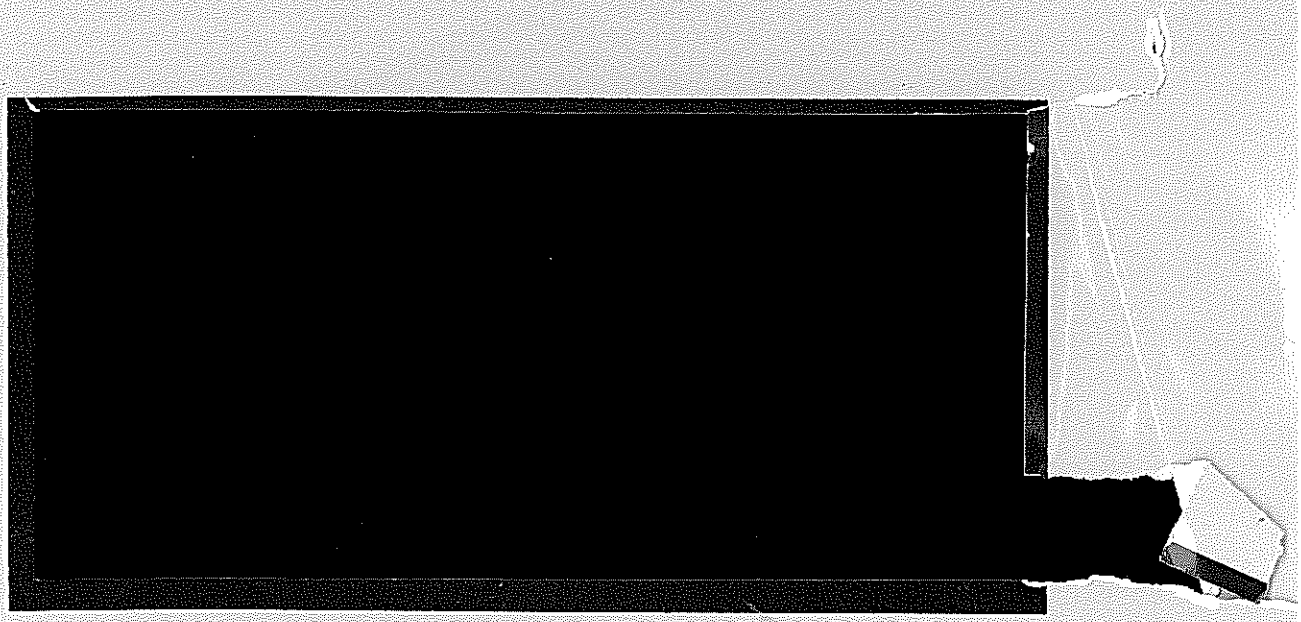
DUP

1997-196

TÜBİTAK

TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL RESEARCH COUNCIL OF TURKEY



Makina, Kimyasal Teknolojiler, Malzeme ve İmalat Sistemleri Araştırma Grubu

Mechanical Engineering, Chemical Technologies, Material Sciences and Manufacturing Systems Research Grant Committee

OSTEOPOROTİK İNSAN VE HAYVAN KEMİKLERİNDE MALZEME ÖZELLİKLERİNİN MEKANİK VE ULTRASONİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

PROJE NO: MİSAG-27

Nuri AKKAŞ
Belma TURAN
Ertan DELİLBAŞI
Uğur GÜNEL
Yener N. YENİ

TEMMUZ 1995
ANKARA

ÖNSÖZ

Bu çalışma iki ana bölümden oluşmuştur. Birinci bölümün amacı, heparin, kalsitonin ve tamoksifenin osteoporoz başlangıcı ve gelişimindeki etkisini biyomekanik yöntemlerle araştırmak ve böylece bu ilaçların klinik kullanımına yardımcı olmaktır. Çalışmanın ikinci bölümünde, osteoporozlu insan femur başlarının ultrasonik özellikleri araştırılmıştır. Çalışma TÜBİTAK tarafından MİSAG-27 nolu proje olarak desteklenmiştir. TÜBİTAK'a bu desteklerinden dolayı teşekkürlerimizi iletiriz.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER i

ŞEKİLLER iii

TABLOLAR vi

ÖZ vii

ABSTRACT viii

OSTEOPOROZ: FİZYOLOJİSİ VE ÖNLENMESİ 1
Osteoporozun Sınıflandırılması 5
Osteoporozda Hayvan Modelleri ve Heparin 7
Osteoporozun Tedavisi 8

KEMİĞİN BİYOMEKANİĞİ 11
Gerilme ve Gerinme 11
Elastik Hooke Malzemesi Olarak Kemik 11
Kemiğin Elastik Modülü 16
Analizde Malzeme ve Yapı Farkı 19
Çalışmada Seçilen Kemik Modeli 21

TAVŞANLAR ÜZERİNDE DENEYLER 24
Malzeme ve Yöntemler 24
Sonuçlar 25
Tartışma 29

ULTRASONİĞİN TEMEL KAVRAMLARI 31
Salınımlar ve Dalgalar 31
Katılarda Tek Boyutlu Düzlem Dalgaların Ultrasonik Hızı 34
Ayrışma (Dispersiyon) 35
Soğurma ve Sönümlenme 35
Darbe İletimi 36

İNSAN KEMİKLERİNDE ULTRASONİK DENEYLER 37
Malzeme ve Yöntemler 37
Sonuçlar 46

SONUÇ 56

REFERANSLAR 58

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1 Kemiğin Normal Yapım ve Yıkım Süreci 2,3

Şekil 2 Kemik Yapımı ve Kemik Yıkımı Kombinasyonları 5

Şekil 3 Kemik Kütlesi Düzeyinin Dört Mekanizması 6

Şekil 4 Osteoporozun Nedenleri 7

Şekil 5 Gerilme ve Gerinme 12

Şekil 6 Gerilme Bileşenlerinin Notasyonu 12

Şekil 7 Çekme Altında Tipik Bir Gerilme-Gerinme Eğrisindeki Kritik Noktalar 13

Şekil 8 Kemiğin, Reilly ve diğerlerinin Belirlediği Şekilde, Basma ve Çekme Altındaki Eğrileri (Reilly ve diğerleri, 1974) 17

Şekil 9 Dik Katmanlı Bir Malzemede Üç-Noktalı Eğilme Testi Altında Kolay ve Zor Yönlerde İlerleyen Kırığın Gerilme-Gerinme Eğrileri. Kırığın Aşamalarına Karşılık Gelen Sayılar Şekil 10 da Gösterilmiştir. 20

Şekil 10 Şekil 9 daki Eğride Numaralanmış Değişik Noktalarda Yayılan Kırıkların Aşamalarını Gösteren, Dik Katmansal Yapının Kolay Yöndeki Üç-Noktalı Eğilmesi 21

Şekil 11 Eğilme Testlerinde Kullanılan Kemik Modelinin Kesiti 22

Şekil 12 Analizde Kullanılan Üç-Noktalı Eğilme Modeli 22

Şekil 13 Basma Testleri için Tibia Modeli 22

Şekil 14 Humerusun Eğilme Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı 25

Şekil 15 Femurun Eğilme Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı 26

Şekil 16 Tibianın Eğilme Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı 26

Şekil 17 Humerusun Basma Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı 27

Şekil 18 Fermurun Basma Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı 28

Şekil 19 Tibianın Basma Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı 28

Şekil 20 Yüklenmiş Bir Yayın Sinüzoidal Salınımı (Krautkramer ve Krautkramer, 1983) 32

Şekil 21 Elastik Bir Ortamın İki-Boyutlu Modeli (Szilard, 1982) 32

Şekil 22 Boylamasına Dalga (Krautkramer ve Krautkramer, 1983) 33

Şekil 23 Transvers Dalga (Krautkramer ve Krautkramer, 1983) 33

Şekil 24 Ultrasonik İletim Diyagramı 37

Şekil 25 Proksimal Femurdaki Trabeküllerin Anatomisi 38

Şekil 26 Singh İndisi Cinsinden Kemiğin Altı Derecesi 39,40

Şekil 27 Örnekler Arasındaki Farklar 41-44

Şekil 28 Bir Femur Başında Sırasıyla X, Y ve Z ile Gösterilen Radyal, Çevresel ve Eksenel Yönler 44

Şekil 29 Bir Önceki Örnek grubunda Örneklerden Birinden Hazırlanan İkinci Grup Örnekler 46

Şekil 30 Örnek 1 için Sönümleme Doğruları 51

Şekil 31 Örnek 2 için Sönümleme Doğruları 51

Şekil 32 Örnek 3 için Sönümleme Doğruları 52

Şekil 33 Örnek 4 için Sönümleme Doğruları 52

Şekil 34 Örnek 5 için Sönümleme Doğruları 53

Şekil 35 Örnek 6 için Sönümleme Doğruları 53

Şekil 36 Örnek 7 için Sönümleme Doğruları 54

Şekil 37 Bütün Örnekler için Çevresel Yöndeki Sönümleme Doğruları 54

Şekil 38 Bütün Örnekler için Radyal Yöndeki Sönümleme Doğruları 55

Şekil 39 Bütün Örnekler için Eksenel Yöndeki Sönümleme Doğruları 55

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1 Gerilme ve Gerinme Tansörlerinin Terimiyle Basitleştirilmiş Notasyondaki Gerilme ve Gerinme Tansörlerindeki Terimlerin Denkliği 13,14

Tablo 2 Trabeküler Kemik Malzemesinin Elastik Modülü için Çeşitli Yöntemlerle Yapılmış Ölçüm ve Tahminler 18,19

Tablo 3 Eğilme için Elastik Modüller 27

Tablo 4 Basma için Elastik Modüller 29

Tablo 5 Deneylerde Kullanılan Örneklerin Klinik Parametreleri 40

Tablo 6 54 kHz Ölçümleri için Hız ve Elastik Modüller 48

Tablo 7 200 kHz Ölçümleri için Hız ve Elastik Modüller 49

Tablo 8 1 MHz Ölçümleri için Hız ve Elastik Modüller 49

Tablo 9 Küçük Örnekler için Değişik Frekanslarda Çevresel Yönde Ultrasonik Hız ve Elastik Modüller 49,50

ÖZ

Bu çalışma iki ana bölümden oluşmuştur. Birinci bölümün amacı, heparin, kalsitonin ve tamoksifenin osteoporoz başlangıcı ve gelişimindeki etkisini biyomekanik yöntemlerle araştırmak ve böylece bu ilaçların klinik kullanımına yardımcı olmaktır. Çalışmanın kontrollu deneysel bu kısmı için 32 dişi beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Femur, humerus ve tibia kemiklerine bütün olarak üç-noktalı eğilme testleri uygulanırken aynı örneklerin proksimal uçlarına basınç testleri uygulanmıştır. Tavşan kemikleri sabit et kalınlığına sahip kalın duvarlı eliptik tüpler olarak varsayılarak ilaç uygulanmış grupların kemiklerinin rijiditeleri ile kontrol gurubundakilerinkiler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, heparinin ortak görüşe uygun olarak önceden iddia edildiği gibi osteoporoz yarattığı, tamoksifenin bu etkiyi geri çevirmekte etkili olduğunu göstermiş, kalsitonin ise yorum yapılacak bir sonuca götürmemiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde, osteoporozlu insan femur başlarının ultrasonik özellikleri araştırılmıştır. Yedi osteoporozlu insan örneği kullanılarak çevresel, radyal ve aksiyel yönlerdeki ultrasonik hızlar ve elastik modüller deneysel olarak saptanmıştır. Üç değişik frekans kullanılarak üç yöndeki ultrasonik sönümleme, Genişbantlı Ultrasonik Sönümleme İndisi cinsinden saptanmaya çalışılmıştır. Sonuçlar aynı örneklerin Singh indisleriyle karşılaştırılmış ve yöntemlerin verimi tartışılmıştır. Ultrasonik yöntemlerin yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat kesin ve hassas ölçümler hastanın yaşı ve cinsiyeti, osteoporoz derecesi, hazırlanan örneğin kemik içerisindeki yönü ve konumu gözönünde bulundurarak yapılan muntazam örneklemeyi gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, Heparin, Kalsitonin, Tamoksifen, Kemik Biyomekaniği, 3-Noktalı Eğilme, Basınç, Ultrasonik Hız, Genişbantlı Ultrasonik Sönümleme.

ABSTRACT

This study is composed of two main parts. The aim of the first part was to investigate the effect of heparin, calcitonin and tamoxifen on osteoporosis initiation and progress through biomechanical means and, thus to assist in clinical usage of these drugs. For this controlled experimental part of the study 32 female New Zealand white rabbits were used. Whole-bone femur, humerus and tibia specimens were subjected to 3-point bending tests while sections from the proximal ends of the same specimens were subjected to compression tests. Treating the rabbit bones as thick walled elliptic tubes with constant wall thickness the stifnesses of the bones of the medicated groups were compared with those of the control groups. The results showed that heparin induced osteoporosis as previously claimed by the common evidence, tamoxifen was effective in reducing the effect of heparin and calcitonin did not yield any conclusive result. In the second part of the study, ultrasonic properties of osteoporotic human femur heads were investigated. Ultrasonic velocities and moduli of elasticity in the tangential, the radial and the axial directions were determined experimentally using seven osteoporotic human specimens. Ultrasonic attenuation in terms of Broadband Ultrasonic Attenuation Index in osteoporosis was attemped to be determined in three directions using three different frequencies. The results were compared with the Singh indices of the same specimens and the efficiency of the methods were discussed. The ultrasonic methods used were concluded to be useful but accurate and precise measurements need uniform sampling considering the age and the sex of the patients, the degree of osteoporosity, the direction and the position of the prepared specimens in bone.

Key words: Osteoporosis, Heparin, Calcitonin, Tamoxifen, Bone Biomechanics, 3-Point Bending, Compression, Ultrasonic Velocity, Broadband Ultrasonic Attenuation.

OSTEOPOROZ: FİZYOPATOLOJİSİ VE ÖNLENMESİ

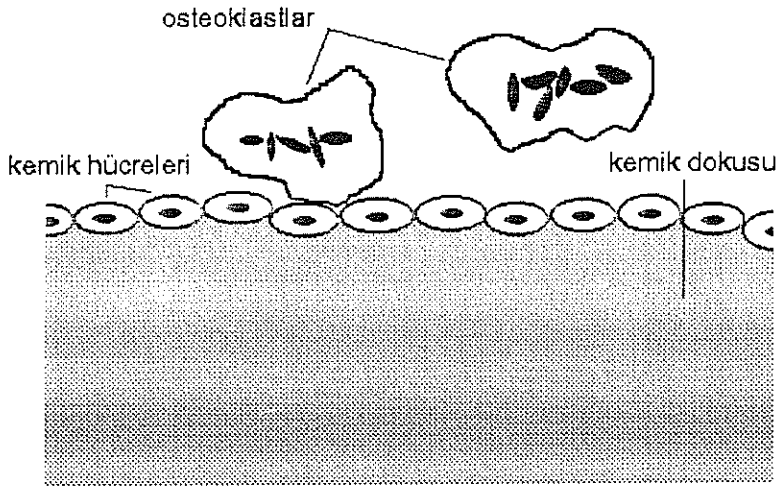
İskelet, yalnızca gerekli eklemleri taşıyan ve adapte olabilme özelliğine sahip bir oluşum olarak kalmaz, aynı zamanda vücudun kalsiyum ve fosforunu yapısal bakımdan yararlı ve metabolik olarak kararlı biçimde depolar. Osteoporoz, mineral bakımından normal bir kemikteki yoğunluk azalmasını tanımlayan jenerik bir terimdir. İlk olarak 1948'de, Albright ve Reifenstein tarafından, çok az kemiğin olduğu fakat var olan kadarının da normal olduğu bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Albright ve Reifenstein, 1948). Birçok durumda, osteoporozlu ve normal yaşlı kemiklerin kompozisyonunda fark olup olmadığı yönünde veri oluşmamıştır (Boskey, 1990).

Klinik anlamda osteoporoz, çok küçük bir travmayla kırıkların oluşabileceği ölçüde osteopeni (azalmış kemik kütlesi) olarak tanımlanır. Kemiğin mekanik dayanımı mimarisi ve kompozisyonuyla ilgili olduğundan (Ghosh ve diğerleri, 1976; Leichter ve diğerleri, 1982), kemik kompozisyonunda osteoporoza bağlı değişiklikler olup olmadığının belirlenmesinin önemli olduğu açıktır. Dünyadaki en yaygın kemik hastalığı olan osteoporoz, yaşlıları etkileyen kas-iskelet hastalıkları arasında artritten sonra ikinci sırayı alır (Kaplan, 1987).

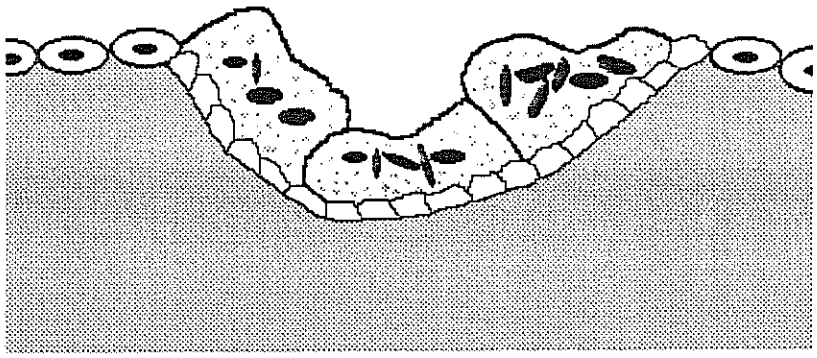
Osteoporozda çoğu zaman, komplikasyonların ve klinik semptomların ortaya çıkmasından önce geçen uzun, sessiz bir dönem vardır. Kırıklar ortaya çıkıncaya kadar asemptomatik olması ve osteoporoza bağlı kırıkların sürekli artışı nedeniyle osteoporoz, "sessiz hırsız", "sessiz salgın" gibi adlarla adlandırılmıştır (Geusens, 1992). İlk sendromlar, kütle kaybı nedeniyle günlük yaşamın mekanik gerilmelerine dayanamayan iskelette görülür. Osteoporozun en yaygın komplikasyonları, kaburga, femur başı veya kalça, humerus ve distal radius kırıkları ile kompresyona bağlı omur kırıklarıdır. Sözü geçen bütün kırıklar, çok küçük travmalar sonucu oluşurlar (Kaplan, 1987).

Kemik, kendisini sürekli olarak yenileyen dinamik bir dokudur. Sağlıklı bir yetişkinde her yıl, kortikal kemiğin yaklaşık %10 u ve trabeküler kemiğin de %20-%40 kadarı yenilenir (Hayward ve Caggiano, 1987). Kemik yenilenmesi sürecinin ilk olaylarından birisi, temel olarak kollajen liflerden oluşan matriks ve temel olarak kalsiyum-fosfat kristallerinden oluşan mineral bölgelerinin, büyük ve çok çekirdekli osteoklast hücreleri tarafından ortadan kaldırılmasıdır (Şekil 1a, 1b). Yaklaşık bir ay süren bu yıkım sürecini, önce monositlerin gelişi ve sonra da osteoblastların gelmesiyle yeni bir matriks tabakasının oluşumu izler. Bunun ardından, yeni sentezlenen osteoitler mineralize olurlar. (Şekil 1c, 1d). Normal olarak, bütün kemik yenilenmesi süreci yaklaşık altı ay sürer.

Kemik yenilenmesi, periost, havers kanalları, endosteum ve trabekül yüzeylerindeki hücrelerce gerçekleştirilir. Bu yüzeyler, kemik zarfları olarak bilinir. Bunların en büyüğü ve hayat boyu en aktif olanı trabeküler zarftır. Osteoporoza neden olan hastalıkların çoğunun büyük miktarda trabeküler kemik kaybına yolaçması bu nedenledir (Kaplan, 1987).



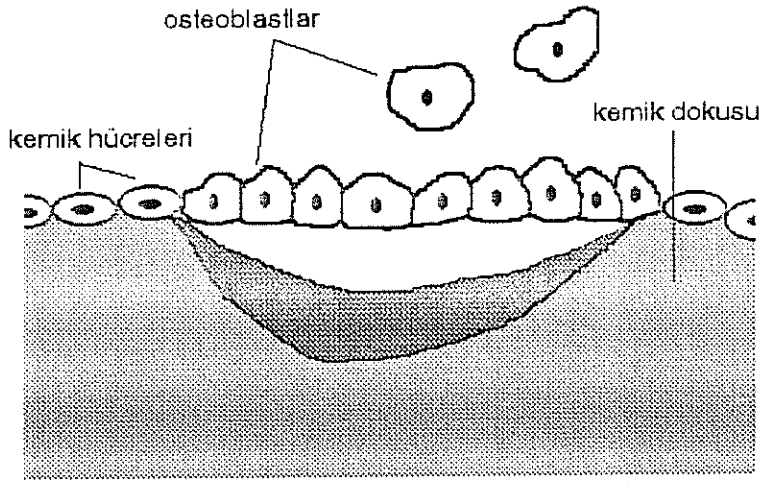
a



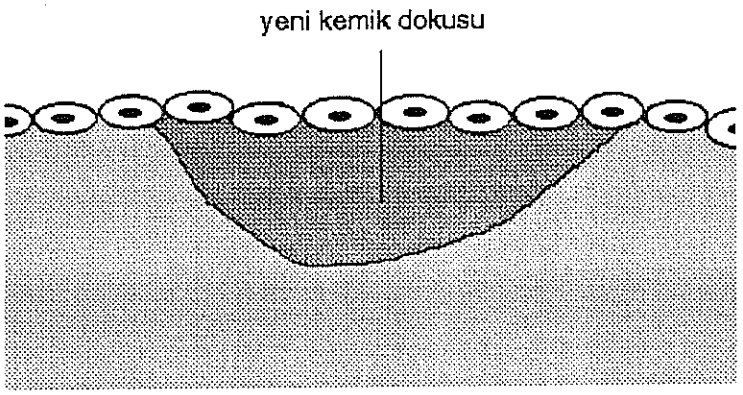
b

Şekil 1 Kemiğin Normal Yapım ve Yıkım Süreci

Kemik yıkım hücreleri (osteoklastlar) kemik hücrelerinin aralarına girip (a) kemiğin iç yüzeyinde boşluklar yaratıyorlar (b). Osteoblastlar yeni açılan kemik boşluklarının içine hareket ediyorlar (c) ve bir kollajen çatı üretip sonra da bu çatıyı kalsiyum ve fosfor kristalleriyle mineralize etmek suretiyle yeniden yapılanma sürecini başlatıyorlar (d).



c



d

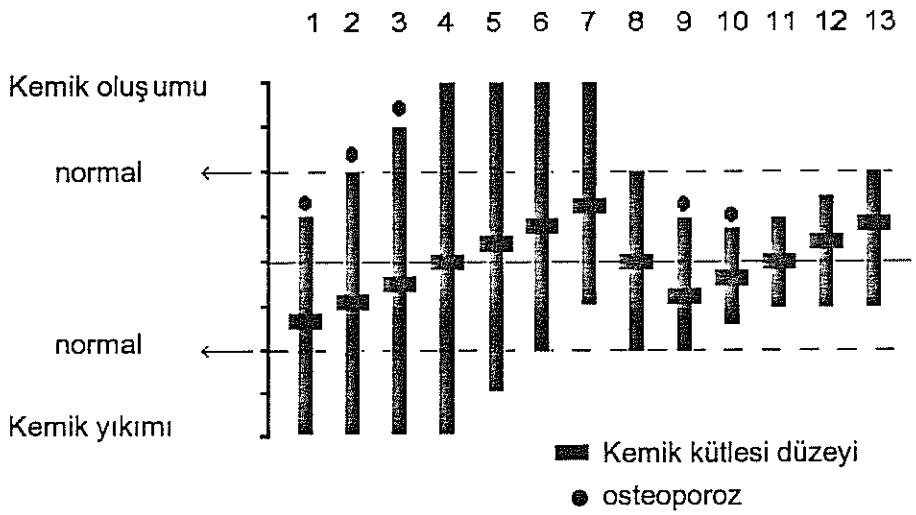
Şekil 1 (devamı)

Yaşa bağlı kemik dokusu kaybı 40 lı yaşlarda başlar. Kadınlar % 35-40 dolayında kortikal ve % 55-60 dolayında trabeküler kemik kaybına uğrarlar. Erkeklerde kemik kaybı kadınların yaklaşık 2/3 ü kadardır. Yılda % 0.3-0.5 oranındaki yavaş kemik kaybı her iki cinste 40 lı yaşlarda başlar ve yaşlılıkta tekrar yavaşlayıncaya veya duruncaya kadar hızlanarak devam eder. Kadınlarda menopoz sonrası kortikal kemik kaybı yılda % 2-3 kadardır. Bu kortikal kemik kaybı yaşa bağlı kemik kaybına eklenir ancak, 8-10 yıl sonra başlangıç değerine döner. Trabeküler kemik kaybı kortikal kemik kaybından 5-10 yıl önce başlar ve bu kayıp kortikal kemik kaybından fazladır. Trabeküler kemik kaybı menopoz sonrasında geçici olarak hızlanır (yılda % 4-8) ve bu geçici hızlanma menopoz sonrasında 5-8 yıl kadar devam eder (Kaplan, 1987). Zamanla kemik kütlesi 30 yaşdaki miktarının yarısına düşebilir. Eğer kemik yoğunluğu kemiğin mekanik gerilmelere dayanamayacağı

kadar azalırsa patolojik kırıklar oluşabilir. Trabeküler kemiğin basma dayanımının yoğunluğun karesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (Kaplan, 1987).

Osteoporoz yalnızca kemik yapımı ve kemik yıkımı arasındaki dengenin kemik yıkımı yönünde bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilir. Şekil 2 de, kemik yapımı/yıkımı kombinasyonlarından bazıları gösterilmiştir. 1. durumda, kemik yıkımında büyük bir artış ve kemik yapımında büyük bir azalma görülmektedir. Bu durum, adrenal korteks veya suprarenal bezlerden salgılanan bir grup hormon olan glukokortikoitlerin kronik fazlalığı halinde karşılaşılan bir durumdur. Zamanla net bir kemik kaybı sözkonusudur. Glukokortikoitler, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında yer alırlar. Glukokortikoitlerin vücudun değişik sistemlerine değişik etkileri vardır. Glukokortikoit fazlalığı, bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır ve paratiroit hormon sistemini aktive ederek kemik yıkımını arttırır (Kaplan, 1987; Weiss ve Greep, 1977; Bloom ve Fawcett, 1968). 2. durumda kemik yapımının değişmediği fakat kemik yıkımının çok arttığı görülmektedir. Bu tipik olarak menopoz sonrası osteoporozda (tip I) karşılaşılan bir durumdur (Kaplan, 1987). 3. durumda, kemik yapımı ve kemik yıkımı artmıştır fakat kemik yıkımındaki artış kemik yapımındaki artıştan fazladır. Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm ve kronik kalsiyum yetersizliği buna neden olabilir. Tiroit hormonlarının ısı iletimi, sinir sistemi, kalp metabolizması, su dengesi, elektrolit dengesi ve büyüme (özellikle erkeklerde osifikasyon merkezlerinde) üzerinde önemli etkileri vardır. Tiroit bezlerinin salgıladığı bu hormonların fazlalığı hipertiroidizme neden olur. Tiroit bezleri aynı zamanda, kemik yıkımını baskılayarak serum kalsiyum düzeyini düşüren ve böylece kemiklerden kana kalsiyum dönüşünü azaltan tirokalsitonin veya kalsitonin (daha sonra bu konuya değinilecek) adlı başka bir hormon salgılarlar (Kaplan, 1987; King ve Showers, 1969; Bloom ve Fawcett, 1968). Paratiroit hormonunun fazlalığı ise hiperparatiroidizme neden olur. Genellikle tiroit bezinin arka yüzünde bulunan paratiroit bezleri tarafından salgılanan bu hormon, kan plazmasındaki kalsiyum miktarını optimal ve neredeyse sabit bir düzeyde tutmak gibi yaşamsal önemi olan bir fonksiyona sahiptir. Kandaki inorganik fosfatı regüle edici bir etkisi olduğuna da inanılmaktadır. Paratiroit hormonunun yokluğunda, serum kalsiyum miktarı azalır ve serum fosfat miktarı artar. Bu ikisinin birleşik etkisi sonucu iskelet kaslarında spazmlar (tetanoz) ve ölümdür. Paratiroit bezlerinin aşırı çalışması sonucu kemik dokusunun kaybolarak yerini fibröz bağ dokusuna bıraktığı "osteitis fibrosa cystica" diye adlandırılan durum ortaya çıkar. Hiperparatiroidizmde, gelişmekte olan kemiklerin ve dişlerin kalsifikasyonu ciddi şekilde bozulabilir (Kaplan, 1987; King ve Showers, 1969; Weiss ve Greep, 1977). Kemik yapımı ve kemik yıkımının eşit olarak arttığı 4. durumda kemik kütlesinde net bir değişiklik sözkonusu değildir. Bu durum Paget hastalığında görülebilir. Paget hastalığını osteoporozdan ayıran en belirgin özellik, Paget hastalığında etkilenen bölgelerdeki büyük damar artışıdır. Genellikle, osteoklastik ve osteoblastik aktivite birlikte artar. Kemiğin şeklinde fazlaca bozulma olabilir fakat genel formlarını korurlar. 5. durumda, kemik yapımı da yıkımı da 3. durumdaki gibi artmıştır fakat kemik yapımı kemik yıkımından daha fazladır. Yetişkin iskelette sık rastlanan bir durum değildir fakat Paget hastalığının osteoblastik fazında veya kırık iyileşmelerinde lokal olarak görülebilir. 6. durumda, kemik yıkımı aynı kalırken kemik yapımında artış vardır. Bu durum kemik kütlesinin artmasına neden olur ve adolesansın bitimiyle kemik kütlesinin maksimum değerlere

ulaştığı 35 yaş arasında görülebilir. 7. durumda, kemik yapımında bir artış olurken kemik yıkımında hissedilir bir azalma vardır. Bu durum kemik kütlesinde artışla sonuçlanır. Yetişkinlerde veya osteoklastik aktivitenin normal olmadığı kalıtsal bir hastalık olan osteopetrozda görülebilir. 8. durum, kemik yapım ve yıkımının normal, kemik kütlesinin kararlı olduğu ve bu nedenle kemik kütlesinde net bir değişmenin olmadığı normal bir durumdur. 9. durum, azalmış kemik yapımının ve normal kemik yıkımının olduğu bir durumdur. Tipik olarak yaşa bağlı osteoporozda (tip 2) görülür. 10. durumda kemik yapımının kemik yıkımından daha fazla azaldığı görülmektedir. 13. durum ise, kemik yapımının normal olmasına karşın kemik yıkımının azaldığı bir durumdur. Bu durum, menopoz sonrası osteoporozun estrojen ve kalsiyum veya kalsitonin ve kalsiyumla tedavisinden sonra görülebilir. Bu tedaviler kemik yıkımını azaltır ve kemik yapımı da bu azalmaya adapte olur (12. durum). Böylelikle, kemik kütlesi daha yavaş bir kemik yapımı/yıkımı oranında kararlı hale gelir (11. durum) (Kaplan, 1987). 11. durumda, hem kemik yapımında hem de kemik yıkımında azalma vardır. Buna karşın, kemik kütlesinde net bir değişiklik görülmez (Kaplan, 1987; Little, 1973).

