

Z skoru; benzer cinsiyet, yaş ve ırktan oluşan referans popülasyonun KMY değeri ile ölçülen KMY arasındaki farkı temel almaktadır.

Bu şekilde elde edilen verilere göre KMY'nin , Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanması Tablo-1 de gösterilmektedir.<sup>13</sup>

**Tablo-1.** Kemik Mineral Yoğunluğu tanımlamaları

Normal	T skoru -1.0'dan daha yüksek
Osteopeni	T skoru -1.0 ile – 2.5 arasında
Osteoporoz	T skoru -2.5'e eşit veya daha yüksek

### 2. 1. 2 Epidemiyoloji

OP'ye yönelik epidemiyolojik çalışmalar ilk olarak kalça kırıkları ile başlatılmıştır. Kalça kırığı kesin hospitalizasyon nedeni olduğundan bu kırıklara yönelik çalışmalarda gerçeğe en yakın verilerin alınması olasıdır. Amerika Birleşik Devletleri 'nde (ABD) yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusu bildirilmiştir. Bu kırıkların 250.000'i kalça, 250.000' i el bileği ve 500.000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısı ise yaşamlarına özürlü olarak devam etmek zorunda kalmaktadır. Kalça kırığı insidansının en yüksek olduğu ülkeler İskandinav ülkeleridir.<sup>14</sup>

Türkiye'nin bölgelerine göre dağılımı incelendiğinde Doğu Anadolu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri toplam %35 ile başta yer almakta; onu Marmara Bölgesi %33 ile izlemekte, Ege ve Karadeniz Bölgeleri'nde oran %12 ile aynı bulunurken Akdeniz Bölgesi'nde %5 ve İç Anadolu Bölgesi'nde %3 gibi düşük oranlar tespit edilmiştir. Hasta sayısındaki bu dağılım bölgelerden çalışmaya katılan hekim sayısı ile ilişkili olmayıp gerçek dağılımı yansıtmaktadır.<sup>15</sup>



### 2. 1. 3. Etiyoloji ve Sınıflandırma

OP için yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak bir çok sınıflama geliştirilmiştir. En yaygın olarak etiolojiye göre sınıflama kullanılır. Etiyolojiye göre OP Tablo-2’de özetlendiği gibi primer ve sekonder olmak üzere 2 grupta incelenir.<sup>14</sup>

**Tablo-2.** Etiyolojiye göre osteoporoz sınıflaması

<b>Primer Osteoporoz</b>	<b>İdyopatik</b>	Juvenil
		Erişkin
	<b>Postmenopozal</b>	
	<b>Senil</b>	
<b>Sekonder Osteoporoz</b>	<b>İlaçlar</b>	Glukokortikoid, heparin, antikoagülanlar, metotreksat
	<b>Bağ dokusu hastalıkları</b>	Romatoid artrit, Ehler Danlos sendromu, Osteogenezis imperfekta, Marfan sendromu, Homosistinüri
	<b>Diyetle ilgili nedenler</b>	Diyette kalsiyum azlığı
		Artmış protein tüketimi
	<b>İmmobilizasyon</b>	
	<b>Endokrin Nedenler</b>	Hipogonadizm
		Over agenezisi
Hipertiroidi		
Hiperparatiroidi		
Cushing hastalığı		
Diabetes mellitus		

	<b>Gastrointestinal Hastalık</b>	Subtotal gastrektomi
		Malabsorbsiyon
		Kronik obstrüktif sarılık
		Primer bilier siroz
		Ağır malnütrisyon
	<b>Malign hastalıklar</b>	Multiple myeloma
		Sistemik mastositozis
		Lenfoma
		Yaygın karsinom
	<b>Diğer nedenler</b>	Alkolizm
Sigara		

Riggs ve arkadaşları postmenopozal osteoporozu tip 1, senil osteoporozu tip 2 osteoporoz olarak isimlendirip, farklarını Tablo-3’de özetlediği gibi ortaya koymuşlardır.<sup>14</sup>

**Tablo-3.** Tip I ve II osteoporozun karşılaştırması

	<b>Tip I Osteoporoz</b>	<b>Tip II Osteoporoz</b>
<b>Yaş</b>	50 - 75	>75
<b>Patogenez</b>	Artmış osteoklastik aktivite, artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite, azalmış kemik formasyonu
<b>Tutulan kemik</b>	Trabeküler	Trabeküler + Kortikal
<b>Kırık lokalizasyonu</b>	Vertebra, el bileği	Proksimal femur, humerus üst uç
<b>Kemik kayıp hızı</b>	Hızlı kısa sürede	Yavaş uzun sürede
<b>Esas neden</b>	Menopoz	Yaşlanma

#### **2. 1. 4. Osteoporoz Patofizyolojisi**

OP patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir.

1. Doruk kemik kitlesi (DKK)
2. Kemik yapım-yıkım hızı (turnover)
3. Kemiğin organik matriksindeki değişiklikler

Postmenopozal dönemdeki tüm kadınlarda östrojen eksikliği olduğu halde sadece bir kısmında OP ve buna bağlı kırık gelişir. Bunda rol oynayan faktörler, düşük DKK, kemik kalitesinde ve mikro mimari yapısında meydana gelen değişikliklerdir. DKK büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kitlesi olarak tanımlanır. DKK artan yaş ile birlikte kemik kaybı sonucunda oluşabilecek kırıklara karşı direnci belirleyen önemli bir faktördür. DKK'ya erişme yaşı en erken 17–18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir. DKK; genetik faktörler, hormonlar, beslenme, pubertal gelişim, gebelik, laktasyon ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenir.<sup>16</sup>

#### **2. 1. 5. Osteoporoz İçin Risk Faktörleri**

OP ilgili risk faktörleri KMY ile ilişkili iken, OP'ye bağlı kırıklar için risk faktörleri arasında KMY ile ilişkili olan ve olmayan durumlar söz konusudur.<sup>17</sup> Tablo-4'de postmenopozal OP ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.

**Tablo-4.** Postmenopozal osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri

Osteoporoz için risk faktörleri	Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri
İleri yaş	İleri yaş
Genetik	Düşük KMY
Yaşam tarzı faktörleri ( kalsiyum ve D vitamininin düşük alımı, sigara içmek)	Önceki kırık öyküsü ( kafatası, ayak bileği, el ve ayak parmağı ve yüz kemiği hariç )
Zayıflık	I. derece akrabalarında kalça kırığı öyküsü
Menopoz durumu	Zayıflık (kilo<57.7 kg veya VKİ < 21 kg/m <sup>2</sup> )
	Sigara içiyor olmak ( herhangi bir miktar )
	Düşük kalsiyum veya D vitamini almak
	Hergün 2 den fazla alkollü içecek almak
	3 aydan fazla oral veya kas içine glukokortikoid uygulanması
	Düşme riskini artıran durumlar (görme bozukluğu, demans, kötü sağlık durumu, düşük fiziksel aktivite, yeni düşme öyküsü)

### 2. 1. 6. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

Her alan veya hacim için gram olarak ifade edilen DKK (yaklaşık 30 yaşlarında ulaşılır) ve sonradan gelişecek kaybın ne kadar olacağını bir göstergesidir. KMY haricinde kemik kalitesini gösteren diğer özellikleri klinik pratikte ölçmek zor ve hatta imkansızdır<sup>17</sup>.

Günümüzde iskelet kitle veya yoğunluğunu hesaplamak için noninvazif pek çok yöntem mevcuttur. Bu yöntemlerin içinde en yaygın kabul görmüş tetkikler;

- 1)- Kantitatif ultrasonografi
- 2)- Kantitatif bilgisayarlı tomografi
- 3)- Dual-enerji X-ray absorpsiyometri ( DEXA )'dir.<sup>18</sup>

**Kantitatif Ultrasonografi:** KMY'yi direk göstermemesine karşın, kemik mineralizasyonu ve kalitesini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay taşınabilir olması ve

radyasyon maruziyetinin olmaması nedeniyle bir tarama yöntemi olarak kullanılması uygun bir yöntemdir. Topuk, ön kol ve parmaklardan ölçüm alınır.

**Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:** Bu tetkikin en önemli özelliği trabeküler ve kortikal kemiğin ayrı olarak değerlendirilebildiği tek tanı yöntemi olmasıdır. Ölçüm sonucu hacim başına düşen gram olarak ifade edilir ( $\text{gr}/\text{cm}^3$ ). En önemli avantajı vertebra cisminin mineral içeriğini spinal çikıntılardan, osteofitlerden ve vertebra dışı kalsifikasyonlardan ayırarak ölçmesidir. Pahalı olması, kalça mineral yoğunluğunun ölçülememesi ve radyasyon maruziyeti ise dezavantajlarıdır<sup>19</sup>.

**Dual enerji x-ray absorbsiyometri:** Pek çok merkezde KMY'yi ölçmek için standart olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte ölçüm her alan için gr olarak ifade edilir ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ). Klinikte en çok lomber bölge, femur boynu ve kalça KMY'yi ölçmek için kullanılır. Ancak gerektiğinde diğer alanların (topuk, radyus, ulna, parmak, tüm vücut gibi) çekimleri de yapılabilmektedir.<sup>18</sup> En sık 3 alandan yapılan çekimlerden elde edilen en düşük veri kullanılır.<sup>17</sup>

Vertebra ölçümleri en çok L1-L4 arasında yapılmaktadır. Vertebra ölçümlerinde standart çekim anteroposteriordür. Bu çekim esnasında vertebranın posterior elemanları, faset eklemler ve abdomianl aortanın mineral içerdiği unutulmamalıdır.<sup>20</sup>

Vertebralarda dejeneratif değişiklikler varsa lateral çekim yapılarak vertebra cismi posterior elemanlardan ayrı olarak ölçülebilmektedir. Yumuşak doku değişiklikleri de KMY ölçüm sonucunu etkiler. Yumuşak dokulardan özellikle yağ dokusunun dağılımı ve miktarı ölçümü etkiler. Aşırı yağ dokusu X ışınının zayıflatır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki iki cm'lik yağ dokusu KMY ölçümünde %10'a yakın hataya yol açabilmektedir.<sup>19</sup>

## **2.2. Ateroskleroz**

### **2. 2. 1. Ateroskleroz' un Tanımı**

AS, büyük ve orta boy arterlerin duvarlarında asimetrik ve fokal olarak ortaya çıkan, temel olarak intima tabakasında oluşan, damar lümeninde daralmaya yol açan kalınlaşmadır. İntima yüzeyinde lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddelerin değişik oranlarda bir araya gelmesiyle plaklar oluşur. Bu da ilerleyici arteriyel

darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açarak AS'ye neden olur<sup>21</sup>.

### **2. 2. 2. Epidemiyoloji**

Dünya genelinde en sık ölüm sebebi AS'ye bağlı hastalıklardır.<sup>4</sup> Ülkemizde de AS ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında; erişkin nüfusta koroner arter hastalığı (KAH) % 3.8, hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60 - 69 yaşlarında ise % 14'ün üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır<sup>22</sup>.

