

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
YAPAY SİNİR AĞLARIYLA SAPTANMASI**

(DOKTORA TEZİ)

Arş. Gör. Dr. Veysi AKPOLAT

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Salih ÇELİK

DİYARBAKIR

2007

TEŐEKKÖR

Doktora eğitimim süresince, çalıőmalarıma büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danıőmanım Anabilim Dalı Baőkanımız, değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Salih ÇELİK' e saygı ve őükranlarımı sunarım.

Tez çalıőmamın yürütölmesi ve ortaya çıkan sorunların aőılmasında bilimsel anlamda yardım ve katkılarını esirgemeyen bölümümdeki sayın hocalarım; Sayın Prof.Dr.Abdurrahman KAYA'ya, Sayın Prof.Dr.Süleyman Daődađ'a, Sayın Prof.Dr.Feyzan AKŐEN'e ve Sayın Prof.Dr.Zölküf AKDAĞ'a, teőekkür ederim.

Tez çalışmasının tüm aőamalarında bilimsel katkı ve emeğini esirgemeyen Mühendislik ve Mimarlık Faköltesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr.Mehmet Sıra ÖZERDEM' e teőekkür ederim.

Diyarbakır – 2007

Araş. Gör. Dr. Veysi AKPOLAT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tablo Listesi.....	i
Şekil Listesi.....	ii
Kısaltmalar.....	iv
Özet.....	v
Summary.....	vii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Kemik yapısı	4
2.1.1. İnorganik Yapı.....	8
2.1.2. Kemik mineral içeriğinin fiziksel anlamı ve mekanik özelliklere katkısı	8
2.1.3. Organik yapı	10
2.1.4. Kemik hücreleri	12
2.2. Yeniden Yapılanma	20
2.3. Kemik Kalitesi Kavramı	22
2.4. Osteoporoz.....	26
2.4.1. Osteoporoz sınıflaması	28
2.4.2. Osteoporoz risk faktörleri	30
2.4.3. Osteoporoz ve kırık fizyopatolojisi	34
2.4.4. Kemik kalitesinin bazı belirleyicileri ve kırık risk faktörlerine etkisi	38
2.4.5. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri	43
2.4.6. Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri....	46
2.5. Yapay Sinir Ağları Yöntemi	53
2.5.1. Tarihsel gelişimi	54
2.5.2. Biyolojik sinir sistemlerinde nöron ve modeli	55
2.5.3. Ağ türleri	56
2.5.4. YSA’da öğrenme	57
2.5.5. Çok katmanlı algılayıcı	58
2.5.6. Öndüzenlemeli özellik haritalama ağları	63
2.5.7. Vektör kuantalamayı öğrenme	65

3. Gereç ve Yöntem	67
3.1. Tez kapsamında kullanılan veriler	67
3.2. YSA ile verilerin değerlendirilmesi	70
4. Bulgular	76
4.1. Birinci Grup Çalışmalar	76
4.2. İkinci Grup Çalışmalar	87
5. Tartışma	95
6. Kaynaklar	100

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1 Kemiğin temel elemanları.....	8
Tablo 2.2 Osteoblastlarca sentezlenen başlıca matris elemanları.....	14
Tablo 2.3 Kemik hücre işlevlerine etkili sistemik ve lokal faktörler.....	17
Tablo 2.4 Kemik hücre işlevlerine etkili sitokinler.....	19
Tablo 2.5 Osteoporozda kemik kalitesi.....	26
Tablo 2.6 Dünya sağlık örgütünün ortaya koyduğu risk faktörleri.....	43
Tablo 2.7 Dansitometre yöntemlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 2.8 WHO'nun KMY'ye göre tanı sınıflaması.....	51
Tablo 3.1 Tez kapsamında kullanılan anket verileri ve değer aralıkları.....	67
Tablo 3.2 Tez kapsamında kullanılan ölçüm verileri ve değer aralıkları.....	68
Tablo 3.3 Ağın giriş parametreleri ve değer aralıkları.....	72
Tablo 3.4 Kemik mineral yoğunluğunun değer aralığı.....	72
Tablo 3.5 Ağın giriş parametreleri ve değer aralıkları.....	74
Tablo 4.1 Nitelik sınıflandırması.....	76
Tablo 4.2 ÇKA için istatistiksel parametreler (Birinci Grup).....	79
Tablo 4.3 LVQ için istatistiksel parametreler (Birinci Grup).....	81
Tablo 4.4 SOM ağları için toplam doğruluk oranları.....	82
Tablo 4.5 (10x10) SOM ağı için istatistiksel parametreler (Birinci Grup).....	86
Tablo 4.6 Ağların istatistiksel parametre değerleri (Birinci Grup).....	86
Tablo 4.7 ÇKA için istatistiksel parametreler (İkinci Grup).....	89
Tablo 4.8 LVQ için istatistiksel parametreler (İkinci Grup).....	91
Tablo 4.9 SOM ağları için toplam doğruluk oranları.....	91
Tablo 4.10 (15x15) SOM ağı için istatistiksel parametreler (İkinci Grup).....	92
Tablo 4.11 Ağların istatistiksel parametre değerleri (İkinci Grup).....	93

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Kemik yapısı	6
Şekil 2.2 Normal kemik yapısı ve Osteoporoz	36
Şekil 2.3 Basit nöron yapısı	56
Şekil 2.4 Nöron modeli	56
Şekil 2.5 İleri ve geri beslemeli Ağ yapıları	57
Şekil 2.6 Tek katmanlı algılayıcı yapısı	59
Şekil 2.7 Örnek çok katmanlı algılayıcı yapısı	59
Şekil 2.8 İleri ve geri yöndeki işaret akışları	60
Şekil 2.9 Hatanın geriye yayılması algoritmasının blok diyagramı	61
Şekil 2.10 İki boyutlu (3x3) SOM ağ yapısı	64
Şekil 3.1 DEXA cihazı a) 1.X-ışın tüpü 2.İşin algılayıcıları 3.Görüntü bilgisinin depolanması b) Hastanın bir ölçüm esnasındaki konumu	69
Şekil 3.2. DEXA cihazı ile yapılan örnek ölçümler	69
Şekil 3.3 Birinci grup için gerçekleşen öğrenme düzeneği	73
Şekil 3.4 İkinci grup için gerçekleşen öğrenme düzeneği	75
Şekil 4.1 ÇKA ağının eğitim sürecinde, momentum ve gizli katman nöron sayısındaki değişime göre ağ çıkışında saptanan doğru örüntü sayıları	77
Şekil 4.2 Uygulamada kullanılan ÇKA yapısı (Birinci Grup)	78
Şekil 4.3 4-20-2 ÇKA mimarisinin eğitim performans değişimi (Birinci Grup)	78
Şekil 4.4 LVQ ağının eğitim performans değişimi (Birinci Grup)	82
Şekil 4.5 En yüksek başarı oranına sahip SOM mimarisi (Birinci Grup)	82
Şekil 4.6 SOM (10x10) ağının eğitim performans değişimi (Birinci Grup)	83
Şekil 4.7 (10x10) SOM ağını oluşturan nöronların eğitim sonrası temsil ettiği sınıflar	83
Şekil 4.8 Nöronların eğitim sonrası temsil ettiği örüntü sayıları	84
Şekil 4.9 a) (10x10) SOM ağını oluşturan nöronların test sonrası temsil ettiği sınıflar b) Nöronların test sonrası temsil ettiği örüntü sayıları	85
Şekil 4.10 Uygulamada kullanılan ÇKA yapısı (İkinci Grup)	87

Şekil 4.11 8-38-2 ÇKA mimarisinin eğitim performans değişimi (İkinci Grup)	88
Şekil 4.12 Farklı öğrenme katsayılarıyla eğitilen ağın doğruluk yüzdeleri (İkinci Grup) ...	90
Şekil 4.13 LVQ ağının eğitim performans değişimi (İkinci Grup)	90
Şekil 4.14 SOM (15x15) ağının eğitim performans değişimi (İkinci Grup)	92

KISALTMALAR

WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YSA	Yapay Sinir Ağı
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorbtiometry
BMUs	Bone Multicellular Units (Kemik Multihücresel Birimi)
BMR	Bone Remodeling Unit (Kemik Yeniden Yapılanma Birimi)
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BMC	Bone Mineral Content (Kemik Mineral İçeriği)
BMD	Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
ART	Adaptif Resonans Theory
SOM	Self Organizing Map
LVQ	Learning Vector Quantization
ÇKA	Çok Katmanlı Algılayıcı
BMR	Basal Metabolic Rate
K	Kilo
B	Boy
Y	Yaş
MY	Menapoz Yaşı
TGS	Toplam Gebelik Sayısı
ED	Eğitim Durumu
VYO	Vücut Yağ Oranı
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
PTH	Paratiroid Hormon
IL	Interleukin
ALP	Alkalen Phosphat

ÖZET

Kemik Mineral Yoğunluğunun Yapay Sinir Ağları ile Saptanması

Araş. Gör. Dr. Veysi AKPOLAT

Osteoporoz toplumun giderek yaşlanması sonucu ciddi ve pahalı bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda sedanter yaşamın yaygınlaşması, yanlış beslenme alışkanlıkları, obezite, diyabet, kemiklerde mekanik stres etkisi yaratacak aktif yürüyüş egzersizlerinin ihmal edilmesi gibi nedenlerle, osteoporoz gelişme hızı ve oranı da paralel olarak artmıştır. Osteoporozun en önemli sonucu kemik kırıklarındır ve oluşan komplikasyon morbiditeyi ve mortaliteyi büyük ölçüde etkilemektedir.

Osteoporozun belirlenmesinde kemik mineral yoğunluk ölçümleri ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanı kriterleri kullanılmaktadır. Özellikle ileri yaşlardaki bayanları daha çok etkileyen osteoporozun gelişiminde, birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Bu hastalığın erken tanınmasında epidemiyolojik taramalar önemlidir. Ancak, osteoporoz' un teşhisi ve tedavisi oldukça maliyetlidir. Bu nedenle, ekonomik ve pratik olarak kemik kaybı riski olan kişilerin saptanması oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında, ekonomik ve pratik olarak riskli olabilecek bayanların saptanmasında kemik kaybı riski olan kişilerin YSA (Yapay Sinir Ağları) yöntemi ile teşhisi amaç edinilmiştir.

Çalışmada, osteoporoz ile ilişkili olduğu düşünülen parametreler değerlendirilmeye alınmıştır. Değerlendirilmeye alınan parametreler: Kilo, boy, yaş, toplam gebelik sayısı, menapoz yaşı, vücut yağ oranı ve bazal metabolizma hızı bilgileridir.

Tez kapsamında, iki farklı veri grubu olduğundan, değerlendirmeler iki farklı bölümde yapılmıştır. Birinci bölümde 765 bayandan alınan veriler (Kilo, boy, yaş, menapoz yaşı) değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan bireylerin kilo ortalaması 70.34 kg, boy ortalaması 1.57 m, yaş ortalaması 54.94 yıl ve ortalama menapoz yaşı 35.06 yıl olarak belirlenmiştir.

İkinci bölümde 442 bayandan alınan veriler (Kilo, boy, yaş, toplam gebelik sayısı, menapoz yaşı, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız) değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan bireylerin kilo ortalaması 70.7014 kg, boy ortalaması 1.57 m, yaş ortalaması 54.56 yıl, ortalama

toplam gebelik sayısı 6.73, ortalama menapoz yaşı 35.62 yıl, ortalama vücut yağ oranı 35.25 ve ortalama bazal metabolizma hızı 35.62 kal., kemik mineral yoğunluğu 0.908 g/cm olarak belirlenmiştir.

Birinci bölümde yapılan YSA analizi sonucunda, %85.96 toplam doğruluk oranı elde edilmiştir. İkinci bölümde ise, %70 toplam doğruluk oranı elde edilmiştir.

Hastalardan alınan ve DXA ile ölçülen veri bilgilerine dayalı oluşturulan veri kümesinin analizinde YSA öğrenme ve saptama mekanizması olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmada ağın eğitiminde kullanılan eğitim örüntülerinin artmasıyla, öğrenmenin ilerlediği ve başarının arttığı görülmüştür. Örüntü saptama başarısının artması, doğru ilişkilendirme yapıldığı şeklinde yorumlanabilir. Kullanılan saptama yöntemi belirsizlik içeren model sorununa çare olarak görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Kemik yoğunluğu, Saptama, Yapay Sinir Ağları

SUMMARY

Determining of Bone Mineral Density with Using Artificial Neural Networks

Research Assistant Dr. Veysi AKPOLAT

Osteoporosis, especially could be observed in older ages period, appears as a serious and costly public health problem. In recent years, the growth rate of the clinical case: osteoporosis increases because of the following reasons: widespread inactive life, the habit of nutritional deficiency, obesity, diabetes, negligence of active physical exercise having mechanic stress on bone. The most important outcome of osteoporosis is bone fracture which effects morbidity and mortality on a large scale.

In order to determine osteoporosis, bone mineral density measurement and diagnostic criteria of World Health Organization are used. Osteoporosis is generally observed in elderly women of population, for that reason this part of population is having different type of risk factors. Predetermining of osteoporosis is possible with epidemiological data of population. However, it is very expensive for both diagnosis and treatment of osteoporosis. For that reason, economically and practically determining of the person having risk of loss bone is very important.

Consequently, the aim of the current study is to determine of women having risk of loss bone with using Artificial Neural Network (ANN).

In this thesis, the parameters having correlation with osteoporosis are evaluated. These parameters are weight, height, age, number of pregnancy, age of menopause, fat mass and basal metabolic rate.

It this study, two different ANN analysis have done with two different data groups. In the first part, totally 765 data are evaluated and these data includes weight, height, age, age of menopause and bone mineral density (BMD). Mean of weight, height, age, age of menopause and BMD are 70.34 kg, 1.57m, 54.94 year, 35.06 year and 0.853 g/cm² respectively.

In the second part of study, totally 442 data are evaluated and these data includes weight, height, age, age of menopause, number of pregnant, fat mass, basal metabolic rate and BMD.

Mean of weight, height, age, age of menopause, number of pregnant, fat mass, basal metabolic rate and BMD are 70.7014 kg, 1.57m, 54.56 year, 6.73, 35.62 year, 35,25, 35.62 and 0.908 g/cm², respectively.

The results of success rate for first study is 85.96% and for the second one is 70%.

As a conclusion, for determining of the women having risk of loss bone, the patterns based on data taken by women and measurements are used for input data in ANN. Artificial Neural Network (ANN) having recognition and learning features is used for determining the women having risk of loss bone. In this study, with the increasing number of input patterns, the success rate of capturing those patterns are being improved gradually. This method can be also use in determining other type of medical diseases.

Key Words: Bone-density, Determining, Artificial Neural Network

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz; düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla ‘sessiz epidemi’ olarak da adlandırılan bu hastalık, pek çok kişide kırık gelişinceye kadar semptomsuz kalmakta ve bu açıdan erken tanı oldukça önem kazanmaktadır(1). Gerek tanı, gerekse tedavinin etkinliğinin saptanmasında görüntüleme yöntemlerinin önemli bir yeri vardır. Ancak bunların kullanım alanları sınırlıdır ve maliyetleri de oldukça yüksektir. Erken tanı ve dolayısıyla tedavinin gecikmesi özellikle yüksek maliyetli kırıkların gelişmesini olanaklı kılmaktadır. Hasta yaşam kalitesi de bozulmakta ve bazen de hasta bağımlı olarak yaşamak zorunda kalmaktadır. Oluştığında tedavi maliyeti çok yüksek bu hastalığın istenmeyen sonuçları ile karşılaşmamak için önleyici tedbirlerin alınması esastır. Bu amaçla bireylerin, bölgesel ve etnik yapı çeşidine göre farklılık gösteren bu hastalığın, bölgelere göre farklı epidemiyolojik tarama çalışmalarının yapılması gerekir. Bu tarama çalışmalarında osteoporoz gelişme riski yüksek bireylerin, erken ve doğru tanınmasını kolaylaştırarak erken tedavisini mümkün kılacak, ucuz, pratik ve kolayca uygulanacak YSA yönteminden faydalanılabilmektedir. Bu yöntem yardımıyla, konuyla ilgili disiplinlerde çalışanlara katkı sunacak bir erken tanı ve izlem algoritması geliştirilebilir.

Son yüzyılın ortalarından itibaren sanayi toplumundan, bilgi toplumuna doğru gelişen dünyamızda modern bilgi ve iletişim teknolojileri, insan hayatının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. İş dünyasından kamu işlerine, çevre ve sağlık organizasyonlarından askeri sistemlere kadar hemen her alanda bilişim teknolojilerinden faydalanmak olağan hale gelmiştir. Bazı araştırmacılar insan davranışlarının modellenmesinden faydalanarak yapay zeka bilimi başta olmak üzere önemli gelişmeleri başarmışlardır.1980’li yılların başlarında, yıllarca öncesinden sorulan ‘acaba bilgisayarlar düşünebilirler mi?’ sorusunun bir sonucu olarak bilgisayarların öğrenebileceği bulunmuştur. Diğer bir deyişle artık bilgisayarlar hem olaylar ile ilgili bilgileri toplayabilmekte, olaylar hakkında kararlar verebilmekte hem de olaylar arasındaki ilişkileri öğrenebilmektedir. Matematiksel olarak formülasyonu kurulamayan ve çözülmesi mümkün olmayan problemler bile sezgisel yöntemler yolu ile bilgisayarlar tarafından çözülebilmektedir. Bilgisayarları bu özellikler ile donatan ve bu yeteneklerinin gelişmesini sağlayan çalışmalar ‘yapay zeka’ çalışmaları olarak bilinmektedir. İlk defa 1950’li yıllarda ortaya atılan yapay zeka terimi zaman içinde oldukça yoğun ilgi

görmüş ve elli yıllık zaman diliminde hayatın vazgeçilmez parçası olan tekniklerin doğmasına neden olmuştur. YSA tekniği de bu yeni teknikler arasında en önemlilerinden birisidir. YSA teknikleri yapay zeka çalışmalarının da ivmesini artırmıştır. YSA olayların örneklerine bakmakta, onlardan ilgili olay hakkında genellemeler yapmakta, bilgiler toplamakta ve daha sonra hiç görmediği örnekler ile karşılaşınca, öğrendiği bilgileri kullanarak o örnekler hakkında karar verebilmektedir. 1990'lı yıllardan günümüze kadar bilgisayarların öğrenmesini sağlayan YSA teknolojisinde oldukça hızlı gelişmeler görüldü. Bu teknoloji bir bilim dalı olmayı başardı. YSA insan beyninin özelliklerinden olan öğrenme yolu ile yeni bilgiler oluşturabilme ve keşfedebilme gibi yetenekleri herhangi bir yardım almadan gerçekleştirebilme kabiliyetine sahip sistemlerdir. Kısa zamanda çok sayıda YSA modeli geliştirilmiş ve sayısız uygulama alanı ortaya çıkmıştır. Özellikle çok sayıda bilginin değerlendirilmesini gerektiren alanlarda bu sistemler etkin olarak kullanılmaktadır. Bu modern sistemler sağlık hizmetlerinin niteliğini, etkinliğini ve verimliliğini büyük ölçüde arttırabilmekte, bu hizmetleri standartlaştırılmış, ölçülebilir ve karşılaştırılabilir biçimde vermeyi sağlayabilmektedirler. Büyük bir hızla artan tıp bilgisi ve buna paralel olarak çoğalan ve gelişen ölçü ve görüntüleme yöntemleri, giderek otomatikleşen tıbbi test, analiz ve cihazları, bireyler ve hastalar için toplanılan tıbbi verileri de büyük bir hızla arttırmaktadır. Bilgi ve iletişim teknolojilerinin en yoğun kullanıldığı alanların başında sağlık bilimleri ve tıp gelmektedir. Bilişim teknolojilerinin kullanımı ile hızlı, etkin tanı ve tedavi olanağı sunmaktadır (2). YSA ile tıp alanında teşhis ve öngörüye dayalı çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle bazı tıbbi sorunlarda tanı daha çok doktor tecrübesine dayanmaktadır, bu durumda doktorlara yardımcı olmak, bu tür sorunları çözmek ve bazı hastalıkların tanısını kolaylaştırmak amacıyla YSA ile çeşitli çözümler sunulmaktadır.

Osteoporoz hastalığına ait elde edilen bilgiler gün geçtikçe artmasına karşın, tedavisi ve kırık gibi morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde etkileyen komplikasyonunun oluşumu, erken dönemde saptanmasına bağlı olan bu hastalıkta maalesef istenen aşamaya henüz gelinememiştir. Bunun nedeni de pek çok hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da primer korunma, erken tanı-tedavi ve takiplerin yeterince yapılamaması, epidemiyolojik verilerin, inceleme metodlarının yetersizliği ve osteoporozun sessiz gelişimidir(3). Çalışmamızda amaç klasik ve pahalı tanı yöntemlerinden, çok daha hızlı ve erken tanı olanağı sağlayabilecek bir tanı yöntemi, tanı algoritmasını Neural Network ile sağlamaktır. Böylece yüksek riskli bireyleri sürekli ve daha az maliyetli bu yöntemle izleyebilmek, meydana geldiğinde tedavi

maliyeti çok yüksek değerlere ulaşan bu klinik tablonun oluşma riskini önceden saptamak ve risk altındaki insan popülasyonuna primer koruyucu sağlık hizmetleri sunarak en ucuz maliyetle hastalığın oluşumunu mevcut ise ilerlemesini önleme amacına yöneldik. Bu çalışmamızda sistemik bir iskelet hastalığı olan osteoporozla ait veri kümesinden yararlanılarak hastalığın kişide meydana getirdiğı patolojik bozukluk düzeyleri sınıflandırılmıştır. Bu amaçla çalışmada kemik yoğunluğu ile ilgili olarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Kemik Dansitometre laboratuvarına başvuran hastalardan toplanan verilerin eğitimci yöntemlerle sınıflandırma konusu YSA değişik yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılmış ve en güçlü olan model saptandıktan sonra çalışmanın son aşamasında bu modelle ilgili veriler tartışılmıştır.

Kemik yoğunluğu ile ilgili yapılan DXA ölçümleri sonucunda iki farklı klinik durum saptanmaktadır. Bunlar osteopeni ve osteoporozdur. Tıbbi karar verme çok aşamalı bir algoritmadır ve amaç doğru tanının konmasıdır. Bu amaca varmak için uygun verinin bulunması, verinin özelliklerinin çıkarılması ve yeni veri analizinin yapılması gerekmektedir. Girişlerin belirsiz olması ve değişkenlik göstermesi durumunda uzman sistemler dediğimiz YSA veri sınıflamada başarılı olmaktadır. Zaman serilerinin analizi ve tıbbi görüntü analizi, tıbbi tanı için önemli parametreleri sağlamaktadır ve bu parametreler YSA girişleri olarak kullanılabilir. Bu kapsamda çalışmanın ikinci bölümünde osteoporoz hastalığı ile ilgili genel bilgilere yer verilmektedir. Üçüncü bölümde YSA teorisi incelenecek bir taraftan YSA teknikleri genel olarak ele alınırken diğer taraftan daha sonra kullanılacak modelin alt yapısı oluşturulmaktadır. Dördüncü bölümde materyal metod incelenmekte değişik modelleme yöntemleri ile tahmin edilen modellere ve model öngörülerine ilişkin bilgileri içermektedir. Beşinci bölümde çalışmanın amacı çerçevesinde bir performans değerlendirmesine yer verilmekte ve son bölümde ise elde edilen sonuçlar tartışılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kemik Yapısı

Kemikler iskelet sisteminin en önemli yapı taşıdır. Kaslarla beraber vücut hareketlerini sağlarken aynı zamanda organizmayı dış mekanik etkilerden koruma gibi önemli iki fonksiyonu yanında mineral homeostazisini de sağlar (4). Kemik dokusu yumuşak dokular için destek işlevi, vücut hareketlerinin sağlanmasında kaslar için bir yapışma yeri yani levye işlevi, tüm organlar ve kemik iliği için koruma işlevinin yanında kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlar için bir depo işlevi yaparak gerekli durumlarda bu minerallerin yavaş yavaş kana geçmesini sağlamaktadır. Kemikler kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğini barındırmakta dolayısıyla hematopoez de görev almaktadır.

Kemikler hiçbir şeyden etkilenmeyen cansız madde olmayıp, damarsal ve biyokimyasal faktörlerden, iç salgı ve beslenme değişikliklerinden, enfeksiyonlardan ve travmadan etkilenen yaptığı işlevlere göre özelleşmiş, yaşayan, dinamik bir konnektif dokudur. Organizmadaki diğer bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da hücreler ve temel madde (ekstrasellüler matriks) oluşturur. Ancak yapısındaki kalsiyumdan ötürü sertleşme özelliği olan bir destek dokusudur. Kemik matriksi kollajen lifler ve kollajen dışı çeşitli proteinleri içerir.

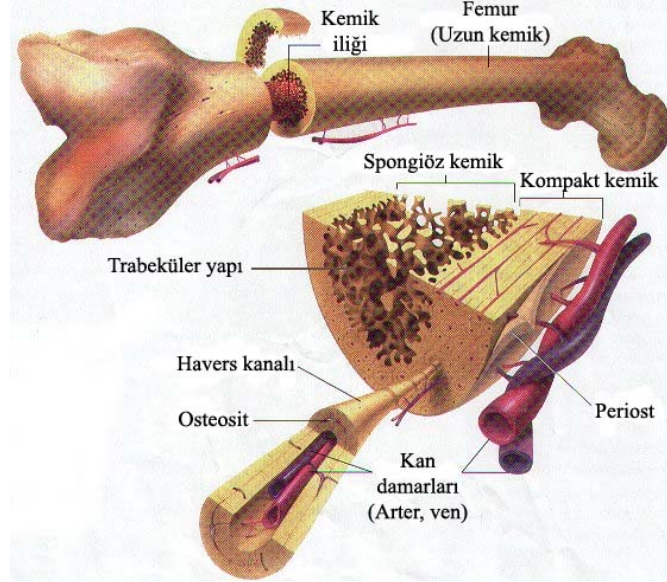
Galileo'dan beri kemiğin yapısının mekanik streslerle şekillendiği kabul edilmektedir. Bunun daha bilimsel bir formatı, ünlü Alman anatomist Wolff tarafından geliştirilmiştir. Wolff Kanunu, kemikteki trabeküler yapının, kemiğe gelen temel kuvvetlerin bir bileşkesi sonucunda şekillenmekte olduğunu bildirir (4, 5). Daha özet bir ifade ile Wolff Kanunu, kemiklerin şekil ve yapısının, kemiğin fonksiyonları tarafından belirlenmesidir. Yapı-fonksiyon ilişkisi içinde kemiklerde sürekli bir yıkım ve yeniden yapım süreci vardır. Buna yeniden yapılanma (remodeling) adı verilir. Kemik yıkan ve yapan hücrelerin böylece birlikte çalışmasına eşleşme (coupling) denir.

Anatomik olarak iskelette yassı (kafa kemikleri, skapula, mandibula ve ileum) ve uzun kemikler (tibia, femur, humerus) bulunur. Bu kemikler temelde sırasıyla, intramembranöz ve enkontral yolla gelişir. Ancak uzun kemiklerin gelişiminde, her iki tip kemikleşme de rol oynar.

İskelet, aksiyal iskelet (vertebra, pelvis, kafa ve sternum gibi diğer yassı kemikler) ve apendiküler iskelet (tüm uzun kemikler) olarak iki kısımdır. Uzun kemiklerin her iki genişçe olan uç bölgelerine epifiz, silindire benzer orta kısmına shaft veya diyafiz, ikisinin arasındaki geçiş bölgesine de metafiz denir. Büyüme dönemindeki bir uzun kemikte ise, epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kıkırdığı (büyüme plağı) denen bir kıkırdak katmanı vardır. Büyüme plağındaki hücrelerin bölünmesi, kıkırdak matriksin giderek artması kemiklerin boyuna büyümesini sağlar. Büyüme döneminin sonunda tümüyle kalsifiye olmuş ve yeniden yapılanmasını tamamlamıştır (3, 6, 7).

Kemik dokusu; %35 organik (kemik matriksi %90'ı kollajen) ve %65 inorganik (temeli, kalsiyum hidroksi apatit kristali $[Ca_{10}PO_4(OH)_2]$) komponentlerden yapılmıştır. Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına da trabeküler veya spongioz kemik adı verilir. Dışta kortikal kılıf, içte üç boyutlu trabeküler ağı oluşturduğu bu yapı, en az ağırlıkla en fazla mekanik işlevin yapılmasını sağlar. Kompakt kemik sıkı tertiplenmiş, boşluk içermeyen bir dokudur. Spongioz kemik dokusunun ise gevşek labirent veya bol boşluklu tarzda bir görünümü vardır. Bu boşluklar kemik iliği ile doludur. Kırmızı kemik iliğinden kan hücreleri oluşurken diğer tip kemik iliği yağ hücrelerinden meydana gelmiştir ve sarı kemik iliği adını alır. Kortikal ve trabeküler kemik, aynı tip hücre ve matriks elemanlarını içerir. Ancak, ikisi arasında yapısal ve işlevsel farklılıklar vardır. Yapısal farklılık temelde niceldir; kortikal kemiğin %80-90'ı kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran %15-25'dir (Kalan kısım kemik iliği, kan damarları ve bağ dokusu tarafından doldurulur). Yumuşak dokularla yüzey ilişkisi %70-85 oranında endosteal kemik yüzeyi aracılığı ile olur. Bu yapısal farklılık, işlevde de farklılıklara yol açar. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu işlev görürken, trabeküler kemik ağırlıklı olarak metabolik işlev üstlenir. Tüm iskelette kortikal kemik kütlesi, trabeküler kemiğin, yaklaşık dört katıdır (İskeletin %75-80'i kortikal kemik, %20-25'i trabeküler kemiktir). Ancak trabeküler kemiğin, metabolik döngü hızı kortikal kemiğe oranla çok yüksektir (kemik döngüsü kemik yüzeyinde gerçekleşen bir işlem olduğu ve trabeküler kemik yüzeyinin kortikal kemik yüzeyine oranla daha fazla olması nedeniyle). Trabeküler kemik, esas olarak uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur (Şekil 2.1). Trabeküler kemiğin plaklar halinde, birbiri ile bağlantılı, üç boyutlu dantele benzer bir yapı oluşturması, yüksek yüzey/alan oranı oluşturarak yüksek metabolik aktivite işlevi yanında, kemiğe yansıyan çeşitli yüklere (özellikle kompresif) karşı

da kemiğin dayanma gücünü artırır. Kortikal kemik ise, kompresif yüklerin yanında eğilme ve torsiyonel güçlere karşı da kemiği koruma görevini üstlenmiştir (3, 7).



Şekil 2.1 Kemik yapısı

Korteks (kortikal kemik), diyafizde kalındır ve kemik iliğinin bulunduğu boşluğu (medüller kavite) çevreler. Metafiz ve epifize doğru ise giderek incelik ve burada kemiğin içini ince, kalsifiye trabekülaların oluşturduğu trabeküler kemik doldurur. İnce trabekülaların oluşturduğu bu bölgede de kemik iliği vardır ve diyafizdeki kemik iliği ile ilişkidir.

Kemikte dış (periostal yüzey) ve iç (endosteal yüzey) olmak üzere iki yüzey vardır. Bu yüzeylerde, organize kemik hücreleri periostium ve endostium tabakalarını oluşturur. Periostium, osteojenik aktiviteye sahiptir ve kemiğin dış yüzeyinin tümünü çevreler. Sadece eklem kıkırdağında bulunmaz. Periost da iki katmanlıdır. Dıştaki fibröz katman kas ve diğer yumuşak dokularla doğrudan ilişkidir ve farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreler içerir. İç katman kambium olarak isimlendirilir ve çoğu kondrosit ve osteoblast progenitor hücresi olan fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuştur. Bu katman, kemik gelişimi döneminde apozisyonel kemik yapımında görev alarak kemiklerin büyümesinde, yaşlılıkta da kemik çapının artışında rol oynar (3, 7, 8).

Diyafizdeki kemik iliği kavitesi ve spongiöz kemikteki boşlukların etrafı ise endostium tabakası ile çevrilidir, bununda osteojenik aktivite yeteneği vardır. Kemik dokusu kıkırdağın

aksine bol damarlıdır, ancak matriksinin sert olması difüzyona elverişli değildir. Dolayısıyla dokunun beslenmesi kanaliküllerle olmaktadır. Bu kanaliküllerin içinde kemik hücreleri yerleşiktir. Hücreler stoplazmik uzantıları ile birbirleri ve komşu damarlarla ilişki kurarak metabolizma gerçekleştirilir (8).

Mikroskobik olarak kemikte, woven ve lameller tip yapıya rastlanır. Woven kemik, kollajen liflerinin birbirinden ayrık, düzensiz bir şekilde dizilimiyle oluşan, embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Yamasal tarzda kalsifiye olur. Zaman içinde yerini yeniden yapılanma süreci sonunda, erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. Woven kemik, sağlıklı bir erişkin organizmada bulunmaz. Ancak çok hızlı kemik yapımı ile seyirli Paget hastalığı, florozis ve kırık iyileşme dönemi gibi patolojik koşullarda saptanır. Lameller kemik yapısı, erişkin döneme özgüdür ve hem kortikal hem de trabeküler kemiği içerir. Polarize ışık veya elektron mikroskobu ile saptanabilen, birbirine paralel dizilimli kollajen liflerinin katmanlar oluşturduğu düzenli bir yapıdır. Kollajen liflerinin bu şekildeki dizilimi sonucunda, birim doku hacmindeki kollajen yoğunluğu yüksek bir değere ulaşır. Katmanlar, (lamellalar) trabeküler kemik ve periosta olduğu gibi yassı bir yüzeyde oluşuyorsa, birbirlerine paralel, ortada kan damarı içeren bir kanal (Haversian sistemi) yüzeyinde birikiyor ise, konsantrik dizilim gösterir.

Kortikal kemikte doku, osteon veya Haversian sistemleri şeklinde yapılıdır. Kortikal kemiğin temel yapısal birimi olan osteon 2 mm uzunluğunda, 200 mikron çapında tüp-silindir şeklinde bir oluşumdur. Aralarında, osteositlerin bulunduğu konsantrik kollajen katmanlarını içerir. Ortadaki kanalda ise, besin maddelerinin ulaşımını sağlayan kan damarları bulunur. Bu kan damarları, diğer osteonlardaki damarlarla anastomoz yaparak osteonlar arası iletişimi sağlar. Osteonlar birbirlerinden "cement" çizgileri ile ayrılır (3, 7, 8).

Trabeküler kemikte alt birim, kortikal kemikteki osteonlar da olduğu gibi birbirinden "cement" çizgileri ile ayrılan trabeküla paketleridir. Yapısal birim kemik yüzeyinde ve henüz tamamlanmamış ise, "kemik multihücreli birimi" (Bone multicellular units, BMUs) ismini alır. Ancak BMU ve trabeküla paketleri korteksin iç yüzeyinde de bulunabilirler. İç kortikal yüzey bu açıdan trabeküler kemiğe çok benzer. Yine trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir. Trabekülalar genelde damar içermez, yüzeyden difüzyonla beslenir. Difüzyon olanağı ortadan kalkacağı için kalınlıkları

200–300 mikronu aşmaz. Kemik; mineral, organik matriks, hücreler ve sudan oluşur (Tablo 2.1).

Tabo 2.1. Kemiğin temel elemanları

Mineral	65%	Hidroksiapatit
Matriks	35%	Kollagen(%90), Diğer proteinler, Lipidler
Hücreler		Osteoblast, Yüzey hücresi, Osteosit, Osteoklast
Su		

2.1.1. İnorganik Yapı (Kemik Minerali)

İnorganik maddeler kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini oluşturur. İnorganiklerin başında kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum gibi maddeler gelir. Kollajen liflerin içinde ve aralarında iğne, plak çubuk şeklinde küçük kristallerdir. Kimyasal olarak temeli, kalsiyum ve fosfat hidroksi apatit $[Ca_{10}PO_4(OH)_2]$ kristalleri şeklindedir. Kristallerin boyu 20-80nm, eni 2-5nm'dir. Hidroksiapatit içinde bazen fosfat grubu yerine, ufak miktarda karbonat veya hidroksil grupları yerine, klor ve flor bulunabilir. Bu eklentiler, kristalin çözünebilirlik gibi bazı fiziksel özelliklerini değiştirebilir. Özelliklerin değişimi normal işlevlerin değişimine yol açarak önemli biyolojik etkiler oluşturur (3).

2.1.2. Kemik Mineral İçeriğinin Fiziksel Anlamı Ve Mekanik Özelliklere Katkısı

İskelet sistemi, sistemik etkilere ve dıştan gelen mekanik gerilimlere anında cevap verebilen yaşayan bir dokudur. Bununla beraber kemiğin mekanik özellikleri, organik matriks ve mineralden meydana gelen, iki intersellüler cansız elemanından kaynaklanır. Yeniden yapılanma sırasında oluşmakta olan yeni kemik, o anki nütrisyonel durumdan etkilenecektir. Kemiğin mineral kısmını teşkil eden hidroksiapatit kristalinde $[Ca_{10}PO_4(OH)_2]$, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) 1,67 molar oranda yer alırlar (4, 9). Kalsiyum ve fosfor kemiğin ana yapı taşları oldukları gibi, kemik dokusu da fizyolojik olaylarda yaşamsal önem taşıyan bu iki mineralin deposu olarak davranmaktadır. Bu mineraller internal homeostazın sağlanmasında tampon görevi de yapmaktadırlar. Örneğin kediler, köpekler ve sıçanlarda vücut kalsiyum ihtiyacı arttıkça, kemikler PTH aracılığı ile rezorbe edilmekte ve bu hayvanlar kemik kaybetmektedirler. Buna karşılık bu hayvanlara paratiroidektomi yapılırsa kemik rezorpsiyonu durmakta, fakat bu sefer tehlikeli hipokalsemiler meydana gelmektedir. Kemiğin

bu primitif fonksiyonu daha üst vertebralılarda da korunmakla beraber, gelişmiş canlılarda kemiklerin esas görevi destek dokunun oluşturulmasıdır. Kalsiyum ve fosforun diyetdeki eksiklikleri ile bu minerallerin doku seviyelerindeki fonksiyonlarında azalma olmaz, çünkü rezervler çok geniştir. Buna karşılık bu mineraller kemikten, kana mobilize edildiğinde kemiğin gücünde bir azalma olur.