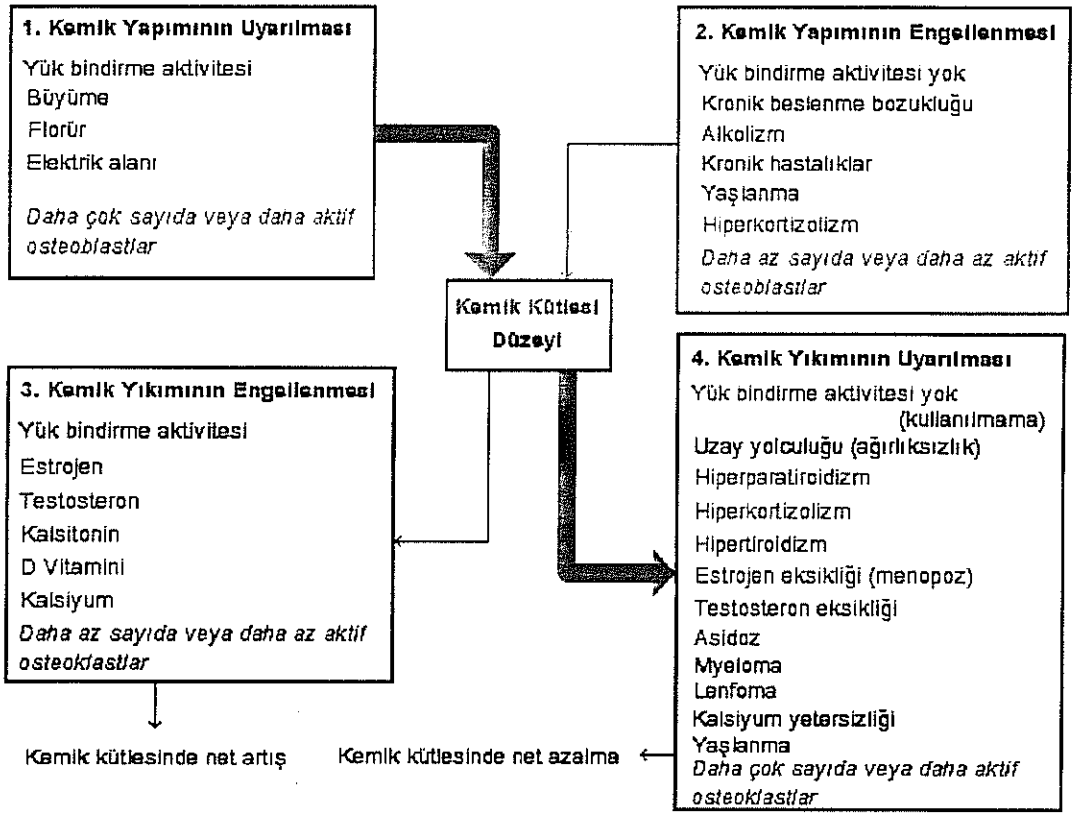


Şekil 2 Kemik Yapımı ve Kemik Yıkımı Kombinasyonları

Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz kemik kütlesi miktarına bağlı olduğundan osteoblastik ve osteoklastik aktiviteleri uyaran veya baskılayan bütün etkenler birer risk faktörü olarak düşünülmelidir (Şekil 3). Pratikte, bunlardan bazıları ile nadiren karşılaşılır ve genelde dominant olarak birkaç tanesi birarada bulunur (Kaplan, 1987; Little, 1973).

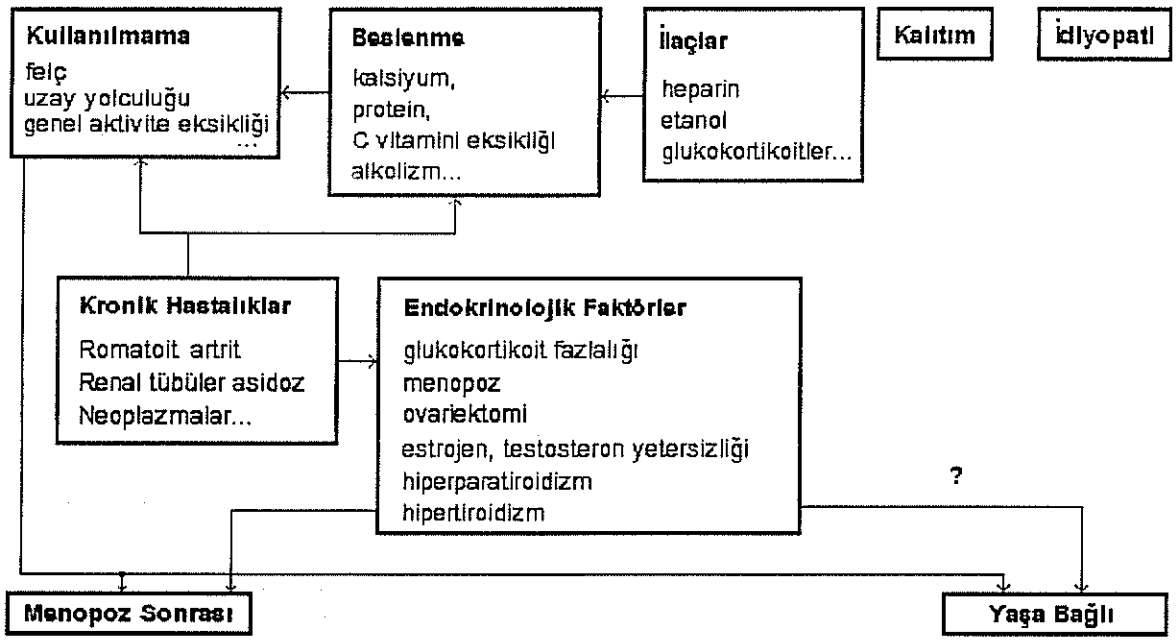
Osteoporoz genelde tip 1 (menopoz sonrası) ve tip 2 (yaşa bağlı) olarak iki grupta sınıflandırılırsa da, daha seyrek rastlanan ve kemik kütlesi kaybına neden olan diğer bazı hastalıklar da gözönüne alınmalıdır. Osteoporoza neden olan etkenler Şekil 4 de özetlenmiştir (Kaplan, 1987).



Şekil 3 Kemik Kütlesi Düzeyinin Dört Mekanizması

Menopoz sonrası osteoporozun mekanizması, kemik dokusunun anabolik ve katabolik steroitlerin karşılıklı etkileşimi sonucu doğrudan ortadan kalkmasıyla ilgilidir. Bu durumda, vücuttaki anabolik ve katabolik steroitlerin kemik üzerinde doğrudan etkisi olan bir dengesizliği sözkonusudur. Kadınlarda, menopozdan 5-10 yıl sonra sıkça rastlanılan bir durumdur fakat herhangi bir nedenle steroit kullanmış çeşitli yaşlardaki diğer bireylerde de görülebilir (Little, 1973; Bockman ve Weinerman, 1990).

Menopoz sonrası osteoporozdan farklı olarak, yaşa bağlı osteoporoz hem kadınları hem de erkekleri etkiler ve genellikle yaşlı bir grupta görülür. Bu tür osteoporozun nedeni, minör kan damarlarında pıhtı birikmesidir. Bunun etkisi, kemik etrafındaki kas aktivitesinin yok olması veya azalması sonucu kemikten kan akışının zayıflamasıyla ortaya çıkan kullanılmamaya bağlı osteoporoza benzer. Kan akışının aniden sekteye uğramasıyla kemik üzerinde basınç değişikliği oluşur. Kas aktivitesi noksanlığı devam ederse, basınç dengesinin yeniden kurulması 2-3 haftayı bulur. Basınç dengesi kuruluncaya kadar, karbondioksit ve oksijen miktarındaki değişme nedeniyle osteoklast üretimi uyarılır ve osteoblastik aktivite azalır. Kas aktivitesinin tamamen kaybolduğu durumlarda, denge kurulduğunda kemik dokusu normal miktarının yarısına kadar düşmüş olabilir (Kaplan, 1987; Little, 1973).



Şekil 4 Osteoporozun Nedenleri

Osteoporozun diğer türleri, beslenmeye (C-vitamini yetersizliği vb.), kalıtıma (osteogenesis imperfecta vb.), endokrinolojik faktörlere (hipertiroidizm, hiperparatiroidizm vb.), hastalıklara (kemik tümörü vb.), idiyopatiye (idiopathic juvenile osteoporosis vb.) ve ilaç kullanımına bağlı olabilir. Bunlar arasında ilaç kullanımına bağlı osteoporozun, buradaki osteoporotik modellerin heparin uygulanmasıyla yaratılması açısından, bu çalışmada ayrı bir önemi vardır.

Osteoporozda Hayvan Modelleri ve Heparin

Osteporozda kemiğin değişimini incelemek üzere 1950 lerden beri birçok hayvan modeli kullamılmıştır. Bunların çoğunluğunu dietteki kalsiyum eksikliği, ovariektomi veya hadımlaştırma, ya da hareketsizleştirme oluşturmaktadır (Boskey, 1990; Kalu ve diğerleri, 1989; Wronski ve diğerleri, 1991; Wronski ve diğerleri, 1986; Wronski ve diğerleri, 1988; Hayashi ve diğerleri, 1989; Jordan ve diğerleri, 1987a; Turner ve diğerleri, 1988). Bu tekniklerin yanısıra, uzun süreli heparin ve steroit terapisinin laboratuvar hayvanları ve insanlarda osteoporoza yolaçtığı rapor edilmiştir (Mätzsch ve diğerleri, 1990; Ginsberg ve diğerleri, 1990; Mätzsch ve diğerleri, 1986; Monreal ve diğerleri, 1990; Melissari ve diğerleri, 1993).

Heparin, bağ dokularındaki mast hücrelerinde bulunan sülfatlı bir mukopolisakarittir. Kanın pıhtılaşması sürecinde birçok noktada rol oynar. Antikoagülan ilaçlar heparin içerirler (King ve Showers, 1969; Bloom ve Fawcett, 1968; Weiss ve Greep, 1977).

Heparin terapisi uygulanan hastalarda semptomatik osteoporozun gerçek riski bilinmemektedir çünkü ardışık hastaları ele alan detaylı bir çalışma yapılmamıştır. Eldeki bilgiler heparine bağlı osteoporozun hem doz hem de süreye bağlı olduğunu ve semptomatik kırıkların 3 aylık heparin terapisinden önce görülmediğini ortaya koymaktadır (Levine ve Hirsch, 1986) fakat heparin terapisine bağlı osteoporoz gelişmesinin süreden çok dozaja bağlı olabileceği de rapor edilmiştir (Ginsberg ve diğerleri, 1990). Zimran ve diğerlerinin de (1986) söylediği gibi uzun süreli heparin terapisiyle yaratılan osteoporoz tersinir olabilir. Ek olarak, heparin terapisinin etkisi farklı hastalar üzerinde ve iskeletin farklı kısımlarında değişik olabilir. Femurdaki kemik mineral kütlesinin (BMD) ve humerusun kırılganlığının yardımıyla düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ve standart heparinin (UH) karşılaştırıldığı bir çalışmada, kırılma dayanımı ile ifade edilen humerusun kırılganlığının heparin uygulanmış farelerde kontrollardan farklı olmadığı rapor edilmiştir (Matzsch ve diğerleri, 1990). 1 aylık heparin terapisinin hem aksiyel iskeleti, hem de uzun kemikleri etkilediği de rapor edilmiştir. Ne varki, bilek kemiklerinde kemik yoğunluğu azalması görülen bütün hastaların omurgalarında kemik yoğunluğu azalması görülmediği gibi, omurgasında kemik yoğunluğu azalması olan bütün hastaların da bilek kemiklerinde kemik yoğunluğu azalması görülmemiştir (Ginsberg ve diğerleri, 1990). Farelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla insanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarını karşılaştırırken, fareler ve insanlar arasında metabolik bazı farklılıklar olduğunu da unutmamak gerekir.

İnsanlarda ve farelerde osteoporoza neden olduğu bilinen estrojen eksikliği ve glukokortikoit fazlalığı (Goulding ve Gold, 1987), karakteristik olarak, trabeküler kemik kaybını kortikal kemik kaybından daha fazla uyarır (Boskey, 1990; Goulding ve Gold, 1987). LMWH ve UH nin osteoporoz yaratmakta kullanılması kemik mineral kütlesinin belirgin azalışına neden olmuştur. Bu durumun komplikasyonları iyi bilinmekle berarber mekanizmaları iyi anlaşılamamıştır (Matzsch ve diğerleri, 1990; Ginsberg ve diğerleri, 1990). Bazı yazarlar heparinle başlatılmış osteoporozun patojenezinde multifaktoryel ve sonucun da azalmış kemik yapımı ile artmış kemik yıkımının bir kombinasyonu olduğunu öne sürmüşlerdir fakat kesin mekanizmalar hala açıklama beklemektedir (Boskey, 1990; Matzsch ve diğerleri, 1990; Ginsberg ve diğerleri, 1990).

Osteoporozun Tedavisi

Osteoporozun birkaç değişik tedavi şekli literatürde yeralmaktadır. Hepsi de halen araştırılmakta olup etkililikleri ve güvenilirlikleri tam olarak ortaya konulmamıştır. Bu yöntemler, $1,25(OH)_2D$ (D vitamininin optimal kalsiyum emilimi için gerekli aktif formu) ile birlikte kalsitonin, florür ve kalsiyum preparatları olarak özetlenebilir. Kadınlardaki osteoporozu engellemek için estrojen takviyesi oldukça etkilidir. Estrojen kemik yıkımını azaltarak menopoz sonrası osteoporozu geciktirir veya durdurur. Estrojene bağlı endometrial kanser riskinin bir progestojen ilavesiyle azaldığı sanılmaktadır fakat menopoz sonrası kadınlarda estrojenin ve progestojenin birlikte uzun süre kullanımının güvenilirliği henüz kesinleşmemiştir. Oral kontraseptiflerle progestojen alan genç hastalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler

hastalık riskinin arttığı rapor edilmiştir. Sodyum florür, ileri derecede osteoporozdan etkilenmiş hastalarda, yüksek miktarda kalsiyumla birlikte etkili olabilir fakat bunun da etkililiği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır (NIH, 1984; Kaplan, 1987; Farley ve diğerleri, 1989; Hodsman ve Drost, 1989). Son zamanlarda, tamoksifenin kemik üzerindeki etkisi gündeme gelmiş ve bu etkileri anlamaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmada ilgimizi kalsitonin ve tamoksifen tedavilerinin etkileri üzerinde yoğunlaştırdık.

Kalsitonin

Kalsitonin, tiroit bezinin parafoliküler hücrelerinde üretilen, klinik olarak hipertiroidizm, çocuklukta idiyopatik hiperkalsemi, D vitamini zehirlenmesi, osteolitik kemik metastazları ve Paget hastalığı gibi hiperkalsemiye bağlı birçok hastalığın kronik tedavisinde kullanılan bir polipeptit hormondur (Krupp ve Chatton, 1978; Li ve Chiou, 1992; Palmieri ve diğerleri, 1989). Kalsitonin, kemik yıkımı aktivitesinin kesin bir baskılayıcısıdır. Paratiroit hormonunun etkilerine karşıt olarak çalışır ve böylelikle, kan plazmasındaki iyon konsantrasyonunun homeostatik regülasyonuna katkıda bulunur (Nicholson ve diğerleri, 1987; Zhen ve diğerleri, 1991; Bloom ve Fawcett, 1968; Weiss ve Greep, 1977). Birçok çalışma kalsitonin ile estrojen arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Li ve Chiou, 1992). Estrojenin genellikle, menopoz sonrası kemik kaybı ve osteoporoza karşı etkili bir koruyucu olduğu kabul edilir (Li ve Chiou, 1992; Goulding ve Gold, 1989). Estrojen tedavisi gören kadınlarda plazma kalsitonin konsantrasyonu yükseldiği için bu etkinin dolaylı da olsa kısmen kalsitonin tarafından yapıldığı söylenebilir (Mazzuoli ve diğerleri, 1986). Bu nedenle, özellikle somon kalsitonini (salkatonin) menopoz sonrası osteoporozdan korunmada önemli bir alternatif olabilir (Torring ve diğerleri, 1991). Öncalışmaların sonuçları burun içine veya enjeksiyonla verilen salkatoninin lumbar omurgada başlangıç durumundaki menopoz sonrası osteoporozu durdurduğunu göstermiştir (Goulding ve Gold, 1989; Mazzuoli ve diğerleri, 1986; Torring ve diğerleri, 1991). Trabeküler kemik miktarını başarılı biçimde ölçen kantitatif bilgisayarlı tomografiyle yapılan çalışmalar, kemik kaybının bütün iskeleti etkilemesine rağmen, omurgadaki kaybın periferal kemiklerdeki kayıplardan fazla olduğunu ortaya koymuştur (Boskey, 1990). Daha yüksek dozlarda salkatoninin bütün iskeletteki kemik kaybını durdurduğu gösterilmiştir (Mazzuoli ve diğerleri, 1986; Gruber ve diğerleri, 1984; Lerner ve diğerleri, 1989).

Kalsitonin osteoporozda trabeküler kemik kütlesini arttırır ve kortikal kemik kütlesindeki düşüşü durdurur. Bu süre iki seneyi bulabilir (Gruber ve diğerleri, 1984; Palmieri ve diğerleri, 1989). Dahası, kalsitoninin osteoporozdaki efektif dozajı için bir fikir birliği yoktur. Cenin ve yeni doğmuş farelerden alınan kültürlerle yapılan deneyler (Lerner ve diğerleri, 1989) ve diğer bilgiler (McDermott ve Kidd, 1987; Nishioka ve diğerleri, 1991; Overgaard ve diğerleri, 1990), kalsitoninin kemik yıkımını engelleyici etkisinin geçici olduğunu, bir süre sonra bu engellemeden bir sapma görülebileceğini göstermişlerdir. Bu geçici yenilenme eşzamansızlığı başlangıçta kemik kütlesinde bir artış sağlayabilir. Yenilenme yeni bir sürekli duruma ulaştığında, kemik kaybı yeniden başlayabilir (McDermott ve Kidd, 1987).

Kalsitoninin yalnızca omurgadaki kemik kütlesi kaybını durdurduğu fakat uzun kemiklerde veya bütün iskelette bu tür bir etkisi olmadığı görüşünü önesürenler de vardır (Overgaard ve diğerleri, 1989; Civitelli ve diğerleri, 1988; Granata ve diğerleri, 1991). Buna karşın, 3 ay süreyle kalsitonin alan hastalarda kalsitoninin kemik miktarıyla birlikte kemik niteliğini de arttırdığını gösterecek şekilde ulnar rezonans frekanslarını yükselttiği rapor edilmiştir (Fujita, 1990). Bu sebeplerden, osteoporotik sendromların ve kalsitonin terapisine cevabın heterojen olduğu söylenebilir (Avioli, 1991).

Tamoksifen

1970 lerde klinik olarak kullanılmaya başlanan sentetik antiestrojen tamoksifen sitratın insanlardaki göğüs kanserinin kontrolunda gittikçe daha belirgin rol aldığı gösterilmiştir. Tamoksifenin faredeki toksikolojisinin iki yönünü tartışmak gerekir. Birincisi, tamoksifenin karaciğer üzerindeki olası karsinojenik etkisi nedeniyle insanlarda uzun süreli kullanımda dikkatli olmak gerektiğidir. Hayvan toksikolojisi açısından tamoksifenin ikinci önemli klinik özelliği, dişi farelerde kemiklere estrojen gibi davrandığı bilgisidir (Love, 1989). Antiestrojenik özellikleri nedeniyle tamoksifenin kemik kütlesine karşı etki yapacağı yönünde düşünceler olmasına rağmen, göğüs kanseri hastalarında uzun süreli tamoksifen terapisinin sonuçlarını inceleyen bir çalışma tamoksifenin kemik üzerinde kesin bir antiestrojenik etkisi olmadığını ortaya koymuştur (Wright ve diğerleri, 1990). Bundan başka, bazı çalışmalar tamoksifenin ovariektomi uygulanmış farelerdeki kemik kaybını stabilize ettiği ve tamoksifenle birlikte uygulanan estradiolun hem ovariektomi uygulanmış hem de kas aktivitesinden yoksun bırakılmış farelerin trabeküler kemiklerinde artış sağladığını, üstelik ovariektomi uygulanmış farelerde kemik yoğunluğunu hemen hemen sağlam farelerinkine eşit düzeye çıkardığını göstermiştir (Jordan ve diğerleri, 1987a; Turner ve diğerleri, 1988). Bu olumlu etkinin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, bilinen ara değerlerin ölçümleri (estrojen hormonları, D vitamini, paratiroit hormonu) doğrudan bir etki olduğunu düşündürtmektedir. Farelerle yapılan bazı çalışmalar, tamoksifenin kemik kaybını durdurduğunu rapor etmiştir (Jordan ve diğerleri, 1987a; Turner ve diğerleri, 1988). Kullanılmamaya bağlı osteoporozda, distal köpek tibiasının metafizinde yapılan kemik kütlesi ölçümleri, tamoksifen verilmiş köpeklerde tamoksifen verilmemiş köpeklere oranla daha az osteoporoz geliştiğini göstermiştir. Tamoksifenin kemik kütlesini koruyucu etkisi köpeklerde farelerde olduğundan daha azdır. Sonuçlar aynı zamanda, tamoksifenin kemik kütlesini koruyucu etkisinin, osteoklast kaynaklı kemik yıkımını engellemek şeklinde ortaya çıktığını düşündürtmektedir (Waters ve diğerleri, 1991). Menopoz sonrası ve göğüs kanserli hastalarda yapılan bir çalışmanın sonuçları, önkol distalinde kemik mineral yoğunluğunun 2 senelik tamoksifen tedavisi görenlerde kontrol grubundakilere yakın olduğunu, 5 senelik tedavi görenlerde ise kontrol grubunun üzerinde olduğunu rapor etmiştir (Fornander ve diğerleri, 1990). Diğer taraftan, tamoksifenin menopoz sonrası kadınlarda femur boynundaki ve lumbar omurgadaki kemik kaybını durdururken radiusa hiç bir etki yapmadığı da rapor edilmiştir (Ward ve diğerleri, 1993; Love, 1989). Daha önce tamoksifenin estrojen agonisti gibi davrandığı iddia

edilmişti. Hem estrojen agonisti hem de antagonisti olarak davranabileceği de iddialar arasındadır (Moon ve diğerleri, 1991).

KEMİĞİN BİYOMEKANİĞİ

Biyomekanik, yaşam ve yaşayışın mekaniğini açıklamayı amaçlar. Biyomekaniğin yöntemleri, mühendisliğin gözlem, deney, kuramsallaştırma, doğrulama ve uygulamadan oluşan yöntemleridir. Biyomekanik tıbbi bilim ve teknolojilerin her modern aşamasında yeralmaktadır. Birçok alandaki problemlerin çözümüne katkıda bulunan biyomekanik tartışmasız en büyük gelişmesini günlük bir klinik aracı haline geldiği ortopedide göstermiştir. Biyomekanik bir çok yönüyle klasik teorilerin ötesindedir. Bu bakımdan, genç bir bilim dalı olarak, mekaniği yeni ve yaratıcı bir konuma getirmiştir (Fung, 1990; Fung, 1993).

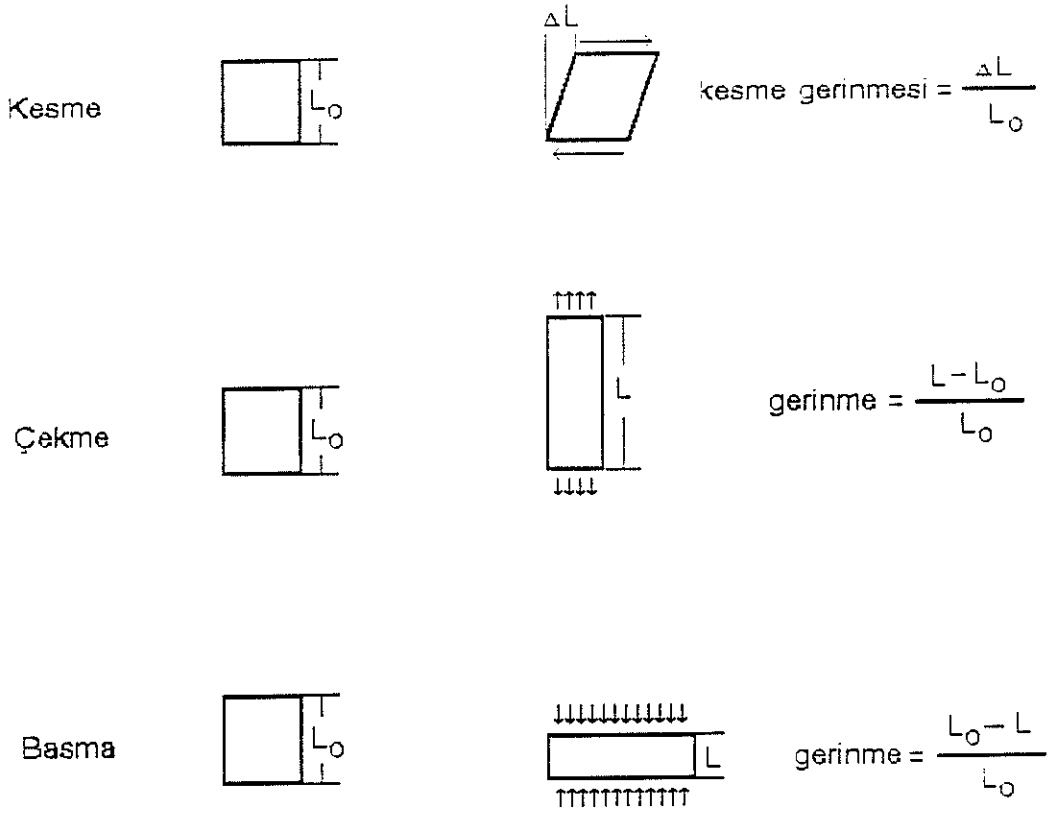
Gerilme ve Gerinme

"Mühendislik" gerilme ve gerinmesi kemik biyomekaniğinin temelini oluşturur. Gerilme tipik olarak, "birim kesit yüzeyi başına düşen kuvvet" olarak tanımlanır. Daha genel olarak, gerilme kavramı bir maddenin bir kısmındaki malzemenin diğer kısmındakilerle etkileşimini açıklar. Gerilmeler, yükün uygulanış şekline göre, basma, çekme ve kesme olarak sınıflandırılabilirler (Şekil 5). x_1, x_2 ve x_3 dik koordinatları seçilerek, bir madde içerisindeki kübik bir elemandaki gerilme bileşenleri Şekil 6 daki gibi gösterilebilir. τ_{ij}, $i=j$ iken normal, $i \neq j$ iken kesme gerilmeleri olarak anılırlar.

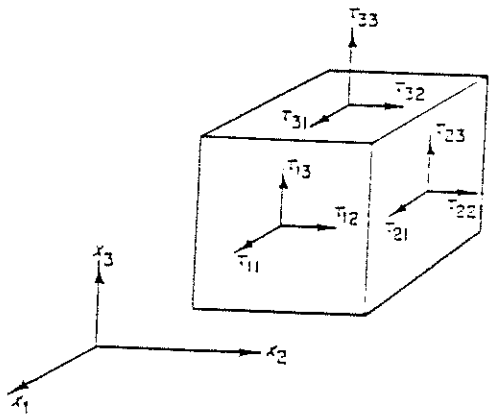
Bir katıda, gerilmelere bağlı birim deformasyon "gerinme" olarak adlandırılan birimsiz bir çoklukla tanımlanır (Şekil 5) (Spencer, 1980; Fung, 1993; Turner ve Burr, 1993). Tipik bir gerilme-gerinme bağıntısı eğrisi ve temel tanımlar Şekil 7 de gösterilmiştir.