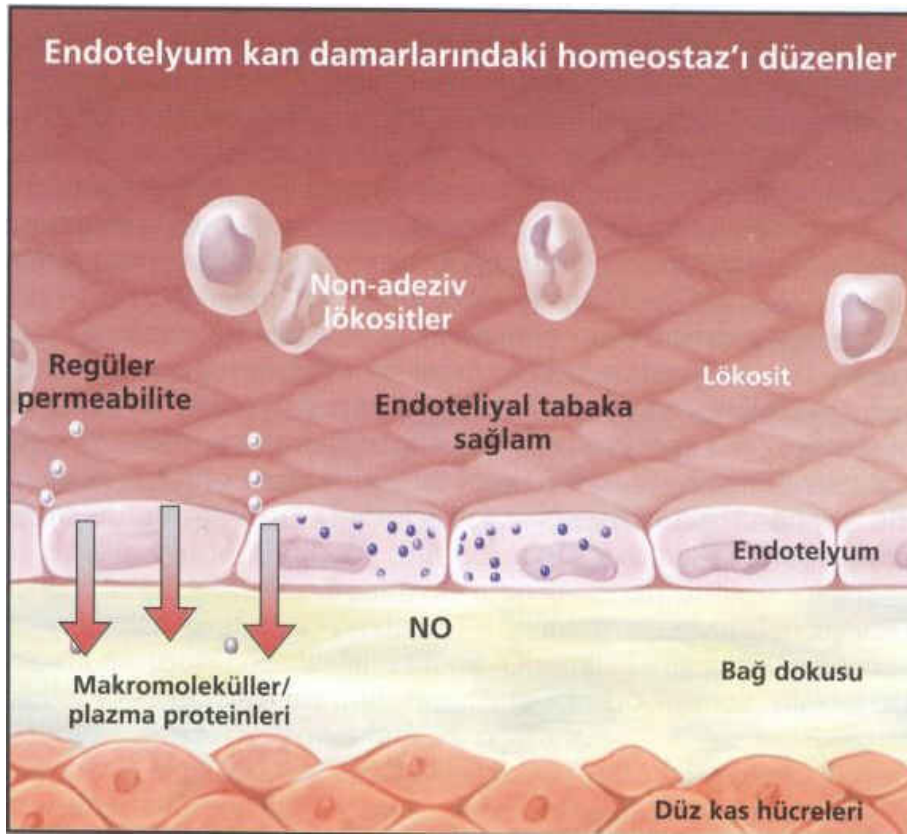
### **2. 2. 3. Risk Faktörleri**

AS sürecini hangi olay veya olaylar dizisinin başlattığı henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir. Günümüzde hakim olan görüşe göre AS, hasara karşı oluşan inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>8</sup> AS gelişiminde yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, serum lipoprotein (a), homosistein, C – Reaktif protein (CRP), fibrinojen, Faktör VII ve VIII, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) konsantrasyonu yükseklikleri bilinen risk faktörleridir.<sup>23</sup> Aterosklerotik damar hastalıklarında son yıllarda önem kazanmış yeni risk faktörleri arasında, fibrinojen, PAI-1, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII, faktör VIII ve von Willebrand faktör yüksekliği, VCAM-1 (vasküler selüler adezyon molekülü-1), ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1) ve “high sensitive” (yüksek duyarlıklı) CRP (hsCRP) gibi inflamasyon göstergeleri bulunmaktadır.<sup>22</sup>

#### 2. 2. 4. Patogenez

Günümüzde hakim olan görüşe göre AS, hasara karşı oluşan inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır.<sup>8</sup> AS oluşumunda rol oynayan hücelere bakacak olursak :

Endotel hücresi; Arter duvarında tek sıra halinde yer alan seçici geçirgen bir bariyerdir. Endotel yüzeyi trombüs oluşumunu engelleme özelliği yanında pek çok vazoaktif maddenin ve bağ dokusu elemanlarının üretildiği aktif bir dokudur. Endotel hücresi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri sentezleyerek hem antiaterojenik etkisini gösterir hem de aterogenezde rol alır.<sup>22</sup> Endotelyum şekil-1’de görüldüğü gibi kan damarlarındaki homeostaz’ı düzenler.<sup>24</sup>



Şekil-1 : Endotelin kan damarındaki homeostazdaki rolü

Düz kas hücresi; Normal arter duvarında arter tonusunun sağlanmasından sorumlu olan düz kas hücreleri, AS'nin ileri aşamalarında intima tabakasına göç ederek fibroproliferatif süreçte yer alırlar. Düz kas hücreleri makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip depolayarak “ köpük hücresi ” oluştururlar.<sup>22</sup>

Trombositler; Hasara uğramış endotel tabakası ile etkileşime giren trombositler içerdikleri granüllerde yer alan çok sayıda sitokin ve vazoaktif maddeyi salarak AS'ye katkıda bulunurlar.<sup>22</sup>

Makrofajlar; Bebeklik çağından itibaren subendotelyal alanda özellikle intima tabakasının kalın olduğu bölgelerde kümeler oluşturmaksızın tek tek bulunabilirler. Genelde makrofajlar lipid parçacıkları içermeselerde genetik olarak yatkın ve hiperlipidemili bireylerde genç yaşlardan itibaren köpük hücresi oluşturabilirler.<sup>22</sup>

T-lenfositleri; Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4 hem de CD8 T lenfositlerin bulunması AS patogenezinde immünite ve otoimmünitenin rol oynadığını düşündürmektedir. T hücre aktivasyonu IF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  ve  $\beta$  gibi inflamatuvar yanıtı arttıran sitokin aktivasyonu ile sonuçlanır.<sup>25</sup>

Aterogenez Oluşum Aşamaları: Endotel disfonksiyonu, AS'nin patogenezinde ilk basamağı oluşturur<sup>7</sup>. Endotel fonksiyonları, endotel hücrelerinin ürettiği, otokrin ve parakrin etkilere sahip medyatörlerce düzenlenir.<sup>26</sup> Sigara içenlerde, postmenopozal kadınlarda, hipertansiyon ve hiperhomosisteinemi gibi pek çok durumda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.<sup>22</sup> Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan endotel tabakasının kan ile damar çeperi arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bu nedenle inflamatuvar ve proliferatif olaylar sonucunda aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotel yüzeyinde meydana gelen vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge disfonksiyonda bozulur.<sup>26</sup> Endotel disfonksiyonunda dengelerin bozulması şekil-2'de gösterilmiştir.<sup>24</sup>



**Şekil-2 :** Endotel disfonksiyonunda dengelerin bozulması

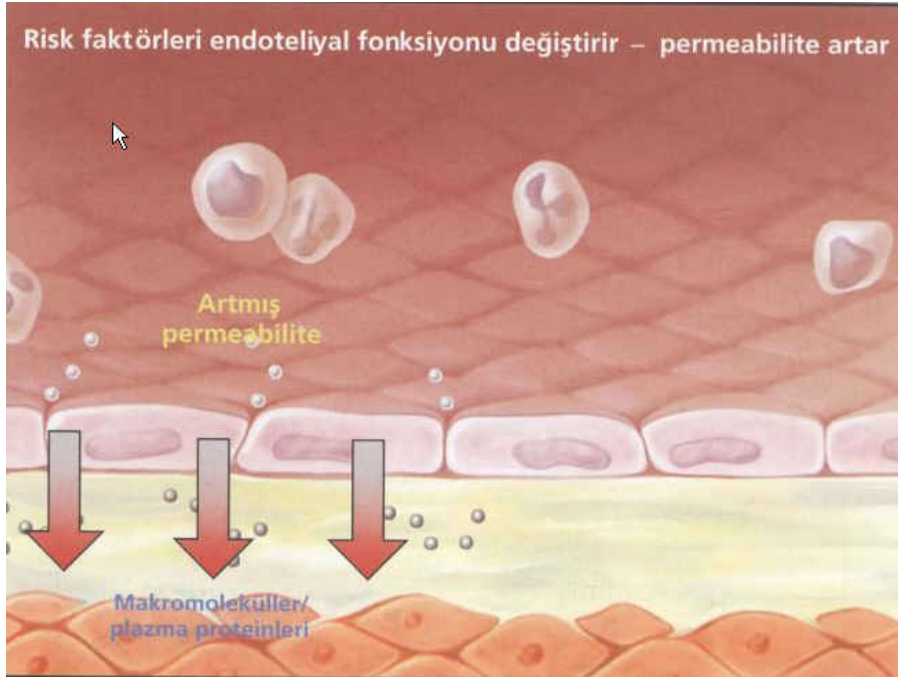
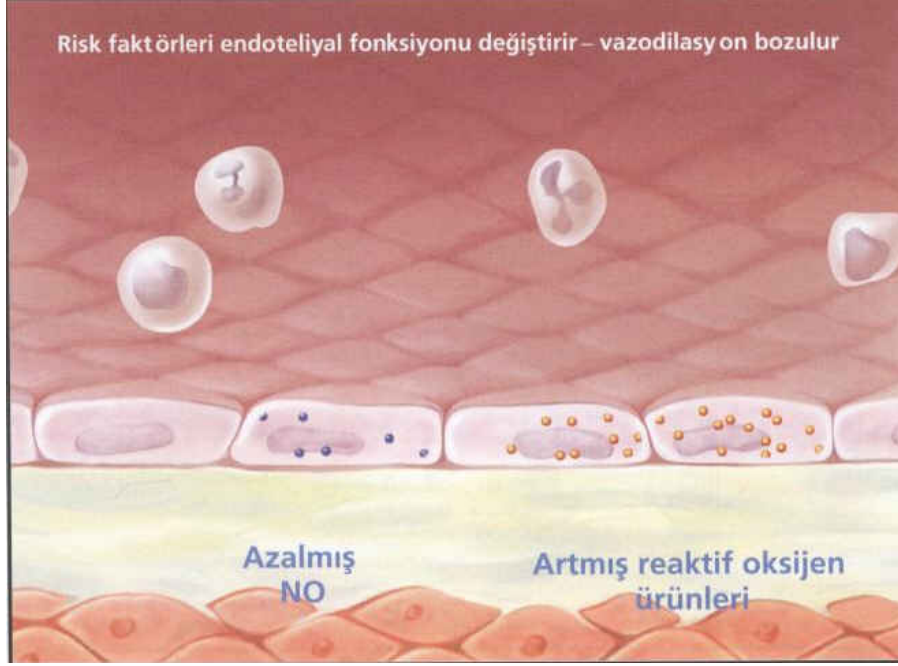


AS'nin gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından 1995 yılında Tablo-5'de özetlendiği gibi yapılmıştır.<sup>21</sup>

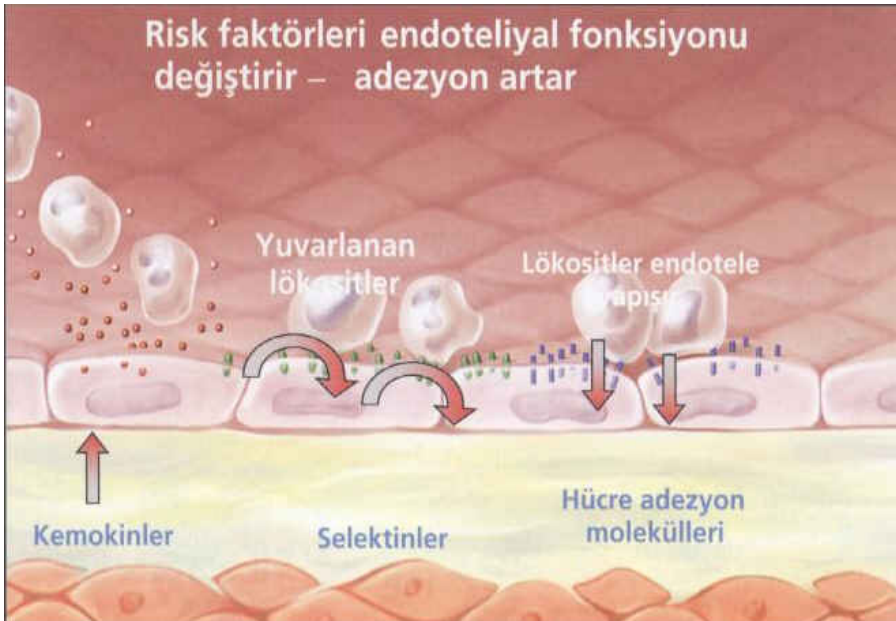
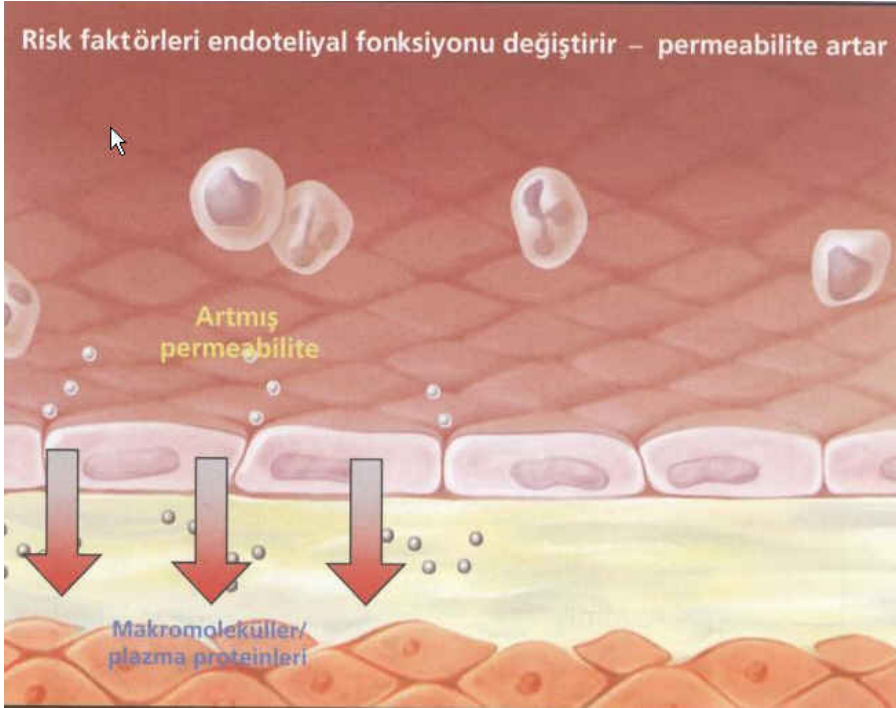
**Tablo-5:** Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

Plak tipi	Plak karakteristiği	İlişkili klinik sendrom
1- İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
2- Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemptomatik
3- Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemptomatik
4- Aterom	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle asemptomatik, stabil anjina ile birlikte olabilir
5- Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom Fibroz aterom veya organize mural trombüs	Stabil anjina pektoris veya asemptomatik
6- Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve / veya trombüs olan, yırtılmış plak	Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyonun progresyonu