Kalsiyum iskelet mineralizasyonunun normal bir şekilde devam etmesi için gereklidir (10). Bir erişkinde ortalama 1–2 kg kalsiyum mevcut olup, bunun %98'i kemikte bulunmaktadır. İskelet kalsiyum (Ca) havuzunun ancak %0,5–1 kadarı, kan-kemik dokusu arasında değiştirilebilir bölümü teşkil etmektedir. Değiştirilebilir kalsiyum (toplam 900 mg), bu kadar düşük konsantrasyonda olmasına rağmen, ekstrasellüler sıvıdaki tüm kalsiyumu temsil etmektedir. Normal bir erişkinde ekstrasellüler sıvıdaki Ca konsantrasyonu 8,8–10,4 mg/dl arasındadır. Plazmada kalsiyum 3 şekilde bulunur: 1) iyonize (serbest) kalsiyum tüm kalsiyumun %50'sini oluşturur. 2) Plazma proteinlerine bağlı kısım (%40) 3) Difüzyona uğrayabilen kalsiyum kompleksleri %10 oranında olup sitrat veya fosfat iyonları şeklindedir. Serum total 'kalsiyumunun %60'ını oluşturan kompleks ve iyonize fraksiyonlar ultrafiltrablardır; yani yarı geçirgen membranlardan geçebilirler. Serbest Ca iyon düzeyi ortalama 1,2 mmol/l (4,8 mg/dl) civarındadır. Hücresel faaliyetleri regüle eden fraksiyon, serbest kalsiyum olup, PTH'nin sıkı kontrolü altındadır. Kalsiyumun albümin ile bağlanması pH'ye bağlıdır. Akut asidoz durumlarında kalsiyum, albüminden ayrılır ve iyonize kalsiyum miktarları artar. Kalsiyum kemiklerden rezorbe edilerek veya barsaktan emilerek plazmaya girmektedir. Günde 100–200 mg Ca barsaklara sekrete edilmekte, gene günde 50–200 mg Ca idrarla atılmaktadır. Kemiğe giren ve terle kaybedilen Ca miktarı 100 mg civarındadır. Kemik yapım ve yıkımı denge halinde olduğunda (coupling) kemiğe giren ve çıkan günlük Ca miktarı 500 mg dolayındadır. Çocukların hızlı büyümesi sırasında, gebelikte, laktasyonda ve menopozda Ca ihtiyacı artmaktadır. Kalsiyumun büyük kısmı ince barsağın proksimal kısmından emilir. Hem aktif emilim hem de difüzyonla sınırlı absorpsiyon söz konusudur (11). Emilim oranı kalsiyum florür preparatlarında daha iyidir. Gastrointestinal traktusa kalsiyum sekresyonu da olmaktadır. Ortalama bir diyetle 400–1500 mg kalsiyum bulunur ve net kalsiyum emilimi 100–250 mg (alımın %20'si) civarındadır. Geri kalanı dışkı ile atılır. Kalsiyum tüm ince barsak boyunca emilirse de en büyük emilim duodenumda görülür. D vitaminine bağımlı fosfor emilimi jejunum ve ileumda olmaktadır. Kalsiyum

emilimi diyetteki kalsiyum miktarı ve plazma 1,25(OH)₂D₃ miktarı ile doğrudan ilgilidir. Gıdanın midede asitle karşılaşması sonucunda kalsiyumun eriyebilirliği artar ve emilmesi kolaylaşır. İnek sütünde kalsiyumun %40'ı erimiş halde bulunur. Aklorhidri durumlarında kalsiyum emilimi azalmaktadır (12). Oksalattan zengin posalı sebzeler veya fitat gibi sindirilemeyen organik fosfatlar içeren gıdalar fazla alındığında kalsiyum kaybına neden olurlar. Ayrıca ileri yaşlarda barsaklardan kalsiyum emilimi bozular. Kalsiyum, barsak epitelyum hücrelerine D vitaminine hassas pasif bir yolla girmekte, D vitamininin uyardığı kalbindinler aracılığı ile hücreyi bir baştan bir başa geçmekte, D vitaminine hassas ve ATP ile işleyen bir kalsiyum pompası ile de intestinal hücreden kana verilmektedir.

2.1.3. Organik Yapı (Kemik Matriksi)

Kemiğin organik yapısı, kemiğin yapılanması ve yeniden yapılanmasının belirleyicisidir. Kemiğe mekanik ve biyokimyasal özelliklerini verir. Kemik matriksinin %90'ı tip I kollajenden %10'u ise kollajen dışı çeşitli proteinlerden meydana gelmektedir. Deri ve tendonlardaki tip I kollajenden farklı olarak, kemiğin tip I kollajeni hidroksiapatit denen karbonat içeren bazik fosfat kristalleri ile mineralize olabilme kapasitesine sahiptir. Bu kollajenin mineralize olabilme özelliği onun ekstrasellüler makro moleküllerle etkileşimine bağlıdır. Kollajenin bir halata benzeyen üç boyutlu kompleks yapısı kemiğin gerilmeye karşı dayanma gücünü oluşturur. Kemik formasyon ve tamirinde kolajen dışı proteinlerin rolü gösterilmiştir(13). Büyüme faktörleri, sitokinler, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini, proteoglikanlar, fosfoproteinler ve fosfolipidler hep bu yapı içinde yer alır. Kemik mineralizasyonu ve kemik yapım-yıkım eşleşmesini düzenleyen faktörler bunlardır (14,15). Kemik matriksinin diğer önemli bir özelliği ise yaşam boyunca sürekli yenilenmesidir.

Kemik matriksin en önemli bileşeni tip I kollajendir. Kollajen osteoblastlarca sentezlenir. Kollajen çok düşük eriyebilirliğe sahip, her biri 1000 kadar amino asitten meydana gelen üç polipeptid zincirinden oluşmuştur. Kollajeni oluşturan bir fibril içinde birbirine sarmal şeklinde sarılmış 3 adet α zinciri vardır. Bilinen 19 kollajenden en önemlisi başlıca kemikte bulunan tip I kollajendir. Bunun yapısında iki α 1 (I) zinciri ve bir α 2 (I) zinciri bulunur(16). Bu zincirler birbirlerine hidroksiprolin ve diğer elektrik yüklü kalıntıların hidrojen bağları ile bağlanmasıyla tutunurlar. Bu şekilde kollajen molekülleri 300 nm uzunlukta bir yapıya erişirler. Bunların birleşmesiyle kollajen fibrili, fibrillerin bir araya gelmesiyle de kollajen lifi

meydana gelir. Kollajen lifleri arasındaki boşluklara da kollajen dışı proteinler oturur. Bu kollajen molekülü üzerinde yer alan diğer amino asitler yüksek elektrik yükü taşımakta olup, hidrofobiktirler. Böylece dokudaki diğer kollajen molekülleri de birbirine bağlanarak daha büyük bir yapı oluştururlar. Kemik, deri, kıkırdak gibi farklı dokulardaki bağ dokusunun yapı elemanları da o dokuya özgü olmak üzere farklıdır. Kortikal kemikte tip I kollajen fibrilleri, Havers kanalları çevresinde sarmallar teşkil etmektedir.

Fibriler kollajen ilk olarak daha büyük ve eriyebilir prokollajen şeklinde ribozomlar üzerinde sentez edilir. Daha sonra bu moleküller, kaba endoplazmik retikulumun sisternalarına girerler. Burada amino terminaldeki bazı amino asitler uzaklaştırılır. -Gly- X- Y -yapılarının Y bölgesinde yer alan prolinler hidroksiprolin'e çevrilir. Bu reaksiyonu yapan enzim prolin hidroksilazdır ve askorbik asit eşliğinde çalışır. Aynı şekilde Y bölgesindeki lizin, lizil hidroksilaz aracılığı ile hidroksilizine çevrilir. Hidroksilizin, galaktoz veya galaktoz/glikoz ile glikozilasyona uğrar. Her zincirin karboksi terminaline mannozdan zengin bir oligosakkarid eklenir. Sonuçta iki pro α 1 (I) ve bir pro α 2 (I) zinciri, globüler C-propeptidler sayesinde bir araya gelirler ve arada da disülfid bağlarının oluşması ile birbirlerine kenetlenirler. Sentez sırasında peptidin C-terminalinden başlamak üzere oluşan sarmal sanki bir fermuar gibi tüm molekülde ilerler ve sonunda tüm zincirler bir sarmalda birleşmiş olur. Tamamlanan bu büyük yapı, hücreden sekrete edilir. Eğer skorbüt hastalığında olduğu gibi hidroksiprolin oluşamaz ise bu üçlü sarmalın teşekkülü de bozulur(4). Anormal protein sisternadan dışarı atılamaz ve yıkılır. Hücreden sekrete edildikten sonra prokollajen N ve C proteinaz enzimleri, prokollajenin fazla olan amino asitlerini keserek, tip I prokollajeni, tip I kollajene çevirirler. Tip I kollajenin suda eriyebilirliği yoktur. Böylece oluşan tip I kollajen bir kristalizasyon nüvesi vazifesi görür. Kollajen monomerleri bu nüve etrafında birleşmeye başlar ve büyürler. Bu nüveye aynı tip kollajen bağlanabileceği gibi farklı kollajen molekülleri ve proteoglikanlar da bağlanarak bu yapının tüm özellikleri değişebilir. Bir moleküldeki α zincirlerinin, diğer moleküldeki α zincirleri ile oluşturduğu çapraz bağlar (kovalent bağ) bu dayanıklılığı artırır. Kemiğin yeniden yapılanması sırasında erişkinde kollajende yıkım ve yapım sürmektedir. Kollajen yıkımı, kollajenazlarla gerçekleşir. Kollajen molekülü açılır ve diğer proteinazların etkisine maruz kalır. Açlıkta veya glukokortikoid kullanımında kollajen yıkılarak, açığa çıkan aminoasitler glukoneogenezde kullanılır.

Kemikteki nonkollajen proteinlerden en önemlisi 'osteokalsin'dir (Kemik Gla proteini, gama karboksiglutamik asit içeren protein). Osteokalsin 5,8 kDa büyüklüğünde olup, K-vitaminine bağımlı posttranslasyonel değişikliklerle glutamik asit kalıntıları karboksillenir. Bu karboksilasyon sonucunda osteokalsin, kalsiyum veya diğer proteinleri bağlayabilme özelliği kazanır. Osteoklastları kemik rezorpsiyon bölgesine çekebilmekte, mineral kristallerinin son şeklini belirleyebilmektedir. Osteokalsin sentezi 1,25 dihidroksivitamin D ile artar; PTH ve glukokortikoidler ile baskılanır. Osteoblastlar ve trombositler tarafından salgılanan osteonektin 320 kDa büyüklüğünde bir protein olup denatüre kollajen ve hidroksiapatite bağlanır. Kalsiyum konsantrasyonlarını düzenleyerek mineralizasyon için bir çekirdek teşkil etmekte, kalsiyum fosfatı stabilize hale getirmekte, matriks çerçevesi içinde mineralin oturacağı yeri belirlemekte, osteoklastların kemiğe yapışmasını sağlamaktadır. Osteopontin kemiğin yeniden yapılanmasında önemli işlevler yüklenmiştir (17). Fosforile sialoproteinler ve proteoglikanlar osteoblastlar tarafından salgılanmakta ve matriks organizasyonunda görev almaktadırlar. Kemik sialoproteini ilk mineralizasyonu başlatmada önemlidir. Bunların fosfat grupları bölgeye kalsiyumu çekmekte ve mineralizasyon için nüve teşkil etmektedirler. Proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (GAG) biomineralizasyonda çok önemli görevlere sahiptirler (18). Biglikan ve decorin 'in uzaysal organizasyonu sayesinde hücrel proliferasyon yönlendirilmektedir. Proteoglikanların sentezi de kaba endoplazmik retikulumda meydana gelir. Kemiğin yapısının oluşmasında ilk basamak olarak, tip I kollajen fibrillerinden oluşan osteoid doku birikir. Osteopontin ve osteokalsin kalsiyumu bağlayarak bu kollajen fibrilleri ile birleşir (19). Böylece osteoid doku üzerinde mineralizasyon başlar. Yukarıda bahsedildiği gibi decorin ve fibromodulin gibi küçük proteoglikanlarda bu olaylarda aracılık etmektedir. Kemik matriks proteinlerinden osteopontin, kemik sialoproteini, kemik asidik glikoproteini, trombospondin ve fibronektin gibi proteinler arginin-glisin-aspartik asit (RGD) dizilerine sahiptirler (20). Bu karakteristik amino asit dizisini tanıyan ve hücrelerin membranlarında bulunan integrin denilen moleküller osteoblastlar, osteoklastlar ve fibroblastlarda bulunur. Bu hücreler, kendi üzerlerinde bulunan integrin molekülleri aracılığı ile kemik matriksine, deyim yerindeyse, çıpa atıp yapışırlar (21).

2.1.4. Kemik Hücreleri

Kemik metabolizması, çeşitli çevresel uyarılara (kimyasal, mekanik, elektiksel, magnetik...) çok duyarlı olan kemik hücrelerince ayarlanır. Uyarılara karşı özgül yanıt, membranda veya

hücre içindeki reseptörler aracılığı ile oluşur. İki ana grupta incelenebilir; birinci grubu osteoklastlar oluşturur, kemik resorpsiyonundan(yıkım) sorumlu hücrelerdir. İkinci grubu osteoblast ailesi oluşturur, bu hücrelerden osteoblastlar kemik formasyonu(yapım), osteositler kemik yüklenmesini algılama, yüzey hücreleri de kemik yüzeyini koruma gibi görevleri üstlenmişlerdir. Yani kemik hücreleri; osteoblast, osteoklast ve osteoblastlardan gelişen osteosit ve kemik yüzey hücreleridir(3).

i) Osteoblast Ailesi

Mineralize olmamış matriks boyunca dizilmiş, 20-30 mikrometre çapında, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekcik içeren, kübik hücrelerdir. Osteoblastlar, %90'ı kollajenden meydana gelen kemik matriksini sentezlerler. Elektron mikroskopta, aktif protein sentezi olan her hücrede olduğu gibi çok sayıda endoplazmik retikülüm ve Golgi cisimciği gözlenir. Ayrıca, kalsiyum ve cAMP gibi uyarı ileti moleküllerinin geçişini sağlayarak komşu osteoblastların birbiriyle ve osteositlerle iletişimini olası kılan küçük hücresel açıklıkları (gap junctions) vardır. Bu açıklıklar, mekanik uyarı ve prostaglandin veya PTH'a bağımlı cAMP veya kalsiyum artışının algılanmasına yol açarak osteoblastik aktivitenin etkilenmesini ve yeniden yapılanma (remodeling) döneminde hücrelerin etkileşimi ve uyum içinde çalışmalarını sağlar. Osteoblast, üretim döneminin sonuna doğru yassı bir şekil alır ve ürettiği, yüzeyini kapladığı henüz mineralize olmamış matriks (osteoid) miktarı giderek azalır. Osteoblastlardan dönüştüğüne inanılan bu yassı hücrelere, yüzey hücreleri (lining cells) denir. Yüzey hücreleri ince, iğ şeklinde çekirdeği olan ve az sayıda organel içeren hücrelerdir. Endosteal membranla birlikte kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. İşlevleri çok iyi bilinmese de yeniden yapılanma sırasında aktivasyon dönemini başlattığı kabul edilmektedir. Yeni bilgilere göre, yüzey hücreleri mekanik bir uyarıdan sonra hücre proliferasyonu olmaksızın 48 saat içinde olgun osteoblasta benzer yapısal değişiklikler geliştirir (hücre şekli kübikleşir, nükleus yuvarlaklaşır ve çok sayıda endoplazmik retikulum belirir). Bu değişiklikler, mekanik uyarıdan sonra hızla gelişen ostejenik yanıtı açıklamada bir mekanizma olabilir. Ayrıca, PTH tedavisinden sonra hücre proliferasyonu olmaksızın osteoblastik aktivitenin arttığı gözlemi ile de uyumludur (3, 4).

Osteoblastlardan geliştiğine inanılan bir diğer hücre, osteositlerdir. Osteositler, mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler, mekanik yüklenme sonucu gelişen

deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini (strain) algılamaya en uygun konumda olan hücrelerdir. Kanaliküller içindeki hücresel uzantıları aracılığı ile osteositlerin, osteoblastlar ve yüzey hücreleri ile yoğun ilişkileri vardır. Henüz tam kesinlik kazanmamış olsa da, osteositik osteolizis, kemik yapımı, mekanik uyarıyı algılama ve yanıt gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir.

Osteoblastlar, kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler (Tablo 2.2). Bu ürünlerin kan veya idrarda intakt molekül formlarının veya yıkım ürünlerinin ölçümü, kemik yapım, yıkım veya kemik döngüsü hakkında fikir verdiği için klinik açıdan büyük önem taşır.

Tablo 2.2. Osteoblastlarca sentezlenen başlıca matriks elemanları

Alkalen fosfataz (ALP)
Osteokalsin (kemik gla proteini)
Kemik sialoproteini
Kollagen (TipI)
Osteopontin
Dekorin, biglikan (Proteoglikanlar)
Sitokinler, büyüme faktörleri

Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin sentezi ve onun mineralizasyonudur. Matriks, yüksek düzeyde organize bir yapıdır ve kollagenin, kollagen dışı proteinlerle etkileşimini gerektiren bu organizasyonda (kollagen liflerinin oluşumu, liflerin gerilme gücü yüksek bir halata benzer şekilde kendi aralarında sarmal bir yapı oluşturmaları, kortikal ve trabeküler kemiklerde mekanik yükü en az madde ile en büyük güçle karşılayacak dizilimi oluşturmaları gibi), yine osteoblastların rolü vardır. Matriksin sentez, salgı ve organizasyonundan sonra mineralize olabilmesi için, matriks olgunlaşma dönemi veya mineralizasyon gecikme dönemi (mineralizasyon lag time) olarak tanımlanan bir zaman (yaklaşık 5-10 gün) geçer. Bu gecikmenin nedeni çok iyi bilinmese de, osteoid içindeki kollagenin çapraz bağlar oluşturması için harcanan zaman ve/veya mineralizasyon inhibitörlerinin etkisinin ortadan kaldırılması için gerekli olan süredir (22).

Kemik yapımı sırasında matriks tarafından algılanan mekanik yükün (deformasyon), biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında, hücrelerin matrikse tutunmalarını sağlayan "integrinlerin" yanında, pek çok sistemik ve lokal faktör de etkilidir. Bu faktörlerin başlıcaları, seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, olasılıkla 1,25 (OH)₂ vit D₃, P11I, P11I-rP, insülin, büyüme hormonu, IL-1, 3, 4, 6, 8 ve 11, PGE, tiroid hormonları,

IGF-I ve II'dir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı, in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Sonuçta, osteoblastik seri hücrelerinin en önemli işlevlerinden birisi, "uyarı iletim" işlevidir. Osteoblastların, PGE, PGF 2 alfa, FGF, TGF beta, IGF-I, II, PTH-rP, IL-1, CSF-I (koloni stimüle edici faktör) ve GM-CSF (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) sentezleme yetenekleri sonucu ortaya çıkan otokrin ve parakrin işlevleri de, kemik metabolizmasında önemli yer tutar (5). Olgun osteoblastların bir kısmı (%35), yüzey hücresi veya osteosite dönüşürken, kalanlar da (%65) programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) uğrar. Artmış osteoblast apoptozisi, seks hormon eksikliği ve glukokortikoid fazlalığında oluşan osteoporoz patofizyolojisini kısmen açıklar. Bu nedenle, osteoblast apoptozisini önleyerek osteoblast yaşam süresini uzatmak, yeni kemik yapımını artırmanın önemli bir yöntemidir. Seks hormonları, bifosfonatlar ve PTH'nın osteoblast apoptozisini önleyen hücre içi yolları aktive ettiği gösterilmiştir (22, 23).

Özet olarak, osteoblastik hücreler, kemiğin yeniden yapılanmasını kontrol eden lokal ve sistemik faktörler için reseptörlere sahiptir. Ayrıca, bu faktörlerin bir kısmını kendileri üretirler. Osteoblastlar, osteoklastların kemik iliğinde oluşumu ve PTH'nın osteoklastları uyarma aşamasında varlıkları şart olan hücrelerdir. Sonuçta, yüzey hücreleri ve osteositlerin de dahil oldukları osteoblastik seri hücreleri mekanik yüklenme, hormonlar ve diğer faktörlerin uyarısını algılayarak kemik döngüsünü kontrol eden hücrelerdir.

ii) Osteoklastlar

Kemik mineralini çözündürüp matriksi yıkarak kemik yıkımını gerçekleştiren hücrelerdir. Genellikle 2-5 nükleusları vardır. Büyüklükleri 100 µm civarındadır. Osteoklastlar, mono nükleer hücrelerin füzyonundan meydana gelen multinükleer hücrelerdir. Füzyon, genellikle erken promonosit evresinde olur. Ancak, kendi serisinde gelişmeye başlamış monosit ve makrofajlar da, uygun koşullarda osteoklasta dönüşebilir. Osteoklast öncü, hücreleri (progenitor hücre), kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımda bulunur. Osteoklast gelişimi için, osteoblastik seri hücreleri ile hücre/hücre ve RANKL (osteoklast diferansiyon faktörü)/RANK (NF-kappa B'in aktive edici reseptörü) aracılığı ile etkileşim gerekliliği vardır. Osteoklast gelişimi için mutlak gerekli olan M-CSF'in (makrofaj koloni stimüle edici faktör) kaynağı da osteoblastlardır. Bunun yanında, osteoblastların osteoklast gelişimi üzerinde inhibitör görev üstlenmelerinde aracı olan çeşitli faktörler arasında, osteoblast kaynaklı osteoprotegerin (OPG=osteoklast inhibe edici faktör, osteoblast/osteoklast

etkileşimini önler) ve IL-18 önemlidir. Ayrıca, osteoklastlar ve olasılıkla osteoblastların ürettiği bir protein olan Sca, osteoklast gelişmesini ve kemik yıkımını (osteoklast işlevlerinin otokrin veya parakrin kontrolü) önler. Osteoblasta etki ederek osteoklast gelişimini uyaran hormon ve faktörler; kalsitriol, PTH, TNF- α , PGE2, IL-1, 11 ve 6'dır. Baskılayanlar ise; IL-4, 13 ve interferon-gamadır . Osteoklast, çok önemli işlevsel bir alan olan fırçamsı kenar (ruffled border) ve organelsiz bir sitoplazmik bölge (clear zone) gibi özel yapısal nitelikler taşır. Fırçamsı kenar, membranın pek çok sitoplazmik uzantı içeren kıvrımlı bir bölümüdür. Kemik yüzeyindeki kemik yıkım bölgesi ile osteoklastların etkileşimini sağlayan bir yapıdır. Fırçamsı kenarı, kontraktıl proteinlerden zengin, organelsiz bir sitoplazmik alan (clear zone) çevreler.

Osteoklastın temel görevi, kemik yıkımıdır. Kemiğin hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. İşlevsel açıdan inaktif veya aktif evrede bulunabilir. Aktif olduğunda, fırçamsı kenar gelişir. Hidrojen iyonuna ek olarak kollagenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimleri salgılayarak kemik yıkımını gerçekleştirir (3, 4, 23).

Ekstraselüler ortamda kalsiyum yoğunluğu arttığında, osteoklastın kemik yıkım yeteneğinin ve podozom oluşumunun azaldığı bilinmektedir. Ekstraselüler ortamın asid tarafa kayması ile intraselüler pH ve kalsiyumda azalma olmakta ve sonuçta, podozom oluşumu ve kemik yıkımı artmaktadır.

Osteoklastların kemik yıkım yeteneği, kalsitonin, PTH, 1-25 (OH) $_2$ vitD $_3$ başta olmak üzere çeşitli sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin yoğun denetimi altındadır.

Osteoklasta en sık olarak ya trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde Howship lakünaları oluştururken, ya da kortikal kemik içinde tünel şeklinde Haversian kanalları açarken rastlanır. Osteoklastın yaşam süresi 3-4 haftadır. Bir yıkım siklusunun sonunda apoptozise uğrar (fırçamsı kenar kaybı, kemik yüzeyinden uzaklaşma, kromatinin yoğunlaşması). Estrojen ve TGF-beta osteoklast apoptozisini uyarak kemik yıkımını azaltan etkenlerdir (23, 24).

iii) Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler

Osteoblast ve osteoklast işlevlerine ve sonuçta kemik metabolizmasına etki eden pek çok sistemik ve lokal faktör vardır (Tablo 2.3). Sistemik faktörlerden kalsiyum metabolizmasının temel hormonları; paratiroid hormon ve kalsitriol çok önemlidir. Kalsitonin daha az önem taşır. Diğer sistemik hormonlar; büyüme hormonu, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve seks hormonlarıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) hem sistemik, hem de lokal etkileri vardır. Prostaglandinler (PG), TGF-beta, kemik morfogenetik proteinleri (BMP) ve sitokinler ise, öncelikle lokal etki gösterir (25).

Tablo 2.3. Kemik hücre işlevlerine etkili sistemik ve lokal faktörler

Paratiroid hormon
Kalsitriol
Kalsitonin
Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve II)
Glukokortikoidler
Tiroid hormonları
Seks hormonları
Sitokinler (IL-1, TNF-alfa, IL-4,6,7,11,13,18, LIF, IFN gama)
Fibroblast büyüme faktörleri
Diğerleri (Prostaglandinler, lökotrienler, NO, TGF-beta, BMP)

a) Paratiroid Hormon (PTH)

Kalsiyum dengesini sağlayan temel hormon PTH'dır. Kemik yıkımını, böbrekten kalsiyum geri emilimini ve böbrekte kalsitriol [1,25 (OH)₂ vit D=aktif vit D] yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini korur. Aralıklı verildiğinde, kemik yapımını uyarır, ancak yüksek konsantrasyonda kollagen yapımını baskılar. Egzojen devamlı uygulamada veya endojen salgı varlığında (hiperparatiroidi) ise, osteoklastlar aracılığı ile kemik yıkımını artırır. PTH, osteoklasttaki çeşitli genlerin ekspresyonunu artırarak IL-6, IGF- I, IGF-bağlayıcı protein 5 ve prostaglandinler gibi lokal faktörlerin yapımını uyarır.

b) Kalsitriol [1,25 (OH)₂ vit D]

Barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu olumlu etkiler. Yüksek konsantrasyonda ve kalsiyum -fosfor eksikliğinde ise, kemik yıkımını artırır. Böylece,

diğer dokulara gerekli olan kalsiyum, fosforun sağlanması kolaylaştırır. Kalsitriol hücre kültüründe, osteoklastogenezisi (M-CSF ve RANKL sentezini artırarak) uyarır. Ancak vit D'den yoksun, gelişim dönemindeki deney hayvanlarının kemik büyümesi ve yeniden yapılanma süreçleri büyük oranda normaldir.

c) Kalsitonin

Farmakolojik dozlarda, osteoklast aktivitesini ve sonuçta kemik yıkımını baskılar. Endojen kalsitonin salgısının, osteoklast aktivitesini doğrudan etkilediğine ait ise, önemli bir kanıt yoktur. Etkisi, olasılıkla reseptör down regülasyonu nedeniyle geçicidir. Sonuçta, aşım kemik yıkımına ikincil hiperkalsemi tedavisinde belirli bir süre için etkilidir.

d) Glukokortikoidler

İn vivo glukokortikoid fazlalığı (Cushing hastalığı veya glukokortikoid tedavisi), özellikle kemik yapımını baskılayarak kemik kütleini azaltır. Osteoblastik hücrelerin gelişim evresine göre in vitro koşullarda osteoblast bölünmesini artırır veya azaltır. Ayrıca, PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır. Sonuçta, barsaktan kalsiyum emiliminin de azaldığı bu koşulda, kemik yıkımında belirgin artış olur.

Fizyolojik koşullarda ise, osteoblastik hücrelerin farklılaşma aşamasında glukokortikoidlere mutlak gereksinim vardır.

e) Büyüme hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

GH/IGF-I sistemi ve IGF-II iskelet gelişmesinde, özellikle büyüme plağı düzeyinde ve enkonral kemik gelişiminde çok önemlidir. IGF'lerin etkileri, kısmen çeşitli IGF bağlayıcı proteinlerle (IGF-BP) düzenlenir. IGF-BP-3 serum, IGF düzeyinin temel belirleyicisidir. IGF lokal etkilerini, IGF-BP-5 artırırken, IGF-BP-4 azaltır.

f) Seks Hormonları

Kemik üzerindeki etkileri çok önemlidir. Estrojen, her iki cinste de kemik gelişimini etkiler. Geç pubertede, kemik yıkımını inhibe ederek kemik döngüsünü yavaşlatır. Epifizlerin kapanması için estrojen mutlak gereklidir. Genetik olarak işlevsel estrojen reseptörü ve

androjeni estrogene çeviren aromataz enzim aktivitesi olmayan erkeklerde, kemik yaşında gerilik, osteoporoz, epifiz kapanmasında yetersizlik ve uzun boy gözlenir. Prostaglandin ve sitokinler gibi pek çok lokal faktör de, estrojenden etkilenir. Androjenler ise, ya doğrudan, ya da kas kütlelerini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır.

g) Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları, hem kemik yıkımı, hem de yapımı uyarır. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir (sekonder osteoporoz).

h) Sitokinler

Kemik hücreleri, komşu hematopoetik hücreler ve damar hücreleri tarafından yapılan sitokinlerin iskelet gelişimi üzerinde çeşitli etkileri vardır (Tablo 2.4). Pek çoğu deney hayvanlarında, overiektomi sonrasındaki kemik kaybında rol oynar. Kemik hücreleri üzerine etkileri, bu faktörlere yönelik hem değişik düzeylerde agonist sentezleyerek, hem de reseptör veya bağlayıcı proteinlerde (reseptör antagonisti) değişiklik oluşturarak gerçekleşir.

Tablo 2.4 Kemik hücre işlevlerine etkili sitokinler

	Yıkım	Yapım	Prostaglandin sentezi
IL-1	+	-	+
TNF-alfa	+	-	+
IL-4	-	-	-
IL-6	+	+	+
IL-7	+	?	?
IL-11	+	+	?
IL-13	-	?	-
IL-18	-	?	?
LIF	-	+	+
IFN gama	-	-	-

+: Uyarma, -: Baskılama IL: İnterlökin, TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa, LIF: Lenfositinhhibitör, IFNgama: Inferferongama

ı) Fibroblast Büyüme Faktörleri

İskelet gelişiminde rolü olan bir diğer protein ailesidir. Reseptörlerindeki çeşitli mutasyonlar, farklı iskelet fenotiplerine yol açar (örneğin akondroplazi). Bir diğer büyüme faktörü olan

vasküler-endotelial büyüme faktörünün ise, olasılıkla yeniden yapılanma siklusunda önemli işlevi vardır.

i) Diğer Faktörler

Prostaglandinler, lökotrienler ve nitrik oksid, mekanik uyarı ve inflamasyona karşı kemik hücrelerinin hızlı yanıt geliştirmesinde rol oynar. Prostaglandinlerin, kemik yıkım ve yapımında bifazik etkileri vardır, ancak in vivo dominant etki, uyarıcı yöndedir. Kemiğe yük yansımaları ve inflamatuvar sitokinlerin artışı, prostaglandin yapımını artırır. Nitrik oksid, osteoklast işlevlerini baskılar, lökotrienler ise, kemik yıkımını artırır.

TGF-beta ve kemik morfogenetik protein (BMP) ailesi, en az on üye içeren bir protein ailesidir. Farklı hücrelerce sentezlenir, büyüme ve gelişme üzerinde çeşitli etkileri vardır. TGF-beta estrojen tarafından kontrol edilir, kemik yıkımını baskılar ve yapımı uyarır. BMP-2 ve bu ailenin diğer üyeleri, subkutan veya intramüsküler verildiğinde osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını artırır.

2. 2. Yeniden Yapılanma

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) durumundadır. Yapılanma, çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede gelişir. Sonuçta, iskelet büyür ve şekillenir. Büyüme döneminde, kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı (bone turnover rate) yaklaşık %100/yıl'dır. Daha sonraki yaşlarda, %10/yıl'a iner. Erişkinde bu hız, trabeküler kemikte %25/yıl, kortikal kemikte ise, %3/yıl'dır. Yani, her yıl trabeküler kemiğin %25'i, kortikal kemiğin ise %3'ü yenilenir. Büyüme dönemindeki kemik döngüsünün büyük kısmı, yapılanmaya ikincil olsa da, belirli ölçüde yeniden yapılanmanın da katkısı vardır. İskelet büyümesinin tamamlanmasından sonra ise, döngü, esas olarak yeniden yapılanma sonucu oluşur.

Yeniden yapılanma, mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Erişkin iskelette yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir. Yeniden yapılanma; kemikte şekil değişikliğine, büyümeye yol açmaz, mekanik açıdan kemiğin güçlenmesi için oluşturulan yenilenme işlemidir.

Yapılanma ve yeniden yapılanma, basitçe bir hücre tipinin (osteoklast veya osteoblast) aktivitesi veya tek hücrenin bir işlevi (yıkım veya yapım) değildir. Aksine, iskelette yaygın olarak uzun zaman diliminde pek çok faktörün etkileşimi sonucu oluşturulan, kontrol mekanizmalarının denetiminde gerçekleştirilen kemik yıkım ve yeniden yapımıdır.

Yeniden yapılanma hızı, %2-10/yıl'dır. PTH, tiroid hormonu, büyüme hormonu, 1,25(OH)₂ vit D hızı artırır. Kalsitonin, estrogen, glukokortikoidler azaltır. Ayrıca, mikro kırıklar da uyarır. Trabeküler kemik iskeletin %20'sini oluşturmasına rağmen, kemik döngüsünün %80'inden sorumludur. İskeletin %80'ini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne olan katkısı ise, %20'dir. Bu oranlar, kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozun, ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişmesini açıklamaktadır. Kemik döngüsünün morfolojik dinamik birimi; "kemik multi hücreli ünite" (bone multicellular unit, BMU) veya "yeniden yapılanma ünitesi" (bone remodeling unit, BRU) dir. Yeniden yapılanma ünitesindeki hücreli olayların tamamlanması, "kemik yapısal ünitenin" (bone structural unit, BSU) oluşmasına yol açar. Kortikal kemikte yapısal ünite; sekonder osteon veya silindirik şekilli Haversian sistemidir. Trabeküler kemikte ise, yassı şekildedir (40-60 mikrometre kalınlık, 0.5-1mm yüzey alanı). Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar: 1. Aktivasyon, 2. Yıkım, 3. Dönüş, 4. Yapım, 5. Sessiz dönem (dinlenme) dir.

Yeniden yapılanma işlemi, kemik hücrelerinin kemik yüzeyinde, özellikle de endosteal yüzeyde (tüm trabeküla yüzeyini içerir) gerçekleştirdikleri bir seri hücreli aktivitedir. Geleneksel olarak yeniden yapılanma; kortikal kemikte Haversian tipi yeniden yapılanma ve trabeküler kemik yüzeyi boyunca endosteal tip yeniden yapılanma olmak üzere iki tiptir. Bu ayrım fizyolojik olmaktan çok, morfolojiktir. Çünkü Haversian yüzeyler, endosteal yüzeyin bir uzantısı ve her iki yeniden yapılanma siklusundaki hücreli olaylar tümüyle aynıdır. En önemli fark, trabeküla kalınlığı (150-200 mikrometre) ile korteks kalınlığı (1-10 mm) arasındadır. Trabekülada kan damarı olmamasına karşın, morfolojik özellikler (kanlanmanın yoğun olduğu kemik iliği ile yakın ilişki ve kemik yüzeyinden difüzyon) ve osteosit ağı, besin maddeleri ve her türlü uyarının taşınmasını olası kılar. Sonuçta; yeniden yapılanma, trabeküler kemikte trabeküla yüzeyinde gerçekleşir. Kortikal kemikte ise, kan damarlarına gereksinim vardır. Gelişim döneminde kortikal kemikte, ilk önce kan damarları oluşur ve çevresini saran kemikle birlikte primer osteonları oluşturur. Sonraki yaşam dönemlerinde kortikal kemiğin yeniden yapılanması, ya bu damar içeren osteon yüzeylerinde, ya da

korteksin endosteal yüzeyinde benzer aktivasyon, yıkım, dönüş, yapım sırası ile gerçekleşir. Mekanik gerekçelerle tüm Haversian sistemleri, kemiğin uzun eksenini boyunca yerleşim gösterir (3, 4).

2. 3. Kemik Kalitesi Kavramı

Kemik kalitesi kavramı osteoporoz araştırma alanında sıklıkla kullanılır (Tablo 2.5). Kemik kalitesi ile kastedilen, kemiğin materyal özellikleri veya doku seviyesinde kemiğin intrinsik özellikleridir. Bazan bu kavram, bir anatomik bütünlük olarak kemiğin gücü ile eş anlamlı kullanılmaktadır. İskelet sisteminin dayanıklılığını belirleyen, onun materyal özellikleridir. Materyal özellikler denilince kemiğin lamellar dokusu, durumu, kemik matriksinin veya her bir osteonun heterojen mineralizasyonu, yeniden yapılanmanın durması ile mikrohasarın birikmesi, mikro-fraktürler ve çatlaklar anlaşılmaktadır. Kemiğin yapısal gücü söz konusu olduğunda ise, kemiğin hem materyal özellikleri, hem de geometrik özellikleri ön plana çıkmaktadır. Burada kemiğin boyutları, mimarisi, trabeküllerin bütünlüğünün bozulması, yama tarzında porotik alanların mevcudiyeti önem kazanmaktadır. Demek ki kemik dokusunun mineralizasyon derecesi kadar, yapısal özelliklerinin uzaysal geometrik dağılımı da önemlidir. Osteoporoz tedavilerinin, kemiğin kantitesini artırması yanında kemiğin kalitesini de düzeltmesi beklenir. Bu anlamda kemik kalitesi denildiğinde kemiğin yapısal gücü anlaşılmaktadır. Çünkü kemiğin materyal özellikleri bütün yaşam boyunca, yaşa ve cinsiyete bağlı olmaksızın aynı kalır. Kemiğin frajilitesinin artması, kemik kalitesinin bozulması ile eş anlamlıdır.

Kemik dokusu fibröz organik matriks ile inorganik mineral fazından meydana gelmiş kompleks bir yapıdır. Başlıca apatitden oluşan inorganik kısım olgun kortikal kemiğin yaş ağırlığının %45'ini, başlıca kollajenden teşekkül etmiş olan organik matriks ise kemiğin %35'ini meydana getirmekte, kemiğin %20'si sudan meydana gelmektedir. Eğer asitlerle kemiğin mineralize kısmı ekstrakte edilirse, kemik bir lastik gibi fleksibilite kazanmakta; buna karşılık, organik kısım tahrip edilirse sert ve kırılabilir bir kemik elde edilmektedir(4, 26). Mineral, kollajen içinde hapsolmakta ve bu yapı milyonlarca yıl korunabilmektedir. Böylece kristallerin meydana getirdiği biyolojik mühür, organik maddenin doğal tahrip edici ajanlardan korunmasını sağlamaktadır. Bu doğada çok nadir görülen bir durumdur ve bir anlamda ölümsüzlük sağlamaktadır.