Elastik Hooke Malzemesi Olarak Kemik

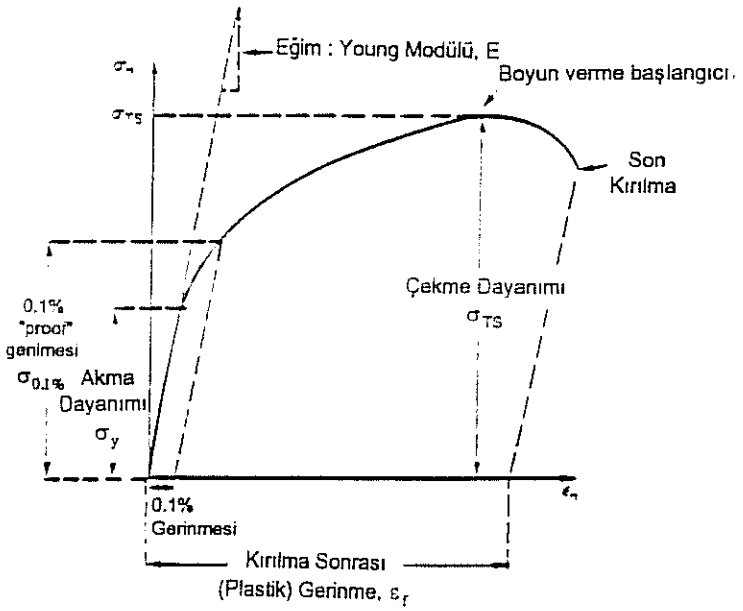
Kemik doğrusal olmayan, homojen olmayan, izotrop olmayan ve viskoelastik bir malzemedir. Bu özelliklerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (Rohl ve diğerleri, 1991; Martin ve Ishida, 1989; Schaffler ve Burr, 1988; Choi ve diğerleri, 1990; McCarthy ve diğerleri, 1990; Currey, 1988; Linde ve Hvid, 1987) fakat genelde kemiğin izotrop olmayıp, doğrusal elastik olduğu yaklaşımı oldukça iyi bir varsayım olarak kabul edilmiştir (Turner ve Burr, 1993; Destresse ve diğerleri, 1992; Katz ve Meunier, 1987; Ashman ve diğerleri, 1984; Sasaki ve diğerleri, 1989; Huiskes, 1982; Turhan, 1977).



Şekil 5 Gerilme ve Gerinme



Şekil 6 Gerilme Bileşenlerinin Notasyonu



Şekil 7 Çekme Altında Tipik Bir Gerilme-Gerinme Eğrisindeki Kritik Noktalar

σ_y	akma gerilmesi
$\sigma_{0.1\%}$	0.1% "proof stress"; yavaşça akan ve kesin bir akma noktası olmayan malzemeleri karakterize etmekte kullanılır
σ_{TS}	çekme dayanımı (boyun verme başlangıcında)
ε_f	kırılma sonrası (plastik) gerinme

İzotrop olmayan doğrusal elastisik Hooke yasası ile

$$T_{ij} = C_{ijkn}E_{kn} \qquad (1)$$

ifadesi yazılır. Burada T_{ij} gerilme tansörünü, E_{kn} çok küçük gerinme tansörünü ve C_{ijkn} de elastisite tansörünü göstermektedir. Denklem (1), her üç tansör için farklı bir notasyonla

$$\sigma_i = c_{ij}\varepsilon_j \qquad (2)$$

olarak gösterilebilir. σ_i ve ε_j, Tablo 1 de gösterildiği gibi, denklem (1) in ikinci mertebeden tansör terimlerine karşılık gelirler.

Tablo 1 Gerilme ve Gerinme Tansörlerinin Terimleriyle Basitleştirilmiş Notasyondaki Gerilme ve Gerinme Tansörlerindeki Terimlerin Denkliği

$\sigma_1 = T_{11}$	$\varepsilon_1 = E_{11}$
$\sigma_2 = T_{22}$	$\varepsilon_2 = E_{22}$

Tablo 1 (devamı)

$$\sigma_3 = T_{33} \qquad \varepsilon_3 = 2E_{33} \tag{3}$$
$$\sigma_4 = T_{23} = T_{32} \qquad \varepsilon_4 = 2E_{23} = 2E_{32}$$
$$\sigma_5 = T_{13} = T_{31} \qquad \varepsilon_5 = 2E_{13} = 2E_{31}$$
$$\sigma_6 = T_{12} = T_{21} \qquad \varepsilon_6 = 2E_{12} = 2E_{21}$$

Bu notasyonda c_{ij} elastik katsayılar matrisi olarak bilinir. Kemik için izotrop olmayan en genel varsayım ortotrop malzeme simetrisidir (özelliklerin her üç dik yönde değişmesi). Bu durumda elastik katsayılar matrisi,

$$[c_{ij}] = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{22} & c_{23} & 0 & 0 & 0 \\ c_{13} & c_{23} & c_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{66} \end{bmatrix} \tag{4}$$

olarak dokuz bağımsız elastik sabit cinsinden yazılır (Ashman ve diğerleri, 1984; Destresse ve diğerleri, 1992). Birçok çalışmada kemik transvers izotrop varsayılmıştır (özellikler üç yönden ikisinde aynı) (Katz ve Meunier, 1987; Turhan, 1977; Huiskes, 1982; Sasaki ve diğerleri, 1989). Transvers izotrop durumda elastik katsayılar matrisi

$$[c_{ij}] = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{11} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{13} & c_{13} & c_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & (c_{11}-c_{12})/2 \end{bmatrix} \tag{5}$$

halini alır. Bu gösterimlerde x1 kemiğin çevresel yönü, x2 radyal yönü ve x3 eksenel yönü olarak seçilmiştir. Stresi bağımsız değişken bırakarak yukarıdaki denklemler

$$\varepsilon_i = s_{ij}\sigma_j \tag{6}$$

olarak yeniden yazılabilir. Burada s_{ij} kompliyans matrisidir ve

$$[s_{ij}] = \begin{bmatrix} 1/E_1 & -\nu_{21}/E_2 & -\nu_{31}/E_3 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_{12}/E_1 & 1/E_2 & -\nu_{32}/E_3 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_{13}/E_1 & -\nu_{23}/E_2 & 1/E_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/G_{23} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1/G_{31} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1/G_{12} \end{bmatrix} = [c_{ij}]^{-1} \quad (7)$$

olarak gösterilir. E_i i yönündeki Young modülünü, ν_{ij} i yönündeki gerilmeye bağlı j yönündeki gerinme için Poisson oranını, G_{ij} de $2E_{ij}$ gerinmeleri ile T_{ij} gerilmeleri arasındaki bağıntıyı ifade eden kesme modülünü göstermektedir. Elastik katsayılar ve kompliyans matrisleri simetriktir. Böylece

$$\nu_{12}/E_1 = \nu_{21}/E_2,\ \nu_{13}/E_1 = \nu_{31}/E_3 \text{ ve } \nu_{23}/E_2 = \nu_{32}/E_3 \quad (8)$$

Transvers izotrop bir malzeme için kompliyans matrisi

$$E_1 = E_2,\ \nu_{12} = \nu_{21},\ \nu_{31} = \nu_{32},\ G_{31} = G_{23} \text{ ve } G_{12} = E_1/2(1+\nu_{12}) \quad (9)$$

şeklinde beş bağımsız katsayıdan oluşur. Malzeme izotrop olduğunda elastik sabitlerin sayısında büyük bir azalma görülür. İzotrop bir malzemenin tam olarak iki bağımsız elastik sabiti vardır. Bu durumda Hooke yasası

$$\sigma_{ij} = \lambda\varepsilon_{\alpha\alpha}\delta_{ij} + 2\mu\varepsilon_{ij} \quad (10)$$

şekline dönüşür. λ ve μ Lamé sabitleri olarak anılır. İkinci Lamé sabiti μ G elastik sabitiyle (kesme modülü) aynıdır ve pratik olarak mühendislik literatüründe G olarak yazılır. Böylece, (x,y,z) kartezyen koordinatlarında, Hooke yasasının açık hali

$$\sigma_{xx} = \lambda(\varepsilon_{xx} + \varepsilon_{yy} + \varepsilon_{zz}) + 2G\varepsilon_{xx} \quad (11a)$$

$$\sigma_{yy} = \lambda(\varepsilon_{xx} + \varepsilon_{yy} + \varepsilon_{zz}) + 2G\varepsilon_{yy} \quad (11b)$$

$$\sigma_{zz} = \lambda(\varepsilon_{xx} + \varepsilon_{yy} + \varepsilon_{zz}) + 2G\varepsilon_{zz} \quad (11c)$$

$$\sigma_{xy} = 2G\varepsilon_{xy},\ \sigma_{yz} = 2G\varepsilon_{yz},\ \sigma_{zx} = 2G\varepsilon_{zx} \quad (11d)$$

olarak yazılabilir. Alışılageldiği biçimde ters formu ise

$$\varepsilon_{ij} = [(1+\nu)/E]\sigma_{ij} - (\nu/E)\sigma_{kk}\delta_{ij} \quad (12)$$

şeklinde veya açık olarak

$$\varepsilon_{xx} = [\sigma_{xx} - \nu(\sigma_{yy} + \sigma_{zz})]/E,\ \varepsilon_{xy} = \sigma_{xy}(1+\nu)/E \quad (13a)$$

$$\varepsilon_{yy} = [\sigma_{yy} - \nu(\sigma_{xx} + \sigma_{zz})]/E,\ \varepsilon_{yz} = \sigma_{yz}(1+\nu)/E \quad (13b)$$

$$\varepsilon_{zz} = [\sigma_{zz} - \nu(\sigma_{xx} + \sigma_{yy})]/E,\ \varepsilon_{zx} = \sigma_{zx}(1+\nu)/E \quad (13c)$$

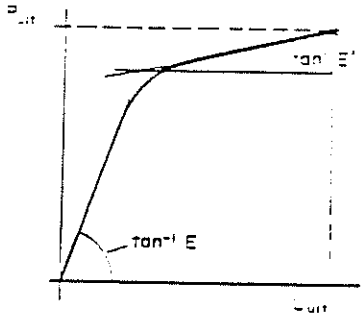
şeklinde gösterilir. E (Young modülü veya elastik modül) ve ν (Poisson oranı) Lamé sabitleriyle aşağıdaki gibi bağıntılıdır:

$$E = G(3\lambda + 2G)/(\lambda + G),\ \nu = \lambda/2(\lambda + G) \quad (14)$$

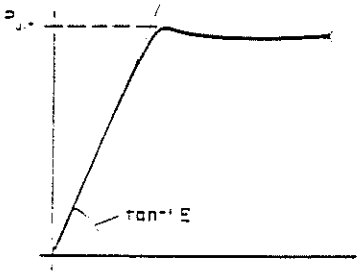
(Fung, 1993; Turhan, 1977; Katz ve Meunier, 1987; Ashman ve diğerleri, 1984; Destresse ve diğerleri, 1992).

Kemiğin Elastik Modülü

Kemiğin biyomekanik özelliklerini ortaya koymak üzere genellikle yük-deformasyon testleri yapılır. Sağlık bilimlerinde kemiğin dayanımının sıklıkla, kuvvet cinsinden (kırılma yükü) ifade edildiğine dikkat etmek gerekir (Yamada, 1970). Halbuki, kemiğin dayanımı, kemiğin şekli ve büyüklüğüyle belirlenen bir özellik değildir. Bir başka deyişle, kemiği kırmak için gerekli olan kuvvet gerçek dayanımdan farklıdır çünkü kırılma yükü veya kırılma kuvveti kemiğin büyüklüğüne göre değişir. İlaç çalışmalarında gerçek dayanım ve kırılma kuvveti, özellikle ilaç kemiğin büyüklüğünü etkiliyorsa, değişik eğilimler gösterebilir (Turner ve Burr, 1993). Mühendislik çalışmalarında, dayanım genellikle gerilme cinsinden rapor edilir. Gerilme-gerinme eğrisinin doğrusal kısmının eğimi, elastisite modülü, kemiğin dayanımının çoğunlukla iyi bir ölçüsüdür. Bu çokluğu bulmak için birçok değişik yöntemle birçok çalışma yapılmıştır (Yamada, 1970; Ashman ve diğerleri, 1984; Katz ve Meunier, 1987; Currey, 1988; Choi ve diğerleri, 1990; Rice ve diğerleri, 1988; Lotz ve diğerleri, 1991; Rohl ve diğerleri, 1991; Rho ve diğerleri, 1993; Odgaard ve Linde, 1991; Ashman ve Rho, 1988; Reilly ve diğerleri, 1974). Reilly ve diğerleri (1974) kemiği basma ve çekme altında Şekil 8 deki gibi karakterize etmişlerdir. Basma ve çekme altındaki karaktaristiklerinin farklı olmasına rağmen basma ve çekme testleriyle bulunan elastik modüller arasında kayda değer bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Ayrıca, çekme ve basma yönünde eşit elastik modül kabul eden modellerin geçerliliğini koruduklarını, bazı fiziksel durumları asimetrik modüle dayandırarak açıklayan çalışmaların hatalı olduğunu öne sürmüşlerdir. Reilly ve diğerleri insan femurunun elastik modülünü ortalama olarak 17.1±3.15 GPa bulmuşlardır.



çekme



basma

Şekil 8 Kemiğin, Reilly ve diğerlerinin Belirlediği Şekilde, Basma ve Çekme Altındaki Eğrileri (Reilly ve diğerleri, 1974)

Yamada'ya (1970) göre ise, birçok değişik hayvan cinsi üzerinde yaptığı deneylerin sonucu olarak, hem yaş hem de kuru kemiğin çekme altındaki elastik modülü basma altındakinden çok daha fazladır. Neredeyse yirmibeş yıl sonra bugün, kemik için ölçülen elastik modüller arasında büyük farklılıklar vardır. Çekme ve basma altındaki dayanımı da kesin biçimde açıklığa kavuşmamıştır. Tablo 2 de, trabeküler kemik örnekleri üzerinde yapılan çeşitli elastik modül ölçümlerinin sonuçları verilmiştir.

Tablo 2 Trabeküler Kemik Malzemesinin Elastik Modülü İçin Çeşitli Yöntemlerle Yapılmış Ölçüm ve Tahminler. Rice ve diğerleri (1988) ile Rho ve diğerleri (1993) Tarafından Sunulmuş Tablolar Burada Genişletilmiştir

Kaynak	Kemiğin türü	Test yöntemi	Elastik modül
Wolff (1892)	İnsan	Hipotez	17-20 GPa (yaş)
Pugh ve diğerleri (1973)	İnsan, distal femur	Sonlu eleman yöntemi	Trabekülün elastik modülünün kortikal kemiğinkinden daha az olduğuna karar verildi
Runkle ve Pugh (1975)	İnsan, distal femur	Burkulma	8.69±3.17 GPa (kuru)
Townsend ve diğerleri (1975)	İnsan, proksimal tibia	Elastik olmayan burkulma	11.38 GPa (yaş) 14.13 GPa (kuru)
Williams ve Lewis (1982)	İnsan, proksimal tibia	2 boyutlu sonlu eleman yöntemiyle deney	1.30 GPa
Ryan ve Williams (1986)	Taze dana femuru	Çekme testi	0.76±0.39 GPa
Ku ve diğerleri (1987)	Taze donmuş insan tibiası	Üç-noktalı eğilme testi	3.17±1.5 GPa
Mente ve Lewis (1987)	Kurutulmuş insan femuru, taze insan tibiası	Ankastre eğilme ve sonlu eleman analizi	5.3±2.6 GPa
Ashman ve Rho (1988)	Dana femuru, insan femuru	Utrasonik test yöntemi	10.9±1.6 GPa 12.7±2.0 GPa
Rice ve diğerleri (1988)	İnsan	İstatistiksel veri analizi	0.61 GPa
Choi ve diğerleri (1989)	İnsan tibiası	Üç noktalı eğilme	4.59 GPa
Kuhn ve diğerleri (1989)	İnsan ilyak çıkıntıları	Üç noktalı eğilme	3.81 GPa

Tablo 2 (devamı)

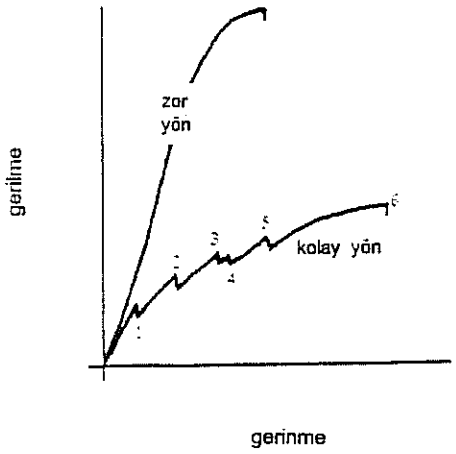
Mente ve Lewis (1989)	Kurutulmuş insan femuru, taze insan tibiası	Ankastre eğilme ve sonlu eleman analizi	7.8±5.4 GPa
Ryan ve Williams (1989)	Dana femuru	Çekme testi	1.0 GPa
Williams ve Johnson (1989)	PMMA kemik çimentosundan yapılmış dana tibiası	PMMA ve trabeküler kemik kompozitinin elastik modülünün ultrasonik ölçümünden ekstrapolasyon yoluyla öngörme	8.9 GPa
Jensen ve diğerleri (1990)	İnsan omuru (L3)	Üç boyutlu modelle yapısal analiz	3.8 GPa
Røhl ve diğerleri (1991)	İnsan proksimal tibiası	Basma Çekme	485±11 MPa 483±11 MPa
Choi ve diğerleri (1990)	İnsan tibiası	Üç-noktalı eğilme	4.59±1.60 GPa
Odgaard ve Linde (1991)	İnsan proksimal tibiası	Basma Görüntü analizi	689±438 MPa 871±581 MPa
Choi ve diğerleri (1991)	İnsan tibiası	Dört-noktalı eğilme	5.35±1.36 GPa (yaş)
Rho ve diğerleri (1993)	İnsan tibiası	Çekme testi Ultrasonik test yöntemi	10.4±3.5 GPa (kuru) 14.8±1.4 GPa (yaş)

Analizde Malzeme ve Yapı Farkı

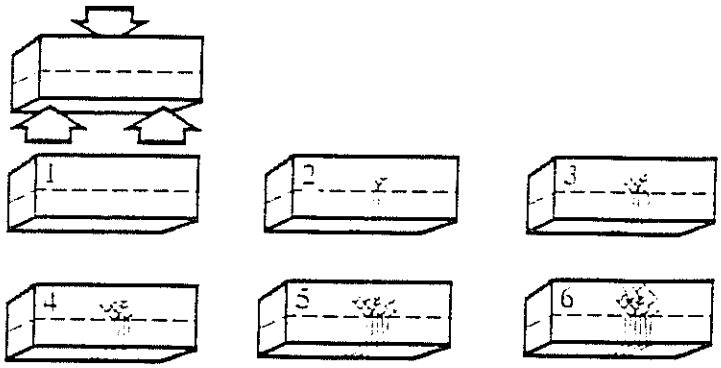
Biyoloji ile mühendislik bakış açısından uğraşırken en önemli problemlerden biri, kişinin bir malzeme ile mi yoksa trabeküler kemiğin rijiditesi tanımında olduğu gibi bir yapı ile mi uğraştığıdır. Trabeküler kemik, her biri kendine ait bir rijiditesi olan, biraraya geldiklerinde ayrı ve tek bir rijidite değerine sahip bir yapıyı meydana getiren trabeküllerden oluşmuştur. Bu yüzden, trabeküler kemiğin

her bir trabekülün rijiditesi demek olan bir malzeme rijiditesi, bir de trabeküllerin oluşturduğu yapıya ait bir yapısal rijiditesi vardır. Bu yapısal özellikler, trabeküler kemik yoğunluğuna ve trabeküler oryantasyona bağlı olarak her anatomik bölgede değişir. Çok temel olarak, eğer kişi bir malzeme ile uğraşıyorsa, malzeme rijiditesi çekme, basma ve eğilmede aynı olmalıdır. Eğer aynı değillerse, bir yapının varlığı sözkonusudur ve ölçülen rijidite malzemeye ait bir parametre değildir. Ne var ki, rijiditenin sabit olması kişinin bir malzeme ile uğraştığını garantilemez. Bir yapının, kendisinden küçük boyutlarda malzeme olarak varsayılabileceği kesin bir büyüklük eşiği yoktur fakat belli bir büyüklüğün altında yapının, malzemenin mekanik özelliklerini etkilemediği varsayılabilecek bir eşik bulmak genellikle mümkündür (Turner ve Burr, 1993; Vincent, 1990).

Kemiğin, şaftı boyunca uzanan liflerden oluşan katmanlı bir yapısı vardır. Böyle bir yapının eğilme altındaki yük-deformasyon (gerilme-gerinme cinsinden) eğrisi Şekil 9 da gösterilmiştir. Testere-diş şeklindeki başlangıcı, yıkımdan önce düzgün bir bölge takip eder. Testere-diş özelliği, çekme katmanları arasında ilerleyip orta katman tarafından durdurulan kırıklara bağlıdır (Şekil 10). İki katman arasındaki kırık davranışının farklılığı için başlıca iki açıklama vardır. Ya orta katman kimyasal ve/veya morfolojik olarak farklıdır veya dik katmansal yapının, katmanlar teker teker çekilecek şekilde yüklendiğinde zayıf, kırık herbir katman arasındaki ince tabakalarda yayılmaya eğilim gösterdiğinde kuvvetli olacağı şekilde yönlenmiştir. Kırılan ilk katman, katmanlar arasında kolayca ilerleyen bir kırığa sahiptir. Eğer malzeme bu yöne dik açıda bükülürse, kırık zor yönde ilerlemek durumunda kalacaktır. Sonuç olarak, katmanların ilerleyen kırığın yönüne bağlı yönü çok önemlidir (Vincent, 1990; Turner ve Burr, 1993).



Şekil 9 Dik Katmanlı Bir Malzemede Üç-Noktalı Eğilme Testi Altında Kolay ve Zor Yönde İlerleyen Kırığın Gerilme-Gerinme Eğrileri. Kırığın Aşamalarına Karşılık Gelen Sayılar Şekil 10 da Gösterilmiştir.



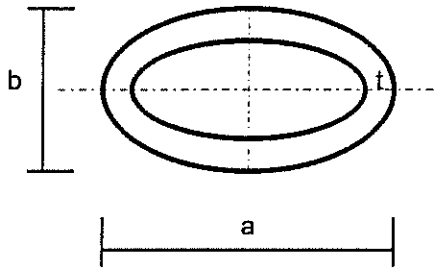
Şekil 10 Şekil 9 daki Eğride Numaralanmış Değişik Noktalarda Yayılan Kırıkların Aşamalarını Gösteren, Dik Katmansal Yapının Kolay Yöndeki Üç-Noktalı Eğilmesi

Burada sözedilen nedenlerden dolayı, değişik türdeki kemiklerden veya aynı kemiğin değişik kısımlarından alınan örneklerle yapılan mekanik testlerin sonuçları birbirleri ile sayısal olarak asla karşılaştırılmamalıdır. Benzer şekilde, değişik tipte yüklemenin sonuçları da birarada değerlendirilmemelidir.

Çalışmada Seçilen Kemik Modeli

Bu çalışmada, tavşanların tibia, humerus ve femurlarına bütün olarak üç-noktalı eğilme testi uygulanırken aynı kemiklerin proksimal uçlarından alınan kesitlere basma testi uygulanmıştır. Birçok araştırmacı tarafından makul bir yaklaşım olarak kabul edildiğinden, örnekler doğrusal-elastik, homojen ve izotrop olarak varsayılmıştır. Ek olarak, çekme ve basma altındaki elastik modüllerin de eşit olduğu kabul edilmiştir. Yine de, sonuçlar kendi gruplarında değerlendirilmiştir. Burada kemik dayanımının bir indisi olarak ölçülen elastik modülün yalnızca deney ve kontrol grupları arasında bağıl bir nicelik olduğuna, kemik malzemesinin gerçek bir niceliği olduğu yönünde bir iddia olmadığına dikkat edilmelidir.

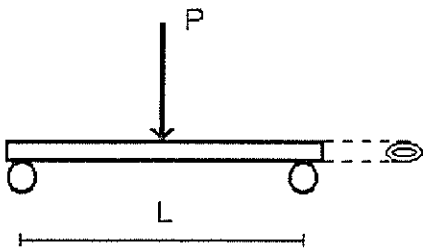
Görünen geometrisinden ve bilinen literatürden (Turner ve Burr, 1993, Yamada, 1970, Jurist ve Kianian, 1973, Guo ve Cowin, 1992), bütün-kemik örnekleri Şekil 11 de gösterildiği gibi sabit elips kesitli kalın duvarlı silindirik tüpler olarak modellenmiştir. Her kesitin sabit kalınlığı olduğu varsayılmıştır. Humeruslar için a<b, femurlar için a>b ve tibialar için a=b olduğuna dikkat edilmelidir. Basit mesnetli üç-noktalı eğilme düzeneği Şekil 12 de gösterildiği gibidir.



a, b: Elipsin majör ve minör çapları

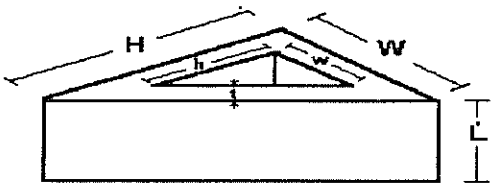
t :Silindirik tübün et kalınlığı

Şekil 11 Eğilme Testlerinde Kullanılan Kemik Modelinin Kesiti



Şekil 12 Analizde Kullanılan Üç-Noktalı Eğilme Modeli

Femur ve humerusların basma testi verilerinin analizi için aynı kesit şekli kullanılmıştır. Bu, femur ve humeruslar için geçerli bir yaklaşımdır fakat tibia için uygun değildir. Proksimal tibia tavşanlarda üçgensel bir yapıya sahip olduğundan, basma testlerinin verileri değerlendirilirken tibia için sabit kalınlıkta dik üçgen bir kesit şekli (Şekil 13) kullanılmıştır.



Şekil 13 Basma Testleri İçin Tibia Modeli

Gerilme-gerinme verileri aşağıda verilen malzemelerin dayanımı formülleri kullanılarak yük-deformasyon verilerinden elde edilmiştir (Beer ve Johnston, 1987; Yamada, 1970).

Eğilme testleri için

$$\sigma = E\varepsilon \quad (15)$$

$$\delta_{max} = PL^3/48EI \quad (16)$$

$$\sigma_{max} = M_{max}\, c / I \quad (17)$$

$$M_{max} = P\, L /4 \quad (18)$$

$$I = \pi\, [ab^3 - (a-2t)(b-2t)^3]/64 \quad (19)$$

Burada

σ	:	Gerilme,
σ_{max}	:	Yükleme noktasında maksimum eğilme gerilmesi,
E	:	Elastik modül,
ε	:	Gerinme,
δ_{max}	:	Maksimum sapma,
P	:	Uygulanan kuvvet,
L	:	Mesnetler arası uzaklık,
I	:	Atalet momenti,
M_{max}	:	Maksimum eğilme momenti,
c	:	Nötr eksenden uzaklık,

ve basma testleri için

$$A = 2\pi t\, [a+b-2t] \quad (20)$$

$$A_t = (WH - wh) / 2 \quad (21)$$

$$= \{WH - [W - t - t(H^2 + W^2)^{1/2} / W]\, [W - t - H(H^2 + W^2)^{1/2} / t]\} / 2$$

$$\sigma = P/A \quad (22)$$

$$\sigma_t = P / A_t \quad (23)$$

$$\varepsilon = \delta / L' \quad (24)$$

Burada

A	:	Humerus ve femur örnekleri için kesit alanı
A_t	:	Tibia örnekleri için kesit alanı
W	:	Proksimal tibia örnekleri için üçgensel kesit alanının taban uzunluğu
H	:	Proksimal tibia örnekleri için üçgensel kesit alanının yüksekliği
L'	:	Örneklerin başlangıç uzunluğu

TAVŞANLAR ÜZERİNDE DENEYLER

Heparinin osteoporoz yaratmakta, kalsitonin ve tamoksifenin ise osteoporoz gelişimi ve tedavisindeki etkisini araştırmak üzere deneysel osteoporotik modelde kullanılmak üzere tavşan seçilmiştir. Tavşan, aynı yerde ve eş koşullarda kontrol edilmesi ve beslenmesi açısından küçük olması nedeniyle uygun bir seçimdir. Daha büyük hayvanlarla yapılan çalışmalara kıyasla çalışma maliyetini de bir hayli düşürmektedir. Tavşandan daha küçük hayvanlar ise, biyomekanik testlerin yapılabilirliği açısından çok küçük kemiklere sahip olduklarından, uygun görülmemişlerdir.

Malzemeler ve Yöntemler

Klinik malzeme ve yöntemler

Biyomekanik deneylerde herbiri dört aylık 32 dişi Yeni Zelanda (2500-3000 gm) tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar, herbiri sekiz tavşandan oluşan dört değişik deneysel gruba ayrılmıştır. A grubundaki hayvanlara damardan 1000 IU/kg/gün dozajında heparin (Liquemine) uygulanmıştır. B grubundaki hayvanlara A grubundakilerle aynı oranda heparin enjekte edilmiş ve buna ek olarak, 100 IU/kg/gün dozajında kalsitonin (Cibacalcin) uygulanmıştır. C grubundaki hayvanlar B grubundakilerle aynı şekilde ilaçlanmış fakat diyetlerine 2 mg/kg/gün dozajında tamoksifen (Nolvadex) eklenmiştir. D grubu kontrol grubu olarak seçilmiştir. Sekiz haftanın sonunda, bütün tavşanlar pentobarbital sodyum (35 mg/kg damardan) ile öldürülmüştür. Humerusları, femurları ve tibiaları ayrılarak sıvı azotta anında dondurulmuş ve deney zamanına kadar -25 °C da derin dondurucuda saklanmıştır. Dondurma işleminin kemiğin mekanik özelliklerine çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı daha önce rapor edilmiştir (Turner ve Burr, 1993; Goh ve Bose, 1989).