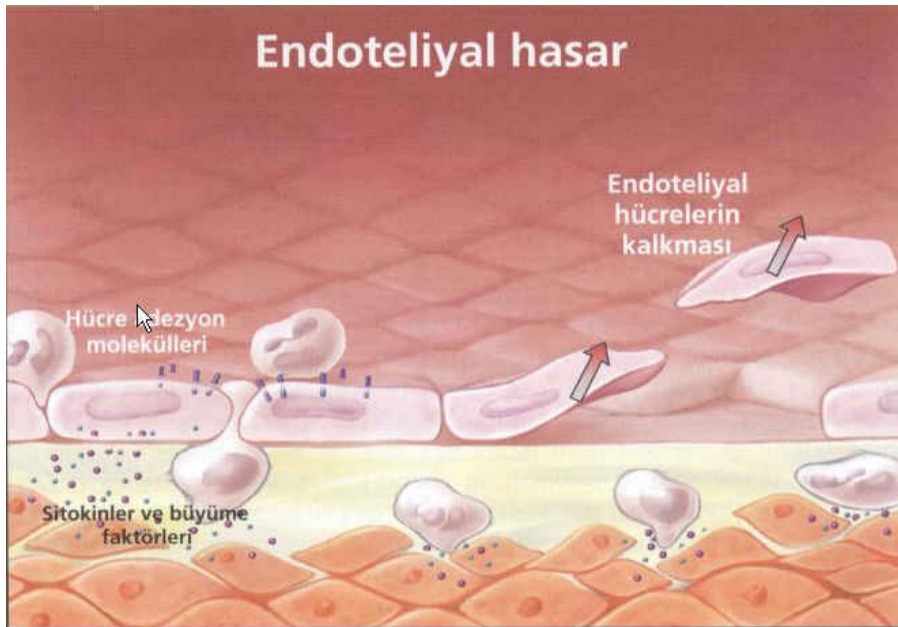
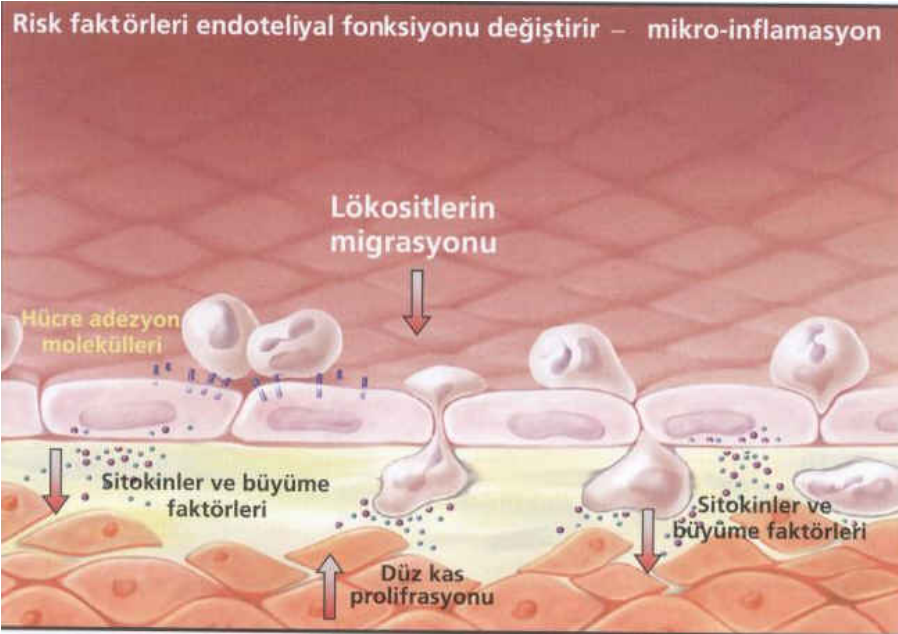
Yağlı çizgilenmeler başlangıçta T lenfositlerle birlikte köpük hücrelerinden oluşmaktadır. Daha sonra bunlara bir çok düz kas hücresi katılmaktadır. Daha sonra çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, adezyon molekülleri ve başta metalloproteinazlar olmak üzere proteazların etkisi ile “aterom” plağı oluşmaktadır.<sup>8</sup> Endotel disfonksiyonu ve aterom plağı oluş aşamaları şekil-3’de gösterilmektedir.<sup>24</sup>



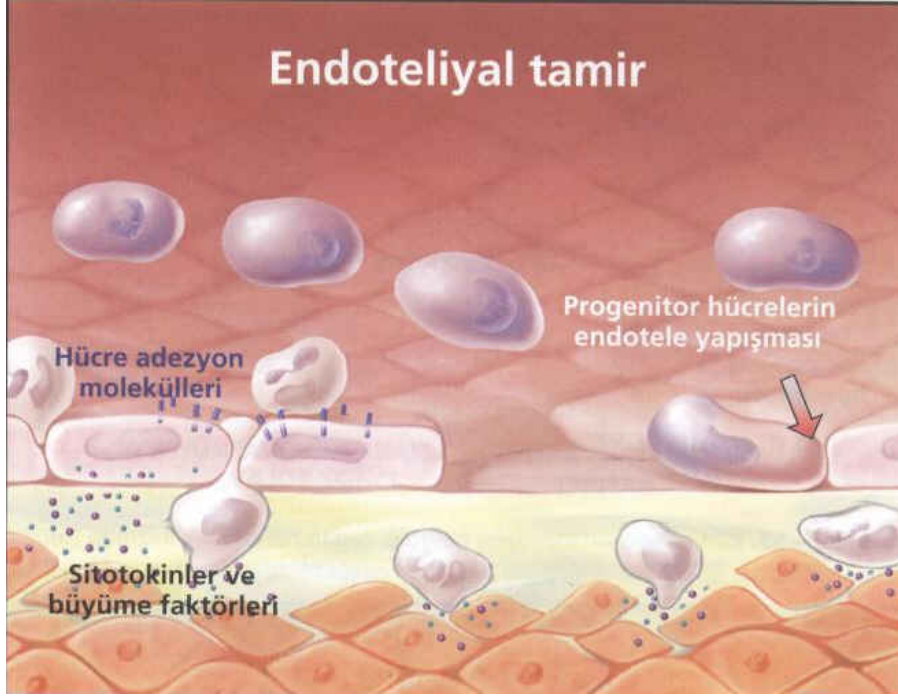
Şekil-3 : Endotel disfonksiyonu oluşum aşamaları



Şekil-3 : Endotel disfonksiyonu oluşum aşamaları (devam)



Şekil-3 : Endotel disfonksiyonu oluşum aşamaları (devam)

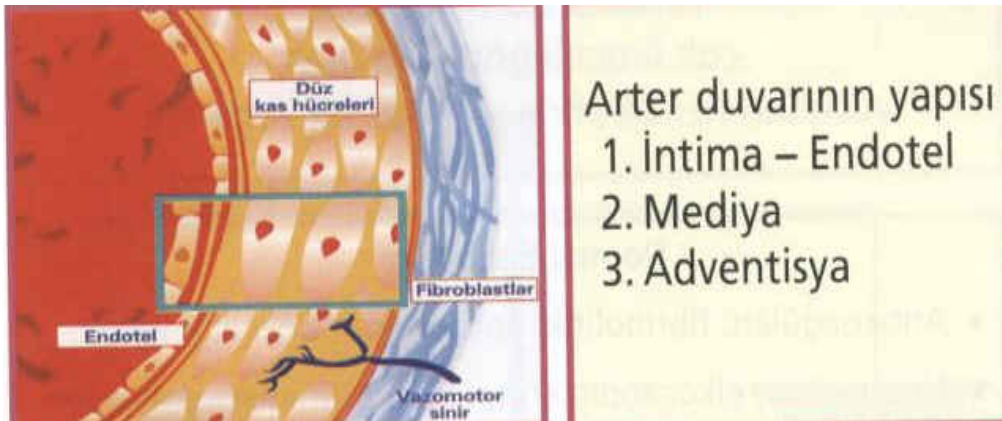


Şekil-3 : Endotel disfonksiyonu oluşum aşamaları (devam)

### 2. 3. Karotis İntima - Media kalınlığı :

#### Normal arter duvarı:

Normal arter duvarı şekil-4’de görüldüğü gibi 3 tabakadan oluşmaktadır.<sup>24</sup>



Şekil-4 : Normal damar katmanları

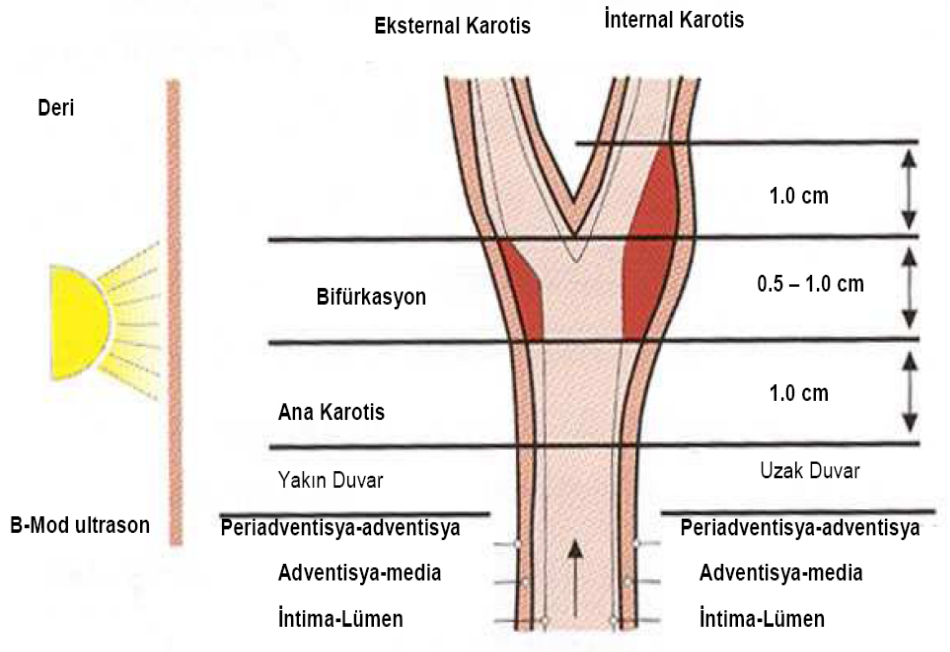
Arterler, en içte intima, orta da media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve de aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İMK intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipit yoğunluğunu gösterir.

Ultrasonografi İMK'nın incelenmesinde intima ile media ayrımını yapamaz. İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan AS, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.<sup>27</sup>

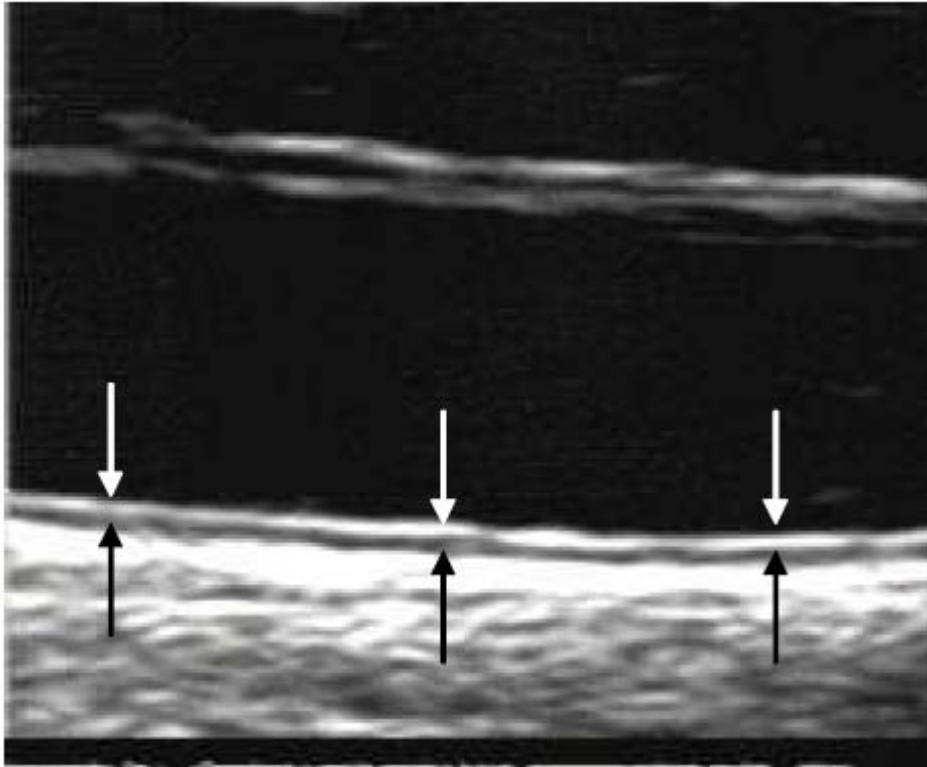
### **2. 3. 1. Ölçüm Nasıl ve Nerden Yapılmalı ?**

İMK ölçümü için en uygun arterler karotis arterleridir. Bunun nedeni bu arterlerin büyük, yüzeysel yerleşimli olmaları ve kısıtlı hareketlilikleridir. Dokular arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine imkan sağlar. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrasonografi ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olarak gelmesi gerekir. Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 Mhz'lik transduser gerekmektedir. Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir. Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme oluşturması Karotis İMK'nın yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir.