Kemiğin dışında periosteum, bunun altında ise endosteum bulunur. Bunun da 3 kısmı vardır: endokortikal, intrakortikal, trabeküler kemik (27). Büyüme sırasında iskeletin uzaması endokondral kemikleşme ile olurken, kemiğin kalınlığının artması periosteuma devamlı yeni kemik dokusunun eklenmesi ile gerçekleşir. Fetal hayatta ve hayatın ilk yıllarında kemik içinde açılan santral kanala, kemik iliği yerleşir. Bir yandan periosteal yeni kemik yapımı devam ederken, bir yandan da endokortikal rezorpsiyon ile kemik iliğine yer açılmaktadır. Bu suretle kemik korteksi gittikçe daha dışa doğru genişlemeğe devam eder. Bu durum bir yandan kemiğin hafiflemesine yol açarken, diğer yandan da geometrik bir özellik olarak eğilmeğe karşı olan direncinin artmasını sağlar. Fetal hayatta büyüme plağının hemen altında trabeküller ortaya çıkarak, kemiğin süngersi (trabeküler) yapısı teşekkül eder. Bal peteği gibi bir yapısı olan trabeküler kemik hem hafiftir, hem de bir yay veya sünger gibi reversibl kompresibilite/sıkıştırılabilme özelliğine sahiptir. Bu sayede yüklenme sırasında enerjiyi absorplar, yük üzerinden kalkınca da bir yay gibi eski halini alır. Örneğin vertebranın spongiosa tabakasının gücü, fleksibilitesinden gelir. Buna karşılık uzun kemiklerin gücü onların sertliğinden ve bükülebilmeye karşı gösterdikleri dirençten kaynaklanır. Eğer kemik çok sert olsaydı yüklenme sırasında elastik deformasyon ile enerjiyi absorplayamayacağı için mikrofraktürler olur ve bunların birleşmesiyle kırılırdı. Eğer kemik yeteri kadar da sert olmasaydı (aşırı fleksibl olsaydı), o zaman da yük altında fazla eğilir, aşırı deformasyona uğrayıp gene kırılırdı. Şu halde fleksibilite ile sertlik arasında bir dengenin kurulması gerekir ki; bu oran normal bir kemikte mükemmelliğe ulaşmıştır.

Yaşlanma süreci ile kemik kırıkları artmaktadır. Birleşik Devletlerde her yıl görülen 1.5 milyon kırığın %70'inden fazlası osteoporoz sebebi ile meydana gelmektedir (26). Kalça fraktürlerinin %90'undan, Colles kırıklarının %75'inden, diğer ekstremitelerdeki kırıklarının üçte birinden fazlası osteoporozla ilgili görülmektedir. Ancak osteoporoz tanısının sadece kemik kitle ölçümlerine dayandırılarak konulması yeterli değildir. Çünkü yaşlanmaya bağlı fizyolojik kemik kaybı ile patolojik kemik kaybını birbirinden ayırt etmek bu yöntemlerle mümkün değildir. Kemik kitle ölçümü, kemik dayanıklılığının primer belirleyicisi olmakla birlikte, osteoporotik kırık riskinin tek belirleyicisi değildir.

Son NIH toplantısında osteoporoz, kemiğin dayanıklılığının azalması neticesinde kırıklara eğilimin artması şeklinde tarif edilmiştir (28). Kemiğin gücünü ya da dayanıklılığını sağlayan iki komponent vardır. Bunlar kemik yoğunluğu ve kemik kalitesidir. Düşük kemik kütlesi

kemiğin dayanıklılığını azaltarak kırıklara yol açmaktadır (29) .Kemik kalitesi denildiğinde kemiğin mikro mimarisi, kemik yapım-yıkım döngüsü (turnover), hasar akümüasyonu (mikrofraktürler) anlaşılmaktadır (30). Kemiğin mekanik gücünü belirleyen faktörler şöyle özetlenebilir: a) Organik kısmın mineralizasyon derecesi kadar total mineral miktarı, b) Organik matriksin kimyasal yapısı ve bunun çapraz bağları, c) Kemik mimarisi, d) Kemiğin tekrarlayıcı yüklenme sonucu meydana gelen kronik materyal yorgunluğu, e) Travma etkisinde kemiğin deformasyon hızı ve yönü.

Bazı tedavilerle (örneğin flor) kemik mineral kütlesi artsa bile kırıklar azaltılamamakta, hatta artmaktadır (31). Osteomalaside olduğu gibi osteoid doku mineralizasyonunun azalması kemiklerin aşırı yumuşamasına; osteopetrozis gibi kemiğin aşırı mineralizasyonu ise kemiğin kırılabilirliğine yol açmaktadır (32).

Osteoporozun tarifinden de anlaşılacağı üzere kemik yapım-yıkım döngüsü, kemik kalitesini belirleyen en önemli parametredir. Bunun ötesinde kemik döngüsü, kemik kalitesinin diğer elemanları üzerinde de ayrı ayrı onları modüle edici etkiler gösterir. Bu sebeple kemik döngüsünün azaltılması, kemik kalitesini artırabilir. Klinik çalışmaların gösterdiğine göre, kalsitonin ve raloksifen gibi antirezorptif ilaçların kırık önleyici etkileri, kemik mineral yoğunluğunda yaptıkları artışa göre beklenenden daha fazladır (33, 34). Bu çalışmalar, bu ilaçların kalça kırığını değil, vertebra fraktürlerini önleme etkinliklerini göstermek üzere planlanmıştır. Bununla birlikte muhtemelen bu ilaçlar, kalça üzerinde de aynı yönde etki etmektedirler. Antirezorptif ilaçlardan alendronat, daha kemik mineral yoğunluğu %2 artmışken bile kalça kırıklarını ilk yılda %42 azaltmaktadır. Antirezorptif ilaçların kalçada daha az etki gösterebileceği, çünkü kalçada kortikal kemiğin trabeküler kemikten daha yoğun bulunduğu sanılmaktaydı, ama yapılan histolojik kesitler bunun tersini göstermiştir. Örneğin, femur boynunun ortasında süngersi kemik, kortikal kemikten daha fazla bulunmuştur. Bunun ötesinde süngersi kemik, femur boynunun dayanıklılığına çok önemli katkı yapmaktadır (35). Horizontal trabeküller çapraz bağlar olarak etki etmekte, bunların kaybında vertikal trabeküller kompresif güçlere maruz kalmakta ve bükülmektedirler (buckling). Mikro-kompüterize tomografi ile gösterildiğine göre, proksimal femur kırığı olanlarda, trabekül anizotropisi artmakta, kemik kütlesinden bağımsız olarak sıkıştırıcı güce dik gelen trabeküllerin azalması kırık riskini artırmaktadır (36).Bu durum Euler teoremine göre geride kalan trabeküllerin direncini daha da azaltmaktadır. Euler teoremine göre bir trabekülün gücü,

onun etkili uzunluğunun karesiyle ters orantılıdır (37). Yüksek kemik döngüsü, rezorpsiyon kavitelerini artırarak stres altındaki trabeküller üzerindeki baskıyı artırır. İnsan femur korteksinde aktif yeniden yapılanma ünitelerinin sayısının arttığı ve bunun yanı sıra bazı lokalize bölgelerde kemik döngüsünün hızlanmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum bilhassa anterior-inferior femur boynu fraktürü gelişenlerde görülür (38). Bu bölge düşme sırasında en çok travmaya maruz kalan kısımdır. Bu bölgede lokal olarak yeniden yapılanma ünitelerinin toplanması, mikro-hasarın tamiri amacıyla. Ancak burada meydana gelen kortikal porozite bir yandan da kırık riskini artırmaktadır. Eğer kortikal kemikte, kemik döngüsü yavaşlatılırsa, sekonder mineralizasyon için zaman kazanılır ve bu bölgedeki lokalize kemik yoğunluğu artışı femur boynunu ileri derecede güçlendirebilir (39). Yaşlanma süreci orta yaşlarda bir kadının seks hormonlarında azalmaya yol açarak, kemikte yapım-yıkım döngüsünü artırır. Daha ileri yaşlarda ise hem kadın, hem erkekte sekonder hiperparatiroidi kemik döngüsünü hızlandırarak kemik kaybına yol açmaktadır. Aslında normal hızda seyreden kemik döngüsü, kemikte meydana gelen mikro çatlakların tamiri için gereklidir. Fakat yukarıda bahsedilen iki patolojik durumda meydana gelen hızlı kemik döngüsü kemik kaybına yol açmaktadır. Çünkü bu durumda yeni yapılan kortikal ve trabeküler osteonlar yeteri kadar mineralize olamadığından, kemiğin sertliği ve dayanıklılığı azalmaktadır (40). Böylece meydana gelen dengesiz yeniden kemik yapılanması sırasında her siklusta kaybedilen kemik dokusunun yerine yeni kemik dokusu konulamamakta, trabeküllerde incelme ve trabeküller arası bağlantılarda kopma meydana gelmektedir. Böylece intrakortikal porozite artmakta; kortikal incelme görülmektedir. Trabeküller incelendiği için aynı miktarda mekanik yüklenme ile birim alana düşen kuvvet artmakta, mikro hasar ve fraktür oluşabilmektedir. Antirezorptif ilaçlar, yeniden yapılanmanın hızını azaltarak, yeniden yapılanma sırasında meydana gelen kavitelerin dolmasını sağlamakta, böylece sekonder mineralizasyon için zaman kazanılmakta, kemiğin sertliği eski seviyesine yükselmektedir. İncelmiş olan trabeküllerin kalınlığı artmaktadır. Kemiğin mikromimarisi düzeldiği için kemik üzerine binen yük daha eşit dağılmakta, kemiği eğen yüklere karşı rezistans artmaktadır.

Irklar arasında kemiğin yeniden yapılanması bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Siyah ırkta yeniden yapılanmanın formasyon fazı daha uzun sürmekte, böylece zencilerde sekonder mineralizasyon için daha uzun zaman kalmaktadır (41).

Kemikte en fazla sayıya sahip hücreler, osteositler olduğu halde fonksiyonları en az bilinen hücreler bunlardır. Osteositler mekano-sensor olarak fonksiyon görmekte ve yeniden yapılanmayı yönlendirmektedirler (42). İnsan kalçasındaki osteositler yaşlanma süreci içinde ölmektedirler. Bu da stress kırıklarına yol açmaktadır (43). İn vivo ve in vitro olarak östrojen, kalsitoninler ve bifosfonatların osteosit ölümünü önlediği gösterilmiştir (44).

Fraktürler 45-80 yaşlar arasında en az 10 kat artmaktadır. Kalça fraktür riskini etkileyen sadece kemik mineral yoğunluğu değildir. Kemiğin dayanıklılığı düşme sırasında en son savunma hattını teşkil eder. Bundan önce düşmeler, düşmenin tipi, koruyucu reaksiyonların yeterliliği, lokal şok emici mekanizmalar devreye girmektedir.

Tablo 2.5. Osteoporozda kemik kalitesi

Mineralize olamamış osteoid matriks
Trabekülada incelmeye, perforasyon, bozulma
Kortikal porozite artışı
Cement çizgilerinin birikimi
Yorgunluk hasarı birikmesi

Hormonların Tablo 2.5 de gösterilen faktörler üzerine etkileri multifaktöryeldir. Örneğin D vitamini yetersizliği denge bozukluğu yaratarak düşme sayısını artırabilmektedir (45).

2. 4. Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapısal bozulması sonucu, kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile karakterize olan sistemik iskelet hastalığı şeklinde tarif edilmiştir. Ancak yeni tarifinde, kemiğin dayanıklılığının azalması neticesinde kırıklara eğilimin artması şeklinde değiştirilmiştir. Osteoporoz kemiğin dayanıklılığını azaltarak, frajilitesini artırmakta ve günlük aktiviteler sırasındaki minimal travmalarla kırık oluşmasına yol açmaktadır. Kemik kitlesindeki kayıp ve kemik kalitesinin bozulması yaşlanmanın kaçınılmaz sonucudur. Yaşlanmaya bağlı kemik kaybı her iki cinsten 40 yaşından sonra başlar. Kadınlarda menopoza sonrasında kemik kaybı (daha çok trabeküler) hızlanır. Erkeklerde de yaşlanma ile ortaya çıkan parsiyel androjen yetmezliğinin kemik kaybına katkısı olsa gerektir. Osteoporozun en önemli sonucu kırıklardır ve bunların da en önemlisi kalça fraktürleridir. Bütün dünyada yaşlı nüfusun artması ile kalça fraktürü insidansı da artmaktadır. İngiltere'de 50 yaş üzerindeki tüm kadınlarda %23 oranında osteoporoz bulunduğu bildirilmektedir (46).

Kemik kaybının mekanizması: Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör dikkate alınmalıdır. Bunlar: 1) Doruk kemik kütlesi, 2) Kemik yapım-yıkım döngüsünün (turnover) hızı, 3) Kemikğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler (47). Doruk kemik kütlesi esas olarak genetik olarak belirlenmiştir. Ancak uygun kalsiyum alımı ile birlikte dengeli beslenme, egzersiz, normal pübertal gelişim, genel iyi bir sağlık durumu da doruk kemik kitlesinin belirleyicileridir. Tüm hayat boyunca kemikte sürekli bir yapılma ve yıkılma (turnover) vardır. Bunun sonucunda kemikte yeniden yapılanma (remodeling) oluşur. Osteoporoz ya yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorpsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar. Menopozda hızlı kemik kaybının asıl nedeni östrojen eksikliğidir. Normal bir kadında östrojen, paratiroid hormonun kemikler üzerindeki rezorptif etkisini modüle eder; böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini uyararak barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Östrojen, kalsitonin sentezini de artırır. Menopozda kemik rezorpsiyonunun artması sonucunda kan kalsiyumu artarak idrarla fazla miktarda Ca kaybedilmeğe başlar. Kanda kalsiyumun artması ile PTH baskılanır ve böylece $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezi azalır. Sonuçta kalsiyum emilimi azalacağından, kalsiyum dengesi iyice bozulur. Menopoz döneminde kemik yıkımı %85; kemik yapımı %45 oranında artmakta ve trabeküler kemikte net bir kayıp olmaktadır. Buna karşılık kortikal kemikte yaşa bağlı sürekli bir kayıp vardır ve bu kayıp menopozla beraber biraz artma gösterir. Daha yaşlı hastaların kemik kaybından sorumlu olan faktör, kemik rezorpsiyonundan ziyade, kemik formasyonunun azalmasıdır. Bütün postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı olmakla beraber, kadınların ancak %10-20'sinde tip I osteoporoz meydana gelmektedir. Bu da gösteriyor ki bu kadınlarda klinik olarak osteoporozun ortaya çıkabilmesi için östrojen eksikliğinin yanı sıra başka faktörlerin de bulunması gerekir. Menopozun ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir. Bundan sonra kemik mineral yoğunluğu azalması biraz yavaşlamakla birlikte bütün bir yaşam süresince devam eder. Trabeküllerin perforasyonu ve kaybı ile kemik mikrostrüktüründe geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. Yaşlanmaya bağlı diğer faktörler (negatif kalsiyum dengesi, kalsiotropik hormonlarda değişiklikler, erkeklerde androjenlerin yaşla azalması, lokal büyüme faktörlerinin azalması, osteoblast fonksiyonlarında azalma ile birlikte kollajen sentezinin azalması) zamanla devreye girer.

2.4.1. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer osteoporozun en önemli formları tip I ve tip II osteoporoz olup, bunlara involüsyonel osteoporoz da denilmektedir. Aslında tip I ve tip II osteoporoz iç içe girmiştir. Postmenopozal osteoporoz olarak başlayan kemik kaybına, yaşın ilerlemesi ile birlikte, senil osteoporoz da (tip II) eklenmektedir(48).

i) Primer Osteoporoz

1) Tip I osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz): Kadınlarda doğal menopozla birlikte ortaya

çıkan östrojen eksikliğinin yol açtığı kemik kaybıdır. Tip I Osteoporoz 50-75 yaş arası kadınlarda sıktır (Kadın/erkek oranı 6: 1). Kortikal kemiğe oranla trabeküller kemik kaybı daha şiddetlidir ve hızlanmıştır. Vertebra (crush-çökme) ve distal radius fraktürleri daha sıktır. Parathormon genellikle baskılanmıştır (49).

2) Tip II osteoporoz (Senil osteoporoz): Yaşlanma sürecine bağlı olarak meydana gelir. Tip II osteoporoz genellikle 70 yaşından sonra görülür. Kadın ve erkekteki sıklığı birbirine yakındır (Kadın/erkek oranı 2:1). Kortikal ve trabeküller kemik kaybı vardır. Femur boynu, proksimal femur, proksimal tibia ve pelvis kırıkları sıktır. Multipl vertebra kırıkları olabilir ve kama (wedge) tarzındadır. Yaşlılarda kalsiyum emiliminde bozulma, deride D vitamini sentezinde azalma, barsakta 1,25 dihidroksivitamin D rezistansı, intestinal D vitamini reseptörlerinde azalma sonucu iyonize kalsiyumda azalma olmaktadır. Bu sebeplerle parathormon ve alkali fosfataz düzeyleri hafifçe artmıştır. Kan $1,25(OH)_2D_3$ düzeyi azalmış bulunur. Kemik formasyonu da sellüler seviyede bozulmuştur.

3) Jüvenil osteoporoz: Prepübertal çocuklarda 8-14 yaşlar arasında nadiren görülen, sebebi belli olmayan, yüksek kemik döngüsü ile seyreden bir osteoporoz tipidir. Vertebrada kompresyon fraktürü, metafiz fraktürleri görülebilirse de 1 yıl içinde kendiliğinden düzelir.

4) İdyopatik osteoporoz (genç erişkinde): Bu da çok sık rastlanmayan bir osteoporoz formu olup, 30-50 yaş arasındaki erkeklerde daha sık görülür. Aksial iskelet tutulumu daha sıktır. Nedeni bilinmemektedir.

5) Bölgesel osteoporoz: Bölgesel osteoporoz örnekleri olarak, refleks sempatik distrofi (Sudeck atrofisi), kalçanın geçici osteoporozu, reyonel migratuvar osteoporoz, osteolizis sendromları verilebilir.

ii) Sekonder Osteoporoz (En sık rastlanan nedenler)

Hiperkortizolizm, hipogonadizm, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, antikonvuzanlar, malabsorbsiyon, Romatoid artrit, bağ dokusu hastalıkları, malignite

Osteoporozu iki büyük kısma ayırarak ilk inceleyen Riggs ve arkadaşları olmuştur (50). Tip I osteoporoz denildiğinde menopoz sonucu östrojen azalmasının yarattığı kemik kaybı anlaşılmaktadır. Tip II osteoporoz, kadın ve erkekte yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen trabeküler ve kortikal kemik kaybını tarif etmek üzere kullanılan bir terimdir. Tip II osteoporozda kalsiyum ve D vitamini metabolizması bozukluğu, yeniden yapılanma sürecinde aksama, paratiroid hormon salgılanmasında artma vardır. Ancak bu ayrımın biraz yüzeysel kaldığı düşünülmektedir. Çünkü iliak kemik biyopsileri, bu yapay sınıflamayı destekleyecek bulgular göstermemektedir. Bunun yanı sıra tip I osteoporozun sanki birdenbire menopozda östrojen kaybı ile meydana geldiği düşünülmektedir. Halbuki bir erişkinin herhangi bir zamandaki kemik kütlesi, o kişinin eriştiği doruk kemik kütlesi ve daha sonraki evrelerde kaybettiği kemik miktarı ile ilişkilidir. Bir kadının menstrüasyonlarının aksaması, belli bir süre yatağa bağlı ve hareketsiz kalması, bir yeme bozukluğu geçirmesi, büyüme çağlarında sistemik bir hastalık geçirmesi sonucunda genetik alt yapısının gerektirdiği kemik kütlesine sahip olamaması ile sonlanır. Bu durumdaki bir kadın menopozla birlikte kemik kaybetmese bile, doruk kemik kütlesinin düşük olması sebebiyle, çok önemli bir risk altında demektir. Bu nedenlerle günümüzde osteoporozu multipl genetik, fiziksel, hormonal ve nutrisyonel faktörlerle ilgili bir hastalık olarak değerlendirme eğilimi vardır.

Noninvaziv kemik kütle ölçüm tekniklerinin klinik pratiğe girmesi ile osteoporoz tanısının erkenden konulabilmesi olanağı doğmuştur (51). Osteoporozla ilgili kırık geçiren kişilerin kemik mineral yoğunlukları, kırık geçirmeyen kişilere göre daha düşük bulunmaktadır (52). Bununla birlikte kırık geçiren ve geçirmeyen kişilerin KMY'leri arasında önemli sayılabilecek bir örtüşme mevcuttur. KMY'nin kırıkları öngörmedeki düşük hassasiyetinin çeşitli sebepleri vardır. KMY karşılaştırmaları beyaz ırktaki kadın ve erkekler içindir. Diğer ırkları ve etnik grupları kapsamamaktadır (53). KMY, beden kitle indeksi (BKİ) ile ilgilidir; ancak henüz KMY ölçümleri; BKİ'ne göre düzeltilmemektedir. Kemik geometrisi (kemiğin iriliği, kemiğin eğilme aksı üzerindeki kemik dokusu dağılımı, kalça aksının uzunluğu gibi) kırık riskini önemli derecede ilgilendirmektedir, fakat henüz bu konu da kemik ölçümlerinin

değerlendirilmesinde dikkate alınmamaktadır. Bunun ötesinde KMY ölçümleri kemiğin mikro-mimarisi hakkında fikir verememektedir. Örneğin aynı yoğunlukta kemik mineraline sahip iki kişi arasında, kortikal porozitesi ve trabekül kaybı ve bütünlük bozulması olan kişi daha fazla kırık riski taşımaktadır. KMY kemik kalitesinin diğer parametrelerini de göstermekten uzaktır. Buna karşılık kişinin uzun dönemde kırık riskini tayin etme konusunda KMY ölçümleri oldukça yetkindir. KMY'de 1 standart sapma kırık riskini 2-3 kat artırmaktadır (54). Osteoporoz tamamen kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine göre de tanımlanabilir. Çünkü osteoporozun klinik önemi meydana getirdiği kırıklarla ilişkilidir. Bu bağlamda kemik mineral yoğunluğunun, sağlıklı genç erişkin kadınlara göre 2.5 SD'den (standart sapma) daha düşük olması osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. Bu değer baz olarak alındığında postmenopozal kadınların %30'u osteoporotik bulunmaktadır. Bununla beraber bu yöntemin bazı eksiklikleri bulunmaktadır. Osteoporoz kriterlerinin geçerliliği, erkeklerde, değişik etnik gruplarda ve doruk kemik kütlelerine ulaşamamış gençlerde doğrulanamamıştır. Kemiğin iriliği ve geometrisi gibi değişkenler kırık riskini KMY' den bağımsız olarak etkileyebilir. Kemik mineral yoğunluğunun, kırık olan ve olmayan gruplarda örtüşmesi bu modelin doğruluğuna gölge düşürmektedir. Kemik kalitesinin çeşitli komponentlerinin iskelet frajilitesine katkılarının olduğu bilinmektedir (55).

2.4.2. Osteoporoz Risk Faktörleri

Fiziksel Aktivite ve Yaşam Tarzı: Fiziksel aktivite ve egzersiz hayatın bütün safhalarında iskelet sistemi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.

Tütün Kullanımı: Yoğun sigara içicilerde kemik mineral yoğunluğu düşüktür (56). Tütün kullananlarda kalça kemiği relatif riski 1.2-1.5 olarak bildirilmektedir (57).

Alkol ve Kemik: Alkol kullanımı kadın ve erkeklerde kırık riski bakımından önemlidir. Kuzey Avrupa ülkelerinde alt ekstremitte kırıkları ile başvuran 30 yaş üzeri erkeklerin %37'sinde alkol bağımlılığı bulunduğu anlaşılmıştır (58). Bu oran kadınlarda %4 civarındadır. Vertebra kırıkları 50 yaş altında nadiren görülür. Bu yaşın altında vertebra fraktürü görülen kişilerin %25'inde alkol bağımlılığı vardır. Özellikle 70 yaş üzerinde hem alkol, hem sigara tüketenlerde osteoporoz relatif riski 20.2 olarak bildirilmiştir. Sigara, alkol içen ve ilave olarak bir başka hastalığı daha bulunan nonobez kişilerde relatif risk 192.5'u bulmaktadır. Günlük 25 g alkol (1-2 double viski) tüketen kişilerde ön kol kırığı relatif riski 1.33; kalça

kırığı relatif riski 2.33'tür. Alkolizm genel olarak beslenme yetersizliği, zayıflık, karaciğer hastalığı, malabsorpsiyon, vitamin D yetmezliği, hipogonadizm, hemosideroz, paratiroid disfonksiyonuna sebep olarak kemik kaybına yol açmaktadır. Kronik alkoliklerde kemik mineral yoğunluğunun, alkol kullanmayanlara göre 0.5-0.7 standart deviasyon daha düşük olduğu bildirilmiştir (59). Bazı çalışmalarda orta derecede alkol tüketiminin (günde 19.2- 41.1 g) kemik mineral yoğunluğunda artış yaptığı bulunmuştur (60). Kemik döngü belirteçlerinin (marker) incelenmesi alkolizmdeki patofizyolojinin, kemik formasyonundaki azalma olduğunu göstermektedir. Alkolün bırakılması ile baskılanmış olan osteokalsin düzeyleri artmaktadır. Fazla alkol tüketenlerde osteokalsin ve deoksipiridinolin süprese olmaktadır. Sonuçta alkolizmde düşük kemik döngülü osteoporoz ortaya çıkmaktadır. Alkol, granülosit-makrofaj koloni ünitelerini baskılayarak, osteoklast jenerasyonunun ortaya çıkışını önlemektedir. Etanol ayrıca siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolitlerinin oluşmasını baskılamaktadır. Etanol diğer yandan gonad fonksiyonlarını etkilemektedir. Alkoliklerin serum testosteron konsantrasyonları azalmıştır. Hipogonadlarda kırık riski artmıştır. Seks hormon bağlayıcı globulin 8 kat artmış, serbest testosteron azalmış, serum LH ve FSH düzeyleri yükselmiştir. Ayrıca testosteronun metabolik klirensi hızlanmakta, hepatik aromataz aktivitesi artarak testosteron, östradiole dönüşmektedir. Plazma serbest testosteron düzeyi %55 azalarak, plazma östrojenleri %60 artmaktadır (61). Alkoliklerde D vitamininin 25 ve 1,25 hidroksi türevleri de azalmaktadır. En az 8 yıl süreyle günde 150 g alkol tüketenlerde PTH baskılanmış, plazma kalsiyumu artmış bulunmektedir. Alkol bağımlılarında serum magnezyum ve fosfat konsantrasyonları azalmıştır. Magnezyum eksikliği PTH sekresyonunu bozmakta, serum kalsiyumu düşmektedir. Fosfat eksikliği ise myopati yapmaktadır. Bütün bunların sonucunda alkoliklerde PTH artmış, normal veya baskılanmış bulunabilmektedir.

İrk, Etnik Köken ve Osteoporoz: Osteoporoz ile ilgili çalışmaların verileri çoğunlukla homojen gruplara aittir. Bu nedenle de bu çalışmaların sonuçları, tüm ırklar ve etnik gruplar için genelleştirilemez. Her bir bireyin etnik kökeni ve ırkına göre kemik metabolizması ve kırık riskinde belli farklılıklar bulunmaktadır. Asırlar boyunca çeşitli ırklar birbirine karışmış olduğundan günümüzde saf bir ırktan bahsedilemez; ancak kültürel, dini, nütrisyonel ve coğrafik farklılıklar daha fazla önem kazanmış görünmektedir. Bu yüzden, aynı ırk içinde bile etnik farklılıklar hastalık prevalansları üzerinde daha fazla etkili görünmektedir. Asyalıların kalça kırığı insidansının bildirilmesi, Koreli bir kadının içinde bulunduğu riski tam olarak yansıtmamaktadır. Örneğin Japon, Taiwanlı ve Koreli kadınlar arasında, Taiwanlı kadınlar her

yaşta diğerlerinden daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahiptirler. Kalça kırığı riski de benzer etnik farklılıklar göstermektedir. Örneğin en yüksek kalça kırığı prevalansı, Hispanik olmayan beyazlarda görülmektedir. En düşük kalça kırığı oranlarına zencilerde rastlanmaktadır. Hispanik beyazlarda kalça kırığı riski, zencilere yakındır. Asyalılar ise zenciler ile beyazlar arasında bir risk taşımaktadırlar (62). Kalça kırıklarında kadın erkek farkları da etnik kökenle ilgili gözükmektedir. Amerikalı zencilerde kadın-erkek oranı 2 iken, Hispanik olmayan beyazlarda bu oran ikinin üzerindedir. Hispanik toplumlarda da bu oran ikiye yakındır (63). Hispanik olmayan beyazlarda yaşa bağlı kırık riski artışı diğer etnik gruplardan daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.

Kemik Döngüsü: Osteoporotik kırık risk faktörleri sadece kemik kütlesine bağlı olmayıp, kemik kalitesi ile de ilgilidir. İskelet sisteminin gücü, kemik döngüsünün hızı ve yeterliliği ile çok yakından ilgilidir. Zencilerdeki düşük kırık riski, kemik döngüsünün daha yavaş olması ile ilgili olabilir. Bu sayede Amerikalı zencilerde kemik formasyonu beyazlara göre %35 daha fazla olmaktadır. Buna karşılık Güney Afrika' da yapılan çalışmalar zıt sonuçlar vermiştir. Güney Afrikalı zencilerde kemik döngüsü daha hızlıdır ve bu durumun trabeküler kemik kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır (64). Irklar arası kemik kütle farklılıkları pubertenin son evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ile serum östron seviyeleri arasında ırksal farklılıklar vardır.

Vücut Kompozisyonu: Bütün ırklarda vücut kütle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasında korelasyon vardır. Hem yağlı vücut kütlelerinin, hem de yağsız vücut kütlelerinin kemik kütlesi üzerine olumlu etkileri vardır. Bunun sebebi androjenlerin, kas ve yağ dokusunda östrojenlere aromatisasyonudur (65). Afro-Amerikalı kadınlar, Hispanik olmayan kadınlardan iki kat daha fazla kilolu olmaya eğilimlidir. Bu fark, hemen puberte öncesinde ortaya çıkmaktadır ki; ırksal kemik kütlesi farklılığı da ilk olarak bu yaşlarda belirlemektedir. Ancak bir nokta daha dikkate alınmalıdır. Vücut ağırlığının artışından sadece yağ artışı sorumlu değildir.

Kas ve kemik kitlesi de vücut ağırlığını artırmaktadır ve bu durumu obezite olarak adlandırmak doğru değildir. Afro-Amerikalılar ve Polinezyalıların kas ve kemik ağırlığı, Hispanik olmayan beyazlardan fazladır. Bu etnik gruplarda obezitenin değil, yüksek kemik ve

kas kütlesinin osteoporozdan koruyucu rol oynadığı düşünülmelidir. Sonuç olarak referans toplumlar arasında kıyaslama yapılırken vücut habitusunun da dikkate alınması gereklidir.

Kalsiyum Alımı: Kalsiyum alımı doruk kemik kütlesine ulaşılmasında ve ileri yaşlarda kemik kütlesinin korunmasında çok önemli bir yere sahiptir. Çin'de ve Hırvatistan'da yapılan çalışmalar kalsiyum alımı ile kemik kütlesindeki farklılıklar arasında önemli ilişkilerin olduğunu göstermiştir (66). Kalsiyum alımı fazla olan kadınların KMY'leri daha fazla olmakla beraber, daha sonraki yaşlarda kalsiyum alımı kemik kaybını önleyememektedir. Sonuç olarak doruk kemik kütlesine ulaşmada kalsiyumun çok önemli bir yerinin olduğu ortaya çıkmaktadır.

Laktoz İntoleransı: Dünyanın birçok yerinde süt ürünleri ana kalsiyum kaynağıdır. Laktaz eksikliği beyaz ırk dışındakilerde hayatın erken yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu durum doruk kemik kütlesinin maksimum seviyede elde edilmesini önleyebilir. Ancak laktaz eksikliğinin yetişkinde kemik kaybına yol açtığı gösterilememiştir. Latin ırkının, Meksikalıların, Kübalıların ve Porto Rikoluların gıdaları arasında bulunan tortilla, pizza gibi gıdalar önemli kalsiyum kaynaklarıdır ve muhtemelen bu gıdaların fazla tüketilmesiyle kalsiyum açığı kapatılmaktadır.

Kemik Geometrisi: Kırıkların oluşması için KMY düşüklüğü önemli bir risk faktörü olmakla beraber, kırık olan ve olmayan kişiler arasında KMY ölçüm değerleri örtüşme göstermektedir. Aynı kemik yoğunluğunda, ırksal ve etnik faktörlerin kırık riskini önemli derecede etkilediğinden bahsedilmiştir. Femur iriliği ve femur aksının uzunluğu, kırıkların oluşması ile ilgili bulunmuştur. Afro-Amerikalılar ve Asya-Amerikalıların kalça aks uzunluğu beyazlardan daha kısadır (67). Meksikalı Amerikalıların da kalça aks uzunluğunun Afro-Amerikalılara benzer olması onlardaki düşük kalça kırığı insidansını açıklayabilir. Kısa femur boynu ile düşük kalça kırığı riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır, Eskimolardaki düşük KMY'ye rağmen düşük kalça kırığı riski, kemiklerinin iri olması ile açıklanmaktadır. Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinin, kemiğin iriliğine göre düzeltilmesinin önemi üzerinde durulmaktadır.

2. 4. 3. Osteoporoz ve Kırık Fیزیopatolojisi

A. Kemiğin Bileşiminde Meydana Gelen Değişiklikler

Kemiğin mineral bileşiminin homojen olmadığı ve yaşam boyunca sabit kalmadığı mikroradyografi tekniği ile kolayca ortaya konulabilir (68). Düşük yoğunluklu osteonların 50 yaşından sonra arttığı bilinmektedir. Buradan da anlaşılmaktadır ki osteon havuzunun büyük kısmı kemiğin yeniden yapılanma sürecine girmektedir,

a) Matriks Mineralizasyonunun Azalması: Osteoporozda kemiğin yoğunluğunun düştüğü, gram başına düşen kemik dokusunun azaldığı bilinmektedir, Ayrıca osteoporotik kemikte karbonat ve kalsiyum/fosfor oranlarında düşüş, buna karşılık sodyum ve magnezyum miktarlarında artış olduğu saptanmıştır (69). Buna rağmen histomorfometrik çalışmalarda bu kemiklerde osteomalasi bulgularına rastlanmamıştır, Osteoporozlu hasta gruplarının homojen olmasına rağmen histomorfometrik bulguları son derece heterojendir. Hastaların dörtte birinde matrikste düşük mineralizasyon hızı saptanırken, küçük bir hasta grubunda matrikste azalmaya rağmen normal mineralizasyon düzeyleri saptanmıştır. Mineral fraksiyonu azalmış olan vakaların kemiklerinde sodyum ve magnezyumun arttığı belirlenmiştir. Bu bulgu iskelette kalsiyum eksikliğine işaret eder, halihazırda osteoporotik olan kemikte, mineralizasyon eksikliği çok önemli sonuçlara yol açar. Mineralizasyonun kemik gücü üzerinde çok önemli etkileri olup, kemiğin Young elastisite modülü gibi önemli materyal özelliklerinden çoğunu sağlamaktadır. Kemik mineral içeriğinde %7 gibi çok küçük artma bile kemiğin sertliğinde 3 kat artış ve kemiği kıran güçte iki katlık bir artışı getirir (70). Günlük D vitamini ve kalsiyum suplementasyonu kemiğin kalsiyum içeriğini artırarak, sodyum içeriğini azaltır. Kemik döngüsü hem mineral, hem de matriks dokusunu ilgilendirdiğinden, kemiğin yeniden yapılanma süreci sırasında matriksde göreceli bir hipomineralizasyon meydana gelmektedir. Bunun nasıl olduğu pek açık değildir. Eğer kalsiyum suplementasyonu yeterli değilse, yeniden yapılmakta olan kemik tam olarak mineralize olamayacaktır. Bir başka görüş ise hidroksiapatit kristallerinin interstisyel sıvı ile kimyasal denge içinde olduğu bir ortamda, sınırda D vitamini ve kalsiyum eksikliğinin interstisyel ortamdaki iyonize kalsiyumu azaltarak, kristaldeki kalsiyumun interstisyuma geçmesine neden olmasıdır. Elektriksel nötraliyenin sağlanması için sodyum ve magnezyum kemik içine girmektedir. Bir başka hipotez, hayat boyunca zaman zaman fazla proteinli

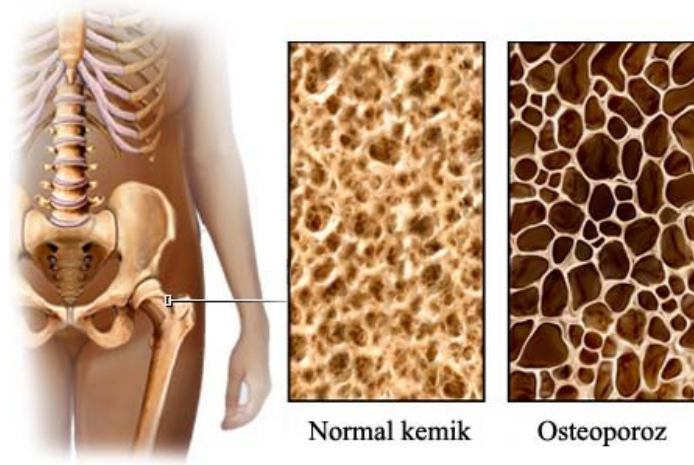
beslenme ile meydana gelen metabolik asidozun tamponlanabilmesi için kemikteki karbonat ve fosfatın ekstrasellüler sıvıya geçmesi ve idrarla kalsiyum kaybının artmasıdır (71).

b) Mineralizasyonun Heterojen Oluşu: Femurda, hatta tek tek osteonlarda, mineralizasyon heterojendir ve bu durum kemiğin materyal kalitesini etkileyebilmektedir (72). Osteonal mineralizasyon, femoral korteksin değişik bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Yaşlıların ve gençlerin kemik kütleleri % 12 oranında farklılık göstermekte, Havers kanallarından uzaklaştıkça mineralizasyon azalmaktadır. Belki de fraktürler, bu heterojen mineralizasyon bölgelerinden başlamaktadır.

c) Kemikte Flor Birikimi: Kemikte flor birikimi, kristal kırılmasını artıran bir faktördür. Hayat boyu flora maruz kalınması, kemik mineral özellikleri üzerinde yaşa bağımlı değişiklikler meydana getirir. İçme suyundaki flor 0-4 mg/l arasındadır. Bazı toplumlarda diş çürüklerini önlemek amacıyla suya 1 mg/l (1 ppm) flor katılmaktadır. Litrede 3 mg üzerinde flor, dişlerde lekelenmeye sebep olur. Flor konsantrasyonu bunun da üzerine çıktığında iskelet sisteminde florozis görülür. Suda flor oranı yüksek bölgelerde yaşayanlarda osteopeni daha az görülmektedir. İlk yayınlar böyle toplumlarda kırıkların daha az olduğunu bildirmiş ancak daha sonra bu bulgular doğrulanamamış, hatta yüksek miktarda flor alan topluluklarda kırıkların daha fazla olduğu bildirilmiştir (73). Böylece florun yaş ve cinsiyete bağlı kemik kayıplarını azaltmadığı bildirilmiştir.