Biyomekanik malzeme ve yöntemler

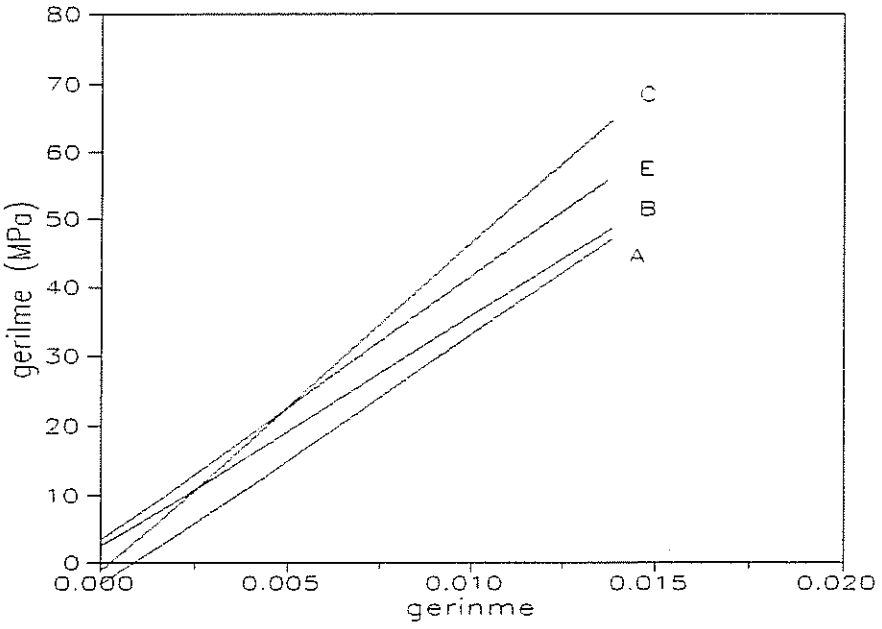
Bütün-kemik örneklerine üç-noktalı eğilme testi uygulanırken aynı örneklerin proksimal uçlarından alınan kesitlere basma testi uygulanmıştır. Sağ ve sol örneklere ait olası farklılıklar gözönüne alınmamıştır. Deney gününde, örnekler derin dondurucudan 2 °C daki buzdolabına aktarılmış ve orada altı saat tutulmuştur. Örnekler deney için proksimal ve distal uçlarından bir ağaç bant testeresi ile kesilmiştir. Örnekler, kas dokuları ve periostdan arındırılmıştır. Fibulalar, tibia örneklerinden ayrılmıştır. Her örneğe bir deney numarası verilmiş ve o örnekle ilgili bilgi bir dosyada saklanmıştır. Deneyler, tam otomatik bir LLOYD M-30K malzeme test makinasında yapılmıştır. DAPMAT-1.4 yazılımı ile bir 486DX-50 kişisel bilgisayara bağlı olan cihazda 5kN ve 30kN yük transdüserleri kullanılmış ve deney hızı eğilme testleri için 2.5 mm/dakika ve basma testleri için 1.0 mm/dakika olarak sabit tutulmuştur. Eğilme testleri için mesnetler arası uzaklık deneyler süresince 40 mm olarak belirlenmiştir. Örnekler mesnetler üzerine yükün ön-arka yönünde

etkiyeceği şekilde yerleştirilmiş ve yük orta noktaya uygulanmıştır. Yük-deformasyon verisi saniyede 3.3 veri noktası hızıyla toplanmıştır.

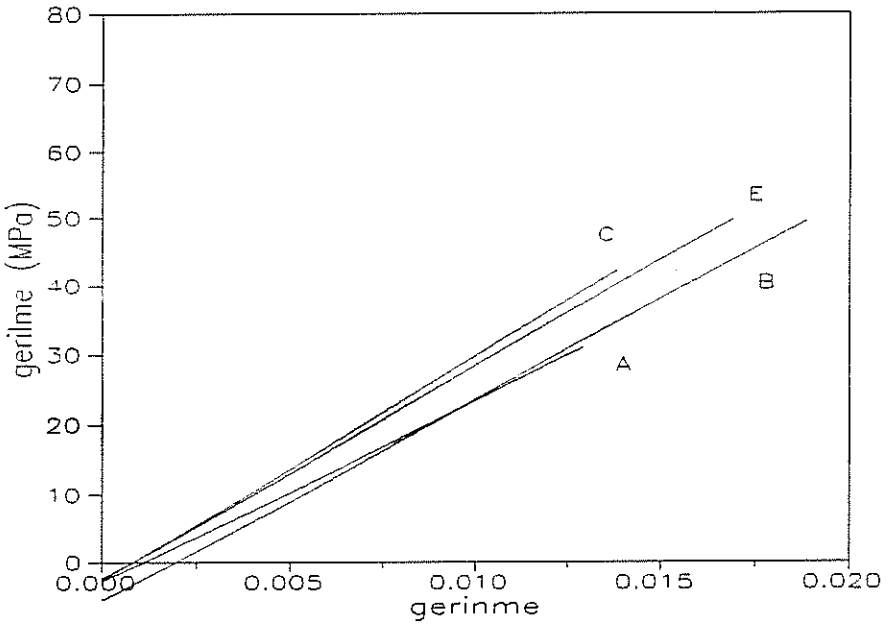
Eğilme testlerinde kırıklar genellikle yükleme noktasında ve transvers yönde oluşmuştur. Kırılma noktasındaki kesit boyutları ve duvar kalınlığı bir kompas yardımıyla ölçülmüştür. Her kesitin sabit kalınlığa sahip olduğu varsayılmıştır. Duvar kalınlığı aynı kesitteki iki ayrı noktada ölçülmüş ve ortalaması alınarak sabit olarak kullanılmıştır. Basma testleri için aynı parametrelerin yanısıra örneklerin yüksekliği de ölçülmüştür.

Sonuçlar

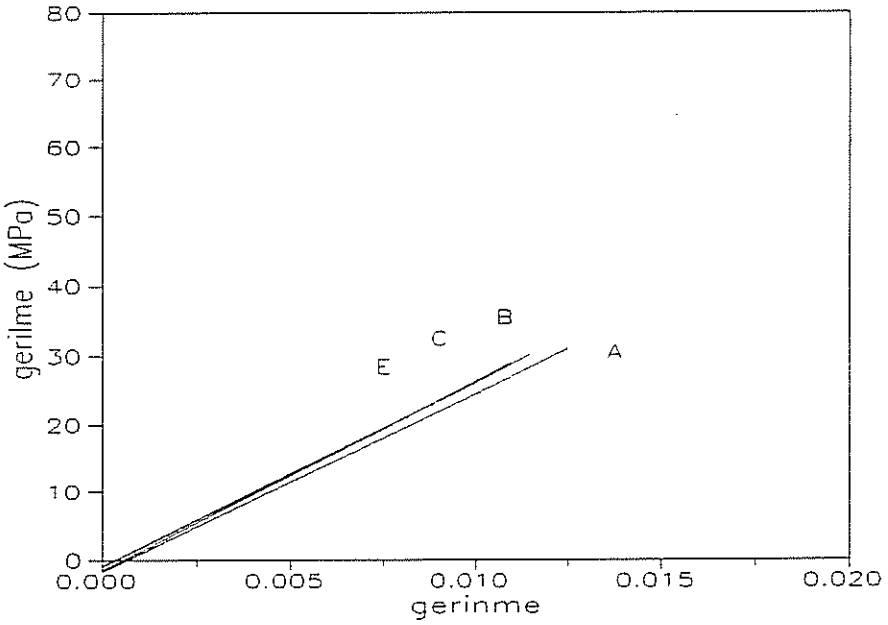
Analizi daha güvenilir hale getireceğinden, toplanan yük-deformasyon verisi gerilme-gerinme diyagramlarına dönüştürülmüştür. Sonraki aşamada, her grubun sonuçları gerilmenin gerinme üzerine doğrusal regresyonu ile en küçük kareler metodu kullanılarak birinci dereceden birer polinoma yaklaştırılmıştır (Ang ve Tang, 1975). Hataların karelerinin toplamlarının ortalaması (MSE), eldeki veriye doğru yaklaşımının uygunluğunu ve saptamaların güvenilirliğini göstermekte kullanılmıştır. Humerus, femur ve tibialara uygulanan üç-noktalı eğilme testinden elde edilen gerilme-gerinme diyagramları sırasıyla Şekil 14, Şekil 15 ve Şekil 16 da gösterilmiştir. Her diyagramda A, B, C ve D gruplarına ait sonuçlar çizilmiştir. Her grup için, diyagramlardaki eğimlere ve kemiğin eğilme rijiditesine karşılık gelen elastik modüller, Tablo 3 de sunulmuştur.



Şekil 14 Humerusun Eğilme Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı



Şekil 15 Femurun Eğilme Altında Gerilme -Gerinme Diyagramı

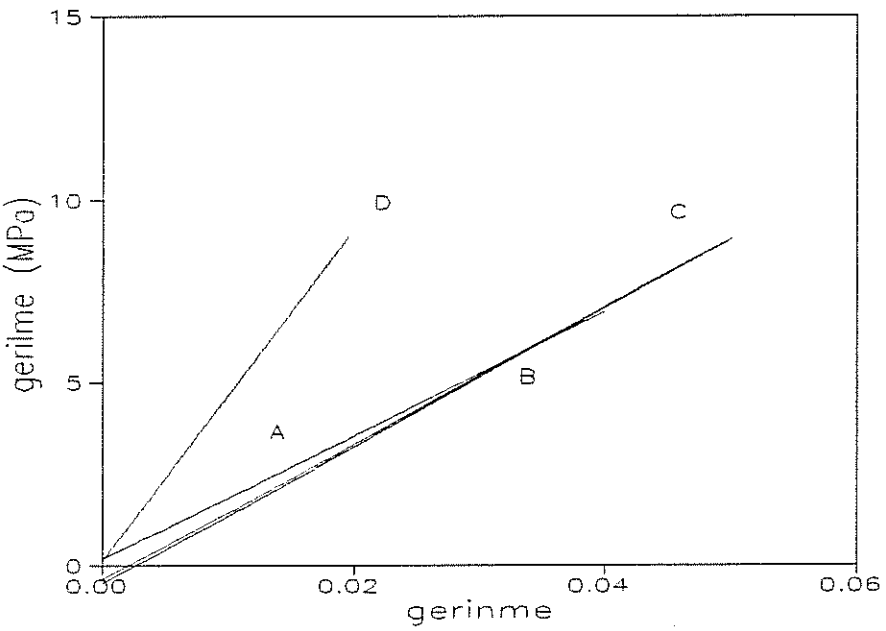


Şekil 16 Tibianın Eğilme Altında Gerilme Gerinme Diyagramı

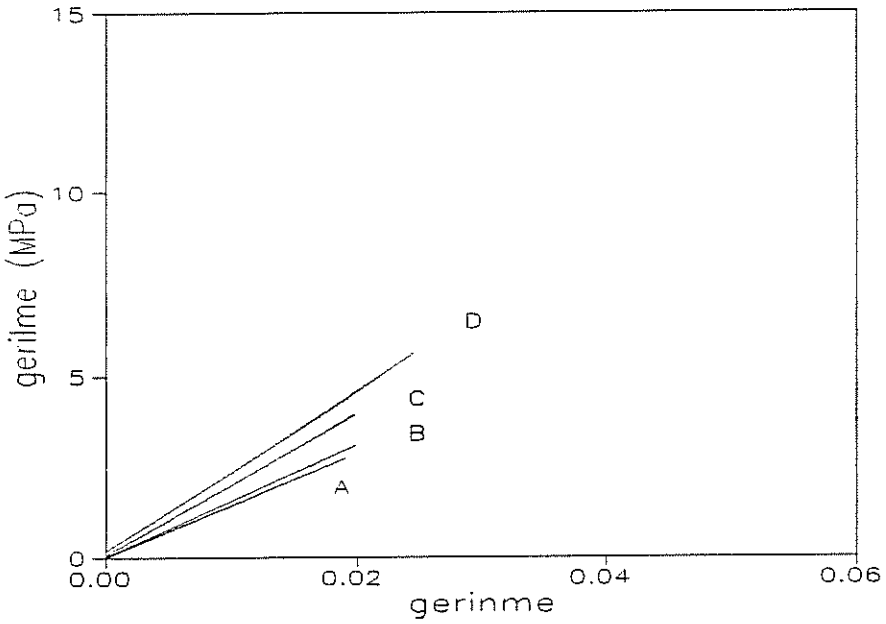
Tablo 3 Eğilme için Elastik Modüller (MPa)
Maksimum MSE = 105

	Humerus	Femur	Tibia
A	3628	2623	2617
B	3331	2922	2703
C	4763	3241	2805
D	3813	3084	2781

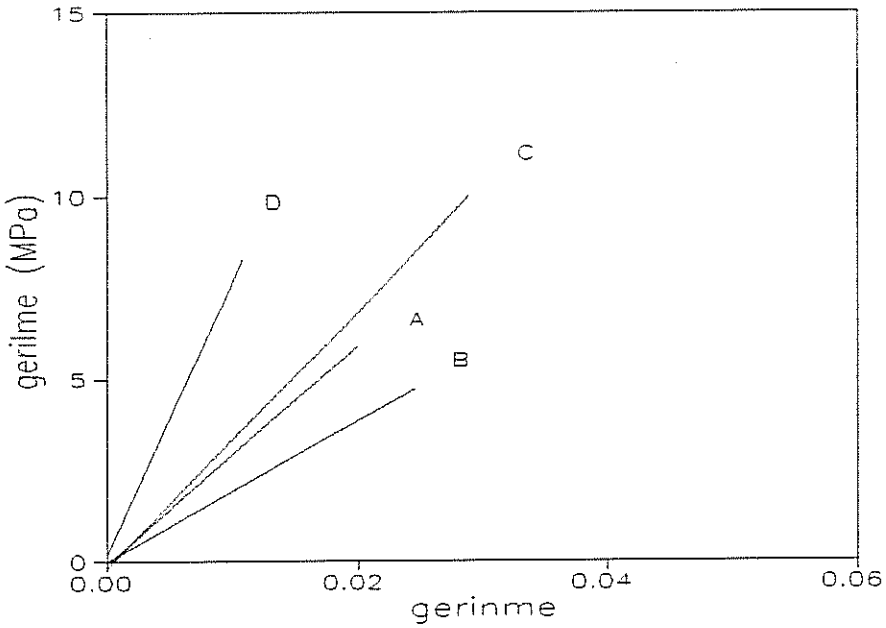
Humerus, femur ve tibialar için basma testlerinden elde edilen gerilme-gerinme diyagramları sırasıyla Şekil 17, Şekil 18 ve Şekil 19 da gösterilmiştir. Her diyagramda A, B, C ve D gruplarına ait sonuçlar çizilmiştir. Bu diyagramlardaki eğimler Tablo 4 de sunulmuştur.



Şekil 17 Humerusun Basma Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı



Şekil 18 Femurun Basma Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı



Şekil 19 Tibianın Basma Altında Gerilme-Gerinme Diyagramı

Tablo 4 Basma İçin Elastik Modüller (MPa)
Maksimum MSE = 3.5

	Humerus	Femur	Tibia
A	168	145	300
B	188	156	191
C	185	197	352
D	451	221	759

Humeruslar için (Şekil 14 ve Tablo 3), C grubunun eğilme altındaki sonuçları A, B ve D gruplarının sonuçlarından belirgin biçimde farklıdır. A, B ve D gruplarının sonuçları arasında da gözle görülür farklar vardır. A grubundaki kemikler B grubundakilerden daha yüksek rijidite değerine sahip görünmektedir. A ve B grubundaki kemiklerin rijiditesi D grubundakilerden daha düşüktür. C grubundaki kemikler en yüksek rijiditeye sahipdir. Ne varki, bu farklar basma testi sonuçlarında belirgin değildir. Basma altında (Şekil 17 ve Tablo 4), D grubunun çok altında kalmalarına rağmen B ve C grubunun doğruları A grubununkinin hafifçe üzerinde kalmaktadır. B ve C grubunun sonuçları arasında bir fark görülmemektedir.

Femurlar için (Şekil 15, Şekil 16, Tablo 3 ve Tablo 4), eğilme altında A, B ve D gruplarının sonuçları kendi aralarında bir fark göstermezken, her üçü de C grubununkinden farklıdır. Humeruslarda olduğu gibi, C grubundaki kemikler en yüksek rijidite değerine sahiptir. B grubundaki kemiklerin rijiditelerini temsil eden doğru A grubununkinin hafifçe üzerinde seyrederken D grubununkinin altında kalmaktadır. Basma altında, sırasıyla C, B ve A grupları tarafından takip edilmek suretiyle D grubundaki kemikler en yüksek rijidite değerine sahip gözükmektedir.

Tibialar için, eğilme altında B, C ve D grupları arasındaki farkları ilk bakışta görmek mümkün değildir (Şekil 16). Bu grupları temsil eden doğrular birbirlerine çok yakın seyrederken A grubununki çok az farklıdır. Yine de, sırasıyla C grubu birinci, D grubu ikinci, B grubu üçüncü ve A grubu dördüncü en yüksek rijidite değerlerine sahiptir. Basma altında (Şekil 18 ve Tablo 4), her grubun sonuçları arasında belirgin farklar vardır. A grubunun doğrusu B grubununkinin üzerinde ve C grubununkinin altındadır. Hepsi de D grubunun doğrusunun çok altındadır.

Tartışma

Uzun süreli heparin terapisinin laboratuvar hayvanları ve insanlarda osteoporoza yol açtığı birçokları tarafından rapor edilmiştir (Mätzsch ve diğerleri, 1990; Mätzsch ve diğerleri, 1986; Ginsberg ve diğerleri, 1990; Melissari ve diğerleri, 1993). Ulaşılan bilgiler heparinle bağlantılı osteoporozun hem dozaja hem süreye bağlı olduğunu ve semptomatik kırıkların 3 aylık heparin terapisinden önce ortaya çıkmayacağını öne sürmektedir (Levine ve Hirsch, 1986) fakat heparin uygulamasına bağlı osteoporozun gelişiminin uygulama süresinden çok dozaja bağlı olduğu da rapor edilmiştir (Ginsberg ve diğerleri, 1990). Zimran ve diğerlerinin de (1986) söylediği gibi uzun süreli heparin terapisine bağlı osteoporoz tersinir olabilir.

Buna ek olarak, heparin terapisinin etkisi iskeletin değişik kısımlarında ve farklı hastalarda değişik olabilir. LMWH ve UH nin femurların kemik mineral kütlesi ve humerusların kırılganlığı yoluyla karşılaştırıldığı yakın bir çalışmanın sonuçları, kırılma dayanımı olarak ölçtülen humerus kırılganlığının, heparin uygulanmış sıçanlar ve kontrollarda farklı olmadığı şeklinde rapor edilmiştir (Mätzsch ve diğerleri, 1990). 1 aylık heparin uygulamasının hem aksiyel iskeleti hem de uzun kemikleri etkilediği fakat bileklerinde kemik yoğunluğu azalması görülen her hastanın omurgasında da kemik yoğunluğu azalması görülmediği veya omurgasında kemik yoğunluğu azalması görülen her hastanın bileklerinde de kemik yoğunluğu azalması görülmediği de rapor edilmiştir (Ginsberg ve diğerleri, 1990). Sıçanların ve insanların metabolizmaları bazı bakımlardan farklı olduğundan insanlarla yapılan çalışmalar ile sıçanlarla yapılanların sonuçlarını karşılaştırırken dikkatli olmak gerekir.

Kalsitonin trabeküler kemik kütlesini yükseltmekte ve osteoporozda kortikal kemik kaybını önlemektedir. Bu süre 2 yıl kadar olabilir (Gruber ve diğerleri, 1984; Palmieri ve diğerleri, 1989). Dahası, kalsitoninin osteoporozda etkili dozajı üzerine ortak bir kabul yoktur. Birçok çalışma (McDermott ve Kidd, 1987; Nishioka ve diğerleri, 1991; Overgaard ve diğerleri, 1990) kalsitoninin kemik yıkımını engelleyişinin geçici olduğunu, bir süre sonra bu engelleyişten bir kaçış gözlendiğini ortaya koymuştur. Bu geçici yenilenme eşzamansızlığı başlangıçta kemik kütlesinin artışını sağlayabilir. Kemik yenilenmesi yeni bir sürekli duruma ulaştığında kemik kaybı tekrar başlayabilir (McDermott ve Kidd, 1987). Kalsitonin uygulamasının omurgadaki kemik kaybını önlediği fakat uzun kemiklerde veya bütün iskelette böyle olmadığı yolunda söylemler de vardır (Overgaard ve diğerleri, 1989; Civitelli ve diğerleri, 1988; Ruegsegger ve Dambacher, 1989; Granata ve diğerleri, 1991). Sonuçta, Avioli'nin de (1991) söylediği gibi, osteoporotik sendromların ve kalsitonin terapisine cevabın heterojen olduğu söylenebilir.

Biyomekanik deneylerimiz, üç noktalı eğilme altında A grubundaki tavşanların humerus, femur ve tibialarının rijiditelerinin B grubundaki tavşanlarınkilerden belirgin bir farkı olmadığını göstermiştir. Bir başka deyişle, heparinle birlikte uygulanan kalsitoninin yalnızca heparin uygulanan gruptakilere kıyasla kemiklerin üç noktalı eğilme sertliği üzerinde kayda değer bir etkisi olmamıştır. Dahası, heparin uygulaması kontrol grubuna kıyasla kemiklerin eğilme sertliğini dikkat çekici şekilde etkilememiştir. Heparin uygulamasının etkisi femurlar üzerinde biraz daha farkedilir biçimdedir fakat yukarıda da belirtildiği gibi bu etki, bütün kemikler birarada düşünüldüğünde ihmal edilebilir orandadır. Basma durumunda, heparin uygulanmış kemikler, kontrol grubuna kıyaslandığında, kesin şekilde etkilenmişlerdir. Farkın az olmasına karşın B grubunun gerilme-gerinme eğrileri durumun tam ters ve farkın belirgin olduğu tibia dışındaki bütün durumlarda A grubununkilerden yukarıdadır. Dozajın ve/veya deneylerin süresinin bu sonuçları değiştirip değiştirmeyecekleri sonraki çalışmaların konusu olmalıdır.

Tamoksifen uygulaması durumunda istatistiksel olarak anlamlı etkiler görülmüştür. Şekil 14, 15 ve 16 tamoksifen uygulanan humerus, femur ve tibiaların incelenen bütün durumlar arasında en yüksek eğilme rijiditelerine sahip olduklarını göstermektedir. Tablo 3 tamoksifen uygulanmış humeruslarda eğilme rijiditesi

artışının kontrollara oranla %25 civarında olduğunu ortaya koymaktadır. Ne var ki, basmada durum böyle değildir. Basma testlerinin sonuçları (Şekil 17, 18, 19 ve Tablo 4) tamoksifen uygulanan grupların ilaç verilmiş gruplar içinde yüksek rijiditelere sahip olduğunu gösterdiği halde, humeruslarda, C ve B gruplarının sonuçları arasında bir fark görülmemektedir. Basma testlerinde ilaç uygulanmış grupların hiçbiri kontrol grubunun rijiditesine ulaşmamıştır. Bazı çalışmalarda tamoksifenin kemik kütlesi kaybını önlediği rapor edilmiştir (Jordan ve diğerleri, 1987a; Turner ve diğerleri, 1988). Menopoz sonrası ve göğüs kanseri olan hastaların 5 yıl süreyle tamoksifen uygulandığı bir çalışmanın sonuçları, tedavi gören hastaların kemik mineral yoğunluklarının kontrol grubundakilerden yüksek olduğunu öne sürmüştür (Fornander ve diğerleri, 1990). Diğer taraftan da, menopoz sonrası kadınların radiuslarında bir fark oluşmadığı rapor edilmiştir (Love, 1989). Tamoksifen uygulamasının seks-hormonu bağlayıcı globulin seviyesinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Böylece, insanlarda estrojenin iskelet üzerindeki agonist etkisinin kullanılan dozla takviye edilebileceği beklenmektedir (Jordan ve diğerleri, 1987b; Turner ve diğerleri, 1987). Başka bir çalışmada tamoksifenin bu eylemi, daha yüksek bir doz kullanılmasına rağmen gözlenmiştir (Jordan ve diğerleri, 1987a). Tamoksifenin hem bir estrojen agonisti, hem de bir estrojen antagonisti olarak davranabileceği de öne sürülmüştür (Moon ve diğerleri, 1991).

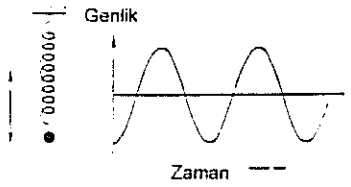
ULTRASONİĞİN TEMEL KAVRAMLARI

Akustik enerji birçok durumda objelerin, X-ışınları veya başka bir radyasyon türüyle elde edilemeyen görüntülerini verebilir. Örneğin, insan vücudundaki yumuşak doku X-ışınlarına çok az kontrast sağlarken ses için yüksek oranda kontrast verir. Akustik ve elastik süreksizliklerden elde edilen detayların X-ışını soğurma katsayısı ile elde edilenlerden farklı olması beklenebilir (Wade ve diğerleri, 1979). İnsan kulağının duyabildiği ses frekansı aralığı 20 Hz-20 kHz dir. Ultrason sözcüğü, 20 kHz in üzerindeki frekanslar için kullanılır. Zaman zaman bu limitin 16 kHz e düşürüldüğü olursa da pratik olarak 0.1 MHz den yüksek frekanslar kullanılır (Achenbach, 1993; Filipczynski ve diğerleri, 1966; Langton, 1994). Ultrasonun, kemik için birincil bir teşhis aracı olarak hizmet edebilmekteki rolünü belirlemek yönünde artan bir ilgi vardır (Langton ve diğerleri, 1990; Langton, 1992; Dretakis, 1992; Destresse ve diğerleri, 1994; Antich ve diğerleri, 1991; Ashman ve Rho, 1990; Yoon ve Katz, 1976; Ashman ve diğerleri, 1987). Ultrasonla ölçülebilecek, hız ve Genişbant Ultrasonik Sönümlenme, yani BUA (yükselen frekansa bağlı olarak ses enerjisindeki kaybın artması) olmak üzere iki ana parametre vardır. BUA nın trabeküler kemiğin fiziksel yoğunluğunu belirlemede kantitatif bilgisayarlı tomografi kadar yararlı bir araç olduğu rapor edilmiştir (McKelvie ve diğerleri, 1989).

Salınımlar ve Dalgalar

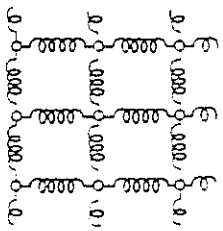
Her mekanik dalga, malzemenin ayrı taneciklerinin salınımlarından oluşur. Şekil 20 de gösterildiği gibi bir yaya tutturulmuş küçük bir kütlenin aşağıya

çekilip bırakılmasıyla kütlenin yaptığı harekete salınım denir. Kendi haline bırakıldığında, kütle denge konumu etrafında salınacaktır. Kütle ve yay sabiti bu sönümlenen salınımın frekansını belirleyecektir. Sistem sinüzoidal bir dış kuvvet tarafından eğilimlenirse, kütle sabit bir genlikle eğilimleme kuvvetinin frekansını izleyecektir (Szilard, 1982; Krautkramer ve Krautkramer, 1983).



Şekil 20 Yüklenmiş Bir Yayın Sinüzoidal Salınımı (Krautkramer ve Krautkramer, 1983)

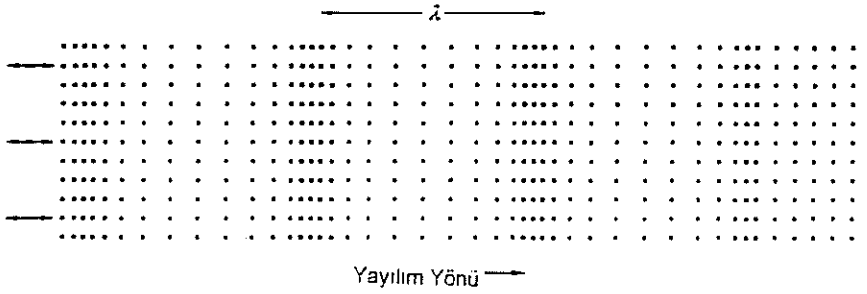
Bir elastik ortamı, Şekil 21 deki gibi birbirlerine yaylarla bağlı elemanter kütlelerden (bir kristal yapının atomları gibi) oluşmuş bir ağ, başka bir değişle, mikroskopik boyutta bir kütle-yay sistemi olarak düşünelim. Ortamın yüzeyindeki bir elemanter-kütle düzleminin sinüzoidal bir kuvvetle deplasmana uğratıldığını varsayalım. Bu kütleler, hepsi aynı fazda olmak üzere, bir harmonik salınıma girerler. Elemanter yaylar hareketi komşu düzleme iletirler, daha sonra da bir sonraki komşu düzleme ve bu şekilde sürer. Eğer tanecikler rijit şekilde bağlıysa, hareket bir anda iletilir. Yaylar ise uzaklıkla artan bir gecikme katarlar. Tarif edilen kavram bir elastik dalgadır (Szilard, 1982).