In vitro çalışmalarda B mod ultrason ile karotis arterlerdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığı gösterilmiştir. Şekil-5'de ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü ve Şekil-6'da ise uzak duvar ana karotis arter (AKA) İMK ölçümü görülmektedir.<sup>27</sup>



Şekil-5 : Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü



Şekil-6 : Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü

AKA'da normal İMK, plaksız alanlarda yapılan ölçümlerde;  $(0.009 \times \text{yaş}) + 0.116$  formülüne göre, 40 yaşında ortalama 0.48'den, 100 yaşında ortalama 1.02'ye doğru yaşla lineer olarak artış gösterir. Yaş ile bağlantılı değişime ek olarak, İMK erken plak oluşumuna cevap olarak da artar. Bu nedenle bu ölçüm çeşitli klinik ortamlarda kardiovasküler risk işareti olarak kullanılır. Genellikle İMK ölçümleri değişken olarak AKA'nın tübüler ve bulböz parçalarından ve proksimal internal karotis arterden yapılır. Normal ve anormal popülasyonlar arasında İMK'nin eşik değeri farklılık göstermektedir. Bu nedenle de anomali tanımlayan tek bir eşik değer saptamak zordur. Ek olarak, yaşa bağlı değişkenlik de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla beraber İMK'nin 0.9 mm veya daha fazla olması anormal bir bulgudur ve genellikle bu kalınlıktaki intima - media tabakasına sonografik olarak izlenebilen plak da eşlik etmektedir. Eski incelemelerin İMK'nin ölçümüne, artık tavsiye edilmeyen, gözle görülür plak bulunan alanları dahil ettiği unutulmamalıdır. İMK ölçümü görünür plakları içermemelidir<sup>28</sup>.

### 2. 3. 2. İMK ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Bir çok yapılan epidemiolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile (sigara, kan basıncı, kolesterol ve trigliserid seviyesi, yaş, hipertansiyon, vücut-kitle indexi (VKİ), fibrinojen, homosistein, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi, nabız basıncı, obesite) İMK arasında ilişki bildirilmiştir.<sup>27</sup> AKA'in İMK kalınlığı artışının, aynı zamanda klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak AS'nin risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır.<sup>29</sup> Akut miyokard enfarktüsü geçirme riskinin, artmış İMK ve eşlik eden karotis arter plakları ile üç kat arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada her 0.11 mm'lik artışın miyokard enfarktüsü geçirme riskini %11 arttırdığı belirtilmektedir.<sup>30</sup> Genç erişkinler üzerinde yapılan prospektif çalışmada, artmış karotis İMK'nin ileride gelişecek olan koroner arter kalsifikasyonları ve kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu ve İMK ölçümlerinin erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Pek çok yayında karotis arterlerin İMK ölçümünün AS derecesini belirlemede kullanılabilir referans metod olduğu belirtilmekte olup günümüzde de radyolojik ve klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır.<sup>8, 29-30</sup>



## 2. 4. Renkli Doppler Ultrasonografi ( RDUS )

### 2. 4. 1. Temel Kavramlar

Ses enerjisi bir ortam içinden geçerken, o ortamın özelliklerine bağlı olarak bir takım değişikliklere uğrar. Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin, dinleyicinin pozisyonuna göre sesin frekansında meydana getirdiği değişiklikleri ilk defa 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Christian Doppler keşfederek ortaya koymuştur. Bir çok enerji türünde olduğu gibi ses enerjisinde de bir enerji üreten bir kaynak ve bir de bu enerjiyi algılayan sistem vardır. Bir ortam içerisinde dalga özelliği ile hareket eden ses enerjisinin o ortam içindeki özellikleri, ortamın özellikleri değişmeden değişmez. C. Doppler'in keşfettiği ve adına bugün doppler olayı denilen şey, ortam şartları sabit iken, enerji üreten kaynağın (veya algılayıcı sistemin) hareket etmesi ve algılayıcı sisteme göre pozisyonunu değiştirmesi sonucu enerjinin yapısında ortaya çıkan değişikliklerdir. Ses kaynağı ile dinleyici arasında rölatif fark olduğunda, dinleyici tarafından algılanan sesin frekansı, kaynak tarafından üretilen sesin frekansından farklıdır. Algılanan sesin frekansı, dinleyici ile üretici kaynağın birbirlerine yaklaşmalarına ya da uzaklaşmalarına bağlı olarak artar yada azalır. Bu duruma örnek olarak tren düdüğünün sesinin tren yaklaşırken tizleşmesi uzaklaşırken pesleşmesi gösterilebilir. Frekans farkları doppler ultrasonun temelidir. Böylece vücut içerisinde hareket eden kalp, damarlar ve özellikle damarlar içinde akan kan, yansıttığı sesin frekansını transduserden çıkan orjinal sesin frekansına göre değiştirir. Ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime doppler kayması (Doppler şifti) ( Df) adı verilmektedir.

Doppler şifti;  $FD= 2V(F)/C$  eşitliği ile ifade edilir (denklem 1).

FD: frekans değişikliği "Doppler şifti", V: kaynak ile yansıtıcı ortamın birbirlerine göre olan hızları, F: Kaynağın frekansı, C: sesin ortamdaki hızı 1540 m/sn. Bu eşitlik transduser frekansı (F) arttıkça belirli bir hız değeri için frekans değişikliğinde artacağını göstermektedir. Doppler şiftinin oluşabilmesi için ses demeti düzlemi ile hareketli ortamın hareket yönü arasında belirli bir açı olmalıdır. Bu durumda Doppler şifti:

$FD= [2V(F) / C] \text{Cos}X$  olarak formülize edilebilir (denklem 2).

X: ses demetinin ortamda yaptığı açı.

Bu eşitlik göz önüne alındığında açının doppler şiftini belirgin biçimde etkilediği görülmektedir. Ses demetinin damara dik açı ile ulaştığı durumlarda teorik olarak doppler şifti sıfır olur ve hiç sinyal alınmaz. Doksan dereceye yaklaşan açılarda ileriye ve geriye doğru akımı ayırma yetisi azalır ve bu açı değerlerinde hem pozitif hem negatif doppler şiftleri (sıfır hattının altında ve üstünde aynı anda dalga formları) kaydedilir. Eğer ses dalgalarının oluşturduğu açı  $90^\circ$  den fazla ise açının kosünüsü negatiftir ve bu durumda akım probdan uzaklaşıyor gibi algılanır. Ses demeti damar ile aynı doğrultuya getirilecek olursa, yani açı sıfır derece olursa ( $\cos 0=1$ ) en yüksek doppler şifti elde edilir ve açıda belirsizlik en aza indirgenmiş olur. Ancak bu kadar küçük bir açı teknik açıdan güçlük oluşturur. Ayrıca damar içinde akımın var olup olmadığı araştırılacaksa açının pek bir değeri yoktur.

#### **2. 4. 2. Doppler Ultrasonografinin Uygulamaları:**

*Sürekli Dalga (CW=Continuous Wave) Formu Doppler:* Farklı alıcı ve verici kristaller ultrasonu sürekli olarak alır ve verir. Akımın varlık ve yönünü saptamakla birlikte farklı derinlikteki damarlardan gelen sinyalleri ayıramaz (gölgeli alanlar).<sup>32</sup>

*Spektral Dalga (PW= Pulsed Wave) Formu Doppler:* Ultrases demeti aralıklı olarak gönderilir ve doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İnsan vücudunda ses hızı nispeten sabit olduğundan doppler kaymalarının lokalizasyonu, ultrasesin üretimi ile saptanması arasındaki gecikmeden hesaplanabilir. Pratikte B-mod görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks doppler adını alır. Doppler spektrumunda zaman, saniyelere bölünmüş horizontal çizgi üzerinde gösterilir. Frekans yada hız ise kHz ya da cm/sn olarak y ekseninde gösterilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Periferik damar çalışmalarında genellikle transdüserden uzaklaşan akım çizginin üstünde, yaklaşan akım ise altında gösterilir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Ayrıca maksimum hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer ölçülebilir.<sup>33</sup>

*Renkli Doppler Görüntüleme:* RDUS'un kliniğe kazandırılması, PW ve realtime B-Mod görüntüleme tekniklerinin yüksek nitelikli olarak bir arada elde edilmesi ve ileri bilgisayar desteği ile mümkün olmuştur. Burada, ses demeti içinde, görüntü alanı çok küçük segmentlere ayrılmış olarak düşünülür. Cihaz her segment için ayrı bir doppler işlemi yapmak zorundadır, böylece her segment için tesbit edilen ortalama bir doppler kayması değeri bir

renkle eşleşir. En son sunulan görüntüde gri-skala B-Mod görüntü üzerinde renkli akımı görmek mümkün olur. Üç temel renk kullanılarak yapılır. Transdüsere doğru olan hareketler bir renkte, karşı yönde olanlar başka bir renkte görüntülenir, karmaşık hareketler ara renkleri ve mozaikleri meydana getirir. Renkli akım görüntüleyebilen cihazlar kısa sürede çok fazla işlem yapabilme yeteneğine sahip cihazlardır. Bunların çok hızlı çalışabilen Faurier Transformasyon analizörleri bulunması şarttır.

Power Doppler, görüntünün inceleme alanında elde edilen sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulduğu yeni geliştirilen bir Doppler tekniğidir. İlk kez 1994 yılında geliştirilen bu tekniğe US anjio veya renkli (color) adları da verilmektedir. Power Dopplerde eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transdüser arasında kalan dokuların atenüasyonuna bağlıdır. Kodlama genelde tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Power Doppler, dupleks ve renkli doppler den farklı olarak akım yön ve bilgilerini taşımaz. Doppler açısına bağlı olmadığından “aliasing” ortadan kalkmış, “noise” azalmıştır. Power Doppler özellikle stenotik ve regürjitan jetlerin daha iyi karakterize edilmesinde, plasental ve fetal organlardaki kan akımlarının değerlendirilmesinde, tümoral neovaskülarizasyona bağlı yavaş kan akımlarının görüntülenmesinde, aterosklerotik plakların belirlenmesinde kullanılmaktadır.<sup>32</sup>

Görüntüde izlenen renkler akımın yönünü yansıtmaktadır. Transdüserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar ise kırmızı ile gösterilir. Renk ne kadar parlaksa akımın görece hızı o kadar yüksektir. Dupleks incelemenin spektral analizinde spektral genişleme olarak görülen türbülant akım, RDUS'da renk karmaşası olarak izlenir<sup>33</sup>. Damar lümeni içinde akımın oluşturduğu kontrast, konvansiyonel görüntülerde izlenemeyen küçük damarların görülmesine olanak verir ve duvar düzensizliğinin görülebilirliğini artırır. RDUS akımın yönünün kesin olarak belirlenmesine ve doppler açısının ölçümüne yardım eder. Açılı bağımlılığı, “aliasing” artefaktı, tüm Doppler spektrumunun gösterilememesi ve gürültü artefaktları RDUS 'un sınırlamalarını oluşturur.<sup>33, 34</sup>

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri 3 başlık altında toplanabilir<sup>34</sup>:

1. Kalitatif :

-Akım varlığı ve yönü, akım karakteristiği

2. Kantitatif :

- Akım hızı

- Akım volümü

3. Yarı-kantitatif :

- Pik sistolik / diastol sonu hız indeksi

- Rezistif indeks (Rİ) =  $V_{\text{pik sistolik}} - V_{\text{end diastolik}} / V_{\text{pik sistolik}}$

- Pulsatilite indeksi (Pİ) =  $V_{\text{pik sistolik}} - V_{\text{end diastolik}} / V_{\text{ortalama}}$

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3. 1. Hastalar ve Seçilme Kriterleri;**

Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma; Eylül 2008- Mayıs 2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran postmenapozal kadınlardan oluşmaktadır. Çalışmaya toplam 120 postmenapozal kadın dahil edilmiştir (40 osteoporoz, 40 osteopenik, 40 kontrol).

Hastaların rutin fizik muayeneleri yapıldı ve detaylı anamnezleri alındı. Ayrıca hastaların öykülerinde; özellikle sigara, alkol ve ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar ve operasyon öyküleri sorgulandı.

Eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus, renal ve hepatik yetmezlik, KAH ve diğer sistemik hastalığı olanlar, sigara içenler, alkol kullanımı olanlar ve obezler (VKİ) > 30 kg / m<sup>2</sup> çalışmaya alınmadı. Olguların hiçbirinde kronik ilaç kullanımı yoktu.

VKİ Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. DSÖ sınıflamasına göre aşırı kilo için >25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, obezite için >30 kg/m<sup>2</sup> olarak kabul edildi.

#### **3. 2. İMK Ölçümü ve Tekniği**

Karotis Arter B-Mod ultrasonografi ve dublex doppler incelemeleri (EUB 6500 ; Hitachi, Tokyo) 7,5-13,5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı radyolog tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı.

Karotis arterin yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Gri skala incelemesinde her iki AKA'nın İMK'si ölçüldü ve kalın olanı kaydedildi.

Hastaların longitudinal incelemede, incelenebilen karotis arter segmentleri, uygun açılarda değerlendirilerek, seyirleri ve bifürkasyon düzeyi saptandı. RDUS inceleme aşamasında, uygun inceleme açısıyla, arteriyel akım kırmızı, venöz akım mavi ile kodlanarak değerlendirme yapıldı. Longitudinal düzlemde örnekleme aralığı damar lümeninin ortasına paralel yerleştirilerek, Doppler açısı 60° olacak şekilde akım spektrumları elde edildi. Doppler spektrum örnekleri AKA'da bifürkasyonun 2 cm proksimalinden alındı. Pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve RI değerleri elde edilen spektrumdaki trase üzerinden manuel-otomatik ölçümler kullanılarak veriler elde edildi.

### **3. 3. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri**

Hastaların KMY'leri GE - LUNAR DPX – NT PRO (Lunar Corp, Adison, WI, USA) cihazı ile femur boynu ve lomber vertebra (L1-L4) alanlarından ölçümleri yapıldı ve T skoru dikkate alınarak g/cm<sup>2</sup> olarak kaydedildi. KMY sonuçları LUNAR protokolleri dikkate alınarak standardize edildi. Hastaların KMY tanımlamaları WHO sınıflamasına göre T skoru kullanılarak yapıldı. T skoru -1,0'dan daha iyi olanlar normal, -1,0 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 ve daha kötü olanlar ise OP olarak tanımlandı.

### **3. 4. İstatiksel incelemeler:**

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 paket programı ile yapıldı ve p anlamlılık seviyesi < 0.05 olarak kabul edildi. Grupların dağılımı merkezi limit hipotezine göre histogram grafiği ile test edildi. Her üç grubunda normal dağıldığı izlendi. One –Way Anova testi ile gruplar arasında sayısal parametrelerin ortalama ve standart deviasyonları karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırma için Post – Hoc testlerden Scheffe testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki doğrusal ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya AS'ye neden olabileceği bilinen risk faktörleri, anamnez ve labaratuvar bulguları ile dışlanmış toplam 120 kişi dahil edilmiştir. Yapılan ölçümlerde DSÖ kriterlerine göre 120 hastanın 40' ı normal, 40' ı osteopenik ve 40'ı osteoporotik KMY'ye sahiptir. Çalışmaya alınan hastaların yaşları, İMK değerleri, AKA PSH, EDH, Rİ ve lomber T skor değerleri minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri tablo-6' da gösterilmiştir.

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

	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA	STANDART SAPMA
YAŞ ( YIL )	45	79	56,58	6.586
İMK ( mm )	0,4	1,1	0,731	0.152
PSH	32,8	122	68,5	15.56
EDH	5,8	36,2	19,1	5.151
Rİ	0,55	0,87	0,71	0.058
LOMBER T SKORU	- 5,2	3,8	-1,62	1.456

İMK: İntima - Media kalınlığı PSH: Pik sistolik hız EDH: End diastolik hız Rİ: Rezidiv indeks

Hasta gruplarının ortalama değerleri ve karşılaştırmaları tablo-7’de gösterilmiştir.

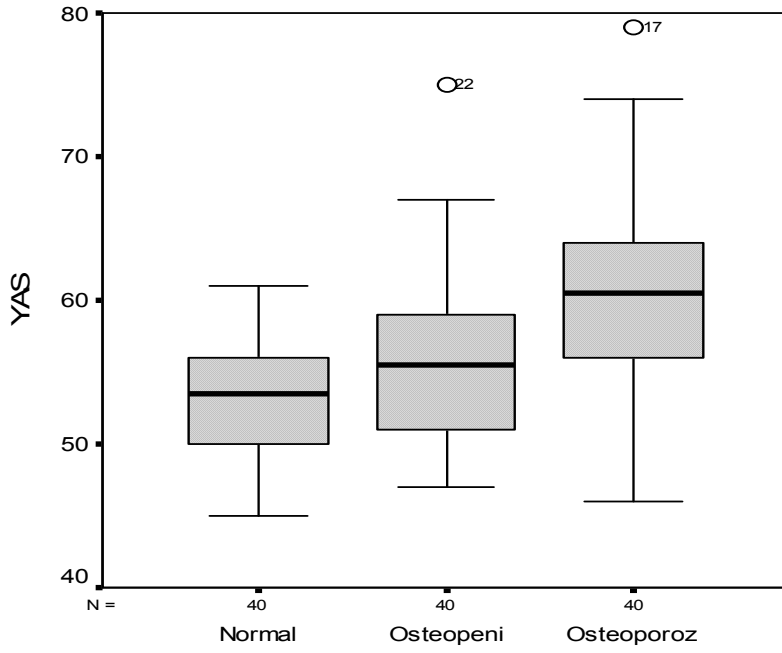
**Tablo-7:** Hasta gruplarının ortalama değerleri ve karşılaştırmaları

	KONTROL GRUBU (N=40) (Ortalama $\pm$ SD)	OSTEOPENİ GRUBU (N=40) Ortalama $\pm$ SD	OSTEOPOROZ GRUBU (N=40) Ortalama $\pm$ SD	P
YAŞ ( YIL )	53.18 $\pm$ 0.612	55.88 $\pm$ 0.927	60.68 $\pm$ 1.155	<0,001
İMİK ( mm )	0.640 $\pm$ 0.175	0.722 $\pm$ 0.204	0.830 $\pm$ 0.243	<0,001
PSH	66.78 $\pm$ 1.906	66.82 $\pm$ 1.940	71.92 $\pm$ 3.260	>0,05
EDH	19.90 $\pm$ 0.672	17.76 $\pm$ 0.475	19.90 $\pm$ 1.125	>0,05
Rİ	0.699 $\pm$ 0.008	0.731 $\pm$ 0.006	0.721 $\pm$ 0.117	0,042

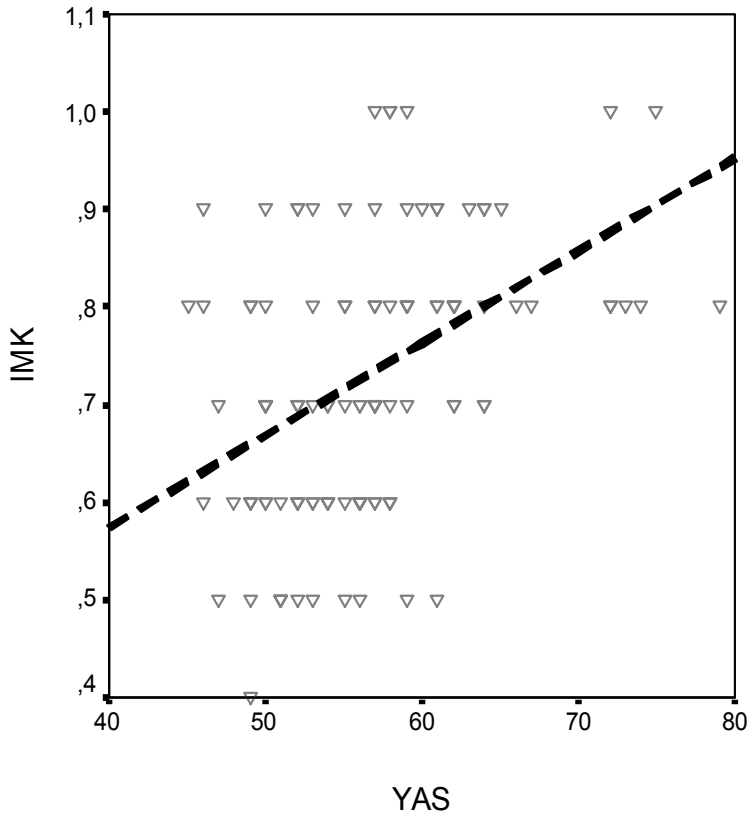
İMİK: İntima - Media kalınlığı PSH: Pik sistolik hız EDH: End diastolik hız Rİ: Rezidiv indeks  
(P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir)

Yaş İMİK için bağımsız bir risk faktörüdür. Hastaların gruplara göre ortalama yaşları normal hasta grubunda 53.18  $\pm$  0.612, osteopenik hasta grubunda 55.88  $\pm$  0.927, osteoporotik hasta grubunda 60.68  $\pm$  1.155 olarak bulundu. Normal grup ile osteopenik grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05), OP ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( p<0,05 ). Grupların yaş ortalamaları dağılım grafiği grafik-1’de gösterilmiştir. Yaş ile İMİK arasında lineer doğrusal bir ilişki mevcut olup bu ilişki grafik-2’de gösterilmiştir. (r = 0.41, p<0.001, R<sup>2</sup>= 0.166)





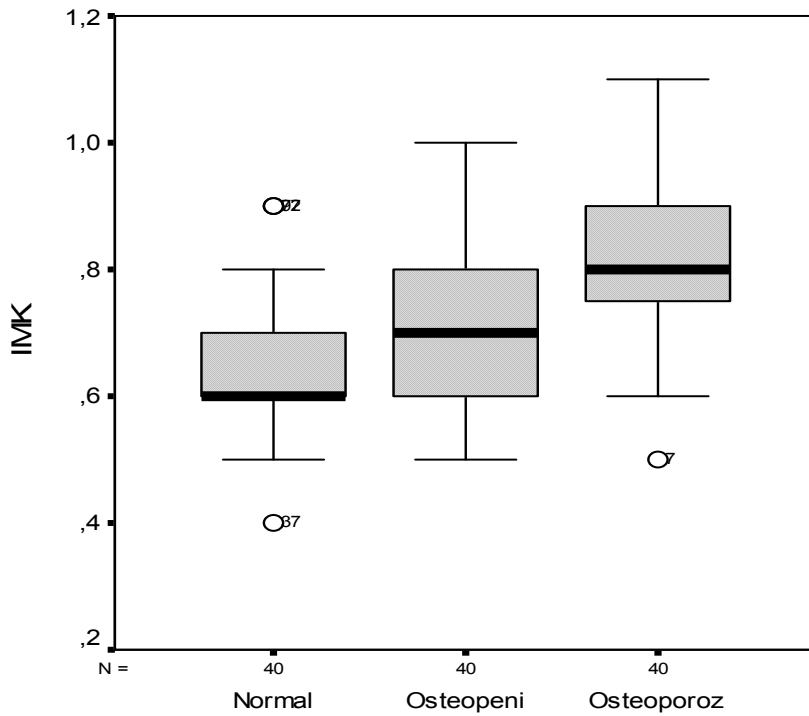
**Grafik-1:** Grupların yaş ortalamaları dağılım grafiği



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

B mod ultrasonografi yardımı ile yapılan İMK ölçümlerinde çalışmaya alınan hastaların İMK' ları minimum 0,4 mm, maksimum 1,1 mm olup, ortalama  $0.731 \pm 0.1527$ 'dir.

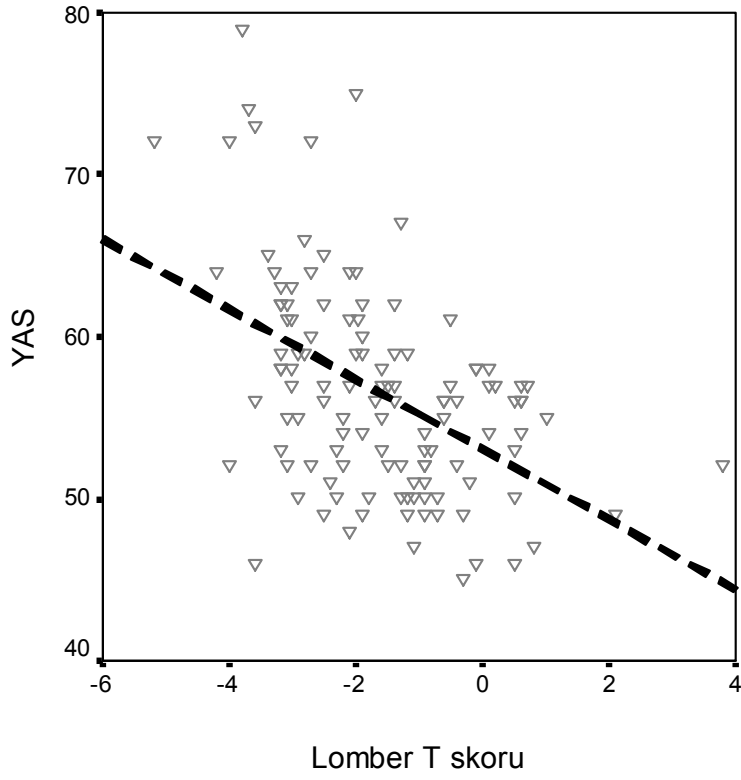
Hastaların gruplara göre ortalama İMK'ları normal hasta grubunda  $0.640 \pm 0.1105$ , osteopenik hasta grubunda  $0.723 \pm 0.1291$ , osteoporotik hasta grubunda  $0.830 \pm 0.1539$  olup, grafik-3'de gösterilmiştir. İMK ortalamaları her 3 grupta istatistiksel olarak birbirinden anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0.05$ ).