B. Trabeküler Bütünlüğün Bozulması

Normal trabeküler kemik bal peteği görünümünde olup, trabekül denilen horizontal ve vertikal plaklardan yapılmıştır. Halbuki osteoporotik kemik, trabeküllerin normal yapısının bozulması sonucu sanki çubuklardan meydana gelmiş bir, görünüm kazanır (Şekil 2.2). İnsanda trabeküller kemik anizotropik yapıdadır. Yani, bir kemiğe önce düşey, sonra 90° çevrilerek yatay olarak bakıldığında, trabeküllerin dizilişi ilk baştaki gibi görülmez. Bunun sebebi yer çekimi altındaki düşey trabeküllerin, yatay trabeküllere nazaran daha kalın olmasındandır. Horizontal trabeküller daha ince olmakla beraber kemiğin gücüne önemli katkıda bulunurlar. Vertikal trabekülleri birleştiren bir horizontal trabekül bile, kemiğin yük taşıma kapasitesini 4 kat artırır.



Şekil 2.2 Normal kemik yapısı ve Osteoporoz

Yaşla birlikte vertebraların etrafını çevreleyen (end) plaklar incelmekte ve trabeküllerin birbirleriyle bağlantıları azalmaktadır. Gençlerde vertebra 1000 kg'lık bir yük taşıyabilirken, yaşlılarda ancak 100 kg'lık bir ağırlığı kaldırabilmektedir. Yaşlanma ile horizontal trabeküller, vertikal olanlardan daha fazla azalmaktadır. Trabeküllerde yaşla meydana gelen değişikliklerde kadınlar ve erkekler arasında da bir fark görülmektedir. Erkeklerde trabeküller incelirken, kadınlarda trabeküller tamamen ortadan kalkmaktadır. Burada "yıldız volümü- star volume " denilen yeni bir kavramdan bahsetmek gerekir. Yıldız volümü denilince bir cisim içinde rastgele seçilen bir noktadan bakıldığında kesintisiz olarak her yöne doğru cismin görülebilen en büyük hacmi anlaşılır (74). Eğer kemikte trabeküller azalmışsa bir kemiğin herhangi bir iç noktasından bakıldığında o denli uzun mesafeler kesintisiz olarak görülebilir. Böylece yaşa bağlı kemik kayıplarında kemik iliğinde 'yıldız volümü' artmaktadır. Ayrıca bağlantısız, serbest trabekül uçlarının da artması osteoporoz anlamına gelir. Serbest uçların artışı ile trabeküler bağlantı arasında ters korelasyon vardır. Aynı kemik mineral yoğunluğuna sahip olup da, fraktür olan ve olmayan iki grup hasta incelendiğinde, fraktür olan grupta trabeküler plak yoğunluğunun %20 daha az olduğu saptanmıştır. Burada önemli olan nokta geride kalan trabeküllerin kalın olmasının bile, trabekül sayısında ve bağlantılarındaki azalmayı kompanse edemeyişidir (75).

C. Birleştirici (Cement) izgiler

Primer lamellar kemiğe nazaran, sekonder Havers kanallarının germe gücüne karşı dirençleri daha azdır. Germe gücü karşısında meydana gelen bu dirensizliğin nedeni birleşme (cement) izgilerinin birikmesidir. Bu çizgiler daha önceki yeniden yapılanma bölgelerinin izleridir. Birleşme çizgileri ışık mikroskobu altında kollajen lifleri arasında dğmecikler şeklinde gözükür. Bunlar kemiğin en derin rezorpsiyona uğradığı yerde bulunup, yeni yapılacak kemiğin nereye oturacağını yönlendiren kalıplar gibi davranırlar: yeniden yapılanma siklusunun sonunda, yeni sentezlenen lamellar kemik, eski zayıf lamellar kemiğin hemen yanına konuşlanır. Bu ikisinin arasında birleşme (cement) izgisi görülür. İçte kemik kırılırken, en zayıf nokta olarak bu cement çizgilerini takip eder. Kemik yorgunluğuna bağlı hasar da içte bu zayıf kemik noktalarında toplanmaktadır. Defalarca tekrarlayan yeniden yapılanma sikluslarının sonunda trabeküler ve kortikal kemikte sayısız birleşme çizgisi birikir. Böylece bir kemikte ne kadar çok birleşme çizgisi varsa, o kemiğin o kadar çok sayıda yeniden yapılanmadan geçtiği anlaşılır. Bu birleşme çizgilerinin fazlalığı trabeküler kemiğin materyal özelliklerinin kaybolması ile paralel gider.

D. Kortikal Porozitenin Artışı

Kemik korteksinde meydana gelen boşlukların prevalansı ve büyüklüğü arttıķa porozite artmaktadır. Bu boşluklar Havers kanalları, osteosit lakunaları ve rezorbe edilen kemik alanlarından meydana gelmektedir. Bu olayın klasik görüntüleme metodları ile saptanabilmesi mümkün değildir. Kemik biopsilerinde bile endokorteksin trabeklarizasyonu gibi görülmektedir. Daha açık deyimle, patolojik kortikal kemiği, sanki trabeküler kemiğin genişleyerek korteksi istila etmesi gibi yorumlayabilir. Büyüme esnasında kortikal porozitenin ana sebebi primer Havers kanallarıdır. Fakat daha ileri yaş dönemlerinde devamlı yeniden yapılanma sonucunda sekonder Havers sistemleri artış gösterir. şu halde artmış kortikal porozite yaşlanma sürecinin doğal bir sonucudur. Aynca PTH aktivitesinin herhangi bir nedenle artışı da bir başka kortikal porozite nedenidir.

E. Kemik Yorgunluğu

Devamlı kullanım sonucu meydana gelen yorgunluk bütün maddelerin ortak özelliğidir. Birçok araştırıcı bu durumu, kemiğin yorgunluk hasarı veya mikroskopik hasarı olarak

tanımlamaktadır. Kompakt kemiğin üzerine tekrarlayıcı yük binmesi elastisite modulusunda bir bozulmaya ve sonuçta kemiğin dayanıklılığında azalmaya yol açmaktadır. Yorgunluğun zaman içinde kemikte birikmesi söz konusudur. Kemiği kısa süreli aşırı derecede yükleyen fiziksel aktiviteler yeniden yapılanma ünitelerinin sayısını azaltmaktadır. Bundan sonra uygulanan tekrarlayıcı yüklenme yeniden yapılanma sürecini uyaracaktır. Bu şekilde devamlı yüklenmeye maruz kalan kemikte güç azalması ortaya çıkarak kırık riski artacaktır. Sonuç olarak kemiğin materyal yorgunluğu kemiğin yeniden yapılanma sikluslarını hızlandırmakta; önce kemiğin materyal özelliklerini bozmakta, daha sonra da kortikal ve trabeküler mikro-mimaride gözle görülür bozukluklar meydana getirmektedir.

2.4.4. Kemik Kalitesinin Bazı Belirleyicileri ve Kırık Risk Faktörlerine Etkisi

Yaşlılarda osteoporozun en korkulan komplikasyonu kalça vertebra ve el bileğindeki kırıklardır. Genellikle kırıklar dengenin kaybedilmesi sonucunda düşme ile meydana gelmektedir. Bununla beraber vertebra fraktürleri günlük istemli aktiviteler sırasında düşme olmaksızın da görülebilmektedir. Vertebra cisimlerinin kırıklarında etkili olan kuvvetler genellikle aksiyal sıkıştırıcı güçlerdir. Vertebralardaki fraktürlerin sebebi materyal özelliklerinde meydana gelen değişiklikler sonucu her bir vertebranın yük taşıyıcı kapasitesinde azalmadır. Horizontal trabeküllerde azalma veya kopma en önemli nedendir. Bu durumda desteksiz kalan vertikal trabeküller bir kolon gibi davranmakta ve bükülme karşısında kritik bir yüklenme ile karşılaşmaktadır. Horizontal trabeküllerde meydana gelen %50 azalma, vertebranın yük taşıma kapasitesini %75 azaltmaktadır. Horizontal trabeküllerin azalması vertebra fraktürleri kadar intertrokanterik kalça kırıklarının da hazırlayıcısıdır. Femur ve radiusun shaft bölümleri kortikal kemikten yapıldığı için bu bölgelerde osteoporotik kırık görülmez. Yaşın ilerlemesi ile birlikte özellikle erkeklerde kemiğin çapı arttığı için kemikler bükülme-eğilme tarzındaki güçlere direnirler. Bununla beraber femur boynunun kalça eklemi içinde kalan kısmında periost olmadığından periosteal kemik formasyonu olmaz. Başka bir deyişle, yaşlanma ile endosteal kemik rezorpsiyonu olurken, periosteal kemik eklenmesi olamayacağından kemik çapı artamaz ve femur boynu fraktürlere maruz kalır.

Kemik fraktürleri gerçekte iki faktöre bağlıdır: 1) Travma, 2) Kişiye bağlı risk faktörleri. Burada nöromusküler koordinasyon, denge, görme bozuklukları önem kazanmaktadır(76). Kemik mineral yoğunluğu da kişisel faktörler arasında sayılabilir. Kemik mineral yoğunluğu,

kemiğin bir bütün olarak dayanma gücü hakkında bir fikir verebilmektedir. Aslında kemiğin mineral içeriği (bone mineral content, BMC) kemiğin gücü hakkında, kemik mineral yoğunluğundan (bone mineral density, BMD/KMY) daha iyi fikir verebilmektedir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ileride meydana gelebilecek kırıklar için oldukça iyi bir göstergedir (77). Her bir standart sapma için kırık riski 1.5-3 kat artmaktadır. Proksimal femur KMY ölçümleri, kalça kırığı riskini diğer ölçüm bölgelerine göre daha iyi haber vermektedir. Diğer bir deyişle, kalça kırığı riskini araştırmak için vertebra, topuk veya ön kol ölçümünden ziyade doğrudan kalça KMY ölçülmelidir. Başka bölgeler için de aynı prensip geçerlidir (78). Yaşlılarda vertebrada yaygın olarak osteoartroz bulunmakta ve yanlış olarak KMY normal bulunabilmektedir. Bu yüzden yaşlılarda kalçanın kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi tercih edilmelidir.

Bununla beraber fraktür olan ve olmayan guruplarda örtüşen kemik mineral yoğunluk değerleri, kemik kantitesi kadar, kemik kalitesinin de fraktür riskini etkilediğini göstermektedir. Kemik kalitesi ile ilgili parametreler arasında kortikal ve süngersi kemiğin mimarisi, kemik matriksinin karakteristik özellikleri, kemiğin mineralizasyon derecesi sayılabilir (79). Örneğin kemik trabeküllerinden. Horizontal olanların kaybı ve trabekül bağlantılarının kopması kemiğin gücünü ve sertliğini doğrudan etkilemektedir. Periferik kantitatif kompüterize tomografi, kemik geometrisi ile ilgili benzersiz bilgiler sağlayabilmektedir (80, 81), Yapısal geometride ortaya çıkan değişiklikler kemik kütesinin önemini azaltabilir. Bunun yanı sıra canlı osteositlerin bir fonksiyonu olarak kronik kemik yorgunluğu hasarının tamiri, kemik yapım-yıkım döngüsü, hatta büyüme faktörleri ve kök hücrelerin ana kaynağı olan kemik iliğinin sellülaritesi bile kemik kalitesi ile ilgilidir. Gene Wolff Kanununa geri dönersek, kemiğin fonksiyonlarındaki her değişiklik, kemiğin iç mimarisinde ve yapısal düzenlenişinde yeni bir değişiklikle sonuçlanır (5).

Genetik Faktörler: İkizlerde yapılan çalışmalar doruk kemik kütesindeki değişkenliğin %70'inden genetik faktörlerin sorumlu olduğunu göstermiştir (82). Genetik faktörler kemiğin yapısı ve mimarisini de etkilemektedirler. Ratlar üzerindeki genetik çalışmalar göstermektedir ki; lomber vertebradaki kortikal ve trabeküler kemik kütesi ayrı ayrı genler tarafından düzenlenmektedir. Bu durum hem kemiğin gücünü, hem de mimarisini etkilemektedir.

Yaş: Yaşlanma ile birlikte trabeküler mikro-mimaride progresif bir bozulma ortaya çıkar. Trabekül sayısında azalma ile birlikte, trabeküllerin birbirinden ayrılması ve plak perforasyonları en göze çarpan bulgudur(83). Başka deyimle trabeküler ağ, yaşlandıkça bozulmakta ve zayıflamaktadır. Trabeküler ağın bütünlüğünü kaybetmesi sonucunda kemik zayıflamaktadır. Vertebra trabekülleri sıkıştırıcı güçlere karşı bir direnç oluşturduğundan, trabeküler yapının bütünlüğünün bozulması vertebra kırılmasını artırmaktadır. Osteositlerin ölümü boş lakunaların ortaya çıkmasına yol açarak kemik kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Trabeküllerin ortasında boş lakunaların ortaya çıkması, bu bölgelerde yeniden yapılanma olayının azalması sonucunda oluşur. Kemik iliğinden besleyici maddelerin osteositlere ulaşamaması da osteosit ölümüne yol açmaktadır. Sadece osteosit ölümü değil, osteosit fonksiyon bozuklukları da femur boynunun kırılmasını artırmaktadır(84). Osteosit ölümü sonucunda, osteosit lakunaları ve kanaliküller kalsifiye bağ doku ile dolmakta, yani hipermineralize olmakta (mikropetrozis); bu durum kemiğin sertleşip kolay kırılabilmesine yol açmaktadır(85). Osteosit ölümü olmasa bile kemiğin yeniden yapılanması durduğunda kemik daha fazla mineral bulundurur hale gelmektedir. Bu durum kemiğe dayanıklılık değil, kırılabilirlik vermektedir. Yaşlı bir kemik yıllarca yenilenmeden durmakta, üst üste gelen mekanik yüklenmeler sonucunda yorgunluk hasarı olarak da tanımlanan mikrofraktürler kemikte birikmektedir. Bu kırıkların iyileştiği bölgelerde iğ biçiminde birtakım yapılar görülmektedir(86). Canlı osteositler ile, 1 cm³ kemik başına düşen mikrofraktür sayısı arasındaki negatif korelasyon, osteositlerin kemik yorgunluğuna bağlı mikro-hasarı önlemedeki rolünü göstermektedir.

Yaşlanma ile birlikte kemik matriksinde de değişiklikler olur. Trabeküler kemik kollajeninin kararlılığı (stabilitesi) yaşlanma ile birlikte azalır. Yaşlı osteoporotik hastalarda proteoglikanların moleküler düzeni bozulur. Gene yaşlanma ile kemik iliğindeki hematopoetik dokunun yerini yağ dokusu almakta, trabeküler kemik volümü azalmaktadır. Bu durumda kemiğin yeniden yapılanması bozulmakta, kronik yorgunluk hasarının tamiri mümkün olamamaktadır (87). Yaşlanma, cinsiyet ayrımı gözetmemektedir. Köpeklerde ovariektomi kemik iliği yağının artmasına neden olmaktadır. Bu değişiklik serum osteokalsin seviyelerinde ve trabeküler porozitede artmaya, tetrasiklin ile işaretli yüzeylerde azalmaya yol açmaktadır(88). Böylece gonadal fonksiyonların en az kemik kadar, kemik iliğini de etkilediği ortaya çıkmaktadır.

Cinsiyet: Trabeküler kemik mimarisinde cinsiyete bağlı farklılıklar saptanmamıştır. Buna karşılık horizontal trabekül perforasyonuna eğilim, kadınlarda erkeklerden daha fazladır(89). Bu özellik kadınlarda neden kemik dayanıklılığında uygunsuz bir azalma olduğunu ve daha fazla vertebra fraktürü görüldüğünü izah eder. Erkeklerde daha yüksek bir kemik döngüsü vardır. Osteoid yüzeyi, osteoid volümü, osteoid kalınlığı ve kemik formasyon hızı erkeklerde daha yüksektir. Erkeklerde erozyon yüzeylerinde artış olmaması, yıkım ve yapımın iyi bir şekilde eşleşmiş olduğuna delildir. Erkeklerde gonad fonksiyonlarının kadınlara göre daha geç bozulması erkeklerde kemiklerin daha iyi korunması ile sonuçlanmaktadır. Erkeklerdeki daha yüksek kemik döngüsü hızı, yorgunluk hasarına uğramış kemiklerin daha çabuk tamir edilip yenilenmesini sağlar. Yeniden yapılanma olmayan kemiğe nazaran, yüksek kemik döngüsü olan kemiklerde hipermineralizasyon görülmediği için böyle kemikler daha az kırılındır. Sonuç olarak erkeklerin kemiklerinin daha iri oluşu (kemik çapının fazla olması biyomekanik avantaj sağlar), 55 yaşından sonra daha fazla kortikal kemik yoğunluğunun varlığı, vertebradaki trabeküler kemiğin daha yavaş kaybedilmesi, daha yüksek kemik döngüsünün bulunması erkeklerin kemiklerinin kadınlarınkinden daha dayanıklı olmasına sebep olur.

İrk : Siyah ırkta fraktür riski, beyaz ırka göre daha düşüktür(90). Birleşik Devletlerde femur boynu kırık riski zencilerde, beyazlara göre 2.5 ile 39 kat daha azdır. Vertebra kırık riski beyazlarda %24 iken, zencilerde %12 bulunmuştur. Güney Afrika'da zencilerde, beyazlara göre femur boynu kırıkları 17 kat, vertebra fraktürleri 5.6 kat daha az görülmektedir(91). Nijeryalı zencilerde kalça kırığı riski İngiltere'deki beyazlara göre 68 kat, önkol kırığı 113 kat daha azdır (92). İspanyol kökenli Amerikalılarda kırık riski beyazlarla zenciler arasında yer almaktadır (93). Zencilerdeki düşük kırık riskinin en önemli nedenlerinden birisi, siyah ırkta görülen yüksek kemik yoğunluğudur. Ortalama farkın %8 civarında olduğu bildirilmiştir (94). Bir çok araştırmaya sonucunda farklı nedenlerden olsa bile Afrikalı ve Amerikalı zencilerde kırık riski beyazlara göre düşük olmaktadır. Yani Amerikalı zencilerin daha yüksek kemik mineral yoğunluğu vardır. Afrikalı zencilerin ise yüksek kemik döngüsüne bağlı daha kaliteli kemikleri ve daha kalın trabekülleri, fiziksel aktiviteye bağlı daha yüksek kalça kemik mineral yoğunlukları mevcuttur.

Fiziksel Yüklenme ve Egzersizin Kemik Kalitesine Etkileri: Kemik kütesinin genetik, biyomekanik, nütrisyonel ve hormonal belirleyicileri vardır. Orta yaşlardaki kemik kütesinin belirleyicileri, olgunluk çağına kadar elde edilen doruk kemik kütesi ve daha sonra yaşa bağlı

olarak meydana gelen kemik kaybıdır. Bu iki, faktörde görülebilen küçük değişiklikler bile kırık riski üzerinde önemli etkiler yapabilmektedir (95). Kemikler üzerine binen mekanik yük ve fiziksel aktivitenin kemik kütlesinin artışında ve korunmasında ne kadar önemli rolünün olduğu bilinmektedir (96). Kemiğin mekanik yük altında kalması çeşitli adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesine neden olur. Kemiğin kütlesi, yoğunluğu, dayanıklılığı, sertliği, enerji absorplaması gibi materyal özellikleri mekanik stres altında artar(97). Fiziksel aktivitenin kemik kütlesini %40-50 oranında artırdığı gösterilmiştir (98). Egzersize başlama yaşı çok önemlidir ve pubertede veya puberte öncesinde başlanırsa, daha sonra başlamaya göre iki kat daha iyi sonuç alınabilmektedir. Hayvan çalışmaları, egzersizin sadece kemik kütlesi ve yoğunluğunu artırmakla kalmayıp, kemiğin biyomekanik özelliklerini de geliştirdiğini göstermiştir. Kemiğe mekanik yükleme yapılması, büyümekte olan kemikte, erişkinin kemiğine oranla daha olumlu sonuçlar yaratmaktadır (99). Egzersizin etkisi osteoklastik etkiyi baskılamasından çok, osteoblastik aktiviteyi artırması ve böylece kemik formasyonunu uyarması yoluyla olmaktadır (100). Ancak erişkinlerin kemiklerinin de korunması düzenli egzersizden yarar görmektedir. Kemiğin kütlesinin korunması ve hatta artması, biyomekanik özelliklerinin düzeltilebilmesi mümkündür. Bunun yanı sıra eklemler, tendonlar, ligamanlar ve kaslarda da olumlu etkiler gözlenmektedir.

Kemik ve Kas: Bölgesel kas gücünün, cinsiyet, yaş ve vücut yapısından bağımsız olarak, kemik kütlesi ve dayanıklılığını belirleyici bir etkisi vardır. Günlük aktiviteler sırasında kemiğe gelen en güçlü yüklenmeler kaslardan kaynaklanır. Bir futbolcunun femuruna binen dikey yükler bazan kişinin ağırlığının 5 katına ulaşmaktadır. Fiziksel egzersiz yapan ve ağırlık kaldıran kişiler, kas gücü ve kemik kütlelerini, sedanter hayat süren kişilere göre çok daha iyi koruyabilmektedirler (101). Biceps gücü ile kalça kemik mineral yoğunluğu arasında; sıkma gücü ile vertebra ve radius kemik mineral yoğunluğu arasında güçlü korelasyonlar vardır. DXA ile ölçülen yağsız vücut kitlesi, kalça, vertebra ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğunun iyi bir göstergesidir. Kemik mineral yoğunluğundaki değişkenliğin %10-20'sinden fiziksel aktivite sorumludur. Sadece kasları çalıştıran egzersizlerle kemik kütlesi artırılamamaktadır (yüzme veya bicepsin rezistansa karşı ileri geri hareket ettirilmesi gibi). Bu da gösteriyor ki kemik mineral yoğunluğunu artıran esas faktör, kuvvetin kendisinin kemik üzerine bindirdiği yüküdür.

2. 4. 5. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar için Risk Faktörleri

Osteoporozda pek çok risk faktörü rol oynamaktadır. Ancak bunların çok azı üzerinde fikir birliğine varılabilmektedir. Dünya sağlık örgütünün ortaya koyduğu risk faktörleri Tablo 2.6' da gösterilmiştir(102).

Tablo 2.6 Dünya sağlık örgütünün ortaya koyduğu risk faktörleri

Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler
Yaş	Östrojen yetersizliği sendromları
Nulliparite	Prematür menopoza (idiopatik, cerrahi)
İrk:beyaz veya Asyalı	Amenore(özellikle atletlerde, anoreksia)
Pozitif aile öyküsü	Nervoza, prolaktinomada
Daha önce fragiliteye bağlı kırık öyküsü	Sigara, alkol kullanımı
Kısa iskelet yapısı ve küçük kemikler	Uzamış immobilizasyon ve inaktivite
Menarş yaşı	Bazı ilaçlar (kortikosteroidler, antikonvülzanlar, heparin infüzyonu, tiroksin)
Menopozda geçen süre	Beslenme yetersizlikleri (kalsiyum, vit D)
	Belirli hastalıklar, endokrinopatiler (hipertiroidi, hiperparatiroidi, cushing hastalığı, kr. Renal yetmezlik, kr. Hepatik yetersizlik, RA, hipogonadizm, hiperkalsiümi, hiperprolaktinemi)
	Düşük vücut kitle indeksi (body mass index)
	Düşmelere eğilimi arttıran durumlar, görme bozuklukları, nöromusküler anormallikler, alt ekstremitelerde zaafiyeti, uzun etkili psikotrop ilaç kullanımı, diüretikler

Yaş-Cinsiyet-İrk

Bunlar kemik kütlesi ve kırık riski için en güçlü belirleyicilerdir. Genellikle kemik kütlesi 20 yaş civarına kadar artmakta, maksimum kemik kütlesine ulaşılmaktadır. Bu maksimal kemik

kütlesi, 40 yaş civarına kadar korunur. 40 yaştan sonra fizyolojik olarak kemik kütlesinde kayıp başlar. Bu kayıp hızı, bazı yapısal değişiklikler ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olmak üzere, yaşın ilerlemesiyle ve menopozla birlikte hızlanmaktadır. Beyaz ırkta, Asyalı, özellikle Kafkas kökenli küçük ufak yapılı kadında, osteoporozla daha sık rastlanmaktadır (103).

Kemik Mineral Yoğunluğu (BMD)

Düşük kemik kütlesi ve kemik kaybı önemli risk faktörlerindedir. Doruk kemik kütlesi, büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. Doruk kemik kütlesi, daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. KMY (BMD, bone mineral density) ölçümü tarama yapılan iskelet bölümünün mineral içeriğini gösterir. KMY iskeletin dayanıklılığını ölçmekte ve gelecekte oluşabilecek osteoporotik kırık riskini saptamakta kullanılan en önemli belirteçtir. Aynı zamanda tedavi altındaki hastalarda tedaviye olan cevabın takip edilmesine de olanak sağlar

Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler; a) Büyüme sırasında rol oynayan genetik program b) Mekanik yüklenme c) Beslenme ve hormonal faktörlerdir (103).

Üreme ile İlgili (Reprodüktif) Faktörler

Bu risk faktörleri arasında, geç menarş, erken menapoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooforektomi sonrası gelişen iatrojenik menapoz, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi sayılabilir.

Menapoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği, kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Fazla sayıda yapılan doğumlar; bir yandan kalsiyum kaybına yol açarken, diğer yandan hamileliğin son 3 ayında artan serbest östrojen ve artan kilo nedeni ile kemikler üzerine daha fazla yük binmesi sonucu kemik kütlesinde artışa neden olmaktadır (103).

Vücut Yapısı

Osteoporozlu kadın prototipi ince yapılı, zayıf ve kısa boylu olarak tasvir edilmektedir. Kilo kaybeden bir kadın genellikle kemik kütlesinden de kabetmektedir. Ayrıca femuru zayıflatan

mikro-mimari değişiklikleri de ortaya çıkmaktadır. Boy konusu ise biraz daha karışıktır. Uzun boylu insanların kemikleri daha iridir ve KMY daha yüksektir, ama femur boynu uzunlukları da daha fazla olduğundan kalçaları daha kolay kırılır. Boyda 9 cm'lik artış, kalça kırığı riskini %50 artırmaktadır (104). Vücut ağırlığı, kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindedir. Kadınlarda ağırlık, iskelet üzerine mekanik bir yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir, ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerinde kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır.

Fazla kilolu kadınlarda kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. PTH için daha az duyarlıdır. Böylece kemik kütlesi korunur ve çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir (103).

Birçok araştırmacı yaş artışıyla birlikte vücuttaki yağ miktarının da arttığını bildirmiştir. Ancak vücut yağ miktarı farklı yaşlı popülasyonlarda değişiklik gösterebilir. Yaş artışıyla yağsız vücut kütlesinin azalmasına bağlı olarak enerji harcamasında, bazal metabolizma hızında bir azalmada meydana gelir. Çünkü enerji daha çok metabolik olarak aktif olan yağsız doku kitlesi tarafından harcanır (105, 106, 107). Bireyin enerji harcaması; bazal metabolizma hızı, besinlerin termik etkisi ve fiziksel aktiviteyi içerir(107, 109). Bazal metabolizma hızının % 15-25'i protein sentezi ve yıkımı, %20' si hücre içi sıvısı ve elektrolitlerin dengede tutulması, %5'i karbonhidratlar ve lipidlerin sentezi ve yıkımı için harcanır. Geri kalan, organ işlevleri içindir. Besin alımının sınırlandırıldığı durumlarda bazal metabolik hızda düşüş olur. Bu düşüş yağsız doku kitlesinin azalması ve organizmanın düşük enerji alımına uyum sağlamaya çalışmasının sonucudur (109). Yapılan çalışmalar sonucunda bazal metabolizma hızında yaşa bağlı azalma olduğu ve bunun yaşla birlikte toplam vücut proteini ve kas kitlesinin yani yağsız doku kitlesinin azalmasını bağlı olduğu bulunmuştur (107). Yaş ilerledikçe metabolizma hızı azalacağından kilo vermek zorlaşmaktadır. Özellikle menapoz döneminden sonra kadınlarda menstrual siklusun sona ermesi, yavaşlayan bazal metabolizma ve hareketsiz yaşam sonucu şişmanlık bu dönemde de bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkabilmektedir (108). Postmenapozal kadınlarda özellikle önemli bir diğer diğer sağlık sorunu olarak bilinen osteoporoz insidansının ince yapılı kadınlarda, şişman olanlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Postmenapozal kadınlarda beden kitle indeksinin (BKİ) kemik kitlesindeki kayıplarla negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka deyişle menapoz sonrası kadınlarda vücut yağının femur boynu, radius kemik mineral içerikleri üzerine olumlu etkiye sahip

olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokunun kemik kitlesi üzerine bu olumlu etkisi, yağ hücreleri tarafından östrojen senteziyle açıklanmaktadır. Menapoz döneminde BKİ' nin 25 hatta 27'ye doğru kaymasının osteoporoz riskini azaltmada yararlı olduğu bildirilmektedir (110).

2. 4. 6. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

Tanıda ve kırık riskinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan kemik mineral yoğunluk ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Buna karşın, görece olarak pahalı bir yöntem olması ve tüm merkezlerde bulunmaması yanında, düzenli bir takip şemasının maliyetinin tanımlanmamış olması ve asemptomatik olup osteoporoz açısından risk altında olan kişilerde, ne sıklıkta yapılması gerektiği konusunda tam bir fikir birliğinin olmaması gibi bir anlamda kısıtlılık veya dezavantajları da mevcuttur.

Kesitsel bir araştırma sonucunda, anatomik bölgelere göre en iyi sonuç veren tekniklerin aşağıda belirtildiği şekilde oldukları saptanmıştır (111);

1. Omurganın değerlendirilmesinde kantitatif tomografi (QCT)
2. Kalçada dual enerji x-ray absorbsiyometri (DXA)
3. Radius için dual enerji x-ray absorbsiyometri (DXA)
4. El için radyografik absorbsiyometri (RA)
5. Kalkaneus için SOS ve BUA parametreleri ile kantitatif ultrason (US)

Bütün bu ölçümler içinde, en sağlam ve güvenilir sonuçlar spinal QCT ile elde edilmiştir. Diğerlerinin görece olarak birbirleri ile benzerlik göstermekte olduğu saptanmış, genel olarak omurga ölçümlerinden QCT ve DXA arasında da kuvvetli korelasyon bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) osteoporozu; genç beyaz kadınların lumbar vertebra, femoral boyun ve ön kolda kemik dansitesi ortalamasının 2,5 SD altında olması olarak tanımlamaktadır (112). Bu tanımlamanın tanısal açıdan kullanımının, femur kemik dansitesi ile sınırlandırılması tavsiye edilmektedir (113, 114). Bunun, erkeklere ve çocuklara nasıl uygulanacağı açık olmamakta birlikte, aynı tanısal eşiğin erkeklerde de kullanılabileceği ifade

edilmektedir. Dolayısıyla osteoporoz kemik mineral densitesi ölçümü kullanılarak tanı konan bir hastalık olduğundan ve bu ölçümlerle yıllarca monitörize edildiğinden cihazın seçimi, standardizasyonu, kalite kontrolü gibi konuların göz önüne alınması gerekmektedir (115).

Kemik yoğunluk ölçümünde kullanılan teknikler sırasıyla; Radyografiler, Dual x-ray Absorbtiometry (DXA), Single Photon Absorbtiometry (SPA), Dual Photon Absorbtiometry (DPA), Kantitatif Komputerte Tomografi (QCT), Speed Of Sound (SOS) ve Broadband ultrasonic Attenuation (BUA) parametrelerini içeren ultrasonik ölçüm, Single x-ray Absorbtiometry (SXA) (116).

Bu ölçüm tekniklerini yargılamak veya değerlendirmek için testin geçerliliği ve tekrarlanabilirliği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Densitometri yöntemlerinin karşılaştırılması, Tablo 2.7.'de sunulmuştur(117, 118).

Günümüzde Kullanılan Kemik Yoğunluk Ölçüm Teknikleri

1895 Kasım'ında, Röntgen tarafından keşfedilen x-ışınları, kemik yapıların değerlendirilmesinde günümüzde de geçerli bir yöntemdir. Direkt radyografik incelemelerin, kemik yoğunluğu açısından yeterli olmadığı göz önüne alınarak, 1930 yılından itibaren bu konudaki araştırmalar ivme kazanmış ve 1963'de kemik mineral içeriğini değerlendirmeye yönelik ilk yöntem geliştirilmiştir. Bu teknik, Single Photon Absorbtiometri olarak bilinir. Daha sonra aynı amaca yönelik pek çok yöntem geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Aslında elde edilen değer taranan alandaki kemik mineral içeriğidir ve gr/cm^2 olarak ifade edilir. Kemik mineral yoğunluğu; "Radyasyonun incelenmesi ve zayıflaması ile bağlantılı olarak kemiğin içeriği" değerinin, "kemik alanı" değerine bölünerek elde edilir.

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Tekniklerinin Özellikleri

I. Single Photon Absorbtiometri (SPA) : Bu metod; I^{125} kaynağından yapılan düzenli monoenerjetik foton huzmesinin, bir ekstremiteden radyasyon ile geçişinin, Na iodid içeren ve radyoaktif cisim parıltılarını saptayan bir dedektör ile ölçülmesidir. Bu teknik, sadece yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir ki, bu da, distal radius ve ulna ile sınırlı kalmaktadır.

II. Dual Photon Absorbsiyometri (DPA): İki foton huzmesinin iki, farklı enerji ile ölçülmesidir ve kaynak Gadaliniumdur. Tüm vücut, lumbal omurga veya femur ölçülebilir. Radyasyon dozu, 10 mrem kadardır. Duyarlı ve özgül bir yöntem olmakla birlikte, her popülasyonda kırık riski sınırının ayrılarak araştırılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Yalancı negatif sonuç verebilmesi, radyoizotop madde maliyetinin yüksek olması, yılda bir kez kaynağın değiştirilme zorunluluğu ve buna bağlı olarak hata payının artması gibi olumsuzlukları vardır. Kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği konusunda kantitatif değerler verir.

III. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT): Hacımsal (gr/cm^3) mineral yoğunluk ölçümü yapan bir tekniktir. 8-10 mm kalınlıktaki kesitler, vertebraların orta hattından geçirilir. Radyasyon dozu, 200-900 mrem arasında değişmektedir. Oldukça pahalı bir yöntemdir. Trabeküler kemik, kortikal kemikten ayırd edilebilir. Vertebra dışındaki kalsifikasyonlardan etkilenmez. Periferik ölçüm, epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir, ancak çok sayıda kesitler alındığında doğru sonuçlar elde edilebilir. Yüksek rezolusyonlu CT'lerin kullanım amacı, kemik yoğunluğundan ziyade trabeküllerin durumunun değerlendirilmesidir. İnce kesitler, trabeküler ağı göstermede başarılıdır. Bazı çalışmalarda, bu kesitlerde trabeküler fragmentasyon indeksi (trabeküler ağ uzunluğunun trabekül devamsızlıklarına oranı), osteoporotik hastaları, normal sağlıklı kişilerden ayırmada kullanılmıştır, fakat trabeküler yapı ölçümünün kırıkları çok iyi ayırd etmesine rağmen, vertebra dayanıklılığını değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı kanısına varılmıştır. Alınan radyasyon dozu 60 mSv' dir.

IV. Ultrason Ölçümleri: Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonizan radyasyona maruz bırakmaması ve kemik yapısı konusunda fikir vermesi açısından, epidemiyolojik araştırmalarda önerilen bir yöntemdir. Kalkaneus ve patellada, trabeküler kemiği, tibiada, kortikal kemiği ve falankslarda integral kemiği değerlendiren teknikler vardır. Ultrason dalgasının yayılım hızı veya ses hızı (SOS), ölçülen vücut kısım genişliğinin geçiş süresine oranı (m/sn) ile hesaplanır. Braudband Ultrasound Attenuation (BUA) ve zayıflama, dalgadan disfonksiyon, dağılma, absorbsiyon ve konversiyon ile enerjinin uzaklaşması, ultrason sinyalinin zayıflatır. Süngerimsi kemikte baskın olan zayıflama mekanizması, dağılma iken, kortikal kemikte, absorbsiyon ağırlık kazanır. Birleşik parametreler: SOS ve BUA kombinasyonundan oluşan bu parametreler; katılık, sertlik ve kantitatif ultrason indeksi olarak ifade edilmektedir. Falanksların kantitatif ultrasonik yöntemle ve radyografik inceleme ile

morfemetric değrelendirilmesinden elde edilen sonuçlar, QCT ve DXA ile yapılan vertebra dansitometrik inceleme sonuçları ile ilintili bulunmuştur (119).

V. Single Energy X-Ray Absorbsiyometri (SEXA): Yumuşak dokuların kalınlığı, ölçüm sonuçlarını etkilediği için, dokuların az olduğu kalkaneus ve ön kol gibi bölgelerde ölçüm yapılabilir. Kaynak X-ışınıdır. Ölçüm 5 dk. sürer. Ucuz, hızlı ve taşınabilir bir tekniktir. Alınan radyasyon dozu 1 μ Sv'dır.

VI. Dual Energy X-Ray Absorbsiyometri (DXA): Günümüzde halen altın standart olarak tanımlanan bu teknikte, enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler, otomatik içi referans sistemi ile çözümlenmiştir. Işın, önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçer ve hastadan elde edilen değer, absorbsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Yüksek rezolüsyon ile elde edilen görüntüler, ard arda incelemeler sırasında aynı bölgenin ölçüldüğüne emin olmaya olanak tanıdıkları için, netliğe önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Duyarlılık oranı yüksektir. Tüm vücut, ön-arka ve lateral lumbal omurga ve femur ölçümü yapar. Tarama iki boyutludur (gr/cm²), alansal yoğunluğu verir. Periferik ölçüm de yapılabilir. Alınan radyasyon dozu 1-5 mrem'dir. DXA ölçümlerinde, ciddi kalite güvencesi programları ve çapraz kalibrasyon prosedürleri uygulamalarının, özellikle klinik araştırma yapan merkezlere yaygınlaştırılması gerekir. İyi bir değerlendirme için, uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırılmaların yapılması ön koşuldur.

VII. Radyografik Absorbsiyometri (RA): Standard el radyografilerindeki kemik dansitesinin, kendine özgü kalibrasyonu yapılmış alimünyum kama ile karşılaştırılma esasına dayanan bir yöntemdir. Filmler, sofistike bilgisayar analizleri ile değerlendirilir (mikrodansitometre). Ek bir cihaza gereksinim yoktur. Araştırmalar, RA'nın radius, vertebra ve femur boyun DXA ve QCT sonuçları ile korele olduğunu göstermiştir. Kırık riski konusunda da fikir vermektedir (120).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümlerinin Yorumlanması

Osteoporoz değerlendirmelerinde iki tanım üzerinde durulmaktadır. Bunlar T ve Z skorlarıdır. Kemik mineral yoğunluğunu genç yetişkinlere göre değerlendirmede T skor, yaş ile cinsiyete göre değerlendirmede ise Z skor kullanılmaktadır. Tanı koymada T skor daha sık kullanılan

parametredir, genç yetişkin popülasyonun kemik mineral yoğunluğu ortalaması ve standart sapması(SD) ile tetkiki yapılan kişinin kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılmasını verir (121, 122).

Tablo 2.7 Dansitometre Yöntemlerinin Karşılaştırılması						
	Cihaz Maliyeti (\$)	Çekim (tarama) Maliyeti (\$)	Taranan Bölge /Tarama Zamanı (dk)	Duyarlılık Hata Oranı (%)	Doğruluk Hata Oranı (%)	Alınan Radysayon Dozu (mrem)
SPA/SXA	20-30,000	50-150	radius, calcaneus/ 5-15	1-3	3-8	~1
DPA	30-65,000	150-300	spine, hip/ 20-40	2-5	3-10	~1-5
DXA	60-100,000	100-200	spine, hip, radius/ 5-10	1-2	3-9	~1-5
QCT	5-15,000*	150-300	spine, hip, radius/ 10-30	2-4	5-15	~50
RA	x-ray cihaz ile	75-150	Hands/ 5-10	1-2	5-10	~5
* CT tarayıcı cihaza eklenmiştir						

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Genç erişkin ortalama KMY}}{\text{Genç erişkin normal SD}}$$

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Aynı yaş grubu ortalama KMY}}{\text{Aynı yaş grubunun SD}}$$

Z skoru, klinik açıdan T skoru kadar değerli olmamakta birlikte, Z skorundaki normalden sapmalar, hastanın mutlaka metabolik kemik hastalıkları ve ikincil osteoporoz nedenleri açısından detaylı bir şekilde araştırılmasını gerektirir (116, 120).

Kemik mineral yoğunluğu ile kırık riski arasında kuvvetli bir ters orantı mevcuttur. Kemik yoğunluğunun standart sapmasındaki her düşüş kırık insidansındaki 2-3 kat artışa karşılık geldiği kabul edilmektedir (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. WHO'nun KMY'ye göre tanı sınıflaması (121)

Tanım	T skoru	Kırık Riski
Normal	T skor >-1	Düşük risk
Osteopeni	$-1 > T \text{ skor} >-2.5$	Ortalamanın üstünde risk
Osteoporoz	T skor <-2.5	Yüksek risk
Yerleşik Osteoporoz	T skor <-2.5 ve kırık varlığı	Çok yüksek risk

Genç erişkin popülasyonu olarak genellikle 20-35 yaş arasındaki sağlıklı kişiler alınır. Her cihaz için üretildiği ülkeden seçilen popülasyona göre hesaplanmış olan genç erişkin ortalamaları ve standart sapmaları çoğu kez diğer laboratuvarlarca da kullanılmaktadır. Her toplumun kemik mineral yoğunluğuna etki eden faktörlerinin ve dolayısıyla kemik mineral yoğunluğunun farklı olabileceği düşünülünce, bu yaklaşımın pek bilimsel ve doğru olduğu söylenemez. Bu nedenle ülkemiz popülasyonuna ait ortalamaları ve standart sapmaları kullanmak çok daha gerçekçi ve doğru bir yaklaşım olacaktır. T skoruna göre değerlendirme menopoz devresindeki kadınlar için oldukça uygun olmakla birlikte 65 yaş üzerinde, kırıklar için büyük risk taşıyan kadınlarda T skordan ziyade yaşa bağlı düzeltmelerle hesaplanmış Z skorunun kullanılması daha uygun görülmektedir (123).

Kemik dansitometrisi için hasta seçim kriterleri;

- Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı ile ilgili kanıtlar, boyda kısalma, dorsal kifozda artış (vertebral deformiteler radyografik olarak belgelendikten sonra)
- Daha öncesine ait kırılmalığa bağlı kırık öyküsü
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (Altı aydan fazla günlük 7.5 mg üzerinde)

- Prematür menopoz (45 yaşın altında)
- Uzamış ikincil amenore (1 yıldan fazla)
- Primer hipogonadizm
- Osteoporoz ile ilintili kronik hastalıklar
- Annede kalça kırığı öyküsü
- Vücut kitle indeksinin düşük olması (19 kg /m²'nin altında)

Kemik Yoğunluk Ölçümünün Seçimi

Klinik açıdan monitorizasyon amacı ile kullanılacak dansitometrik ölçümün, periferden ziyade santral olması gerektiği, aletin kalibrasyonu, ölçümlerin analizi ve yorumu konularına ise, özen gösterilmesi gerektiği görüşü hakimdir (118). Günlük pratik uygulamalarda; maliyet, geçerlilik, ödenenin karşılığının alınabilmesi, hastanın kabulü ve uyumu, sonuçların tartışılmaz oluşu gibi kavramların göz önünde bulundurulması gerekir (124).

Görüldüğü gibi, kırık riskini belirleyen pek çok faktörden sadece biri, kemik mineral yoğunluğudur, fakat henüz metaryal özellikleri ve bunlardaki değişiklikleri gösterecek bir yöntem olmadığının da gözönüne alınması gerekir.

Günümüzde, kemik kalitesinin, kantitesinin ve kemik döngüsünün değişik metodların kombinasyonu ile araştırılmasının gerekliliği tartışılmaya başlanmıştır. Kalitenin kemik biyopsisi, histopatolojik incelemeler ve mikrokompüterize tomografi ve invaziv olmayan MRG ile birkaç iskelet bölgesinde değerlendirilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, mikrokompüterize tomografi cihazının ve uygulamanın pahalılığı gözönüne alınarak risk altındaki popülasyonların tanımlanması ve tedavinin monitorizasyonu gibi konular açısından, DXA'nın kullanımının çok daha yaygın olduğu da bir gerçektir (125). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamaları ve pek çok merkezde DXA'nın geniş çapta kullanımı ile ilgili olarak karşımıza çıkan birkaç problem ise, şunlardır (126); ölçülmesi gereken optimal vücut bölgeleri, erkekler için kriterler, kemik kalitesinin değerlendirilmesinin gerekliliği.

Osteoporotik kırıkların önlenmesi açısından risk altındaki popülasyonların belirlenmesinde, hızlı, ucuz ve güvenilir yöntemlere gereksinim olduğu da açıktır.

Günümüzde, en geçerli yöntemler olan QCT, DXA ve periferik QCT'nin karşılaştırıldığı bir

araştırmanın sonuçlarına göre; tüm bu tekniklerin yaşa ve menopoza bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikleri saptayabilmekte yeterli olduğu, bunlar arasında en güvenilir sonuç veren tekniğin spiral QCT olduğu, diğer tekniklerin görece olarak benzer sonucu verdiği, fakat sonuçların orta derecede korele olması nedeniyle hasta bazında tanısal sınıflama açısından fikir uyuşmazlığına neden olabileceği ifade edilmektedir (121).

2.5. Yapay Sinir Ağları Yöntemi

Tıbbi karar verme çok yönlü bir işlemdir ve amaç doğru teşhis yapılmasıdır. Bu amaca ulaşmak için uygun verinin bulunması, verinin özelliklerinin çıkarılması ve yeni verinin analizinin yapılması gerekmektedir. Hekimler, karar verme işleminde çeşitli istatistiksel teknikler ile veriyi işlemektedirler. Verinin karmaşıklığı ve boyutunun artması durumunda veri analizi için bilgisayarların kullanımı gerekli olmaktadır. İstatistiksel analizlerin bilgisayar ile yapılmasının yanı sıra bilgisayar destekli veri sınıflama, yapay sinir ağları (YSA) uygulamaları arasında yer almaktadır. Son zamanlardaki gelişmeler incelendiğinde, tıpta bilgisayar destekli karar verme uygulamalarına yönelik çalışmalarda artış olduğu görülmektedir. Hastalık teşhisleri, veri sınıflama işlemi olarak incelenebilmektedir. Girişlerin belirsiz olması ve değişkenlik göstermesi durumunda YSA veri sınıflamada başarılı olmaktadır (127-130).

YSA girişleri (sistemin bağımsız değişkenleri) çıkışlar (bağımlı kestirilen değişkenler) ile ilişkilendirerek karmaşık, doğrusal olmayan modeller oluşturur. YSA'nın modelleme ve karar verme işlemlerinde kullanılan en önemli araçlardan olmasının nedeni, sınırlı ve tamamlanmamış olan veri tabanlarından en iyi sonucu çıkarabilmesi ve farklı eğitim algoritmaları ile eğitilmeleri durumunda başarının artırılabilmesidir. Bu özelliklerinin yanı sıra, YSA'nın klinik protokollerden çıkarılan veriler, ölçümlerden elde edilen laboratuvar verileri, işaretler veya görüntülerden çıkarılan öznitelikler gibi bir sistemin farklı yapıdaki verilerini birleştirerek tümleşik teşhis sistemi oluşturma özelliği vardır (128-130).

YSA (Artificial Neural Networks) insan beyninin çalışma sisteminin benzetimi çabasının bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. En genel anlamda bir YSA insan beyninin çalışma düzeneğinde olduğu gibi birçok nöron'un, ya da yapay olarak basit işlemcilerin birbirlerine değişik etki seviyeleriyle bağlanması ile oluşan bir sistem olarak düşünülebilir. YSA genelde, beynin önemli iki karakteristiğini içerir; paralel ve dağıtılmış mimari ve öğrenme kabiliyeti.

Önceleri tıp biliminde insan beynindeki nöronların matematiksel modellerini elde etme çabalarıyla başlayan çalışmalar, geçtiğimiz yirmi sene içerisinde yeni bir disipline dönüşmüştür. YSA bugün fizik, matematik, elektrik ve bilgisayar mühendisliği gibi çok farklı bilim dallarında araştırma konusu haline gelmiştir. YSA'nın pratik kullanımı genelde çok farklı yapıda ve formlarda bulunabilen enformasyon verilerini hızlı bir şekilde tanımlama ve algılama üzerinedir.

2.5.1. Tarihsel Gelişimi

1940'larda Mc.Culloch ve Pitts tarafından, nöronun lojik fonksiyonlarını sağlayan basit bir eşik cihazı olarak modellenebileceği gösterildi (131). Aynı zaman aralığında mühendislik temelleri geri besleme ve beyin fonksiyonlarından faydalanan Wiener sibernetikin temelini atıyordu. 1949'da Donald Hebb "The Organization Behavior" adlı kitabında hücresele seviyede beyin öğrenme mekanizmasından bahsetmiştir (132). Hebb' in biyolojik öğrenme kuralına göre, bir nöronun dentrit yoluyla gelen bir aksonal giriş onun bir darbe üretmesine sebep olur. Sonraki aksonal girişlerin darbe üretme olasılığı artar. Böylelikle yapılan davranışın ödülü ortaya çıkar. Hızlı hesaplama yönelik ilk YSA çalışmaları 1950'li yıllarda başlamış ve basit nöron modellerine dayalı bir hesaplama modeli Rosenblatt tarafından önerilmiştir (133). 1960'lı yıllarda Widrow ve Hoff, bu basit nöron modellerini kullanarak ilk öğrenebilen uyarlamalı (adaptif) sistemler üzerinde çalışmıştır (134). Ancak 1969'da Minsky ve Papert yayınladıkları Perceptron (algılayıcı) adlı bir kitapta YSA yardımı ile öğrenmede ve hesaplamada aşılması zor engeller olduğunu iddia etmişler ve bu iddia YSA konusundaki çalışmaları büyük ölçüde yavaşlatmıştır (135).

1969–1982 yılları arasındaki az sayıda ama verimli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle 1982'de J.J.Hopfield tarafından yayınlanan "Nöral Networks and Physical Systems" çalışması ile çağdaş YSA devri başlamıştır (136). Bu çalışmada Hopfield, nöronların karşılıklı etkileşimlerine dayanan nöral hesaplama modeli önermiştir. Model bir enerji fonksiyonunun alabileceği en az değerine indirgen birinci mertebe, lineer olmayan diferansiyel denklemlerden oluşmuştur. Hopfield ağ seviyesinde tek tek nöron seviyesinde var olmayan hesaplama kapasitesinin bulunduğunu öne sürmüştür. Bu tür ağlara Hopfield ağı denmektedir. Hopfield' in geri beslemeli YSA modelini ortaya atması ve bunun pratik optimizasyon problemlerinde kullanılabilirliğini göstermesi YSA konusundaki çalışmaları yeniden hızlandırmıştır. 1976'da

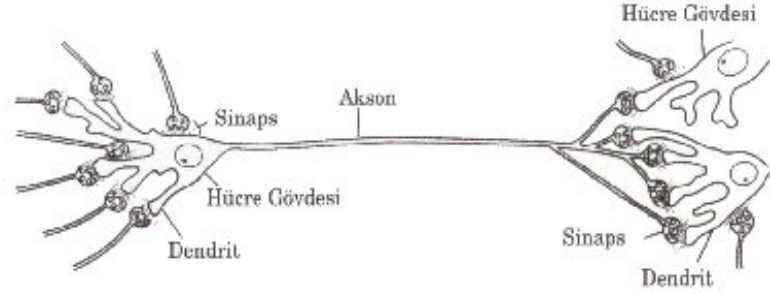
Grosberg ART (Adaptif Resonans Theory) adında bir YSA yapısı geliştirdi (137). ART çok gelişmiş bir YSA' dır ve henüz çok fazla probleme uygulanmamıştır. O sıralarda Kohonen' de "Özdüzenlemeli Özellik Haritasını" (Self Organizing Maps, SOM) geliştirdiyordu (138). Bu YSA nümerik aero-dinamik akış hesaplamaları için çoğu algoritmik yöntemden daha etkili olmuştur. 1986'da Rumelhart ve arkadaşlarının "Paralell Distributed Processing" grubu ileri beslemeli modellerde yeni öğrenme modeli olan hatanın geriye yayılım algoritmasını (Backpropagation Algorithm) geliştirerek bu konuda daha önce iddia edilen aksaklıkların aşılabileceğini göstermişlerdir (139).

Widrow ve öğrencileri tarafından ADALINE (Genlikte Sürekli Algılayıcı) ve sonra MADALINE yapılarının geliştirilmesi, YSA' na uygulama alanları sağlamıştır. 1987' de MADALINE II, 1988' de MADALINE III çalışmaları takip etmiştir (140). Günümüzde YSA' nın teorik çalışmaları büyük ölçüde tamamlanmış olup 1986'dan bu yana uygulamaya yönelik çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

2.5.2. Biyolojik Sinir Sistemlerinde Nöron ve Modeli

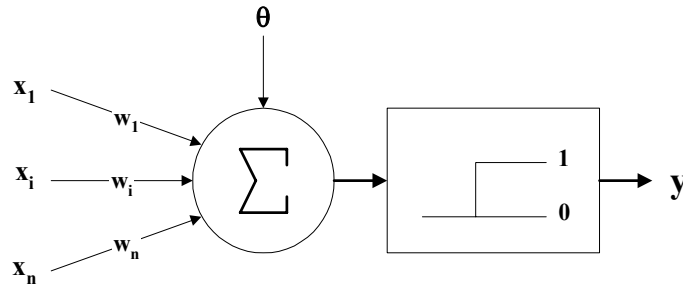
Memeli canlılarda bilgi işleme olayı beyinde gerçekleşir. Sinir sisteminin en basit temel taşı nöronlar olup, vücudun değişik yerleri ile bilgi alış verişi hücreler tarafından sağlanır. Şekil 2.3' de basit bir nöron hücresi görülmektedir.

Nöron, soma adı verilen hücre gövdesi dendrit adı verilen kıvrımlı uzantılar ve soma' nın dalları sayesinde nöronu dallarına bağlayan tek sinir fiberli aksondan oluşur (141). Dendritler hücreye gelen girişleri toplarlar. Dendrit tarafından alınan işaretler hücrede birleştirilerek bir çıkış darbesi üretilip üretilmeyeceğine karar verilir. Eğer bir iş yapılacaksa üretilen çıkış darbesi aksonlar tarafından taşınarak diğer nöronlarla olan bağlantılara veya terminal organlara iletilir. Beyindeki korteks' de her nöronun bir karşılığı vardır. Bir nöronun çıkışı ona bağlı olan tüm nöronlara iletilir. Fakat korteks için yapılabilmesi için hangi nöron harekete geçirilecekse sadece ona komut gönderir.



Şekil 2.3 Basit nöron yapısı

Somanın içinde ve çevresinde sodyum, kalsiyum, potasyum ve klor iyonları vardır. Potasyum yoğunluğu nöronun içerisinde, sodyum yoğunluğu dışındadır. Somanın zarı elektriksel olarak uyarılınca zar sodyum ve kalsiyum gibi diğer iyonların içe geçmesine izin verir ve somanın iç durumunu değiştirir. Nöronlar arasındaki bağlantılar hücre gövdesinde veya sinaps adı verilen dendritlerdeki geçişlerde olur. Yardımcı bir benzetme aksonlarla, dendritleri elektrik sinyallerini nörona ileten değişik empedanstaki yalıtılmış iletken olmasıdır. Sinir sistemi milyonlarca nöron ile tek bir nörondan çıkan aksonun 10,000 kadar diğer nöronu bağlayan bir ağdır. Sinapslarla düzeltilen işaretleri taşıyan aksonlar ve dendritlerle iç içe geçmiş nöronlar bir sinir ağı oluştururlar. Şekil 2.4’ de basit formda gösterilen bir nöron modeli, bir eşik birimi olarak algılanabilir (141). YSA, bu basit nöronların bağlanarak bir ağa dönüştürülmesi ile meydana gelir.

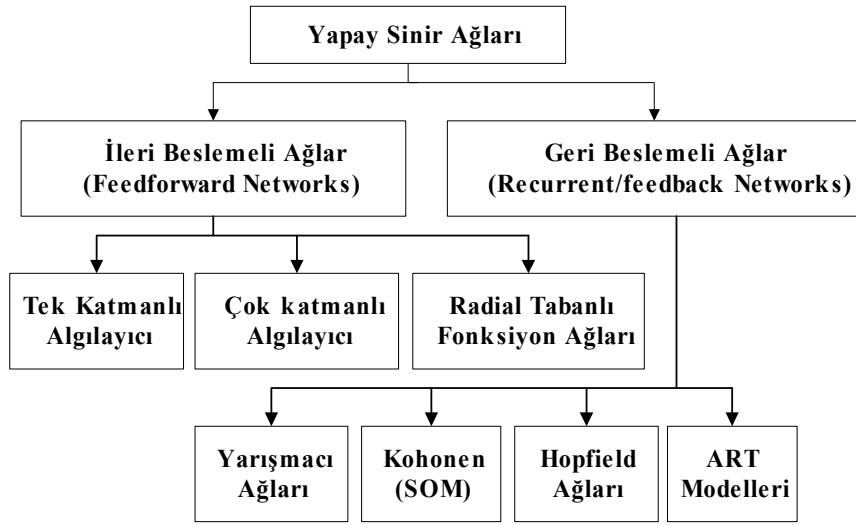


Şekil 2.4 Nöron modeli

2.5.3. Ağ Türleri

YSA yapılarına göre ileri beslemeli (feedforward) ve geri beslemeli (feedback) ağlar olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (Şekil 2.5) (142, 143). İleri beslemeli ağda işlemci elemanlar

genellikle katmanlara ayrılmıştır. İşaretler, giriş katmanından çıkış katmanına doğru tek yönlü bağlantılarla iletilir. İşlemci elemanlar bir katmandan diğer bir katmana bağlanırken, aynı katman içerisinde bağlantıları bulunmamaktadır. Geri beslemeli YSA' larda ise, bazı nöronların çıkışları aynı nörona veya önceki katmanlardaki nöronlara geri beslenir. Böylece, girişler hem ileri yönde hem de geri yönde aktarılmış olur. Bu tip sinir ağları, dinamik yapıları bir belleğe sahiptir, diğer bir ifade ile, herhangi bir andaki çıkış, o andaki girişlerin bir fonksiyonu olduğu kadar önceki giriş ve çıkış değerlerini de yansıtmaktadır. Bu özelliğinden dolayı, bu tip ağlar, özellikle önceden tahmin uygulamaları için uygun olmaktadır.



Şekil 2.5 İleri ve geri beslemeli Ağ yapıları

2.5.4. YSA' da Öğrenme (Learning)

Bilginin kurallar şeklinde açıklandığı klasik uzman sistemlerinin tersine, YSA örneklerden öğrenerek kendi kurallarını oluşturur. Öğrenme; giriş örneklerine bu girişlerin çıkışlarına bağlı olarak ağırlık bağlantı ağırlıklarını değiştiren veya ayarlayan öğrenme kuralı ile gerçekleştirilir. Ele alınan bir problemin YSA yaklaşımı ile çözümünde tasarımcının önüne çeşitli seçenekler çıkar. Seçeneklerden biri öğrenme mekanizması üzerinedir. Literatürde iki tip öğrenme stratejisinden bahsedilmektedir. Bunlar öğreticili öğrenme ve öğreticisiz öğrenme olarak adlandırılmaktadır (142, 144). Yaklaşımlar arasındaki temel farklılık istenen çıkış değerlerinin mevcut olup olmamasıdır. Eğer bir eğitici, sistem çıkışlarının istenen değerlerini temin ediyorsa bu tip öğrenme birinci grupta yer alır. Tasarım koşulları istenen değerlerin

temin edilmesine müsaade etmiyorsa bu tip öğrenme ikinci grupta yer alacaktır. Öğreticisiz öğrenme algoritmaları daha çok, sistemin gözlenen veri kümesine ait istatistiksel bilgilerin çıkarsanmasını amaçlar. Böylelikle çok elemanlı veri kümeleri içerisinde deneyim yoluyla bilgi genelleştirme yapılabilir. YSA' ların en önemli özelliği olan öğrenmenin yanısıra genelleştirme yapabilmeleri ve hatalı girişlere göre az duyarlı olduklarıdır. Bu tezde ele alınan ağ yapıları, iki grupta yer alan öğrenme yöntemleri kullanılarak eğitilmiştir.

Günümüzde kullanılan bir çok öğrenme kuralı vardır. En çok kullanılan öğrenme kuralları şunlardır: Genelleştirilmiş Delta, Raslantısal (Hebb), Performans (Widrow ve ADALINE), Yarışmalı öğrenme (Kohonen), Vektör kuantalama (Learning Vector Quantization, LVQ) ve Filtreleme (Grossberg) kuralıdır.

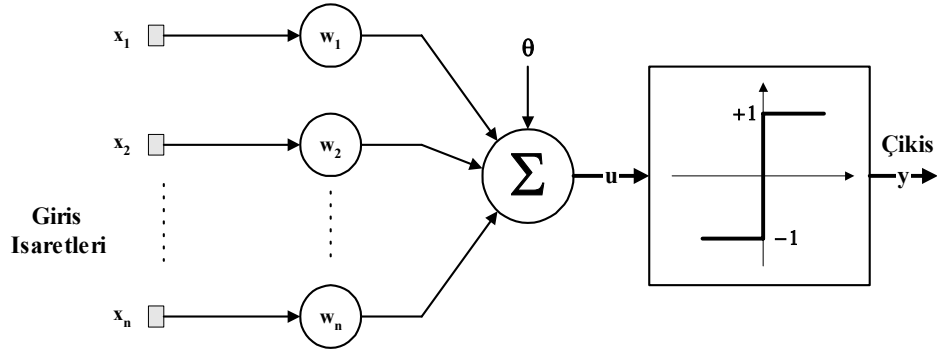
Yapılan tez çalışmasında Kohonen, LVQ ve Genelleştirilmiş Delta öğrenme kuralları kullanılmış olup, konu devamında bu öğrenme kuralları ağ yapılarıyla beraber incelenmiştir.

2.5.5. Çok Katmanlı Algılayıcı (Multi Layer Perceptron)

Algılayıcı ağı ilk 1943' te Mc.Culloch ve Pitts tarafından saptanmıştır. Bahsedilen YSA tipi

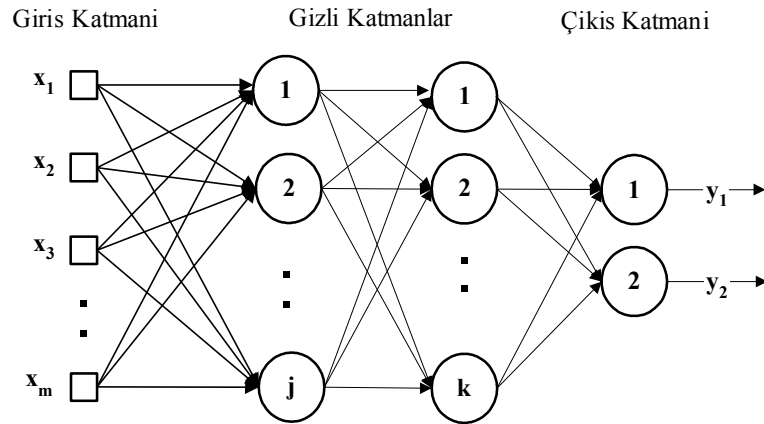
Şekil 2.6' da gösterilmiştir (5). $\sum_{j=1}^n w_j X_j - \theta = 0$, n -boyutlu uzayda $(n-1)$ boyutlu bir düzlem

belirler. Diğer bir deyişle, bu ilk algılayıcı modeline göre, giriş bilgisinin mevcut iki sınıftan hangisine ait olduğunu bulabilecek şekilde eğitilen basit bir ağıdır. Daha sonra 1962 yıllarında F.Rosenblatt tarafından algılayıcıyı eğitmek için bir yöntem geliştirildi ve bu yöntemin yakınsadığı gösterildi. Algılayıcı ile sınıflandırma işlemi yapabilmek için ayrıştırılması istenen bölgelerin doğrusal ayrılabilir olması gerekir (145). Bu ağ ile doğrusal ayrıştırılabilir olmayan bir küme, sonlu adımda tam olarak ayrıştırılamaz. Bu sorunu ortadan kaldırabilmek için çok katmanlı algılayıcıya ihtiyaç vardır ve bir örnek yapı Şekil 2.7' de gösterilmiştir.



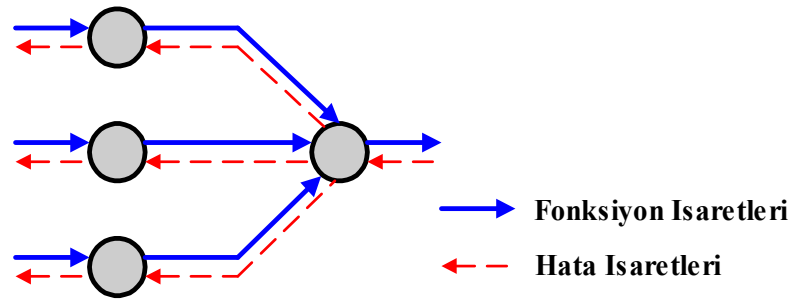
Şekil 2.6 Tek katmanlı algılayıcı yapısı

Giriş ve çıkış katmanlarının arasında gizli katmanlar bulunur ki bu katmanlardaki nöronlar, lineer olmayan davranışları dolayısıyla, sinir ağının toplam davranışındaki lineer olmamanın kaynağını teşkil eder. Giriş ve çıkış katmanlarındaki nöron sayıları ele alınan problemin gereklerine göre belirlenir ancak gizli katmanlardaki nöron sayısının optimallik anlamında doğru sayısını veren herhangi bir analitik yöntem şu ana kadar geliştirilememiştir. Bu konuda Gutierrez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çok fazla nöronun da, çok az sayıda olduğu gibi zararlı etkisinin olduğu saptamıştır (146). Dolayısıyla gizli katman sayısındaki ve bu katmanların nöron sayılarındaki belirsizlikleri aşabilmenin tek yolu deneme yanılma yöntemidir. Kolmogorov'un 1957 yılında yaptığı çalışmada, tek gizli katmanlı bir ağın her türlü problemi sonlu adımda çözebileceğini matematiksel olarak kanıtlamış (147) ancak gizli katmanda bulunan nöron sayısı belirsizliğini korumuştur. Bu sebepten, tezde kurulan çok katmanlı ağ modellerinin tümü iki katmandan oluşacak şekilde tasarlanmıştır.



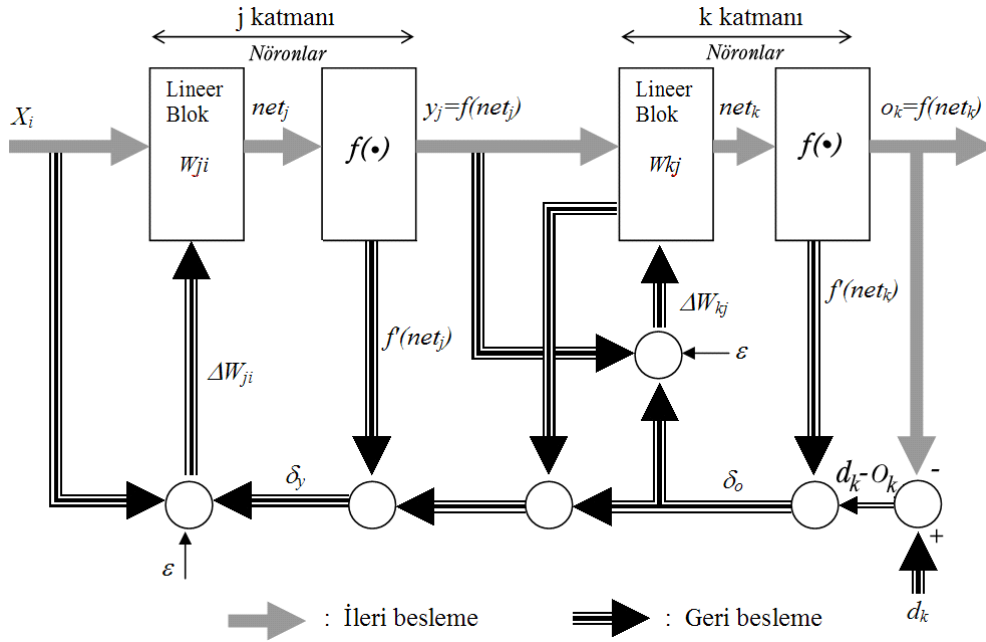
Şekil 2.7 Örnek çok katmanlı algılayıcı yapısı

Gizli ve çıkış katmanlarında bulunan her nöronun iki işlevi vardır. Bunlar; 1) nöron çıkışındaki işareti nöron girişindeki işaretler cinsinden hesaplar, 2) gradyan vektörünü geriye yayılım için yaklaşık olarak hesaplar. Bundan dolayı, çok katmanlı ağlarda iki tip işaret yayılma biçimi vardır. Birincisinde girişlere uygulanan işaretler, katmandan katmana ağırlıklar ve çıkış fonksiyonlarından geçerek (ileri yönde) çıkış katmanına ulaşmakta; ikincisinde ise çıkış katmanındaki hesaplanmış olan çıkışından beklenen değer çıkarılıp hatalar bulunmaktadır ve geriye doğru (gizli katmanlara) gidilerek tüm ağırlıkların toplam hataya etkileri hesaplanır. Bu işlem sırasında bir önceki katmanın yerel gradyeninden yararlanır. Bir başka ifadeyle, normal çalışmada ileri yönde, eğitim sırasında geri yönde bir işaret akışı bulunmaktadır (Şekil 2.8). Eğitim, veri ve grup uyarlamalı olmak üzere iki farklı biçimde yapılabilir. Veri uyarlamalıda ağırlıklar rastgele girişlere göre her adımda tüm ağırlıkların değiştirilmesiyle gerçekleşirken, grup uyarlamalı eğitim algoritmasında eğitim kümesindeki tüm giriş-çıkış çiftleri ağa uygulanarak ağırlıklar eğitim kümesinin tümü için bir kerede değiştirilir.



Şekil 2.8 İleri ve geri yöndeki işaret akışları

YSA parametrelerinin güncellenmesi için literatürde en çok kullanılan yöntem hatanın geriye yayılması yöntemidir (Backpropagation). Diyabet hastalığının teşhisi, kalp ritimlerinde anomali saptama (148, 149) gibi bir çok uygulamada kullanılan bu YSA öğrenme algoritması, hataların fonksiyonundan kuadratik bir amaç ölçütünün, ağ parametrelerinin uyarlanması ile minimizasyonuna dayanmaktadır.



Şekil 2.9 Hatanın geriye yayılması algoritmasının blok diyagramı

Hatanın geriye yayılma algoritması, karesi alınmış hata fonksiyonunu minimize eden kodlu bir algoritma olup geliştirilmiş delta kuralını eğitime için kullanır. Şekil 2.9’ da mimarisi gösterilen algoritma, ana hatlarıyla aşağıda açıklanmıştır :

m-boyutlu giriş örüntüleri set edildiğinde $X_i = [X_1, X_2, \dots, X_m]^t$ dir. Benzer şekilde istenilen n-boyutlu çıkış örüntüleri $d_k = [d_1, d_2, \dots, d_n]^t$ belirtir.

j. katman çıkışı :

$$y_j = f(net_j) ; j=1, 2, 3, \dots, J \quad net_j = \sum_{i=1}^m w_{ji} x_i \quad (2.1)$$

k. katman çıkışı :

$$o_k = f(net_k) ; k=1, 2, 3, \dots, K \quad net_k = \sum_{j=1}^J w_{kj} y_j \quad (2.2)$$

Her örüntü (pattern) için karesel hata,

$$E = \frac{1}{2} \sum_k (d_k - o_k)^2 \quad (2.3)$$

W_{kj} ağırlığının değişimi,

$$\Delta W_{kj} = -\varepsilon \frac{\partial E}{\partial W_{kj}} \quad (2.4)$$

ifadesi ile hesaplanır. Bağıntıda yer alan ε , öğrenme katsayısı olarak adlandırılır. Bağıntıda yer alan kısmi türevin alınması durumunda

$$\Delta w_{kj} = \varepsilon \delta_o y_j \quad \delta_o = (d_k - o_k) f'_k(net_k) \quad (2.5)$$

ifadesi elde edilir. Karesel hatayı minimize etmek üzere kullanılan bu yaklaşıma “Delta kuralı” denir.

Aynı yaklaşım ile W_{ji} ağırlık değişimi,

$$\Delta w_{ji} = -\varepsilon \frac{\partial E}{\partial w_{ji}} \quad (2.6)$$

ifadesi ile hesaplanır. Bağıntıda yer alan kısmi türevin alınması durumunda

$$\Delta w_{ji} = \varepsilon \delta_y x_i \quad \delta_y = (d_y - o_y) f'_j(net_j) \quad (2.7)$$

ifadesi elde edilir.

Öğrenme oranı (ε) hızlı öğrenmeyi sağlar fakat osilasyona sebep olabilir. Ağırlık güncelleme bağıntılarına momentum terimi eklenerek, osilasyonun önüne geçilmiştir [Rumelhart]. Momentum teriminin eklenmesi ile,

$$\Delta W_{ji}(n+1) = \varepsilon \delta_y x_i + \alpha \Delta W_{ji}(n) \quad (2.8)$$

$$\Delta W_{kj}(n+1) = \varepsilon \delta_o y_j + \alpha \Delta W_{kj}(n) \quad (2.9)$$

bağıntıları elde edilir [16]. (n) ve (α) sırasıyla iterasyon sayısını ve momentum terimini simgeler.

Öğrenme katsayısı, $0 < \epsilon < 1$ aralığında seçilerek eğitim sürecinin tutarlılığı sağlanır. $\epsilon \gg 1$ olması durumunda sistemde davranış bozukluğu görülür. $\epsilon \ll 1$ olması durumunda ise sistemin eğitimi oldukça yavaşlar.

Momentum (α), mevcut δ ağırlığı üzerinden önceki δ ağırlığının belli bir kısmını besler. Böylece daha düşük öğrenme katsayısı (ϵ) ile daha hızlı öğrenme elde edilir. Momentum katsayısı genellikle $0 < \alpha < 1$ aralığında değişen sabit bir sayıdır.

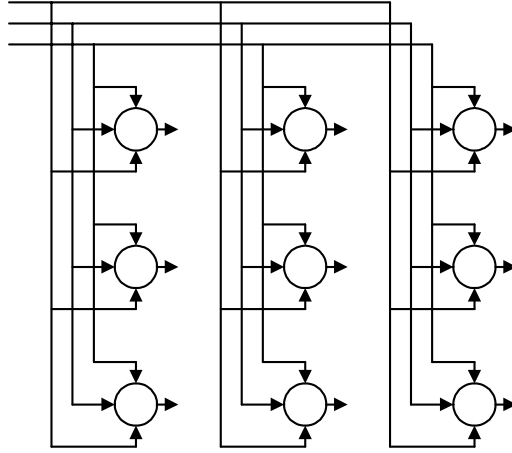
2.5.6. Özdüzenlemeli Özellik Haritalama Ağları (Self Organizing Map, SOM)

Özdüzenlemeli özellik haritalama (SOM) ağları, giriş işaretlerinin esas olarak eğitici bir biçimde analizi ve kodlanmasını sağlayan bir yapay sinir ağıdır. SOM ağları, yüksek boyutlu bir örnek vektör uzayının düşük boyutlu (genellikle 1 veya 2 boyutlu) hücrelerde haritalanmasıdır. Ağın boyut sayısı ikiyle de sınırlı değildir. Ancak biyolojik haritalar genelde iki boyutludurlar (150).

SOM ağları, eğitici bir öğrenme işlemi ile hücreleri çeşitli giriş örüntülerine göre sınıflara ayırabilen, ızgara yapılı bir YSA' dır. O an var olan girişe aktif yanıtı sadece bir hücre veya bir yerel komşuluklu hücre grubu verir. Yanıtların konumları, farklı giriş özellikleri için ağ üzerinde bir çeşit anlamlı koordinat sistemi oluşturulmuş gibi düzenli olur. O halde bir hücrenin uzaysal konumu veya koordinatları, giriş işareti örüntülerinin belirli bir bölgesine karşılık gelir. Her bir hücre veya yerel hücre grubu aynı giriş için, ayrı bir kod çözücü gibi davranır.

Şekil 2.10' da iki boyutlu bir hücre kafesi şematik olarak gösterilmiştir. Kafeste bulunan her nöron, girişte bulunan tüm nöronlara tam bağlantılıdır.

SOM ağının eğitimi için öncelikle sinaptik ağırlık vektörünün başlangıç değerleri küçük sayılardan oluşacak şekilde rastgele seçilir. Bu işlemden sonra SOM ağına ilişkin temel üç ana bölüm sırasıyla işleme konarak, öğrenme işlemi gerçekleşir. Bu bölümler (151); yarışma, işbirliği ve uyarılma işlemidir.



Şekil 2.10 İki boyutlu (3x3) SOM ağ yapısı

- a)** Yarışma (*Competition*) : Her giriş örüntüsü için YSA'da bulunan her nöronun benzerlik (diskriminant) fonksiyon değeri hesaplanır. Bu değer, nöronların arasında ölçüt olarak alınır. En yüksek benzerlik değerine sahip nöron, yarışmayı kazanan nörondur. Yarışma işlemi için çoğunlukla x ve w_j vektörleri arasında öklid mesafesi dikkate alınır ve minimum öklid mesafesine sahip olan nöron yarışmayı kazanır. Öklid mesafe hesabı aşağıda belirtilmiştir.

$$i(x) = \arg \min_j \|x(n) - w_j\| \quad j = 1, 2, \dots, l \quad (2.10)$$

Bağıntıdaki l , ağdaki toplam nöron sayısını sembolize eder.

- b)** İşbirliği (*Cooperation*) : Kazanan nöron ile işbirliği yapılacak nöronlar tespit edilir. İşbirliği yapılacak nöronlar,

$$h_{j,i(x)} = \exp\left(-\frac{d_{j,i}^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2.11)$$

bağıntısı ile saptanır. Bağıntıda yer alan i kazanan nöronu, j işbirliği yapılacak nöronu ve $d_{i,j}$ yanal mesafeyi simgeler.

- c) Uyarılma İşlemi (*Synaptic Adaptation*) : Son adımda ise işbirliği yapılacak nöronların ilgili giriş örüntüsü için sinaptik ağırlık vektörü güncellenerek benzerlik artırılmaya çalışılır. Ağırlık güncelleme,

$$w_j(n+1) = w_j(n) + \eta(n)h_{j,i(x)}(n)(x - w_j(n)) \quad (2.12)$$

bağıntısı ile yapılır. Denklemden bulunan η , öğrenme katsayısını simgeler.

YSA' nın eğitiminde, (2.12) denklemi ile gerçekleştirilen sinaptik ağırlık güncelleme işlemi iki aşamada gerçekleşir. İlk aşama (ordering phase), ağırlık belirli bir sayıya kadar eğitildiği bölüm olup, ağırlık vektörünün kaba değerler ile topolojik dağılımının olduğu süreçtir. İkinci aşama (Convergence phase) ise eğitimin ilk aşamasının bittiği adımdan başlayıp, eğitimin tamamlandığı adıma kadar ki aşamadır. Bu süreç, oluşan özellik haritasının daha hassas ve doğru bir şekilde dağılımının olduğu aşamadır (142).

2.5.7. Vektör Kuantalamayı Öğrenme (Learning Vector Quantization, LVQ)

LVQ ağı Kohonen tarafından 1984 yılında ortaya atılmış, üç katmanlı (giriş, kohonen ve çıkış katmanı) öğreticili öğrenen bir YSA' dır (152). Vektör kuantalamayı öğrenme olarak adlandırılır. Ağın ürettiği sonucun doğru veya yanlış olduğu bildirilerek, ağın öğrenmesi sağlanır. Bu tür öğrenme stratejisine sahip yapılar, destekleyici öğrenme (reinforcement learning) olarak adlandırılır. Temel felsefesi n boyutlu bir vektörü bir vektörler setine haritalamaktır (153).

LVQ ağları genel olarak sınıflandırma problemlerinin çözümünde kullanılmaktadır. Eğitim sırasında genel olarak sınıflara ayrılması en yakın komşu (nearest neighbour) kuralına göre gerçekleştirilmektedir. Ağın kohonen katmanında bulunan her nöron için bir referans (ağırlık) vektörü vardır. Girdi vektörü ile referans vektörleri arasında en kısa mesafe aranmakta ve girdi vektörünün en kısa mesafede bulunan vektör grubuna ait olduğu varsayılmaktadır. Ağın ağırlıkları değiştirmek yolu ile girdileri doğru sınıflara ayıracak referans vektörleri belirlenmektedir. Diğer ağlarda olduğu gibi LVQ ağında da ağın ağırlıkları öğrenme katsayısına (α_n) göre değiştirilmektedir. Kullanılan öğrenme katsayısının zaman içinde sıfır olacak şekilde monoton olarak azaltılması gerekmektedir.

Öğrenme işlemi aşağıda açıklanmıştır.

Girdi vektörü ile ağırlık vektörü arasındaki mesafe öklid bağıntısı ile hesaplanır. En kısa mesafeye sahip nöronun doğru sınıfta olup olmadığı test edilir. Doğru sınıfta ise aşağıda belirtildiği gibi ağırlık vektörü güncellenir. Bu güncelleme ile ağırlıklar girdi vektörüne biraz daha yaklaştırılır.

$$w_c(n+1) = w_c(n) + \alpha_n(x_i - w_c(n)), \quad 0 < \alpha_n < 1 \quad (2.13)$$

En kısa mesafeye sahip nöron, yanlış sınıfta olması durumunda ise aşağıda belirtildiği gibi ağırlık vektörü güncellenir. Bu güncelleme ile ağırlıklar girdi vektöründen uzaklaştırılır (142).

$$w_c(n+1) = w_c(n) - \alpha_n(x_i - w_c(n)) \quad (2.14)$$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tezin amacı, özellikle tanı, izleme ve tedavi harcamaları açısından oldukça maliyetli bir iskelet sistem hastalığı olan osteoporozun erken ve doğru tanınmasını kolaylaştıracak YSA destekli bir algoritma geliştirmektir.

Tez kapsamında, ÇKA (Çok katmanlı algılayıcı), SOM (Özdüzenlemeli özellik haritalama) ve LVQ (Vektör kuantalamayı öğrenme) ağları yöntemleri ile bayanlarda kemik yoğunluğunun sınıflandırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Tez kapsamında yer alan ağların eğitim uygulamaları, MATLAB program paketi ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Tez Kapsamında Kullanılan Veriler

Çalışmada kullanılan veriler, Dicle Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Kemik-densitometre laboratuvarında yapılan ölçümlerden temin edilmiştir. Verilerin bir bölümü laboratuara başvuran hasta/normal kişilerin anket bilgileridir. Anket ile temin edilen veriler; yaş, menapoz yaşı, toplam gebelik yaşı ve eğitim durumudur. Bu verilerin değer aralığı Tablo 3.1' de verilmiştir.

Tablo 3.1 Tez kapsamında kullanılan anket verileri ve değer aralıkları

Parametre	Değer Aralığı (min – max)
Yaş (yıl)	24 – 84
Menapoz Yaşı (yıl)	0* – 67
Toplam Gebelik Sayısı	0 – 18
Eğitim Durumu	0 – 5

* 0 değeri kişinin menapoza girmediğini simgelemektedir.

Tablo 3.1'de, menapoz yaşının minimum olarak 0 verilmesi, ilgili bayanın menapoza girmediği şekilde değerlendirilmiştir. Eğitim durumunun 0-5 aralığında olması aşağıda belirtildiği şekilde tanımlanmıştır.

0 : Okur-yazar değil 1 : Okur-yazar 2 : İlkokul mezunu
3 : Ortaokul mezunu 4 : Lise mezunu 5: Üniversite mezunu

Verilerin diğer bölümü ise laboratuarda yapılan ölçümlerden elde edilen verilerdir. Bu veriler; kilo, boy, vücut yağ oranı, bazal metabolik hız ve Femur alanına ilişkin KMY bilgileridir. Bu verilere ilişkin değer aralığı Tablo 3.2' de verilmiştir.

Tablo 3.2 Tez kapsamında kullanılan ölçüm verileri ve değer aralıkları

Parametre	Değer Aralığı (min – max)
Kilo (Kg)	39 – 151
Boy (m)	1.37 – 1.78
Vücut Yağ Oranı	15 - 853
Bazal Metabolik Hız (kcal)	1150.2 - 1569.4
KMY (g/cm ²)	0.2920 - 1.5350

Tablo 3.2’de belirtilen ölçümler için kullanılan cihazlar aşağıda belirtilmiştir.

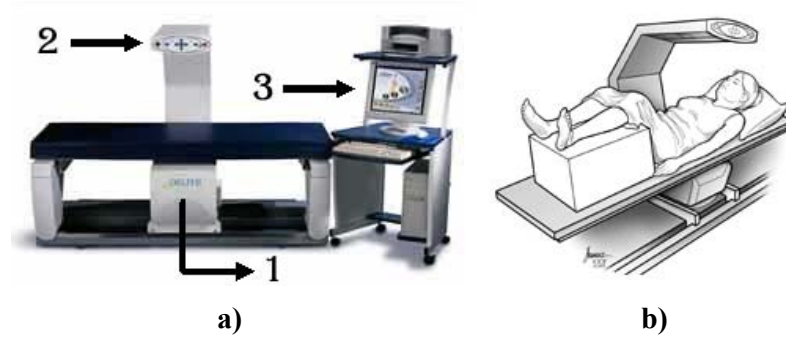
Kilo ve Boy Ölçümü

Boy ölçümü Frankfurt düzleminde yapılmıştır. Kilo ve boy ölçümünde kullanılan tartı aleti; Seca, Vagel 8. Halke, Hamburg, Seri no: 1786205037508, Model no: 786 202 999.

KMY ve Vücut Yağ Oranı Ölçümü

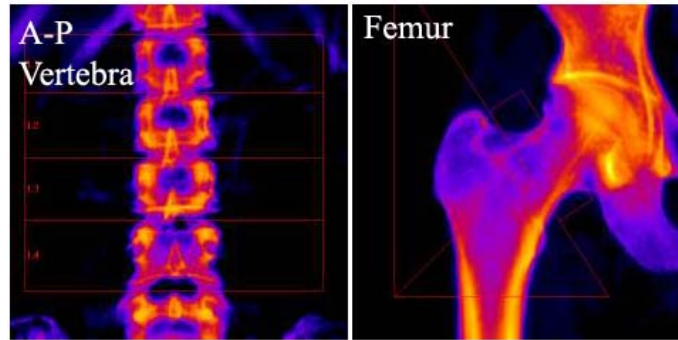
Kemik kitlesi çeşitli şekillerde ifade edilebilir. Bu ifadelerden bir tanesi belirli bir iskelet bölgesinden ölçülen kemik-mineral-içeriğidir (KMİ). Bir bölgedeki KMİ’ nin bu bölgenin alanına bölünmesiyle elde edilen değer kemik-mineral-yoğunluğu (KMY) olarak adlandırılır. Böylece KMY gerçek anlamda hacimsel bir birim olmayıp, alansal bir yoğunluğu göstermektedir. Bunun nedeni, ölçüm yapan cihazların ancak iki boyutlu değerler verebilmesidir. Kemik dansitometre cihazı ile ölçülebilen KMY’ nin birimi g/cm² olarak tanımlanır. Ölçümü yapılan bireyin kemik yoğunluğu, kendi cins ve etnik kökenine göre iki referans değer ile karşılaştırılarak (genç erişkin yaş gurubu ve kendi yaş gurubu) T ve Z skorları elde edilir. T-skoru; kemik kütlesinin genç-erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Z-skoru; kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

Ölçüm cihazlarında, KMY tayinine ilişkin birçok yöntem kullanılmakla birlikte diğerlerine göre kısa sürede (2-6 dk.) ve hastaya zarar vermeden kesin sonuç alınan en yeni yöntem DXA (Dual Energy X-Ray Densitometry) yöntemidir (154). Belirtilen yöntemde, radyoizotop madde yerine X-ışını kullanılır. Bu çalışmada DXA yöntemi kullanılarak hastalar analiz edilmiştir. Çalışmada kullanılan ve ölçümün alındığı DXA cihazının bir görüntüsü şekil 3.1’ de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. DXA cihazı a) 1.X-ışın tüpü 2.İşın algılayıcıları 3.Görüntü bilgisinin depolanması b) Hastanın bir ölçüm esnasındaki konumu

DXA cihazının çalışma ilkesi; Işın önce absorpsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonrada hastadan geçer ve hastadan elde edilen değer absorpsiyon materyalinden alınan değere göre oranlanır. Enerji spekturumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik iç referans sistemiyle çözümlenir. Çalışmada DXA cihazı olarak Hologic Discovery A (S/N 81053) QDR 4500 serisi kullanılmıştır. A-P Vertebra ve Femur bölgelerine ilişkin örnek ölçümler şekil 3.2' de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. DXA cihazı ile yapılan örnek ölçümler

Bazal Metabolik Hız

Bazal metabolik hız ölçümü doğrudan biyoelektrik empedans analizi ile ilişkilidir. Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir (155). Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken, iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu fenomen biyoelektrik empedans analiz kullanımının temelinde

yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel empedanstaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir.

Empedans genellikle 50kHz'te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir. Reaktans ve direnç birlikte empedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır.

Bazal metabolik hızın ölçümünde, BIOPAC MP150 sistemi kullanılmıştır. Sistem, PC ve ölçülen verileri yükselttilerek PC'ye ileten EBI100C ek aparatından oluşmaktadır. PC' de yer alan yazılımlar ile verilerin analizi yapılır.

Ölçümler oda sıcaklığında yapılmıştır. Gündüz elbiseli, ayakkabılarını ve çoraplarını çıkartmış, yaklaşık 2 saat öncesinden gıda almamış, boş mesane ile sırt üstü yatan kişinin sağ kol ve sağ ayağına bağlanan uygun temas elektrotları ile ölçüm yapılmıştır.

3.2. YSA ile Verilerin Değerlendirilmesi

Farklı disiplinlerdeki problemlerin çözümlenmesinde kullanılabilen YSA için farklı ağ mimarileri ve farklı eğitim algoritmaları geliştirilmiştir. Tez kapsamında, ÇKA (Çok katmanlı algılayıcı), SOM (Özdüzenlemeli özellik haritalama) ve LVQ (Vektör kuantalamayı öğrenme) ağları ile bayanlarda kemik yoğunluğunun sınıflandırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır.

En yüksek doğruluk derecesine sahip YSA yapısını saptamak açısından kullanılacak giriş parametrelerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Literatürlerde saptamaya yönelik kullanılan parametreler ve korelasyonu olduğunu düşündüğümüz parametreler dikkate alınarak YSA'nın giriş eğitim kümeleri oluşturulmuştur.

Bu bölümde, bayanlarda kemik yoğunluğunun saptanmasına yönelik yapılan çalışmalar detaylı olarak açıklanmıştır. Yapılan çalışmalar iki grupta incelenebilir. Birinci grupta, bayanlarda kemik yoğunluğu ile korelasyonu olduğu düşünülen parametrelerden eğitim kümesi oluşturulmuştur. Bu parametreler; *Kilo, boy yaş ve menapoz yaşı* bilgileridir. İkinci grupta ise eğitim kümesi *Kilo, boy, yaş, menapoz yaşı, toplam gebelik sayısı, eğitim durumu, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız* bilgilerinden oluşmaktadır. Her iki grubun verileri birbirinden farklı olup, gruplar için sırasıyla yapılan çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

Birinci grup çalışmalar,

- *Kilo, boy, menapoz yaşı ve yaş* bilgi tabanlı eğitim kümesinin ÇKA ağında eğitilmesi ile kemik yoğunluğunun sınıflandırılması. Hedeflenen küme olarak DEXA ile yapılan kemik mineral yoğunluk ölçümleri dikkate alınmıştır.
- *Kilo, boy, menapoz yaşı ve yaş* bilgi tabanlı eğitim kümesinin LVQ ağında eğitilmesi ile kemik yoğunluğunun sınıflandırılması. Kemik mineral yoğunluk ölçümleri, hedeflenen küme olarak alınmıştır.
- *Kilo, boy, menapoz yaşı ve yaş* bilgi tabanlı eğitim kümesinin SOM ağında eğitilmesi ile kemik yoğunluğunun sınıflandırılması. Ağ yapısı ve eğitimi açısından hedeflenen küme gereksinimi yoktur.

İkinci grup çalışmalar,

- *Kilo, boy, yaş, toplam gebelik sayısı, eğitim durumu, menapoz yaşı, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız* bilgi tabanlı eğitim kümesinin ÇKA ağında eğitilmesi ile kemik yoğunluğunun sınıflandırılması. Kemik mineral yoğunluk ölçümleri, hedeflenen küme olarak alınmıştır.
- *Kilo, boy, yaş, toplam gebelik sayısı, eğitim durumu, menapoz yaşı, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız* bilgi tabanlı eğitim kümesinin LVQ ağında eğitilmesi ile kemik yoğunluğunun sınıflandırılması. Kemik mineral yoğunluk ölçümleri, hedeflenen küme olarak alınmıştır.
- *Kilo, boy, yaş, toplam gebelik sayısı, eğitim durumu, menapoz yaşı, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız* bilgi tabanlı eğitim kümesinin SOM ağında eğitilmesi ile kemik yoğunluğunun sınıflandırılması. Ağ yapısı ve eğitimi açısından hedeflenen küme gereksinimi yoktur.

i) Birinci Grup Çalışmalar (Veriler : Kilo, Boy, Yaş ve Menapoz Yaşı)

Bayanlarda kemik yoğunluğunun saptanması için bu çalışmada kullanılan parametreler; kilo (K), boy (B), yaş (Y) ve menapoz yaşıdır (MY). Bu parametrelerin kemik yoğunluğu ile korelasyonu olduğu düşünülmektedir. Ağın eğitimi için kullanılan parametrelerin oluşturduğu veri kümesinin değer aralıkları Tablo 3.3' de gösterilmiştir.

Tablo 3.3 Ağın giriş parametreleri ve değer aralıkları

Parametre	Değer Aralığı (min – max)
Kilo (Kg)	34 – 161
Boy (m)	1.37 – 1.80
Yaş (yıl)	20 – 96
Menapoz Yaşı (yıl)	0* – 67

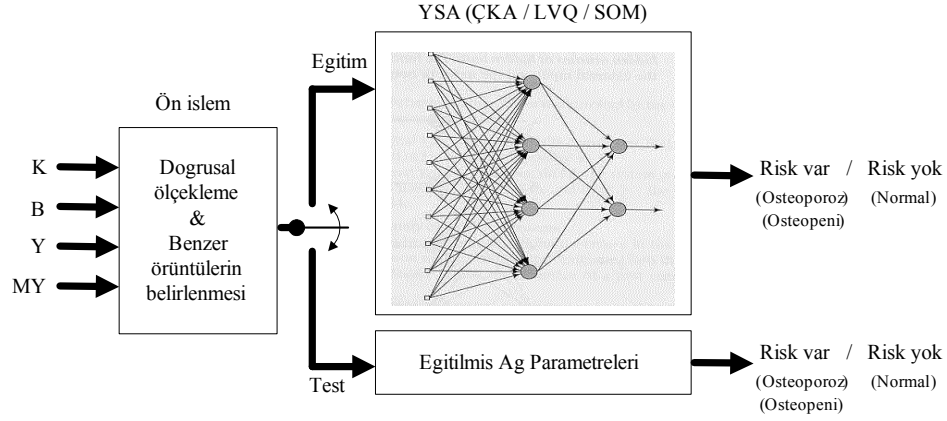
* 0 değerini kişinin menopoz girmediğini simgelemektedir.

Toplam 765 bayandan alınan bilgiler (K, B, Y ve MY) ağın giriş kümesini, DXA cihazı ile ölçülen KMY verileri ise ağın hedeflenen çıkış kümesini oluşturmaktadır. Ölçülen KMY verileri ve değer aralığı Tablo 3.4’ de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü üzere, 0.940 değerini eşik seviyesi olarak dikkate alınmıştır. Eşik seviyesinin 0.940 alınmış olmasının sebebi; DXA cihazının bu değerini eşik seviyesi olarak kabul etmiş olmasından kaynaklanır. Eşik seviyesinin üzerinde olanlar normal (risk yok), altında olanlar ise hasta (risk var) olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3.4 Kemik mineral yoğunluğunun değer aralığı

Kemik mineral yoğunluğu (g/cm ²) değer aralığı	Tanı
KMY > 0.940	Normal (Risk yok)
0. 939 > KMY > 0. 770	Osteopeni (Risk var)
0.769 > KMY	Osteoporoz (Risk var)

Kemik yoğunluğunun sınıflandırılması için gerçeklenen öğrenme düzeneği şekil 3.3’de gösterilmiştir. şekilde görüldüğü üzere, ağ çıkışında iki farklı sınıf bulunmaktadır. Elde edilen sonuca göre bireyin risk durumu saptanmış olur. Düzenek kendi içerisinde 2 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm öğrenme aşamasını içerir. İkinci aşama ise eğitilen ağırlıklar ile örüntülerin test aşamasıdır.



Şekil 3.3 Birinci grup için gerçekleştirilen öğrenme düzeneği

Her iki aşama öncesinde ön-işlem gerçekleştirilir. Ön-işlem akışında yer alan doğrusal ölçekleme ile veriler [0 1] aralığında normalize edilir. YSA girişine uygulanacak örüntülerin değer aralığı, ağda kullanılan aktivasyon fonksiyonlarına ilişkin değer aralığı birbirini desteklemelidir. Bu desteğin sağlanması için normalize işlemi gerçekleştirilmiştir. Normalize yöntemi aşağıda gösterildiği şekilde hesaplanır.

Normalize işlemi için :

$$\tilde{x} = \tilde{x}_{\min} + \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}} (\tilde{x}_{\max} - \tilde{x}_{\min}) \quad (3.1)$$

Eski veriye dönüş için (De-normalize işlemi) :

$$x = x_{\min} + \frac{\tilde{x} - \tilde{x}_{\min}}{\tilde{x}_{\max} - \tilde{x}_{\min}} (x_{\max} - x_{\min}) \quad (3.2)$$

Bağıntılarda yer alan x ve y asıl veriyi, \tilde{x} ve \tilde{y} ölçeklenmiş veriyi, x_{\max} / y_{\max} ve x_{\min} / y_{\min} asıl veriden elde edilen değerlerini, $\tilde{x}_{\max} / \tilde{y}_{\max}$ ve $\tilde{x}_{\min} / \tilde{y}_{\min}$ ise çalışmayı yapan kişi tarafından belirlenen değerleri ifade eder.

Ön-işlemede aynı zamanda normal (risk yok) ve hasta (riski var) örüntüler karşılaştırılır ve birbirlerine benzerlik oranı 0.01 den az olan örüntüler kümeden çıkarılır. Böylelikle birbirine benzer olup, farklı kümelerde yer alan örüntüler değerlendirilmeye katılmaz. Bu işlemin ardından, uygulama için 229 (risk yok : 48, risk var : 181) örüntünün belirgin bir farklılığa sahip olduğu görülmüştür. 229 örüntünün 172 tanesi (risk yok : 35, risk var : 137) ağın eğitim

sürecinde, geriye kalan 57 (risk yok : 13, risk var : 44) örüntü ise ağın test sürecinde kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan farklı mimarilerdeki ağların performans analizi, *eğitim performansı* ve *test performansı* olmak üzere iki ayrı şekilde yapılmıştır. Osteoporoz/Osteopeni hastalığının teşhisi için üç farklı YSA mimarisi kullanılmıştır. Her mimarinin parametreleri deneysel olarak belirlenmiştir.

ii) İkinci Grup Çalışmalar (Veriler : Kilo, Boy, Yaş, Toplam Gebelik Sayısı, Menapoz Yaşı, Eğitim Durumu, Vücut Yağ Oranı ve Bazal Metabolik Hız)

Bu grupta yapılan çalışma verileri birinci grup verilerinden farklı olup, konuya ilişkili detaylar aşağıda belirtilmiştir.

Bayanlarda kemik yoğunluğuna ilişkin risk durumunun saptanması için bu çalışmada kullanılan parametreler; kilo (K), boy (B), yaş (Y), menopoz yaşı (MY), toplam gebelik sayısı (TGS), eğitim durumu (ED), vücut yağ oranı (VYO) ve bazal metabolik hız (BMH)'dir. Ağın eğitimi için kullanılan parametrelerin oluşturduğu veri kümesinin değer aralıkları Tablo 3.5' de gösterilmiştir.

Tablo 3.5 Ağın giriş parametreleri ve değer aralıkları

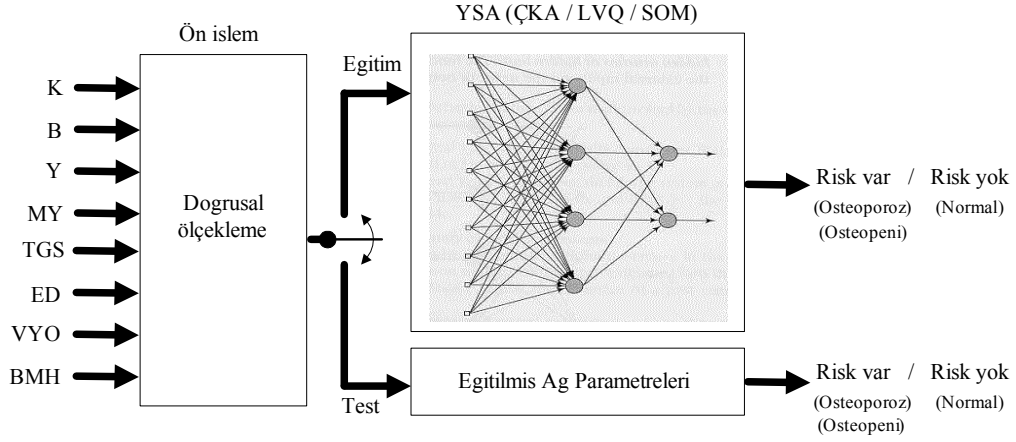
Parametre	Değer Aralığı (min – max)
Yaş (yıl)	24 – 84
Menapoz Yaşı (yıl)	0* – 67
Toplam Gebelik Sayısı	0 – 18
Eğitim Durumu	0 – 5
Kilo (Kg)	39 – 151
Boy (m)	1.37 – 1.78
Vücut Yağ Oranı	15 - 853
Bazal Metabolik Hız(kcal)	1150.2 - 1569.4
KMY (g/cm ²)	0.2920 - 1.5350

* 0 değer kişinin menapoza girmediğini simgelemektedir.

Toplam 442 bayandan alınan bilgiler (K, B, Y, MY, TGS, ED, VYO ve BMH) ağın giriş kümesini, DXA cihazı ile ölçülen KMY verileri ise ağın hedeflenen çıkış kümesini oluşturmaktadır. Ölçülen KMY verileri ve değer aralığı Tablo 3.4' de gösterilmiştir. Bir önceki grup çalışmasında olduğu gibi, 0.940 değer eşik seviyesi olarak dikkate alınmıştır.

Eşik seviyesinin üzerinde olanlar normal (risk yok), altında olanlar ise hasta (risk var) olarak değerlendirilmiştir.

Kemik yoğunluğunun sınıflandırılması için gerçekleştirilen öğrenme düzeneği şekil 3.4’de gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere, ağ çıkışında iki farklı sınıf bulunmaktadır. Elde edilen sonuca göre bireyin risk durumu saptanmış olur.



Şekil 3.4 İkinci grup için gerçekleştirilen öğrenme düzeneği

Her iki aşama öncesinde ön-işlem gerçekleştirilir. Ön-işlem akışında yer alan doğrusal ölçekleme ile veriler [0 1] aralığında normalize edilir. YSA girişine uygulanacak örüntülerin değer aralığı, ağda kullanılan aktivasyon fonksiyonlarına ilişkin değer aralığı birbirini desteklemelidir. Bu desteğin sağlanması için normalize işlemi gerçekleştirilmiştir. Normalize işlemi için (3.1) ve (3.2) bağıntıları kullanılmıştır.

Toplam 442 (risk yok : 304, risk var : 138) örüntünün 332 tanesi (risk yok : 233, risk var : 99) ağın eğitim sürecinde, geriye kalan 110 (risk yok : 71, risk var : 39) örüntü ise ağın test sürecinde kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan farklı mimarilerdeki ağların performans analizi, *eğitim performansı* ve *test performansı* olmak üzere iki ayrı şekilde yapılmıştır. Osteoporoz/Osteopeni hastalığının teşhisi için üç farklı YSA mimarisi kullanılmıştır. Her mimarinin parametreleri deneysel olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Birinci Grup Çalışmalar (Veriler : Kilo, Boy, Yaş ve Menapoz Yaşı)

a) ÇKA Ağı ile Kemik Yoğunluğunun Sınıflandırılması (Birinci Grup)

K, B, Y ve MY olmak üzere 4 ayrı parametre bilgisi ağın girişine uygulanacağından, ağın giriş-nöron sayısı 4 olmaktadır. Ağın çıkışında kemik yoğunluğunu saptamaya yönelik bir nitelik bilgisi elde edilir. Bu bilgiye göre kişinin risk durumu (Risk var/yok) saptanır. Ağın çıkış katmanındaki her nöron bir sınıfı simgelemektedir. Tablo 4.1’ de bu bilgilerin nasıl sınıflandırıldığı gösterilmiştir.

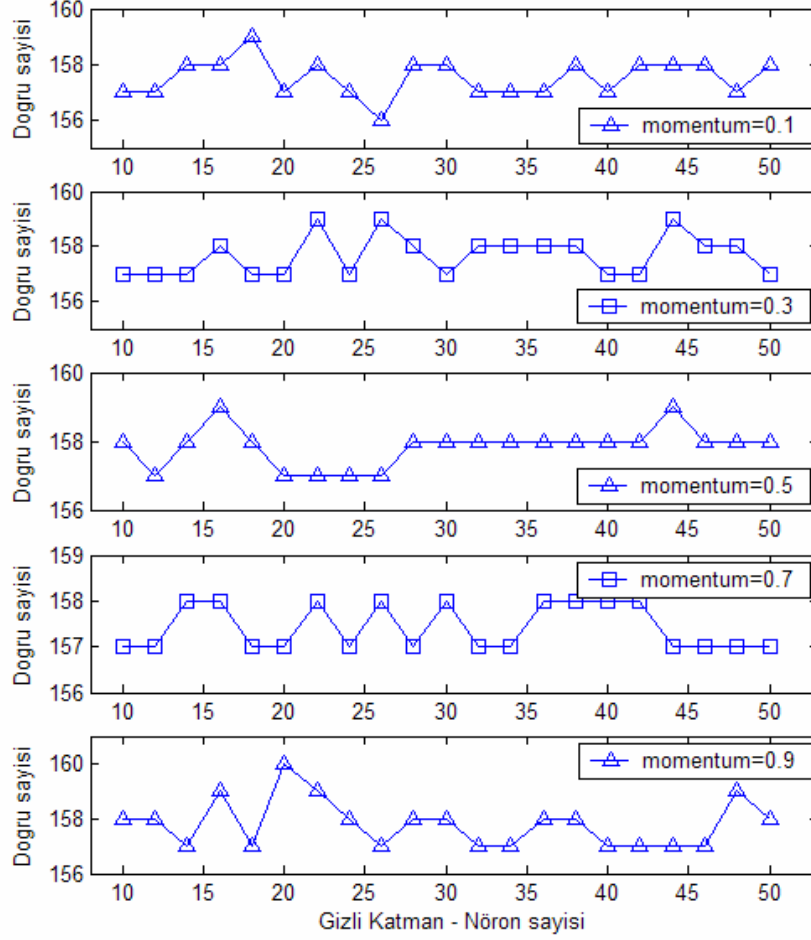
Tablo 4.1 Nitelik Sınıflandırması

1. Sınıf	Ağ Çıkışı	Durum
1. Nöronun Çıkışı	0	Risk yok (Normal)
2. Nöronun Çıkışı	1	
2. Sınıf		
1. Nöronun Çıkışı	1	Risk var (Osteopeni / Osteoporoz)
2. Nöronun Çıkışı	0	

Tabloda görülen nitelik sınıflandırmasından dolayı çıkış katmanındaki nöron sayısı 2 olmaktadır. Tek gizli katman ile lineer olmayan değişimlerin modellenemediği birçok uygulamalarda görülmüştür. Bu sebepten, tez kapsamında ağın yapısı için tek gizli katman kullanılmıştır. Gizli katmandaki nöron sayısı ise deneysel olarak belirlenmiştir. Deneysel çalışmada, en yüksek doğruluk oranına sahip yapıya ilişkin gizli katman nöron sayısının 20 olduğu ve buna göre en iyi performansa sahip yapının (4-20-2) olduğu gözlenmiştir. Bu konuya ilişkin detaylar aşağıda açıklanmıştır.

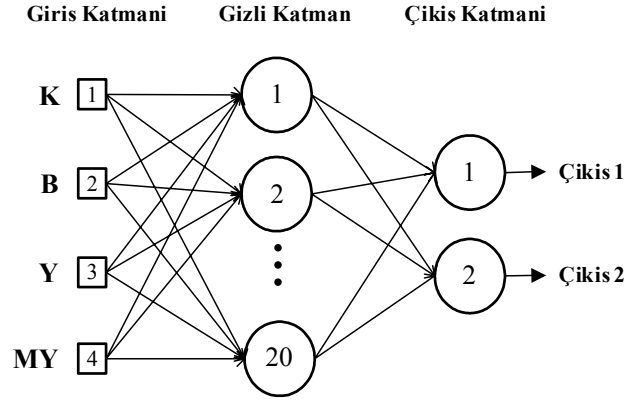
Ağın parametrelerinden momentum ve gizli katmandaki nöron sayısı, deneysel olarak belirlenmiştir. Momentum için 0.1, 0.3, 0.5, 0.7 ve 0.9 değerleri atanmıştır. Her momentum değeri için gizli katmandaki nöron sayısı 10, 12,...,48, 50 olacak şekilde ağın eğitimi sağlanmıştır. Her kombinezon için ağın çıkışında saptanan doğru örüntü sayısı gözlenmiştir. Şekil 4.1’ de momentum ve gizli katmandaki nöron sayısının değişimine göre ağın çıkışında

saptanan doğru örüntü sayıları gösterilmiştir. Yapıların doğru örüntü belirleme sayılarının 157-160 arasında olduğu görülmektedir. Şekilden görüldüğü üzere, en fazla 160 doğru örüntü saptayan ağın parametreleri; momentum için 0.9 ve gizli katman nöron sayısı için 20' dir.



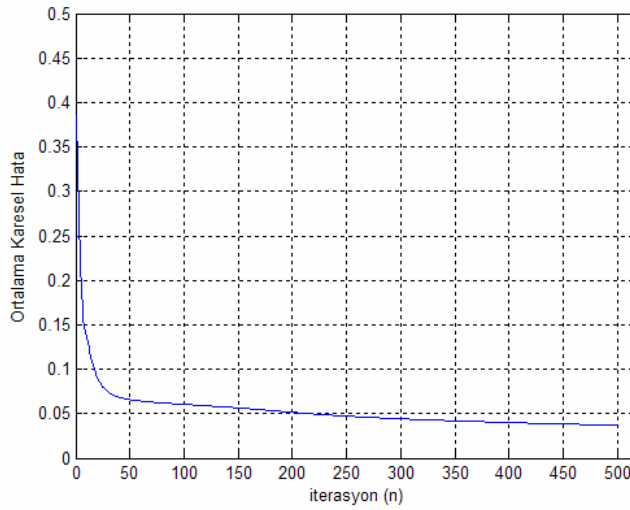
Şekil 4.1 ÇKA ağı eğitimi sürecinde, momentum ve gizli katman nöron sayısındaki değişime göre ağ çıkışında saptanan doğru örüntü sayıları

En fazla doğruyu saptayan (4-20-2) mimarisi şekil 4.2' de gösterilmiş olup, eğitimine ilişkin analiz detayları aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 4.2 Uygulamada kullanılan ÇKA yapısı (Birinci Grup)

Ağın eğitimi sırasında çıkış ile istenilen sonuç arasındaki farkın azaltılması için ağırlıklar eğitim algoritmasına bağlı olarak değişir. Ortalama karesel hata eğrisi, eğitim adımları boyunca ağın çıkışı ile istenilen sonuç arasındaki farkın karesini gösterir. Bu değişim, ağın eğitim performansı anlamına gelmektedir. (4-20-2) ÇKA mimarisinin eğitim performans değişimi şekil 4.3 de verilmiştir. Şekilde, adım sayısının artması ile hatanın azaldığı görülmektedir ki bu azalma istenilen bir değişimdir.



Şekil 4.3 4-20-2 ÇKA mimarisinin eğitim performans değişimi (Birinci Grup)

Öğrenme sürecinde değişimlere ilişkin detay bilgilerin öğrenilmesi, küçük değerlikli öğrenme katsayılarıyla mümkündür. Bunu sağlamak amacıyla, öğrenmenin her adımının sonunda öğrenme katsayıları 0.001 oranında azaltılmıştır. Eğitim aşamasının başlangıcında kullanılan

öğrenme katsayıları; gizli katman için 0.9 (eğitim sonundaki değeri 0.878), çıkış katmanı için 0.7 (eğitim sonundaki değeri 0.683) alınmıştır. Yapılan eğitim işlemlerinde, adım sayısının belirli bir değerden sonra ağ performansında bir artma olmadığı gözlenmiştir. Ağın ezberleme sürecine girmeden eğitimin sonlandırılması amacıyla 500 adımda eğitim süreci sınırlandırılmıştır. Eğitim işleminin son adımında ortalama karesel hatanın 0.192588 olduğu görülmüştür. Tüm katmanlarda aktivasyon fonksiyonu olarak sigmoid kullanılmıştır. Eğitim sürecinde toplam 172 örüntünün 160 tanesi doğru saptanarak, %93 başarı sağlanmıştır. Doğru saptanan örüntülerin 133 tanesi hasta (risk var), 27 tanesi ise normal (risk yok) örüntülerdir.

Eğitim sonrasında, test kümesini oluşturan 57 örüntü, eğitilmiş ağ parametreleri ile testten geçirilmiştir. Test sonucunda toplam 57 örüntünün 49 tanesi doğru olarak saptanmıştır. Bu da yaklaşık olarak %85.97 oranında bir doğruluk payı ile kemik yoğunluğunu saptandığı sonucunu doğurur. Doğru saptanan örüntülerin 41 tanesi hasta (risk var), 8 tanesi ise normal (risk yok) örüntülerdir.

ÇKA ağının sınıflama performansı aşağıda verilen istatistiksel parametreler kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Belirlilik} = \frac{\text{Dogru sınıflandırılmış sağlıklı (normal) kişi sayısı}}{\text{Toplam (normal) sağlıklı kişi sayısı}}$$

$$\text{Duyarlilik} = \frac{\text{Dogru sınıflandırılmış hasta (riskli) sayısı}}{\text{Toplam hasta (riskli) sayısı}}$$

$$\text{Toplam Doğruluk} = \frac{\text{Dogru sınıflandırılmış kişi sayısı}}{\text{Toplam kişi sayısı}}$$

Yapılan çalışma sonucu elde edilen istatistiksel parametre sonuçları Tablo 4.2' de verilmiştir.

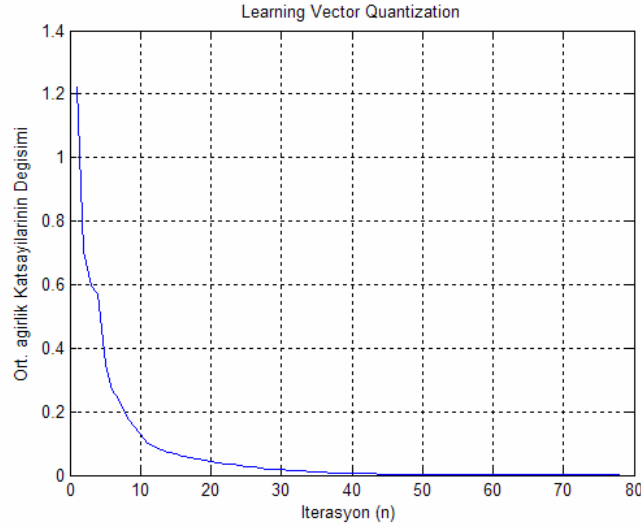
Tablo 4.2 ÇKA için istatistiksel parametreler (Birinci Grup)

Küme	İstatistiksel Parametreler		
	Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
Eğitim Kümesi	77.14	97.08	93.02
Test Kümesi	61.54	93.18	85.96

b) LVQ Ağı ile Kemik Yoğunluğunun Sınıflandırılması (Birinci Grup)

K, B, Y ve MY olmak üzere 4 ayrı parametre bilgisi ağın girişine uygulanacağından, ağın giriş-nöron sayısı 4 olmaktadır. Ağın çıkışında kemik yoğunluğunu saptamaya yönelik bir nitelik bilgisi elde edilir. Tablo 4.1’de görülen nitelik sınıflandırmasından dolayı çıkış katmanındaki nöron sayısı 2 olmaktadır. Ara katmanda yer alan nöron sayısı, eğitim aşamasında kullanılan örüntü sayısı kadar alınmıştır. Başlangıç giriş ağırlık vektörü (-1,1) değer aralığından rasgele oluşturulur. Başlangıç çıkış ağırlık vektörü ise hedeflenen küme olarak alınır. Ağın çıkışı, hedeflenen çıkışa eşit ise aynı sınıfta olmaları demektir. Bu durumda, giriş ağırlık vektörü o anki giriş örüntüsüne doğru yönlendirilir. Ağın çıkışı, hedeflenen çıkışa eşit olmaması durumunda ise ağırlık vektörü giriş örüntüsünden uzaklaştırılır.

Eğitim sürecinde, her iterasyonda gerçekleşen ağırlık değişimlerinin ortalaması alınmıştır. Bu ortalamanın belirli bir eşik seviyesinin altına düşmesi, eğitim işleminin durdurma ölçütü olarak alınabilir. Bu çalışmada, ağın eğitimi için eşik seviyesi olarak 0.03 alınmıştır. Ağın eğitimi ile elde edilen eğitim performans değişimi şekil 4.4’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.4 LVQ ağının eğitim performans değişimi (Birinci Grup)

Öğrenme katsayısı olarak 0.7 alınmıştır. Eğitim sürecinde, her iterasyondan sonra öğrenme katsayısı lineer olarak azaltılmıştır. Azaltılma oranı olarak 0.1 alınmıştır. Bu azaltma, ağın eğitim performans değişimini istenilen düzeyde olmasını sağlar.

Eğitim s¼recinde toplam 172 r¼nt¼n¼n 137 tanesi doğru saptanarak, %79.65 başarı sağlanmıştır. Doğru saptanan r¼nt¼lerin 120 tanesi hasta (risk var), 17 tanesi ise normal (risk yok) r¼nt¼lerdir.

Eğitim sonrasında, test k¼mesini oluşturan 57 r¼nt¼, eğitilmiş ağ parametreleri ile testten ge¼irilmiřtir. Test sonucunda toplam 57 r¼nt¼n¼n 41 tanesi doğru olarak saptanmıştır. Bu da yaklaşık olarak %71.93 oranında bir doğruluk payı ile kemik yoğunluğunu saptandığı sonucunu doğurur. Doğru saptanan r¼nt¼lerin 36 tanesi hasta (risk var), 5 tanesi ise normal (risk yok) r¼nt¼lerdir. Bu sonu¼lara g¼re elde edilen istatistiksel parametre değerleri Tablo 4.3' de verilmiştir.

Tablo 4.3 LVQ i¼in istatistiksel parametreler (Birinci Grup)

K¼me	İstatistiksel Parametreler		
	Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
Eğitim K¼mesi	48.57	87.59	79.65
Test K¼mesi	38.46	81.81	71.93

c) SOM Ağı ile Kemik Yoğunluğunun Sınıflandırılması (Birinci Grup)

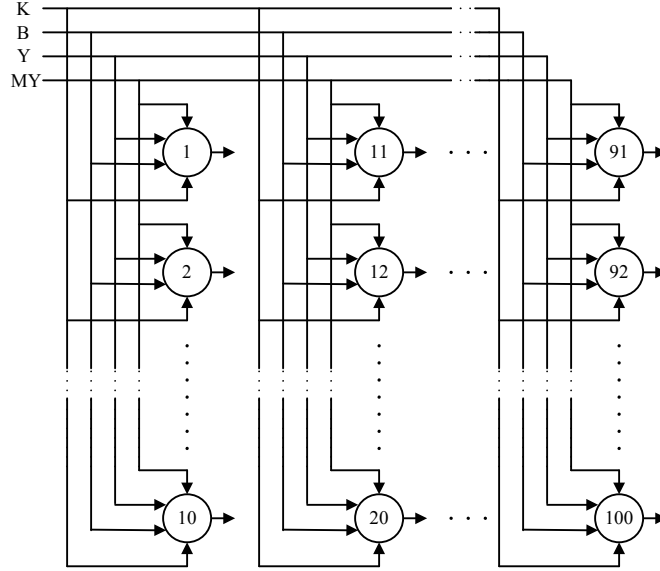
SOM ağları, genel olarak sınıflandırma yapmak i¼in kullanılır. Bu ağın temel özelliği, ağın üretmesi gereken çıktıların ağa s¼ylenme zorunluluğunun olmamasıdır. SOM ağı, giriş ve çıkış katmanından oluşur. Ağın giriş parametreleri K, B, Y ve MY'dir. Ağın ıkışı iki boyutlu bir d¼zlemi g¼stermektedir. Eğitim sonrasında, hasta (risk var) ve normal (risk yok) olmak üzere iki sınıfın bu d¼zlemde oluşturulması hedeflenmiştir.

Yapı olarak en y¼ksek doğruluk oranına sahip mimariyi saptayabilmek i¼in farklı mimariler üzerinde çalışılmıştır. Deneysel olarak üzerinde çalışılan mimariler; (5x5), (10x10) ve (15x15)' dir. Her ¼ yapının bařlangı¼ ağrılık katsayıları, [-0.1,0.1] aralığında rasgele se¼ilmiřtir. Komşuluk bağıntısı olarak Gaussian fonksiyonu alınmıştır. Ağın diğer bařlangı¼ parametre değerleri $\sigma=3$, $\tau_1=2095.9$, $\tau_2=1000$ ve öğrenme katsayısı $\eta=0.9$ alınmıştır. Her ¼ yapının eğitimi ve testi sonunda elde edilen doğruluk oranları Tablo 4.4' de g¼sterilmiřtir.

Tablo 4.4 SOM ağırları için toplam doğruluk oranları

Mimari	Küme	Toplam Doğruluk (%)
(5x5)	Eğitim Kümesi	25.13
	Test Kümesi	33.45
(10x10)	Eğitim Kümesi	48.84
	Test Kümesi	49.12
(15x15)	Eğitim Kümesi	36.40
	Test Kümesi	49.10

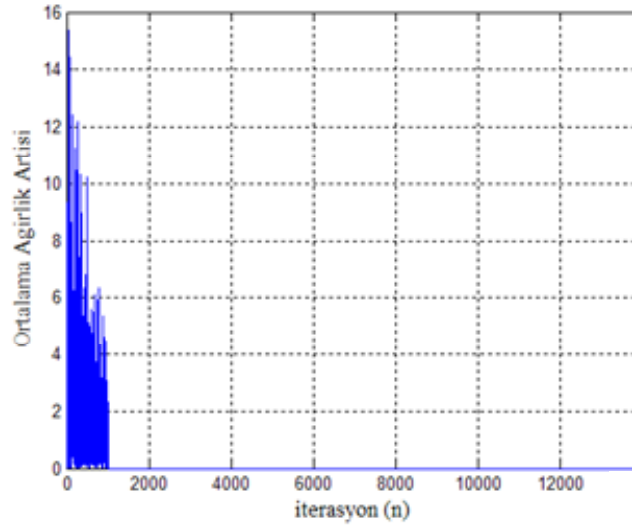
Tablo 4.4' de görüldüğü üzere en yüksek doğru sınıflandırmayı gerçekleyen yapı (10x10) mimarisidir. (10x10) mimarisi şekil 4.5' de gösterilmiş olup, eğitimine ilişkin analiz detayları aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 4.5 En yüksek başarı oranına sahip SOM mimarisi (Birinci Grup)

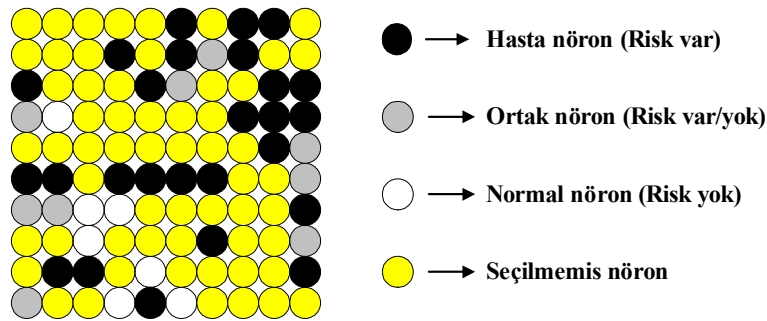
İterasyonun sayısının, ağda bulunan nöron sayısının 500 katı olması, eğitimin durdurma ölçütü olarak kullanılmıştır. Bu durumda, (10x10) mimarisine ilişkin eğitim süreci toplam $100 \times 500 = 50000$ iterasyonda sonlandırılmıştır. Eğitimin ilk aşaması (ordering phase) 1000 iterasyondan, ikinci aşaması (Convergence phase) ise eğitimin kalan 49000 iterasyondan oluşmuştur. Eğitim performansı için her iterasyonda gerçekleşen ağırlık değişimlerinin ortalaması alınmıştır. Ağın eğitimi ile elde edilen eğitim performans değişimi şekil 4.6' de gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere, eğitimin ilk aşamasında (ilk 1000 iterasyon) ağırlık

katsayıları yüksek ortalamalarla güncellenmiştir. Bu güncelleme, kaba bir sınıflandırmadır. İkinci aşamada (1001-50000), ağırlık katsayıları çok küçük ortalamalarla güncellendiği şekilden görülmektedir. Bu güncelleme ise daha hassas bir sınıflamanın olmasını sağlar.



Şekil 4.6 SOM (10x10) ağıнын eğitim performans değişimi (Birinci Grup)

Eğitim sürecinde toplam 172 örüntünün iki boyutlu ağ düzleminde farklı nöronlar tarafından temsil edildiği gözlenmiştir. Örüntülerin (10x10) mimarisinde nasıl bir dağılıma sahip olduğu şekil 4.7’de gösterilmiştir. Şekilde, hasta örüntüleri siyah renkli nöronların temsil ettiği, normal örüntüleri beyaz renkli nöronların temsil ettiği görülmektedir. Ayrıca, SOM ağıнын sınıflandıramadığı örüntüleri ortak nöronlarda buluşturduğu görülmektedir. Bu ortak örüntüler gri renkli nöronlar tarafından temsil edildiği şekil 4.7’ de görülmektedir. (10x10) mimaride, hiçbir niteliği simgelemeyen nöronlar ise sarı renkte gösterilmiştir.



Şekil 4.7 (10x10) SOM ağıнын oluşturulan nöronların eğitim sonrası temsil ettiği sınıflar

Eğitim sonunda n6ronların kaç 6r6nt6y6 temsil ettiği Şekil 4.8' da g6sterilmiŐtir. Şekilde her n6ron için belirtilen sayılar

$$\frac{\text{Normal (Risk yok) 6r6nt6 sayısı}}{\text{Hasta (Risk var) 6r6nt6 sayısı}}$$

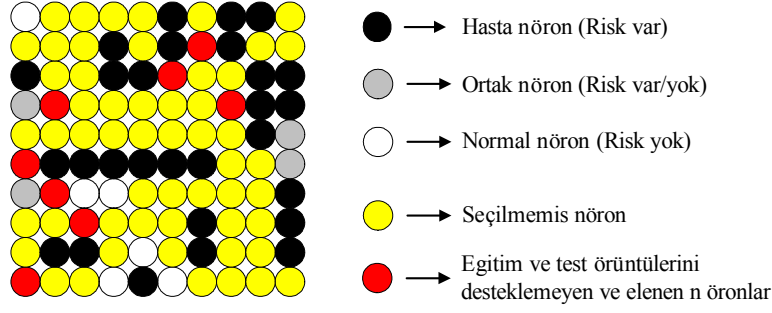
formatına g6re yazılmıŐtır.

0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/2	0/0
0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/2	1/1	0/1	0/0	0/0
0/1	0/0	0/0	0/0	0/4	1/6	0/0	0/0	0/1	0/1
2/7	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/8
0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	4/9
0/3	0/2	0/0	0/3	0/2	0/3	0/1	0/0	0/0	3/28
8/9	3/1	3/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/20
0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	1/1
0/0	0/1	0/4	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/6
2/2	0/0	0/0	1/0	0/1	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Şekil 4.8 N6ronların eğitim sonrası temsil ettiği 6r6nt6 sayıları

Eğitim s6recinin sonrasında, test için ayrılan 6r6nt6ler eğitilmiş ağırlıklar ile test edilmiştir. Test 6r6nt6lerinin mimarideki n6ronlar tarafından nasıl temsil edildiği Şekil 4.9a'da g6sterilmiŐtir. Ayrıca, n6ronların kaç test 6r6nt6s6n6 temsil ettiği Şekil 4.9b' de g6sterilmiŐtir. Burada dikkate alınması gereken nokta: eğitim aşamasında oluşan sınıfların, test aşaması ile oluşan sınıflar ile paralellik g6stermesi gerektiğidir.

Şekil 4.9a ve 4.9b' de g6r6ld6đ6 üzere, eğitim aşamasında oluşan sınıflar, test aşamasında oluşan sınıflar ile paralellik g6stermemektedir. Paralellik g6stermeyen n6ronların temsil ettiği 6r6nt6ler yanlış saptanmış 6r6nt6 olarak dikkate alınmıştır. Şekil 4.9a' da kırmızı renkte g6sterilen n6ronlar paralellik g6stermeyen n6ronlardır.



a)

1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0
0/0	0/0	0/0	0/1	0/4	0/3	0/0	0/0	0/0	0/0
1/3	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1
0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
1/0	0/3	0/1	0/1	0/1	0/2	0/0	0/0	0/0	1/5
3/2	1/0	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2
0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2
0/0	0/2	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
1/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

b)

Şekil 4.9 a) (10x10) SOM ağını oluşturan nöronların test sonrası temsil ettiği sınıflar **b)** Nöronların test sonrası temsil ettiği örüntü sayıları

Bu bilgiler çerçevesinde,

- Hasta örüntüleri temsil eden nöronların toplamda kaç adet hasta örüntüyü temsil ettiği bilgisi doğru sınıflandırılmış örüntü olarak dikkate alınması
- Normal örüntüleri temsil eden nöronların toplamda kaç adet normal örüntüyü temsil ettiği bilgisi doğru sınıflandırılmış örüntü olarak dikkate alınması
- SOM ağının sınıflandıramadığı örüntüler ve ortak nöronlar tarafından temsil edildiği örüntülerin doğru sınıflandırılmamış örüntüler olarak dikkate alınması

durumunda elde edilecek istatistiksel parametre değerleri Tablo 4.5' de verilmiştir.

Tablo 4.5 (10x10) SOM ağı için istatistiksel parametreler (Birinci Grup)

Mimari	Küme	İstatistiksel Parametreler		
		Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
(10x10)	Eğitim Kümesi	31.43	53.28	48.84
	Test Kümesi	23.08	56.82	49.12

d) Birinci Grup Çalışmalarına Yönelik Analiz Sonuçlarının Yorumlanması

Birinci bölümde üç farklı ağ mimarisi kullanılarak, bayanlarda kemik yoğunluğunun saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Her üç mimarinin istatistiksel parametre değerleri toplu olarak Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Ağların istatistiksel parametre değerleri (Birinci Grup)

YSA Türü	Küme	İstatistiksel Parametreler		
		Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
ÇKA	Eğitim Kümesi	77.14	97.08	93.02
	Test Kümesi	61.54	93.18	85.96
LVQ	Eğitim Kümesi	48.57	87.59	79.65
	Test Kümesi	38.46	81.81	71.93
SOM	Eğitim Kümesi	31.43	53.28	48.84
	Test Kümesi	23.08	56.82	49.12

ÇKA ağı, eğitim kümesi için %93.02 ve test kümesi için %85.96 doğruluk oranları ile en yüksek istatistik değerlere sahip olduğu tablodan görülmektedir. Giriş parametreleri olarak bu bölümde sadece boy, kilo, yaş ve menapoz yaşı kullanılmıştır.

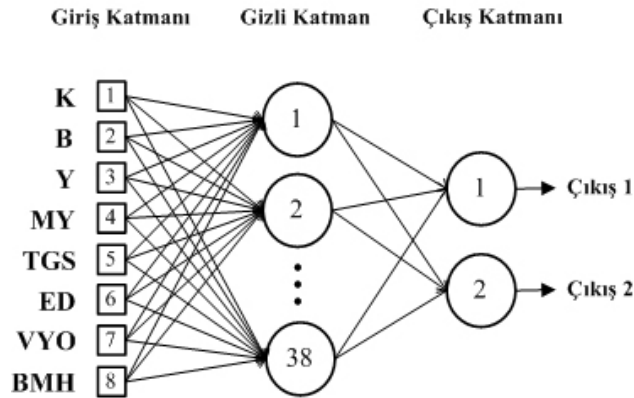
Bu bölümde eğitim amaçlı kullanılması planlanan 765 verinin sadece 229 tanesi kullanılmıştır. Örüntülerin aynı değerlere sahip olup, farklı sınıflarda yer almış olmaları örüntülerin kullanılamamasına sebep olmuştur. Örüntülerin hem tamamının değerlendirilebilmesi ve hem de doğru sınıflandırılabilmesi için eğitim kümesinin farklı veriler ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu sebepten dolayı, ikinci grup çalışmada, ağın eğitim kümesi farklı parametreler ile desteklenmiştir.

4.2 İkinci Grup Çalışmalar (Veriler : Kilo, Boy, Yaş, Toplam Gebelik Sayısı, Menapoz Yaşı, Eğitim Durumu, Vücut Yağ Oranı ve Bazal Metabolik Hız)

a) ÇKA Ağı ile Kemik Yoğunluğunun Sınıflandırılması (İkinci Grup)

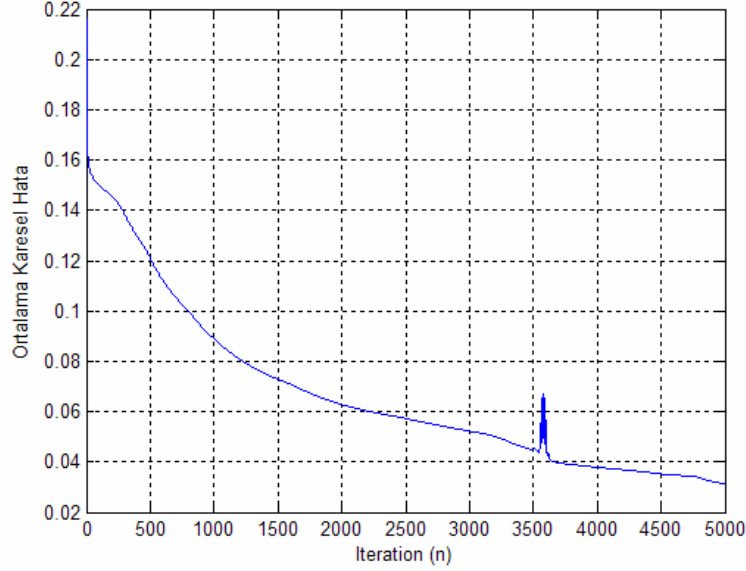
K, B, Y, TGS, MY, ED, VYO ve BMH olmak üzere 8 ayrı parametre bilgisi ağın girişine uygulanacağından, ağın giriş-nöron sayısı 8 olmaktadır. Ağın çıkışında kemik yoğunluğunu saptamaya yönelik bir nitelik bilgisi elde edilir. Ağın çıkış katmanındaki nöron sayısı 2 olmaktadır. Çıkış katmanındaki her nöron bir sınıfı simgelemektedir (Tablo 4.1). Gizli katmandaki nöron sayısı ise deneysel olarak belirlenmiştir. Deneysel çalışmada, en yüksek doğruluk oranına sahip yapıya ilişkin gizli katman nöron sayısının 38 olduğu ve buna göre en iyi performansa sahip yapının (8-38-2) olduğu gözlenmiştir. Bu konuya ilişkin detaylar aşağıda açıklanmıştır.

Ağın parametrelerinden momentum ve gizli katmandaki nöron sayısı, deneysel olarak belirlenmiştir. Momentum için 0.3, 0.7 ve 0.9 değerleri atanmıştır. Her momentum değeri için gizli katmandaki nöron sayısı 10, 12,...,48, 50 olacak şekilde ağın eğitimi sağlanmıştır. Her kombinezon için ağın çıkışında saptanan doğru örüntü sayısı gözlenmiştir. Eğitim kümesine ilişkin doğru örüntü belirleme sayısı 278-318 arasında ve test kümesinin doğru örüntü sayısı 57-75 aralığında olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmada en yüksek duyarlılığa, belirliliğe ve toplam doğruluk oranlarına sahip YSA mimarisinin gizli katman nöron sayısı 38 ve momentum değeri 0.9 olduğu gözlenmiştir. En fazla doğruyu saptayan (8-38-2) mimarisi şekil 4.10' da gösterilmiş olup, eğitimine ilişkin analiz detayları aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 4.10 Uygulamada kullanılan ÇKA yapısı (İkinci Grup)

(8-38-2) ÇKA mimarisinin eğitim performans değişimi şekil 4.11 de verilmiştir. Şekilde, adım sayısının artması ile hatanın azaldığı görülmektedir ki bu azalma istenilen bir değişimdir.



Şekil 4.11 8-38-2 ÇKA mimarisinin eğitim performans değişimi (İkinci Grup)

Öğrenme sürecinde değişimlere ilişkin detay bilgilerin öğrenilmesi için öğrenme katsayıları her adım sonunda 0.001 oranında azaltılmıştır. Eğitim aşamasının başlangıcında kullanılan öğrenme katsayıları; gizli katman için 0.9 (eğitim sonundaki değeri 0.877), çıkış katmanı için 0.7 (eğitim sonundaki değeri 0.683) alınmıştır. Bir önceki grup çalışmasında olduğu gibi, ağır ezberleme sürecine girmeden eğitimin sonlandırılması amacıyla 5000 adımda eğitim süreci sonlandırılmıştır. Eğitim işleminin son adımında ortalama karesel hatanın 0.031236 olduğu görülmüştür. Tüm katmanlarda aktivasyon fonksiyonu olarak sigmoid kullanılmıştır. Eğitim sürecinde toplam 332 örüntünün 318 tanesi doğru saptanarak, %95.78 başarı sağlanmıştır. Doğru saptanan örüntülerin 93 tanesi hasta (risk var), 225 tanesi ise normal (risk yok) örüntülerdir.

Test kümesini oluşturan 110 örüntü, eğitilmiş ağ parametreleri ile testten geçirilmiştir. Test sonucunda toplam 110 örüntünün 73 tanesi doğru olarak saptanmıştır (%66.36). Doğru saptanan örüntülerin 23 tanesi hasta (risk var), 50 tanesi ise normal (risk yok) örüntülerdir. Yapılan çalışma sonucu elde edilen istatistiksel parametre sonuçları Tablo 4.7' de verilmiştir.

Tablo 4.7 ÇKA için istatistiksel parametreler (İkinci Grup)

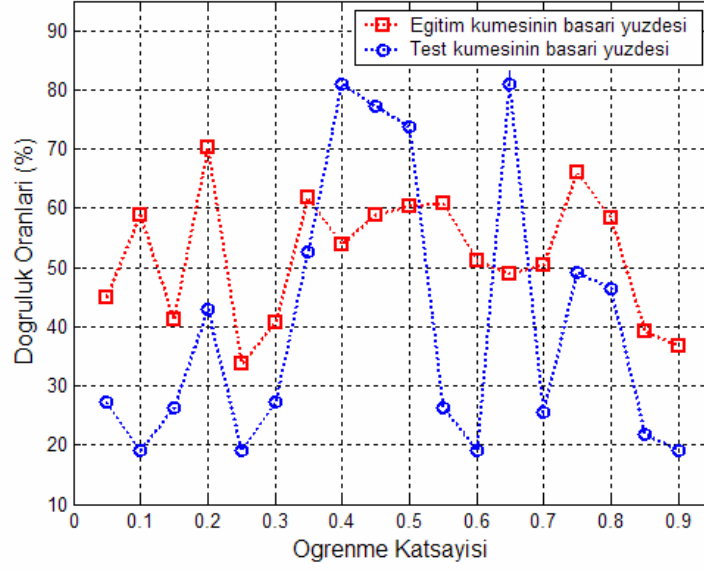
Küme	İstatistiksel Parametreler		
	Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
Eğitim Kümesi	96.57	93.94	95.78
Test Kümesi	70.43	58.97	66.36

b) LVQ Ağı ile Kemik Yoğunluğunun Sınıflandırılması (İkinci Grup)

K, B, Y, TGS, MY, ED, VYO ve BMH olmak üzere 8 ayrı parametre bilgisi ağın girişine uygulanacağından, ağın giriş-nöron sayısı 8 olmaktadır. Tablo 4.1’de görülen nitelik sınıflandırmasından dolayı çıkış katmanındaki nöron sayısı 2 olmaktadır. Bir önceki çalışmada olduğu gibi, ara katmanda yer alan nöron sayısı, eğitim aşamasında kullanılan örüntü sayısı kadar alınmıştır. Başlangıç giriş ağırlık vektörü (-1,1) değer aralığından rasgele oluşturulur. Başlangıç çıkış ağırlık vektörü ise hedeflenen küme olarak alınır. Ağın çıkışı, hedeflenen çıkışa eşit ise aynı sınıfta olmaları demektir. Bu durumda, giriş ağırlık vektörü o anki giriş örüntüsüne doğru yönlendirilir. Ağın çıkışı, hedeflenen çıkışa eşit olmaması durumunda ise ağırlık vektörü giriş örüntüsünden uzaklaştırılır.

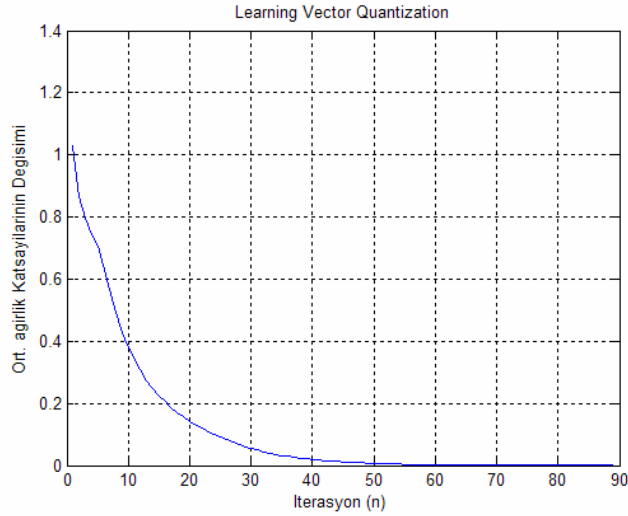
Eğitim sürecinde en uygun parametrelerin saptanması açısından, öğrenme katsayısına 0.05, 0.10, 0.15, ..., 0.85, 0.90 değerleri atanarak ağın eğitimi gerçekleştirilmiştir. Her aşamada eğitim ve test kümelerinin başarı oranları gözlenmiştir (Şekil 4.12). Şekil 4.12’ de görüldüğü üzere, her iki (eğitim ve test) kümenin aynı anda en yüksek değere ulaştığı öğrenme katsayısı 0.35’ dir. Öğrenme katsayısı 0.35 olan çalışmanın detayları aşağıda belirtilmiştir.

Eğitim sürecinde, her iterasyonda gerçekleştirilen ağırlık değişimlerinin ortalaması alınmıştır. Bu ortalamanın belirli bir eşik seviyesinin altına düşmesi, eğitim işleminin durdurma ölçütü olarak alınabilir. Bu çalışmada, ağın eğitimi için eşik seviyesi olarak 0.0001 alınmıştır. Ağın eğitimi ile elde edilen eğitim performans değişimi şekil 4.13’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.12 Farklı öğrenme katsayılarıyla eğitilen ağı doğru luk yüzdeleri (İkinci Grup)

Birinci grup çalışmada olduğu gibi, eğitim sürecinde her iterasyondan sonra öğrenme katsayısı lineer olarak azaltılmıştır (azaltılma oranı 0.1). Bu azaltma, ağı eğitim performans değişimini istenilen düzeyde olmasını sağlar.



Şekil 4.13 LVQ ağı eğitim performans değişimi (İkinci Grup)

Eğitim s¼recinde toplam 332 ¼r¼nt¼n¼n 205 tanesi doğru saptanarak, %61.75 başarı sağlanmıştır. Doğru saptanan ¼r¼nt¼lerin 26 tanesi hasta (risk var), 179 tanesi ise normal (risk yok) ¼r¼nt¼lerdir.

Test k¼mesini oluşturan 110 ¼r¼nt¼, eğitilmış ağ parametreleri ile testten ge¼irilmıřtir. Test sonucunda toplam 110 ¼r¼nt¼n¼n 58 (%52.73) tanesi doğru olarak saptanmıştır. Doğru saptanan ¼r¼nt¼lerin 8 tanesi hasta (risk var), 50 tanesi ise normal (risk yok) ¼r¼nt¼lerdir. Bu sonu¼lara g¼re elde edilen istatistiksel parametre değerleri Tablo 4.8' de verilmiştir

Tablo 4.8 LVQ i¼in istatistiksel parametreler (¼kinci Grup)

K¼me	İstatistiksel Parametreler		
	Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
Eğitim K¼mesi	76.83	26.26	61.75
Test K¼mesi	70.42	20.51	52.73

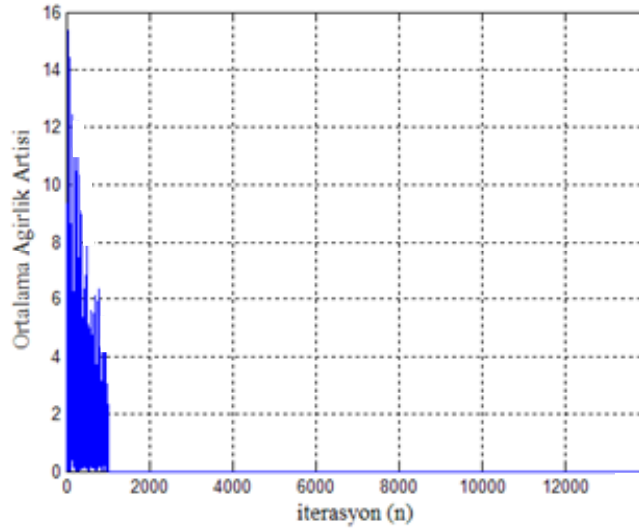
c) SOM Ağı ile Kemik Yoğunluğunun Sınıflandırılması (¼kinci Grup)

SOM ağları, genel olarak sınıflandırma yapmak i¼in kullanılır. Ağın giriş parametreleri K, B, Y, TGS, MY, ED, VYO ve BMH' dir. Yapı olarak en y¼ksek doğruluk oranına sahip mimariyi saptayabilmek i¼in farklı mimariler ¼zerinde ¼alıřılmıřtır. Deneysel olarak ¼zerinde ¼alıřılan mimariler; (5x5), (10x10) ve (15x15)' dir. Ağ mimarilerine ilişkin parametre değerleri, birinci grup ¼alıřmada kullanılan değerler ile aynı değerliktedirler. Her ¼¼ yapının eğitimi ve testi sonunda elde edilen doğruluk oranları Tablo 4.9' de g¼sterilmiřtir.

Tablo 4.9 SOM ağları i¼in toplam doğruluk oranları

Mimari	K¼me	Toplam Doğruluk (%)
(5x5)	Eğitim K¼mesi	32.18
	Test K¼mesi	26.40
(10x10)	Eğitim K¼mesi	33.74
	Test K¼mesi	45.44
(15x15)	Eğitim K¼mesi	50.03
	Test K¼mesi	43.25

Tablo 4.9’ da görüldüğü üzere her üç yapının doğruluk oranları oldukça düşük. Kendi aralarında en yüksek doğru sınıflandırmayı gerçekleyen yapı (15x15) mimarisidir. (15x15) mimarisinin eğitim performans değişimi şekil 4.14’ de gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere, eğitimin ilk aşamasında (ilk 1000 iterasyon) ağırlık katsayıları yüksek ortalamalarla güncellenmiştir. Bu güncelleme, kaba bir sınıflandırmadır. İkinci aşamada (1001-111500), ağırlık katsayıları çok küçük ortalamalarla güncellendiği şekilden görülmektedir. Bu güncelleme ise daha hassas bir sınıflamanın olmasını sağlar.



Şekil 4.14 SOM (15x15) ağırlıklarının eğitim performans değişimi (İkinci Grup)

Ağ mimarisini oluşturan nöronların hangi sınıfı temsil ettiği, birinci grupta gösterilen dağılıma paralellik gösterdiği saptanmıştır. (15x15) mimarisine ilişkin istatistiksel parametre değerleri Tablo 4.5’ de verilmiştir.

Tablo 4.10 (15x15) SOM ağı için istatistiksel parametreler (İkinci grup)

Mimari	Küme	İstatistiksel Parametreler		
		Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
(15x15)	Eğitim Kümesi	34.90	54.10	50.03
	Test Kümesi	29.89	52.71	43.25

d) İkinci Grup Çalışmalarına Yönelik Analiz Sonuçlarının Yorumlanması

İkinci bölümde üç farklı ağ mimarisi kullanılarak, bayanlarda kemik yoğunluğunun saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Her üç mimarinin istatistiksel parametre değerleri toplu olarak Tablo 4.11’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Ağların istatistiksel parametre değerleri (İkinci Grup)

YSA Türü	Küme	İstatistiksel Parametreler		
		Belirlilik (%)	Duyarlılık (%)	Toplam Doğruluk (%)
ÇKA	Eğitim Kümesi	96.57	93.94	95.78
	Test Kümesi	70.43	58.97	66.36
LVQ	Eğitim Kümesi	76.83	26.26	61.75
	Test Kümesi	70.42	20.51	52.73
SOM	Eğitim Kümesi	34.90	54.10	50.03
	Test Kümesi	29.89	52.71	43.25

ÇKA ağı, eğitim kümesi için %95.78 ve test kümesi için %66.36 doğruluk oranları ile en yüksek istatistik değerlere sahip olduğu tablodan görülmektedir. Giriş parametreleri olarak bu bölümde kilo, boy, yaş, menapoz yaşı, toplam gebelik sayısı, eğitim durumu, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız kullanılmıştır.

e) Birinci ve İkinci Grup Çalışmalarının Karşılaştırılması

Birinci grup çalışmada kullanılan eğitim kümesi, kendi içerisinde kısmen lineer bir değişim içerdiğinden, daha yüksek bir başarı oranı elde edilmiştir. Lineer bir değişime sahip olmasının sebebi; ağ eğitiminin öncesinde gerçekleşen benzer örüntülerin kümeden çıkarılmasından kaynaklanmıştır. Diğer bir değişle, benzer örüntülerin ayırt edilmesi ile ortaya yaşlı ve genç olmak üzere iki sınıf çıkmıştır. YSA bu sınıfları ayırt etmekte yüksek bir başarı oranı göstermiştir. Ancak benzer örüntülerin elenmeden sınıfları ayırt etmek, bu tez çalışmasını daha anlamlı kılacağı düşüncesi ile ek parametrelerden oluşmuş ikinci bir eğitim kümesi üzerinde çalışılmıştır.

İkinci grup çalışmada mevcut verilerin kendi içerisinde lineer olmayan bir değişime sahip olduğu görülmüştür. Başarı oranı, verilerin sayısı arttıkça ilerlediği saptanmıştır. Veri kümesinin artırılması ve farklı parametreler ile desteklenmesi durumunda, başarı oranının artabileceği kanısına varılmıştır.

Birinci ve ikinci çalışmada en yüksek başarı yüzdesine sahip ağ mimarisi ÇKA' dır. Verilerde saklı her sınıfa (hasta/normal) ilişkin karakteristik değişimleri, ÇKA yapısı daha iyi bir performansla ortaya çıkarmıştır. Her iki çalışma grubunda elde edilen sonuçlara göre, kullanılan parametrelerin kemik yoğunluğu ile korelasyonu olduğunu göstermiştir. Fakat elde edilen sonuçlar istenilen düzeyde değildir. Başarının artması doğrudan eklenebilecek uygun parametreler ile mümkün olabilecektir.

5. TARTIŞMA

Düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun, mikro-mimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olan osteoporoz, ciddi ve pahalı bir toplumsal sağlık sorunudur. Kemik kaybı riski taşıyan kişilerin, ekonomik ve pratik bir yöntemle belirlenmesi önemlidir. Osteoporoz; vertebra, kalça ve ön-kol kırıklarına neden olması sebebiyle sağlık açısından önem arz eder. Bu sorun hastalarda sakatlık oluşumuna ve ciddi boyutlara varabilen sağlık giderlerine yol açmaktadır. Osteoporoz ve beraberinde ortaya çıkan bu sorunların önlenmesi erken tanı ile mümkün olabilir (103). Osteoporoz tanısında yaygın kullanılan bazı radyolojik ve laboratuvar yöntemleri bulunmaktadır. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), kantitatif ultrason (QUS) ve bazı kemik formasyon, rezorpsiyon markırları başlıca tanı yöntemleridir (156).

Yaygın halk sağlığı sorunu olan osteoporozun erken tanısı için, bu yöntemlerden yararlanılabilir. Ancak bu yöntemler ile geniş halk kitlelerinin taranması, en az osteoporotik kırıkların neden olduğu sağlık giderleri kadar ciddi maliyet yükü meydana getirebilir. Osteoporoz gelişme olasılığını arttıran ve risk faktörü olarak tanımlanan bazı kişisel özellikler osteoporoz eğilimli kişilerin belirlenmesinde yardımcı olabilir (103). Risk sorgulaması yapmanın hiçbir mali yükü yoktur. Bu durum, risk altında olduğu saptanan kişilerde osteoporoz gelişme olasılığı, güvenilirliği yüksek aynı zamanda maliyeti düşük olan YSA yöntemiyle de saptanabilir. Bilinen klasik tanı yöntemlerinden daha ucuz ve ulaşılması her zaman, her yerde mümkün olabilecek YSA yöntemiyle, yüksek riskli bireylerin saptanıp üst merkezlere gönderilmesi yoluyla erken tanı konulabilir. Bu yöntemle geniş halk kitleleri taranabilir. Kemik kaybı riski olan kişiler erken dönemde saptanarak belki de sadece koruyucu ve destekleyici önlemler ile hastalığın gelişimi ve kırık riski önlenir. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için, risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önlenir (103). Sorgulanan risk faktörlerinin bazılarının osteoporozu neden olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Bunun nedeni osteoporoz için risk faktörü olarak öne sürülmüş pek çok sebebin olması ve halen çok azı üzerinde fikir birliği sağlanmış olmasıdır (121).

Erken yaşlarda menopoza girenlerde risk daha yüksek bulunmaktadır (157). Kemik kaybı 40 yaş civarında başlamakta, 60'lı yaşlarda daha da anlamlı ölçüde artmakta 80'li yaşlarda daha da yüksek bulunmaktadır (158). Ancak bu kayıp çeşitli faktörlerin etkisiyle farklılık gösterir. Azalan kemik kitlesiyle ilgili en önemli faktör kadın cinsiyet hormonlarının(en fazla östrojenin) kaybıdır. Ayrıca menopoza girilen yaş bağımsız bir faktör olarak kemik kitlesini etkilemektedir (159, 160, 161).. Menopozdan sonra geçen süre de osteoporozla ilişkili olup süre arttıkça osteoporoz riski artmaktadır (161).

Osteoporozda risk faktörlerinden bir diğeri de vücut yapısının ince-narin olmasıdır (121, 162). Dansitometri sonuçlarına göre osteoporozla beden kitle indeksi arasında tersine bir ilişki gözlenmektedir (157). Bu nedenle risk faktörü sorgulamasının detaylı ve kapsamlı bir şekilde yapılması, bölgesel özelliklerinde göz önünde bulundurulması önemlidir.

DXA günümüzde, tanı ve takipte en çok kullanılan KMY ölçüm yöntemidir. Çekim süresinin kısıtlılığı (5–10 dk.), radyasyon dozunun azlığı (~1-5 mrem), gibi avantajlarının yanında, iki yönlü ölçüm yapması, ölçümdeki hata payının, lomber vertebra için (% 6–10), kalça için (%5–10), ön kol için (% 2–5) gibi oldukça yüksek olması, kemik sistemdeki bazı değişikliklerden (skolyoz, dejenerasyon v.s.) etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır (163,164).

Son yıllarda osteoporoz çok gündemde olduğu için, hastalardan yoğun olarak KMY ölçümü istenmektedir. KMY ölçümlerine başvurarak popülasyon taraması yapmak tartışmalıdır. Başka bir yaklaşım yüksek riskli hastaları saptamak için klinik risk faktörlerinin kullanımınıdır. Fakat yapılan çalışmalar KMY düşük perimenapozal kadınların saptanması için etkili bir metod olmadığını göstermiştir. Prediktif modellerin performansının zayıf olmasını, kısmen önlenemeyen faktörlere(genetik faktörler) bağlayabiliriz (165). KMY ölçümü için en uygun strateji, kemik kütle kaybı ile ilişkili olarak güçlü ya da orta fraktür riski olan bireylerde seçici kullanımınıdır (166). Hastaların kemik kütle kaybına bağlı olarak fraktür risk düzeylerinin belirlenmesinde YSA yönteminden yararlanılabilir. Bu yöntem; maliyeti yüksek olan DXA taramalarına, özellikle riski yüksek olan kişilerin saptanıp yönlendirilmesini olanaklı kılar ve maliyet düşüşüne katkı sağlar.

Ayrıca tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaların KMY' sini değerlendirmek ve WHO kriterleri ışığı altında osteoporoz tanısını koyabilmek amacıyla kemik mineral dansitometre

ölçümü istenmektedir (165, 167). KMY ölçüm istemi yapılırken, ülkemiz ekonomik koşulları nedeniyle gereksiz istemlerin yapılmaması için klinik risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, uygun endikasyon konulduktan sonra istem yapılması önemlidir. Postmenapozal, dönemde tarama amaçlı istemlerin daha dikkatli yapılması ve yaşlı popülasyona yönelik ölçümlere önem verilmesi gereklidir. Çünkü osteoporoz tedavi maliyeti oldukça yüksek bir hastalıktır ve fraktürler oluşmadan tanı konulması bu anlamda önem taşır (168, 169). Bu nedenlerle de YSA yöntemi önem kazanmaktadır.

Sıklıkla “sessiz epidemi” olarak da adlandırılan bu hastalık, pek çok kişide kırık gelişinceye kadar semptomsuz kalmakta ve bu açıdan erken tanı oldukça önem kazanmaktadır. Gerek tanı, gerekse tedavinin etkinliğinin saptanmasında görüntüleme yöntemlerinin önemli bir yeri vardır. Ancak bunların kullanım alanları sınırlıdır ve maliyetleride oldukça yüksektir (120).

1991 yılındaki konsensus konferansında bildirilen tanımda kemik kalitesi ve kemik kantitesi üzerinde durulmuştur. Günümüzde ise mikro mimari yapının kemik kalitesini oluşturan en önemli faktör olduğu ve kemiğin dayanıklılığının temel taşı oluşturduğu görüşü hakimdir. Gerek kırık riskinin, gerekse tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, kemiğin kalitesinin göz önüne alınması gerektiği, şu anda tanıda altın standart olarak kabul edilen KMY ölçümlerinin bazı açılardan yetersiz kaldığı, KMY’ de belirgin artış olmamakla birlikte antiosteoporotik tedavi sonrasında kırık riskinde azalma olabildiği, dolayısıyla tek başına KMY ölçümlerinin kriter alınmaması gerektiği ve kaliteyi tanımlayan yeni tanısal metotlara gereksinim olduğu da tartışılan konulardandır (120). Bu da YSA yönteminin önemini ortaya çıkarmaktadır.

Osteoporoz tanısında tartışılan konuların çokluğu, yapılan gereksiz istemler, popülasyon taramalarının yüksek maliyeti ve uygun olmayan tanısal kriterler yerine, özellikle bölgesel farklılıkları göz önüne alan maliyeti az, güvenilirliği yüksek tanısal metotlara (YSA gibi) ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda YSA, birçok alanda olduğu gibi tıpta da pek çok araştırmada başarıyla kullanılabilen yaygın yöntemler arasına girmiş ve gün geçtikçe de girmeye devam etmektedir (128-130).

Biz bu çalışmamızda özellikle tanı, izlem ve tedavi harcamaları açısından oldukça maliyetli bir iskelet sistem hastalığı olan osteoporozun erken ve doğru tanınmasını kolaylaştıracak, kırık gelişmeden erken tedavisini mümkün kılacak bir yöntem olan, YSA yöntemi yardımıyla kendi toplumumuza ait ve çalışılan bölgeye özgü kişisel özelliklerin objektif olarak

kullanılabileceği, konuyla ilgili disiplinlerde çalışanlara katkı sunacak bir erken tanı ve izlem algoritması geliştirme amacına yöneldik.

Önümüzdeki yıllarda, dünyanın pek çok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de beklenen yaşam süresi uzayacak, bunun sonucunda da osteoporotik kırıklara maruz kalan kişi sayısında dramatik bir artış gözlenecektir, buna bağlı olarak ortaya çıkacak büyük ekonomik kayıplara sebep olacağı açıktır. Son yıllarda osteoporozun nedenlerinin anlaşılması, osteoporozlu hastanın değerlendirilmesi, tanı yöntemleri ve tedavi konularında çok önemli bilgi birikimi oluşmasına rağmen, hala pek çok hastaya tanı konulamamış ve uygun tedavilerine başlanılamamıştır. Ülkemizde 50 yaşın üzerindeki her 10 kişiden birinde vertebra kırığı olacağı ve önemli oranda kalça kırığı meydana geleceği öngörülmektedir. Bu kırıkların oluşturduğu ekonomik yük çok büyük boyutlardadır (170).

Osteoporoza ait mevcut bilgi birikimi, uygun bilişim teknolojilerinin kullanımı ile hızlı, etkin tanı olanağı sunmaktadır. YSA ile tıp alanında teşhis ve öngörüye dayalı çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (171, 172, 173). Uygun veri kümesindeki verilerin, eğitici yöntemler olarak adlandırılan YSA yöntemi ile sınıflandırılması son dönemlerde başarılı sonuçlar vermektedir (174, 175). Özellikle çok sayıda bilginin değerlendirilmesini gerektiren alanlarda, YSA etkin olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler sayesinde sağlık hizmetlerinde öngörüye dayalı verimlilik büyük ölçüde artırılabilir. Osteoporozda kullanılacak veri kümesinin bölgesel ve bireysel nitelikleri değiştirilmeden spesifik olarak kullanılması ayrıca YSA yönteminin sonuçlarının başarısı için bir avantaj olabilir. Böylece toplumsal ve bireysel farklılıklar nedeniyle doğabilecek tanıdaki yanlışlar da minimale indirgenebilir. Tanının kolayca, güvenilir ve düşük maliyetle konması osteoporozun erken tanı ve tedavisini kolaylaştırabilir. Dolayısıyla popülasyon risk analizi taramaları kolayca yapılabilir, risk altında olan bireylerde kırık gelişmeden daha az maliyetli bir tedavi ve koruyucu önlemler ile osteoporoz gelişimi önlenir. Böylece tedavi ve tanı maliyetlerinin çok yükselmesinin önüne geçilebilir.

Çalışmamızın birinci bölümünü oluşturan kısmında; giriş parametreleri olarak sadece boy, kilo, yaş ve menapoz yaşı kullanılmıştır. Bu bölümde eğitim amaçlı kullanılması planlanan 765 verinin sadece 229 tanesi kullanılmıştır. Örüntülerin aynı değerlere sahip olup, farklı sınıflarda yer almış olmaları örüntülerin kullanılamamasına sebep olmuştur. Örüntülerin hem

tamamının değerlendirilebilmesi ve hem de doğru sınıflandırılabilmesi için eğitim kümesinin farklı veriler ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu sebepten dolayı, ikinci grup çalışmada, ağır eğitim kümesi farklı parametreler ile desteklenmiştir. Giriş parametreleri olarak ikinci bölümde kilo, boy, yaş, menapoz yaşı, toplam gebelik sayısı, eğitim durumu, vücut yağ oranı ve bazal metabolik hız kullanılmıştır.

Birinci grup çalışmada kullanılan eğitim kümesi, kendi içerisinde kısmen lineer bir değişim içerdiğinden, daha yüksek bir başarı oranı elde edilmiştir. Lineer bir değişime sahip olmasının sebebi; ağır eğitiminin öncesinde gerçekleşen benzer örüntülerin kümeden çıkarılmasından kaynaklanmıştır. Diğer bir değişle, benzer örüntülerin ayırt edilmesi ile ortaya yaşlı ve genç olmak üzere iki sınıf çıkmıştır. YSA bu sınıfları ayırt etmekte yüksek bir başarı oranı göstermiştir. Ancak benzer örüntülerin elenmeden sınıfları ayırt etmek, bu tez çalışmasını daha anlamlı kılacağı düşüncesi ile ek parametrelerden oluşmuş ikinci bir eğitim kümesi üzerinde çalışılmıştır. İkinci grup çalışmada mevcut verilerin kendi içerisinde lineer olmayan bir değişime sahip olduğu görülmüştür. Başarı oranı, verilerin sayısı arttıkça ilerlediği saptanmıştır. Veri kümesinin artırılması ve farklı parametreler ile desteklenmesi durumunda, başarı oranının artabileceği kanısına varılmıştır.

Birinci ve ikinci çalışmada en yüksek başarı yüzdesine sahip ağır mimarisi ÇKA' dır. Verilerde saklı her sınıfa (hasta/normal) ilişkin karakteristik değişimleri, ÇKA yapısı daha iyi bir performansla ortaya çıkarmıştır. Her iki çalışma grubunda elde edilen sonuçlara göre, kullanılan parametrelerin kemik yoğunluğu ile korelasyonu olduğunu göstermiştir. Fakat elde edilen sonuçlar istenilen düzeyde değildir. Başarının artması doğrudan eklenebilecek uygun parametreler ile mümkün olabilecektir.

Sonuç olarak, hastaların anket verileri ve DXA ölçüm sonuçlarına dayalı oluşturduğumuz veri kümesinin analizinde YSA' yı, öğrenme ve saptama mekanizması olarak kullandık. YSA analizi sonucunda, eğitim kümesinde %95.78 ve test kümesinde %66.36 doğruluk başarı oranlarını saptadık. Yapılan çalışmada ağır eğitiminde kullanılan eğitim örüntülerinin artmasıyla, öğrenmenin ilerlediği ve başarının arttığı görüldü. Örüntü saptama başarısının artması, doğru ilişkilendirme yapıldığı şeklinde yorumlanabilir. Elde edilen sonuçlar, kullanılan parametrelerin kemik yoğunluğu ile korelasyonu olduğunu göstermiştir. Kullanılan saptama yöntemi belirsizlik içeren medikal sorunların çözümüne çare olarak görülebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Gökçe Kutsal Y: Tarihsel süreçte osteoporoz. Popüler Bilim Dergisi 2003; 10(109)41–43.
2. Öztemel, E., “Yapay Sinir Ağları”, 2003, Papatya Yayıncılık, s.1–3.
3. Biberoglu S., Osteoporoz Patogenezi. Gökçe Kutsal Y (Ed): Osteoporoz. Güneş Kitabevi, Ankara, 2005, pp: 37–60.
4. Gökçe Kutsal Y: Fiziopatolojik Etmenler: Gökçe Kutsal Y (Ed): Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, pp: 3–70.
5. Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. Royal academy, Berlin.
6. Buck Walter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology. J Bone and joint Surg 1995, 77-A: 1256–1289.
7. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. Favus MJ. (Ed.): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott- Raven, Philadelphia, 1993, pp 3–9.
8. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone-histogenesis, growth and remodeling. Diseases of bone and calcium metabolism, Endotext.com 2000 (<http://www.Endotext.com/>).
9. Strewler GJ. Mineral metabolism In: P. Felig, JD Baxter, LA Frohman, eds. Endocrinology and Metabolism. New York, St. Louis, San Francisco: McGraw- Hill Inc. 1995: 1409–31.
10. Raisz LG, Kream BE. Regulation of bone formation (parts I and II) N Eng J Med 1983; 309–329.
11. Norman AW . Intestinal calcium absorption: A vitamin D-hormone mediated adaptive response. Am J Clin Nutr 1990: 51: 290.
12. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. N Eng J Med 1985; 313–317.
13. Canalis E. Insulin like growth factor and the local regulation of bone formation. Bone 1993; 14: 273-276.
14. Bonewald LF, Mundy GR, Role of transforming growth factor in skeletal remodeling. Clin Orthop Rel Res 1990 ; 250: 261–276.
15. Gowen M. Cytokines Regulate bone cell function. Rheumatology Review 1991; 1: 43–50.
16. Einhorn TA. The bone organ system: Form and function. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds): Osteoporosis Academic Press, San Diego, 1996; 3–22.

17. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Ed. Murray F. Favus 2nd edition, 1993: Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, pp 3–9.
18. Fisher LW, Temrine JD. Noncolajenous proteins influencing the local mechanisms of calcification. Clin Orthop 1985; 200: 362–385.
19. Lian JB, Gunderberg CM. Osteocalcin: biochemical considerations and clinical applications. Clin Orthop Rel Res 1988; 226: 267–291.
20. Somerman MJ, Fisher LW, Foster RA, Sank JJ. Human bone sialoproteins I and II enhance fibroblast attachment in vitro. Calcif Tiss Int. 1988; 43: 50–53
21. Ruoslahti E. Integrins. J Clin Invest 1991 ; 87: 1-5.
22. Lian JB, Stein GS: Osteoblast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2nd ed, San Diego: Academic Press; 2001, 21–71.
23. Rodan AG, Rodan SB: The cells of bone. Riggs BL, Melton LJ, eds.: Osteoporosis. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, pp 1–40.
24. Roodman GD: Advances in bone biology: The osteoclast. Endocrine Rev 1996, 17: 308-332.
25. Ross FP, Teitelbaum SL: Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. ;1 2nd ed, San Diego: Academic Press;2001, 73–105.
26. Aarssens J, Dequeker J, Mbuyi- Muamba JM. Bone tissue composition: Biochemical anatomy of the bone. Clin Rheumatol 1994; 13: suppl, 7–12.
27. Williams PL, Warwick R (Eds). Gray's Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p: 232.
28. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH consensus statement 2000; (March 27–29) 17(1): 1–45.
29. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. Lancet 1993; 341: 797–805.
30. Dempster DW. The impact of bone turnover and bone active agents on bone quality: Focus on the hip (review). Osteopor Int 2002; 13: 349–352.
31. Riggs BL, Hogson SF, O'Fallon WM. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Eng J Med 1990; 322: 802–809.
32. Martin RB. Determinants of biomechanical properties of bones. J Biomechanics 1991; 24: 79–88.

33. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K, Genant H, Gimona A, Hariss S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. PROOF Study Group. *Am J Med* 200, 109: 267–76.
34. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Gennant HK, et al. , for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 267–76.
35. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distributions within the proximal femur during gait and falls. Implications for osteoporotic fracture. *Osteopor Int* 1995; 5: 252–61.
36. Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA. Variations in three dimensional cancellous bone structure of the proximal femur in female hip fracture and controls. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 32–40.
37. Beli GH, Dunbar O, Beck JS. Variations in strength of vertebra with age and their relation to osteoporosis. *Calcif Tiss Res* 1967; 1: 75–86.
38. Jordan GR, Loveridge N, Beli KL, Power J, Rushton N, Reeve J. Spatial clustering of remodeling osteons in the femoral neck cortex. A cause of weakness in hip fracture. *Bone* 2000; 26: 305–13.
39. Oden ZM, Selvitelli DM, Bouxsein ML. Effect of local density changes on the failure load of the proximal femur. *J Orthop Res* 1999; 17: 661–7.
40. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687–94.
41. Parisien M, Cosman F, Morgan D, Schnitzer M, Liang X, Nieves J et al. Histomorphometric assessment of bone mass, structure and remodeling: a comparison between healthy black and white premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 948–57.
42. Noble BS, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2000. 25: 7–13.
43. Mori S, Harruff R, Ambrosius W, Burr DB. Trabecular bone volume and microdamage accumulation in the femoral heads of women with or without femoral neck fractures. *Bone* 1997; 21: 521–6.
44. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Robertson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363–74.

45. Pfeiffer M, Begerow B, Mine HW, Abrams C, Nachtigal D, Hansen C. Effects of a short term calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113–8.
46. Birdwood G.: *Understanding osteoporosis and its treatment*. 1st edition, 1996, The Parthenon, London, New York, 1–175.
47. Garnero P, Delmas PD. Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1997; 26: 913–936.
48. Marcus R, Feldman D, Kelsey J.: *Osteoporosis*. 1st edition, 1996, Academic Press, San Diego, 1–1345.
49. Geusens P.: *Osteoporosis in clinical practice*. 1st edition, 1998, Springer, London, 1–183.
50. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70: 716–23.
51. Kanis JA: Causes of osteoporosis. In: *Osteoporosis*. 1997, Blackwell, Oxford, 114–147.
52. Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C. Bone density measurement in the assessment and treatment of osteoporosis.: *Practical guidelines*. European Foundation for Osteoporosis and Bone disease. 1st ed. London; 1997, Blackwell Science.
53. Marcus R. The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, Academic Press, San Diego, 1996, 647–659.
54. Melton U, Alkinson EI, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites; *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1227–1238.
55. Kanis JA, Melton U, Christiansen C, Johnston CC, Halket N. Perspective: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–1142.
56. Slemenda CW, Hui SL, Lohgcope C, Johnston CJ. Cigarette smoking, obesity and bone mass. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 737–41.
57. Seeman E. The effects of tobacco and alcohol use on bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, Academic Press, San Diego, 1996; 577–597.
58. Johnnell O, Kristenson H, Redlund-Johnnell I. Lower limb fractures and registration for alcoholism. *Scand J Soc Med* 1985; 13: 95–97.
59. Chon KS, Sariolis DJ, Brown SA, Clopton P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics as measured by dual X-ray absorptiometry. *Skeletal Radiology* 1992; 21: 431–36.

60. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12-year period. *Osteopor Int* 1991; 1:95–102.
61. Gordon GG, Southren AL, Viltek J, Lieber CS. The effect of alcohol ingestion on hepatic aromatase activity and plasma steroid hormones in rat. *Metabolism* 1979; 28: 20–4.
62. Villa ML, Nelson L. Race, ethnicity, and osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J(Eds):*Osteoporosis*, Academic Press, San Diego, 1996; 435–47.
63. Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture: A reduced incidence in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 145–49.
64. Schnitzler CM. Bone quality: a determinant for certain risk factors for bone fragility. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 527–531.
65. De Simone DP, Stevens, Edwards J, Shary J, Gordon L, Bell NH. Influence body habitus and race on bone and mineral density of mid radius, hip, and spine in aging women. *J Bone Miner Res* 1989;4: 827–830.
66. Hu JF, Zhao XH, Bia JB, Parpia B, Campbell TC. Dietary calcium and bone density among middle aged and elderly women in China. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 219–227.
67. Cummings SR, Cauley JA, Palermo L, RossPD, Wasnich RD, Black D, Faulkner KG. Racial differences in hip axis length might explain racial differences in rates of hip fracture. *Osteopor Int* 1994; 4: 226–229.
68. Grynblas M. Age and disease related changes in the mineral of bone. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 557–564.
69. Burnell JM, Baylink DJ, Chesnut CH, Mathews MW, Teubner EJ. Bone matrix and mineral abnormalities in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1982; 31: 1113–1120.
70. Currey JD. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech* 1969; 2: I-II.
71. Barzel U. The effect of excessive acid feeding on bone. *Calcif Tissue Int* 1969; 4: 94–100.
72. Crofts RD, Boyce TM, Bloebaum RD. Aging changes in osteon mineralization in the human femoral neck. *Bone* 1994; 15: 147–152.
73. Cooper C, Wickham AC, Barker DJR, Jacobseb SJ. Water fluoridation and hip fracture. *JAMA* 1991; 266: 513–514.
74. Vesterby A. Star volume of marrow space and trabeculae in iliac crest: Sampling procedure and correlation to Star volume of first lumbar vertebrae. *Bone* 1990; II: 149–55.

75. Kleerekoper M, Villanueva AR; Stanciu D, Rao DS, Parfitt AM. The role of three dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 594–97.
76. Cummings S, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Eng J Med* 1995, 332:767–773.
77. Mellon U, Wahner HW, Richelson LS, O'Fallon WM, Riggs BL. osteoporosis and risk of hip fractures. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 254–61.
78. Wasnisch R. Bone mass measurement: prediction of risk. *Am J Med* 1993; 95: 65–105.
79. Schnitzler CM. Bone quality: A determinant for certain risk factors for bone fragility. *Calcif Tissue Int* 1993; 53 (suppl): S27-S31.
80. Imai Y, Sone T, Tomortitsu T., et al. Precision and accuracy for peripheral quantitative computed tomography evaluated using radial specimens. *J Bone Miner Res* 1997, 12: 263, T648.
81. Dambacher MA, Neff M, Kissling R, et al. Highly precise peripheral quantitative computed tomography for the evaluation of bone density, loss of bone density and structures. *Drugs & Aging* 1998, 12 suppl. 1: 15–24.
82. Slemenda CW, Christian JC, Williams CI, Norton JA, Johnston CC. Genetic determinants of bone mass in adult women are evaluation of the twin model and the potential importance of a gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6: 561-7.
83. Schnitzler CM, Pettifor JM, Mesquita JM, Bird MDT, Schnaid E, Smyth AE. Histomorphometry of iliac crest bone in 346 normal black and white South African adults. *Bone Miner* 1990; 10: 183–199.
84. Dods RA, Emery RJH, Klenerman L, Chayen J, Bitensky L. Selective depression of metabolic activities in cortical osteoblasts at the site of femoral neck fractures. *Bone* 1990; 11: 157–161.
85. Frost HM. Micropetrosis. *J Bone Joint Surg* 1960: 42A: 144–150.
86. Vernon-Roberts B, Pirie CJ. Healing trabecular micro fractures in the bodies of lumbar vertebra. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 406–12.
87. Enevntov I, Frisch B, Cohen Z, Hammel I. Osteopenia, hematopoiesis, and bone remodeling in iliac crest and femoral biopsies: a prospective study of 102 cases of femoral neck fractures. *Bone* 1991; 12: 1–6.
88. Martin RB, Chow BD, Lucas PA. Bone marrow fat content in relation to bone remodeling and serum chemistry in intact and ovariectomized dogs. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 189–194.

89. Mosekilde L. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure biomechanical consequences. *Bone* 1989; 10: 425–32.
90. Gyepes M, Mellins HZ, Katz I. The low incidence of, fracture of the hips in the Negro. *JAMA* 1962; 181: 1073–74.
91. Salomon L. Bone density in ageing Caucasian and African populations. *Lancet* 1979; 22: 1326–29.
92. Adebajo AO, Cooper C. Evans JG. Fractures of the hip and distal forearm in West Africa and the United Kingdom. *Age Ageing* 1991; 20: 435–38.
93. Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture: a reduced incidence in Mexican- Americans. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 145–49.
94. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Beli NH. Effects of body habitus and race on bone mineral density of the hip and spine in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1247–1250.
95. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fracture. *Lancet* 1993; 341: 72–75.
96. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 1995; 123: 27–31.
97. Kannus P, Sievanen H, Vuori I. Physical loading, exercise and bone. *Bone* 1996; 18 (suppl 1): I5–35.
98. Kannus P, Josza L, Renström P, et al. The effects of training, immobilization and remobilization on musculoskeletal tissue. *Scand J Med Sci Sports* 1992; 2: 100–18.
99. Forwood MR, Burr DB. Physical activity and bone mass: Exercises in futility. *Bone Miner* 1993; 21: 89–112.
100. Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *Am J Physiol* 1993; 264:EI82-EI83
101. Heinonen A, Oja P, Kannus P et al. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 1995; 17: 197–203.
102. Sundeep Khosla, M.D. Osteoporosis: Clinical Evaluation. Chapter 12 - Last reviewed March 22, 2005. (<http://www.Endotext.com/>)
103. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(ed.) : 2005; 5–36.

104. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC, Fall severity and bone mineral density as a risk factor for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;27: 128–33.
105. Alpers D. H.et.al. Recommendations For Older Adults,In : *Manual Of Nutritional Therapeutics*. 3. Edition, Little Brown and Company, Boston, 1995: 46–58.
106. Baysal A. Yaşlıların Beslenmesi,: *Beslenme*.7. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 1997, 447-452.
107. Vaughan L. et. al. Aging and Energy Expenditure. *Am J Clin Nut*, 1991; 53: 821–825
108. Aslan D. , Atilla S. , Önemli Bir Sağlık Sorunu: Şişmanlık Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. Cilt: 11, Sayı 5, 169–171 2002.
109. Baysal A. Yaşlılık ve Beslenme. Türk Diyetisyenler Derneği yayını: 7, Ankara, 1994
110. Garibağaoğlu, M. Osteoporoz ve Beslenme, Ömür Matbaacılık A.Ş. İstanbul, 2000.
111. Cawte S: *Clinical Trial Quality Assurance*. In: Pearson D, Miller CG(Eds): *Clinical Trials in Osteoporosis*, Springer, Great Britain, 2002, pp:95–136.
112. Chavassieux P,Arlot M,Meunier P]:Clinical use of bone biopsi. In: Marcus D(Ed): *Osteoporosis*, Academic Press, USA, 2001;501–509.
113. Cortet B, Boutry N, Dubois P, Bourel P, Cotten A, Marchandise X: In vivo comparison between Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of the distal Radius in the assessment of Osteoporosis. *J Clin Densitometry* 2000; 3(1):15–26.
114. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain), Granados A: Identifying Bone-Mass Related Risk Faktors for Fracture to Guide Bone Densitometry Measurements: A systemic Review of the Literature. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 811–822.
115. Faulker G, Pocock N: Future methods in the assessment of bone mass and structure. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology* 2001; 15(3): 359–383.
116. Faulkner KG: Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27(1)81–9.
117. Fordham JN (Ed): *Manual of Bone Densitometry Measurements*. Springer, Great Britain, 2000, pp: 1-185.
118. Fordham JN: Use of bone densitometry and other techniques in the diagnosis and management of osteoporosis. In: *Osteoporosis. Your Questions Answered*, Churchill Lvingstone, China, 2004, pp 79–98.

119. Gluer CC: The use of bone densitometry in clinical practice. *Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(2): 195–211.
120. Gökçe Kutsal Y: Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Gökçe-Kutsal Y(Ed): *Osteoporoz.*, 2005, pp: 103–124.
121. WHO Technical Report Series 843 : Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, 1994, World Health Organisation.
122. Kanis JA, Melton LJ, et al. : The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 1137–1141.
123. Black DM, Bauer DC, Lu Y, et al. Shoult KMY be measured at multiple sites to predict fracture risk in elderly woman? *J Bone Miner Res*, 1995, 10(suppl 1) : 140.
124. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Gluer CC, Lu Y, Charez M: Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing Age-Related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *Bone Miner Res* 1997;12(5):697–711.
125. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. *Committee of Scientific Advisors. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis Int.* 2000; 11: 192–202.
126. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N.: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–1141.
127. Tafeit, E., Reibnegger, G., “Artificial Neural Networks in Laboratory Medicine and Medical Outcome Prediction”, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 1999, Vol. 37, No:9, 845-853.
128. Güler, I., Übeyli, E.D., “Detection of Ophthalmic Artery Stenosis by Least-Mean Squares Backpropagation Neural Network”, *Computers in Biology and Medicine*, 2003, Vol 33, No 4, 333-343.
129. Übeyli, E.D., Güler, I., “Neural Network Analysis of Internal Carotid Arterial Doppler Signals: Predictions of Stenosis and Occlusion”, *Expert Systems with Applications*, 2003, Vol 25, No 1, 1-13.
130. Güler, I, Übeyli, E.D., “ECG Beat Classifier Designed by Combined Neural Network Model”, *Pattern Recognition*, 2005, vol 38, No 2, 199-208.
131. Culloch, S. M. And Pitts, W., “A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity” *Bultein of Mathematical Biophysics*, 1943, vol.5, pp 115–133.
132. Hebb, O., , “The Organization of Behavior”, Introduction and Chapter 4, 1949, pp. XI-XIX, and 60–78, Wiley, New York.

133. Rosenblatt, "The perceptron a probabilistic model for information storage and organization in the brain", *Psychological Review* 1958, vol.65, pp 386–408.
134. Widrow, B. and Hoff, M.E., "Adaptive switching circuits" IRE WESCON Convention Record. New York: IRE 1960, pp96–104.
135. Minsky, Papert S., "Perceptron", Cambridge, MA: MIT Press, Introduction, 1969, pp1–20 and 73.
136. Hopfield, J., "Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities" *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1982, vol 79, pp. 2554–2558.
137. Grossberg, "Adaptive pattern classification and universal recording 1. Parallel development and coding of noural feature dedectors", *Biological Cybernetics*, 1976, vol.23, pp.121–134.
138. Kohonen, "Self Organized formation of topologically correct feature maps", *Biological Cybernetics*, 1982, vol. 43, pp.59–69.
139. Rumelhart, E., Hinton, G.E. and Williams, R.J., "Learning internal represantations by error propagation" *Parallel Distributed Processing Explorations in the Microstructures og Cognition*, vol.1, D.E. Rumelhart and J.L.Mc. Clalland (Eds.) Cambridge. MA: MIT Press, 1986, pp.318–362.
140. Widrow and Lehr, M.A., "Perceptron, Madaline and Back propagation", *Proceedings of the IEEE*, 1990, vol.78, no:9, pp.1417–1439.
141. Jain, A.K., Mao, J., "Artificial Neural Networks: A Tutorial", 1996, Michigan State University, USA.
142. Haykin, S., "Neural Networks, A Comprehensive Foundation", 1999, Upper Saddle River, N.J. : Prentice Hall.
143. Teshnehlav, M., ve K. Watanabe, "Intelligent Control Based on Flexible Neural Networks", 1999, Bölüm 2, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, s.25–37.
144. Chen, C. H., "Fuzzy Logic and Neural Network Handbook", Bölüm 9, 1996, IEEE Pres. s.917–920.
145. Hagan, M.T., Demuth, H.B., Beale,M., , "Neural Network Design", 1996, PWS Publishing Company, Boston
146. Gutierrez, Wang, J. and Grandin. R.D., "Estimating hidden units for two layer perceptrons", *Proceedings of the 1st. International Conference on Artificial Neural Networks*, London, U.K. 1989, pp.120–124

147. Şengör, N., “YSA Yüksek Lisans Ders Notları”, 2001, İTÜ Elektrik Elektronik Fakültesi, İstanbul
148. Acharya R., Kumar A., et al.,”Classification of cardiac abnormalities using heart rate signals”, Springer, Med. Biol. Eng. Comput., 2004, 42, 288–293
149. Güler, I., Übeyli, E.D., “Çok Katmanlı Perseptron Sinir Ağları ile Diyabet Hastalığının Teşhisi”, Gazi Üniv. Müh. Mim. Fak. Der., 2006, Cilt 21, No 2, 319–326
150. Kohonen, T., Makisara, K., “The Self Organizing Feature Maps”, Physica Scripta, 1989 vol.39, s.168–172
151. Kohonen, T., “The Self Organizing Map”, Proc. of the IEEE, 1990 vol.78, no.9
152. Kohonen, T., 1988, “Learning Vector Quantization”, Neural Networks Supplement: INNS Abstracts, vol.1, pp.303
153. Şen, Z., “Yapay Sinir ağları ilkeleri”, Su Vakfı İstanbul, 2004
154. Meunier, P.J., “Osteoporosis:Diagnosis and managment”, 1st. edition, 1998, 1-275.
 155. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF, “Impedance for body composition”, Exerc Sport Sci. Rev. 1990;18: 193–224
156. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuar yöntemleri (s.125–145)
157. Çöl M, Genç Y, Şaylı BS. Bor minerali bölgelerinden Bigadiç-İskele beldesinde 50 yaş üstü kadınlarda osteoporoz prevalansı. Sağlık ve Toplum 1999; 9(1): 34–41.
158. Anonymous. Bone density measurement a systematic review. A report from SBU, Swedish council on technology assessment in health care. J Intern Med Suppl 1997; 739: 1–60.
159. Johansen C, Mellstrom D. An earlier fracture as a risk factor fo new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. Maturitas 1996; 24(1–2): 97–100
160. Concin H, Bischof HP, Taxer F, et al. Menopausal bone density in healthy females of Voralberg. Lack of relation to anamnesis. Wien-Med-Wochenschr 1992; 142(5–6): 96–98
161. Parazzini F, Bidoli E, Franceschi S, et al. Menopause, menstrual and reproductive history, and bone density in northern Italy. J Epidemiol Community Health Oct. 1996; 50(5); 519–523.
162. Franceschi S, Schinella D, Bidoli E, et al. The influence of body size, smoking, and diet on bone density in pre and postmenopausal women. Epidemiology 1996; 7: 411–414.

163. Svendsen OL, Hassager C, et al: Impact of soft tissue on invivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip and forearm: A human cadaver study. *J Bone Miner Res*, 1995, 10. 868–873.
164. Tothill P, Pye DW: Errors due to non uniform distribution of fat in DXA of the lumbar spine. *Br J Radiol* 65: 807–813, 1992
165. Ribot C, Tremolliers F, et al. Can we detect woman with low bone mass using clinical risk factors? *The American Journal Of Medicine* 1995; 98 (Suppl 2A) : 52–55.
166. Espalargues M, Sampietro – Colom L, et al. Identifying bone mass using clinical risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12: 811–822.
167. Kanis JA, Black D, et al. A new approach to the development of assesment guidlines for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002: 13 (7) : 527–536.
168. Max W, Sinnot P, et al. The burden of osteoporosis in California, 1998. *Osteoporos Int* 2002; 13 (6) : 493–500.
169. Dilşen G. Türkiye’de Osteoporoz. Gökçe Kutsal Y (ed) *Osteoporoz* 2005, ss: 315–356.
170. I.Ulusal Osteoporoz kongresi Konsensus Raporu (7–11 Ekim 2002) Belek-Antalya
171. Dybowski R, Gant V. Artificial neural networks in pathology and medical laboratories. *Lancet* 1995; 346: 1203–1207.
172. Baxt WG. Use of artificial neural networks for the diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 115: 843–848.
173. Kennedy RL, Harrison RF, Hamer WG, McArthur DC, MacAllum R. An artificial neural network system for the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in the accident and emergency department: evaluation and comparison with serum myoglobin measurements. *Computer Programs Methods Biomed* 1997; 52: 93–103.
174. Jensen J-EB, Sharpe PK, Caleb P, Sorenson HA. Fracture prediction using artificial neural networks. *Proceedings of World Congress on Osteoporosis*. Amsterdam, May 1996, 18–23.
175. Redei J, Ouyang X, Countryman PJ, Wang Z, Genant HK. Classification of vertebral fractures; landmark-based shape recognition by neural networks. *Proceedings of World Congress on Osteoporosis*. Amsterdam, May 1996, 18–23.

KISA ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	15.02.1966	
Doğum yeri	Silvan	
İlkokul	1972-1977	Ziya Gökalp İlkokulu
Ortaokul	1977-1980	Ziya Gökalp Ortaokulu
Lise	1980-1983	Ziya Gökalp Lisesi
Lisans	1983-1990	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Arş. Gör. Dr. Veysi AKPOLAT

Biyofizik Anabilim Dalı