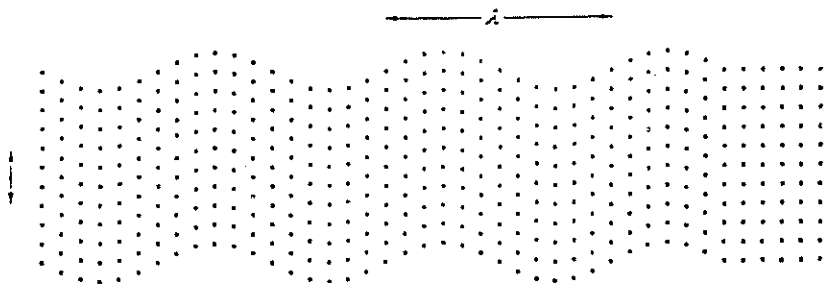
Şekil 21 Elastik Bir Ortamın İki-Boyutlu Modeli (Szilard, 1982)

Bir maddede iletilen ultrasonik dalga, birkaç çeşitten biri olabilir. Her tür, ortamın elemanlarının değişik tipte bir hareketine neden olur ve elemanların dalgaya

cevap olarak izledikleri yollara yörünge denir. Dalganın boylamasına (Şekil 22) olduğu durumda bu yörüngeler kaçınılmaz olarak yayılım yönüne paraleldir. Diğer taraftan, yörüngeler yayılım yönüne dik olabilir. Bu tür dalgalara transvers dalgalar veya kesme dalgaları denir (Şekil 23). Dalgalar bir cismin yüzeyi boyunca yayılabilirler. Bunlar su yüzeyindeki dalgalara benzerler. Bu tür dalgalar için, yüzeyin birkaç dalgaboyu aşağısındaki deplasmanlar önemsiz boyuttadır. İnce bir yapıda, kesme dalgalarına benzeyen fakat bütün ortam boyunca uzanan eğilme dalgaları görülebilir (Carlin, 1960; Filipczynski ve diğerleri, 1966; Krasil'nikov, 1963). Dokuların ultrasonik analizinde hemen hiç uygulamaları olmadığından son iki tür dalgaya burada önem verilmemiştir. Buradaki çalışma, boylamasına dalgaların hız ve sönümlenmelerinin ölçülmesi üzerine olduğundan ilgi boylamasına dalgalara odaklanmıştır.



Şekil 22 Boylamasına Dalga (Krautkramer ve Krautkramer, 1983)



Şekil 23 Transvers Dalga (Krautkramer ve Krautkramer, 1983)

Katılarda Tek Boyutlu Düzlem Dalgaların Ultrasonik Hızı

Boylamasına düzlem dalgaları

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{1}{c_L^2}\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} \tag{25}$$

kısmi diferansiyel denklemi ile tanımlanırlar. Burada u, katmanın x yönünde ve t zamanındaki deplasmanıdır. c_L ise, boylamasına dalganın yayılım hızıdır ve

$$c_L = \sqrt{\frac{E(1-\nu)}{\rho(1+\nu)(1-2\nu)}} \tag{26}$$

denklemi ile ifade edilir. Burada E Young modülü, ν Poisson oranı ve ρ is kütle yoğunluğudur (Achenbach, 1993; Bentley, 1988; Krautkramer ve Krautkramer, 1983; Filipczynski ve diğerleri, 1966). Bu denklem sonsuz bir katıda yayılan boylamasına dalga için geçerlidir. Birçok katı için, ν=1/4 olup bu durumda

$$c_L \approx 1.1\sqrt{\frac{E}{\rho}} \tag{27}$$

ve birçok başka katıda, ν=1/3 olup bu durumda da

$$c_L \approx 1.2\sqrt{\frac{E}{\rho}} \tag{28}$$

yaklaşık eşitlikleri sözkonusudur. Eğer bir çubuğun çapı dalgaboyundan bir hayli küçük ise, yayılımın moduna çubuk dalga yayılımı denir ve çubuk dalganın hızı

$$c_{L\,bar} = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \tag{29}$$

ile ifade edilir. Bu modda, bütün kesit alanı yayılan dalgadan etkilenir (Krasil'nikov, 1963; Ashman ve diğerleri, 1984; Destresse ve diğerleri, 1992; Ashby ve Jones, 1980).

Ultrasonik dalganın dalgaboyunun numunenin kesit boyutlarından küçük olduğu yayılım modu "Bulk" dalga yayılımı olarak adlandırılır bu yayılımda hız

$$c_{L\,bulk} = \sqrt{\frac{k}{\rho}} \tag{30}$$

ile ifade edilir. Burada k "Bulk" modülüdür. İzotrop bir malzeme için "Bulk" modülü (Ashman ve diğerleri, 1984)

$$k = \frac{E}{3(1-2\nu)} \tag{31}$$

olarak verilir. Dalganın katı sınırlarına ulaşmadığı ve sonsuz bir ortamda yayıldığı kabul edilir. Birçok izotropik malzeme için, "Bulk" modülünün elastik modüle eşit olduğu düşünülebilir. Çubuk dalga hızı formülünün "Bulk" hız formülü yerine kullanılması elastik modülün olduğundan yüksek bulunmasına neden olacaktır fakat bu etki çalışmanın amacına bağlı olarak ihmal edilebilir (Krasil'nikov, 1963; Ashman ve diğerleri, 1984; Destresse ve diğerleri, 1992; Ashby ve Jones, 1980).

Çubuğun çapıyla karşılaştırılabilir büyüklükte dalgaboyları için, boylamasına dalga hızlarının dalgaboyuna bağlı değiştiği bir ayrışma (dispersion) bölgesi vardır. Ayrışma sözcüğü, ışığın bir prizmadan geçerken değişik frekanslara, başka bir deyişle, değişik renklere ayrıştığı optikten gelir. Ses hızı ölçümü tek ve sabit bir frekansta yapılıyorsa, ölçülen faz hızıdır. Bu, zaman içinde sonsuz sabit genlikli belli bir monokromatik dalganın hızıdır. İlgilenilen zaman aralığı içerisindeki peryot sayısı yeterince fazlaysa, zamanda sınırlı bir sinüzoidi sınırsız olanla değiştirmek çok az hataya neden olacaktır. Eğer ortamda ayrışma yoksa, bütün frekanslar tek ve aynı hızla yayılacaktır. Ayrışmanın varlığı halinde, dalga grubunun yayılma hızı, grubu oluşturan ve herbiri kendi frekansıyla belirlenen kendi faz hızlarında yayılan, sinüzoidal dalgaların girişimi ile belirlenecektir. Girişimin sonucu olarak, dalga grubu, grup hızı denilen bir hızda birlikte yayılırlar (Krasil'nikov, 1963; McDicken, 1976).

Ayrışma (Dispersion)

Yansımanın yukarıda sözedildiği gibi olabilmesi için, yansıma yüzeyinin boyutlarının, çarpan ultrasonik dalganın dalgaboyundan birkaç kat büyük olması gerekir. Yüzeyin daha küçük boyutları için, çarpan dalga her yönde yansır ve buna ayrışma denir. Ayrışan dalganın şiddeti, çarpılan hedefteki empedans değişimine, hedefin boyutlarına, dalgaboyuna bağlıdır ve frekansla büyük bir artış gösterir (McDicken, 1976).

Soğurma ve Sönümlenme

Bir dalga gerçek bir ortamda ilerlerken şiddeti uzaklığın fonksiyonu olarak azalır. x yönünde yayılan bir düzlem dalganın genliği

$$A_x = A_0 e^{-\mu x} \tag{32}$$

formunda ifade edilebilir. Burada, A_0 x=0 daki tepe değeri ve A_x de x deki tepe değeridir. μ genlik sönümlenme katsayısıdır. Katsayı büyüdükçe, şiddetteki azalma hızlanır. μ nin büyüklüğü, kulanılan ultrason frekansında gerçekleşen soğurma sürecinin sayısı ve kuvveti ile belirlenir (Wells, 1977; McDicken, 1976). Birçok çalışma, $\mu(f)$ nin sönümlenme katsayısını tanımlayan, frekansa bağlı bir fonksiyon olduğu

$$\mu(f) = \mu_0 |f| \tag{33}$$

varsayımına dayanır. Burada μ_0 bir sabit ve f frekanstır. Bu doğrusal bağımlılık yumuşak doku için genellikle iyi bir model olarak kabul edilir (Kak ve Dines, 1978). Trabeküler kemik için de, 0.2 MHz-0.6 MHz aralığında sönümlenme ve frekans arasında doğrusal bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Yansıma, ayrışma, kırılma ve soğurulma gibi bir dizi sürece bağlı olan siddetteki azalma, veya sönümlenme, bu doğrusal ilişki için dB cinsinden tanımlanmıştır (Langton, 1992). Bu birimle, basınç şiddetinin seviyesi standart bir referans seviyeye bağlı olarak ifade edilmiştir. Desibeller, basınç genliği gibi dalga genliğinin bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Bu durumda genlik seviyesi, standart bir referans genliğe göre belirlenir. Dalga bir ortamda sönümlendiğinde, genlik ve şiddet seviyeleri, desibel cinsinden ifade ediliyorlarsa, aynı oranda azalırlar. Bu nedenle, sönümlenme çoğu zaman, şiddet veya genlikten sözetmeksizin, santimetre başına desibel olarak nitelendirilir. I_0 referans şiddetine bağlı I_1 şiddeti desibel cinsinden

$$I_1\,(dB) = 10\log(I_1 / I_0) \tag{34}$$

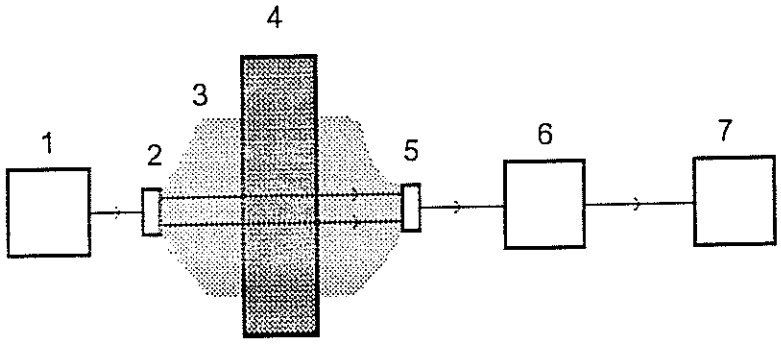
olarak ifade edilir. Bu notasyonun voltaj cinsinden kazancı ifade etmekte de kullanıldığına dikkat ediniz. Kazanç-desibel bağıntısı güç-desibel gösterimi ile de yakından ilişkilidir. V voltajı bu bağıntıda bir kare-terim olarak geçtiğinden, sinyal boyundaki artmanın bir ölçüsü olan kazanç bağıntısı desibel cinsinden

$$\text{Gain}\,(dB) = 20\log(V_1 / V_0) \tag{35}$$

olarak ifade edilir (McDicken, 1976).

Darbe İletimi

Darbe iletimi metodunda, test objesinin bir tarafından giren ultrasonik dalgalar diğer taraftan çıktıktan sonra bir alıcı transdüser ile toplanırlar (Şekil 25). Geçirilen ve alınan darbelerle ilgili bilgi hız ve sönümlenme hesaplarında kullanılırlar.



Şekil 24 Ultrasonik İletim Diyagramı; 1. verici (jenerator); 2. verici transdüser; 3. birleştirme ortamı; 4. test altındaki malzeme; 5. alıcı transdüser; 6. yükseltici; 7. alınan darbe şiddetinin göstergesi

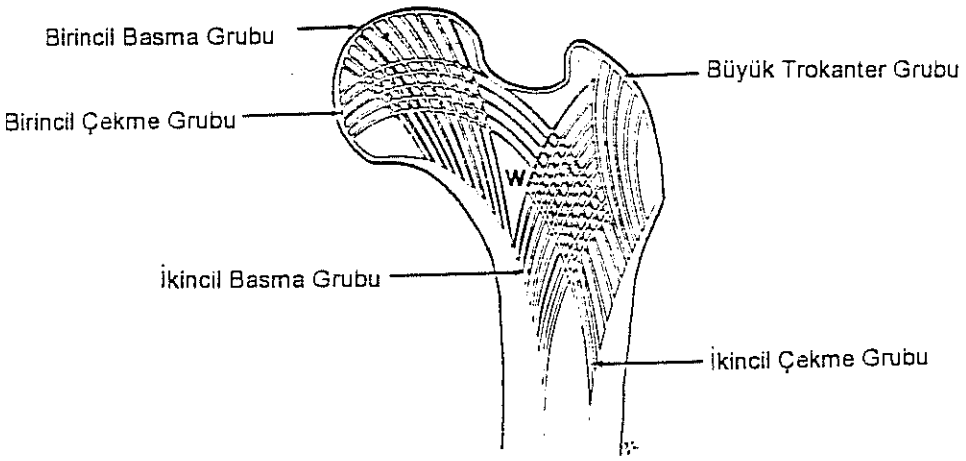
İNSAN KEMİKLERİNDE ULTRASONİK DENEYLER

Çalışmanın bu kısmında, yerine protez takılan femur başlarından alınan örnekler ultrasonik hız ve ultrasonik sönümlenme deneylerinde kullanılmıştır. Bütün femur başları değiştirilmeden önce kırılmış ve hastalar ileri yaşlarda olduğundan örnekler osteoporozlu olarak düşünülmüştür. Kalça eklemini oluşturan kemiklerin, iskeletin osteoporozdan en çok etkilenen kısımları arasında oldukları bilinmektedir. Cerrahi açıdan örnek bulmaktaki olanaklar da düşünüldüğünde femur başı örnekleri bu çalışma için uygun bir seçimdir.

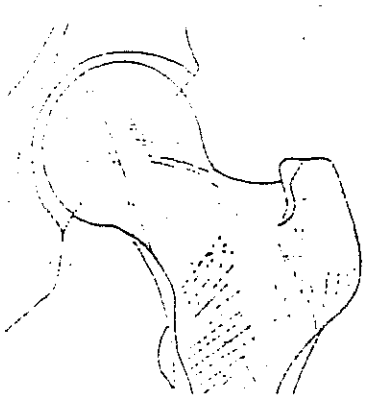
Malzeme ve Yöntemler

Travmatik kırıklar sonucu kalça protezi uygulanmış 7 hastadan alınan femur başları kullanılmıştır. Kemikteki yumuşak doku ve sıvıların etkisini gidermek amacıyla, femur başları kuvvetli hava akımı olan ve sıcak fakat doğrudan güneş ışını almayan bir ortamda kurutulmuşlardır. Kurumuş kemikler deney gününe kadar laboratuvar koşullarında bekletilmişlerdir. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve osteoporoz derecesi örnekleri sağlayan cerrah tarafından belirlenmiştir (Tablo 5). Tablo 5 de S1, S2... örnek 1, örnek 2... ye karşılık gelmektedir. Osteoporoz derecesi 1 ile 6 arasında bir sayıyla Singh indisi cinsinden ifade edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve Singh indisleri daha sonraki karşılaştırmalar için bir dosyada saklanmıştır. Singh indisi proksimal femurda, birincil basma grubu, birincil çekme grubu, ikincil basma grubu, ikincil çekme grubu ve büyük trokanter grup (Şekil 25) olarak adlandırılan beş trabekül grubunun varlığı veya yokluğu esasını temel almıştır. Şekil 25 de, "W" ile gösterilen bölge femur boynunda "Ward üçgeni" olarak adlandırılan, ince ve az sayıda trabekülden oluşmuş küçük bir alandır. Singh indisinde 1. dereceye en ileri derecede osteoporozlu ve 6. dereceye de normal kemik karşılık gelir. Normal bir kemikte, Şekil 25 de gösterilen bütün trabekül bağlantıları görülebilir durumdadır ve

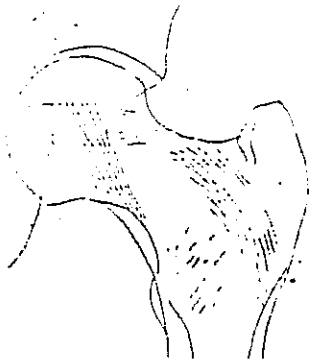
kemik tamamen trabeküle kaplıdır (Şekil 26a). 5. derece osteoporozda, birincil çekme ve birincil basma trabeküleri zayıflamıştır. Ward üçgeni kolaylıkla görülebilmekedir (Şekil 26b). 4. derecede, birincil çekme trabeküleri ortadan kalkmış durumdadır fakat bağlantı, femurun yan ve üste kısımlarından takip edilebilir (Şekil 26c). 3. derecede, birincil çekme trabeküleri bağlantısında büyük bir süreksizlik vardır (Şekil 26d). Bu, kesin bir osteporoz işaretidir. 2. derecede, yalnızca birincil basma trabeküleri bağlantısı görünür kalmıştır. Diğer trabekül grupları farkedilemez durumdadır (Şekil 26e). En ileri osteoporozda, yani 1. derecede, birincil basma trabeküleri grubu dışındakiler tamamen yokolmuş ve birincil basma trabeküleri de belirgin şekilde azalmıştır (Şekil 26f) (DeLee, 1984).



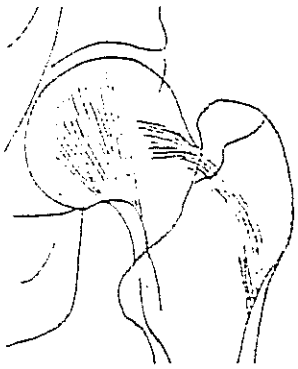
Şekil 25 Proksimal Femurdaki Trabeküllerin Anatomisi



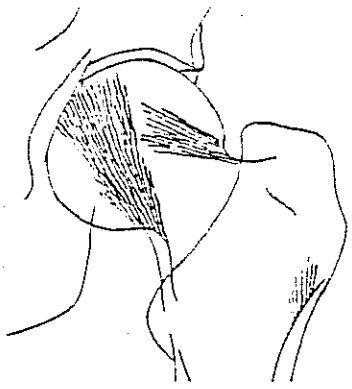
a



b

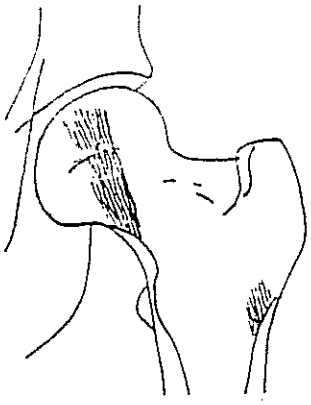


c

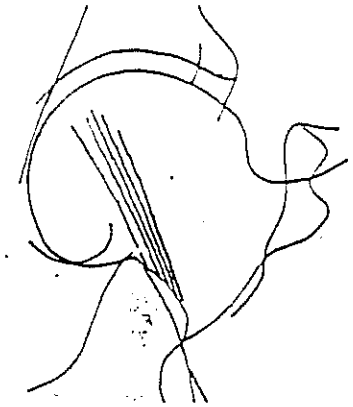


d

Şekil 26 Singh İndisi Cinsinden Kemiğin Altı Derecesi: (a) 6., (b) 5., (c) 4., (d) 3., (e) 2. ve (f) 1. Dereceler



e



f

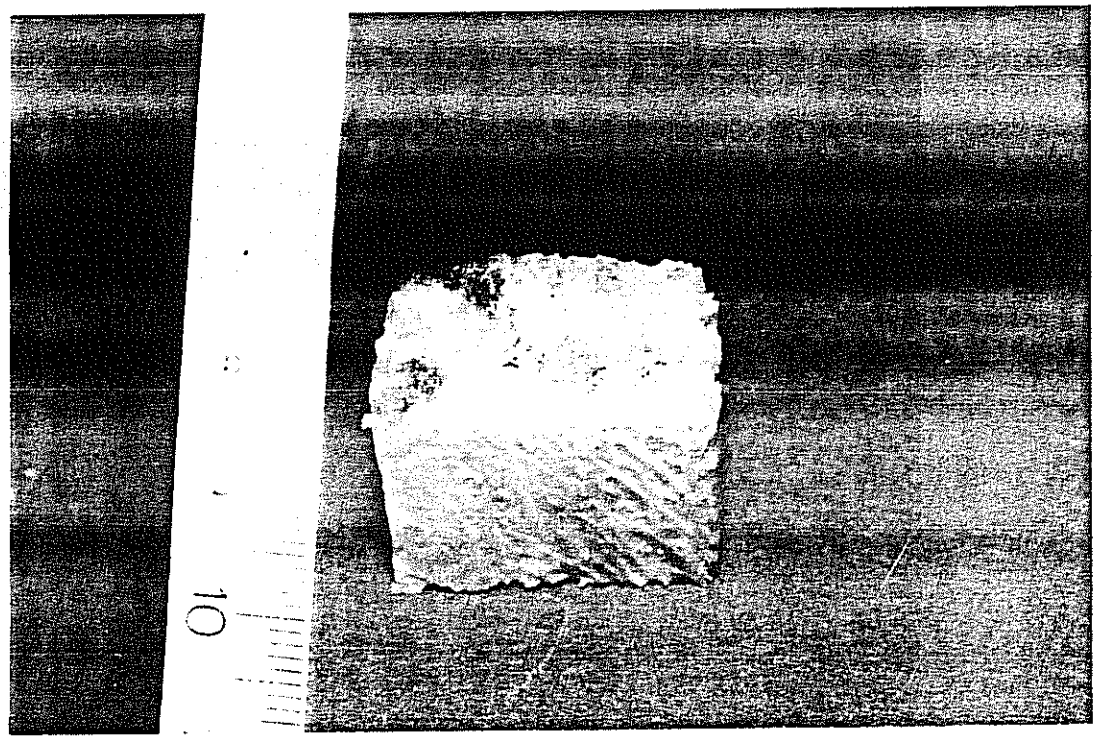
Şekil 26 (devamı)

Tablo 5 Deneylerde Kullanılan Örneklerin Klinik Parametreleri

	hastanın yaşı	hastanın cinsiyeti	Singh indisi
S1	67	Erkek	3
S2	73	Erkek	2
S3	65	Kadın	1
S4	71	Erkek	2
S5,S6	60-65	Kadın	3
S7	60-65	Kadın	4

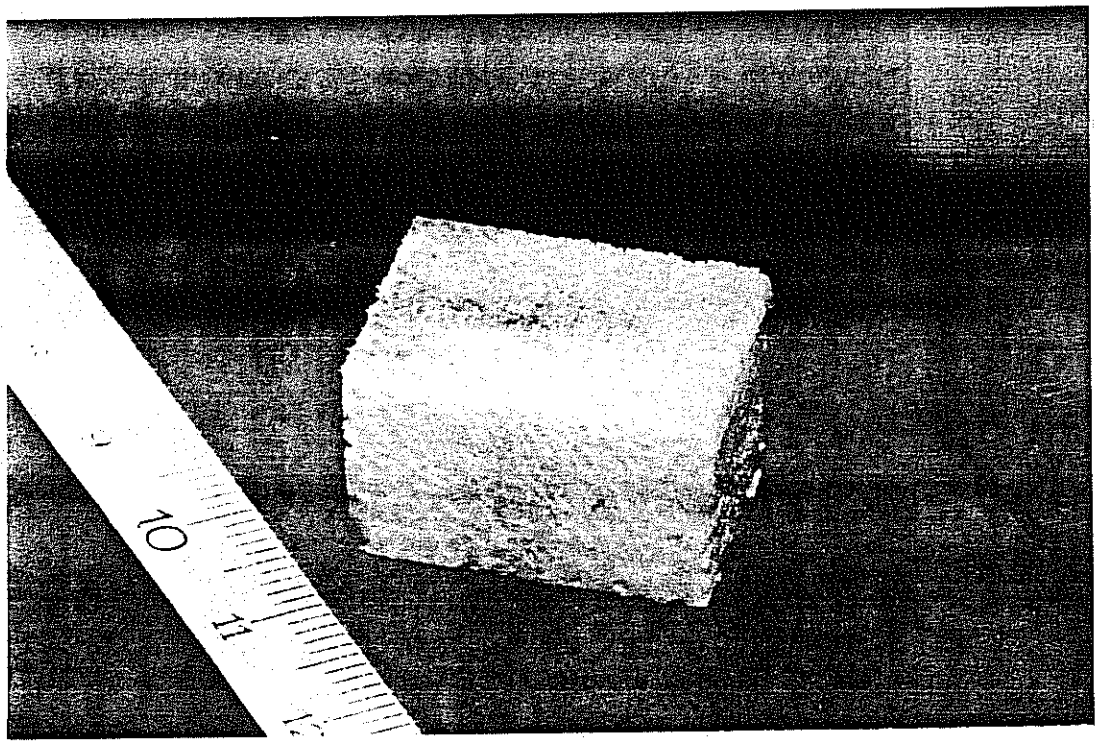
Deneyler için örnekler, düşük hızlı ağaç testeresi ile, yaklaşık 2x1x1 cm boyutlarında hazırlanmıştır. Başlangıçta birincil basma trabeküllerinin yönü ana yönlerden biri olarak seçilmiştir ancak kullanılan cerrahi yöntemler (kemiğin çıkarılması sırasında delme, kesme ve kırma gibi) ve kemiklerin kendi durumları ideal örnekler hazırlamayı imkansız hale getirdiğinden bu seçim daha sonra gözardı edilmiştir. Trabeküler oryantasyon Şekil 27a da açıkça ve 27b de daha az görülebilmektedir. Halbuki, Şekil 27c ve 27d deki örneklerde bu oryantasyon farkedilemez durumdadır. Yukarıdakilere ek olarak, bazı durumlarda, hazırlanacak örneğin kemik içindeki konumunun son derece sınırlı olması nedeniyle bu örnekler kortikal kemiğe çok yakın bir bölgeden hazırlanmıştır (Şekil 27c). Bütün durumlarda, uzun eksenin çevresel yönde (Şekil 28) olmasına özen gösterilmiştir. Örneklerin merkeze yakın hazırlandığı durumlarda uzun yönde çevresel olduğu kadar radyal

bileşenler de olmuştur. Sonuçlar ve yorumlar bu gerçekler gözönünde tutularak ele alınmalıdır.



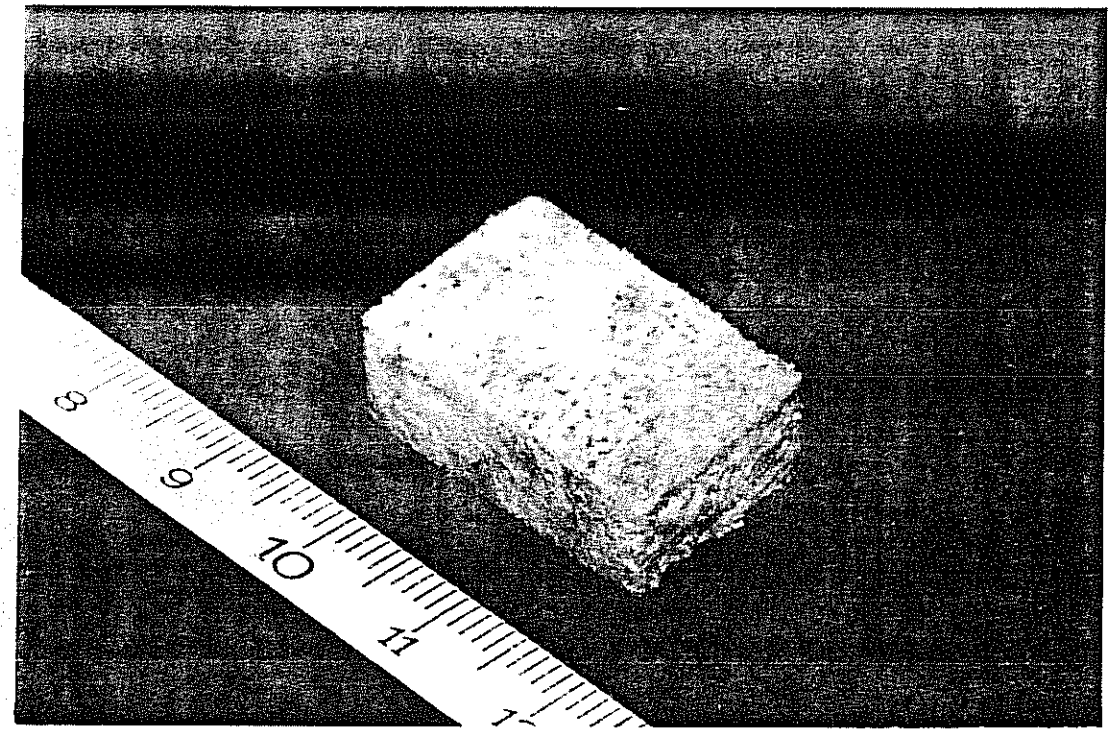
a

Şekil 27 Örnekler Arasındaki Farklar



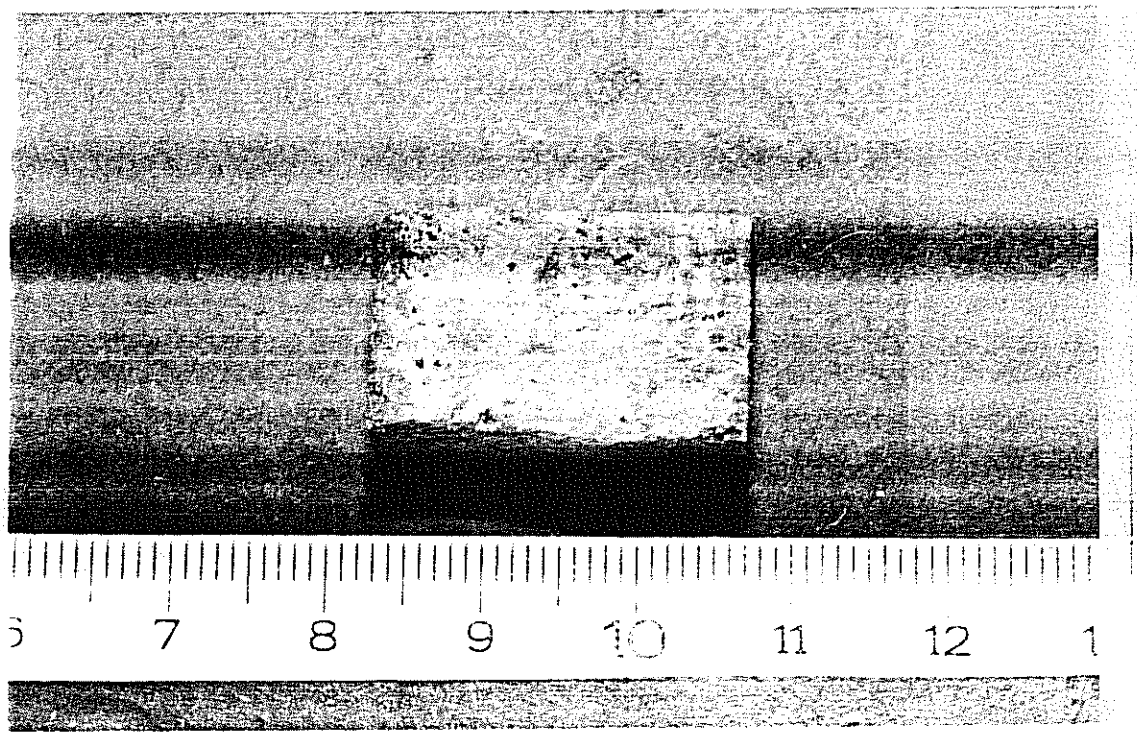
b

Şekil 27 (devamı)



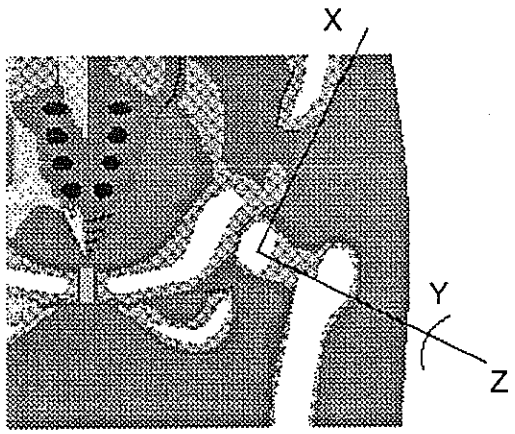
c

Şekil 27 (devamı)



d

Şekil 27 (devamı)



Şekil 28 Bir Femur Başında Sırasıyla X, Y ve Z ile Gösterilen Radyal, Çevresel ve Eksenel Yönler

Hazırlanan örnekler, bir Chyo MP-3000 elektronik tartısıyla 0.01-gram hassasiyette tartılmıştır. Boyutlar bir kompas yardımıyla ölçülmüş ve hacim V ölçülen boyutlardan hesaplanmıştır. Yoğunluk ρ daha sonra

$$\rho=m/V \tag{36}$$

denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Burada m kütledir.