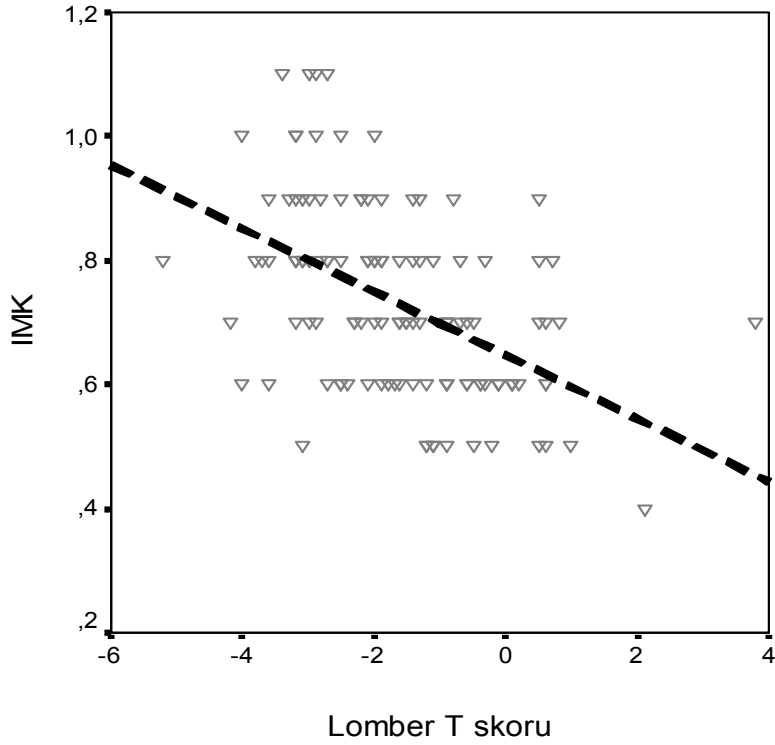
**Grafik-3 :** Hasta gruplarına göre ortalama intima-media kalınlığı değerleri

Yaş İMK artışı için bir risk faktörü olup aynı zamanda lomber T skoru ile yaş arasında ters orantısal bir ilişki mevcuttur ( $r = -0.48$ ,  $p < 0.001$ ), bu ilişki grafik-4'de gösterilmiştir.

Lomber T skoru azaldıkça İMK' da artış izlenmekte olup aralarında ters orantısal ilişki bulunmaktadır ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.237$ ).(Grafik-5'de gösterilmiştir)



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



**Grafik-5 :** Lomber T skoru ile intima-media kalınlığı arasında ters orantısal ilişki

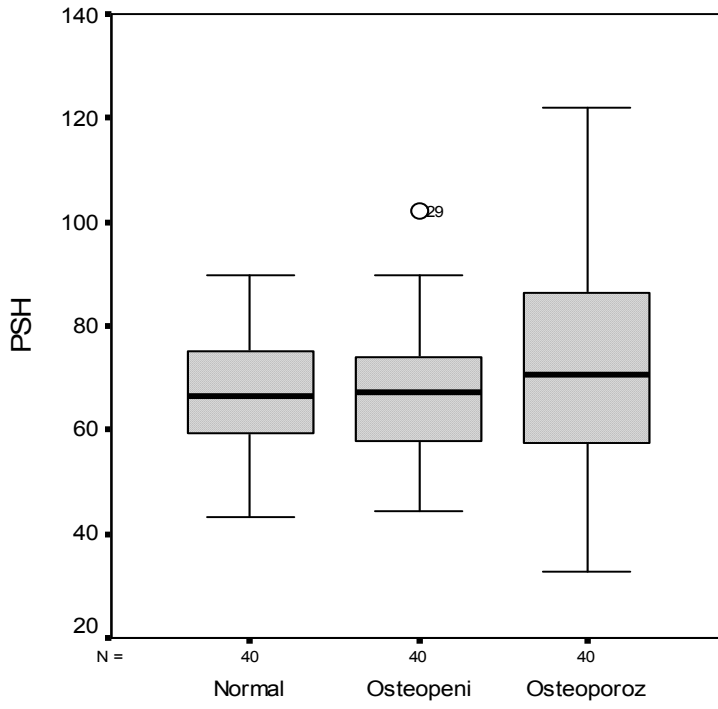
Lineer regresyon testi sonucunda yaşın ve lomber T skorunun İMK için bağımsız birer prediktör olduğu görülmüştür. Lomber T skoru ile İMK arasında negatif korelasyon ( $\beta = -0.38$  ; std hata = 0,009;  $p < 0.001$ ), yaş ile pozitif korelasyon olduğu ( $\beta = 0.23$  ; std hata = 0,002;  $p = 0.013$ ) tespit edildi. İMK için lineer regresyon analizleri tablo-8’de gösterilmiştir.

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

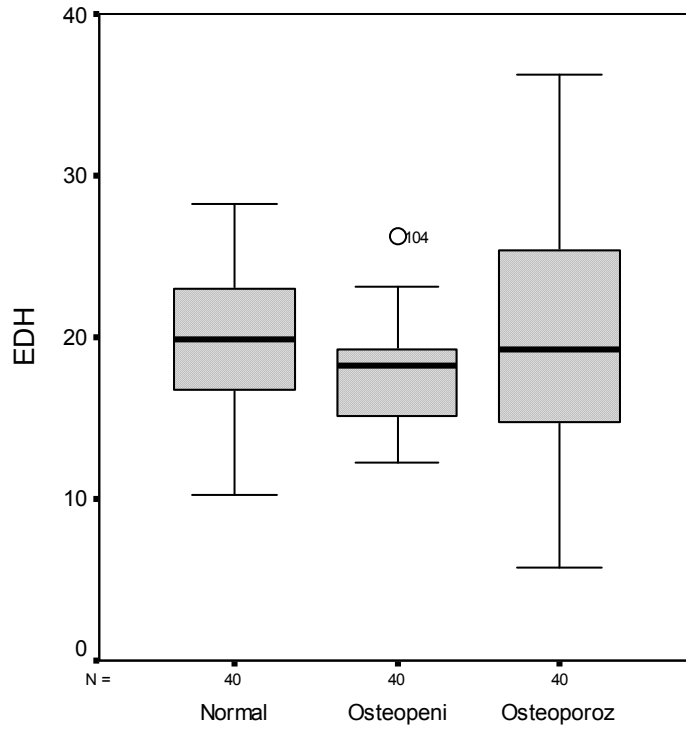
Prediktörler	$\beta^*$	SE	B için %95 GA†	P
YAŞ	0,23	0,002	0,001 _ 0,009	0,013
Lomber T Skoru	-0,38	0,009	-0,058 _ -0,021	<0,001

\*kısmi korelasyon katsayısı; SE:standart hata †: standardize edilmemiş korelasyon katsayısı için %95 güven aralığı  
Düzeltilmiş  $R^2$  :0,276

AKA’dan yapılan ölçümlerde PSH ve EDH’lar osteoporotik, osteopenik ve normal KMY’ye sahip gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır( $p > 0,05$ ). PSH ortalamalarının gruplara göre dağılımı grafik-6’da, EDH ortalamalarının gruplara göre dağılımı ise grafik-7’de gösterilmiştir.

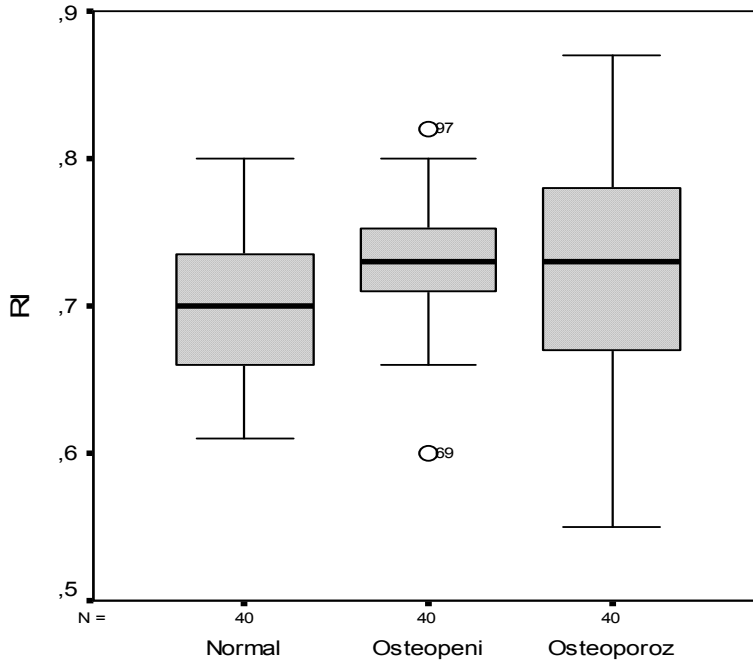


**Grafik-6:** Pik sistolik hız ortalamalarının gruplara göre dağılımı



**Grafik-7:** End diastolik hız ortalamalarının gruplara göre dağılımı

AKA'dan ölçülen Rİ değerleri osteoporotik, osteopenik ve normal KMY'ye sahip gruplar karşılaştırıldığında normal - osteopenik hasta gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.( $p < 0.05$ ) Normal – osteoporotik, osteopenik – osteoporotik hasta gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.( $p > 0,05$ ) Rİ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı grafik-8'de gösterilmiştir.



**Grafik-8:** Rezidiv index ortalamalarının gruplara göre dağılımı

## 4. TARTIŞMA

Postmenopozal kadınlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında kardiyovasküler hastalık (KVH) ve OP gelir.<sup>35,36</sup>

Aterosklerotik KVH tanımı altında; KAH, serebro-vasküler hastalık ve periferik arter hastalığı incelenmektedir.<sup>37</sup> Aterosklerotik KVH'lar dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermekle beraber tüm ölümlerin yaklaşık %30-50'sinden sorumludur.<sup>38-41</sup>

Mortalitenin bu kadar yüksek olması nedeniyle aterosklerotik KVH'nın risk faktörlerinin bilinmesi ve erken tanısı önem kazanmaktadır.

Postmenopozal kadınlarda morbidite ve mortalitenin diğer nedeni ise OP'dir. ABD'de yapılan çalışmada yaklaşık 8 milyon kadın ve 2 milyon erkekte OP (T skoru <-2,5) saptanmıştır. Buna ilave olarak 18 milyon kişi OP gelişimi açısından riskli kemik kitlesine (T skoru<-1) sahiptir.<sup>17</sup> Kırık riskinin ve kırılmalarda artmaya yol açan kemik kitlesi kaybının görüldüğü OP'nin zemin hazırladığı kırıklar nedeniyle sosyal ve ekonomik birçok zararlar oluşmaktadır.

Başta postmenopozal kadınlar olmak üzere toplumun büyük kesimini direkt veya indirekt olarak etkileyen OP'nin AS için bir risk faktörü olup olmadığı hakkında yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.<sup>42-44</sup>

AS ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin büyük kısmı endotel disfonksiyonuyla ilişkilidir.<sup>45</sup> Sanada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postmenopozal 110 kadında normal, osteopenik ve osteoporotik grupların önkol arterlerinin endotel fonksiyonlarını karşılaştırmışlardır. Önkol arterlerinin endotel fonksiyonlarını pleizmograf ile ölçmüşler ve KMY ile karşılaştırmışlar. Sonuç olarak düşük lomber vertebra KMY'ye sahip hastaların endotel fonksiyonunun bozulduğunu göstermişlerdir.<sup>46</sup>

Barengolts ve arkadaşları östrojen eksikliğinin hem osteoporoz hem koroner arter hastalığı için ortak risk faktörü olmasından yola çıkarak asemptomatik postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve koroner AS ilişkisini araştırmışlardır. KMY ile koroner kalsiyum skorunu karşılaştırıp osteoporotik postmenopozal kadınların koroner ateroskleroz için artmış riske sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>47</sup>

Erbilen ve arkadaşları erkeklerde anjiyografik olarak ispatlanmış koroner arter hastalığı ile düşük KMY'ye arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.<sup>48</sup>

Gayatri ve arkadaşları postmenopozal osteoporoz ve osteopeni ile aterosklerotik vasküler hastalık arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışma retrospektif yapılmış olup ispatlanmış koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlar aterosklerotik vasküler hastalık grubuna dahil edilmiştir. Sonuç olarak osteopenik ve osteoporotik kadınların semptomatik aterosklerotik vasküler hastalık için artmış riske sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>49</sup>

Reddy ve arkadaşları arteriyel kalsifikasyonun aterosklerozun bir belirteci olduğundan yola çıkarak meme arteriyel kalsifikasyonu ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Mamografik olarak meme arteriyel kalsifikasyonlarını tespit edip, lomber vertebra ve kalçadan ölçtükleri KMY ile karşılaştırmışlar ve aralarında kuvvetli ilişki tespit etmişlerdir.<sup>50</sup>

Jørgensen ve arkadaşları karotis arter plakları ile kemik mineral dansitesini karşılaştırmışlardır. KMY ölçümünü ön koldan yapmışlar ve karotis plaklarını ekojenitelerine göre 4 gruba ayırıp karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda ekojenik kalsifiye aterosklerotik plaklar ile düşük kemik dansitesi arasında korelasyon saptanmışken; ekolusen plaklarla ilişki saptanmamıştır.<sup>51</sup>

Montalcini ve arkadaşları sağlıklı postmenopozal check-up için hastahanelerine başvuran kişilerde karotid aterosklerozu ile düşük kemik mineral dansitesini karşılaştırmışlardır. Kemik mineral dansitesini ultrasonografi ile ölçmüşler, yine ultrasonografi ile ekstrakraniyal karotis aterosklerozunu değerlendirmişler ve serum osteokalsin düzeyi gibi bazı biyokimyasal parametrelerle karşılaştırmışlar. Sonuçta ortalamanın üzerinde osteokalsin düzeyine sahip olanlar ve düşük KMY'ye sahip olanların karotis aterosklerozu için artmış riske sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>52</sup>

Bizde tüm bu çalışmalara benzer biçimde postmenopozal kadınlarda lomber vertebralarda düşük KMY ile AS arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda AS arter duvarının tüm katmanlarını etkileyen bir hastalık<sup>53</sup> olduğundan ve çalışmalarda arter duvar kalınlığının artışının ve özellikle İMK'nın AS gelişimi açısından prediktif değere sahip olduğu<sup>53,54</sup> gösterildiğinden osteoporotik, osteopenik ve normal KMY'ye sahip grupların karotis İMK'lerini karşılaştırdık. Bir çok çalışma göstermiştir ki; KVH bulunanlarda İMK artmıştır ve İMK artmış kişilerde de KVH sıklığı daha fazladır.<sup>54-57</sup> Genel toplumda yapılmış büyük ölçekli "Atherosclerosis Risk in Communities" çalışması, Rotterdam" çalışması ve "Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group" tarafından yapılan çalışmalar



göstermiştir ki karotis İMK koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif bir değere sahiptir.<sup>54,56-57</sup> Postmenopazol hastalarda lomber vertebra KMY ile bozulmuş brakial arter endotel fonksiyonu ilişkisini gösteren Sumino ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda lomber vertebra KMY ile karotis ateroskleroza arasındaki ilişkiyi bizim çalışmamızda olduğu gibi karotis İMK ölçümü kullanarak incelemiştir. Karotis İMK'sının yanında yaşın ve menopoz süresinin de osteoporotik grupta normal ve osteopenik gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca karotis İMK'nın yaş, menopoz süresi ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyi ile pozitif korele; östradiol düzeyi ve KMY ile negatif korele olduğu yine bu çalışma ile gösterilmiştir.<sup>44</sup> Ancak Sumino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmaya alınan hastaların kardiyovasküler risk faktörlerinin dışlanmadığı görülmüştür. Biz çalışmamızda KVH için değiştirilebilen risk faktörleri ve değiştirilemeyen risk faktörlerinden yaş hariç diğer faktörleri dışlayarak postmenopozal kadınların KMY'lerini WHO'nun sınıflamasına göre<sup>58</sup> T skoru kullanarak gruplara ayırdık. T skoruna göre ayrılan üç grupta (osteoporoz, osteopeni, normal) karotis İMK'larını ve karotis hemodinamisini gösteren PSH, EDH ve Rİ değerlerini karşılaştırdık. Böylece çalışmamızın Sumoni ve arkadaşlarının çalışmasına göre AS ve OP ilişkisini daha doğru oranda gösterdiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda kontrol - osteopenik, kontrol - osteoporotik ve osteopenik-osteoporotik grupların her üçünde de karotis İMK açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Ayrıca İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterdiği bilinmektedir.<sup>59</sup> Diğer çalışmalarda belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da yaş artışı ile İMK arasındaki lineer doğrusal ilişki gösterilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda yapılan istatistik analizleri sonucunda lomber vertebra T skoru ile karotis İMK arasında ters orantısal bir ilişki olduğu ortaya konulmuş ve böylece lomber vertebra T skorunun İMK için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.

Genellikle PSH değerleri darlığın belirlenmesinde kullanılan en önemli spektral parametredir.<sup>60</sup> EDH daha nadir kullanılan bir parametre olmakla birlikte ileri düzeydeki darlıkların değerlendirilmesinde yararlıdır. Bizim çalışmamızda PSH ve EDH'lar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bunun bize göre iki nedeni olabilir. İlki PSH ve EDH'larının AS nin erken evresinde değişikliğe uğramayıp, geç dönemlerinde etkilenmesi, ikincisi ise damarlardaki hemodinamik değişikliklerin karotis arter gibi büyük çaplı arterlerde küçük çaplı arterlere göre daha geç etkilenebileceğidir.

Çalışmamızda KMY'ye göre normal ve osteopenik grup arasında Rİ'ye göre anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Osteopenik grupta Rİ'ler normal gruba göre yüksek bulunmuştur. Ancak normal-osteoporotik ve osteopenik-osteoporotik gruplar arasında

anlamli istatistiksel farklilik saptanmamıştır. Buna rağmen osteoporotik grubun Rİ'leri normal gruba göre daha yüksektir.

Rİ vasküler rezistansın bir göstergesidir.<sup>61</sup> Yaş, vasküler hastalıklar ve klinik olarak ispatlanmış KVH' da Rİ artışı meydana gelir.<sup>62,64</sup> Ancak çalışmalar AS derecesi ile Rİ arasındaki olası ilişkiyi gösterememiştir.<sup>63</sup> Normal veya düşük Rİ AS ile hasarlanmamış vasküler yapıyı göstermesine karşın, hala normal bir İMK ultrasonografik yada fonksiyonel olarak fark edilebilir bir değişiklik saptanmamış AS' li hastalarda izlenebilir. İntima media kompleksinde fark edilebilir morfolojik değişiklik ve kalınlık artışı meydana gelmeden endotelial disfonksiyon yalnızca fonksiyonel bozuklukla erken AS'ye yol açar.<sup>65</sup>

Postmenopozal kadınlarda kemik kaybı daha hızlı bir oranda gerçekleşir. Menopoz sonrası erken yıllarda bu oran yıllık olarak trabeküler kemikte %3-5, kortikal kemikte %1-3 olabilir.<sup>66</sup> Menopozda ovaryan fonksiyonun kesilmesi 5-10 yıl arasında sona eren hızlı bir kemik kaybı fazına eşlik eder. DKK' nın total kaybının %15'i menopoz sonrası ilk birkaç yılda gerçekleşir ve yaşam boyu kayıp %30-40'ı bulabilir.<sup>67</sup> Grupların yaş ortalamasına bakıldığında osteopenik grubun erken menopozal döneme denk geldiği görülmüştür. Hızlı yıkımın olduğu bu dönemde östrojen eksikliği olduğu bilinmektedir. Östrojen eksikliği IL-1, IL-6, TNF gibi sitokinlerin, kemik iliğinde osteoklastların toplanmasına ve stimülasyonuna yol açan RANKL reseptör aktivatörünün salınımına ve osteoprotegerin (OPG) üretiminin azalmasına neden olur.<sup>68</sup> OPG osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki iletişimde rol alan ve osteoklast farklılaşmasını azaltan bir proteindir.<sup>69</sup>

OPG düzeylerinin erken postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak düşmüş olabileceğini ve buna bağlı olarak vasküler yapılarda aterosklerotik süreci başlattığını düşünmekteyiz. Yine osteopenik grupta Rİ değerlerinin bu hızlı kemik yıkımına bağlı olarak OPG azalışı ile ilişkili olarak artmış olabileceğini, OP grubunun yaş ortalaması osteopenik gruba göre daha yüksek olduğundan bu grupta olası kompanzasyon mekanizmalarının devreye girerek Rİ değerlerde anlamlı farklılık oluşturmadığını düşünmekteyiz. Ancak OPG ile korele yapılacak yeni çalışmalarla OPG ile arada ilişki olup olmadığı daha doğru bir şekilde gösterilebilir.

Çalışmamızda diğer çalışmaları destekler biçimde lomber vertebra KMY ile AS arasındaki ilişkiyi göstermiş olup, mekanizması halen aydınlatılamamıştır. Bu ilişki direkt ve indirekt olabilir. KVH ile OP arasındaki indirekt ilişki her iki hastalık için de özel yaşam biçimi ve davranışların ortak risk faktörü olmasıdır. Direkt ilişki ise kemik kaybını hızlandıran ve kardiovasküler riski artıran ortak biyolojik süreçlerin bulunmasıdır. Örneğin kemikteki mikrovasküler AS kemik kaybını iletir. Bunun aksine büyük damarlarda meydana gelen AS

vasküler dokuların mineralizasyonunu iletir. Ayrıca okside lipitlerin ve/veya diğer inflamatuvar faktörlerin kısmen aracılık edebileceği düşünülmektedir. Diğer olası mekanizma osteoklast oluşumunu sağlayan yolla ilgilidir.<sup>70</sup> Kemik dengesini sağlamak için, osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki iletişimde osteoblast kökenli iki proteinin (RANKL ve OPG) önemli rolleri vardır.<sup>71</sup> OPG osteoblast hücreler tarafından eksprese edilen TNF reseptör ailesinin bir üyesidir. OPG RANKL ile bağlanarak ve RANKL-RANK etkileşimini inhibe eder, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu azaltır.<sup>69</sup> Ayrıca OPG kardiyovasküler sisteme ait koroner arter düz kas hücreleri ve endotelial hücreler tarafından üretilir ve vasküler sistem için koruyucu bir faktördür. OPG serum düzeyleri cinsiyet bağımlıdır, kadınlarda erkeklere göre yüksektir ( östrojen durumuna bağlı olarak ). Bu nedenle erkeklerde KAH prevalansı yüksektir. Vasküler sistemde artmış OPG üretimi endotelial hasar, intimal hiperplazi , düz kas hücre hipertrofisi ve artmış plak kalsifikasyonunu gösterebilir. Fareler de yapılan çalışmalarda işaretlenmiş OPG gen delasyonun şiddetli aorta ve renal arter kalsifikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.<sup>72</sup> Hem kardiyovasküler sistemde hem de kemik dokusunda etkili OPG ve benzer mediyatörlerin ortak mekanizmalarla AS ve OP arasındaki ilişkiyi sağlayabilir.

Küçük çaplı damarların büyük çaplı damarlara göre AS' den daha çabuk etkilendiği düşünüldüğünde düşük KMY' nin küçük çaplı arterlerde meydana getirebileceği etkilerinde araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 11. SONUÇ

OP postmenopozal kadınlarda daha belirgin olmak üzere tüm toplumda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Literatürde OP ile AS arasındaki ilişki gösterilmiş olup, çalışmamızda da lomber vertebralarda KMY azalmasının karotis İMK'da artışa neden olabileceği gösterilmiştir. AS oluşumunda major etken hiperlipidemidir. Ancak hiperkoagülasyon, tiroid hormonlarının direk vasküler kaslar üzerine etkisi veya endotelyal disfonksiyon gibi çok sayıda mekanizma da AS oluşumunda rol oynamaktadır. Çalışmamızda osteopenik ve osteoporotik olgularda karotis İMK' sının arttığını tespit ettik. Karotis arter İMK' sı non invaziv bir yöntem olan ultrasonografi ile ölçülebilir. Bu nedenle postmenapozal dönemde osteopeni döneminden itibaren erken AS' yi saptamak ve AS nedeniyle oluşabilecek KVH' lara bağlı morbidite ve mortaliteyi azlatmak için karotis İMK ölçümü yararlı olabilir. Küçük çaplı damarların büyük çaplı damarlara göre AS den daha çabuk etkilendiği düşünüldüğünde düşük KMY' nin küçük çaplı arterlerde meydana getirebileceği etkilerinde araştırılabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. TÜRKÇE ÖZET

**Amaç:** Postmenopozal kadınlarda morbidite ve mortalitenin iki önemli nedeni kardiyovasküler hastalık ve osteoporozdur. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri dışlanmış postmenopozal hastaları kemik mineral yoğunluğuna göre sınıflandırılarak kemik mineral yoğunluğunun karotis intima mediya kalınlığı ve hemodinamisi üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma grubunu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında izlenen hastalar oluşturdu. Hastaların kemik mineral yoğunlukları tanımlamaları Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre T skoru kullanılarak yapıldı. Toplam 120 hasta 3 eşit gruba T skoru -1,0' dan daha iyi olanlar normal , -1,0 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 ve daha kötü olanlar ise osteoporoz olarak ayrıldı. Kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı..