Önceki bölümde anlatılan darbe iletimi tekniği kullanılarak ultrasonik dalgaların geçiş zamanı üç değişik frekansta ölçülmüştür. 54kHz, 200 kHz ve 1 MHz lik transdüserler verici, alıcı ve zaman sayıcı olarak çalışan bir PUNDIT cihazına bağlanmıştır. Darbeler malzeme içindeki büyük hava boşluklarından iletilemediklerinden, eğer darbenin yolu üzerinde böyle bir boşluk varsa, cihaz bu boşluk etrafında en hızlı rotayı takip eden darbenin geçiş zamanını ölçmektedir. 0.1 μs adım boyuyla 0.1 μA-999.9 μs aralığında ölçüm yapmak mümkündür. Darbe tekrarlama frekansı saniyede 50 darbedir. Sinyalleri osiloskop ekranında izlenebilecek şekilde koşullandıran sönümlenme ek ünitesi yardımıyla PUNDIT cihazı bir Kenwood CS-1100A 100 MHz osiloskoba bağlanarak verilen ve alınan sinyallerin genlikleri ölçülmüştür. Ara ortam olarak bir çeşit gres-yağı kullanılmıştır.

Deneyler çevresel, radyal ve eksenel olarak varsayılan üç yönde tekrarlanmış ve ultrasonik hız

$$c=d/t \tag{37}$$

bağıntısından bulunmuştur. Burada d kemik örneğinin kompasla ölçülen kalınlığı, t PUNDIT ile ölçülen geçiş zamanıdır. Elastik modül E, ρ ve c kullanılarak

$$E = \rho c^2 \tag{38}$$

formülüyle bulunmuştur. Sönümlenme ölçümlerinde, ara ortamı oluşturan gres-yağı referans malzemesi olarak kullanılmış ve ilk ölçümler transdüserlerin arasına yalnızca ince bir kat gres yağı konularak yapılmıştır. Bu ölçümlerden alınan ilk tepeden tepeye genlikler giriş olarak kabul edilmiş ve bu referansa bağlı sönümlenmeler

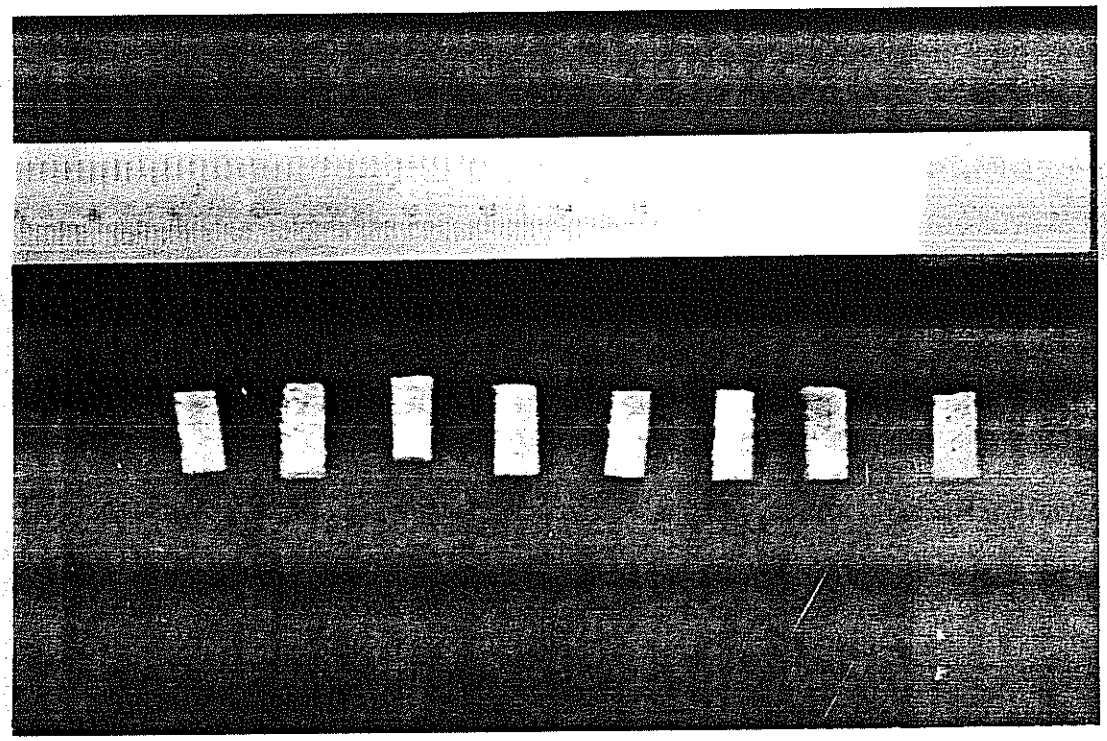
$$\alpha=A_r/A_t \tag{39}$$

ile bulunmuştur. Burada α sönümlenme, A_r referans sinyalinin ve A_t de alınan sinyalin voltaj cinsinden genliğidir. Sönümlenme frekansın bir fonksiyonu olarak dB cinsinden çizilmiş ve her sönümlenme veri setinden yaklaşık bir doğru geçirilmiştir. dB cinsinden sönümlenme α_{dB}

$$\alpha_{dB} = 20\log(\alpha) \tag{40}$$

ilişkisinden hesaplanmıştır. Deneylerin yukarıda anlatıldığı gibi tamamlanmasından sonra örnekler yaklaşık 10x5x5 mm boyutlu daha küçük örnekler halinde kesilmiştir

(Şekil 29). Uzun eksenleri bir öncekilerle aynı olacak şekilde seçilmiştir. Deneyler sırasında emilen yağı gidermek için, ikinci örnek seti, birkaç saat bir alkol-su solüsyonunda bekletilmiş ve tekrar kurutulmuştur. Ultrasonik hız ölçümleri bu örneklerde tekrarlanmıştır. Bütün ölçümlerin sonuçları grafik ve tablolarla ifade edilmiştir.



Şekil 29 Bir Önceki Örnek Grubundaki Örneklerden Birinden Hazırlanan İkinci Grup Örnekler

Sonuçlar

Seçilen üç yöndeki hızlar ve karşılık gelen elastik modüller 54kHz, 200 kHz ve 1 MHz ölçümleri için sırasıyla Tablo 6, 7 ve 8 de gösterilmişlerdir. x, y ve z altyazıları femur başının sırasıyla radyal, çevresel ve eksenel yönlerine, v ve E sırasıyla hız (m/s) ve elastik modüle (GPa) karşılık gelmektedir. Tablo 9 da, önceki örneklerden hazırlanan küçük örnekler için, yalnızca çevresel yönde, her frekansta hızlar ve karşılık gelen elastik modüller gösterilmiştir. 54, 200 ve 1 deneylerin

yapıldığı frekansları ve S1-1, S1-2... sırasıyla bir önceki birinci örnekten yapılan birinci, ikinci... örnekleri işaret etmektedir.

Bütün tablolardan anlaşılabileceği gibi ultrasonik hızın ve elastik modüllerin, boylamasına hızların ve dolayısıyla elastik modüllerin artan transdüser frekansıyla artacağını söyleyen Katz ve Yoon (1984), Ashman ve Rho (1988), Ashman ve diğerlerinin (1987) düşüncelerine uygun olarak 54 kHz den 200 kHz e yükselen frekans ile arttığı görülmüştür. Trabeküler kemik yapısı kısa dalga-boylarında dalgalar için sürekli ortam olarak görünmez. Yüksek frekanslarda yayılımın genel yapıdan çok bizzat trabeküller içerisinden ve bu nedenle trabekül malzemesinin elastik modülü tarafından belirlenen hızın kemik yapısı tarafından belirlenenden çok yüksek olduğu görülmektedir (Ashman ve Rho, 1988; Ashman ve diğerleri, 1987). Ne var ki, 200 kHz ve 1 MHz ölçümlerinin sonuçları bu bakımdan farklı görülmemektedir. Bu durum büyük olasılıkla, 200 kHz ve 1 MHz dalgaların her ikisinin de örneklerin karakteristik boyutlarına oranla küçük dalga-boylarında olduğu, böylece trabekül malzemesinin içerisinde yayıldıkları gerçeğine bağlıdır. 50 kHz-75 kHz aralığında trabeküler kemik içinde ultrasonik hızın 971 ve 2798 m/s arasında olduğu rapor edilmiş (Destresse ve diğerleri, 1994; Ashman ve diğerleri, 1987; Ashman ve Rho, 1988) fakat 1000 ve 2000 m/s aralığı kabul görmüştür (Destresse ve diğerleri, 1994; Ashman ve Rho, 1988). Daha yüksek frekanslarda (1 MHz ve 2.25 MHz arasında), ultrasonik hız 2200 ve 2900 m/s arasında rapor edilmiştir (Ashman ve Rho, 1988; Langton ve diğerleri, 1990). Başkaları tarafından (Evans ve Tavakoli, 1990; Turner ve Eich, 1991), 200 kHz-800 kHz frekansları kullanıldığında hızların 2000 ve 3441 m/s arasında olduğu söylenmiştir. Bizim birinci grup örneklerden elde ettiğimiz sonuçlar, bu aralıkların üst sınırlarına karşılık gelmektedir (Tablo 6, 7, 8). Hızlar gözönüne alındığında ikinci grup örnekler ortak görüşle daha iyi uyum sağlamaktadırlar (Tablo 9). Düşük ultrasonik frekanslardaki elastik modül veya yapısal modül, Ashman ve diğerleri (1987) tarafından ortalama 1.16 GPa olmak üzere 0.30 GPa-3.65 GPa, Ashman ve Rho (1988) tarafından üç farklı grup örnek için 1.80 GPa, 2.20 GPa ve 2.33 GPa, Destresse ve diğerleri (1994) tarafından 0.19 GPa-2.60 GPa olarak rapor edilmişti. Yüksek frekanslardaki elastik modül veya malzeme modülü ise 12.7 GPa-13.1 GPa olarak bildirilmişti (Ashman ve Rho, 1988). Bu çalışmanın Tablo 7.2 de verilen sonuçları, düşük ultrasonik frekanslarda elastik modülün Destresse ve diğerleri (1994), Ashman ve diğerleri (1987), Ashman ve Rho'nun (1988) sonuçlarına oranla yüksek bulunduğunu göstermektedir. Yüksek frekanslarda, geniş bir alana yayılmasına rağmen, eksenel yöndeki elastik modüllerin ortalaması Ashman ve Rho'nun (1988) örnekleri lokal trabeküler oryantasyona paralel hazırlamaya çalıştıkları çalışmanın sonuçlarına uymaktadır (Tablo 8). Bu çalışmada, hızlar ve elastik modüller çevresel ve radyal yönde bir farklılık göstermemektedir fakat eksenel yönde her ikisi de özellikle yüksek frekanslarda daha yüksektir. Bu durum trabeküler kemik yapısının transvers izotrop olduğunu akla getirmekte fakat deneylerin yetersiz sayıda olması ve sonuçların geniş bir alana dağılması bunu söylemekte tedbirli olmayı gerektirmektedir. Küçük örneklerde elastik modül daha küçük görünmektedir (Tablo 9). Bu durumda özellikle yapısal modül ortak görüşle tutarlıdır. Trabeküler kemik yapısında dalga yayılımının gerçek modu bilinmemektedir. Trabeküler kemiğin kesit alanını küçülterek yapılan deneylerin ölçülen hızlar üzerinde çok az etkisi olduğu rapor edilmiştir (Ashman ve

diğerleri, 1987). Hız kemiğin hem yoğunluğuna, hem de elastisitesine bağlıdır. Küçük örneklerle yapılan deneylerde hızın azalması, örneklerin alkol-su solüsyonunda bekletilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bu süreç kemiği zayıflatıp böylece elastik modülü düşürerek dalga hızının azalmasına neden olmuş olabilir. Ne var ki, deneylerin ilk aşamasında ara ortam olarak kullanılan ve kemikler tarafından emilen gres-yağının, örneklerin ağırlığını yaklaşık iki katına çıkardığından, çözülmesi için bu süreç gerekliydi. Yağ emiliminin birçok probleme yol açmış olabilecek fiziksel etkileri bu çalışmada gözönüne alınmamıştır.

Klinik olarak, düşük ultrasonik frekansta çevresel yönde en yüksek hızlar ve en yüksek elastik modül en az osteoporozlu durumda (4. derece) ortaya çıkmıştır. Azalan kemik yoğunluğu (Evans ve Tavakoli, 1990; Tavakoli ve Evans, 1991) veya, kemik yoğunluğundan bağımsız olarak, artan osteoporozite (Heaney ve diğerleri, 1989) ile ultrasonik hızın azaldığı daha önce rapor edilmiştir. Singh indisi trabekül malzemesinden çok kemik yapısıyla ilgili bir ölçü olduğundan yüksek frekanslarda ultrasonik hız ile Singh indisi arasında bir bağ bulunamamıştır. Diğer yönlerde de hiçbir bağ bulunamadığı gibi osteoporozun ileri dereceleri birbirlerinden ayırdedilememiştir. Ultrasonik hızın yoğunluk ve elastisiteye bağlı oluşuna ek olarak, yaş ve cinsiyete göre değiştiği de daha önce rapor edilmiştir. Trabeküler kemikte ultrasonik hız yaşa bağlı olarak, özellikle menopoz sonrası azalmaktadır (Heaney ve diğerleri, 1989; Herd ve diğerleri, 1993). Brandenburger'e (1993) göre, erkeklerde dalga hızı kadınlardakinden daha yüksektir. Femur başındaki trabeküler kemiğin, kemik içinde seçilen yöne ve kemik içindeki konumuna göre değişen mekanik özellikleri vardır (Chagneau ve Levasseur, 1992). Ultrasonik hız ölçümlerinden elde edilen bilgilerin klinik kullanımı için, sözü edilen parametrelerin tek başlarına etkilerini anlamaya yönelik çalışmalar yürütülmelidir.

Tablo 6 54 kHz Ölçümleri için Hız ve Elastik Modüller

	v_y	E_y	v_x	E_x	v_z	E_z
S1	1778.2	3.20	1939.8	3.81	2279.4	5.26
S2	1377.5	1.46	2117.6	3.46	1401.0	1.51
S3	1890.0	3.76	2409.1	6.11	2029.9	4.34
S4	1657.1	2.37	1898.7	3.16	2152.5	4.00
S5	2525.6	6.81	1884.6	3.80	1916.7	3.93
S6	1627.9	2.78	1932.4	3.92	2926.8	8.99
S7	2640.4	7.03	1835.4	3.40	1883.1	3.57
avg	1928.1	3.92	2002.5	3.95	2084.2	4.51
stds	475.2	2.17	200.0	0.99	463.9	2.28

Tablo 7 200 kHz Ölçümleri için Hız ve Elastik Modüller

	v_y	E_y	v_x	E_x	v_z	E_z
S1	2231.1	5.04	2267.6	5.21	2870.4	8.35
S2	1980.2	3.02	2769.2	5.91	2537.7	4.96
S3	3258.6	11.17	3312.5	11.54	5230.8	28.79
S4	2367.3	4.84	2419.4	5.06	3527.8	10.76
S5	3517.9	13.25	3062.5	10.05	3209.3	11.03
S6	2763.2	8.01	3404.8	12.16	5714.3	34.25
S7	2937.5	8.70	2735.8	7.54	2589.3	6.76
avg	2722.3	7.72	2853.1	8.21	3668.5	14.99
stds	560.7	3.68	430.3	3.02	1286.9	11.60

Tablo 8 1 MHz Ölçümleri için Hız ve Elastik Modüller

	v_y	E_y	v_x	E_x	v_z	E_z
S1	2489.5	6.28	2515.6	6.41	3100.0	9.74
S2	2101.0	3.40	2686.6	5.56	2490.7	4.78
S3	3150.0	10.44	3244.9	11.08	5037.0	26.69
S4	2297.0	4.56	2500.0	5.40	3848.5	12.80
S5	3456.1	12.79	3000.0	9.64	3365.9	12.13
S6	2727.3	7.80	3108.7	10.14	5000.0	26.23
S7	2303.9	5.35	2071.4	4.33	2164.2	4.72
avg	2646.4	7.23	2732.5	7.51	3572.3	13.87
stds	496.2	3.36	411.5	2.70	1131.2	9.17

Tablo 9 Küçük Örnekler için Değişik Frekanslarda Çevresel Yönde Ultrasonik Hız ve Elastik Modüller

	v_{54}	E_{54}	v_{200}	E_{200}	v_1	E_1
S1-1	930.9	1.24	2081.8	6.21	2044.6	5.99
S1-2	979.5	1.22	1927.4	4.73	1959.0	4.88
S1-3	1060.6	1.54	2763.2	10.47	2625.0	9.45
S1-4	925.4	1.07	2573.2	8.29	2511.9	7.90
S1-5	944.0	1.09	2622.2	8.39	2360.0	6.80
S1-6	1057.1	1.17	2921.1	8.92	2581.4	6.96
S1-7	947.8	1.12	2319.1	6.71	2096.2	5.48
S1-8	978.6	1.10	2290.0	6.05	2160.4	5.38
S2-1	1133.0	1.34	2266.0	5.35	2218.8	5.13
S3-1	990.9	0.87	2477.3	5.41	2534.9	5.66
S3-2	1043.5	1.16	2608.7	7.26	2666.7	7.59
S4-1	1099.0	1.15	2930.6	8.14	2776.3	7.31

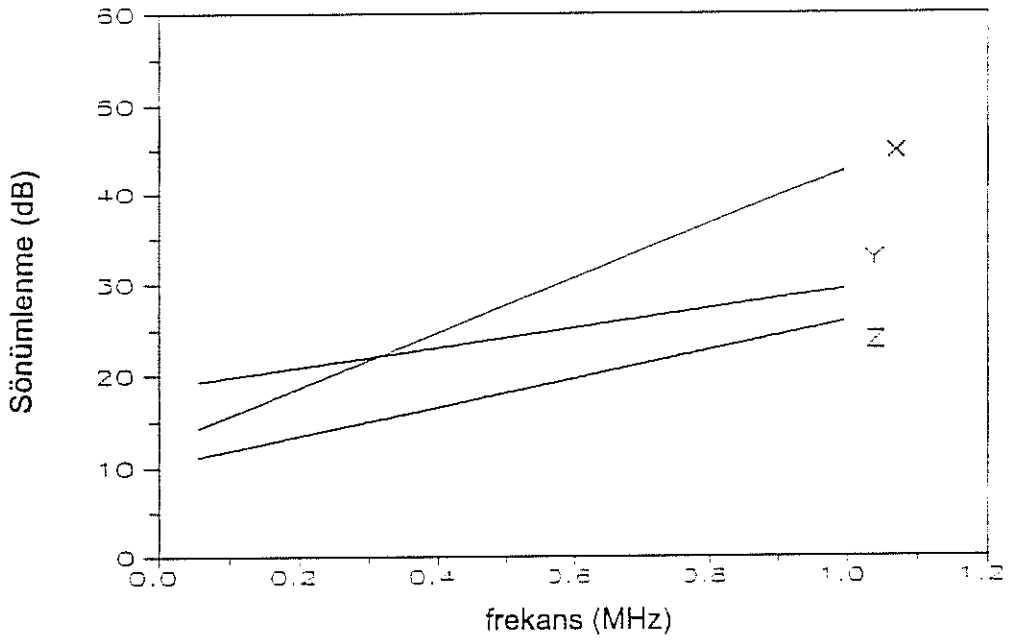
Tablo 9 (devamı)

S4-2	856.0	0.63	1981.5	3.38	1981.5	3.38
S5-1	1055.0	0.89	3026.3	7.33	3026.3	7.33
S5-2	1229.2	1.69	3470.6	13.47	3277.8	12.02
S5-3	1130.0	0.95	2568.2	4.90	2511.1	4.69
S5-4	1097.1	0.81	2627.9	4.65	2627.9	4.65
S6-1	854.2	0.77	2329.5	5.72	2180.9	5.01
S6-2	907.6	1.04	2204.1	6.12	2160.0	5.88
S6-3	840.7	0.82	1956.9	4.45	1991.2	4.61
S6-4	1004.1	1.08	2572.9	7.08	2520.4	6.79
S6-5	870.4	0.90	2764.7	9.11	2764.7	9.11
S7-1	1337.2	1.99	3108.1	10.75	3194.4	11.36
S7-2	1090.5	1.54	2201.9	6.27	2290.0	6.78
S7-3	1414.9	1.87	2770.8	7.16	2714.3	6.87
S7-4	1303.2	2.00	2450.0	7.06	2402.0	6.78
S7-5	1551.5	2.92	4057.7	19.98	3767.9	17.23
S7-6	944.4	0.98	2428.6	6.48	2428.6	6.48
avg	1056.3	1.25	2582.2	7.49	2513.4	7.05
stds	175.6	0.49	466.3	3.26	426.4	2.80

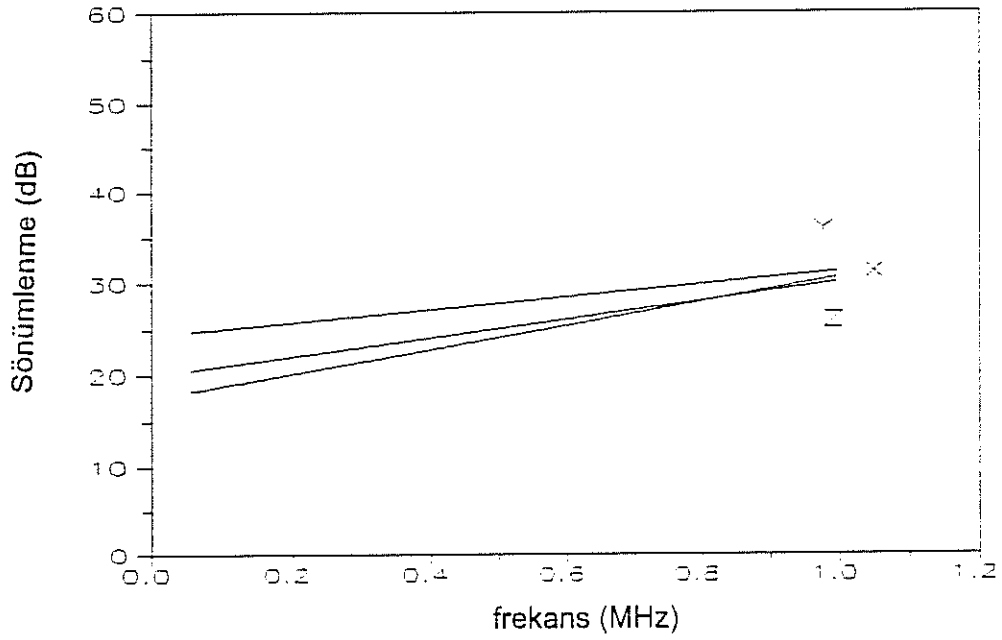
Her örnek için, frekansa karşı sönümlenme (dB) verisi bir grafiğe çizilmiştir. Bu verilere her yöndeki sönümlenme için ayrı ayrı uydurulan en iyi doğrular aynı grafikte gösterilmiştir (Şekil 30...36). Bütün şekillerde radyal, çevresel ve eksenel yönler sırasıyla X, Y ve Z ile gösterilmiştir. Şekil 30 da, eksenel yöndeki sönümlenme eğimi, çevresel yöndekinden biraz yüksektir fakat radyal yöndeki sönümlenme eğimi diğer yöndekilerde belirgin biçimde yüksektir. Şekil 31 de, radyal yöndeki sönümlenme eğimi diğer iki yöndekinden yüksektir ve eksenel yöndeki sönümlenme eğimi, Şekil 30 da olduğu gibi çevresel yöndekinden yüksektir. Şekil 32, X in eğimi en yüksek, Y nin ikinci ve Z nin en küçük olmak üzere çok küçük farklar sergilemektedir. Şekil 33, eksenel yöndeki sönümlenme eğiminin en yüksek, radyal yöndekinin ikinci ve çevresel yöndekinin en küçük olduğu değişik bir durumu göstermektedir. Şekil 36 da sunulan durumda, radyal ve eksenel yönlerdeki sönümlenmelerin eğimleri çevresel yöndekinden çok yüksektir fakat kendi aralarında X büyük olmak üzere çok az fark vardır. Şekil 35 de, X ve Z nin eğimleri birbirlerine çok yakınken Y ninkinden belirgin biçimde yüksektir. Yedinci örneğin durumunda (Şekil 36), radyal yöndeki sönümlenmenin eğimi en yüksek olmak üzere çevresel ve eksenel yöndekiler sırasıyla ikinci ve üçüncüdür. Genel olarak radyal yöndeki sönümlenmenin eğimi diğer iki yöndekilerden yüksek görünmektedir.

Örnekleri karşılaştırabilmek için, her örneğin sönümlenme doğrusu, üç ayrı yönde, aynı grafik üzerinde gösterilmiştir. Çevresel, radyal ve eksenel yönlerdeki sönümlenmeleri temsil eden doğrular sırasıyla Şekil 37, Şekil 38 ve Şekil 39 da gösterilmiştir. S7 her üç yönde diğer örneklere oranla olağandışı yüksek sönümlenme oranına sahiptir. S6 çevresel yönde en küçük sönümlenme eğimine sahipken diğer beşi arasında hemen hemen fark yoktur (Şekil 39). Radyal yönde, S1

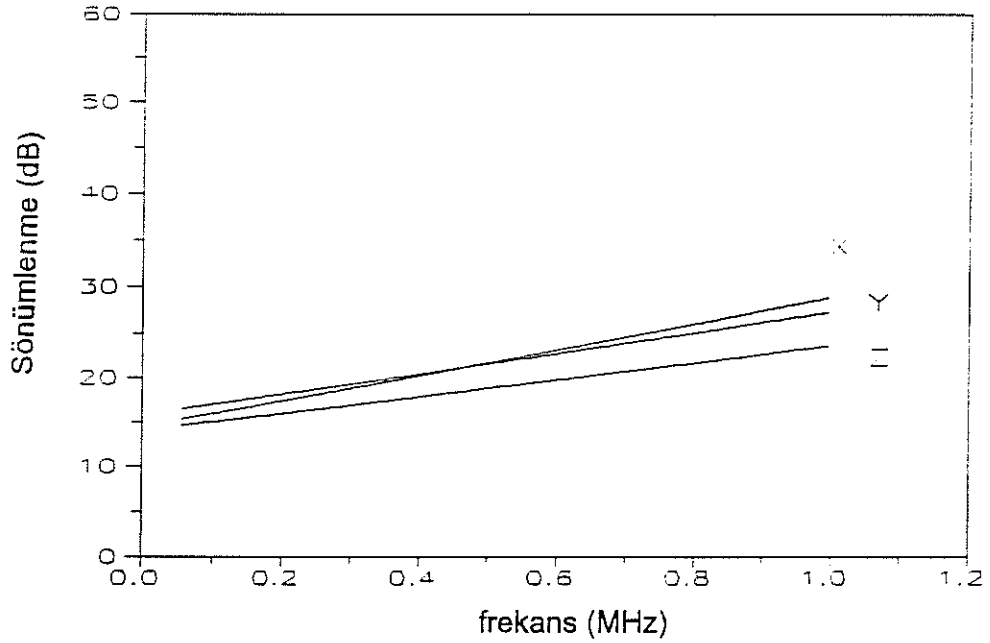
in sönümlenme eğrisi, en yüksek değere sahip S7 hariç, diğerlerininkinden belirgin biçimde yüksektir (Şekil 38). Diğerleri kendi aralarında küçük farklar göstermektedir. Eksenel yönde, S4 diğerlerine oranla yüksek bir eğim gösterirken, hala S7 nin altında kalmaktadır. S1 ve S6 birbirlerine çok yakın olup S2, S5 ve S3 ünkilerden biraz yüksek eğime sahiptir fakat S7 ve S4 ile birlikte düşünüldüğünde farklar çok küçük kalmaktadır (Şekil 39).