**Bulgular:** Osteoporotik, osteopenik, normal gruplar karşılaştırıldığında; pik sistolik ve end diastolik hızlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İntima media kalınlığı ortalamaları her 3 grupta istatistiksel olarak birbirinden anlamlı derecede farklı bulundu. Yaş - lomber T skoru, lomber T skoru – intima media kalınlığı arasında ters lineer doğrusal ilişki bulunmuştur. Yaş ile intima media kalınlığı arasında lineer doğrusal ilişki bulunmuştur. Rezidiv indeks değerleri normal- osteopenik hasta grubu arasında anlamlı iken diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuçlar:** Osteoporoz postmenopozal kadınlarda daha belirgin olmak üzere tüm toplumda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Literatürlerde osteoporoz ile artmış karotis İMK arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda da lomber vertebralarda kemik mineral yoğunluğu azalmasının karotis İntima media kalınlığın' da artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Osteoporozun erken tanı ve tedavinin, ateroskleroz gelişimini ve

ateroskleroz sonucunda ortaya çıkacak kardiyovasküler hastalıkların görülmesini önemli ölçüde azaltacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** osteoporoz, ateroskleroz, intima-media kalınlığı, karotis hemodinamisi

## 8. SUMMARY

### THE EFFECTS OF BONE MINERAL DENSITY ON CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND HEMODYNAMICS

**Purpose:** Cardiovascular diseases and osteoporosis are the most important two causes of morbidity and mortality in postmenopausal women. In this study, we classified postmenopausal women, who are free of cardiovascular diseases, according to their bone mineral density. We aimed to evaluate the effect of bone mineral density on carotis intima media thickness and hemodinamia.

**Methods:** We conducted a prospective study. The study sample constituted of outpatients presenting to Duzce University School of Medicine Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation. Description of bone mineral density of the patients were done by using T score World Health Organization. A total of 120 patients were divided into 3 equal groups as patients with T scores greater than -1,0 (normal), patients with T scores between -1,0 and -2,5 (osteopenics), and patients with T scores lower than -2,5 (osteoporotics). Patients with cardiovascular risk factors were excluded from the study.

**Results:** When the osteoporotic, osteopenic, and normal groups were compared, no significant difference was found in terms of peak systolic and end-diastolic velocities. Mean intima media thickness statistically significantly differed between the three groups. A reverse-linear correlation was observed between age and lomber T score, and between lomber T score and intima media thickness. A linear correaltion was found between age and intima media thickness. Residual index values were siginificantly different between normal subjects and osteopenic patients whereas no difference was found between other groups.

**Conclusions:** Osteoprosis is a widely seen disease which is more prevalent in postmenopausal women. There are some studies in the literature, pointing out the relationship

between osteoporosis and increased carotid intima media thickness. Similarly, in the present study, an increase in the lumbar vertebrae bone mineral density was shown to be associated with an increase in carotid intima media thickness. We think that early detection and treatment of osteoporosis may prevent the onset of atherosclerosis and decrease the development of cardiovascular diseases that are caused by atherosclerosis.

**Key words:** Osteoporosis, atherosclerosis, intima media thickness, hemodinamia.



## KAYNAKLAR

1. Nordin CBE, Chatterton BE, Need AG: The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. *Phys Med Rehab Clin North Am*1995;6:395-414.
2. Gür A, Nas K, Kayhan Ö, Atay MB, Akyüz G, Sindel D et al. The relation between tooth loss and bone mass in postmenopausal osteoporotic women in Turkey: a multicenter study. *J Bone Miner Metab.* 2003;21(1):43-47.
3. Kanis JA, Delmas P, Burchardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 390-406.
4. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M . Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971; 1: 203–204.
5. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135:331–340.
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–16 95.
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–126.
8. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 11(5):1245-1249,1991.
9. Whitney C, Warburton DE, Frohlich J, Chan SY, McKay H, Khan K. Are cardiovascular disease and osteoporosis directly linked? *Sports Med.* 2004;34(12):779-807.
10. Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol.* 2002; 31 (4): 737-741.
11. Sarıdoğan ME. Osteoporozun Tanımı Ve Sınıflandırılması. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz (2.baskı). Ankara. Güneş Kitabevi. 2005: 1-4.

12. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Yılmaz C (ed), Tüm yönleriyle osteoporoz. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997: 5-29.
13. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO study group. Osteoporos Int 1994;4(6):368-381.
14. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. Tüzün F, ed. Osteoporoz sempozyumu. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, 1999 Şubat 26, İstanbul, 1999;9-15.
15. Eryavuz M, Akyüz G, Kutsal YG, Ardiç F, Ardiçoğlu Ö, Cantürk F et al. Osteoporozu Olan Türk Kadınlarında Karakteristik Özellikler: Çok Merkezli Çalışma. Osteoporoz dünyasından 2002; 8(1); 21-26.
16. Boot AM, Bouquet J, de Ridder MA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Determinants of body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in Dutch children and adolescents. Am J Clin Nutr. 1997; 66(2): 232-238.
17. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006;13(3):340-367.
18. Lindsay R, Comsan F. Osteoporosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds) (15th edition) (vol 2). Harrison's principles of internal medicine. NewYork: McGraw-Hill, 2001;2226-2237.
19. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego: Academic Pres, 2001;433-458.
20. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. JAMA 2002;288(15):1889-1897.
21. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. Am J. Pathol 1999; 155: 1-5.
22. Öngen Z: Aterosklerozun patogenezi: Klinik Kardiyoloji. Erol Ç (editör), Birinci baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004, S:1-21.
23. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M . Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. Lancet 1971; 1: 203–204.
24. Önder R, Barutçuoğlu B. Endotel (ikinci baskı) 2007: 70-76.
25. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology Circulation. 2004;109:2617-2625.

26. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999 (supp T): T19-T26.
27. Ökçün B, Küçüköğlü S. Korotis İntima – Media Kalınlığı . *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji*. 2003 ; 16(6): 532-540.
28. Zwiebel W.,Pellerito J. *Vasküler Ultrasona Giriş* 2006; birinci baskı: 143,144,253,254.
29. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Contorno F, Coppola G, Strano A et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
30. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87:II56-65.
31. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999; 100:838-842.
32. Oyar O. *Radyolojide Temel Fizik Kavramlar*. Birinci baskı. Nobel Tıp kitapçevleri,1998; 101-107; 188-196 232-244.
33. Mitchell DG: *Color Doppler Imaging; Principles, Limitations, Artifacts*. *Radiology* 177:1-10, 1990.
34. Seçil M. Doppler ultrasonografi fiziği, TRD temel radyoloji fiziği 189-191
35. 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: 273–278.
36. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1997; 96: 2468– 2482.
37. Koldaş ZL. Bir bütün olarak kardiyovasküler riskin ele alınmasının önemi. *Kardiyoloji gündemi sempozyum dizisi* 2008; 64, 25-42.
38. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):85-151
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing risk factors for chronic disease jordan, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Jun 16;55(23):653-655.

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(5):417-424.
41. Minh HV, Huong DL, Wall S, Byass P, Chuc NT. Cardiovascular Disease Mortality and Its Association With Socioeconomic Status: Findings From a Population-based Cohort Study in Rural Vietnam, 1999-2003. *Prev Chronic Dis.* 2006 Jul;3(3): A89.
42. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y. et al: Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006; 55: 212–218.
43. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Sakamoto H, Kumakura H. et al: Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Circ J* 2007; 71: 1555–1559.
44. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Sakamoto H, Kumakura H. et al: Relationship between Carotid Atherosclerosis and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Hypertens Res.* 2008 Jun;31(6):1191-1197.
45. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000; 87: 840–844.
46. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M, et al. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004; 176: 387– 392
47. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif tissue int.* 1998 Mar;62(3):209-213
48. 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 Jul; 71(7):1095-1098.
49. Gayatri Gupta, Wilbert S. Aronow. Atherosclerotic vascular disease may be associated with osteoporosis or osteopenia in postmenopausal women: A preliminary study. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2006: 43; 285–288
50. Reddy J, Bilezikian JP, Smith SJ, Mosca L. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):208-211.
51. Jørgensen 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 Sep 15;160(6):549-556.

52. Montalcini T, Emanuele V, Ceravolo R, Gorgone G, Sesti G, Perticone F et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2004 Jul 15;94(2):266-269
53. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III33-38.
54. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett 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;146:483–494.
55. Geroulakos G, O’Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1994;15:781–785.
56. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
57. Van der Meer I.M, Bots M.L, Hofman A, del Sol A.I, van der Kuip D.A.M and Witteman J.C.M. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction The Rotterdam Stud *Circulation.* 2004;109;1089-1094.
58. A patient was diagnosed as having osteoporosis or osteopenia according to the criteria of the World Health Organization.1313. World Health Organization. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis. Geneva: World Health Organization, 1998.
59. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
60. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis gray-scale and doppler US diagnosis- Society of radiologist in ultrasound Consensus Conference. *Radiology* Nov 229(2) 2003:340-346.
61. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutan. In: Peronneau P, ed. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler.* Paris, France: INSERM; 1975:213–240.

62. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:360–365.
63. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int*. 1997;51:1920–1927.
64. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:827–832.
65. Daniel Staub, Alessandro Meyerhans, Beat Bundi, Hans Peter Schmid, Beat Frauchiger. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):800-805.
66. Stevenson JC, Banks LM, Spinks TJ, Freemantle C, MacIntyre I, Hesp R et al. Regional and total skeletal measurements in the early postmenopause. *J Clin Invest* 80, 1987:258-262,
67. Wark JD. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Clin Endocrinol Metab* 7, 1993.:151-181.
68. Lane N, Leboff MS. Metabolic Bone Diseases in: Haris ED, Budd RC, Frestein GS, GevoveseMC, Ruddy S, Sledge CB (ed). *Kelly's Textbook of Rheumatology* 7th ed. Volume 2, 2004.
69. Roux S, Orcel P. Bone loss factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2.451-456, 2000.
70. Shen H, Bielak LF, Streeten EA, Ryan KA, Rumberger JA, Sheedy PF 2nd, Shuldiner AR, Peyser PA, Mitchell BD. Relationship between vascular calcification and bone mineral density in the Old-order Amish. *Calcif Tissue Int*. 2007 Apr;80(4):244-250.
71. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Gardner DG (ed). *Basic & Clinical Endocrinology*. 7th edition USA 295-362, 2004.
72. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1024-1028.

## 15. RESİMLEMELER LİSTESİ

**Tablo-1:** Kemik mineral tanımlamaları

**Tablo-2:** Etiyolojiye göre osteoporoz sınıflaması

**Tablo-3:** Tip I ve II osteoporozun karşılaştırması

**Tablo-4:** Postmenopozal osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri

**Tablo-5:** Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

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

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

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

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

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

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

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

**Grafik-5:** Lomber T skoru ile intima-media kalınlığı arasında ters orantısal ilişki

**Grafik-6:** Pik sistolik hız ortalamalarının gruplara göre dağılımı

**Grafik-7:** End diastolik ortalamalarının gruplara göre dağılımı

**Grafik-8:** Rezidiv index ortalamalarının gruplara göre dağılımı

**Şekil-1:** Endotelin kan damarındaki homeostazdaki rolü

**Şekil-2:** Endotel disfonksiyonunda dengelerin bozulması

**Şekil-3:** Endotel disfonksiyonu oluşum aşamaları

**Şekil-4:** Normal damar katmanları

**Şekil-5:** Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü

**Şekil-6:** Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Nevşehir’ de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Nevşehir’de tamamladıktan sonra 1997 yılında girdiğim üniversite sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım. Tıp eğitimimi 1997 - 2003 yılları arasında Uludağ Üniversitesinde tamamladıktan sonra 2004 yılı Nisan TUS sınavı ile Düzce Üniversitesi Radyoloji anabilim dalında araştırma görevlisi olarak göreve başlamak için hak kazandım. Halen aynı anabilim dalında görev yapmaktayım.

Eğitimim süresince yurtiçi ve yurtdışı bilimsel dergilerde yayımlanmış yayınlarım, yurt içi bilimsel toplantılara katılımım ve posterlerim bulunmaktadır.