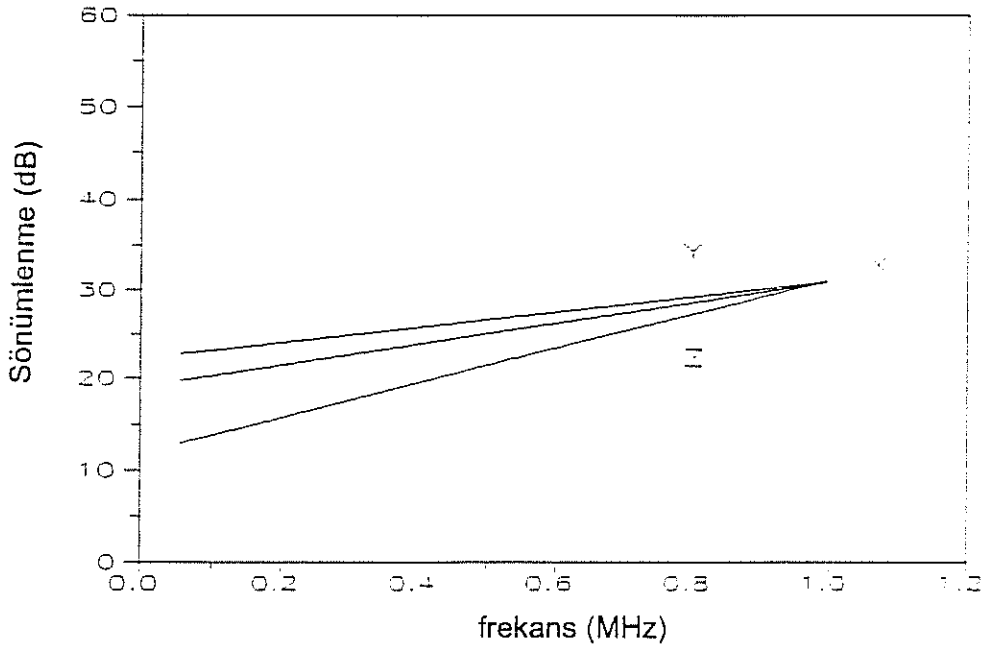
Şekil 30 Örnek 1 için Sönümlenme Doğruları



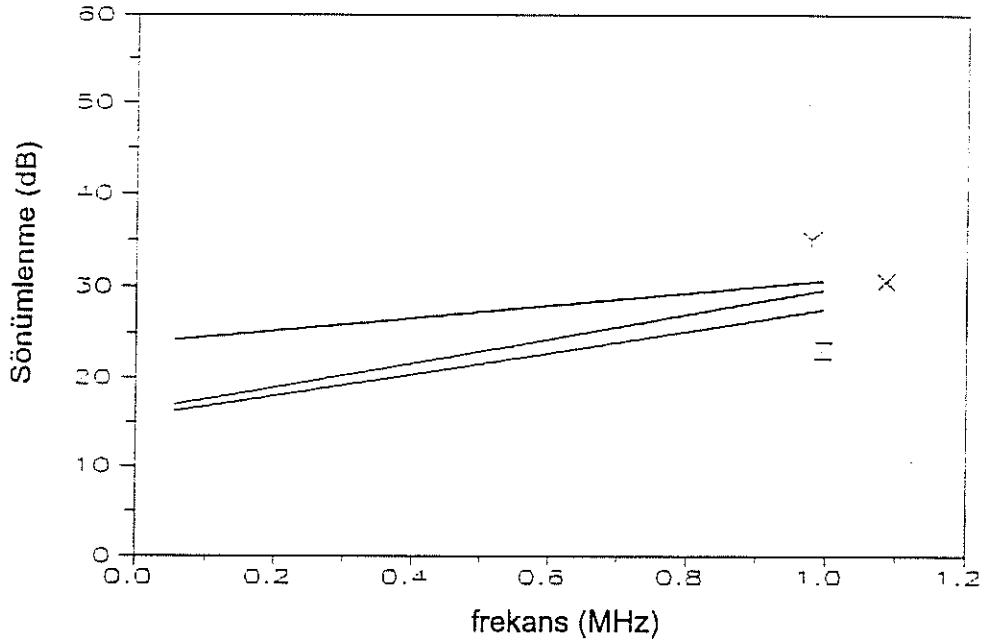
Şekil 31 Örnek 2 için Sönümlenme Doğruları



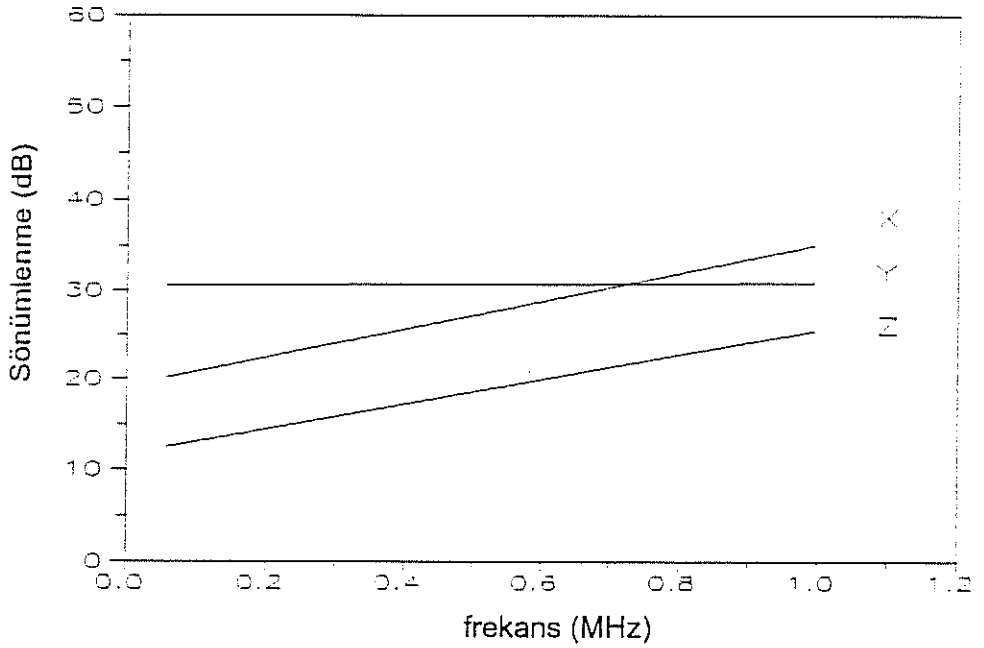
Şekil 32 Örnek 3 için Sönümlenme Doğruları



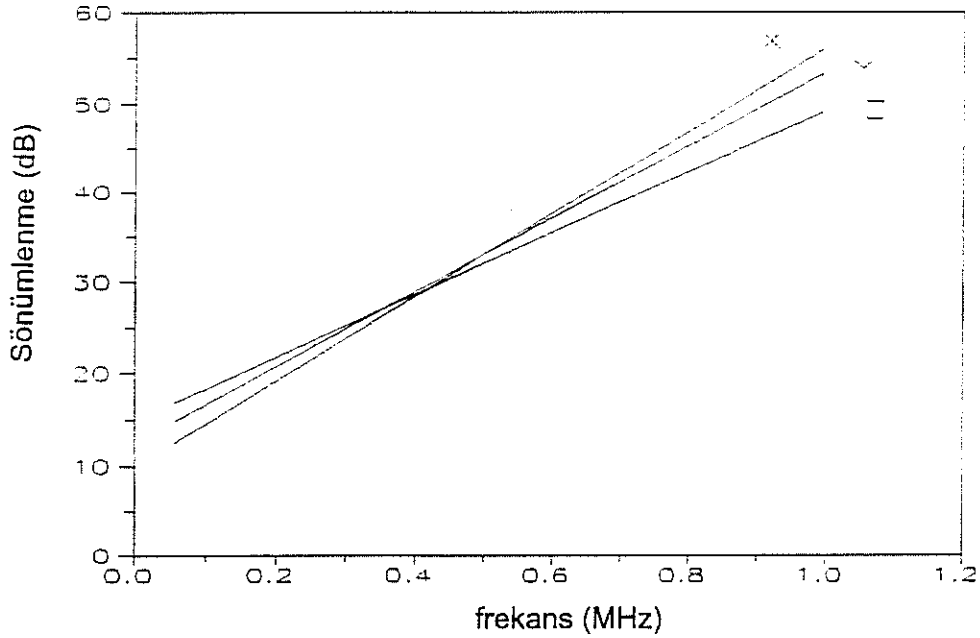
Şekil 33 Örnek 4 için Sönümlenme Doğruları



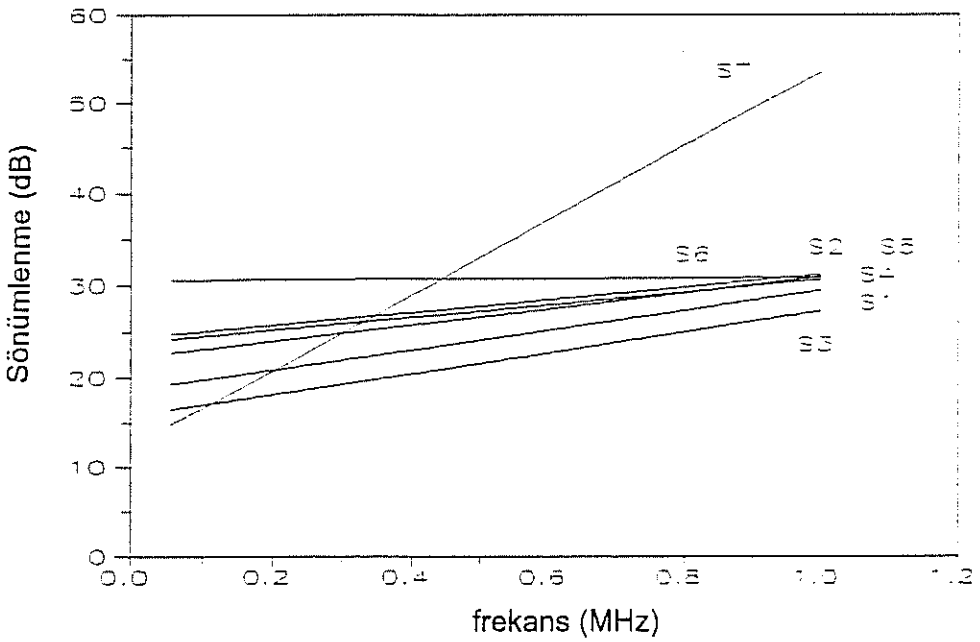
Şekil 34 Örnek 5 için Sönümlenme Doğruları



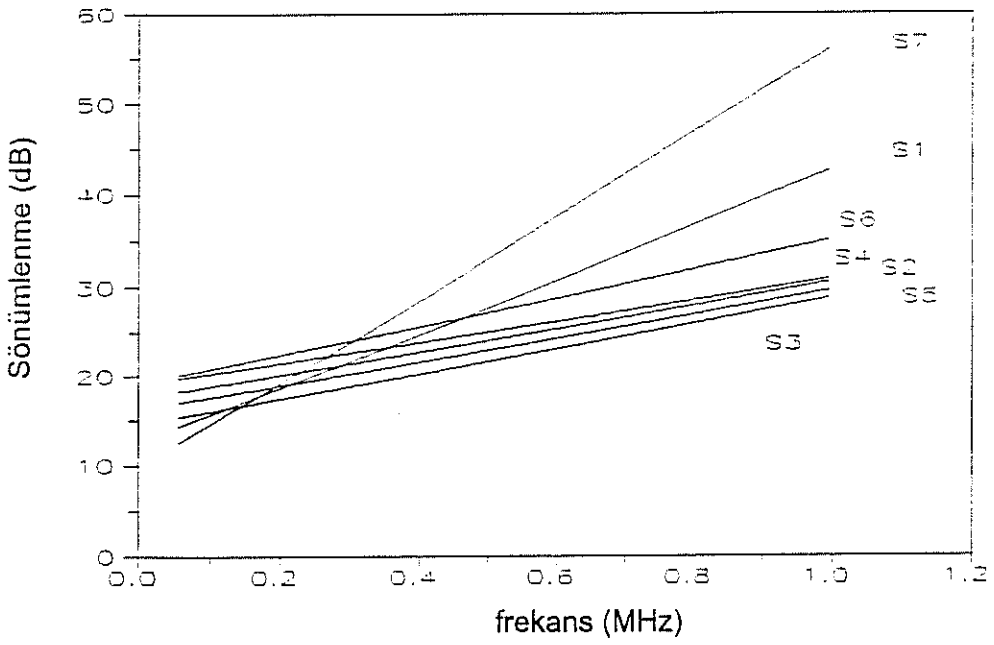
Şekil 35 Örnek 6 için Sönümlenme Doğruları



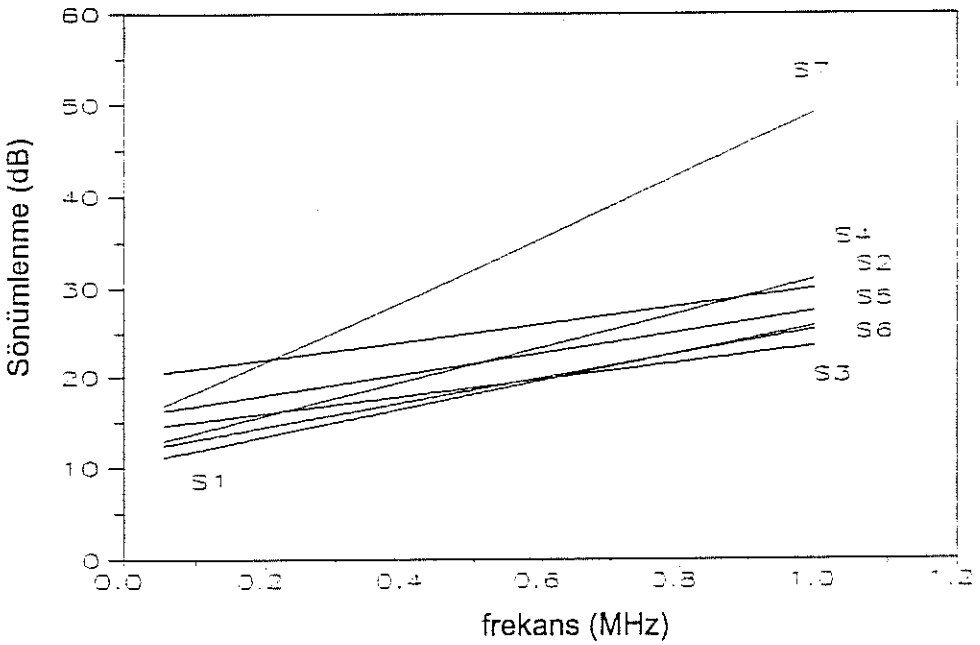
Şekil 36 Örnek 7 için Sönümlenme Doğruları



Şekil 37 Bütün Örnekler için Çevresel Yöndeki Sönümlenme Doğruları



Şekil 38 Bütün Örnekler için Radyal Yöndeki Sönümlenme Doğruları



Şekil 39 Bütün Örnekler için Eksenel Yöndeki Sönümlenme Doğruları

Bu zamana kadar, kemik dokusunu incelemek üzere 100 kHz-800 kHz aralığı kullanılmıştır (Rossman ve diğerleri, 1989; Kaufman ve Einhorn, 1993). Şimdi açıkça bilinmektedir ki, sönümlenme 200 kHz ve 600 kHz arasında doğrusal olarak artmaya eğilimlidir (Langton ve diğerleri, 1990). Frekansa karşı çizilmiş ultrasonik sönümlenmenin dB/MHz cinsinden eğimi (bazen dB/MHz/cm olarak normalize edilmiş uzunlukla kullanılır) Genişbant Ultrasonik Sönümlenme (BUA) olarak tanımlanmıştır (Langton ve diğerleri, 1990; Rossman ve diğerleri, 1989). BUA nın,

osteopeorozlularda normallerden daha küçük olduğu rapor edilmiştir (Rossman ve diğerleri, 1989; Kaufman ve Einhorn, 1993; Antich, 1993). BUA, yaşla birlikte ve özellikle menopoz sonrasında da azalmaktadır (Herd ve diğerleri, 1993). Ultrasonik sönümlenme yoğunlukla artmakta ve bu artış yüksek frekanslarda daha fazla olmaktadır (Evans ve Tavakoli, 1990; Tavakoli ve Evans, 1991). Şekil 30... 36 dan radyal yönün daha yoğun olduğu (trabeküler oryantasyon fazla) veya diğer yönlere göre osteoporozdan daha az etkilendiği söylenebilir. Sönümlenmenin, örneklerin kemik içerisindeki konumuna, böylece iç yapıya çok bağlı olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen (Evans ve Tavakoli, 1990), belli yönlerde BUA ile ilgili kantitatif veri yoktur. Şekil 37... 39 da, örneklerin BUA cinsinden sıralaması, eksenel yönde diğer yönlerdekinden yüksek BUA ya sahip olan S4 dışında, aynıdır. En az osteoporozlu örnek S7 dir. Radyal yöndeki BUA sonuçları, Singh indisleri ile uyumludur. Diğer yönlerde 1. derece, 2. derece ve 3. dereceler ayırdedilememiştir. Osteoporozun Singh indisi cinsinden 3. ve daha düşük dereceleri, komplikasyonların belirgin olarak arttığı ileri dereceleri olarak sınıflandırılır (DeLee, 1984). Böylelikle, burada kullanılan tekniğin, örnekleri yalnızca "çok osteoporozlu" ve "az osteoporozlu" olarak ayırabildiği söylenebilir. Bazı yazarların Singh indisini yorumlamakta güçlük çektiklerini rapor ettiklerini (Khairi ve diğerleri, 1976) belirtmekte de yarar vardır. Osteoporozun derecesini Singh indisi ile ölçmenin doğruluğu konusunda şüpheler vardır fakat osteoprozun varlığını belirlemede çok önemli bir araç olduğu kesindir. Bu çalışmada, hız ve BUA ölçümlerinin sonuçları arasında korrelasyon yok gibidir. Ultrasonik hız ve BUA ölçümlerinin kemiğin değişik fiziksel özelliklerini ölçtüğü düşünülmektedir. Hız kemiğin yoğunluğu ve elastisitesine bağlıdır. BUA ise kemiğin yoğunluğu ve trabeküler elemanların neden olduğu ayrışma ve yansımalar bakımından trabeküler kemik içerisindeki trabekül mimarisi ile ilgilidir (McCloskey ve diğerleri, 1990; Herd ve diğerleri, 1993). Kemiğin BUA ve ultrasonik hız özelliklerini birlikte inceleyen çok az sayıda çalışma rapor edilmiştir. BUA ve hız arasında Rossman ve diğerleri (1989) 0.53, 229 denek kullanan Herd ve diğerleri (1993) ise 0.75 korrelasyon bulabilmişlerdir. Bu korrelasyonlar bile kötü sayılır. Bu çalışmada sunulan sonuçların öncalışma olduğu hatırlatılmalıdır. En iyi doğru yaklaşımında, ikisi beklenen doğrusal davranış aralığının dışında olmak üzere yalnızca üç nokta kullanılmıştır.

Öncalışmamızın sonuçları, muntazam örnekleme yapıldığında (yaş, cinsiyet, yön ve konuma dikkat edilerek) ve 200 kHz-600 kHz aralığında daha fazla sayıda frekans kullanıldığında, ultrasonik tekniklerin osteoporozda klinik kullanımı olabilecek kantitatif sonuçlar verebileceği yorumuna götürmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmayı temelde iki ayrı bölüm oluşturduğu halde, bu bölümler osteoporozun biyomekanik yönlerini anlamak bakımından birbirlerini tamamlayıcı özelliktedir. Birinci bölümde, heparin, kalsitonin ve tamoksifen uygulamalarının osteoporoz başlangıcı, ilerleyişi ve geri çevrilmesi üzerindeki etkileri tavşan kullanılarak oluşturulmuş bir hayvan modelinde araştırılmıştır. Kemiğin seçilen izotrop, homojen ve doğrusal elastik eliptik tüp modeli, eğilme ve basma testlerinde

anlamlı veri sağladığından kabul edilebilir bir yaklaşım olduğu sonucuna varılmıştır. Burada sunulan elastisite modülü veya rijidite değerlerinin yalnızca karşılaştırma amaçlı bağıl değerler oldukları bir kez daha vurgulanmalıdır. Bu çalışma, heparinin daha önce iddia edildiği gibi osteoporoz başlattığını doğrulamış fakat kalsitonin uygulamasının kemiğin mekanik dayanımı üzerindeki etkisi açıklığa kavuşmamıştır. Kalsitoninin tek başına etkisini araştırmak için daha yüksek örnek-popülasyonuyla başka çalışmalar yürütülmelidir. Kalsitoninin heparinle yaratılmış osteoporozdaki etkisinin ovariektomi ve kullanılmama osteoporozu gibi başka osteoporoz modelleriyle de çalışılması ve karşılaştırılması yararlı olabilir. Tamoksifen diyeti, osteoporozu iyileştirmede etkili olmuştur fakat tek başına etkisi bilinmemektedir. Heparin, kalsitonin ve ortopedide nispeten yeni bir alternatif olduğundan, özellikle tamoksifenin etkilerini araştırmak üzere klinik yöntemlerle desteklenmiş (özellikle yan etkiler bakımından) ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tamoksifenle ilgili olarak, göğüs kanserinin tamoksifenle tedavisi sırasında kemiklerin durumunun takip edilmesi gereken parametrelerden birisi olması gerektiğine dikkat çekmekteyiz. Bu sonuçları klinik amaçlarla kullanmadan önce insanlarla tavşanlar arasındaki metabolik farklılıklar mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Çalışmanın ikinci bölümünde, osteoporozlu insan femur başlarının ultrasonik özellikleri bulunmaya çalışılmıştır. Ultrasonik hız ve ultrasonik sönümlenme tekniklerinin etkililiği de araştırılmıştır. Ultrasonik tekniklerin sonuçları, Singh indisi cinsinden sunulan klinik verilerle karşılaştırılmıştır. Yapısal elastisite modülü ve karşılık gelen hızlar çevresel, radyal ve aksiyel yönlerde, ortalama olarak, sırasıyla 3.92 GPa ve 1928 m/s, 3.95 GPa ve 2003 m/s, 4.51 GPa ve 2084 m/s olarak bulunmuştur. Malzeme elastisite modülü ve karşılık gelen hızlar ise, çevresel, radyal ve aksiyel yönlerde, ortalama olarak, sırasıyla 7.23 GPa and 2646 m/s, 7.51 GPa and 2733 m/s, 13.87 GPa and 3572 m/s olarak bulunmuştur. Ultrasonik hız tekniğinin osteoporoz derecesi dışındaki faktörlerden daha çok etkilendiği görülmüş ve kemikleri Singh indisleriyle uyumlu şekilde ayırdetmek mümkün olmamıştır. En azından, ultrasonik hız ölçümleri femur başının trabeküler kısmında transvers izotropi olabileceğini akla getirmiştir. Bu özelliğin ortaya çıkarılması sonraki çalışmaların konusu olmalıdır. BUA ölçümlerinin sonuçları Singh indisleriyle kabaca uyuşmaktadır. En azından ileri derecede osteoporoz ayırdedilebilmektedir. Singh indisinin osteoporozun varlığı açısından bir tahmin niteliğinde, kısmen tıp bilimcisinin yorumuna bağlı olduğu ve osteoporozun kesin bir ölçüsü olmadığı hatırlatılmalıdır. BUA ölçümlerinin sonuçları, osteoporozun kemiği farklı yönlerde farklı oranlarda etkilediğini öne sürmektedir. Ne var ki, sağlıklı deneklerden alınmış referans verileri olmadığından hangi yönün daha fazla etkilendiğini söyleyebilmek zordur. Hem ultrasonik hızın, hem de BUA nın cinsiyet, yaş ve osteoporoz derecesinden etkilendiği yönünde ortak görüş vardır. Örneklerdeki geometrik çeşitliliği bu etkenlere eklediğimizde, bu çalışmanın yalnızca başlangıç niteliğinde olduğunu kabul etmek gerekir. Sözü edilen bütün parametrelerin ultrasonik özelliklere tek başlarına yaptıkları etkiler kontrollu deneylerle araştırılmalıdır. Karşılaştırmalar, Singh indisinden daha kesin ölçülerle yapılmalıdır. İleri çalışmalar kemik dayanımı, yoğunluk ve mimari ile beraber BUA ve ultrasonik hız arasındaki kantitatif ilişkiyi anlamaya yönelik olmalıdır. Bu parametrelerden bazılarını diğer bazılarına bağlayan birkaç çalışma vardır fakat bu parametrelerin kendi aralarındaki etkileşimi gözönüne

alarak bulunmuş bir bağ yoktur. Çalışmaların çoğunda sabit bir BUA eğimi ve tek bir ultrasonik hız rapor edilmiştir. Halbuki, kuru kortikal kemiğin ve trabeküler kemiğin 50 kHz ve birkaç MHz arasında ayrıştırıcı olduğu daha önce bildirilmiştir (Lakes ve diğerleri, 1985; Ashman ve diğerleri, 1987; Ashman ve Rho, 1988). Bu davranışı nicelendirecek ve kemik dayanımı ile ilgili tahminde bulunulmasını sağlayabilecek çalışmalar yürütülmelidir. Kaufman ve Einhorn'un (1993) öne sürdüğü şekilde, örneğin 50 kHz-300 kHz gibi başka frekans aralıklarında kullanılabilir bilgiler olabilir. Bu nedenle, değişik aralıklarda varlığı olası yapısal bilgi araştırılmalıdır. Hassas ve kesin ultrasonik yöntem ve araçların geliştirilebilmesi için standartların konulması da çok önemlidir.

REFERANSLAR

Achenbach, J. D., 1993. "Ultrasonics: Introduction", CISM 330 Evaluation of Materials and Structures by Quantitative Ultrasonics, ed. J. D Achenbach, pp.1-9, Springer-Verlag, Italy.

Albright, F., ve Reifenstein, E. C., 1948. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease, Williams and Wilkins, Baltimore, MD.

Ang, H. S. A., ve Tang, W. H., 1975. Probability Concepts in Engineering Planning and Design Volume 1 Basic Principles, John Wiley & Sons, Canada.

Antich, P. P., Anderson, J. A., Ashman, R. B., Dowdey, J. E., Gonzales, J., Murry, R. C., Zerwekh, J. E., ve Pak, C. Y. C., 1991. "Measurement of Mechanical Properties of Bone Material in Vitro by Ultrasound Reflection: Methodology and Comparison with Ultrasound Transmission", Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 6, No. 4, pp. 417-426.

Antich, P. P., 1993. "Ultrasound Study of Bone in Vitro", Calcified Tissue Intarnational, Vol. 53, Suppl. 1, pp. S157-S161.

Ashby, M. F., ve Jones, D. R. H., 1980. Engineering Materials 1; An Introduction to their Properties and Applications, Pergamon Press, Oxford.

Ashman, R. B., Cowin, S. C., Van Buskirk, W. C., ve Rice, J. C., 1984. "A Continuous Wave Technique for the Measurement of the Elastic Properties of Cortical Bone", Journal of Biomechanics, Vol. 17, No. 5, pp. 349-361.

Ashman, R. B., Corin, J. D., ve Turner, C. H., 1987. "Elastic Properties of Cancellous Bone: Measurement by an Ultrasonic Technique", Journal of Biomechanics, Vol. 20, No. 10, pp. 979-986.

Ashman, R. B., ve Rho, J. Y., 1988. "Elastic Modulus of Trabecular Bone Material", Journal of Biomechanics, Vol. 21, No. 3, pp. 177-181.

Ashman, R. B., ve Rho, J. Y., 1990. "Use of a Transmission Ultrasonic Technique for the in Vitro Evaluation of Bone Ingrowth", Journal of Biomechanics, Vol. 23, No. 9, pp. 941-943.

Avioli, L. V., 1991. "Heterogeneity of Osteoprotic Syndromes and the Response to Calcitonin Therapy", Calcified Tissue International, Vol. 49 (Suppl. 2), pp. S16-S19.

Beer, F. P., ve Johnston, E. R., 1987. Mechanics of Materials, McGraw-Hill, Singapore.

Bentley, J. P., 1988. Principles of Measurement Systems, Longman, Singapore.

Bloom, W., ve Fawcett, D. W., 1968. A Textbook of Histology, W. B. Saunders Company, Philadelphia.

Bockman, R. S., ve Weinerman, S. A., 1990. "Steroid-Induced Osteoporosis", The Orthopedic Clinics of North America, Vol. 21. No. 1, pp. 97-107.

Boskey, A. L., 1990. "Bone Mineral and Matrix", The Orthopedic Clinics of North America, Vol. 21, No. 1, pp. 19-29.

Brandenburger, G. H., 1993. "Clinical Determination of Bone Quality: Is Ultrasound an Answer?", Calcified Tissue Intarnational, Vol. 53, Suppl. 1, pp. S151-S156.

Carlin B., 1960. Ultrasonics, McGraw-Hill, New York.

Chagneau, F., ve Levasseur, M., 1992. "Mechanical Analysis of Bone Structures by Dynamostratigraphy", European Journal of Mechanics A/Solids, Vol. 11, No. 4, pp. 551-571.

Choi, K., Kuhn, J. L., Ciarelli, M. J., ve Goldstein, S. A., 1990. "The Elastic Moduli of Human Subchondral, Trabecular, and Cortical Bone Tissue and the Size-Dependency of Cortical Bone Modulus", Journal of Biomechanics, Vol. 23, No. 11, pp. 1103-1113.

Civitelli, R., Gonnelli, S., Zacchei, F., Bigazzi, S., Vattimo, A., Avioli, L. V., ve Gennari, C., 1988. "Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporosis; Effect of Calcitonin Treatment", Journal of Clinical Investigation, Vol. 82, pp. 1268-1274.

Currey, J. D., 1988. "The Effect of Porosity and Mineral Content on the Young's Modulus of Elasticity of Compact Bone", Journal of Biomechanics, Vol. 21, No. 2, pp. 131-139.

DeLee, J. C, 1984. "Fractures and Dislocations of the Hip", Fractures in Adults, Volume 2, ed. C. A. Rockwood, D. P. Green, J. B. Lippincott Company, Philadelphia.

Destresse, B., Hobatho, M. C., Darmana, R., ve Morucci, J. P., 1992. "Ultrasonic Measurements of Mechanical Properties of Human Cortical and Cancellous Bone: Application to Osteoporosis" Proceedings, In Vivo Assessment of Bone Quality By Vibration and Wave Propagation Techniques, part III, COMAC-BME II.2.6 meeting, Toulouse, France, ed. G. Van der Perre, G. Lowet, A. Borgwardt Christensen.

Destresse, B., Hobatho, M. C., ve Darmana, R., 1994. Private Communication.

Dretakis, Emm. K., Kondakis, G., Steriopoulos, K., ve Dretakis, K., 1992. "Ultrasound Attenuation Measurement of the Calcaneus in Postmenopausal Women with Fracture of the Upper End of the Femur and the Lower End of the Radius", Proceedings, In Vivo Assessment of Bone Quality By Vibration and Wave Propagation Techniques, part III, COMAC-BME II.2.6 meeting, Toulouse, France, ed. G. Van der Perre, G. Lowet, A. Borgwardt Christensen.

Evans, J. A., ve Tavakoli, M. B., 1990. "Ultrasonic Attenuation and Velocity in Bone", Physics in Medicine and Biology, Vol. 35, No. 10, pp. 1387-1396.

Farley, S. M., Libanati, C. R., Odvina, C. V., Smith, L., Eliel, L., Wakley, G. K., Kilcoyne, R., Schulz, E. E., ve Baylink, D. J., 1989. "Efficacy of Long-Term Fluoride and Calcium Therapy in Correcting the Deficit of Spinal Bone Density in Osteoporosis", J Clin Epidemiol, Vol. 42, No. 11, pp. 1067-1074.

Filipczynski, L., Pawlowski, Z., ve Wehr, J., 1966. Ultrasonic Methods of Testing Materials, Trans. K. R. Schlachter, ed. J. Blitz, Butterworth & Co. Ltd, London.

Fornander, T., Rutqvist, L. E., Sjöberg, H. E., Blomqvist, L., Mattsson, A., ve Glas, U., 1990. "Long-Term Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Effect on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women", Journal of Clinical Oncology, Vol. 8, No. 6, pp. 1019-1024.

Fujita, T., 1990. "Calcitonin on Osteoporotic Bone Fragility", letter, Calcified Tissue International, Vol. 47, pp. 256-256.

Fung, Y. C., 1990. Biomechanics; Motion, Stress and Growth, Springer-Verlag, New York.

Fung, Y. C., 1993. Biomechanics; Mechanical Properties of Living Tissues, Springer-Verlag, New York.

Geusens, P., 1992. Photon Absorptiometry in Osteoporosis: Bone Mineral Measurements in Animal Models and Humans, Thesis for the degree of ' Geaggregeerde voor het Hoger Onderwijs', Katholieke Universiteit Leuven.

Ghosh, P., Taylor, T. K., ve Larsen, L. H., 1976. "The Collagenous and Noncollagenous Protein of the Canine Intervertebral Disc and Their Variation with Age, Spinal Level and Breed", Gerontology, Vol. 22, pp. 124.

Ginsberg, J. S., Kowalchuk, G., Hirsch, J., Edwards, P. B., Burrows, R., Coates, G., ve Webber, C., 1990. "Heparin Effect on Bone Density", Thrombosis and Haemostasis, Vol. 64, No. 2, pp. 286-289.

Goh, J. C. H., ve Bose, K., 1989. "Effect of Preservation Medium on the Mechanical Properties of Cat Bones", Acta Orthopedica Scandinavica, Vol. 60, No. 4, pp. 465-467.

Goulding, A., ve Gold, E, 1987. "Effects of Chronic Prednisolone on Bone Resorption and Bone Composition in Intact and Ovariectomized Rats Receiving B-Estradiol", Endocrinology, Vol. 122, pp. 482-487.

Goulding, A., ve Gold, E., 1989. "Estrogens and Proestogens Conserve Bone in Rats Deficient in Calcitonin and Parathyroid Hormone", American Journal of Physiology, Vol. 257, pp. E903-E908.

Granata, Q., Amato, A., Salvati, R., ve Barberis, F., 1991. "Activity of Salmon Calcitonin in Senile Osteoporosis", Current Therapeutic Research, Vol. 49, No. 5, pp. 784-791.

Gruber, H. E., Ivey, J. L., Baylink, D. J., Matthews, M., Nelp, W. B., Sisom, K., ve Chesnut III, C. H., 1984. "Long-Term Calcitonin Therapy in Postmenopausal Osteoporosis", Metabolism, Vol. 33, No. 4, pp. 295-303.

Guo, X. D., ve Cowin, S. C., 1992. "Periosteal and Endosteal Control of Bone Remodeling under Torsional Loading", Journal of Biomechanics, Vol. 25, No. 6, pp. 645-650.

Hayashi, T., Yamamuro, T., Okumura, H., Kasai, R., ve Tada, K., 1989. "Effect of ($Asu^{1,7}$)-Eel Calcitonin on the Prevention of Osteoporosis Induced by Combination of Immobilization and Ovariectomy in the Rat", Bone, Vol. 10, pp. 25-28.

Hayward, M. A., ve Caggiano, T. J., 1987. "Medicinal Chemistry Opportunities in Bone Metabolism and Osteoporosis", Annual Reports in Medicinal Chemistry, ed. W. F. Johns, Vol. 22, pp. 169-178.

Heaney, R. P., Avioli, L. V., Chesnut III, C. H., Lappe, J., Recker, R. R., ve Brandenburger, G. H., 1989. "Osteoporotic Bone Fragility. Detection by Ultrasound Transmission Velocity", JAMA-Journal of the American Medical Association, Vol. 261, No. 20, pp. 2986-2990.

Herd, R. J. M., Blake, G. M., Ramalingam, T., Miller, C. G., Ryan, P. J., ve Fogelmani I., 1993. "Measurements of Postmenopausal Bone Loss with a New Contact Ultrasound System", Calcified Tissue Intarnational, Vol. 53, pp. 153-157.

Hodsman, A. B., ve Drost, D. J., 1989. "The Response of Vertebral Bone Mineral Density during the Treatment of Osteoporosis with Sodium Fluoride", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 69, No. 5, pp. 932-938.

Huiskes, R., 1982. "On the Modelling of Long Bones in Structural Analyses", Journal of Biomechanics, Vol. 15, No. 1, pp. 65-69.

Jordan, V. C., Phelps, E., ve Lindgren, J. U., 1987a. "Effects of Anti-Estrogens on Bone in Castrated and Intact Female Rats", Breast Cancer Research and Treatment, Vol. 10, pp. 31-35.

Jordan, V. C., Fritz, N. F., ve Tormey, D. C., 1987b. "Long-Term Adjuvant Therapy with Tamoxifen Effects on Sex Hormone Binding Globulin and Anti-Thrombin III", Cancer Res., Vol. 47, pp. 4517-4519.

Jurist, J. M., ve Kianian, K., 1973. "Three Models the Vibrating Ulna", Journal of Biomechanics, Vol. 6, pp. 331-342.

Kak, A. C., ve Dines, K. A., 1978. "Signal Processing of Broadband Pulsed Ultrasound: Measurement of Attenuation of Soft Biological Tissues", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. BME-25, No. 4, pp. 321-344.

Kalu, D. N., Liu, C. C., Hardin, R. R., ve Hollis, B. W., 1989. "The Aged Rat Model of Ovarian Hormone Deficiency Bone Loss", Endocrinology, Vol. 124, pp. 7-16.

Kaplan, F. S., 1987. "Osteoporoz. Fizyopatolojisi ve Önlenmesi", Clinical Symposia, CIBA-GEIGY, çev. M. Pekus, Cilt 39, Sayı 1, Sayfa 1-32.

Katz, J. L., ve Yoon, H. S., 1984. "The Structure and Anisotropic Mechanical Properties of Bone", IEEE Transactions in Biomedical Engineering, Vol. 31, pp. 878-883.

Katz, J. L., ve Meunier, A., 1987. "The Elastic Anisotropy of Bone", Journal of Biomechanics, Vol. 20, No. 11/12, pp. 1063-1070.

Kaufman, J. J., ve Einhorn, T. A., 1993. "Ultrasound Assessment of Bone", Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 8, No. 5, pp. 517-525.

Khairi, M. R. A., Cronin, J. H., Robb, J. A., Smith, D. M., ve Johnston, C. C., 1976. "Femoral Trabecular-Pattern Index and Bone Mineral Content Measurement by Photon Absorption in Senile Osteoporosis", Journal of Bone and Joint Surgery, Vol. 58A, pp. 221-226.

King, B. G., ve Showers, M. J., 1969. Human Anatomy and Physiology, W. B. Saunders Company, Philadelphia.

Krasil'nikov, V. A., 1963. Sound and Ultrasound Waves in Air, Water and Solid Bodies, Trans. N. Kaner, M. Segal, ed. R. Hardin, Israel Program for Scientific Translations Ltd., Jerusalem.

Krautkrämer, J., ve Krautkrämer, H., 1983. Ultrasonic Testing of Materials, Springer-Verlag, Berlin.

Krupp, M. A., ve Chatton, M. J. 1978. Current Medical Diagnosis and Treatment, Lange Medical Publications Los Altos, California.

Lakes, R., Yoon, H. S., ve Katz, J. L., 1985. "Ultrasonic Wave Propagation and Attenuation in Wet Bone", Journal of Biomedical Engineering, Vol. 8, pp. 143-148.

Langton, C. M., Ali, A. V., Riggs, C. M., Evans, G. P., ve Bonfield, W., 1990. "A Contact Method for the Assessment of Ultrasonic Velocity and Broadband Attenuation in Cortical and Cancellous Bone", Clinical Physics and Physiological Measurement, Vol. 11, No. 3, pp. 243-249.

Langton, C. M., 1992. "Ultrasound Velocity and Attenuation", Proceedings, In Vivo Assessment of Bone Quality By Vibration and Wave Propagation Techniques, part III, COMAC-BME II.2.6 meeting, Toulouse, France, ed. G. Van der Perre, G. Lowet, A. Borgwardt Christensen.

Langton, C. M., 1994. Private Communication.

Leichter, I., Bolch, B., Conforty, B., Makin, M., Margulies, J. Y., Mizrahi, J., Robin, G. C., ve Weinreb, A., 1982. "The Relationship Between Bone Density, Mineral Content, and Mechanical Strength in the Femoral Neck", Clin Orthop Rel Res, Vol. 163, pp. 272- 281.

Lerner, U. H., Ransjö, M., Klaushofer, K., Hörandner, H., Hoffmann, O., Czerwenka, E., Koller, K., ve Peterlik, M., 1989. "Comparison between the Effects of Forskolin and Calcitonin on Bone Resorption and Osteoclast Morphology in Vitro", Bone, Vol. 10, pp. 377-387.

Levine, M., ve Hirsch, J., 1986. "Non-Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Therapy", Sem. Thromb. Hemostas., Vol. 12, No. 1, pp. 63-65.

Li, B. H. P., ve Chiou, G. C. Y., 1992. "Systemic Administration of Calcitonin through Ocular Route", Life Sciences, Vol. 50, pp. 349-354.

Linde, F., ve Hvid, I., 1987. "Stiffness Behaviour of Trabecular Bone Specimens", Journal of Biomechanics, Vol. 20, No. 1, pp. 83-89.

Little, K., 1973. Bone Behaviour, Academic Press Inc., London.

Lotz, J. C., Gerhart, T., ve Hayes, W. C., 1991. "Mechanical Peoperties of Bone in the Proximal Femur", Journal of Biomechanics, Vol. 24, No. 5, pp. 317-329.

Love, R. R., 1989. "Tamoxifen Therapy in Primary Breast Cancer: Biology, Efficacy, and Side Effects", Journal of Clinical Oncology, Vol. 7, No. 6, pp. 803-815.

Martin, R. B., ve Ishida, J., 1989. "The Relative Effects of Collagen Fiber Orientation, Porosity, Density and Mineralization on Bone Strength", Journal of Biomechanics, Vol. 22, No. 5, pp. 419-426.

Mätzsch, T., Bergqvist, D., Hedner, U., Nilsson, B., ve Østergaard, P., 1990. "Effects of Low Molecular Weight Heparin and Unfragmented Heparin on Induction of Osteoporosis in Rats", Thrombosis and Haemostasis, Vol. 63, No. 3, pp. 505-509.

Mätzsch, T., Bergqvist, D., Hedner, U., Nilsson, B., ve Østergaard, P., 1986. "Heparin-Induced Osteoporosis in Rats", Thrombosis and Haemostasis, Vol. 56, No. 3, pp. 293-294.

Mazzuoli, G. F., Passeri, M., Gennari, C., Minisola, S., Antonelli, R., Valtorta, C., Palummeri, E., Cervellin, G. F., Gonnelli, S., ve Francini, G., 1986. "Effects of Salmon Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis: A Controlled Double-Blind Clinical Study", Calcified Tissue International, Vol. 38, pp. 3-8.

McCarthy, R. N., Jeffcott, L. B., ve McCartney, R. N., 1990. "Ultrasound Speed in Equine Cortical Bone: Effects of Orientation, Density, Porosity and Temeperature", Journal of Biomechanics, Vol. 23, No. 11, pp. 1139-1143.

McCloskey, E. V., Murray, S. A., Miller, C., Charlesworth, D., Tindale, W., O'Doherty, D. P., Bickerstaff, D. R., Hamdy, N. A. T., ve Kanis, J. A., 1990. "Broadband Ultrasound Attenuation in the Os Calcis: Relationship to Bone Mineral at Other Skeletal Sites", Clinical Science, Vol. 78, pp. 227-233.

McDermott, M. T., ve Kidd, G. S., 1987. "The Role of Calcitonin in the Development and Treatment of Osteoporosis", Endocrine Reviews, Vol. 8, No. 4, pp. 377-390.

McDicken, W. N., 1976. Diagnostic Ultrasonics: Principles and Use of Instruments, John Wiley and Sons, New York.

McKelvie, M. L., Fordham, J., Clifford, C., ve Palmer, S. B., 1989. "In Vitro Comparison of Quantitative Computed Tomography and Broadband Ultrasonic Attenuation of Trabecular Bone", Bone, Vol. 10, pp. 101-104.

Melissari, E., Murray, W. J. G., Das, S., Wilson, N. V., Philip, M., ve Kakkar, V. V., 1993. "Does Low Molecular Weight Heparin Have a Role in the Development of

Osteoporosis?", abstract, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 69, No. 6, pp. 646, 646.

Monreal, M., Vinas, L., Lavin, S., Lafoz, E., ve Angles, A. M., 1990. "Heparin-Related Osteoporosis in Rats. A Comparative Study Between Unfractioned Heparin and a Low-Molecular-Weight Heparin", Haemostasis, Vol. 20, pp. 204-207.

Moon, L. Y., Wakley, G. K., ve Turner, R. T., 1991. "Dose-Dependent Effects of Tamoxifen on Long Bones in Growing Rats: Influence of Ovarian Status", Endocrinology, Vol. 129, No. 3, pp. 1568-1574.

Nicholson, G. C., Moseley, J. M., Yates, A. J. P., ve Martin, T. J., 1987. "Control of Cyclic Adenosine 3,5-Monophosphate Production in Osteoclasts: Calcitonin Induced Persistent Activation and Homologous Desensitization of Adenylate Cyclase", Endocrinology, Vol. 120, pp. 1902-1908.

NIH, 1984. "Osteoporosis", National Institutes of Health Concensus Development Cenference Statement, April 2-4, Vol. 5, No. 3, pp. 1-6.

Nishioka, T., Kurayama, H., Yasuda, T., Udagawa, J., Matsumura, C., ve Niimi, H., 1991. "Nasal Administration of Salmon Calcitonin for Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Children with Nephrosis", The Journal of Pediatrics, Vol. 118, No. 5, pp. 703-707.

Odgaard, A., ve Linde, F., 1991. "The Underestimation of Young's Modulus in Compressive Testing of Cancellous Bone Specimens", Journal of Biomechanics, Vol. 24, No. 8, pp. 691-698.

Overgaard, K., Riis, B. J., Christiansen, C., ve Hansen, M. A., 1989. "Effect of Salcatonin Given Intranasallyon Early Postmenopausal Bone Loss", British Medical Journal, Vol. 299, pp. 477-479.

Overgaard, K., Hansen, M. A., Nielsen, V. A. H., Riis, B. J., ve Christiansen, C., 1990. "Discontinuous Calcitonin Treatment of Established Osteoporosis-Effects of Withdrawal of Treatment", The American Journal of Medicine, Vol. 89, pp. 1-6.

Palmieri, G. M. A., Pitcock, J. A., Brown, P., Karas, J. G., ve Roen, L. J., 1989. "Effect of Calcitonin and Vitamin D in Osteoporosis", Calcified Tissue Intarnational, Vol. 45, pp. 137-141.

Reilly, D. T., Burstein, A. H., ve Frankel, V. H., 1974. "The Elastic Modulus for Bone", Journal of Biomechanics, Vol. 7, pp. 271-275.

Rho, J. Y., Ashman, R. B., ve Turner, C. H., 1993. "Young's Modulus of Trabecular and Cortical Bone Material: Ultrasonic and Microtensile Measurements", Journal of Biomechanics, Vol. 26, No. 2, pp. 111-119.

Rice, J. C., Cowin, S. C., ve Bowman, J. A., 1988, "On the Dependence of the Elasticity and Strength of Cancellous Bone on Apparent Density", Journal of Biomechanics, Vol. 21, No. 2, pp. 155-168.

Røhl, L., Larsen, E., Linde, F., Odgaard, A., ve Jørgensen, J., 1991. "Tensile and Compressive Properties of Cancellous Bone", Journal of Biomechanics, Vol. 24, No. 12, pp. 1143-1149.

Rossman, P., Zagzebski, J., Mesina, C., Sorenson, J., ve Mazess, R., 1989. "Comparison of Speed of Sound and Ultrasound Attenuation in the Os Calcis to Bone Density of the Radius, Femur and Lumbar Spine", Clinical Physics and Physiological Measurement, Vol. 10, No. 4, pp. 353-360.

Ruegsegger, P., ve Dambacher, M. A., 1989. "The Effect of Calcitonin and Calcium on Peripheral Bone Density in Cases with Postmenopausal Osteoporosis", Meeting Abstract, Calcified Tissue International, Vol. 44, No. 2, pp. 153-153.

Sasaki, N., Matsushima, N., Ikawa, T., Yamamura, H., ve Fukuda, A., 1989. "Orientation of Bone Mineral and its Role in the Anisotropic Mechanical Properties of Bone-Transverse Anisotropy", Journal of Biomechanics, Vol. 22, No. 2, pp. 157-164.

Schaffler, M. B., ve Burr, D. B., 1988. "Stiffness of Compact Bone: Effects of Porosity and Density", Journal of Biomechanics, Vol. 21, No. 1, pp. 13-16.

Spencer, A. J. M., 1980. Continuum Mechanics, Longman, New York.

Szilard, J., 1982. "Physical Principles of Ultrasonic Testing", Ultrasonic Testing, ed. J. Szilard, John Wiley & Sons, New York.

Tavakoli, M. B., ve Evans, J. A., 1991. "Dependence of the Velocity and Attenuation of Ultrasound in Bone on the Mineral Content", Physics in Medicine and Biology, Vol. 36, No. 11, pp. 1529-1537.

Torring, O., Buch, E., Sjostedy, U., ve Stoberg, H. E., 1991. "Salmon Calcitonin Treatment by Nasal Spray in Primary Hyperparathyroidium", Bone, Vol. 12, pp. 311-326.

Turhan, D., 1977. The Mechanical Behavior of Bone as a Composite Material, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara.

Turner, R. T., Wakley, G. K., Hannon, K. S., ve Bell, N. H., 1988. "Tamoxifen Inhibits Osteoclast-Mediated Resorption of Trabecular Bone in Ovarian Hormone-Deficient Rats", Endocrinology, Vol. 122, No. 3, pp. 1146-1150

Turner, C. H., ve Burr, D. B., 1993. "Basic Biomechanical Measurements of Bone: A Tutorial", Bone, Vol. 14, pp. 595-608.

Turner, R. T., Bell, N. H., Hannon, K. S., ve Wakley, G. K., 1987. "Tamoxifen Prevents the Skeletal Effects of Ovarian Hormone Deficiency in Rats", Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 2, pp. 449-456.

Turner, C. H., ve Eich, M., 1991. "Ultrasonic Velocity as a Predictor of Bone Strength in Bovine Cancellous Bone", Calcified Tissue Intarnational, Vol. 49, pp. 116-119.

Vincent, J., 1990. Structural Biomaterials, Princeton University Press.

Wade, G., Mueller, R. K., ve Kaveh, M., 1979. "A Survey of Techniques for Ultrasonic Tomography", Proceedings of the IFIP TC-4 Working Conference on Computer Aided Tomography and Ultrasonics in Medicine, ed. J. Raviv, J. F. Greenleaf, G. T. Herman, pp.165-215, Noth-Holland Publishing Company.

Ward, R. L., Morgan, G., Dalley, D., ve Kelly, P. J., 1993. "Tamoxifen Reduces Bone Turnover and Prevents Lumbar Spine and Proximal Femoral Bone Loss in Early Postmenopausal Women", Bone and Mineral, Vol. 22, pp. 87-94.

Waters, D. J., Caywood, D. D., ve Turner, R. T., 1991. "Effect of Tamoxifen Citrate on Canine Immobilization (Disuse) Osteoporosis", Veterinary Surgery, Vol. 20, No. 6, pp. 392-396.

Weiss, L., ve Greep, R. O., 1977. Histology, McGraw-Hill Book Company, New York.

Wells, P. N. T., 1977. Biomedical Ultrasonics, Academic Press, London.

Wright, C. D. P., Evans, W. D., Mansell, R. E., ve Compston, J. E., 1990. "The Effect of Long-Term Tamoxifen Therapy on Bone", abstract, Clinical Science, Vol. 79, No. 4, pp. P30-P30.

Wronski, T. J., Yen, C. F., Burton, K. W., Mehta, R. C., Newman, P. S., Soltis, E. E., ve DeLuca, P. P., 1991. "Skeletal Effects of Calcitonin in Ovariectomized Rats", Endocrinology, Vol. 129, No. 4, pp. 2246-2250.

Wronski, T. J., Walsh, C. C., ve Ignaszewski, L. A., 1986. "Histologic Evidence for Osteopenia and Increased Bone Turnover in Ovariectomized Rats", Bone, Vol. 7, pp. 119-123.

Wronski, T. J., Cintrón, M., ve Dann, L. M., 1988. "Temporal Relationship between Bone Loss and Increased Bone Turnover in Ovariectomized Rats", Calcified Tissue International, Vol. 43, pp. 179-183.

Yamada, H., 1970. Strength of Biological Materials, ed. F. G. Evans, Williams & Wilkins Co., Baltimore.

Yoon, H. S., ve Katz, J. L., 1976. "Ultrasonic Wave Propagation in Human Cortical Bone-II. Measurement of Elastic Properties and Microhardness", Journal of Biomechanics, Vol. 9, No. 459-464.

Zhen, M. H., Papadimitrious, J. M., ve Nicholson, G. C., 1991. "RNA Synthesis in Isolated Rat Osteoclasts: Inhibitory Effect of Calcitonin", Bone, Vol. 122, pp. 317-322.

Zimran, A., Shilo, S., Fisher, D., ve Bob, I., 1986. "Histomorphometric Evaluation of Reversible Heparin Induced Osteoporosis in Pregnancy", Arch. Intern. Med., Vol. 146, pp. 386-388.

TÜBİTAK MİSAG-27 NOLU PROJE ÇERÇEVESİNDE YAPILAN YAYINLAR

NURİ AKKAŞ

Yüksek Lisans Tezi:

Y.N.Yeni, "Osteoporozun Biyomekanik Yönleri: Heparinle Yaratılan Osteoporozda İlaçların Tavşan Kemiklerinin Biyomekanik Özellikleri Üzerindeki Etkisi ve Yaşlılık Osteoporozunda İnsan Kemiklerinin Ultrasonik Özellikleri", Mühendislik Bilimleri Bölümü, ODTÜ, 1994. (C.Akgöz ile).

Bildiri Kitaplarında Basılmış Tebliğler:

1. Cambazoglu,M., Irfanoglu,B., Or,S., Akkas,N. 1993 "Effect of dietary calcium deficiency on material properties of rat bones", In Vivo Assessment of Bone Quality by Vibration and Wave Propagation Techniques, Part III, Proceedings of the COMAC - BME II.2.6 Meeting, Toulouse, 33-52.
   Also in:
   Proceedings of the 1994 Engineering Systems Design and Analysis Conference, V.4, Bioengineering (eds: A.E.Engin, A.Ertas), PD-Vol.64-4, ASME, New York, 75-82.
2. Korkusuz,F., Karamete,K., Irfanoglu,B., Yetkin,H., Hastings,G.W., Akkas,N. 1994 "Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone?", Proceedings of the 1994 Engineering Systems Design and Analysis Conference, V.4, Bioengineering (eds: A.E.Engin, A.Ertas), PD-Vol.64-4, ASME, New York, 83-89.
3. Turan,B., Yener,Y.N., Gunel,U., Delilbasi,E., Irfanoglu,B., Akkas,N. 1994 "Biomechanical characteristics of osteoporotic bones in rabbits: An experimental study", Proceedings of the 1994 Engineering Systems Design and Analysis Conference, V.4, Bioengineering (eds: A.E.Engin, A.Ertas), PD-Vol.64-4, ASME, New York, 91-95.
4. Akkas,N., Yeni,Y., Gunel,U., Delilbasi,E., Turan,B. 1994 "Effect of medication on biomechanical properties of rabbit bones: Clinically induced osteoporosis", Proceedings of the 8th International Conference on Biomedical Engineering (eds: J.C.H.Goh, A.Nather), 198-200.

Uluslararası Dergide Yayınlanan Makale:

1. Korkusuz,F., Karamete,K., Irfanoglu,B., Yetkin,H., Hastings,G.W., Akkas,N. 1995 "Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone? A bone densitometry and biomechanical study on cortical bones of rabbits", Biomaterials, V.16, 537-543.

BLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU

Proje No: MISAG-27

2- Rapor Tarihi: 1 Aralık 1995

Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 7.9.1992 - 31.3.1995

Projenin Adı: Osteoporotik İnsan ve Hayvan Kemiklerinde Malzeme Özelliklerinin Mekanik ve Ultrasonik Yöntemlerle Araştırılması

Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırıcılar: Prof Dr Nuri Akkas, Doç Dr Uğur Günel, Prof Dr Cevdet Akgöz, ProDr E.Delilbaşı, Prof Dr Belma Turan, Yener Yeni

Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:

Mühendislik Bilimleri Bl. ODTÜ, Ankara

Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:

ODTÜ, Ankara

Öz (Abstract):

Heparin, kalsitonin ve tamoksifenin osteoporoz başlangıcı ve ilerlemesindeki etkileri araştırıldı. Çalışmanın kontrollu deneysel kısmı için 32 dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Femur, humerus ve tibia kemiklerine bütün olarak üç noktalı eğilme testleri uygulandı. Aynı kemiklerin proksimal uçlarına basınç testleri uygulandı. Biyomekanik deneyler sonucu, heparinin osteoporoz yarattığı, tamoksifenin bunu iyileştirdiği ve kalsitoninin bir etkisinin olmadığı anlaşıldı. İkinci bölümde osteorozlu insan femur başlarının ultrasonik özellikleri araştırıldı. Bu yöntemin osteoporozun belirlenmesinde yararlı olabileceği vurgulandı. Kesin ve hassas ölçümler hastanın yaşı ve cinsiyeti, osteoporoz derecesi, hazırlanan örneğin kemik içindeki yönü ve konumu göz önünde bulundurularak yapılan muntazam örneklemeyi gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Heparin, Kalsitonin, tamoksifen, Biyomekanik, Ultrason

Proje ile ilgili Yayın/Tebliğlerle ilgili Bilgiler

1 tez, 4 bildiri, 1 makale
(Döküm rapor sonunda verilmiştir)

Bilim Dalı:

Doçentlik B. Dalı Kodu: 620.01.03

ISIC Kodu:

Uzmanlık Alanı Kodu:

Dağıtım (*): ☐ Sınırlı ☑ Sınırsız

Raporun Gizlilik Durumu: ☐ Gizli ☑ Gizli Değil

Projenizin Sonuç Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz