

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi

**SİGARA İÇEN BİREYLERDEKİ TRABEKÜLER KEMİK
DEĞİŞİKLİKLERİNİN FRAKTAL ANALİZ YÖNTEMİYLE
BELİRLENMESİ: VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dt. Duygu AZMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Melek TAŞSÖKER

Konya- 2021

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi

**SİGARA İÇEN BİREYLERDEKİ TRABEKÜLER KEMİK
DEĞİŞİKLİKLERİNİN FRAKTAL ANALİZ YÖNTEMİYLE
BELİRLENMESİ: VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dt. Duygu AZMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Melek TAŞSÖKER

Konya- 2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi **DUYGU AZMAN**'ın "**Sigara İçen Bireylerdeki Trabeküler Kemik Değişikliklerinin Fraktal Analiz Yöntemiyle Belirlenmesi: Vaka-Kontrol Çalışması**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.
KONYA/ 30 Haziran 2021

Tez Danışmanı	Doç.Dr. Melek TAŞSÖKER Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı	İmza
Üye	Doç.Dr. Melek TAŞSÖKER Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı	İmza
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Burcu Keleş Evlice Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı	İmza
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Kadir Kaplanoğlu Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı	İmza

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulunun 30/06/2021 tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR
Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Determination of Trabecular Bone Changes in Smokers by Fractal Analysis: A Case-Control Study**” by “**Duygu Azman**” that in our opinion it is fully adequate, in scope ve quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, University of Necmettin Erbakan Konya. Turkey / 30 June 2021

Principal Advisor

Assistant Professor Melek TAŞSÖKER
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry Department of
Oral and Maxillofacial Radiology

Examination Committee Member

Assistant Professor Melek TAŞSÖKER
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry Department of
Oral and Maxillofacial Radiology

Examination Committee Member

Assistant Professor Burcu Keleş Evlice
Çukurova University
Faculty of Dentistry Department of
Oral and Maxillofacial Radiology

Examination Committee Member

Assistant Professor Kadir Kaplanoğlu
Adıyaman University
Faculty of Dentistry Department of
Oral and Maxillofacial Radiology

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Faculty of Dentistry.

Dean

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

30/06/2021

Dt. Duygu Azman



BENZERLİK RAPORU

tez			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 16	% 13	% 5	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	dfd.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı		% 2
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi		% 1
3	www.skolyoz-forum.com İnternet Kaynağı		% 1
4	www.onkoloji.dergisi.org İnternet Kaynağı		% 1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi		% 1
6	Submitted to Izmir Katip Āelebi Āniversitesi Öğrenci Ödevi		% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı		% 1
8	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı		% 1
9	www.erdis.org İnternet Kaynağı		<% 1

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her türlü kararında yanımda olup varlıklarını her zaman hissettiğim anneme, babama ve kardeşime, uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği sağlayan değerli hocama sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKLER

İç kapak.....	i
Tez Onay Sayfası.....	ii
Approval.....	iii
Beyanat.....	iv
Benzerlik Raporu.....	v
Teşekkür.....	vi
İçindekiler.....	vii
Kısaltmalar ve Simgeler.....	ix
Şekiller Listesi	x
Tablolar Listesi	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik Dokusu.....	3
2.1.1. Kemiğin Ekstrasellüler Matrisi.....	3
2.1.1.1. Organik Matris.....	4
2.1.1.2. İnorganik Matris.....	4
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	5
2.1.2.1. Osteoprogenitör Hücreler.....	5
2.1.2.2. Osteoblastlar.....	5
2.1.2.3. Osteositler.....	7
2.1.2.4. Osteoklastlar.....	8
2.1.3. Kemik Oluşumu ve Gelişimi.....	8
2.1.3.1. İntramembranöz Kemikleşme.....	9
2.1.3.2. Endrokondral Kemikleşme.....	9
2.1.4. Kemiğin Mikroskobik Yapısı.....	10
2.1.4.1. Primer Kemik Dokusu.....	10
2.1.4.2. Sekonder Kemik Dokusu.....	10
2.1.5. Kemiğin Zarları.....	11
2.1.5.1. Periosteum.....	12

2.1.5.2.Endosteum.....	12
2.2. Tütün.....	13
2.2.1.Tütün ve Sigara Kullanımına İlişkin Epidemiyolojik Veriler.....	16
2.2.2. Sigaranın İçeriği.....	17
2.2.2.1. Sigaranın Maruziyeti ve Paket/Yıl Kavramı.....	18
2.2.2.2. Sigaranın Hücresel Etkileri.....	18
2.2.2.3. Sigaranın Sistemik Hastalıklarla İlişkisi.....	20
2.2.2.4. Sigaranın Kemikler Üzerine Etkisi.....	22
2.2.3. Pasif Sigara İçiciliği.....	26
2.2.4. Sigara Bağımlılığı.....	27
2.3. Fraktal ve Fraktal Analiz'in Tanımlanması.....	29
2.3.1. Fraktal Analiz Yöntemleri.....	36
2.3.2. Fraktal Analizin Tıp ve Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları.....	39
2.4. Amaç.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Gereç.....	44
3.1.1. Hasta Seçimi.....	44
3.1.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	45
3.1.2.1. Paket/Yıl Hesaplanması.....	45
3.2. Yöntem.....	46
3.2.1. Radyografik Muayene.....	46
3.2.1.1. Radyografların İşlenmesi (Fraktal Analiz).....	47
3.2.2. İstatiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	79
8. ÖZGEÇMİŞ	90
9. EKLER	91

KISALTMALAR VE SİMGELER

cAMP	cyclic Adenosin Monophosphate
CSF-1	Coloni stimulated Factor-1
FA	Fraktal Analiz
FB	Fraktal Boyut
IGF	Insülin like Growth Factor
KIBT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVS	Kardiyovasküler Hastalık
M-CSF	Makrofaj Coloni Stimüled Factor
Mikro-BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
OPG	Osteoprotegerin
Pb-210	Kurşun-210
Po-210	Polonyum-210
PTH	Paratiroid Hormon
Rn-222	Radon-222
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand
ROI	Region of Interest
Sv	Sievert
TIF	Tagged Image File
U-238	Uranyum-238
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Koch kar tanesi modelinin oluşumu (Falconer, 2004). **30**
- Şekil 2.2.** Doğal bir anizotropik fraktal örneği olan karnabahar (Kim, 2004). **31**
- Şekil 2.3.** Düz bir çizgi ve Koch kar tanesinin FB değerleri (Arşan ve ark., 2017). **32**
- Resim.2.4.** İngiltere kıyı şeridinin farklı uzunluktaki çubuklarla ölçümü (Pinkau ve Gurung, 2017). **33**
- Şekil 2.5.** Klasik geometrik şekillerin ve fraktal yapıların FB değerleri. **A**, Düz bir çizgi ve Koch eğrisi. **B**, Üçgen ve Sierpinski üçgeni (Sánchez ve Uzcátegui, 2011). **34**
- Şekil.2.6.** Uygulanan işlem basamakları sonrasında çizilen doğrunun eğimi FB'ü vermektedir (Falconer, 2004). **36**
- Şekil 2.7.** FB hesabında kullanılan yöntemler. **A**, Richardson metodu, **B**, Kutu sayma metodu, **C**, Piksel genişletme metodu, **D**, FB hesabını hacim ölçümüne göre yapan yöntem (Smith Jr ve ark., 1996). **37**
- Şekil 2.8.** Kondilin trabeküler yapısının kutu sayma metodu ile incelenmesi (Arşan ve ark., 2017). **38**
- Şekil 2.9.** **A**) Normal damarlanma **B**) İleri derecede damarlanma **C**) Tümör damarlanması (Gazit ve ark., 1995). **40**
- Şekil 3.1.** Belirtilen ROI'lerin program üzerinde seçilmesi. **48**

Şekil 3.2. FA yönteminin basamakları. **48**

Şekil 3.3. Seçilen ROI'nin kopyalanması. **49**

Şekil 3.4. **A**, Bulanıklaştırma; **B**, Bulanık görüntüyü orijinal görüntüden çıkarma; **C**, 128 gri tonu ekleme; **D**, Siyah-beyaz görüntüye çevirme; **E**, Erode ile gürültünün azaltılması; **F**, Dilate ile genişletme; **G**, Renkleri tersine çevirme; **H**, İskeletsel formata dönüştürme. **50**

Şekil 3.5. Fraktal analiz için kullanılan kutu sayma algoritması. **51**

Şekil 3.6. Değerlerin logaritmik ölçekteki grafiğinden elde edilen noktalara en iyi uyum sağlayan doğrunun eğiminden hesaplanan FB 'D' değeri ile ifade edilmiştir. **51**

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Cinsiyete göre vaka-kontrol sayısı ve yaş ortalamasını gösteren tablo. **54**

Tablo 4.2. 22 hastanın FB ölçümlerinde birinci gözlemcinin gözlemci içi uyumunu gösteren istatistiksel analiz sonuçları. **54**

Tablo 4.3. 22 hastanın FB ölçümlerinde gözlemciler arası uyumu gösteren istatistiksel analiz sonuçları. **55**

Tablo 4.4. Tüm bireylerin ortalama FB değerleri. **55**

Tablo 4.5. Vaka ve Kontrol grubundaki bireylerin ortalama FB değerleri. **56**

ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

SİGARA İÇEN BİREYLERDEKİ TRABEKÜLER KEMİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN FRAKTAL ANALİZ YÖNTEMİYLE BELİRLENMESİ: VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

Dt. Duygu AZMAN

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi/Konya-2021

Fraktal analiz (FA) düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının değerlendirilebildiği matematiksel bir yöntemdir. FA değeri sayısal olarak fraktal boyut (FB) ile ifade edilir. FB yapının kendine benzerliğini ölçerek karmaşıklığını temsil etmektedir ve fraktal boyut arttıkça yapının karmaşıklığı artmaktadır. Sigara dumanı içeriğinde insan vücudunu olumsuz yönde etkileyen 4800' den fazla tanımlanmış karsinojenik, toksik ve mutajenik olduğu bilinen kimyasal madde bulunmaktadır. Etkileri kullanım süresi, miktarı ve vücut ağırlığına göre değişen sigara kemik iyileşmesini yavaşlatır, kemik mineral yoğunluğunu azaltır ve osteomyelit riskini artırır.

Araştırmamızda sigaranın çene kemiklerinin trabeküler içyapısında değişiklik meydana getirip getirmediğinin FB hesabı ile objektif bir şekilde değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda kliniğimize ilk muayene amacı ile başvuran sistemik yönden sağlıklı 55 sigara içen, 55 sigara içmeyen birey (36 kadın ve 74 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Mandibulada sağ angulus ve sağ dişli alveolar kemik bölgelerinden belirlenen ikişer ilgi alanı (ROI) üzerinde White ve Rudolph'un yöntemine göre fraktal analiz uygulanmıştır.

Tüm bireylerin ortalama FB değerlerine bakıldığında; gonial bölge FB değerlerinin dişli bölgelerden hesaplanan FB değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Cinsiyete göre 110 bireyin FB değerleri incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaşa göre FB değerlerinin korelasyonunu değerlendirmek üzere toplam 110 bireyin FB değerlerine bakıldığında, dişli ($p=0.676$) ve gonial bölgelerin ($p=0.919$) FB değerleri ile yaş arasında negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon tespit edilmiştir. Yaş artışı ile birlikte FB değerleri azalma eğilimindedir.

Vaka grubundaki 55 bireyin sigara paket-yıl değerlerinin FB ölçümleri ile korelasyon analizinde; sağ dişli bölgenin ($p=0.306$) ve sağ gonial bölgenin ($p=0.450$) FB ölçümleri ile paket-yıl değerleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sigara maruziyeti arttıkça (paket-yıl değerleri) FB değerlerinde düşüş görülmüştür.

Sigara kullanımı alt çene trabeküler kemik yapısında FB değişimine yol açmamaktadır. Bireylerin pasif sigara içiciliği, beslenme alışkanlıkları ve tek taraflı çiğneme özellikleri gibi farklılıkların da trabeküler yapıyı etkileyeceği düşünülerek gelecekte yapılacak çalışmalarda bu parametrelerin de dahil edilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Fraktal boyut; Sigara; Panoramik radyograf.

ABSTRACT

T.C.

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY, FACULTY OF DENTISTRY

FRACTAL ANALYSIS DETERMINATION OF TRABECULAR BONE METHOD CHANGES IN SMOKERS: A CASE-CONTROL STUDY

Duygu AZMAN

Master of Science in the Department of Oral and Maxillofacial Radiology

Master Thesis/ Konya-2021

Fractal analysis (FA) is a mathematical method in which irregular and complex body structures can be evaluated. The FA value is expressed numerically by the fractal dimension (FB). FB represents the complexity of the structure by measuring its self-similarity, and the complexity of the structure increases as the fractal dimension increases. Cigarette smoke contains more than 4800 defined carcinogenic, toxic and mutagenic chemicals that adversely affect the human body. Smoking, the effects of which vary according to the duration of use, amount and body weight, slows bone healing, reduces bone mineral density and increases the risk of osteomyelitis.

In our study, it was planned to objectively evaluate whether smoking causes changes in the trabecular internal structure of the jaw bones with FB calculation. For this purpose, 55 systemic healthy 55 smokers and 55 non-smokers (36 women and 74 men) who applied to our clinic for the first examination were included in the study. Fractal analysis was applied according to the method of White and Rudolph on two region of interest (ROI) determined from the right angulus and right interdental alveolar bone regions in the mandible.

Considering the average FB values of all individuals; it is seen that the FB values of the gonial region are higher than the FB values calculated from the interdental regions.

When the FB values of 110 individuals by gender were examined, no significant difference was found. When the FB values of 110 individuals were examined to evaluate the correlation of FB values according to age, a negative but not statistically significant correlation was found between the FB values of the interdental ($p=0.676$) and gonial regions ($p=0.919$) and age. FB values tend to decrease with increasing age.

In the correlation analysis of cigarette pack-year values of 55 individuals in the case group with FB measurements; A negative correlation was found between the FB measurements of the right toothed region ($p=0.306$) and the right gonial region ($p=0.450$) and the package-year values, and it was not statistically significant ($p>0.05$). As cigarette exposure increased (pack-year values), FB values decreased.

Smoking does not cause FB changes in the mandibular trabecular bone structure. Considering that differences such as passive smoking, nutritional habits and unilateral chewing characteristics of individuals will also affect the trabecular structure, it will be useful to include these parameters in future studies.

Keywords: Fractal dimension; Cigarette; Panoramic radiograph.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik dokusu, yumuşak dokuları destekleyip korumak, kalsiyum ve fosfat depolamak, vücuda hareket sağlamak ve kemik iliği barındırmak gibi önemli işlevleri yerine getiren bir dokudur (Robling ve ark., 2006; Datta ve ark., 2008).

Kemik minerali kemiğe mekanik sağlamlık ve yük taşıma kapasitesi sağlarken, organik matriks esneklik sağlar (Turner, 2001). Kemik bileşimi biyolojik ve çevresel faktörlerden etkilenmekle birlikte genel olarak kemik dokusunun yaklaşık %65'i inorganik madde, %30'u organik matriks, %5'i ise su ve hücrelerden oluşmaktadır (Sikavitsas ve ark., 2001).

Kemiğin yapımı ve remodellingi sırasında rol alan temel hücresel elemanları; osteoblastlar, osteoprogenitör hücreler, osteositler ve osteoklastlardır. Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir ve yapım yıkımı karşılayamazsa ya da denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkar. Bu olay sırasında osteoblastlar kemik yapımı, osteoklastlar ise kemik yıkımından sorumludurlar (Özkan ve Döneray, 2006).

Günümüzde dünyada sigara kullanımının önemli boyutlara ulaştığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigaranın kemik metabolizması ve kemik hücreleri üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Sorensen ve ark., 2010). Sigaranın ana etken maddesi olan nikotinin vücutta D vitamini depolanmasını ve osteoblast aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Hadley ve Reddy, 1997). Sigaranın kemikler üzerinde direkt toksik etkisinin de olabileceği düşünülmektedir (Slemenda, 1994). Prospektif çalışmalar incelendiğinde sigara içme ve trabeküler kemik yoğunluğu arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sigara içenlerde kemik yoğunluğu içmeyenlere göre oldukça düşük bulunmuştur (Ward ve Klesges, 2001).

Kemiğin trabeküler mikromimarisinin ölçümü için radyograflarda uygulanabilen çeşitli görüntü işleme teknikleri geliştirilmiştir ve bunlardan birisi de fraktal analiz yöntemidir (Göller Bulut ve ark., 2018). Fraktal analiz, karmaşık şekilleri ve yapısal modelleri tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir ve sayısal olarak fraktal boyut şeklinde ifade edilir (Bollen ve ark., 2001). İki boyutlu radyograflar üzerinden hesaplanan fraktal boyut, alveolar kemiğin üç boyutlu trabeküler yapısı hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Fraktal boyut arttıkça incelenen yapının karmaşıklığı artmaktadır. Fraktal analiz kolay ulaşılabilir olması, projeksiyon geometrisi ve radyodensite gibi değişkenlerden etkilenmemesi ve trabeküler iç yapı hakkında objektif veriler sunması gibi özellikleriyle son dönemlerde kullanımı gittikçe artan bir yöntemdir (Heo ve ark., 2002).

Literatürde fraktal analiz ile trabeküler kemik yapının değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Diş hekimliğinde ise; alveolar kemikte meydana gelen erken dönem periodontal değişikliklerin saptanması, osteoporozla bağlı ortaya çıkan patolojilerin tanısı, implant bölgelerine komşu kemik dokunun değerlendirilmesi ve temporomandibular eklem disfonksiyonu bulunan hastalarda hastalığın şiddeti ile trabeküler yapıdaki değişimlerin korelasyonunun incelenmesi bunlardan birkaçıdır (Sogur ve Baksi, 2014).

Araştırmamızda sigara kullanımının mandibular kemiğin trabeküler yapısı üzerindeki radyolojik etkilerinin fraktal boyut hesabı yapılarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu; organizmanın ana iskelet yapısını oluşturan, kas ve tendonlarla birlikte vücudun hareketini sağlayan, hayati önem taşıyan organları koruyup destek olan, içerdiği hematopoetik sistemle kan hücrelerini üreten özel bir bağ dokusudur (Kalfas, 2001). Ayrıca kemik dokusu kalsiyum, fosfat ve diğer minerallerin vücuttaki konsantrasyonlarını hormonlar aracılığıyla sabit tutarak vücut homeostazının devamlılığını sağlamaktadır (Lindhe ve ark., 2003).

Vücudun en sert dokularından biri olduğu halde, üzerine gelen fizyolojik ve mekanik uyarılar doğrultusunda kendini şekillendirebilen dinamik bir yapıdadır ve bu özelliği sayesinde kendini onarıp yenileyebilmektedir. Böylece vücudun mineral gereksinimine, mekanik streslere, yaşlılık ve hastalıkların neden olduğu farklılaşmalara ve çeşitli travmalarla gelen hasarlara yanıt verir. Yenilenme kemik üzerine etki eden kuvvetlerle bağlantılı olup, basınç altındaki kemikte rezorpsiyon, gerilim kuvvetleri etkisi altında ise apozisyon görülür. Ölen hücrelerin yerine yenileri geçerken, kollajen ve mineraller devamlı olarak rezorbe edilip yeniden oluşturulur. Remodelasyon adı verilen, rezorpsiyon ve depozisyon işlemleri arasındaki denge sayesinde kemiğin şekli ve hacmi neredeyse değişmeden kalır (Bancroft ve Stevens, 1996; Cassandra ve Thomas, 2001; Gartner ve Hiatt, 2006).

2.1.1. Kemiğin Ekstrasellüler Matriksi

Kemik dokusu, inorganik tuzlar ve organik matriksten oluşmaktadır (Boskey ve ark., 2002). Kemik matriksi, % 50-70 inorganik, % 20-40 organik matriks, % 5-10 su ve < % 3 lipit içermektedir (Landis, 1995).

2.1.1.1. Organik Matriks:

Organik matriks, %90 kollajen protein (ağırlıklı olarak tip I kollajen), osteokalsin, osteonektin, osteopontin, fibronektin, proteoglikanlar, kemik sialoprotein II, kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) ve büyüme faktörleri gibi kollajen olmayan proteinleri içerir (Aszódi ve ark., 2000).

Mineralize olmamış organik matrikse osteoid madde denir. İnorganik tuzların üzerinde şekillenmesini sağlar, böylece kemiğe formunu verir (Recker ve ark., 1992).

2.1.1.2. İnorganik Matriks:

İnorganik kemik, ağırlıklı olarak fosfat ve kalsiyum iyonlarından oluşur; ancak önemli miktarlarda bikarbonat, sodyum, potasyum, sitrat, magnezyum, karbonat, florit, çinko, baryum ve stronsiyum da mevcuttur (Buckwalter ve ark., 1996; Downey ve Siegel, 2006).

Kalsiyum ve fosfat iyonları hidroksiapatit kristallerini oluşturmak için uygun formda dizilirler. Kollajen ile birlikte, kollajenöz olmayan matriks proteinleri hidroksiapatit birikimi için bir iskelet oluşturur ve bu tür bir ilişki, kemik dokusunun tipik sertliğinden ve direncinden sorumludur (Datta ve ark., 2008). Hidroksiapatit kristalleri kemik dokusunun yüke direnç göstermesini, iç organların dış kuvvetlerden korunmasını ve vücut homeostazının devamlılığını sağlar. Kemiğin sertliği inorganik bileşenlerine, dayanıklılığı ve esnekliği ise başta kollajen olmak üzere organik matrikse bağlıdır. Her ikisinin katkısıyla, kimyasal ve mekanik işlevlerini düzenli bir şekilde yerine getiren, yüksek organizasyon seviyesinde dayanıklı bir doku olan kemik dokusu meydana gelir (Akay, 2001).

2.1.2. Kemik Hücreleri

Kemik, dört tip hücre bulunduran mineralize bir bağ dokusudur. Bu hücreler osteoblastlar, osteoprogenitör hücreler, osteositler ve osteoklastlardır (Buckwalter ve ark., 1996; Downey ve Siegel, 2006).

2.1.2.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteojenik hücreler olarak da bilinen osteoprogenitör hücreler, kemikte yer alan kemik onarımı ve büyümesinde önemli bir rol oynayan kök hücrelerdir. Bu hücreler, osteosit ve osteoblastların öncülleridir ve kemik iliğinde bulunurlar. Mezenkimal hücrelerden gelişen osteoprogenitör hücreler, olgunlaşmış kemiklerin yüzeyinde işçi hücrelere dönüşür. Olgunlaşmamış kemiklerde daha sık görünürler ve kemikleri yeniden şekillendirmek için gerekli aşamaları etkinleştirirler. Yaşlandıkça osteoprogenitör hücre sentezi azalmaktadır (Ren ve ark., 2019).

Osteoprogenitör hücreler genellikle preosteoblastlar olarak adlandırılır. Osteoprogenitörler kendi kendine çoğalabilir ve kendini yenileyebilirler. Endosteum, periosteumun zarlarının iç tabakasında bulunabilirler. Aktif kemik oluşumu veya yeniden şekillenme görülmeyen olgunlaşmış kemiklerde, osteoprogenitör hücreler düzleşmiş iş şeklindeki yapılar olarak bulunur. Kemik yüzeyine yapışır ve bu dönemde 'inaktif osteoblastlar' olarak adlandırılırlar (Clines, 2010; Xu ve ark., 2019).

2.1.2.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik hücrelerinin % 4-6'sını oluştururlar. Kemik yüzeyi boyunca yer alan kübik yapıda mezenkimal hücreler olup kemik oluşumundan sorumludurlar (Capulli ve ark., 2014).

Bu hücreler, çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtının yanı sıra çeşitli salgı vezikülleri de içeren protein sentezleyen hücrelerin morfolojik özelliklerini gösterir (Capulli ve ark., 2014).

Osteoblastlar, osteoid adı verilen kemik matriksinin sentezini ve matriks mineralizasyonunun kontrolünü sağlarlar (Lynch, 2008).

Osteoblastlar tamamen olgunlaşmış hücreler olup hareket etme ve çoğalma kapasitesinden yoksundurlar. Kemik oluşumunun meydana gelmesi için osteoprogenitör hücreler ihtiyaç duyulan bölgeye göç etmeli ve osteoblasta dönüşmek üzere prolifer olmalıdır. Kemik oluşumu azaldıkça, osteoblastların bir kısmı oluşturdukları matriks içine gömülüp osteositlere dönüşür, diğer kısmı kemik zarı yüzey hücrelerine dönüşürler (Kierszenbaum, 2006).

Osteoblastlar, paratiroid hormon (PTH), glukokortikoid ve östrojen reseptörleri bulundururlar (Miller ve ark., 2007).

Osteoblastların, osteoid doku içerisine alkalen fosfataz enzimini salgılamasıyla kalsiyum (Ca)-fosfat (P) çökmesi olur. Oluşan kalsifiye doku, osteoblastların aktivitesini azaltıp şekillerini basıklaştırır ve bunun sonucunda osteoblastlardan osteositler oluşur (Junqueira ve Carneiro, 2003; Kierszenbaum, 2006).

Bir osteoblastın fonksiyonel ömrü 3-18 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşam süresi 5-6 aydır (Parfitt ve interpretation, 1983). Osteoblastların yaklaşık %50-70'i apoptoz ile ölür, geri kalan kısmı osteositler veya kemik sınır hücreleri haline alır (Kapanen, 2003).

2.1.2.3. Osteositler

Kemik hücrelerinin % 90-95'ini oluşturan osteositler, 25 yıla varan ömürleri en uzun ömürlü kemik hücreleridir (Franz-Odendaal ve ark., 2006).

Osteositler, dendritik morfolojide olup mineralize kemik matrisi ile çevrili lakuna içinde bulunurlar (Rocheffort ve ark., 2010; Dallas ve ark., 2013). Gömülü osteositlerin morfolojisi, kemik tipine bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, trabeküler kemikteki osteositler, uzun bir morfoloji sergileyen kortikal kemikteki osteositlerden daha yuvarlaktır (Currey, 2003).

Osteositler kemiğe etki eden kuvvetler karşısında osteokalsin, siklik adenosin monofosfat (cAMP), ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) salgırlar. Bu faktörlerin salgılanmasıyla birlikte, proosteoblastların sayısı artarak kemikte yeniden şekillenme ve kemik apozisyonu gerçekleşir. Ayrıca osteositler ekstrasellüler Ca ve P konsantrasyonlarının ayarlanmasında da önemli rol alırlar (Gartner ve Hiatt, 2006; Kierszenbaum, 2006).

Osteositler etraflarındaki osteositler, osteoblastlar ile sinsityal ağlar içinde işlev görür. Böylece kan-kalsiyum dengesinin düzenlenmesini, mekanik yükü algılayıp kemik içindeki diğer hücrelere iletilmesini ve kemik matriksinin devamlılığını sağlarlar (Junqueira ve ark., 2007).

Yaşlanmayla, östrojen hormonunun azalmasıyla ve glukokortikoid yapıda hormonların artmasıyla osteositlerin sayısı azalır. (Guyton ve Hall, 2006).

2.1.2.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu, hareket edebilen çok çekirdekli dev hücrelerdir. Hematopoetik dokulardaki granülosit-makrofaj progenitör hücrelerinden köken alırlar. Progenitör hücreler, osteoklast hücrelerine receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) moleküllerinin uyarısı ile farklılaşırlar (Boyce, 2013).

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonu yapabilmek için özelleşmiş hücreler olup 'Howship lakünaları' adı verilen kemik yüzeyinde oluşturdukları rezorpsiyon bölgelerinde bulunmaktadırlar. Osteoklastlar kemikle bağlantılı oldukları dalgalı yüzeylerinden asidik bir sıvı pompalayarak kemiğin hidroksiapatit mineralinin çözünmesini, katapsin salgılayarak da matriks içindeki kollagenin yıkılmasını sağlarlar (Roodman, 1996; Fernández Tresguerres ve ark., 2006; Clarke, 2008).

Osteoklastların kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklast stimulan faktör, koloni stimüle edici faktör1 (CSF-1) ve osteoprotegerin (OPG) reseptörleri vardır. Reseptörlerin uyarılmasıyla osteoklastlardan kollajenaz ve diğer enzimler salgılanır ve pH düşer; böylece hidroksiapatit kristallerinin çözünürlüğü artar, rezorpsiyon başlar ve plazmaya Ca ve P salınır.. (Fonseca ve ark., 2005; Junqueira, 2006; Kierszenbaum, 2006).

Kemik yıkımı ve kemiğin yeniden şekillenmesinde osteoklast ve osteoblastların uyumlu şekilde çalışmasının önemli rolü vardır (Junqueira, 2006).

2.1.3. Kemik Oluşumu ve Gelişimi

Kemik oluşumu iki şekilde gerçekleşir. Bunlar intramembranöz ve endokondral kemikleşme şeklindedir (Junqueira, 2006).

2.1.3.1. İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemikleşme, mezenkimal bağ dokusundan doğrudan kemik şekillenmesidir. Mandibulanın processus coronoideus ve simfizi hariç tüm bölgeleri ve maksillanın bazı kısımları, parietal, frontal, temporal ve oksipital kemikler intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. Kısa kemiklerin büyümesi ve uzun kemikleri kalınlaşması intramembranöz kemikleşme yoluyla meydana gelmektedir. (Junqueira, 2006).

İntramembranöz kemikleşme mezenkimal kök hücrelerinden farklılaşan osteoblastların salgıladığı kemik matriksinin mineralizasyonu ile doğrudan kemik dokunun oluşması şeklindedir (Junqueira ve ark., 2007).

2.1.3.2. Endokondral Kemikleşme

Endokondral kemik gelişimi, kraniyofasiyal bölgede (örneğin orta kulak kemikleri ve temporal kemikler) ya da vücudun başka yerindeki uzun kemiklerde mezenkimal hücrelerin yoğunlaşması ile başlar. Mezenkimal yoğunlaşmanın oluşumu, kondrojenik farklılaşma için gereklidir. Yoğunlaşmalar içinde mezenkimal hücreler kondrositlere farklılaşır gelecekteki kemiklerin kıkırdak modellerini oluşturur (Thorogood ve Hinchliffe, 1975). Kıkırdak modelin görevi, yeni oluşacak kemiğe rehberlik etmek ve ilerleyen dönemlerde uzun kemiklerin büyümesi için gereken zeminin hazırlanmasını sağlamaktır (Fonseca ve ark., 2005).

Endokondral kemikleşme, kıkırdak hücrelerinin oluşacak kemik doku için hyalin kıkırdaktan bir model meydana getirmesi ve zamanla bu modeldeki hücrelerin kemik hücreleri ile yer değiştirmesi sonucu oluşmaktadır (Fonseca ve ark., 2005).

2.1.4. Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Kemik dokusunun mikroskopik incelemesi sonucu, primer kemik dokusu (birincil kemik dokusu, woven bone, immatür kemik) ve sekonder kemik dokusu (lamellar bone, ikincil kemik dokusu, matür kemik) olmak üzere iki farklı tipte kemik dokusu olduğu gözlenmiştir. Primer kemik kalıcı olmayıp belli bir zaman sonrası ve yetişkin dönemde sekonder kemiğe dönüşür (Revell, 1986).

2.1.4.1. Primer Kemik Dokusu:

Primer kemik dokusu embriyolojik gelişim sırasında ve kırık iyileşmesinde ortaya çıkan ilk kemik dokusudur. Yapısındaki kollajen lifler ince yapılıdır ve doku içerisinde düzensiz yerleşmişlerdir. Kollajen lifler ve osteoblast hücreleri arasında geniş boşluklar vardır. Mineral oranı düşük, hücreler ve vasküler yapılardan zengindir. Bu yüzden primer kemiğin mekanik kuvvetlere direnci düşüktür. Primer kemik embriyolojik gelişim sırasında oluşmaya başlar ve yerini sekonder kemiğe bırakır. Yetişkinlerde ise kafatasındaki yassı kemik eklemlerinde, diş alveollerinde ve tendonların kemiğe tutunduğu bölgelerde bulunur (Kierszenbaum, 2006).

2.1.4.2. Sekonder Kemik Dokusu:

Vücuttaki kemikler arasında yük taşıma kapasitesi en yüksek olan sekonder kemik; lamellar kemik olarak da bilinen, düzenli ve birbirine paralel seyirli kollajen liflerden oluşan kemik dokusudur. Yüksek mineralize içeriği sayesinde primer kemiğe göre daha güçlü ve kalsifiyedir. Osteositler hem primer ve hem de sekonder kemik dokularında bulunur. Bu hücreler primer kemikte karışık yerleşmişken sekonder kemik dokusunda sayıca daha azdır ve komşu lamellerin aralarına sıkışmışlardır. Yetişkinlerde kemik dokusu yalnızca sekonder halde bulunur. Sekonder kemik dokusu spongioz (süngerimsi, kansellöz) ve kortikal (kompakt, lamellar) kemik dokusu olmak üzere iki şekilde mevcuttur (Akay, 2001).

Spongioz (Süngerimsi, Kansellöz) Kemik:

Uzun ve kısa kemiklerin epifizlerinin iç kısımları, metafiz ve yassı kemiklerde bulunur. Birbiriyle anastomoz yapan ince kemik trabeküllerinden oluşurlar. Trabeküllerin aralarında kemik iliği ile dolu, düzensiz boşluklar mevcuttur. Bunlar kemik iliğinde bolca bulunan damarlardan, besin maddelerini sitoplazma uzantıları aracılığıyla alırlar (Junqueira, 2006).

Kortikal (Kompakt, Lamellar) Kemik:

Tüm kemiklerin dış yüzeyinde bulunan kortikal kemik, primer kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Uzun kemiklerin dış yüzeylerini, yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı Havers sistemi olarak da adlandırılan osteondur. Osteon; uzunlamasına dizili Havers kanallarını saran, silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Ayrıca kortikal kemikte, kemiğin uzun eksenine dik ya da oblik yönde uzanan ve Havers kanallarını besleyen damarları içeren, kanalları birbirlerine bağlayan Volkmann kanalları bulunmaktadır. Volkman kanalları komşu osteonları birleştirir. Spongioz kemiğe göre çok daha dayanıklıdır. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır (Rodan, 1992; Bostrom ve ark., 2000).

2.1.5. Kemik Zarları

Kemiklerin iç ve dış yüzeyleri kemik hücrelerinden ve bağ dokusundan temel alan tabakalarla örtülüdür. Bunlardan dış yüzde olana periost (periosteum), iç yüzde olana ise endost (endosteum) denir (Akay, 2001).

2.1.5.1. Periosteum

Ligamanlar, tendonların kemiğe bağlandığı bölgeler, sinovyal eklemler, interossöz membranlar bölgesi hariç tüm kemiklerin dış yüzeyini örten zardır. Periost iç tabaka (stratum kambium) ve dış tabaka (stratum fibrosum) olmak üzere 2 ayrı tabakadan meydana gelir. Dış tabaka fibrotik olup daha çok kollajen içerir. İç tabaka ise damar ve osteoprogenitör hücrelerden zengindir. Kemik yapımı ve onarımı süreçlerinde iç kat oldukça aktiftir. Periost bağlantısı özellikle sert damak ve burun boşluğu gibi mukozanın doğrudan kemikle temas ettiği bölgelerde daha kuvvetlidir. Yaşlanmayla birlikte periostun yapısında değişiklikler oluşur. İlerleyen yaşa bağlı olarak periost incelik ve osteojenik kapasitesi azalır. Çocuklarda ise iç tabaka kalın ve daha aktiftir. Yaşlanmaya bağlı periosttaki aktif kemik mekanizmasının azalmasına rağmen hayat boyu kemik yaparlar (Thaller ve ark., 1989).

Periostun kemiğe bağlanması Sharpey lifleri aracılığı ile olur. Kollajen yapıdaki dış tabaka demetler halindeki Sharpey lifleri vasıtası ile matriks içine girerek kemiğe tutunur. Bu liflerin çevresindeki matriks ya hiç kalsifiye olmamış ya da az kalsifiye olmuştur. Tendonların, kasların yapışma yerlerinde ve kafatasında bol miktarda bulunurlar (Junqueira ve ark., 2007).

2.1.5.2. Endosteum

Endosteum, kemiğin içerisindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile az miktarda bağ dokudan oluşur. Kompakt kemiklerin iç yüzleri ve spongioz kemik trabeküllerinin dış yüzleri endosteum ile örtülüdür. Kemik iliği dokusunun devamı sayılan retiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Kemik dokusuna bakan kısmında tek sıra halinde osteoprogenitör hücreler bulunur. Endosteum içinde osteoblastlar ve bölge bölge osteoklastlar da bulunur. Periost ve

endosteumun temel fonksiyonu; kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastların aralıksız olarak sağlanmasıdır (Allen ve ark., 2004).

2.2. Tütün

Tütün, patlıcangiller (solanaceae) familyasından “nicotiana” cinsi içerisinde bulunan bir bitkidir. Tütünü diğer bitkilerden ayıran en önemli özelliği nikotin ihtiva etmesidir ve nikotin kökte sentezlenerek tütün bitkisinin yapraklarında biriken, keyif verici ve bağımlılık yapıcı bir organik azotlu alkaloiddir (Marakoğlu ve Erdem, 2007).

Tütünün kullanımı üç şekilde olmaktadır:

1. Tütünün dumanının kullanılması (Sigara, puro, pipo, nargile ve sarmalık kıyılmış tütünün yanmasından oluşan duman).
2. Tütünün dumansız olarak kullanılması (Çiğnemelik tütün, enfiye, Maraş (ağız) otu, nikotin preparatları).
3. Tütünün sanayide kullanılması (Tütün bitkisinin selülozu, tütün çiçek esansı, bitkinin yakılması ile elde edilen küllerinden potasyum karbonat, tütün tohumundan yağ) (Bostan ve ark., 2013).

Tütünde Uranyum-238'in (U-238) bozulma ürünü olan Polonyum-210 (Po-210) ve Kurşun-210 (Pb-210) gibi radyoaktif maddeler de bulunmaktadır. Tütün yetiştiği bölgeye göre bünyesinde farklı miktarlarda Po-210 ve Pb-210 bulundurabilmektedir (Demir ve Okutan, 2014).

Po-210'nun tütüne geçmesinde üç önemli yol vardır:

1. Po-210, U-238 bozunum zincirinin bir ürünüdür ve bitki kökleri aracılığıyla doğrudan uranyum içeren topraklardan tütüne geçebilmektedir (Tso ve ark., 1964; Skwarzec ve ark., 2001).

Tütün üretiminde kullanılan tarım alanlarının uranyum açısından kontrol edilmesi ve yüksek uranyum konsantrasyonu içeren bölgelerin tütün tarımına açılmaması sigaradaki Po-210 ve Pb-210 miktarlarını düşmesini sağlayabilir (Demir ve Okutan, 2014).

2. Yağmur, kar, toz gibi meteorolojik olaylar sonucunda tütün yaprakların üzerinin Po-210/Pb-210'a bozunan bir radyoaktif izotopla kaplanması sonucu tütüne geçebilir. Özellikle Radon-222 (Rn222) (Bu radyoizotopta U-238 bozunumundan gelmektedir) radyoaktif elementi kolayca atmosfere karışabilen bir elementtir ve bunun bozunumunda oluşan Po-210 ve Pb-210 aktivitesinin tütün yapraklarında birikmesine aracılık sağlar. Sigara üretimi aşamasında tütün yapraklarının yıkanması, yapraklardaki Po-210 ve Pb-210 konsantrasyonunu düşürecek yönde bir tedbirdir. Ancak tütünün aromasını yitirmesinden dolayı bu yöntem sigara üreticileri tarafından tercih edilmemektedir (Fleischer ve Parungo, 1974; Martell, 1974).

3. Po-210 ve Pb-210'un tütüne geçme yollarından bir diğeri de kimyasal gübre kullanımınıdır. Kalsiyum fosfatlı gübreler radyum açısından zengindir ve bu tür gübrelerin tütün tarımında kullanımı tütüne geçen radyum miktarını artırmakta ve dolayısı ile tütündeki Po-210 ve Pb-210 miktarı da artmaktadır. Kalsiyum fosfatlı gübreler yerine amonyum fosfatlı gübrelerin kullanımı ya da hayvanlardan elde edilen organik gübrelerin kullanımı durumunda Po-210 ve Pb-210 aktiviteleri düşebilmektedir (Singh ve Nilekani, 1976; Peres ve Hiromoto, 2002).

Sigara kullanımından kaynaklanan biyolojik dozlar, yıllık alınması müsaade edilen dozlarla (1 mSv) kıyaslandığında çok fazladır (Protection, 2007). Çeşitli medikal uygulamalar ile kıyaslandığında da alınan dozların önemi ortaya çıkmaktadır. Örneğin, bir akciğer tomografisinden alınan radyasyon dozunun yaklaşık 0.04-0.06 mSv olduğu, ya da bir kranial tomografiden alınan ortalama radyasyon dozunun 1-2 mSv olduğu göz önüne alınırsa, günde bir paket sigara (20 tane) içen bir kişinin maruz kaldığı bir yıllık 80-90 mSv radyasyon dozunun büyüklüğü daha iyi anlaşılır (Payne ve ark., 1996).

Bir başka çalışmada Radford ve Hunt günde bir paket sigara içen birisinin yıllık 0.4 Sv doza maruz kalması durumunda, 25 yıllık kullanım sonucunda toplamda yaklaşık 10 Sv radyasyon dozuna maruz kalabileceğini rapor etmiştir. Alınan bu radyasyon dozu doğal radyasyon kaynaklarından alınan dozlarla kıyaslandığında 100-150 kat daha fazladır (Radford ve Hunt, 1964; Demir ve Okutan, 2014).

Yıllık toplamda daha az radyasyon dozu rapor eden çalışmalar olmasına rağmen, radyasyonun sitokastik ve deterministik etkilerinin olduğu unutulmamalıdır. Örneğin Çernobil reaktör kazasından da alınan yıllık Cs-137 dozunun ortalama 0.199 mSv olduğu göz önüne alınırsa maruz kalınan dozun önemi daha iyi anlaşılır (Papastefanou, 2009).

Tütün kullanımı diğer pek çok hastalıkla beraber kanser oluşumu, kalp krizi, serebrovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) riskini artırır (Canbakan, 2016). Ayrıca sigara dumanı sigara kullanmayanlarda da pasif içicilik nedeniyle zarara yol açmaktadır (Shafey, 2009).

Hamilelik döneminde sigara kullanan annelerin bebeklerinde prematüre doğumlar, düşük doğum ağırlığı, düşük ve ölü doğumlar gibi problemler meydana gelebilmektedir (Shea ve ark., 2008).

Sigara kullanımı tüm dünyada akciğer kanserlerinin %71'inden, KOAH etiolojisinin %42'sinden, kalp-damar hastalıklarının ise %10'undan sorumludur. Tüm dünyada erkek ölümlerinin %12'sinden, kadın ölümlerinin %6'sından tütün kullanımı sorumludur (Mathers ve Loncar, 2006).

2.2.1. Tütün ve Sigara Kullanımına İlişkin Epidemiyolojik Veriler

Tütün kullanımı dünyada sağlık problemlerinin ve önlenemez ölümlerin en önde gelen nedenidir. Her yıl dünyada tütün kullanımından dolayı 5 milyondan fazla insan hayatını kaybetmekte ve 2030 yılına gelindiğinde bu sayının 8 milyonu aşacağı düşünülmektedir. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde olacağı düşünülmektedir (Mathers ve Loncar, 2006).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 raporuna göre; dünyada 1,1 milyar kişi sigara içmekte ve bunların yaklaşık %80' i düşük ve orta gelirli ülkelerin vatandaşlarından oluşmaktadır (WHO, 2017). Dünya genelinde 15 yaş üstü nüfusta tütün kullanan sayısı yaklaşık 942 milyon erkek ve 175 milyon kadındır (WHO, 2019).

Dünyanın en çok sigara tüketen ilk 10 ülkesi, Rusya, Endonezya, Çin, Japonya, ABD, Almanya, Türkiye, Kore Cumhuriyeti, Hindistan, ve Vietnam olarak sıralanmıştır. Bu sıralamaya göre Türkiye sigara tüketiminde dünyada 8.'dir (Eriksen ve ark., 2012). Türkiye sigara içme oranlarının yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Ülkemizde sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle her yıl 110 bin kişi hayatını kaybetmektedir (WHO, 2017).

2016 yılında, ülkemizde, 15 yaş ve üzeri bireylerde yapılan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması sonuçlarına göre; Türkiye'de tütün ürünü kullanan 19,2 milyon kişi (%31,6) vardır. Bu oran erkeklerde (%44,1), kadınlardan (%19,2) daha yüksektir. Ülkemizde her gün tütün kullananların sayısı 18 milyon kişi, oranı da %29,6 (erkeklerin %41,8'i, kadınların %17,5) şeklindedir. Günde içilen ortalama sigara sayısı 18'dir. 15-34 yaş aralığındaki tütün kullanan vatandaşlarımızın %15'i her gün sigara kullanımına 15 yaşın altında başlamışlardır. 18 yaş ve altında sigara kullanımına başlayanların yüzdesi 57,5'dir. Sigaraya ortalama başlama yaşı ise 17 olarak görülmektedir (WHO, 2017).

Ülkemizde yapılan çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda üniversite öğrencilerinde tütün kullanım oranı %23-48, lise öğrencilerinde %20, ortaokul öğrencilerinde ise %9 civarında bulunmuştur. Yıllar içinde sigara içme oranı azalmasına rağmen ciddi sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Çan, 2002).

Sigara tüketimi gelişmekte olan ülkelerde artmaya devam ederken gelişmiş ülkelerde azalmakta ya da yatay seyretmektedir (Şahin ve Aksoy, 2014).

2.2.2. Sigaranın İçeriği

Tütünün yanması sonucu sigara dumanı ortaya çıkmaktadır. Sigara dumanı, insan vücuduna ya doğrudan sigara içme yoluyla ya da dolaylı olarak bir sigara içicisi tarafından dışarı verilen dumana pasif olarak maruz kalma yoluyla geçmektedir (General, 2004).

Sigara dumanı içeriğinde 4800' den fazla tanımlanmış karsinojenik, toksik ve mutajenik olduğu bilinen kimyasal madde bulunmaktadır (Hoffmann ve ark., 2001). Sigarayla ilgili hastalıkların arkasındaki mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte sigaranın serbest oksijen radikallerinde artış meydana getirerek inflamatuvar olayları başlattığı ve bu yüzden birçok hastalığa neden olduğu tahmin edilmektedir (Einaga ve ark., 2009).

Sigara dumanı partiküler ve gaz faz olmak üzere iki kısımdır. Partiküler faz nikotin, nornikotin, ağır metaller gibi yaklaşık 3500 farklı kimyasal maddeden oluşur. Gaz şeklinde olan bölümü ise yaklaşık %95'ini oluşturur ve karbondioksit, karbonmonoksit, nitrojen, amonyak, benzen ve hidrojen siyanid olmak üzere yaklaşık 500 farklı gaz içerir. (Church ve Pryor, 1985; Pryor ve Stone, 1993).

2.2.2.1. Sigara Maruziyeti ve Paket/Yıl Kavramı

Sigara maruziyeti, genellikle bir günde içilen ortalama paket / sigara sayısı ve yıl olarak sigara içme süresinin bir sonucu olan paket yılı cinsinden ölçülür. Bu, KOAH, akciğer kanseri veya sigara kullanımıyla ilgili koroner kalp hastalığı gibi diğer hastalıklara yakalanma riskini değerlendirmek için kullanılır (Lubin ve Caporaso, 2006).

Paket yılı sayısı = (günde içilen paket sayısı) × (sigara içen yıl sayısı) veya
Paket-yıl sayısı = (sigara sayısı / gün, 20 içilen) x füme yıl sayısı. (Bazı ülkelerde 1 pakette 20 sigara bulunur) (Nance ve ark., 2017) .

$$\begin{aligned} 1 \text{ paket/yıl} &= 1 \text{ paket/gün} \times 1 \text{ yıl} \\ &= 1 \text{ paket/gün} \times 365.24 \text{ gün} \\ &= 365.24 \text{ paket} \\ &= 365.24 \text{ paket} \times 20 \text{ sigara / paket} \\ &= 7, 305 \text{ sigara (Nance ve ark., 2017)}. \end{aligned}$$

Örneğin: 40 yıldır günde 15 sigara içen bir kişinin $(15/20) \times 40 = 30$ paket yıllık sigara öyküsü vardır (Nance ve ark., 2017).

2.2.2.2. Sigaranın Hücresel Etkileri

Sigaranın vücuttaki etkilerini daha iyi anlamak için mikroskobik düzeyde neler olduğunu anlamak gerekmektedir. Sigara içmenin hücresel düzeyde doku oksijenlenmesini azalttığı gösterilmiştir (Jensen ve ark., 1991)

Karbonmonoksit, hemoglobine oksijenden 200 kat daha güçlü bağlanarak oksijenin taşınma kapasitesini azaltmaktadır. Bu durum oksijen moleküllerinin dokulara taşınmasını engeller ve doku hipoksisine neden olur. Sigara içmenin deri altı kan akışını yaklaşık %50 oranında azalttığı bildirilmektedir (Jensen ve ark., 1991; Sørensen ve ark., 2009).

Sigaranın bağımlılık yapan bileşeni olan nikotin, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen çeşitli fizyolojik etkilere sahiptir. Bu etkilere nikotinin periferik vazokonstriktif etkileri neden olmaktadır. Periferik bir vazokonstriktör olan sigara, içerdiği nikotininle birlikte trombosit adezyonunu ve mikrovasküler tıkanıklığı artırarak dokuda iskemiye neden olur. Sigara içilmesiyle salınan katekolamin damarlarda vazokonstriksiyona yol açar ve doku perfüzyonu azalır. Sigaranın, enfeksiyonlara karşı savunmada ilk önce görev alan nötrofil fonksiyonlarını bozarak, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini baskılayarak enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (Alyan ve ark., 2008). Sigara dumanında bulunan hidrojen siyanür, oksidatif metabolizmayı ve oksijen taşınmasını bozarak öncelikle yara iyileşmesini etkiler. Sigara içmenin ayrıca trombosit agregasyonunu indüklediği ve mikrovasküler tıkanmaya neden olup perfüzyon üzerindeki zararlı etkilerini daha da artırdığı bildirilmiştir (Whiteford, 2003).

Yara iyileşmesinin ilk adımı, granülasyon dokusunun oluşumudur. Bu aşama, fibroblastlar, büyüme faktörleri ve kılcal damarlar yoluyla uygun kan akışı olmak üzere birkaç önemli aracı gerektirmektedir. Fibroblastlar, fibronektin, kolajen ve elastin dahil olmak üzere granülasyon dokusunun önemli bileşenlerini üretmek ve yerleştirmek için makrofajlar tarafından salgılanan büyüme faktörleriyle etkileşime girer. Sigara dumanındaki nikotinin bu hücreli bileşenlerin çoğalmasını azaltıp, aynı zamanda göçünü bozduğu ve dolayısıyla yara iyileşme sürecindeki birkaç adımı engellediği gösterilmiştir (L. Whiteford, 2003; Wong ve Martins-Green, 2004).

Bağıışıklık ve inflamasyon, hastalık süreçlerinin engellenmesinin ve enfeksiyonlara karşı direnç gelişmesinin arkasındaki temel olaylardır. Sigara dumanının kan akışında azalmaya neden olması, lökositlerin enfekte bölgelere taşınmasını engeller ve lökositlere oksijen verilmesini azaltır; dolayısıyla bu etkiler, enfeksiyonlara karşı genel olarak azalan dirence neden olmaktadır. Sigara dumanının yara iyileşmesini bozduğu ve bağıışıklık sistemi üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle birçok hastalığın arkasındaki primer neden olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Holt, 1987a).

2.2.2.3. Sigaranın Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

Sigara kullanımının, insan vücut sistemleri üzerinde bilinen olumsuz sonuçları vardır ve neredeyse bütün organları etkilemektedir. Koroner kalp hastalığı, felç, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları ve çok sayıda kanser türüyle ilişkilidir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunda azalma, alveolar kemik kaybı ve eklem hastalıklarında artışa yol açmaktadır (Al-Bashaireh ve ark., 2018). Oral dokuları da etkileyerek ağız ve farinkste çeşitli prekanseröz ve kanseröz lezyonlara neden olmakla birlikte açık veya kapalı diş çekimi, implant, maksillofasiyal ve periodontal cerrahi işlemler sonrasında yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (Johnson ve Slach, 2001; Winn, 2001; Gandini ve ark., 2008).

Tütün dumanının solunması, çeşitli akciğer ve solunum yolu hastalıkları için bir risk faktörüdür. Bu hastalıklar KOAH, pulmoner amfizem ve akciğer kanserinin yanı sıra, sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığını içermektedir (Hagmeyer ve Randerath, 2015). Sigara, KOAH için en güçlü risk faktörüdür ve sigara içen bireylerde KOAH gelişim riskinin kesin bir eşik değeri bulunmayıp, sigara ile doz-etki ilişkisi vardır.

Sigara içmek dünya çapında her yıl 6 milyondan fazla ölüme neden olan, önlenemez ölümlerin önde gelen nedenidir. Sigara içenler, hiç sigara içmeyenlere kıyasla ömürlerinde ortalama 10 yıl kaybederler. Sigara kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli bir risk faktörü olup, sigaraya bağlı ölümler arasında, KVH dünya çapında vakaların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (Kondo ve ark., 2019). Günde sadece bir sigara içmek bile koroner arter hastalığı ve felç gelişme riskini arttırmaktadır. Günde sadece 1 sigara içen kişilerde KVH riski günde 20 sigara içenlerin KVH riskinin % 40-50'sine sahiptir, bu risk az kullananlarda tahmin edilenden çok daha fazladır (Hackshaw ve ark., 2018).

Sigara içiminin etkileri sadece ateroskleroz ile sınırlı değildir. Sigara dumanındaki reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stres ve sigara dumanının inflamatuvar sitokinlerde artış meydana getirmesi, endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnflamatuvar sitokinler, endotel disfonksiyonuna yol açan aterosklerotik değişim sürecini güçlendirir. Ayrıca, sigara dumanına maruz kalma, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma kademesinin uyarılması ve antikoagülatif fibrinolizin bozulması ile sonuçlanır. Bu etkiler damar hastalığının oluşmasına neden olur (Murohara ve ark., 1994; Yamaguchi ve ark., 2004).

Tütün dumanı birçok toksik bileşen içerir ve tütün dumanına aktif ve pasif olarak maruz kalmak da KVS için risk faktörüdür. Nikotin, tütün dumanındaki toksik bileşenlerden biridir ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla geçici olarak kan basıncını yükseltir. Nikotinin sigara içtikten sonraki yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Bu nedenle, sigara içmeye devam edildiğinde kan basıncı yüksek kalır. Bu durum sigaranın hipertansiyon hastalığı için de risk faktörü olduğunu göstermektedir (G. Scherer ve ark., 1988; Groppelli ve ark., 1992).

Tip 2 diyabet (T2D), diyabet vakalarının % 90-95'ini oluşturmakta olup insülin direnci ve beta hücresi fonksiyonunun ve kütesinin progresif kaybından kaynaklanmaktadır. T2D riski çevresel koşullar, beslenme ve yaşam tarzı belirleyicileriyle güçlü bir şekilde bağlantılı olduğundan, risk faktörlerini belirlemek, hastalık prevalansını ve mortalitesini azaltmak için en etkili yöntemdir. Sigara içmeyen bireylere kıyasla aktif sigara içenlerde T2D riski % 30-40 oranında artmaktadır (Maddatu ve ark., 2017).

Gebelikte ise sigara içmek, doğum öncesi ölümün önde gelen nedenidir. Dış gebelik, düşük yapma riski, doğum sırasında komplikasyonlar, erken doğum, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı ve bebeklik döneminde ani beklenmedik ölüm gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Sigara içen kadınların da emzirme olasılığı daha düşüktür, bebeklerini daha erken süttten kesme eğilimindedir ve sigara içmeyenlere göre süt üretimi daha düşüktür (Jakab, 2010).

2.2.2.4. Sigaranın Kemikler Üzerine Etkisi

Sigara dumanının yumuşak dokular üzerindeki zararlı hücrel etkileri, kemik metabolizması üzerinde de görülmektedir. Azalan vasküler akım sonucu görülebilecek trombozun osteonekroza neden olabileceği düşünülmektedir. Hirota ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada sigara ile femur başı nekrozu ilişkisini incelemiş ve sigara içen bireylerde osteonekroz gelişme riskinin içmeyen bireylere göre dört kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Hirota ve ark., 1993). İskeletsel gelişim süresince ve doku yaranması sonucu çok sayıda büyüme faktörü salgılanır (Bayliss ve ark., 2006). Bu moleküllerden bazıları anjiogenezden sorumludur. Vasküler büyüme faktörlerinin katılımı kemik oluşumu için gerekmektedir (Peng ve ark., 2002). Bu faktörler yalnızca kemiğin anjiogenezinde değil kondrosit diferansiyasyonu, osteoblast ve osteoklast oluşumu gibi kemik oluşumunun farklı aşamalarında da gereklidir (Dai ve Rabie, 2007).

Sigaranın yara iyileşmesini bozmada etkili olduğu mekanizmalar; cerrahi bölgesinde iskemiye neden olan vazokonstriksiyon ve hipoksi, inflamatuvar iyileşme mekanizmalarının hasar görmesi ve kollajen metabolizmasının bozulması olarak açıklanmaktadır (Özkayın ve Aktuğlu, 2003).

Yara iyileşmesindeki gecikmeden özellikle nikotin, karbonmonoksit ve hidrojen siyanid sorumlu tutulmaktadır. Özellikle nikotin ekstremitelerde vazokonstriksiyona ve kan akımında azalmaya yol açmada daha etkilidir. Bunun yanı sıra sigara içenlerde ekstrasellüler matriks içerisindeki hücre proliferasyonunda ve epitel rejenerasyonunda da azalmayla birlikte postoperatif dönemde yara enfeksiyonlarında artış gözlenmiştir (Özkayın ve Aktuğlu, 2003).

Sigara içiminden sonra artan kortizolün kemik yoğunluğunu azaltabileceği de belirtilmiştir (Law ve ark., 1997). Sigara içen bireylerde trabeküler kemik yoğunluğu içmeyenlere göre oldukça düşük bulunmuştur (Ward ve Klesges, 2001).

Sigara osteoporoz için de bir risk faktörü olup artmış kırık kemik insidansı ve yanlış kaynama gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Sigara başta nikotin olmak üzere 150'den fazla bilinen toksik bileşik içerir. Son araştırmalar, nikotinin insan osteoblast hücrelerinde hücresel düzeyde etkileri olduğunu göstermiştir. Osteojenik metabolizmada nikotinin neden olduğu değişiklikleri incelemek için çeşitli nikotin konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda nikotinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin doza bağlı olduğu bildirilmektedir. Sigara içen bireylerde düşük dozlardaki (0.01–10 μ M) nikotinin osteoblast hücreleri üzerinde stimule edici etkisi olmasına rağmen, daha yüksek konsantrasyonlarda nikotine (100–10,000 μ M) maruz kalmanın osteoblast proliferasyonu ve kemik metabolizması üzerinde inhibe edici etkiler gösterdiği izlenmiştir (Rothem ve ark., 2009).

Nikotinin etkisi ile osteoblast işlevleri bozulduğundan kemik rezorpsiyonu normal kalırken kemik yapımı azalır. Bu nedenle nikotin verilen tavşanlarda yapılan deneysel kemik greftlerinde yeterli iyileşme gözlenememiştir. Bu da yetersiz iyileşme yanıtını oluşturur (Özkayın ve Aktuğlu, 2003; Şahin ve Aksoy, 2014).

Sigara kemik iyileşmesini yavaşlatır, kemik mineral yoğunluğunu azaltır ve osteomyelit riskini artırır. Sigaranın etkileri; kullanım süresi, miktarı ve vücut ağırlığına göre değişmektedir. Sigaraya maruziyetin artması kemik yoğunluğunda daha fazla azalmaya neden olur. Sigara içen bireyler içmeyenlere oranla % 4-5 oranında daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptirler (Mazess ve Barden, 1991; Rothem ve ark., 2009).

Iqbal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sigara dumanı toksinlerinin osteoblastlar üzerinde inhibe edici etkilerinin olmasının yanı sıra, osteoklast aktivasyonunda rol oynadığını göstermişlerdir. Sigara dumanında bulunan benzopiren ve tetraklorodibenzodioksinin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu indüklemek için arilhidrokarbon reseptörü ile etkileşime girdiğini bulmuşlardır (Iqbal ve ark., 2013).

3.617 kalça kırığı vakasının incelenmesi sonucu, 467 sigara içen hasta arasında genç hasta sayısının daha fazla olması, sigaranın, içmeyenlere kıyasla genç yaşta daha fazla kalça kırığına sebep olduğunu düşündürmüştür (Johnston ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda kırıkların veya kemik greftlerinin daha geç iyileştiği ve iyileşen kemiklerde kemik gerilim direncinin önemli ölçüde azaldığı sigaranın kemikler üzerinde direkt toksik etkisinin de olabileceğini düşündürmektedir (Slemenda, 1994; Raikin ve ark., 1998; Hollinger ve ark., 1999).

Osteoblast ve osteoklastlar arasındaki dengenin bozulması; hormonal değişiklikler, inflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması, büyüme faktörlerindeki değişiklikler gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır ve kemik kütlelerinde azalma ya da artma ile sonuçlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kemik turn overinin Nükleer faktör-Kappa B Ligand reseptörünün aktivasyonu ve osteoprotegerin arasındaki ilişki ile kontrol edildiği bildirilmiştir (Leibbrandt ve Penninger, 2011). Nükleer faktör-Kappa B Ligand reseptör aktivatörü, Nükleer faktör-Kappa B reseptör aktivatörü ve osteoprotegerin, osteoklastogenezis koordinasyonunda ve dolayısıyla alveoler kemik rezorpsiyonunda önemlidirler. Benzer şekilde sigara, osteoklastoprotegerin seviyelerini baskılar ve kemik oluşumunun azalması ile ilişkili olabilir. Ancak sigaranın kemik iyileşmesi üzerindeki zararlı etkilerinden hangi mekanizmaların sorumlu olduğu kesin olarak açıklanamamıştır (Shibli ve ark., 2010).

Osteoporoz, kemik kütleindeki azalma ve kemik yapısında minimum travma ile kırılma eğilimine yol açan değişikliğe bağlı kemik kırılabilirliği ile karakterize, iskeletin kronik, ilerleyici bir hastalığıdır (Kelly, 1996). Osteoporoz her ne kadar kadınlarda daha sık rastlanan bir hastalık gibi görünse de 80 yaşın üzerindeki erkeklerde osteoporoz görülme oranı %1'dir. Menopoz sonrası sigara içimi ile osteoporoz gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Sigara içen postmenapozal dönemdeki kadınlarda kortikal kemik kaybının %1.02 iken, içmeyenlerde %0.69 olması sigaranın osteoporoz için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Sigara içen erkeklerde de bu oran kadınlardaki gibi artış göstermektedir (Özkayın ve Aktuğlu, 2003).

Sigaranın osteoporoz ile ilişkili mekanizması iki farklı durum ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan biri, nikotinin serbest oksijen radikallerini artırarak östrojen antagonisti olarak etkinlik göstermesidir. Sigara içen ve oral ya da paranteral hormon tedavisi alan postmenapozal kadınlarda tedavinin etkinliğinin içmeyenlere göre daha düşük olması bu durumu desteklemektedir. Diğer ise, nikotinin osteoblast fonksiyonlarını olumsuz etkilediği yönündedir. Tavuk embriyolarında yapılan çalışmalarda nikotinin kollajen sentezini %88 oranında azalttığı gösterilmesi de bu durumu desteklemektedir (Özkayın ve Aktuğlu, 2003).

Toplumda %60-80 oranında görülen yaygın bel ağrısı şikayetinin iş gücü kaybına neden olduğu kabul edilen bir gerçektir. Yapılan çalışmalar bel ağrısı şikayetinin şaşırtıcı bir biçimde sigara kullananlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Bel ağrısının nedeni olarak sigaraya bağlı kronik öksürük ve bu öksürüğün disk basıncını arttırması öne sürülmektedir. İntervertebral diskin uzun süre sigara içenlerde gelişen vasküler ve hematolojik değişiklikler nedeniyle kötü beslenmesinin yanı sıra diffüzyon kapasitesindeki değişiklikleri de bunda etken olabilir. On beş yıldan daha uzun süre sigara içme öyküsü olan hastalarda diskektomi sonrasında bel ağrılarının devam etme oranı içmeyenlere göre daha yüksektir. Sigara içenlerde manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan disk dejenerasyonunun daha fazla olması da bu varsayımı desteklemektedir (Özkayın ve Aktuğlu, 2003).

Sonuç olarak sigaranın kanserojen etkisinin yanı sıra kas-iskelet sistemi üzerindeki olumsuz etkileri de toplum için ciddi tıbbi ve sosyal sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Pek çok doktor bu etkiler dolayısıyla hastalarının perioperatif dönemlerde sigarayı bırakmalarını önermektedirler (Özkayın ve Aktuğlu, 2003).

2.2.3. Pasif Sigara İçiciliği

Aktif sigara içicisi olmadığı halde çevresel sigara dumanına maruz kalma, sigara dumanından pasif etkilenim durumu pasif içicilik ve ikinci el sigara dumanı maruziyeti olarak adlandırılmaktadır (Shafey, 2009).

Pasif sigara içiciliğinde, sigara içmeyen kişi sigara dumanını filtre edilmeden soluduğu için sigara içen kişiden daha fazla toksik ajana maruz kalmaktadır. Ayrıca sigara tam manasıyla yanmadığı için ortama yayılan dumandaki kimyasal madde daha fazla olduğu için çevreye daha fazla zararlı olmaktadır. Bu nedenle gebelikte kadınların çevresel sigara dumanına maruz bırakılmaları toksik sonuçlar doğurabilir (Kublay ve ark., 2008).

Anne adayı gebeliği sırasında sigara tüketsin veya tüketmesin başkasının içtiği sigara dumanından etkilenmektedir. Annenin soluduğu duman plasenta vasıtasıyla bebeğe geçmekte ve bebeğin gelişimini yavaşlatmaktadır (Kublay ve ark., 2008).

Sigara içmeyen kişilerdeki akciğer kanserinin önemli bir kısmı, başkalarının içtiği sigara dumanının solunmasından kaynaklanmaktadır. Pasif içicilerde akciğer kanseri gelişme riski % 20-30, koroner hastalık gelişme riski % 25 oranında artmaktadır (Shafey, 2009). Tüm dünyada akciğer kanseri olan kadınların % 53'ünün ve erkeklerin % 15'inin hiç sigara içmedikleri tahmin edilmektedir (Subramanian ve Govindan, 2007).

Pasif sigaranın maruziyetinin en yüksek oranda etkilediği gruplardan biri de anne ve babası sigara içen çocuklardır. Pasif sigara dumanına maruz kalan çocuklarda öksürük, balgam ve hırıltı daha sık görülür. Pasif sigara maruziyeti çocukların akciğer fonksiyonlarının gelişimini yavaşlatır. İçicilerin evlerinde yaşayan çocukların bronş duyarlılığı fazlalaşır (Keskinoglu ve Aksakoğlu, 2007).

2.2.4. Sigara Bağımlılığı

Bağımlılık, belirli bir maddeyi (sigara, alkol ya da bağımlılık yapan diğer herhangi bir madde) beden ve ruh sağlığı ile sosyal ilişkilerini bozacak şekilde fazla ve tekrarlayıcı biçimde kullanma, kullanma isteğini kontrol edememe veya durduramama şeklinde tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ise madde kullanma davranışının önceki dönemlere göre daha fazla önem verilen davranışların yerini aldığı fizyolojik, bilişsel, davranışsal olay veya durumlar grubudur (WHO, 1992).

Sigara bağımlılığından esas sorumlu tutulan madde sigara dumanı içinde bulunan nikotindir. Nikotin, tütün ürünlerinin güçlü bağımlılık yapıcı etkisini oluşturan en önemli kimyasal bileşendir. WHO, nikotin bağımlılığını kronik bir

hastalık olarak değerlendirmiş ve nikotini mental ile davranışsal bozukluklara neden olan psikoaktif bir madde olarak kabul etmiştir. Denemekten ağır bağımlılığa giden yolda psikolojik, biyolojik ve genetik belirleyicilerin rol oynadığı öne sürölmektedir (Üneri ve ark., 2006).

Nikotin alındıktan sonra hızla kan beyin bariyerini geçerek nikotinic asetilkolin reseptörlerine bağlanır ve dopamin salınımına neden olur. Dopamin salınımı kişide keyif verici ve rahatlatıcı etkilerinden dolayı bağımlılık döngüsünü başlatır. Sigara içiminden bir süre sonra azalan dopamin miktarı nedeniyle, kişi strese girer, dopamin yoksunluğu irritableteye neden olur ve kişi nikotin açlığı çekmeye başlar. Bu durum kişide bağımlılığı daha da artıran bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Kaleli, 2010).

Tütün bağımlılığının değerlendirilmesinde göğüs ve kalp damar sistemini, ayrıca psikolojik durumu değerlendirmek gerekir. Göğüs ve kalp damar sistemi değerlendirmesi; fizik muayene, EKG, akciğer grafisi, rutin ve hematolojik analizi içermelidir. Nikotin bağımlılığının klinik değerlendirilmesinde bağımlılığı, bağımlılığın nasıl geliştini açıklamayı sağlayan ve tedaviye yardım sağlayacak biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Kullanılan bazı biyokimyasal parametreler; kanda veya idrarda nikotin ve metaboliti kotinin seviyesi, plazma tiyosiyonat seviyesi, ekspiryum havasında ve kanda karbonmonoksit (CO) seviyesi ölçümüdür. Psikolojik değerlendirme için öncelikle bağımlılığın düzeyi ölçölmelidir. Psikometrik testlerden en sık kullanılan Fagerstrom nikotin bağımlılık testidir (Fagerström, 1978; Özlü ve ark., 2010).

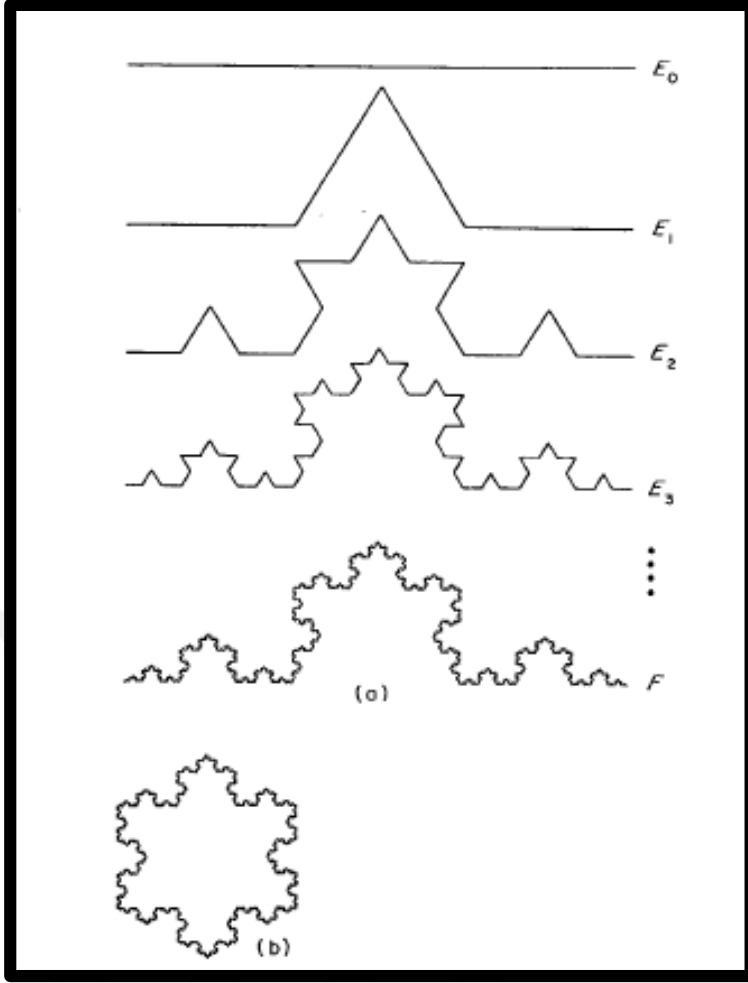
Sigaranın bırakılması üzerine etkili tedavi yaklaşımlarından biri farmakoterapi, diğeri ise bilişsel-davranışçı yaklaşımlarla motivasyondan oluşun destek tedavisidir. Her iki yöntem de tek başına etkili olup, iki yöntem birlikte uygulandığı zaman bırakma oranlarını artırmaktadır (Fiore, 2000).

2.3. Fraktal ve Fraktal Analiz'in Tanımlanması

İstatistiksel ölçekleme analizlerinden faydalanılarak doğal nesnelere tanımlanma çalışmaları giderek artmaktadır (Lopes ve Betrouni, 2009). Doğal yapılar çoğunlukla düzensiz yapıda olduklarından dolayı ideal geometrik çizimlerle tanımlanamazlar. Biyolojik yapılar genellikle tekrarlayan fonksiyonlar sonucu oluşmaktadır ve karakteristik, ölçek açısından değişmez özellik göstermektedir (Yu ve ark., 2003).

1960'larda matematikçi Benoit Mandelbrot, boyutu tam olarak belirlenemeyen karmaşık geometriye sahip objeleri tanımlamak için 'fraktal' terimini kullanmıştır (Geraets ve Van Der Stelt, 2000). Fraktal terimi, Latince parçalanmış veya kırılmış anlamına gelen "fractus" kelimesinden türemiştir ve eğriler, birbiri ile ilişkisi bulunmayan dağınık noktalar, yüzeyler ve standart geometride benzeri bulunmayan amorf yapıları tanımlamak için kullanılmaktadır (Geraets ve Van Der Stelt, 2000).

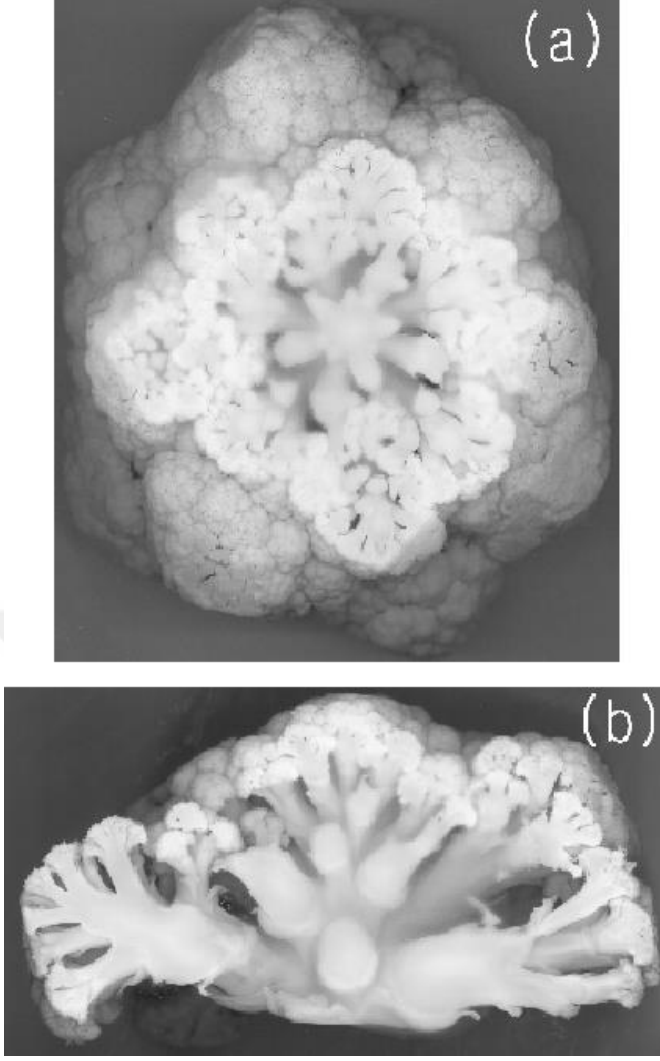
Fraktaller, geometrideki klasik üçgen, kare, daire gibi basit şekillerle tanımlanamayan, karmaşık ama kendine benzeme özelliği gösteren geometrik şekillerdir. Buna örnek Koch kar tanesi modeli gösterilebilir (Lopes ve Betrouni, 2009) (**Şekil 2.1.**).



Şekil 2.1. Koch kar tanesi modelinin oluşumu (Falconer, 2004).

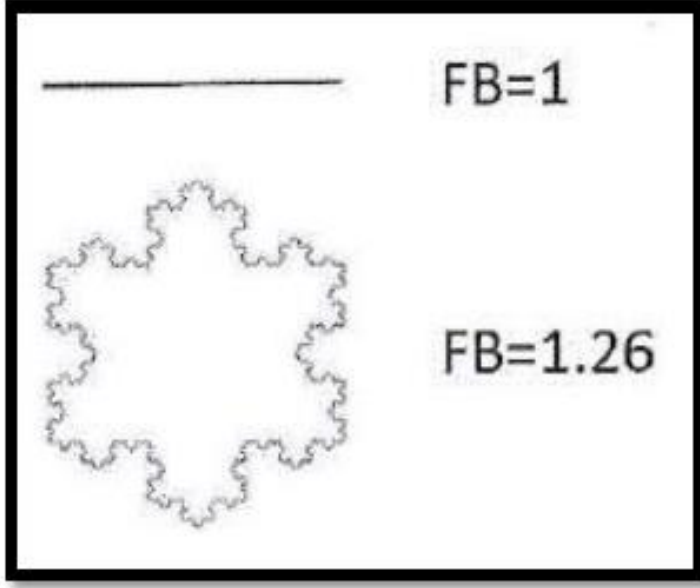
Kendine benzer bir cisimde, cismi oluşturan parçalar cismin bütününe benzemektedir. Cisimdeki şekiller ya da düzensiz ayrıntılar küçülen ölçeklerde tekrar tekrar ölçüldüğünde ve her bir parçanın her bir parçası büyütüldüğünde yine cismin bütününe benzeme özelliği göstermektedir (Yasar ve Akgunlu, 2005).

Fraktaller farklı ölçeklerde incelendiğinde kendine benzeme özelliği gösteren şekillerdir. Matematiksel fraktaller, farklı ölçeklerde kendine benzeme özelliği gösteren izotropik yapılardır. Trabeküler kemik ve akciğerler gibi pulmoner dallanma gösteren doğal ve biyolojik fraktaller ise farklı ölçeklerde farklı özelliğe sahip olan anizotropik yapılardır (Şekil 2.2.) (Lopes ve Betrouni, 2009; Sánchez ve Uzcátegui, 2011; Arsan ve ark., 2017).



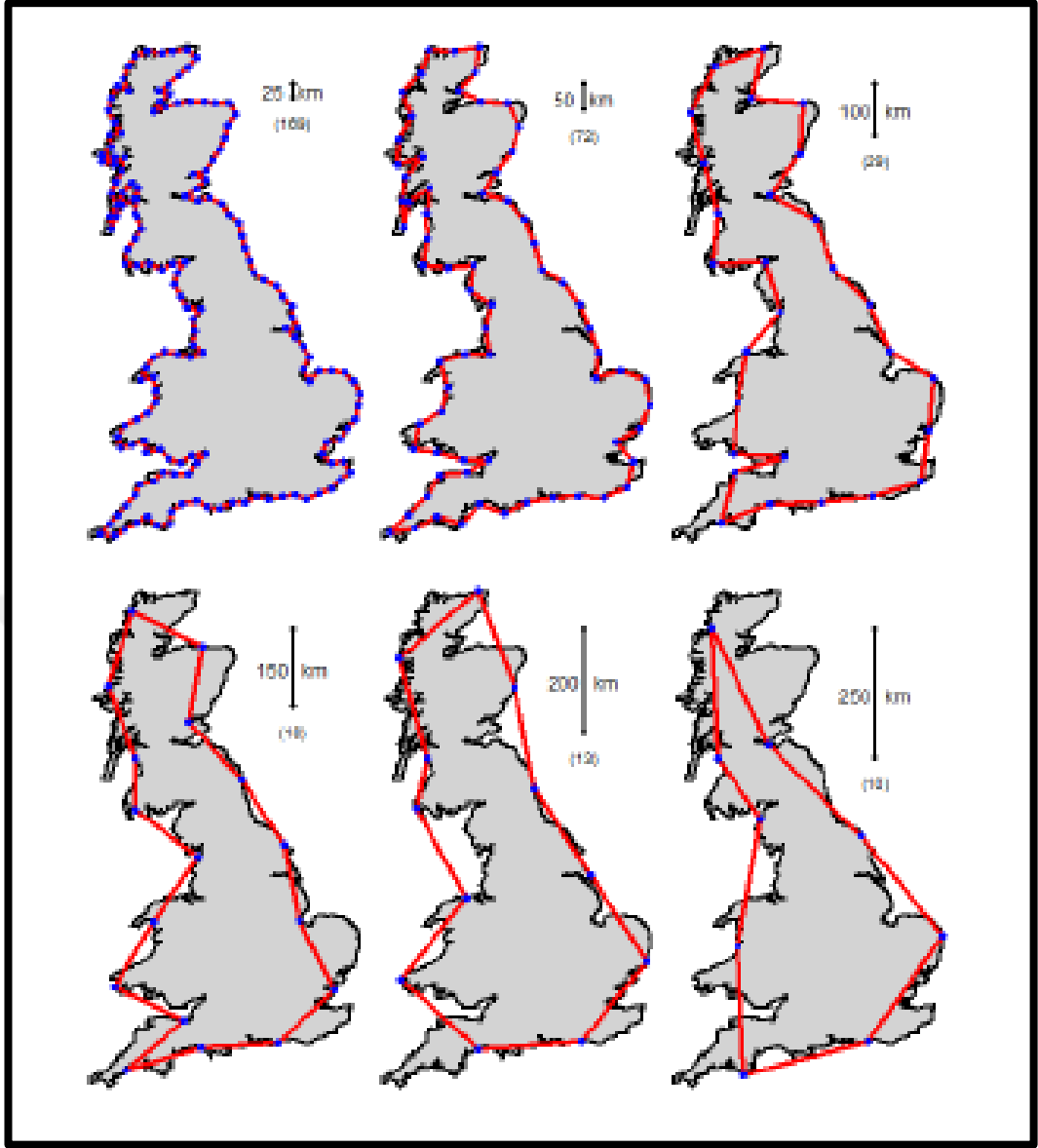
Şekil 2.2. Doğal bir anizotropik fraktal örneği olan karnabahar (Kim, 2004)

Fraktal Analiz (FA) düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının değerlendirilebildiği matematiksel bir yöntemdir (Peitgen ve ark., 2006). 1980'lerde FA birçok bilim branşı tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bu kavram basit, geometrik bir yorumlamayı mümkün kılar ve matematik, jeofizik, fizyoloji, biyoloji gibi çeşitli alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. FA, doğa dünyasının morfolojisini tanımlamak ve ölçmek için de kullanılmıştır. FA değeri, sayısal olarak fraktal boyut (FB) ile belirtilir. FB, yapının kendine benzerliğini ölçerek karmaşıklığını temsil etmektedir (Mandelbrot, 1982; Chen ve ark., 1994). (**Şekil 2.3.**)



Şekil 2.3. Düz bir çizgi ve Koch kar tanesinin FB değerleri (Arsan ve ark., 2017)

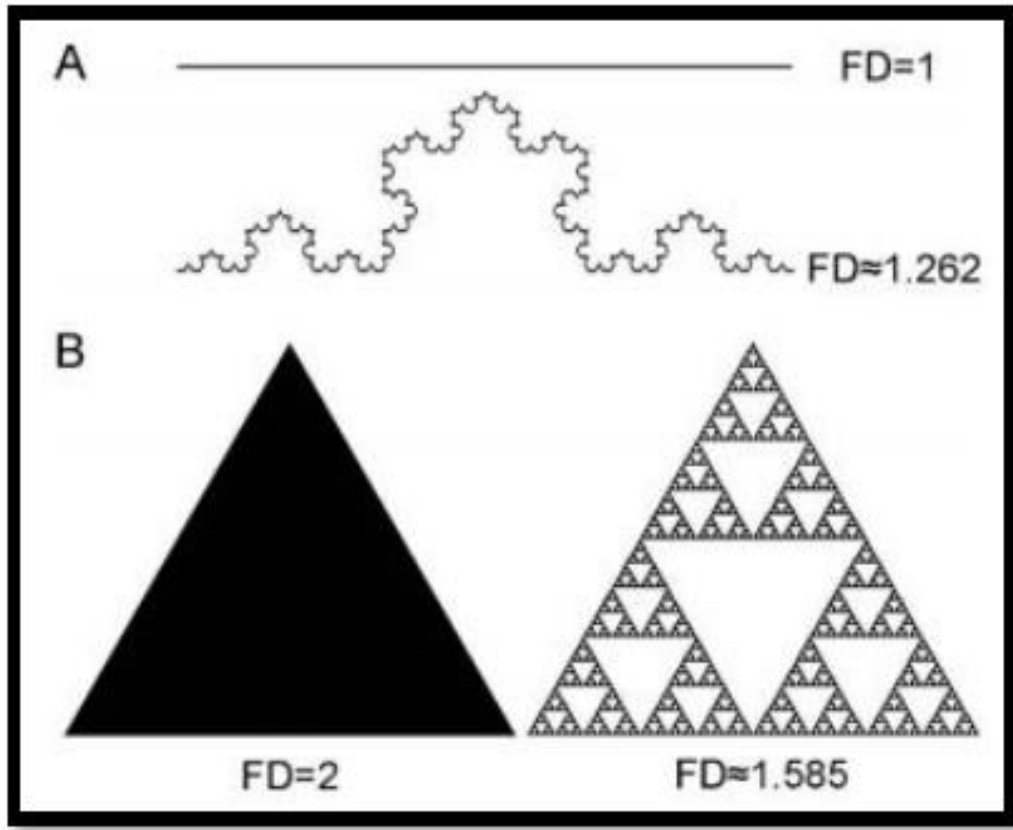
Fraktaller kendilerini sonsuza kadar tekrar ettikleri için çevrelerinin tam manasıyla ölçülmesi mümkün olmayıp farklı ölçeklerden görüntülendiğinde incelenen yapıların alan ve uzunlukları değişmektedir. Ölçek büyüdükçe, fraktallerin yapısal detayları daha belirgin hale gelip, ölçümlerin FB değerleri artmaktadır. Mandelbrot (1982), İngiltere'nin kıyı uzunluğunu incelediği bir çalışmada fraktallerin bu özelliğini göstermiştir. Büyük ölçekli bir haritada küçük ölçekli bir haritada fark edilmeyen kıyı girinti ve çıkıntılarının olduğunu tespit etmiştir. Haritanın ölçeği arttıkça kıyı girinti-çıkıntıları sayısının ve uzunluklarının daha detaylı görüntülenebilir hale geldiği ve toplam kıyı uzunluğunun da artmakta olduğu ifade etmiştir. Yaptığı FA sonucunda kıyı uzunluğunun FB'unu 1.25'e yakın bir değer olarak hesaplamıştır (Şekil 2.4.) (Sánchez ve Uzcátegui, 2011).



Resim.2.4. İngiltere kıyı şeridinin farklı uzunluktaki çubuklarla ölçümü (Pinkau ve Gurung, 2017).

FB, yapının kendine benzerliğini ölçerek karmaşıklığını temsil etmektedir. İncelenen yapılarda bilgisayar analizi yapının karmaşıklığını ifade eden bir sayı oluşturur. Çalışmalar bu sayı değerinin artışının yapının daha karmaşık olduğunu belirttiğini ve yapının karmaşıklığı arttıkça, elde edilen değer de artmakta olduğunu göstermektedir (Chen ve ark., 1994; Demirbaş ve ark., 2008; Lopes ve Betrouni, 2009).

Fraktallerin alan ve uzunluk ölçümleri, klasik geometrik şekillerin ölçümlerinden farklıdır (Şekil 2.5). Bir noktanın 0 (sıfır), düz bir çizginin boyutunun 1 (bir), bir karenin boyutunun 2 (iki), bir kübün ise 3 (üç) boyutlu olması geometrik şekillerin boyutlarına örnek olarak gösterilebilir. Ancak FB değerleri tam sayı değeri alamaz. İngiltere'nin sahil kenarının FB'ü düşünülecek olursa değerin 1.25 olması yapının düz bir çizgiden daha fazla alan kapladığını ve daha karmaşık olduğunu ancak bir düzlem boyutu kadar da yer kaplamadığını göstermektedir (Sánchez ve Uzcátegui, 2011).



Şekil 2.5. Klasik geometrik şekillerin ve fraktal yapıların FB değerleri. A, Düz bir çizgi ve Koch eğrisi. B, Üçgen ve Sierpinski üçgeni (Sánchez ve Uzcátegui, 2011).

FA, düzensiz formda kendine benzeme özelliğine sahip yapıları tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, trabeküller ve medüller boşluktan oluşan karmaşık bir mimari ile karakterize edilen trabeküler kemik gibi, düzenli formatlar sunmayan yapıları analiz etmek için kullanımı giderek artan bir yöntemdir. Daha

yüksek FB değerleri, daha yüksek yapısal karmaşıklık, daha fazla düzensizlik ve trabekül sayısının hem daha fazla hem de aralarında daha küçük boşluklar olduğu anlamına gelir (Croucher ve ark., 1996; Geraets ve Van Der Stelt, 2000).

FA, kemik yapısının değerlendirilmesinde kullanımı giderek yaygınlaşan bir uygulama haline gelmektedir. Klinik incelemelerdeki önemi ve tanıya yardımcı olma özelliği, osteoporoz, temporomandibular eklem bozuklukları, diyabet ve talasemi ile ilgili çalışmalarda gösterilmiştir (Sindeaux ve ark., 2014; Arsan ve ark., 2017; Kurşun-Çakmak ve Bayrak, 2018; Bayrak ve ark., 2020).

Radyograflar üzerinden tespit edilen FB'un trabeküler kemik yoğunluğundaki değişimleri ve kemikteki mineral kaybını yansıttığı belirtilmektedir. FA yönteminin projeksiyon açısı ve alveolar kemikte incelenecek bölgenin seçiminden etkilenmemesi, tekniğin klinik koşullarında uygulanabilirliğini arttırarak, klinisyen için radyografları değerlendirmede kolaylık sağlamaktadır (White ve ark., 1999; Bollen ve ark., 2001; Demirbaş ve ark., 2008; Ergün ve ark., 2009; Alonso ve ark., 2012).

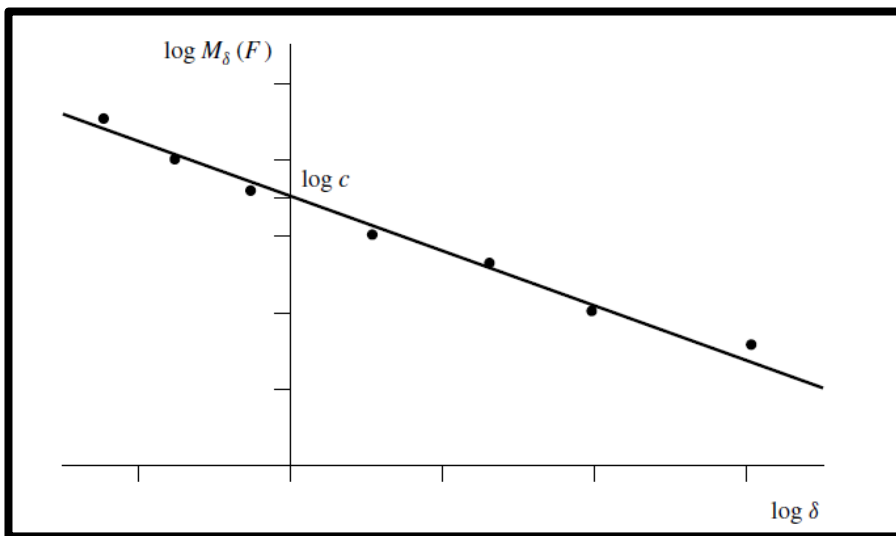
Trabeküler kemiğin metabolik aktivitesi kortikal kemikten daha yüksek olduğu için kemik yapısında meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesinde daha belirleyici olmaktadır (Jolley ve ark., 2006). FA, kemik morfolojisi ve trabeküllerin karmaşıklık derecesini objektif bir şekilde belirlemeye olanak sağlayabildiğinden, FB, geleneksel iki boyutlu dental görüntüleme yöntemleri aracılığıyla hesaplanabilmektedir. Bu görüntüleme yöntemlerindeki anatomik yapıların süperpozisyonları analiz sonuçlarını etkileyebilmektedir (Suttapreyasri ve ark., 2018).

Fraktal boyutun radyasyon dozundan etkilenmediği bildirilmiş olsa da, intraoral radyograflardaki kVp değeri, ekspozür süresi ve projeksiyon açısındaki minimal değişikliklerin, FB değerlerini etkileyebileceği belirtilmiştir (Kraus ve ark., 2009).

FB'nin, ilgi alanının (ROI, Region of Interest) seçimine ait parametrelerden, boyut, şekil ve yerleştirildiği bölgeden etkilendiği bildirilmiştir (Baksi ve Fidler, 2011). Çizgisel ROI kullanımının trabeküler yapıyı değerlendirmede yetersiz kaldığı, bu sebeple düzlemsel ROI seçimi yapılması gerektiği belirtilmiştir (Lee ve ark., 1999). Ayrıca yapılan bir çalışmada aynı hastaya ait periapikal ve panoramik radyograflardan elde edilen FB'ler karşılaştırıldığında, panoramik radyograflardan elde edilen FB değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Panoramik radyograflarda periapikal radyograflara göre çözünürlük daha düşük olduğu için sadece kalın trabeküller görüntülenebilmektedir. Ancak panoramik radyograflardan elde edilen FB'nin kemikteki osteoporotik değişiklikleri yansıtmada yeterli olduğu bildirilmiştir (Bollen ve ark., 2001).

2.3.1. Fraktal Analiz Yöntemleri

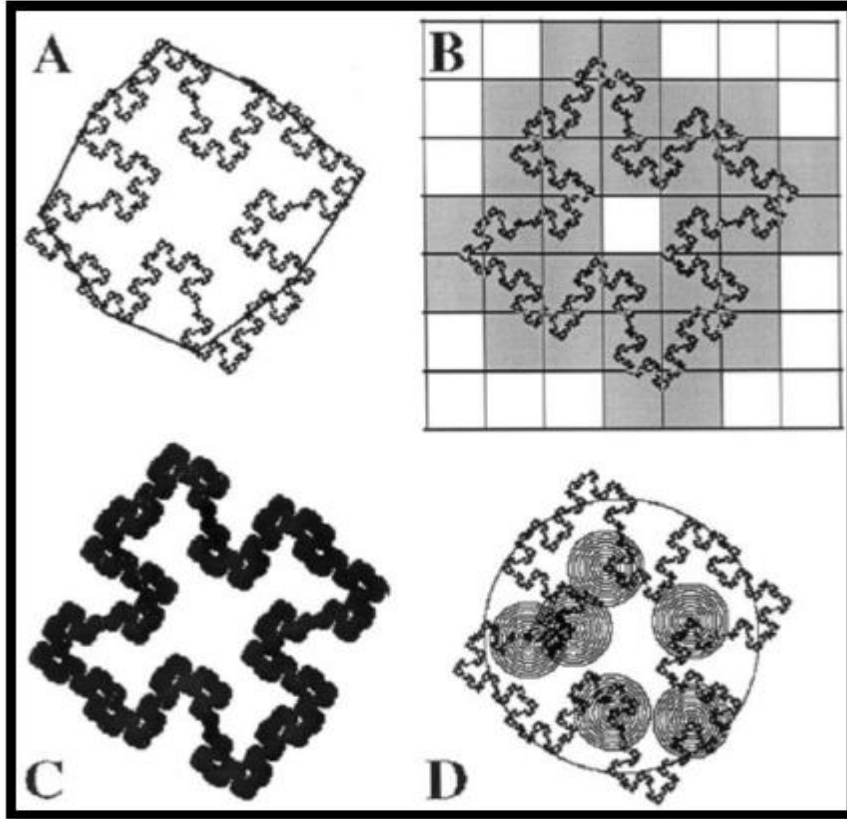
FB'yi hesaplamak için birçok yöntem vardır ve bu yöntemlerin her biri kendine özgü teorik temellere dayanmaktadır. Bu nedenle aynı şekil için farklı metotlar kullanılarak farklı boyutlar elde edilebilir. Kullanılan yöntemlerde genel olarak uygulanan basamakların logaritmik ölçekte grafiği çizilir ve elde edilen değerlere uygun olarak bir doğru çizilir (Şekil.2.6). Çizilen doğrunun eğimi yapının FB'sini verir.



Şekil.2.6. Uygulanan işlem basamakları sonrasında çizilen doğrunun eğimi FB'ü vermektedir (Falconer, 2004).

FB hesaplanmasında kullanılan yöntemler genel olarak iki temel gruba ayrılmakta olup bunlardan birincisi iki nokta arasında mesafe ölçümüne göre ikincisi ise hacim ölçümüne bağlı olarak kullanılan yöntemlerdir. Mesafe ölçümüne göre yapılan yöntemde FB hesaplaması, görüntü sınırına ait noktalar arasındaki mesafenin ölçümüne bağlı olarak yapılır ve piksellerin bir kenarı uzunluk birimi olarak kullanılmaktadır. İkinci yöntemde ise merkezi görüntü sınırında olacak şekilde rastgele dizilen çeşitli çaplardaki dairelerin içerisindeki görüntü sınırına ait pikseller sayılmaktadır ve pikselin çevresi hacim birimi olmaktadır. (Şekil 2.7.) (Smith Jr ve ark., 1996)

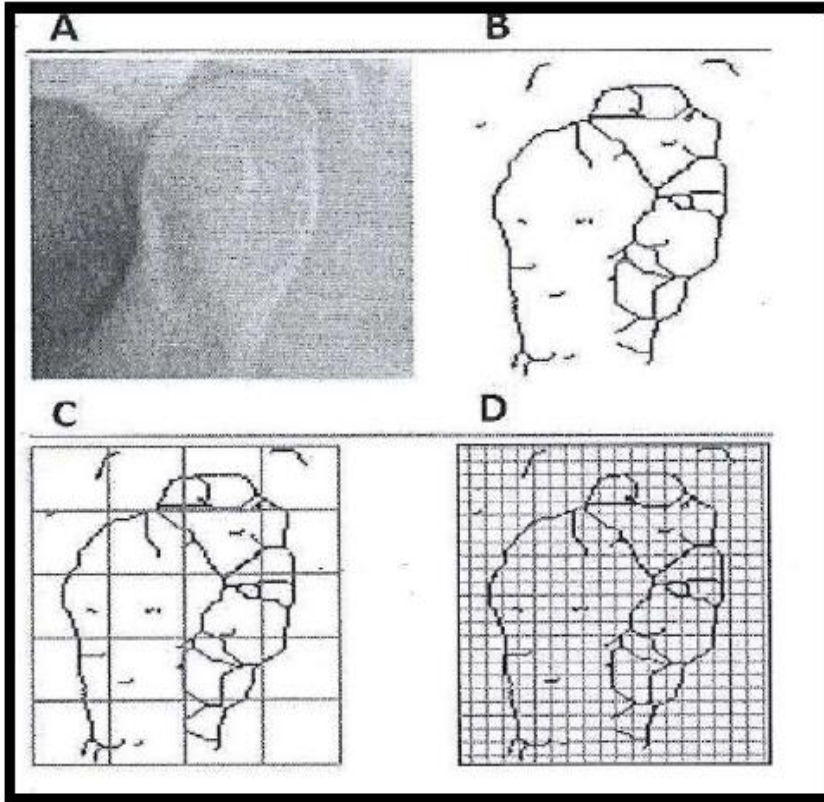
Mesafe ölçümüne bağlı FB hesabı yapılan yöntemler arasında; Richardson metodu, kutu sayma (box-counting) metodu ve Flook (1978) tarafından geliştirilmiş olan dilatasyon metodu (piksel genişletme metodu) yer almaktadır (Smith Jr ve ark., 1996).



Şekil 2.7. FB hesabında kullanılan yöntemler. A, Richardson metodu, B, Kutu sayma metodu, C, Piksel genişletme metodu, D, FB hesabını hacim ölçümüne göre yapan yöntem (Smith Jr ve ark., 1996).

Richardson metodu, FB'nin mesafe ölçümüne bağlı olarak hesaplandığı yöntemlerden biridir. Bu metotta incelenecek olan fraktal yapının çevresi farklı uzunluklardaki cetveller kullanılarak ölçülür. Ölçülen çevre ile ölçüm yapılan her bir cetvelin logaritmik ölçekte grafiği çizilir ve grafikteki noktalar birleştirildiğinde elde edilen doğrunun eğimi FB değerini verir (Smith Jr ve ark., 1996).

FA yöntemleri içerisinde en fazla kullanılan ve en uygun olan yöntem kutu sayma yöntemidir (**Şekil 2.8.**). Kutu sayma yöntemi, trabeküler kemik ve kemik iliği alanları incelenerek trabeküler yapının morfolojisinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kutu sayma metodunda kutular içeren bir ölçek, ölçümü yapılacak olan trabeküler yapının üzerine yerleştirilir. Boyutları 2-64 piksel arasında değişen kutulardan oluşturulan kılavuzlarda trabeküler kemiğin bulunduğu kutular sayılır. Trabeküler kemik içeren kutu sayısı ile kılavuzdaki toplam kutu boyutunun logaritmik ölçekte grafiği çizilir ve elde edilen doğrunun eğimi ile FB hesaplanır (Demirbaş ve ark., 2008).



Şekil 2.8. Kondilin trabeküler yapısının kutu sayma metodu ile incelenmesi. **A**, Panoramik radyograf; **B**, Görüntünün işlenmesiyle kondilin tek pikseli ana hattının belirlenmesi. **C ve D**, Farklı boyutlardaki kutuların görüntü sınırına uygulanması (Arşan ve ark., 2017).

Kutu sayma yöntemi ile trabeküler kemik ve kemik iliğinin sınırları değerlendirilir ve daha yüksek değerler, daha karmaşık yapıları ifade eder. FB değerinin, kemik yoğunluğundaki değişimlerle ilişkilendirildiği ve kemikte mineral kaybını yansıttığı belirtilmiştir. Düşük değerdeki FB, kemik içerisinde boşlukların daha yüksek oranda olduğunu ve kemik dokusunun daha poröz bir yapıya sahip olduğunu belirtir. Yüksek değerdeki FB; kemik yapısının daha karmaşık, daha yoğun ve kemik içerisindeki boşlukların daha az olduğunu göstermektedir (Smith Jr ve ark., 1996; Southard ve ark., 1996; Bollen ve ark., 2001; Demirbaş ve ark., 2008; Sanchez-Molina ve ark., 2013; Zeytinoğlu ve ark., 2015).

Piksel genişletme metodunda, ilk olarak incelenecek görüntünün 1 piksel genişliğinde olan ana hattı oluşturulur. Daha sonra görüntü sınırlarına rastgele olarak dizilen çeşitli çaplardaki daireler kullanılarak, görüntü sınırları genişletilir. Görüntü sınırındaki genişleme miktarı ile dairelerin çaplarının logaritmik ölçekte grafiği çizilir, elde edilen noktalara uyan doğrunun eğimi FB'yi verir (Smith Jr ve ark., 1996; Geraets ve Van Der Stelt, 2000).

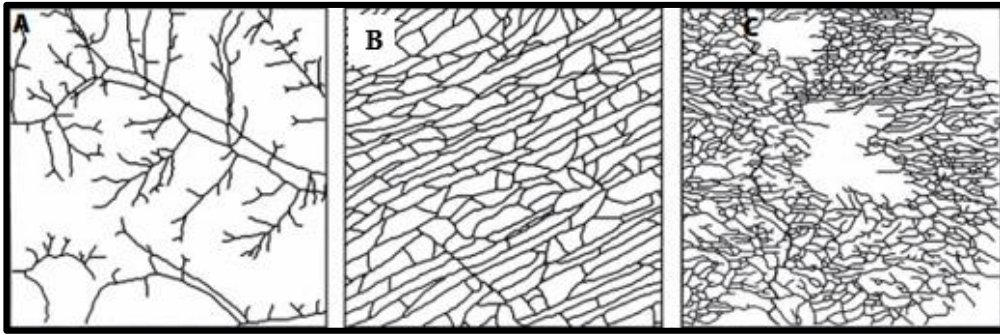
FB'nin hacim ölçümüne bağlı olarak hesaplandığı yöntemde, görüntü üzerine merkezi görüntü sınırlarında olacak şekilde farklı boyutlardaki daireler yerleştirilir. Daha sonra dairelerin içerdiği görüntü sınırına ait piksellerin sayısı hesaplanır ve dairenin çapı ve o çaptaki dairenin içerisindeki görüntü piksel sayısının logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Böylece elde edilen noktalara uyan doğrunun eğimi ile FB hesaplanmış olur (Smith Jr ve ark., 1996).

2.3.2. Fraktal Analizin Tıp ve Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Tıpta Fraktal Analiz

FA özellikle tıp alanında mevcut hastalığın şiddeti ve ilerleyişi hakkında bilgi edinmede veya potansiyel bir hastalığın teşhisinde kullanılmaktadır. Dokudaki hücre

yoğunluğu, yani hücrelerin büyüme hızı ve tümöral kitlenin boyutu ile fraktal boyut doğru orantılıdır. Düzensiz, kompleks şekilleri tanımlamaya yarayan FA yöntemi sadece biyolojik yapıları değil (retinal damar yapısı gibi) özellikle kanserde tümörün düzensiz sınırlarının, çekirdeğinin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. Tümör damarlanması normal damarlanmaya göre daha karmaşık olup tümördeki anormal vasküler yapının dağılımı fraktaller ile değerlendirilebilmektedir (**Şekil 2.9.**). Aynı zamanda fraktal boyuttaki artış ve düzensizlik tümör büyümesinde yaygın olarak izlenmektedir (Narter ve Köse, 2013).



Şekil 2.9. A) Normal damarlanma B) İleri derecede damarlanma C) Tümör damarlanması (Gazit ve ark., 1995)

Tümör sınırının doğası (infiltratif ve invaziv) sadece prognoz açısından değil, tanı (benign/malign) açısından da bilgi sağlamaktadır. Landini ve Rippin, epitelyal konnektif doku etkileşimini oral mukozada fraktal analizler ile incelenmiş ve patolojik olarak durumu analiz etmişlerdir (Landini ve Rippin, 1993). Lefebvre ve Pohlman yanlış pozitif mamogramları azaltmak ümidiyle dijital mamogramları analize eden fraktal metotlar kullanılmışlardır (Lefebvre ve ark., 1995; Pohlman ve ark., 1996).

FA kardiyoloji alanında genellikle kalp seslerinin dinlenmesi ve kalp krizi geçiren hastaların kalp atışı değişkenliğinin mortalite oranı bakımından değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Mäkikallio ve ark., 2001).

Yapılan bir çalışmada, retinal vasküler dallanma paterninin artmış geometrik karmaşıklığını yansıtan retina damar sisteminin artmış fraktal boyutunun, tip 1 diyabetli genç bireylerde erken retinopati bulguları ile ilişkili olduğunu bulunmuş olup, erken diyabetik mikroanjiyopatiyi nicel olarak değerlendirmek için retina fraktal analizinin klinik kullanımının mümkün olabileceği yorumlanmıştır (Cheung ve ark., 2009).

FA yöntemi, Tip 1 ve Tip 2 diyabet, kronik böbrek yetmezliği, primer hiperparatiroidizm, ve orak hücreli anemi gibi mandibular kemiğin trabeküler kemik yapısında değişikliklere neden olan sistemik hastalıklar ile bisfosfonatla ilişkili osteonekrozun mandibular kemik değişikliklerinin incelenmesi amacıyla da kullanılabilir (Güleç ve ark., 2019b).

Dış Hekimliğinde Fraktal Analiz

Periodontitis hastalarında periodontal tutulum nedeniyle periodonsiyum daha az sağlıklı hale geldiğinden, alveolar kemik kaybı meydana gelir ve bu trabeküler kemik yapısını etkiler. Trabeküler kemik daha az karmaşık hale gelir ve kemik seviyesi azalır bu nedenle fraktal boyut, periodontal sağlığın azalmasıyla azalır. Kemik miktarında azalma ve trabeküler bütünlükte bozulma meydana geldiğinden, FA'nın gingivitisli ve periodontitisli bireylerin ayırımında ve kemik kaybı ilerlemeden küçük trabeküler değişikliklerin tespit edilmesinde, mevcut hastalığın ilerleyişinin durdurulmasında faydalı olabileceğini belirtilmiştir (Updike ve Nowzari, 2008).

Kök kanal tedavisinin sonuç değerlendirmesi, zaman içinde alınan periapikal radyograflar arasında periapikal dokudaki değişikliklere dayanmaktadır. Kanal tedavisi sonrası periradiküler dokuların onarımı, kemik, periodontal ligament ve sementi içeren karmaşık bir süreçtir. FA, endodonti alanında kök kanal tedavisi sonrasında periapikal lezyonların değerlendirilmesini takip etmek ve kemik iyileşme durumunu nicel olarak belirtmek için kullanılmıştır (Chen ve ark., 2005).

İmplant cerrahisi öncesi ve sonrasında alınan panoramik radyograflar fraktal analiz ile incelendiğinde, implant çevresindeki kemiğin fraktal boyutundaki artışın osteoentegrasyonun başarılı olduğu ve trabeküler kemiğin iyileştiği yönünde olan araştırmalar mevcuttur (Wilding ve ark., 1995).

Ortognatik cerrahi sonrası kemik iyileşmesini değerlendirmek amacıyla FA uygulanan çeşitli çalışmalar mevcuttur (R. Wilding ve ark., 1995; Park ve ark., 2006).

FA, diş hareketi ile birlikte meydana gelen kök rezorpsiyonu ile alveoler kemik yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla da kullanılmıştır (Otis ve ark., 2004).

TME bölgesinde yapılan araştırmalar incelendiğinde, fraktal analizin bu bölgede meydana gelen değişimlerin erken tespit edilmesine yardımcı olduğu görülmektedir. Dejeneratif osteoartriti bulunan hastaların konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde yapılan bir çalışmada, temporomandibular osteoartriti bulunan hastaların ortalama FB değerleri, subkondral kemik altındaki trabeküler yapıda meydana gelen osteoporötik değişiklikler sebebiyle, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur (Kayıpmaz ve ark., 2019). FA yöntemi bruksizm hastalarının radyografileri üzerinde meydana gelen minimal değişikliklerin teşhisi ve hastalığın prognozunu değerlendirmeyi kolaylaştıran bir teknik olup bruksizmi olan hastalarda mandibular kondilin trabeküler yapısında meydana gelen değişiklikler FA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Sonuçta bruksizmi olan hastalarda mandibular kondilin trabeküler yapısı sağlıklı kondillere oranla daha boşluklu ve düz bir kemiksel yapıya sahip olduğu görülmüştür (Arşan ve ark., 2017).

Çürük tespiti için dişlerin okluzal yüzeylerindeki pit ve fissürlerde meydana gelen renk değişimlerinin incelendiği bir çalışmada dijital görüntüler üzerinde yapılan

FB analizinden sonra, pit ve fissürlerin FB'nin çürük derinliğiyle birlikte arttığı tespit edilmiştir (Umemori ve ark., 2010).

Fraktal analiz kolay ulaşılabilir ve ekonomik olması yönüyle kullanımı gün geçtikçe artan bir yöntemdir. Belirli limitasyonları olmasına rağmen projeksiyon geometrisi ve radyodensite gibi değişkenlerden etkilenmemesi, non-invaziv bir yöntem oluşu da tıpta ve diş hekimliğinde kullanımını artıran sebeplerdendir (Güleç ve ark., 2019b).

2.4. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı sigara kullanımının mandibular trabeküler kemik yapısı üzerindeki etkilerini dijital panoramik radyograflar üzerinde fraktal analiz yöntemiyle incelemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

3.1.1. Hasta Seçimi

Araştırmamız; Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine rutin muayene olmak amacıyla başvuru yapan ve araştırmaya dahil olmaya gönüllü bireylerin katılımıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ndeki tüm düzenleme ve revizyonları içerecek şekilde tanımlanan prensiplere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan dataya erişim sadece sorumlu araştırmacılar ile sınırlandırılmıştır. Araştırmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik ilkelere uygunluğu onaylanmıştır. (Karar No: 2020/02-06) (Bkz. EK-A).

Bireylerin çalışmaya dahil edilme (inklüzyon) kriterleri;

- Sistemik olarak sağlıklı olmak (özellikle kemik metabolizmasını etkileyen Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, renal osteodistrofi, osteogenezis imperfekta gibi hastalıkların bulunmaması),
- 21-40 yaş aralığında bulunmak,
- Bruksizm alışkanlığının olmaması,
- Temporomandibular hastalığının olmaması,
- Üst veya alt çenede diş eksikliğinin olmaması (3. molar dişler hariç tutulmuştur),

- Angle sınıf 1 okluzyona sahip olmak dahil edilme kriterlerini oluşturmuştur.

Bireylerin çalışma dışında tutulma (eksklüzyon) kriterleri;

- Maksillofasial bölgede patoloji varlığı,
- Şiddetli periodontal hastalık olmaması
- Geçirilmiş veya geçirilmekte olan ortodontik tedavi hikayesi,
- Herhangi bir dişinde protetik restorasyon ve okluzyonda prematür kontak oluşturan restorasyonu bulunan bireyler
- Hasta konumlandırma ya da ışınlama hataları nedeni ile tanısal yeterliliği bulunmayan radyograflar araştırma dışında tutulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen bireyler muayene öncesinde çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmiş ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan tüm bireylere 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' imzalatılmıştır (Bkz. EK-B).

3.1.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Anamnez bulgularında:

- Bireyin sigara kullanıp kullanmadığı,
- Sigara kullanan bireyin ne kadar zamandır sigara kullandığı,
- Sigara kullanan bireyin günde kaç adet sigara kullandığı dikkate alınmıştır.

3.1.2.1. Paket/Yıl Hesaplanması

Araştırmaya dahil edilen vaka grubundaki bireylerin günde kaç adet ve kaç yıldır sigara içtiği alınan anamnezler sonucunda öğrenilip, hastaların paket/yıl hesaplaması aşağıdaki formülde yerlerine konulup yapılmıştır.

Paket yılı sayısı = (günde içilen paket sayısı) × (sigara içen yıl sayısı) veya
Paket-yıl sayısı = (sigara sayısı / gün, 20 içilen) x fume yıl sayısı. (Bazı ülkelerde 1
pakette 20 sigara bulunur) (Nance ve ark., 2017) .

$$\begin{aligned} 1 \text{ paket/yıl} &= 1 \text{ paket/gün} \times 1 \text{ yıl} \\ &= 1 \text{ paket/gün} \times 365.24 \text{ gün} \\ &= 365.24 \text{ paket} \\ &= 365.24 \text{ paket} \times 20 \text{ sigara / paket} \\ &= 7, 305 \text{ sigara (Nance ve ark., 2017)}. \end{aligned}$$

Örneğin: 40 yıldır günde 15 sigara içen bir kişinin $(15/20) \times 40 = 30$ paket yıllık sigara öyküsü vardır (Nance ve ark., 2017).

Belirtilen koşulları sağlayan 55 birey çalışma grubunu oluştururken, sigara içmeyen 55 birey de kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir. Örneklem hacminin yeterliliğini saptamak için yapılan güç analizinde 0.05 anlamlılık düzeyinde %95 güven aralığında çalışmanın gücü %90.4 olarak tespit edilmiştir.

3.2.Yöntem

3.2.1. Radyografik Muayene

Araştırma kapsamındaki tüm panoramik radyograflar 70 kVp, 5 mA ve 15 sn ışınlama parametrelerine göre 2D Veraviewpocs (J MORITA MFG corp, Kyoto, Japan) dijital panoramik röntgen cihazı aracılığı ile elde edilmiştir.

Ekran özellikleri

Radyografların incelenmesi için 3.25 Gb RAM, Windows XPTM Professional işletim sistemi ve 2.560×1.600 piksel çözünürlüğe sahip 27 inç'lik flat panel renkli ekranı (Dell U2711HTM) olan 2.66 GHz Intel Xeon PC kullanılmıştır.

3.2.1.1. Radyografların İşlenmesi (Fraktal Analiz)

Araştırmaya dahil edilen bireylerin panoramik röntgenleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nın 2018-2021 tarihleri arasındaki veri tabanından yüksek çözünürlüklü 'TIF' (Tagged Image File) formatında kaydedilmiştir. Radyografların standardizasyonu için tüm görüntülerin boyutları Adobe Photoshop CS5 (Adobe Systems Inc., San Jose, CA) programıyla 2800×1500 piksel olarak ayarlanmıştır.

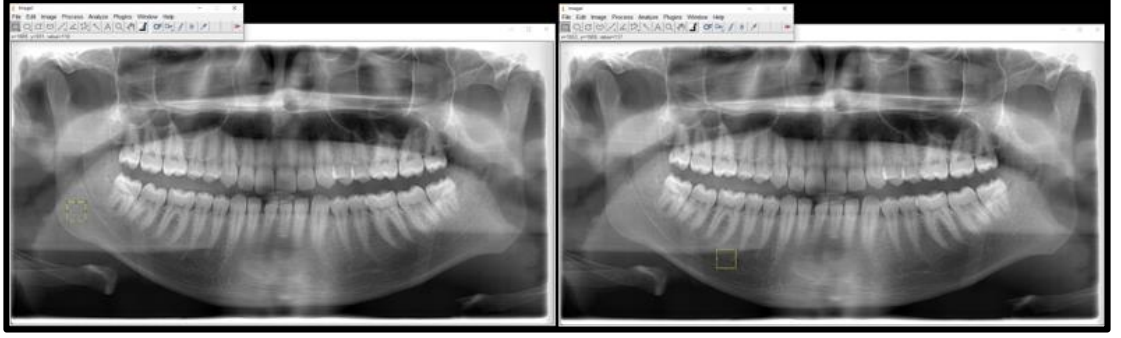
FA için National Institutes of Health Image yazılımının bir sürümü olan Windows için 64 Bit java içerikli ImageJ v1.52 programı kullanılmıştır. Program internet üzerinden <https://imagej.nih.gov/ij/download.html> adresinden indirilmiştir.

ROI Seçimi

FA için bir panoramik radyograf üzerinde iki adet ROI belirlenmiştir:

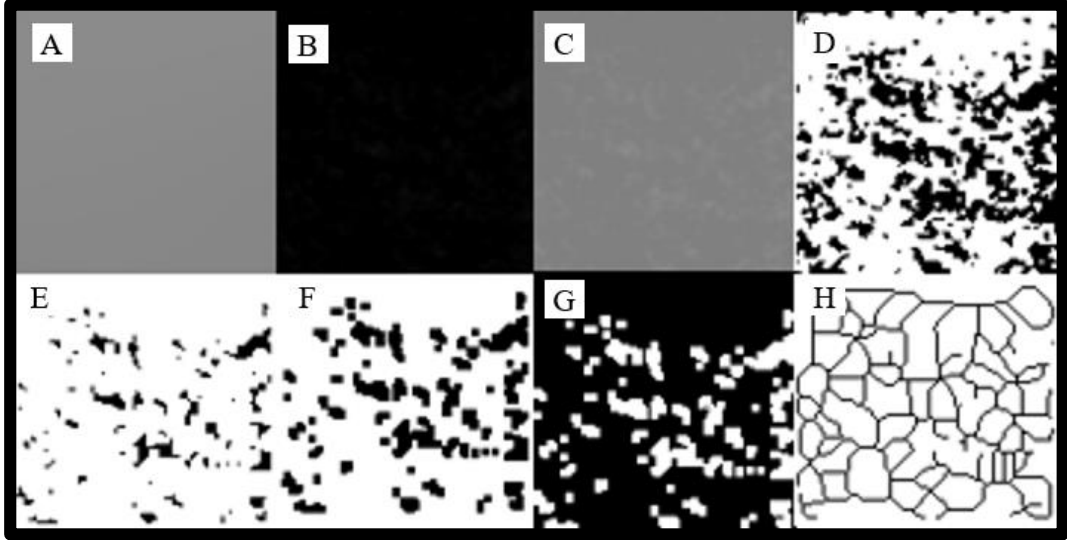
1-Sağ mandibular angulus bölgesinden (foramen, mandibular sinir kanalı, diş kökü gibi anatomik yapıların bulunmamasına dikkat edilerek) 100x100 piksel ve

2-Sağ mandibular ikinci premolar ve birinci molar dişlerin apikal bölgeleri arasındaki bölgeden (dişlerin periodonsiyumu ve mandibular kanalın kortikal sınırlarını içermeyecek şekilde) 100x100 piksel boyutlarında toplam iki adet ROI seçilmiştir (**Şekil 3.1.**).



Şekil 3.1. Belirtilen ROI'lerin program üzerinde seçilmesi.

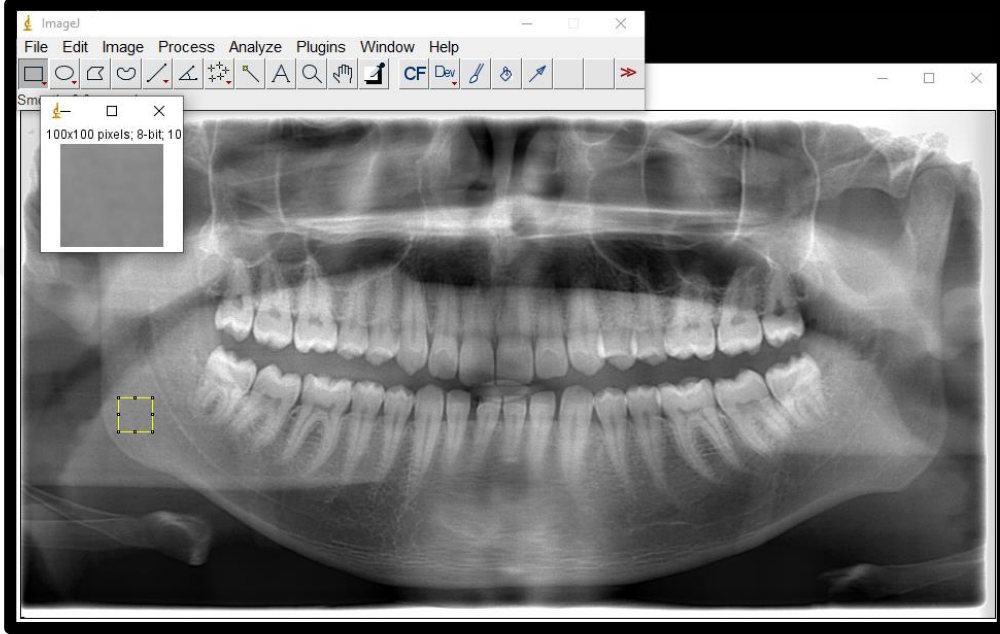
FA işlemleri White ve Rudolph (1999) tarafından tasarlanan kutu sayma yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. FA yönteminin basamakları.

FB analizi için gerekli işlemler sırasıyla şu şekilde yapıldı;

-Trabeküler yapının değerlendirilebilmesi ve fraktal analizinin hesaplanması amacıyla seçilen ROI'ler kırıldıktan sonra 8-bit formatında kaydedilerek kopyalanır (**Şekil 3.3.**).



Şekil 3.3. Seçilen ROI'nin kopyalanması.

-Duplike edilmiş görüntüye Gaussian filtresi (sigma, 35 piksel) uygulanarak görüntü bulanıklaştırılır. Bu işlem ile görüntü üzerindeki yumuşak doku ve kemik kalınlığı değişikliğinden kaynaklanan parlak alanlar bulanıklaştırılır (**Şekil 3.4/A**).

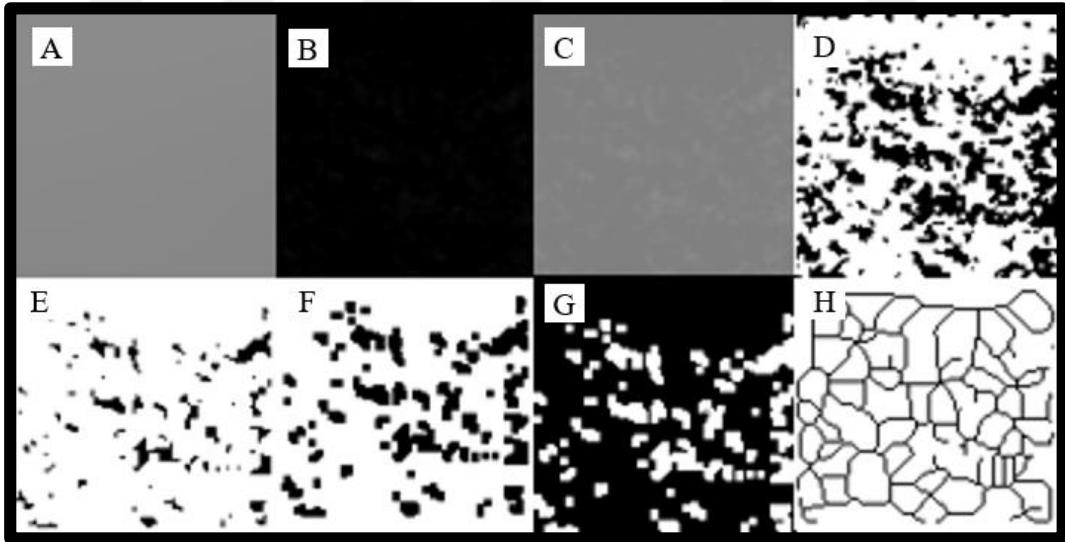
- Gaussian filtresi uygulanarak bulanıklaştırılan görüntü 'subtraction' işlemi ile orijinal görüntü üzerinden çıkartılarak (**Şekil 3.4/B**) her piksel için 128 gri değeri eklenir (**Şekil 3.4/C**). Ortalama piksel değeri 128 gri tonuna sahip bu yeni görüntüdeki farklı parlaklıktaki alanlar, trabeküler kemik ve kemik iliği gibi farklı özellikteki yapıların ayırt edilmesini sağlar.

- Elde edilen görüntü daha sonra 'Make Binary' işlem basamağı ile siyah-beyaz olacak şekilde iki renkli formata dönüştürülür. Böylece kemik iliği ve trabeküler yapının ana hatları ayırt edilebilir hale getirilmiş olur (**Şekil 3.4/D**).

- Görüntü üzerinde oluşan gürültüyü azaltmak için 'Erode' basamağı yapılır (**Şekil 3.4/E**) daha sonra mevcut alanları genişletilerek görüntüyü daha belirgin hale getirmek için ise 'Dilate' işlem basamağı yapılır (**Şekil 3.4/F**).

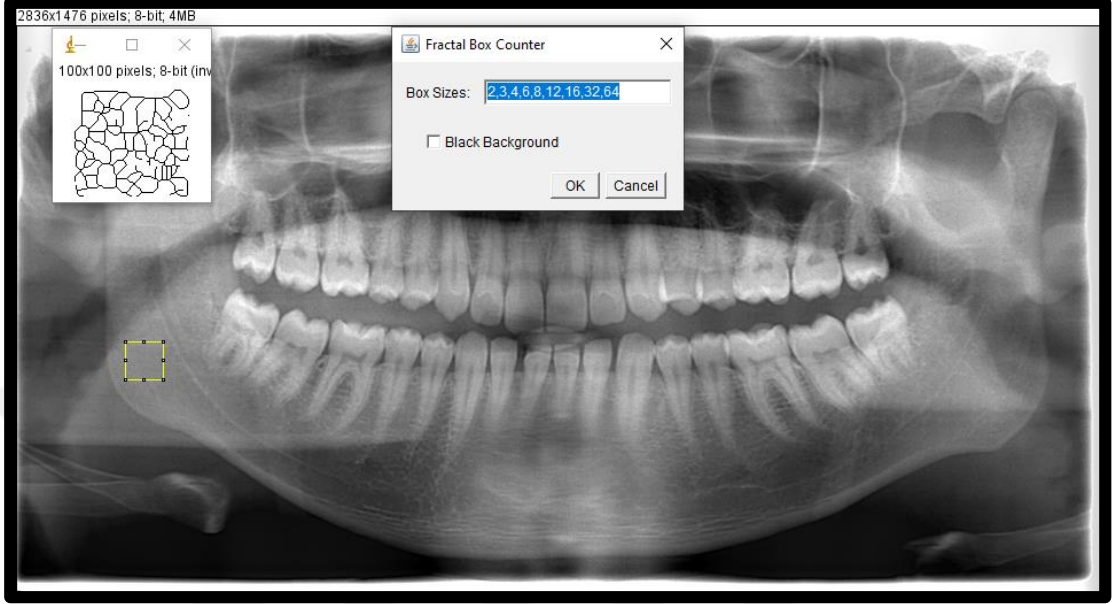
- 'Invert' basamağında görüntü üzerindeki trabeküler kemiği temsil eden beyaz alanlar siyaha, kemik iliğini temsil eden siyah alanlar beyaza çevrilerek trabeküler kemiğin ana hatları ortaya çıkartılır (**Şekil 3.4/G**).

- Tersine çevrilen görüntü 'Skeletonize' işlem basamağı ile iskeletleştirilir ve böylece trabeküllerin sadece merkezi kısımlarının kalması sağlanır. ImageJ programında 'box-counting' fonksiyonu kullanılarak iskeletleştirilmiş görüntüye FB analizi uygulamak için görüntü uygun hale getirilmiş olur (**Şekil 3.2/H**).



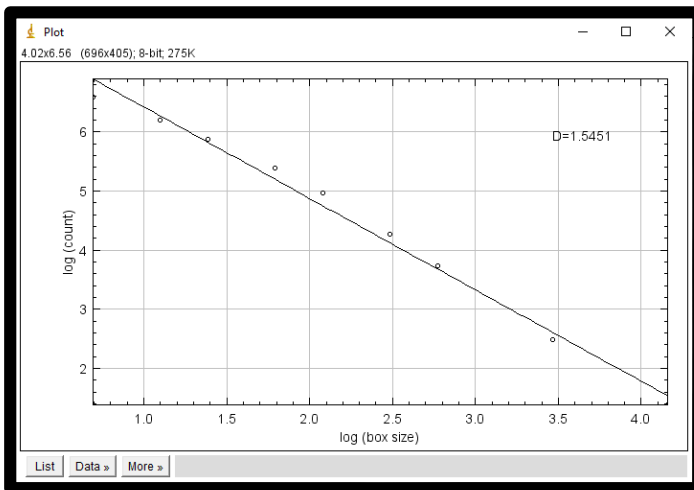
Şekil 3.4. A, Bulanıklaştırma; B, Bulanık görüntüyü orijinal görüntüden çıkarma; C, 128 gri tonu ekleme; D, Siyah-beyaz görüntüye çevirme; E, Erode ile gürültünün azaltılması; F, Dilate ile genişletme; G, Renkleri tersine çevirme; H, İskeletsel formata dönüştürme.

FB hesaplanması için 'Analyze' butonu altındaki 'Fractal box counter' seçeneği ile görüntü, boyutları 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64 piksel olan karelere bölünür (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Fraktal analiz için kullanılan kutu sayma algoritması.

Farklı boyuttaki pikseller için trabeküllerin bulunduğu kareler ve görüntüdeki toplam kare sayısı hesaplanır. Bu değerlerin logaritmik ölçekte grafiği çizilir, grafikteki noktalara en iyi uyum sağlayan doğrunun eğimi fraktal boyutu verir (Şekil 3.6.).



Şekil 3.6. Değerlerin logaritmik ölçekteki grafiğinden elde edilen noktalara en iyi uyum sağlayan doğrunun eğiminden hesaplanan FB 'D' değeri ile ifade edilmiştir.

3.2.2. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda yer alan istatiksel yöntemler şunlardır:

- i. Her radyograf için belirtilen ROI'lerde yapılan FB ölçümleri iki gözlemci tarafından 14 gün ara ile ikişer kez tekrarlanmıştır. Gözlemcilerin ikinci ölçümleri birinci ölçümlerine tamamen kör olarak yapılmıştır. Gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumu değerlendirmek için Cronbach's alpha analizi uygulanmıştır.
- ii. Veriler SPSS 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) programı ile değerlendirilmiştir.
- iii. Çalışmadaki tüm parametreler için tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzde oranı, sayısal veriler ise ortalama \pm Standart Sapma (SS) kullanılarak tablolar yardımıyla sunulmuştur.
- iv. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir.
- v. Değişkenlere ait dağılımların genel olarak normal dağılıma uymadığı görülmüş ve non- parametrik testler uygulanmıştır.
- vi. Vaka ve kontrol gruplarında FB ölçümleri Mann-Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.
- vii. FB ölçümlerinin sigara kullanan bireylerin paket / yıl değerleri ile korelasyonlarının incelenmesinde, FB ölçümleri ile yaş ilişkisinin saptanmasında Spearman's rho analizi uygulanmıştır.

- viii.** Gonial ve dişli bölge FB değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon T testi kullanılmıştır.
- ix.** Analizlerin tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmamız vaka kontrol sayıları eşit olacak şekilde toplamda 74 erkek, 36 kadın birey üzerinden yapılmıştır. Tüm bireylerin yaş ortalaması 23.54 ± 3.57 yıl, kadınların yaş ortalaması 24.39 ± 3.4 , erkeklerin yaş ortalaması 23.19 ± 3.6 olarak bulunmuştur. Bireylerin cinsiyet, vaka-kontrol gruplarına göre dağılımı ve yaş ortalamaları **Tablo 4.1.**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyete göre vaka-kontrol sayısı ve yaş ortalamasını gösteren tablo.

	Kadın			Erkek			Total
	Vaka	Kontrol	Total	Vaka	Kontrol	Total	
Sayı	18	18	36	37	37	74	110
Yaş Ort \pm SS	24.39 \pm 3.4			23.19 \pm 3.6			23.54 \pm 3.57

(Ort: ortalama, SS: standart sapma)

Çalışmamızda 110 bireyin panoramik radyografları üzerinde belirlenen toplam 220 (110 \times 2) adet ROI üzerinde FB analizi yapılmıştır. Belirtilen ROI'lerde yapılan fraktal analiz ölçümleri 22 hasta üzerinde iki gözlemci tarafından iki hafta arayla ikişer kez tekrarlanmıştır. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum hesaplanmış, yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmediğinden birinci gözlemcinin ölçümleri esas alınmıştır (**Tablo 4.2.**, **Tablo 4.3.**).

Tablo 4.2. 22 hastanın FB ölçümlerinde birinci gözlemcinin gözlemci içi uyumunu gösteren istatistiksel analiz sonuçları.

FB ölçümleri	<i>p</i>	Intraclass Korelasyon (Cronbach's alpha) ICC
Sağ dişli	0.000*	0.95
Sağ gonial	0.000*	0.80

(p: önemlilik derecesi, *: $p < 0,001$ düzeyinde anlamlıdır. ICC: sınıf içi korelasyon katsayısı, FB: fraktal boyut)

Tablo 4.3. 22 hastanın FB ölçümlerinde gözlemciler arası uyumu gösteren istatistiksel analiz sonuçları

FB ölçümleri	<i>p</i>	Intraclass Korelasyon (Cronbach's alpha) ICC
Sağ dişli	0.000*	0.93
Sağ gonial	0.000*	0.79

(p: önemlilik derecesi, *: $p < 0,001$ düzeyinde anlamlıdır. ICC: sınıflar arası korelasyon katsayısı, FB: fraktal boyut)

Çalışmamızda ölçüm yapılan toplam 110 bireyin FB değerleri **Tablo 4.4.**'te gösterilmiştir. Tüm bireylerin ortalama FB değerlerine bakıldığında; gonial bölge FB değerlerinin dişli bölgelerden hesaplanan FB değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0.033$, $p<0.05$).

Tablo 4.4. Tüm bireylerin ortalama FB değerleri.

ROI	FB Ortalama \pm SS
Sağ dişli	1.40 \pm 0.07
Sağ gonial	1.42 \pm 0.09

(ROI: ilgi alanı, SS: standart sapma, FB: fraktal boyut)

Çalışmamızda ölçüm yapılan toplam 110 bireyin vaka ve kontrol ayırımına göre ölçülen FB değerleri incelendiğinde kontrol grubundaki gonial bölge FB değerinin en yüksek ortalamaya, vaka grubundaki dişli bölge FB değerinin ise en düşük ortalamaya sahip olduğu görülmektedir (**Tablo 4.5**). Vaka-kontrol grupları arasında gonial ($p=0.528$) ve dişli bölgelerin ($p=0.490$) FB değerleri birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Vaka ve Kontrol grubundaki bireylerin ortalama FB değerleri.

	ROI	FB Ortalama±SS
Vaka	Sağ dişli	1.399±0.071
	Sağ gonial	1.424±0.110
Kontrol	Sağ dişli	1.409±0.068
	Sağ gonial	1.428±0.081

(ROI: ilgi alanı, SS: standart sapma, FB: fraktal boyut)

Yaşa göre FB değerlerinin korelasyonunu değerlendirmek üzere toplam 110 bireyin FB değerlerine bakıldığında, dişli (Spearman Rho, $r=-0.40$, $p=0.676$) ve gonial bölgelerin (Spearman Rho, $r=-0.010$, $p=0.919$) FB değerlerinin yaş ile negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılık tespit edilmiştir ($p>0.05$). Yaş artışı ile birlikte FB değerleri azalma göstermektedir.

Cinsiyete göre 110 bireyin FB değerleri incelendiğinde dişli ($p=0.496$, $p>0.05$) ve gonial bölgelerde ($p=0.591$, $p>0.05$) kadın ve erkeklerin ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Kadınlarda dişli bölge FB değerleri $1.40±0.06$ ve gonial bölge FB değerleri $1.43±0.09$, erkeklerde dişli bölge FB değerleri $1.40±0.07$ ve gonial bölge FB değerleri $1.42±0.09$ olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda vaka grubundaki 55 hastanın sigara tüketimlerine ilişkin paket-yıl değerleri 0.3 ile 26 arasında değişmekte olup ortalama $4.69±4.57$ 'dir. Sigara paket-yıl değerlerinin FB lmleri ile korelasyon analizinde; sağ dişli bölgenin ($p=0.306$, Spearman's Rho $r=-0.141$) ve sağ gonial bölgenin ($p=0.450$ Spearman's Rho $r=-0.104$) FB lmleri ile paket-yıl değerleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Sigara maruziyeti arttıka (paket-yıl değerleri) FB değerlerinde düşüş görülmüştür.

5. TARTIŞMA

FA, düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının değerlendirilebildiği matematiksel bir yöntemdir ve bu yöntemin nicel sonucu FB olarak tanımlanmaktadır. Fraktal, kırılmış veya parçalanmış anlamına gelen Latince ‘fractus’ kelimesinden türetilmiştir. Fraktal metod, geleneksel geometriden farklıdır ve benzer formları çeşitli ölçeklerde değerlendirmek için kullanılır. FA’ın belirli limitasyonları olmasına karşın, kullanım ve ulaşım kolaylığı, projeksiyon geometrisi ve radyasyon dozu gibi değişkenlerden etkilenmemesi, non-invaziv bir yöntem oluşu ve objektif veriler sunması sebebiyle tıp ve diş hekimliğinde, mevcut hastalığın şiddeti ve ilerleyişi hakkında bilgi edinilmesi ve değerlendirilmesine imkan sağladığı için kullanımı oldukça yaygınlaşmaktadır. (Güleç ve ark., 2019b; Kato ve ark., 2020). Bu çalışmada sigara içen bireylerde çene kemiklerinin trabeküler yapısında görülen değişiklikleri panoramik radyograflar aracılığı ile fraktal analiz yöntemiyle belirlemek amaçlanmıştır. Literatürde bilgimiz dahilinde bu amaçla yapılan başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Araştırmacılar matematiksel olarak tanımlanmış FB’yi hesaplamalarda pratik kullanıma uygun hale getirmek için birkaç algoritma geliştirmişlerdir. Bunlar, FB’nin belirlenen iki nokta arasındaki mesafe ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemler ve FB’yi hacim ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Mesafe ölçümüne bağlı FB hesabı yapılan yöntemler arasında dilatasyon metodu (piksel genişletme metodu), kutu sayma metodu (box-counting) ve Richardson metodu yer almaktadır. Trabeküler kemik morfolojisinin ve kemik iliği boşluklarının incelenebildiği kutu sayma metodu en fazla kullanılan yöntemdir (Geraets ve Van Der Stelt, 2000; Güleç ve ark., 2019b). Araştırmacılar, temel prensip olarak trabeküler kemiğin trabekül ve boşluklarının sayıldığı bu metotta daha yüksek box-counting değerinin daha kompleks yapıyı işaret edeceğini belirtmiştir (Updike ve Nowzari, 2008; Ergün ve ark., 2009). Çalışmamızda hesaplama yapılırken White ve Rudolph (1999) tarafından geliştirilen kutu sayma metodu kullanılmıştır.

Kemik sağlığının değerlendirilmesi amacıyla trabeküler kemik yapısının analiz edilmesi, birçok tıbbi dalda önemli uygulama alanları bulmaktadır (Jolley ve ark., 2006). Kemiğin sağamlık, kalite ve direnç gibi mekanik özellikleri; kortikal kemik kalınlığı, trabeküler kemik yoğunluğu ve trabeküllerin diziliminin bir bütünü olan kemik mimarisine bağlıdır. Kemik mimarisi, trabeküller arası boşlukların varlığı, trabeküler kalınlık, trabeküller arası bağlantı ve anizotropi ile karakterizedir. Trabeküler kemiğin iç yapısı, kemiğin fonksiyonel olarak karşılayacağı yüklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir ve kemik yoğunluğu ile trabeküllerin dizilimindeki değişiklikler aracılığıyla kemik, fonksiyonel yükleri düzgün bir şekilde karşılayabilmektedir (R. Wilding ve ark., 1995). Trabekül kaybı, mekanik olarak aşırı yüklenme durumunda artan bölgesel baskıya bağlı olarak veya yaşla birlikte kemik oluşumundaki azalma ve osteoklastik rezorpsiyonun hızlanmasıyla oluşmaktadır (Yaşar ve Akgünlü, 2008). Kompakt kemiğe kıyasla yenilenme oranının oldukça yüksek ve metabolik açıdan aktif olması, trabeküler kemik yapı analizinin yaygın olarak kullanılmasına sebep olmaktadır (Jolley ve ark., 2006; Amer ve ark., 2012). Kemiğin trabeküler yapısının fraktal özellik göstermesi daha önceki birçok çalışmada gösterilmesine rağmen kortikal kemiği bu açıdan ele alan az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan biri kortikal kemiğin mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) ile incelendiği bir çalışmadır ve çalışma sonucunda kortikal kemiğin fraktal özellikte yapı sergilediği görülmüştür (Sanchez-Molina ve ark., 2013). Metabolik aktivitenin daha iyi bir göstergesi ve kemik yapıdaki değişimlerin görüntülenmesinde daha değerli diagnostik bilgi potansiyeline sahip olduğu için bu çalışmamızda kemik sağlığını değerlendirmede trabeküler kemik yapısı tercih edilmiştir.

Kemiğin morfolojik yapısının incelenmesinde, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi üç boyutlu görüntüleme teknikleri ile histomorfometrik analiz en doğru bilgiyi vermektedir. Histomorfometrik analiz için gerekli olan kemik biyopsilerinin invaziv olması ve üç boyutlu görüntülerin rutin

kullanımının olmaması nedeniyle son zamanlarda iki boyutlu görüntüler kullanılmaktadır. Trabeküler yapıyı görüntülemek için kullanılan iki boyutlu projeksiyonlar non-invaziv olmalarına karşın trabeküler yapının tam olarak detayını göstermede yeterli değildirler. Bu nedenle, radyolojik görüntülerin fraktal analizi ile trabeküler yapı paterni incelenebilmektedir (Lespessailles ve ark., 1998; Pothuau ve ark., 2000; Demirbaş ve ark., 2008; Zeytinoğlu ve ark., 2015).

Alveoler kemiğin trabeküler yapısı, radyograflarda belli çözünürlükte görüntülendiğinde kendine benzeme özelliği gösteren, fraktal özelliklere sahip, dallara ayrılan bir yapı da olduğundan FB ile karakterize edilebilen bir yapı sergilemektedir. Bu nedenle alveoler trabeküler kemiğin FA'ının, alveoler kemiğin objektif bir şekilde analiz edilmesinde kullanılabilecek teşhis aracı olduğu belirtilmiştir (Ruttimann ve Ship, 1990; Lynch ve ark., 1991; R. Wilding ve ark., 1995).

Trabeküler kemiğin radyograflar aracılığıyla hesaplanmış fraktal analizinin sayısal sonucu olan FB değeri, trabeküler kemik yapısının karmaşıklığını temsil etmektedir. Radyografik görüntülerde trabeküler kemiğe uygulanan bu metodun, trabeküler kemiğin mikro yapısını yansıttığı rapor edilmiştir (Heo, 2002; Koca ve ark., 2010). Düşük değerdeki FB, kemik içerisinde boşlukların daha yüksek oranda olduğunu belirtir ve kemik dokusu daha poröz bir yapıya sahiptir. Yüksek değerdeki FB; kemik mimarisinin daha karmaşık, daha yoğun ve kemik içerisindeki boşlukların daha az miktarda olduğunu göstermektedir (Southard ve ark., 1996; Sanchez-Molina ve ark., 2013).

Diş hekimliğinde FA çalışmaları için, panoramik, periapikal, bitewing, sefalometrik radyograflar ve konik ışınli bilgisayarlı tomografinin (KIBT) yanı sıra mikro-BT, ultrason ve sialografi gibi daha az kullanılan görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kullanılan radyograflarla kemik mineral yoğunluğu ve trabeküler kemiğin kantitatif değerlendirilmesi gibi çenelerin kemik yapısının değerlendirilmesinin gerektiği birçok çalışmada araştırmacılar FA yönteminden

yararlanmışlardır (Kato ve ark., 2020). Diş hekimliğinde çene kemiklerinin incelenmesinde çoğunlukla panoramik radyograflar kullanılmaktadır. Bunu sırasıyla periapikal radyograflar ve KIBT izlemektedir (Veenland ve ark., 1996).

Aynı hastaya ait periapikal ve panoramik radyograflarlarda elde edilen FB değerleri karşılaştırıldığında, panoramik radyograflarla elde edilen FB değerlerinin periapikal radyograflardan elde edilen FB değerlerine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonucu panoramik radyograflardaki çözünürlüğün periapikal radyograflara göre daha düşük olması sebebiyle detayın daha az olmasına bağlamışlardır. Buna rağmen panoramik radyografların trabeküler kemikteki osteoporotik değişimlerin belirlenmesinde yeterli olduğu belirtilmiştir (Bollen ve ark., 2001).

KIBT ve mikro-BT aracılığıyla elde edilen üç boyutlu ve yüksek çözünürlüklü görüntülerin temel avantajı üç boyutlu yapılarda minimal distorsiyon ile süperpozisyon gözlenmeden görselleştirmeye izin veren çok düzlemlerle rekonstrüksiyonlarla, sert dokunun daha yüksek bir uzaysal çözünürlükle incelenebilmesidir. Ancak KIBT’da maruz kalınan radyasyon dozunun geleneksel radyograflara kıyasla oldukça yüksek olması, KIBT’ın klinikte pratik olarak erişilebilirlik ve maliyet açısından dezavantaj oluşturması FA metodu için rutin kullanımına uygun olamayacağını göstermiştir (Kato ve ark., 2020).

Panoramik radyografda orbita alt kenarı, zigomatik ark dahil olmak üzere maksilla ve mandibula, tüm dişler tek bir film üzerinde gözlenebilir. Panoramik radyografların full-mouth radyograf sonucu alınandan daha düşük radyasyonla hızlı bir şekilde görüntü elde edilebilen bir yöntem olması, pozisyon kolaylığı sağlaması ve hasta konforunun yüksek olması gibi avantajlarından dolayı diş hekimliğinde oldukça yaygın bir kullanımı vardır. Dezavantajları ise süperpozisyonların ve artefaktların çok olmasıdır (Harorlı ve ark., 2014; White ve Pharoah, 2014). Araştırmamızda ilave ışınlamaya yol açmaksızın kliniğimize rutin muayene için müracaat eden ve panoramik radyografları çekilmiş bireyler dahil edilmiştir. Çalışmamızda

dezavantajları elimine edebilmek amacıyla panoramik radyografda artefakt ve süperpozisyonların minimal olduğu, kortikal kemiğin ve odontojenik yapıların (periodontal ligament, lamina dura, periapikal lezyon) olmadığı bir bölge seçimi planlanmıştır. Bu amaçla çalışmamıza dahil ettiğimiz 55 sigara içen (vaka), 55 sigara içmeyen (kontrol) bireyin dijital panoramik radyografları üzerinde, sağ gonial ve sağ mandibular 2. premolar ve sağ mandibular 1. molar dişler arasından olacak şekilde dişli bölgelerden toplam ikişer adet 100x100 piksel boyutunda ROI seçimi yapılmış ve bu ROI'lere fraktal analiz uygulanmıştır. Sigara içen ve içmeyen bireylerin FB değerlerinin karşılaştırılmasının yanı sıra FB'nin yaş ve cinsiyete göre farklılıkları da hesaplanmıştır. Çalışmamızda vaka grubundaki 55 hastanın sigara tüketimlerine ilişkin paket-yıl değerleri hesaplanmış ve sigara paket-yıl değerlerinin FB ölçümleri ile korelasyon analizi yapılmıştır.

Chen ve ark. (2005) dijitalizasyon yapılırken, tarama sürecindeki standardizasyon kaybının ortaya çıkan sonuç üzerinde sınırlı bir etkisi olduğunu belirtmiş olsalar da, dijital sistemlerde, konvansiyonel radyografların dijitalize edilmesinden kaynaklanan veri kayıplarının önüne geçilebilmektedir (Chen ve ark., 2005). Araştırmamızda dijitalizasyon ve banyo aşamalarının FB üzerindeki etkisini engellemek için ortalama 70 kVp, 5 mA ışınlama parametrelerine göre elde edilen direkt dijital panoramik radyograflar kullanılmıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda FA ile elde edilen FB değerlerinin görüntü elde etme parametrelerinden projeksiyon açılanması, radyasyon dozu ve ROI yerleşimi üzerindeki etkisi incelemiştir (Samarabandu ve ark., 1993; M. ShROUT ve ark., 1997; Jolley ve ark., 2006). Samarabandu ve ark. (1993) FA yöntemiyle trabeküler kemik mimarisini değerlendirdikleri çalışmalarında, radyasyon dozu ve 20⁰'ye kadar olan projeksiyon açısındaki değişimlerin, fraktal boyutta anlamlı fark yaratmadığını göstermişlerdir (Samarabandu ve ark., 1993). Jolley ve ark. (2006) ise -10° ile +30° aralığındaki projeksiyon açısıyla elde ettikleri periapikal radyograflarda, kVp değeri, tüp akımı ve impulslar ile projeksiyon açısı değiştirildiğinde fraktal boyutta çok az değişiklik olduğunu ancak fraktal boyuttaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamsız

olduğunu belirtmişlerdir (Jolley ve ark., 2006). An ve ark. (2002), insan kadavra mandibulasına ait radyografiler üzerinde FB hesaplamasında, ışınlama zamanının ve görüntü çözünürlüğünün etkisini araştırmışlar ve çözünürlük ya da ışınlama süresi arttıkça, FB değerinin azaldığını bildirmişlerdir (An ve ark., 2002). Jung ve ark. (2006) sığır kaburga örneklerine ait radyografiler üzerinde yaptıkları çalışmada benzer şekilde ışınlama süresi artışının, FB değerinde azalmaya neden olduğunu ifade etmişlerdir (Jung ve ark., 2006). Baik ve ark. (2007) insan tibia örneklerinden aldıkları radyografilerde X-ışını tüp voltajı ve FB arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (Baik ve ark., 2007).

Ruttimann ve ark. (1992) üç farklı projeksiyon açısında (-5, 0, +5 derece) elde ettikleri periapikal radyograflarda FA ile alveolar kemikteki değişiklikleri değerlendirdikleri in vitro araştırmalarında, aşamalı şekilde dekalsifiye ettikleri mandibula segmentlerinin FB'sini hesaplamışlardır. Sonuç olarak fraktal analizin anatomik lokasyondan etkilendiğini ancak projeksiyon açısından etkilenmediğini tespit etmişlerdir (Ruttimann ve ark., 1992). Chen ve Chen (1998), farklı çaplardaki silindirlere yapılmış alveolar kemiğe ait trabeküler modelleri kullandıkları çalışmada, 0° ile 180° aralığı boyunca projeksiyon açılarını değiştirmişler ve FB değerinin, projeksiyon açısı değişikliklerinden anlamlı şekilde etkilendiği sonucuna ulaşmışlardır (Chen ve Chen, 1998).

Shrout ve ark. (1997) mandibular molar bölgede farklı ekspoz seviyeleri ve projeksiyon açılarında aldıkları periapikal radyografileri dijitize ederek yaptıkları FA sonucu görüntü değişkenlerinin FB üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, belirlenen ROI'lerden hesaplanan FB'lerin istatistiksel olarak fark göstermediğini tespit etmişler ve FA'nın radyasyon dozu, ROI parametreleri ve x ışını açılmasındaki minimal değişikliklerden (4-6 derece) etkilenmediğini belirtmişlerdir (Shrout ve ark., 1997). Araştırmamızda görüntü elde edilirken oluşan bu faktörlerin etkilerini azaltmak amacıyla aynı cihazla, aynı ışınlama süresine ve benzer görüntü kalitesine sahip panoramik radyografiler üzerinde analiz yapılmıştır. Bu amaçla bireylerin panoramik

röntgenleri, veri tabanımızdandan yüksek çözünürlüklü TIF formatında kaydedilmiştir ve radyografların standardizasyonu için tüm görüntülerin boyutları Adobe Photoshop CS5 (Adobe Systems Inc., San Jose, CA) programıyla 2800×1500 piksel olarak ayarlanmıştır.

FB'nin ROI seçimine ait parametrelerden; boyut, şekil ve yerleştirildiği bölgelerden etkilendiği bildirilmiştir (Shrout ve ark., 1999; Baksi ve Fidler, 2011). Görüntü analizinde kullanılacak bölge seçiminde çizgisel ROI kullanımının trabeküler yapının karakterize edilmesinde yetersiz kaldığı gösterilmiştir ve bu sebeple düzlemsel ROI seçimi yapılması gerektiği belirtilmiştir (Lee ve ark., 1999).

Shrout ve ark. (1999) ROI boyutu ve şeklinin FB'ye etkisini incelemek için mandibula premolar ve molar bölgeden aldıkları bitewing radyografları dijitize ettikleri çalışmalarında üç farklı boyutta ROI belirlemişler ve sonuç olarak herhangi bir diş dokusu içermeyen en küçük ROI'nin FB'sinin dental yapılar içeren diğer iki ROI'den anlamlı derecede farklı olduğunu tespit etmişler ve trabeküler kemik yapısını incelemeyi amaçlayan çalışmalarda ROI sınırları içerisine dental yapıların dahil edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır (Shrout ve ark., 1999).

Ruttiman ve ark. (1992) yapmış oldukları bir çalışmada, fraktal boyutun mandibular kemik üzerindeki farklı anatomik lokasyonlar (kesici dişler, premolar ve molar dişler bölgesi) için farklı olduğu tespit edilmiştir (Ruttimann ve ark., 1992). Oliveira ve ark. (2013) sağlıklı ve osteoporotik kadınların panoramik radyografları üzerinde, sağ mandibular angulus ve korpus ile sol mandibular angulus ve korpus bölgelerinde sabit boyutta 4 ROI belirleyerek kutu sayma tekniği ile FB değerlerini hesaplamışlardır. Osteoporotik kadınların sağ ve sol mandibular angulus ve sol mandibular korpus bölgelerinden seçilen ROI'lerden hesaplanan fraktal boyut değerlerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir . Araştırmacılar bu farklılığı x-ışını fotonlarının osteoporotik kemiğe daha yüksek penetrasyon gücünde olmasına,

bireylerin tek taraflı çiğneme alışkanlıklarına ve radyografik pozisyonlandırma hatalarına bağlamışlardır (Oliveira ve ark., 2013).

Tosoni ve ark. (2006) normal, osteopenik ve osteoporotik kadınlara ait panoramik radyograflar üzerinde, sağ mandibular bölgede, farklı büyüklük ve lokalizasyonda olan 3 ROI üzerinden kutu sayma tekniğini kullanarak fraktal analiz uygulamışlar ve 3 grubun fraktal boyut değerleri arasında istatistiksel bir farklılık tespit etmemişlerdir (Tosoni ve ark., 2006). Güleç ve ark.'nın mandibular trabeküler kemiğin FB değerlerinin ROI seçimi ile ilişkisinin araştırılması için yapmış oldukları çalışmaları sonucunda sağ ve sol tarafta FB değerleri arasında farklılık gözlenmezken, mandibulada aynı tarafta dişli, angulus ve kondil bölgelerinin FB değerlerinin birbirlerinden farklı olduğu ve korelasyon göstermediği sonucuna varılmıştır (Güleç ve ark., 2019a). Yapılan çalışmalarda bu farklılıkların seçilen ROI'lerin büyüklük ve lokalizasyonlarının farklı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Oliveira ve ark., 2013). Ancak literatürde, anatomik alanın fraktal boyut değerlerindeki değişikliklerde önemli bir faktör olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Webber ve ark., 1991; Sansare ve ark., 2012).

Araştırmamızda panoramik radyograflar üzerinde mandibular trabeküler kemiğin değerlendirilmesi için sağ gonial ve sağ mandibular 2. premolar ve 1. molar dişlerin arasında kalan interdental bölgeden birer ROI olacak şekilde toplamda 2 farklı ROI belirlenmiştir. Ayrıca ROI'nin konumu ve boyutundan kaynaklanabilecek olası farklılıkları ortadan kaldırmak için aynı bölgelerdeki ROI'ler aynı boyutta oluşturulmuştur (gonial: 100x100 piksel, dişli: 100x100 piksel). 110 hastaya ait tek taraflı olmak üzere mandibulada 2 farklı bölgede belirlenen toplam 220 adet ROI üzerinde, White ve Rudolph'un 1999 yılındaki çalışmalarında yararlandığı kutu sayma yöntemi kullanılarak fraktal analiz işlemleri gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızda panoramik radyograflarda ImageJ (Windows için 64 Bit java içerikli ImageJ v1.52 programı) programı yardımıyla trabeküler kemiği temsil edecek şekilde segmentasyonlar uygulanmış olup, belirlenen ROI sınırları içerisinde trabeküler kemik haricinde hiçbir doku bulunmamasına özen gösterilmiştir.

Trabeküler kemiğin FB değeri, trabeküler kemik yapısının kompleksitesini temsil etmektedir. Düşük değerdeki FB, kemik içerisinde boşlukların daha fazla oranda olduğunu belirtir ve yüksek değerdeki FB, kemik mimarisinin daha karmaşık, daha yoğun ve kemik içerisindeki boşlukların daha az miktarda olduğunu göstermektedir (Southard ve ark., 1996; Sanchez-Molina ve ark., 2013). Bu bilgiden yola çıkarak; çalışma gruplarımızda incelenen bölgeler arasında, gonial bölgede trabeküler karmaşıklığın dişli alandan daha fazla olduğu söylenebilir.

Kemik kalitesi; trabeküler devamlılık, kemik geometrisi, kemikte oluşmuş olan mikro hasarlar, mineralizasyon kusurları ve kemik dokunun mimarisi gibi birçok faktöre bağlıdır. Mekanik streslerdeki değişimler, kemiğin trabeküler yapısının yeni stresleri absorbe ederek adapte olmasını sağlar. Bu durum trabeküler yapının karmaşıklığında azalma veya artmaya sebep olabilir. Trabeküler kemik, kemik yapısında meydana gelen değişimleri belirler ve kortikal kemiğe göre daha fazla metabolik aktiviteye sahiptir. Dişli mandibulada periodontal ligament, çiğneme sırasında dişlere gelen stresleri dağıtır ve tampon görevi görür ve bunun sonucunda mandibulada trabeküller daha değişken şekilde ve daha düzensiz görünüme sahip görünmektedir. Oklüzal yüklerin dişsiz bölgelerde dişli bölgelere göre daha az olması sonucunda ise bu durum FB'nin artması ve boşluklu yapının azalması ile sonuçlanır (Pietrzak ve ark., 2002; Yasar ve Akgunlu, 2005). Bunun tam tersi yapılan bir başka çalışmada ise dişli bölgeden hesaplanan FB değerlerinin dişsiz bölgeye göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada FB hesabı için hacim ölçme metodu kullanıldığı için sonucun bu şekilde sonuçlandığı düşünülmüştür (R. Wilding ve ark., 1995).

Şener ve Baksı (2016) bisfosfanat tedavisi alan osteoporöz hastalarında trabeküler yapıyı değerlendirmek amacıyla mandibular korpus, angulus ve interdental bölgelerden belirledikleri üç farklı ROI'de FA yapmışlar ve sonuçta bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak hem hasta hem de kontrol grubunda interdental bölgeden hesaplanan FB değerlerinin daha düşük bulunduğunu belirtmişlerdir (Şener ve Baksı, 2016).

Yaşar ve Akgünlü (2005) dişli ve dişsiz bölgelerin trabeküler yapısındaki farklılığı incelemek amacıyla yapmış oldukları araştırmalarında, dişli bölgelerin daha düşük FB değerlerine sahip olmasını, okluzal güçlere karşı koyabilmek için daha düzenli trabeküler dizilime sahip olmasıyla açıklamışlardır (Yaşar ve Akgunlu, 2005). Düşük FB değerleri trabeküler yapıda karmaşıklığın az olması ve trabekülasyonun az olması ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde FB'nin artması yapının karmaşıklık derecesinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. FB'si yüksek olan yapılar daha kompleks, FB'si düşük olan yapılar daha basit internal düzene sahiptir (White ve ark., 1999; Güleç ve ark., 2019b). Sonuç olarak, dişli ve dişsiz bölgeler farklı trabeküler kemik yapısına sahiptir ve dişsiz bölgeler, dişli bölgelere göre daha karmaşık ve homojen trabeküler yapıya sahiptir. Burada homojen yapı, daha düzgün boyutlu ve düzenli olarak düzenlenmiş trabeküler mimariyi tanımlar. Bu bulgular bizim çalışmamızla da örtüşmektedir. Araştırmamızda incelenen bireylerde sağ mandibuladan dişli interdental ve gonial bölge olmak üzere seçilen ROI'lerin FB değerlerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiş olup; gonial bölge FB değerlerinin (1.42 ± 0.09), dişli bölgelerden hesaplanan FB değerlerinden (1.40 ± 0.07) daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ölçüm yapılan toplam 110 bireyin vaka ve kontrol ayrımına göre ölçülen FB değerleri incelendiğinde kontrol grubundaki gonial bölge FB değerinin (1.428 ± 0.081) en yüksek ortalamaya, vaka grubundaki dişli bölge FB değerinin (1.399 ± 0.071) ise en düşük ortalamaya sahip olduğu görülmektedir.

Yaşın ilerlemesiyle kemik rezorpsiyonunun remodelasyonunu aşması ve kemiğin lokal streslere maruz kalması sonucu kemik trabeküllerinin yapısında azalma meydana gelebilir (Keaveny ve Yeh, 2002). Khosla ve ark. (2006)'nın BT kullanılarak el bilek kemiğinin yapısını yaş ve cinsiyet kriterlerine göre incelendikleri çalışmada, erkeklerde trabeküler kalınlığın kadınlara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yaşa bağlı olarak, her iki cinsiyette de kemik hacmi/doku hacmi oranının düştüğünü, ancak bu düşüşün cinsiyetler arasında farklı nedenlere bağlı olarak gerçekleştiğini göstermişlerdir. Erkeklerde, kemiğin yapısındaki yaşa bağlı değişimin, kalın trabeküllerin yaşa bağlı olarak incilmesi nedeniyle, trabeküler sayıda artma ve

trabeküler arası mesafede azalma olarak görüldüğü, kadınlarda ise yaşa bağlı değişimin, trabeküler sayıda azalma ve trabeküler arası mesafede artma sonucu oluştuğu bildirilmiştir (Khosla ve ark., 2006).

Güleç ve ark. (2019) mandibular trabeküler kemiğin fraktal boyutunun cinsiyete göre önemini araştırmak için yapmış oldukları çalışmada cinsiyete göre sağ angulus ve sol kondil FB değerleri arasında anlamlı fark tespit etmiş ve kadınlarda FB'nin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (Güleç ve ark., 2019a). FB arasındaki bu fark, erkeklerde trabeküler yapının daha yoğun ve karmaşık olduğunu, kadınların ise erkeklere göre daha az sayıda ve daha az karmaşık olduğunu göstermektedir (Podsiadlo ve ark., 2008).

Literatürde cinsiyet ile FB arasında ilişki bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Helkimo, 1974; Rieder ve ark., 1983; Gumussoy ve ark., 2016). Helkimo ve Rieder çalışmalarında, temporomandibular eklem hastalıkları açısından inceledikleri olgularda cinsiyet ve yaş yönünden farklılık olmadığını bildirmiştir (Helkimo, 1974; Rieder ve ark., 1983). Kronik böbrek yetmezliğinin mandibuların trabeküler paterninin fraktal özelliklerinin incelendiği 28 kadın ve 22 erkek birey üzerinde yapılan bir diğer çalışmada cinsiyet ve yaşla FB arasında bir ilişki saptanamamıştır (Gumussoy ve ark., 2016). Araştırmamız kadın ve erkek sayısı vaka ve kontrol grupları içerisinde birbirine eşit olacak şekilde eşleştirilmiş olup vaka-kontrol kadın (18+18) 36, vaka-kontrol erkek (37+37) 74 olmak üzere toplam 110 bireyden oluşan örneklem büyüklüğüne sahiptir. Cinsiyete göre 110 bireyin FB değerleri incelendiğinde anlamlı farklılık saptanamamış olup, bulgularımız literatürde cinsiyet ile FB arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalar ile uyum göstermektedir (Helkimo, 1974; Rieder ve ark., 1983; Gumussoy ve ark., 2016). Çalışmalarda elde edilen farklılıkların farklı yaş grupları ve farklı örneklem büyüklüklerinin kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Mandibular kondilin fibrokartilaj yapısı yaş ilerledikçe fibröz doku ile yer değiştirmektedir. Bu durum kondilin mekanik yüklere karşı direnç kapasitenin azalmasına yol açmaktadır. İlerleyen yaş osteoartrit için bir risk faktörü oluşturup trabeküler kemik yapısını etkilemektedir. Lomber ve femoral kemik mineral yoğunlukları ve alveolar trabeküler paterninin de yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle Kayıpmaz ve ark. (2019) temporomandibular osteoartritli hastaların kondiler trabeküler kemik yapısındaki değişiklikleri sağlıklı bireylerle kıyaslamak için yapmış oldukları çalışmalarında, yaşın kemik kalitesi ve miktarı ile ilişkili olduğunu ve bunun da FB değerlerini etkileyebileceğini düşündüklerinden vaka ve kontrol grubundaki hastaların yaşlarını birbirine çok benzer seçmişlerdir (Kayıpmaz ve ark., 2019). Çalışmamızda da benzer şekilde, FB değerlerinin yaşa bağlı değişimlerden etkilenmesini en aza indirmek için örneklem yaş aralığı dar (20-35 yaş) tutulmuştur. Yaşa göre FB değerlerinin korelasyonunu değerlendirmek üzere toplam 110 bireyin FB değerlerine bakıldığında, dişli (Spearman Rho, $r=-0.40$, $p=0.676$) ve gonial bölgelerin (Spearman Rho, $r=-0.010$, $p=0.919$) FB değerleri ile yaş arasında negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon tespit edilmiştir. Yaş artışı ile birlikte FB değerleri azalma eğilimindedir. Bu sonuç yaşlanma ile birlikte trabeküler karmaşıklığın azaldığı yönünde yorumlanabilir.

Trabeküler kemiğin iç yapısı, kemiğin fonksiyonel olarak karşılayacağı yüklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir ve kemik yoğunluğu ile trabeküllerin dizilimindeki değişiklikler aracılığıyla kemik, fonksiyonel yükleri düzgün bir şekilde karşılayabilmektedir. Trabekül kaybı, mekanik olarak aşırı yüklenme durumunda artan bölgesel baskıya bağlı olarak veya yaşla birlikte kemik oluşumundaki azalma ve osteoklastik rezorpsiyonun hızlanmasıyla oluşmaktadır. Kompakt kemiğe kıyasla yenilenme oranının oldukça yüksek ve metabolik açıdan aktif olması, trabeküler kemik yapı analizinin yaygın olarak kullanılmasına sebep olmaktadır. Mekanik streslerdeki değişimler, kemiğin trabeküler yapısının yeni stresleri absorbe ederek adapte olmasını sağlar. Bu durum trabeküler yapının karmaşıklığında azalma veya

artmaya sebep olabilir. Kemik sağlığının değerlendirilmesi amacıyla trabeküler kemik yapısının analiz edilmesi, birçok tıbbi dalda önemli uygulama alanları bulmaktadır. (Gartner ve Hiatt, 2006; Jolley ve ark., 2006).

Wilding ve ark. (1995) dental implant yerleştirilmesinden sonra alveolar kemik rejenerasyonunu incelemek için implant destekli protez yapılmış 18 hastanın panoramik radyograflarını FA yöntemiyle incelemişler ve incelenen implantların boynuna yakın alveolar kemik yapısında FB artışına neden olan değişikliği trabeküler yapının karmaşıklığında artış olarak değerlendirmişlerdir (R. Wilding ve ark., 1995). Wojtowicz ve ark. (2003) geçirdiği araba kazasından sonra üst santral kesici diş ve ilgili bölgede alveolar kemik kaybı meydana gelen bir hastada normal ve rejenere olan alveolar kemiğin trabeküler yapısını FA yöntemiyle ölçerek karşılaştırmışlar ve sonuç olarak, rejenere olan kemiğin FB değerinin sağlam kemiğinkinden daha küçük olduğunu saptamışlardır (Wojtowicz ve ark., 2003).

Dental literatürde fraktal analizin kullanıldığı birçok araştırma mevcuttur. Fraktal analizden; trabeküler kemik yapısının incelenmesinden, dental materyal analizine, çürük teşhisinden, cerrahiye kadar çeşitli alanlarda faydalanılmıştır. Dental implant uygulamasının ardından alınan panoramik ve KIBT görüntüleri ile fraktal analizi kullanılarak gerçekteştirilen çalışmalarda, trabeküler kompleksitenin artışıyla ilişkili olarak FB değerinde artış olduğu gözlenmiştir (González-Martín ve ark., 2012; Sansare ve ark., 2012).

Endodonti alanında kök kanal tedavisi sonrasında periapikal lezyonların değerlendirilmesini takip etmek amacıyla fraktal analizi kullanılmıştır. Endodonti alanındaki bir çalışmada, periapikal radyolusent lezyonun çevresinde reaktif kemik içeren nekrotik pulpalı dişlere kök kanal tedavisi uygulanmış ve tedaviye verdiği cevap FA ile değerlendirilmiştir. Kök kanal tedavisi sonrası periapikal lezyon çevresindeki kemikte FB'ta azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu azalmanın, başarılı kök kanal

tedavisinden sonra, yoğun reaktif kemiğin normal yoğunluktaki kemiğe dönüşmesiyle olduğu belirtilmiştir (Yu ve ark., 2009). Periapikal lezyonlu ve kök kanal tedavisi uygulanmış dişlere periapikal cerrahi uygulanmış ve zamanla fraktal boyut değerlerinde artış olduğu görülmüştür (Aydın ve ark., 2019).

Updike ve ark. (2008) periodontal olarak sağlıklı, orta ve ileri derecede periodontitisli hasta gruplarının periapikal radyografileri üzerinde yaptıkları FB analizi çalışmasında sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerin anlamlı derecede daha yüksek FB değerlerine sahip olduğunu, FB'nin sağlıklı ve periodontitisli bireylerde kansellöz kemik değişimlerini değerlendirmede başarılı bir yöntem olduğunu belirtmiştir. Ayrıca FB analizi ile hastalığın ileri safhalarında kemik kaybı meydana gelmeden önce küçük değişimlerin bile belirlenebileceğini öne sürmüşlerdir (Updike ve Nowzari, 2008).

Rothe ve ark. (2006) mandibular kesici dişlerin ortodontik relapsında bir risk faktörü teşkil eden trabeküler kemik yapısını incelemek amacıyla farklı fraktal analiz yöntemlerini kullanarak dijitalize edilmiş radyografilerde FB değerini hesaplamışlardır. Hem relaps görülen hem de stabil durumun söz konusu olduğu gruplar arasında FB değeri belirsiz kalmıştır. (Rothe ve ark., 2006).

Ortognatik cerrahi sonrası operasyon bölgesi FA ile değerlendirilmiş, fraktal boyut değerlerinin ameliyattan hemen sonra azaldığı ve zamanla kademeli olarak arttığı tespit edilmiş, ameliyattan 12 ay sonraki FB değerinin ameliyat öncesi ile benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuç, FA'nın ortognatik cerrahi sonrası kemik iyileşme sürecini değerlendirmek için kullanılabilirliğini göstermektedir (Heo ve ark., 2002).

Otis ve ark. (2004) alveoler kemik yoğunluğu ve apikal dış kök rezorpsiyonu arasındaki ilişki sorununu, kemik yoğunluğunu nicel olarak ölçen parametrelerden biri

olan FB değerini kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada daha yaygın kullanılan panoramik radyografların yerine, sefalometrik radyograflar kullanılmıştır. Ortodontik tedavi gormüş hastalarda yapılan ölçümlerde FB değerinde tedavi öncesi ve sonrası fark izlenmemiştir ve FB ile kök rezorpsiyonu arasında korelasyon bulunmamıştır (Otis ve ark., 2004).

Demirbaş ve ark. (2008) orak hücreli anemili hastalarda panoramik radyograflarda FB değerinde azalma olduğunu kaydetmişlerdir. Bu vakalarda FA uygulanmasının sebebi, bu patolojinin kemik iliğini etkilemesi ve genel trabeküler genişlemeyi tetiklemesidir (A. K. Demirbaş ve ark., 2008).

Kronik böbrek yetmezliği bulunan 25 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, panoramik radyograflar aracılığıyla mandibulanın trabeküler yapısındaki değişiklikler incelenmiş, sağlıklı kontrol grubu ile hasta bireylerin FB değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta bireylerin panoramik radyografları alınmadan önce, 3 ay boyunca PTH, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat ve vitamin D gibi biyokimyasal parametreleri ölçülmüş, sonrasında bu değerler ile FB arasındaki korelasyona bakılmıştır. Sonuçta, önceki çalışmalarla uyumlu olarak hasta bireylerin FB değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiş ancak, ölçümü yapılan biyokimyasal parametreler ile FB değerleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmadığı belirtilmiştir. Fraktal analizin, trabeküler kemik yapısını değerlendirmede ucuz, kolay ulaşılabilir ve umut vadeden bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (I. Gumussoy ve ark., 2016).

Çalışmamızda vaka-kontrol grupları arasında gonial ve dişli bölgelerden yapılan FB ölçüm değerleri karşılaştırılmış ve birbirlerinden anlamlı farklılık göstermedikleri saptanmıştır. Çalışmamızdaki vaka grubunda 55 hastanın sigara tüketimlerine ilişkin sigara paket-yıl değerlerinin FB ölçümleri ile korelasyon analizinde; dişli bölgenin ($p=0.306$, Spearman's Rho $r= -0.141$) ve gonial bölgenin ($p=0.450$, Spearman's Rho $r=-0.104$) FB ölçümleri ile paket-yıl değerleri arasında

negatif yönde korelasyon olduğu saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Sigara maruziyeti (paket-yıl değerleri) arttıkça FB değerlerinde düşüş görülmüştür. Sigara maruziyeti, genellikle bir günde içilen ortalama paket / sigara sayısı ve yıl olarak sigara içme süresinin bir sonucu olan paket yılı cinsinden ölçülür. Paket yılı formülü, yaşam boyu sigara içiciliğine maruz kalmanın tahmini olarak hesaplandığı bir yöntemdir (De Vita ve ark., 2019).

Sigara dumanında, amonyak, siyanür ve karbon monoksit dahil olmak üzere 250'sinin toksik olduğu tespit edilen 7.000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır. Sigarada kanserojen olan en az 69 kimyasal tespit edilmiştir (Holt, 1987b). Sigaranın bağımlılık yapan birincil bileşeni olan nikotin, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen çeşitli fizyolojik etkilere sahiptir. Karbon monoksit hemoglobine oksijenden 200 kat daha güçlü bağlanır ve oksijen moleküllerinin dokulara taşınmasına engel olarak doku hipoksisine neden olur. Yapılan bir çalışmada, sigara içmenin deri altı kan dolaşımını yaklaşık %50 oranında azalttığı bulunmuştur (Jensen ve ark., 1991). Sigara dumanında bulunan hidrojen siyanür, oksidatif metabolizmayı ve oksijen taşınmasını bozarak yara iyileşmesini etkiler (Whiteford, 2003).

Sigaranın iskelet üzerindeki zararlı etkileri; osteogenez üzerinde doğrudan toksik etki, kollajen metabolizmasını bozması, osteoklast aktivitesi ve artan kemik rezorpsiyonuna neden olması ve osteoklastogenez dahil olmak üzere çeşitli potansiyel mekanizmalarla gerçekleşmektedir (Ries ve ark., 1992; Pereira ve ark., 2009). İqbal ark. yaptıkları bir çalışmada, sigara dumanı toksinlerinin osteoblastlar üzerindeki inhibitör etkilerine ek olarak, sigara dumanında bulunan benzo(a)piren ve 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksinin aril hidrokarbonun reseptörü ile etkileşime girerek osteoklastik kemik rezorpsiyonunu indüklediğini ortaya koymuşlardır (Iqbal ve ark., 2013).

Kemik oluşumunun bileşenleri olan kalsiyum ve D vitamini de sigara dumanından etkilenir. Sigara içenlerde D vitamininin azaldığı ve PTH'nin arttığı bulunmuştur. Hiç sigara içmemiş hastalarla karşılaştırıldığında, sigara içen hastaların kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bulunmuştur (Gullihorn ve ark., 2005).

Sigara içmenin kemik iyileşme kalitesini bozarak kemikte kaynamama, yanlış kaynama ve artan komplikasyon oranlarına neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sigara içen hastaların sigara içmeyen hastalara kıyasla daha fazla ayakta tedavi gördüğünü ve daha fazla antibiyotik tedavisi gerektirdiğini, sigara içmenin genel ameliyat sonrası komplikasyon oranını artırdığını görülmüştür (Nåsell ve ark., 2011). Ayrıca sigara içenlerde, enfeksiyon görülme olasılığının iki kat ve osteomyelit geliştirme olasılığının 3,7 kat olduğu bulunmuştur (Castillo ve ark., 2005).

Lima ve ark. (2008)'nın, sigaranın kronik periodontitis kaynaklı kemik kaybı üzerindeki etkisini radyografik olarak değerlendirmek için 10 yıldan fazla bir süre boyunca günde en az 10 sigara tüketen ve hiç sigara içmemiş bireyler arasında yaptıkları çalışmada, sigaranın periodontitisten kaynaklanan kemik kaybını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Ağızdaki diğer bölgelerle kesici dişler bölgesi karşılaştırıldığında kesici dişler bölgesinde en yüksek kemik kaybını gözlenmiştir. Bu durumun sigara dumanının kesici diş bölgesine doğrudan etkisi nedeniyle olduğu düşünülmüştür (Lima ve ark., 2008).

Sigara içme alışkanlığı, oral kavitede gecikmiş kemik iyileşmesi, azalan kemik yüksekliği, artan kemik kaybı oranı, düşük kaliteli kemik oluşumu ve ayrıca periimplantitisin artan insidansı ile ilişkilidir. Sigara içen bireyler, implant cerrahisi aşamasında (protez takılmadan önce) sigara içmeyenlere göre 1.69 kat daha fazla implant başarısızlığı riski taşımaktadırlar (DeLuca ve ark., 2006; Sverzut ve ark., 2008). Bain ve Moy (1993) sigaranın implant başarısı üzerindeki etkisini incelemek için yaptıkları çalışmalarında, sigara içenler %11,28 oranında implant başarısızlığına sahipken, sigara içmeyenlerin %4,76 oranında implant başarısızlığına sahip olduğunu bildirmiştir (Bain ve Moy, 1993).

Lambert ve ark. (2000), yıllık implant yerleştirme döneminden sonra sigara içenlerin içmeyenlere göre 1,5 kat daha fazla başarısızlık sergilediğini öne sürmüştür (Lambert ve ark., 2000). Correa ve ark. (2009), sigara dumanının aralıklı inhalasyonuna maruz kalan tavşanların tibiasına yerleştirilen implant osseointegrasyonuna sigaranın etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında, sigaranın implantın yerleştirilmesinden 60 gün sonra implant çevresinde oluşan kemik yoğunluğunu ve miktarını olumsuz yönde etkilediğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar sigara dumanı partiküllerinin ısı artışına neden olması ve toksik bileşenlerin yüksek konsantrasyonu nedeniyle bu etkilerin sigara içenlerin ağız boşluğunda daha belirgin olabileceğine dikkat çekmiştir (Bain ve Moy, 1993; Correa ve ark., 2009).

Yapılan çalışmaların sonuçları, sigara dumanında bulunan kimyasalların, ağız mikroflorasını değiştirebildiğini ve tükürüğün antioksidan kapasitesini azaltabilen plak oluşturan anaerobik bakterileri seçtiğini göstermektedir (Zappacosta ve ark., 1999; I. Brook, 2011). Bakteriyel uyarıya karşı konakçı tarafından üretilen serbest radikaller daha sonra periodonsiyuma zarar vererek kişinin periodontal hastalık seyrini hızlandırabilir. Sigara içmenin periodontal hastalığın ilerlemesini etkileyebileceği başka bir mekanizma, kemik üzerindeki toksik etkilerdir. Çalışma sonuçları, nikotinin, kemik rezorbe edici faktörlerin salgılanmasını artırması veya bağırsakta kalsiyum alımının azalması yoluyla kemik yoğunluğunu ve kemik mineral içeriğini azalttığını göstermiştir (Payne ve ark., 1996; Krall ve Dawson-Hughes, 1999).

Kötü yaşam alışkanlıklarına bağlı olan osteoporoz için değişken risk faktörleri arasında yapılan son çalışmalar, sigaranın trabeküler kemiğin mikromimari düzeyinde bazı değişikliklere yol açarak mekanik strese karşı kemik direncinin azalmasına yol açtığını göstermektedir (Brook ve ark., 2012). Sigara uzun zamandır osteoporoz için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır, yapılan çalışmalar yaşlı sigara içen bireylerin ölçülen kemik mineral yoğunluğunun azaldığını ve özellikle kalçada sigara içmeyenlere kıyasla kırık riskinin arttığını göstermektedir (Law ve Hackshaw, 1997).

Sigara içenlerin cinsiyeti ne olursa olsun osteoporotik kırıklara sahip olma riski daha yüksektir. Ayrıca sigara içen kadınlar, sigara içmeyen kadınlara göre osteoporozdan neredeyse iki kat daha fazla etkilenmektedir (Korkor ve ark., 2009). Sigaranın postmenopozal kadınlarda osteoporoz için bir risk faktörü olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda östron ve östradiol düzeylerinin sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ve dolayısıyla bu etkinin özellikle menopoz sonrası kadınlar arasında daha zararlı olabileceği düşünülmektedir (Benowitz ve ark., 2009; Bijelic ve ark., 2017).

Sigara içimi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, sigara içmenin yaşlılıkta azalmış kalça kemiği mineral yoğunluğu ve artan kalça kırığı riskiyle pozitif ilişkide olduğunu göstermiştir (Hollenbach ve ark., 1993). Sigara içmenin yaşlı Japon-Amerikalı erkeklerin kemik sağlığına zararlı etkilerini incelemek için yapılan bir çalışmada, sigaranın kortikal kemiğe göre trabeküler kemik yapısında daha büyük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Sigara etkisinin büyüklüğünün içilen sigara miktarından ziyade, sigara içme süresiyle daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada ayrıca artan sigara tüketiminin tüketim süresiyle orantılı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olacağı belirtilmiştir (Vogel ve ark., 1997). Sigara içmenin kırık riski üzerindeki olası etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise sigaranın kadınlar için kırık riskinde 1.5 - 2.0 kat artışla ilişkili olduğu görülmüştür (Marshall ve ark., 1996). Literatürde incelediğimiz sigaranın kemik üzerindeki olumsuz yönde etkileriyle ilgili çalışmaların sonuçları bizim yapmış olduğumuz çalışma sonucuyla uyumlu olup bireylerin sigara maruziyeti arttıkça FB değerlerinde düşüş görülmüştür.

Kahvedeki kafein, idrarda kalsiyum atılımının artmasına neden olabilmektedir. Kafein alımı, interstisyel kalsiyum emiliminde azalmaya yol açar ve yüksek dozda kafein (>300 mg/g veya günde ≥ 4 fincan), yaşlı postmenopozal kadınlarda lomber omurga düzeyinde kemik kaybını hızlandırabilir (Li ve ark., 2015). Kafeinin osteoblastik aktivite üzerindeki doğrudan veya dolaylı zararlı etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, özellikle postmenopozal kadınlarda, yüksek doz kafeinin osteoporoz ve

kırıklar üzerindeki olumsuz etkisini göstermiştir (Bijelic ve ark., 2017). Yine yapılan başka bir çalışmada, sigara içen bir grupta böğürtlen tüketiminin toplam vücut kemik mineral yoğunluğunu azaltarak kemik kaybında azaltmaya neden olduğu görülmüştür (Kaume ve ark., 2014).

Kemik sağlığı için düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite yapmak, hareketsiz yaşam tarzından kaçınmak gereklidir. Burada amaç yapılan fiziksel aktivitelerle kemiklerin enerji yüklenmesini sağlamaktır. Fiziksel aktiviteler yeteri kadar olmazsa mekanoreseptörler (osteositler) yeniden şekillenme, hasarlı olan hücrelerin uzaklaştırılması ve yeniden sentezlenmesi gerektiğine dair sinyaller alamazlar dolayısıyla yeni kemik yapımı azalır ve böylece toplam kemik mineral yoğunluğunda kademeli bir azalma görülür (Branković ve ark., 2009). Menopoz sonrası kadınlarda fiziksel aktivite veya fiziksel egzersiz, kemik yoğunluğunu korumak için gerekli olan enerjiyi sağlamalıdır (Gómez-Cabello ve ark., 2012). Ulusal Osteoporoz Vakfı'na göre yürüyüş, menopoz sonrası kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun korunması veya iyileştirilmesi için en etkili egzersiz biçimlerinden biridir (Jepson, 2002). Haftada ikiden fazla eğlence amaçlı spor veya aktif yürüyüş (30-60 dakika) yapmanın yaşlı postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve kırık riskini azalttığı bulunmuştur (Schmitt ve ark., 2009).

Sigara dumanı merkezi veya ana duman ve periferik veya yan duman olmak üzere iki bileşenden oluşur. İlk bileşen, tütünün yüksek sıcaklıklarda (950°C'nin üzerinde) yakılması ve dumanın tütün kolonu ve filtresinden geçmesi ve ardından sigara içenlerin aktif inhalasyonundan kaynaklanır (Scherer ve ark., 1990). İkinci bileşen olan yan sigara dumanı, sigara, puro, pipo veya ateşin kapalı bir ortamda yavaş ve kendiliğinden yanması sırasında daha düşük sıcaklıklarda (yaklaşık 350°C) üretilir. Bu duman türü ana dumandan dört kat daha fazla zararlı bileşik içerir ve sigara içmeyen kişiler, yan duman olarak adlandırılan bu dumana maruz kalabilirler. Böylece sigara dumanı, sigara içmeyen kişiler tarafından pasif olarak solunum sistemine ulaşabilir (Schick ve Glantz, 2005).

Farelerin pasif sigara dumanına maruz kalması sonucunda sigara dumanının immatür kemikler üzerinde oluşturduğu etkiyi inceleyen bir çalışmada sigara yan dumanından kemik yapısının olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Farelerin ikinci el sigara dumanına maruz kalması kemikleri etkileyerek onları deforme etmiş ve osteopenik hale getirmiştir. Ayrıca çalışmada uzun kemikler olması gerekenden daha kısa boyda olgunlaşmasını tamamlamıştır ve bu durum pasif sigara dumanının büyümeye de müdahale ettiğini göstermiştir (Rosa ve ark., 2017). Pasif sigara dumanına maruz kalan fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, dumana maruz kalan farelerin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu görülmüştür (Camargo ve ark., 2017).

Çalışmamızın bulguları sigara kullanımının alt çene trabeküler kemik yapısında FB değişimine yol açmadığını göstermektedir. Çalışmamızın limitasyonu bireylerin pasif sigara içiciliği, beslenme alışkanlıkları (kahve tüketimi, D vitamini gibi vitamin ve Kalsiyum gibi mineral eksiklikleri), kemik sağlığını etkileyen spor alışkanlıklarının varlığı, trabeküler dizilimi etkileyebilecek tek taraflı çığneme alışkanlıkları gibi bireysel farklılıkların değerlendirilmemiş olmasıdır. İlerde yapılacak çalışmalarda bu parametrelerin de dahil edilmesi yararlı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İncelenen 110 bireyde gonial bölge FB değerlerinin dişli bölge FB değerlerinden daha büyük olduğu görülmüştür. Yaşlanma ile birlikte FB değerlerinde düşüş eğilimi görülürken; kadınlar ve erkekler arasında FB değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.
2. Sigara maruziyeti arttıkça (paket-yıl değerleri) FB değerleri düşüş eğilimi göstermekle birlikte; sigara kullanımının alt çene trabeküler kemik FB değerleri üzerinde etkisi görülmemiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bireylerin pasif sigara içiciliği, beslenme alışkanlıkları ve tek taraflı çiğneme alışkanlıkları gibi bireysel parametrelerin kaydedilmesi yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

- Akay MT. Genel Histoloji. 5. Baskı. Ankara. 2011. p.95-154.
- Al-Bashaireh AM., Haddad LG, Weaver M, Kelly DL, Chengguo X, Yoon S. The effect of tobacco smoking on musculoskeletal health: a systematic review. *J Environ Public Health*. 2018 ;11:4184190.
- Allen, MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone*. 2004;35(5):1003-12.
- Alonso M, Oliveira M, Pedrosa E, Ambrosano G, Watanabe P, Haiter-Neto F. J. O. I. Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal Brazilian women by using dual x-ray absorptiometry and digital panoramic radiographs. *Osteoporos Int*. 2012.
- Alyan Ö, Kaçmaz F, Özdemir Ö, Karahan Z, Taşkesen T, İyem H, Alan S, Karadede A, İlkay E. Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(6):368-75.
- Amer ME, Heo M.-S, Brooks SL, Benavides E. Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. *Imaging Sci Dent*. 2012; 42(1):5-12.
- An BM, Heo MS, Lee SP, Lee SS, Choi SC, Park TW, Kim JD. Effect of exposure time and image resolution on fractal dimension. *Imaging Sci Dent*. 2002;32(2):75-9.
- Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(3):382-91.
- Aszódi A, Bateman JF, Gustafsson E, Boot-Handford R, Fässler R. Mammalian skeletogenesis and extracellular matrix: what can we learn from knockout mice? *Cell Struct Funct*. 2000;25(2):73-84.
- Aydın Uğur Z, Toptaş O, Bulut D, Akay N, Kara T, Akbulut N. Effects of root-end filling on the fractal dimension of the periapical bone after periapical surgery: retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2019 23(9), 3645-51.
- Baik JS, Lee SS, Park KS, Huh KH, Yi WJ, Heo MS, Choi SC. The effects of voltage of x-ray tube on fractal dimension and anisotropy of diagnostic image. *Imaging Sci Dent*. 2007; 37(4):211-5.
- Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8(6):609-15.
- Baksi Fidler. Fractal analysis of periapical bone from lossy compressed radiographs: a comparison of two lossy compression methods. *J Digit Imaging*. 2011;24(6):993-8.
- Bancroft J, Stevens A, Turner DR. Theory and practice of histological techniques. 1996.
- Bayliss PE, Bellavance KL, Whitehead GG, Abrams JM, Aegerter S, Robbins HS, Cowan DB, Keating MT, O'Reilly T, Wood JM, Roberts TM, Chan J. Chemical modulation of receptor signaling inhibits regenerative angiogenesis in adult zebrafish. *Nat Chem Biol*. 2006;2(5):265-73.
- Bayrak S, Göller Bulut D, Orhan K, Sinanoğlu EA, Kurşun Çakmak EŞ, Mısırlı M, Ankaralı H. Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiol*. 2020;36(1):18-24.
- Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):29-60.
- Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch*. 2017;71(1):25-8.
- Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2001;30(5):270-5.
- Boskey AL, Spevak L, Paschalis E, Doty SB, McKee MD. Osteopontin deficiency increases mineral content and mineral crystallinity in mouse bone. *Calcif Tissue Int*. 2002;71(2):145-54.
- Bostan PP, Aytemur ZA, Hacıevliyagil SS, Öztuna F, Örsel O, Kiran S. Türk Toraks Derneği Üyesi Gögüs Hastalıkları Hekimlerinin Sigara İeme Durumu ve İlişkili Faktörler/Smoking Status of Pulmonologists Who are Members of Turkish Thoracic Society and Factors Related to Their Being A Smoker. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*. 2013;33(3):732.
- Bostrom MP, Yang X, Koutras I. Biologics in bone healing. *BMC Med*. 2000;11(5), 403-12.
- Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*. 2013;92(10):860-7.

- Branković S, Vukojević P, Vujasinović-Stupar N, Palić-Obradović S. Role of exercise program on bone mass in patients with osteoporosis. *Acta Rheuma Belgrade*. 2009;30:34-8.
- Brook JS, Balka EB, Zhang C. The smoking patterns of women in their forties: their relationship to later osteoporosis. *Psychol Rep*. 2012;110(2):351-62.
- Brook I. The impact of smoking on oral and nasopharyngeal bacterial flora. *J Dent Res*. 2011;90(6):704-10.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Instr Course Lect*. 1996;45:387-99.
- Camargo RCT, Costalonga RR, Louzada MJQ, Fernandes RA, Camargo Filho JCS, Urban JB. The influence of passive tobacco exposure and physical exercise on bone tissue of young rats. *Acta Ortop Bras*. 2017;25(2):77-80.
- Canbakan S. Tütün Mü? Sağlık Mı? Tütünün İnsan Vücuduna Zararlı Etkileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2016;4(1): 44-55
- Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:3-12.
- Cassandra A, Einhorn TA, Feldman D, Kelsey JL. The bone organ system: Form and function. *Osteoporosis Academic Pres*. 2001. p.3-20
- Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM; LEAP Study Group. Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. *J Orthop Trauma*. 2005;19(3):151-7.
- Chen SK, Chen CM. The effects of projection geometry and trabecular texture on estimated fractal dimensions in two alveolar bone models. *Dentomaxillofac Radiol*. 1998;27(5):270-4.
- Chen SK, Oviir T, Lin CH, Leu LJ, Cho BH, Hollender L. Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(4):467-72.
- Chen J, Zheng B, Chang YH, Shaw CC, Towers JD, Gur D. Fractal analysis of trabecular patterns in projection radiographs. An assessment. *Invest Radiol*. 1994;29(6):624-9.
- Cheung N, Donaghue KC, Liew G, Rogers SL, Wang JJ, Lim SW, Jenkins AJ, Hsu W, Li Lee M, Wong TY. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(1):106-10.
- Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*. 1985;64:111-26.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:131-9.
- Clines GA. Prospects for osteoprogenitor stem cells in fracture repair and osteoporosis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(1):73-8.
- Correa MG, Gomes Campos ML, César-Neto JB, Casati MZ, Nociti FH, Sallum EA. Histometric evaluation of bone around titanium implants with different surface treatments in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(6):588-93.
- Croucher PI, Garrahan NJ, Compston JE. Assessment of cancellous bone structure: comparison of strut analysis, trabecular bone pattern factor, and marrow space star volume. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):955-61.
- Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomech*. 2003;36(10):1487-95.
- Çan G. Sigara epidemiyolojisi. *Sigara ve Sağlık*. Bursa. 2000. p.49-58.
- Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res*. 2007;86(10):937-50.
- Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-90.
- Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008;61(5):577-87.
- De Vita MJ, Maisto SA, Ansell EB, Zale EL, Ditre JW. Pack-years of tobacco cigarette smoking as a predictor of spontaneous pain reporting and experimental pain reactivity. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019;27(6):552-60.
- DeLuca S, Habsha E, Zarb GA. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part I: implant survival. *Int J Prosthodont*. 2006;19(5):491-8.
- Demir B, Okutan M. Radyoaktif sigara: Tütün+ Polonyum-210+ Kurşun-210. *Türk Onko Derg*. 2014;29(1):27-31.
- Demirbaş AK, Ergün S, Güneri P, Aktener BO, Boyacıoğlu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(1):41-8.

- Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther.* 2006;86(1):77-91.
- Einaga H, Yoshihara E, Matsuo Y, Yodoi J. Oxidative stress and redox regulation-protein oxidative modification and activation. *J Anal Bio-Sci.* 2009;32(4):265-72.
- Ergün S, Saraçoğlu A, Güneri P, Ozpınar B. Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38(5):281-8.
- Eriksen MP, Mackay J, Ross H. *The Tobacco Atlas.* Citeseer. p.72
- Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
- Falconer K. *Fractal geometry: mathematical foundations and applications: John Wiley & Sons.* 2004.
- Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):47-51.
- Fiore MC. US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. *Respir Care.* 2000;45(10):1200-62.
- Fleisher RL, Parungo FP. Aerosol particles on tobacco trichomes. *Nature.* 1974;250(462):158-9.
- Fonseca RJ, Walker R, Betts N, Barber H, Powers M. *Oral and maxillofacial trauma.* St. Louis, MI: Elsevier Saunders. 2005.
- Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn.* 2006;235(1):176-90.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(1):155-64.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology e-book: Elsevier Health Sciences.* 2006
- Gazit Y, Berk DA, Leunig M, Baxter LT, Jain RK. Scale-invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. *Phys Rev Lett.* 1995;75(12):2428-31.
- General OS. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. p.39-61.
- Geraets WG, van der Stelt PF. Fractal properties of bone. *Dentomaxillofac Radiol.* 2000;29(3):144-53.
- Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med.* 2012;42(4):301-25.
- González-Martín O, Lee EA, Veltri M. CBCT fractal dimension changes at the apex of immediate implants placed using undersized drilling. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(8):954-7.
- Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol.* 2018;91(1091):20180442.
- Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992;10(5):495-9.
- Gullihorn L, Karpman R, Lippiello L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity. *J Orthop Trauma.* 2005;19(1):17-22.
- Gumussoy I, Miloglu O, Cankaya E, Bayrakdar IS. Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofac Radiol.* 2016;45(5):20150389.
- Guyton AC, Hall J. *Medical physiology.* 13th Edition. 2006.
- Güleç M, Taşşöker M, Özcan S. Mandibular trabeküler kemiğin fraktal boyutu: Yaş, cinsiyet ve ilgi alanı seçiminin önemi nedir? *Selcuk Dent J.* 2019a; 6(4):15-9.
- Güleç M, Taşşöker M, Özcan S. Tıpta ve Diş Hekimliğinde Fraktal Analiz. *Selcuk Dent J.* 2019b;40(1), 17-31.
- Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;360:5855.
- Hadley MN, Reddy SV. Smoking and the human vertebral column: a review of the impact of cigarette use on vertebral bone metabolism and spinal fusion. *Neurosurgery.* 1997;41(1):116-24.
- Hagmeyer L, Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan 23;112(4):43-50.
- Harorlı A, Akgül H, Yılmaz A, Bilge O. *Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2014.
- Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. IV. Age and sex distribution of symptoms of dysfunction of the masticatory system in Lapps in the north of Finland. *Acta Odontol Scand.* 1974;32(4):255-67

- Heo MS, Park KS, Lee SS, Choi SC, Koak JY, Heo SJ, Han CH, Kim JD. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):763-7.
- Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993;137(5):530-8.
- Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol.* 2001;14(7):767-90.
- Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health.* 1993;83(9):1265-70.
- Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res.* 1999;45(4):294-301.
- Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax.* 1987;42(4):241-9.
- Iqbal J, Sun L, Cao J, Yuen T, Lu P, Bab I, Leu NA, Srinivasan S, Wagage S, Hunter CA, Nebert DW, Zaidi M, Avadhani NG. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(27):11115-20.
- Jakab Z. Smoking and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(4):416-7.
- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg.* 1991;126(9):1131-4.
- Jepson PD. Exercise for Strong Bones. *Physiotherapy.* 2002;88(8):506.
- Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ.* 2001;65(4):313-21.
- Johnston P, Gurusamy KS, Parker MJ. Smoking and hip fracture; a study of 3617 cases. *Injury.* 2006;37(2):152-6.
- Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(6):393-7.
- Jung Y-H, Nah K-S, Cho B-H. Change of the fractal dimension according to the decalcification degree and the exposure time in the bovine rib. *Imaging Sci Dent.* 2006;36(2):69-72.
- Junqueira L, Carneiro, JM. *Basic Histology*, 10th Lange Edition. 2003. p.299-307.
- Kaleli S. Sigaranın Sağlık Üzerine Zararlı Etkileri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.* 2010;5(14):39-56.
- Kalfas IH. Principles of bone healing. 2001;10(4):1-4.
- Kapanen A. Biocompatibility of orthopaedic implants on bone forming cells. 2003.
- Kato CN, Barra SG, Tavares NP, Amaral TM, Brasileiro CB, Mesquita RA, Abreu LG. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49(2):20180457.
- Kaume L, Gbur EE, DiBrezza R, Howard LR, Devareddy L. Antioxidant-rich berries exert modest bone protective effects in postmenopausal smokers without improving biomarkers of bone metabolism. *Journal of functional foods*, 2014;9:202-10.
- Kayıpmaz S, Akçay S, Sezgin ÖS, Çandirli C. Trabecular structural changes in the mandibular condyle caused by degenerative osteoarthritis: a comparative study by cone-beam computed tomography imaging. *Oral Radiol*, 2019;35(1):51-8.
- Keaveny TM, Yeh OC. Architecture and trabecular bone - toward an improved understanding of the biomechanical effects of age, sex and osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2(3):205-8.
- Kell PJ. Is osteoporosis a genetically determined disease? *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:20-6.
- Keskinoğlu P, Aksakoğlu G. Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda solunum sistemi üzerindeki etkileri. *Türk Pediatri Arşivi.* 2007;42(4):136-41.
- Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ 3rd. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):124-31.
- Kierszenbaum A. *Histology and Cell Biology*. St. Louis: Mosby: Elsevier. 2006
- Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ 3rd. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):124-31.
- Koca H, Ergün S, Güneri P, Boyacıoğlu H. Evaluation of trabecular bone healing by fractal analysis and digital subtraction radiography on digitized panoramic radiographs: a preliminary study. *Oral Radiol.* 2010;26(1):1-8.
- Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2019;83(10):1980-85.

- Korkor AB, Eastwood D, Bretzmann C. Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents. *WMJ*. 2009;108(4):181-8.
- Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res*. 1999;14(2):215-20.
- Kraus VB, Feng S, Wang S, White S, Ainslie M, Brett A, Holmes A, Charles HC. Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3711-22.
- Kublay G, Terzioğlu F, Karatay G. Gebelik ve sigara. Sağlık Bakanlığı Yayını, Ankara. 2008.
- Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(2):184-191.
- Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol*. 2000;5(1):79-89.
- Landini G, Rippin JW. Fractal dimensions of the epithelial-connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of the mouth. *Anal Quant Cytol Histol*. 1993;15(2):144-9.
- Landis WJ. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone*. 1995;16(5):533-44.
- Law MR, Cheng R, Hackshaw AK, Allaway S, Hale AK. Cigarette smoking, sex hormones and bone density in women. *Eur J Epidemiol*. 1997;13(5):553-8.
- Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*. 1997;315(7112):841-6.
- Lee KI, Choi SC, Park TW, You DS. Fractal dimension calculated from two types of region of interest. *Dentomaxillofac Radiol*. 1999;28(5):284-9.
- Lefebvre F, Benali H, Gilles R, Kahn E, Di Paola R. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med Phys*. 1995;22(4):381-90.
- Leibbrandt A, Penninger JM. TNF conference 2009: beyond bones - RANKL/RANK in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:5-22.
- Lespessailles E, Roux JP, Benhamou CL, Arlot ME, Eynard E, Harba R, Padonou C, Meunier PJ. Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcif Tissue Int*. 1998;63(2):121-5.
- Li S, Dai Z, Wu Q. Effect of coffee intake on hip fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2015;14:38.
- Lima FR, Cesar-Neto JB, Lima DR, Kerbauy WD, Nogueira-Filho GR. Smoking enhances bone loss in anterior teeth in a Brazilian population: a retrospective cross-sectional study. *Braz Oral Res*. 2008;22(4):328-33.
- Lindhe O, Brandt I, Christiansen JS, Ingebrigtsen K. Irreversible binding of o,p'-DDD in interrenal cells of Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Chemosphere*. 2003;50(9):1249-53.
- Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: a review. *Med Image Anal*. 2009;13(4):634-49.
- Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):517-23.
- Lynch. Tissue engineering: applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics: Quintessence Publishing Company. 2008.
- Lynch JA, Hawkes DJ, Buckland-Wright JC. Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees using the fractal signature. *Phys Med Biol*. 1991;36(6):709-22.
- Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res*. 2017;184:101-7.
- Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1395-402.
- Mandelbrot BB. *The Fractal Geometry of Nature*. W.H. Freeman & Co., 1982, 3 th Edition., New York, USA, , p:3-468.
- Marakoğlu K, Erdem, D. Attitudes and behaviors of pregnant women about smoking in Konya.2007; 29(1):47-55.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-9.
- Martell EA. Radioactivity of tobacco trichomes and insoluble cigarette smoke particles. *Nature*. 1974;249(454):215-7.

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
- Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(1):132-42.
- Miller J, McCreddie B, Alford A, Hankenson K, Goldstein SJ. Form and function of bone. 2007;3:129-57.
- Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol.* 1994;266:874-80.
- Nance R, Delaney J, McEvoy JW, Blaha MJ, Burke GL, Navas-Acien A, McClelland RL. Smoking intensity (pack/day) is a better measure than pack-years or smoking status for modeling cardiovascular disease outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:111-9.
- Narter F, Köse . Kanser geometrisi ve mesane kanserinde fraktallar. *Üroonkoloji Bülteni.* 2013;12(1):11-7
- Nåsell H, Ottosson C, Törnqvist H, Lindé J, Ponzer S. The impact of smoking on complications after operatively treated ankle fractures--a follow-up study of 906 patients. *J Orthop Trauma.* 2011;25(12):748-55.
- Oliveira ML, Pedrosa EF, Cruz AD, Haiter-Neto F, Paula FJ, Watanabe PC. Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clin Oral Investig.* 2013;17(8):1847-53.
- Otis LL, Hong JS, Tuncay OC. Bone structure effect on root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(3):165-77.
- Özkan B, Döneray H. Çocuklarda osteoporoz. *Güncel Pediatri.* 2006;4(2):1-7
- Özkayın N, Aktuğlu KS. Sigaranın Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkileri. *Sted.* 2003;12(3):102.
- Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları.2010. p.961-8.
- Papastefanou C. Radioactivity of tobacco leaves and radiation dose induced from smoking. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(2):558-67.
- Parfitt, AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. 1983. p.143-223.
- Park H-J, Jung Y-H, Cho B-H. Bone changes after bilateral sagittal split osteotomy for mandibular prognathism. *Imaging Sci Dent.* 2006;36(4):183-8.
- Payne JB, Johnson GK, Reinhardt RA, Dyer JK, Maze CA, Dunning DG. Nicotine effects on PGE2 and IL-1 beta release by LPS-treated human monocytes. *J Periodontal Res.* 1996;31(2):99-104.
- Peitgen H-O, Jürgens H, Saupe D. Chaos and fractals: new frontiers of science: Springer Science & Business Media. 2006.
- Peng H, Wright V, Usas A, Gearhart B, Shen HC, Cummins J, Huard J. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *J Clin Invest.* 2002;110(6):751-9.
- Pereira ML, Carvalho JC, Peres F, Fernandes MH. Effect of nicotine in matrix mineralization by human bone marrow and Saos-2 cells cultured on the surface of plasma-sprayed titanium implants. *J Biomed Mater Res A.* 2009;88(1):84-93.
- Peres AC, Hiromoto G. Evaluation of 210Pb and 210Po in cigarette tobacco produced in Brazil. *J Environ Radioact.* 2002;62(1):115-9.
- Pietrzak G, Curnier A, Botsis J, Scherrer S, Wiskott A, Belser U. A nonlinear elastic model of the periodontal ligament and its numerical calibration for the study of tooth mobility. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2002;5(2):91-100.
- Pinkau S, Gurung K. Fractal Dimension in Architecture. 2017.
- Podsiadlo P, Dahl L, Englund M, Lohmander LS, Stachowiak GW. Differences in trabecular bone texture between knees with and without radiographic osteoarthritis detected by fractal methods. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(3):323-9.
- Pohlman S, Powell KA, Obuchowski NA, Chilcote WA, Grundfest-Broniatowski S. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med Phys.* 1996;23(8):1337-45.
- Pothuau L, Benhamou CL, Porion P, Lespessailles E, Harba R, Levitz P. Fractal dimension of trabecular bone projection texture is related to three-dimensional microarchitecture. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):691-9.
- Protection R. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP.* 2007;37(2-4):1-332.

- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 May 28;686:12-28.
- Radford EP, Hunt VR. Polonium-210: a volatile radioelement in cigarettes. *Science.* 1964;143(3603):247-9.
- Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA. Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(353):231-7.
- Recker RR, Barger-Lux J. "Embryology, anatomy, and microstructure of bone." *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven. 1992.p. 219
- Ren X, Zhou Q, Foulad D, Tiffany AS, Dewey MJ, Bischoff D, Miller TA, Reid RR, He TC, Yamaguchi DT, Harley BAC, Lee JC. Osteoprotegerin reduces osteoclast resorption activity without affecting osteogenesis on nanoparticulate mineralized collagen scaffolds. *Sci Adv.* 2019;5(6):4991.
- Revell PA. Quantitative methods in bone biopsy examination *Pathology of bone.* Springer, London 1986. pp. 87-111.
- Rieder CE, Martinoff JT, Wilcox SA. The prevalence of mandibular dysfunction. Part I: Sex and age distribution of related signs and symptoms. *J Prosthet Dent.* 1983;50(1):81-8.
- Ries WL, Key LL Jr, Rodriguiz RM. Nitroble tetrazolium reduction and bone resorption by osteoclasts in vitro inhibited by a manganese-based superoxide dismutase mimic. *J Bone Miner Res.* 1992;7(8):931-9.
- Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8:455-98.
- Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2010;21(9):1457-69.
- Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone.* 1992;13:3-6.
- Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev.* 1996;17(4):308-32.
- Rosa RC, Pereira SC, Cardoso FAG, Caetano AG, Santiago HAR, Volpon JB. Second hand tobacco smoke adversely affects the bone of immature rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(12):785-789.
- Rothe LE, Bollen AM, Little RM, Herring SW, Chaison JB, Chen CS, Hollender LG. Trabecular and cortical bone as risk factors for orthodontic relapse. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(4):476-84.
- Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):555-61.
- Ruttimann UE, Ship JA. The Use of Fractal Geometry to Quantitate Bone-Structure from Radiographs. Paper presented at the *J Dent Res.*1990. p.287.
- Ruttimann UE, Webber RL, Hazelrig JB. Fractal dimension from radiographs of peridental alveolar bone. A possible diagnostic indicator of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(1):98-110.
- Samarabandu J, Acharya R, Hausmann E, Allen K. Analysis of bone X-rays using morphological fractals. *IEEE Trans Med Imaging.* 1993;12(3):466-70.
- Sanchez-Molina D, Velazquez-Ameijide J, Quintana V, Arregui-Dalmases C, Crandall JR, Subit D, Kerrigan JR. Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Med Eng Phys.* 2013;35(5):576-82.
- Sánchez I, & Uzcátegui G. Fractals in dentistry. *J Dent.* 2011;39(4):273-92.
- Sansare K, Singh D, Karjodkar F. Changes in the fractal dimension on pre-and post-implant panoramic radiographs. *Oral Radiol.* 2012;28(1):15-23.
- Scherer G, Conze C, von Meyerinck L, Sorsa M, Adlkofer F. Importance of exposure to gaseous and particulate phase components of tobacco smoke in active and passive smokers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1990;62(6):459-66.
- Scherer G, Jarczyk L, Heller WD, Biber A, Neurath GB, Adlkofer F. Pharmacokinetics of nicotine, cotinine, and 3'-hydroxycotinine in cigarette smokers. *Klin Wochenschr.* 1988;66:5-11.
- Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control.* 2005;14(6):396-404.
- Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update. *Maturitas.* 2009;63(1):34-8.
- Shafey O. American Cancer Society. *The Tobacco Atlas: American Cancer Society, Atlanta, Ga, USA.*2009.

- Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(2):267-78.
- Shibli JA, Piattelli A, Iezzi G, Cardoso LA, Onuma T, de Carvalho PS, Susana d, Ferrari DS, Mangano C, Zenóbio EG. Effect of smoking on early bone healing around oxidized surfaces: a prospective, controlled study in human jaws. *J Periodontol.* 2010;81(4):575-83.
- Shrout MK, Hildebolt CF, Potter BJ. The effect of varying the region of interest on calculations of fractal index. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26(5):295-8.
- Shrout MK, Farley BA, Patt SM, Potter BJ, Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crothers N, Dotson M, Hauser J, Cohen S, Kardaris E, Hanes P. The effect of region of interest variations on morphologic operations data and gray-level values extracted from digitized dental radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(5):636-9.
- Shrout MK, Potter BJ, Hildebolt CF. The effect of image variations on fractal dimension calculations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(1):96-100.
- Sikavitsas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials.* 2001;22(19):2581-93.
- Sindeaux R, Figueiredo PT, de Melo NS, Guimarães AT, Lazarte L, Pereira FB, de Paula AP, Leite AF. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas.* 2014;77(2):142-8.
- Singh DR, Nilekani SR. Measurement of polonium activity in Indian Tobacco. *Health Phys.* 1976;31(4):393-4.
- Skwarzec B, Strumińska D, Ulatowski J, Golebiowski M. Determination and distribution of ²¹⁰Po in tobacco plants from Poland. *J Radioanal Nucl Chem.* 2001;250(2):319-22.
- Slemenda CW. Cigarettes and the skeleton. *N Engl J Med.* 1994;330(6):430-1.
- Smith TG Jr, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology--dimensions, lacunarity and multifractals. *J Neurosci Methods.* 1996;69(2):123-36.
- Sogur E, Baksı BG. Imaging systems used for diagnosis of periodontal pathology. Part 2: alternative imaging systems and image processing methods *EÜ Dişhek Fak Derg.* 2014;35(1):10-8.
- Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, Gottrup F. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res.* 2009;152(2):224-30.
- Sørensen LT, Toft BG, Rygaard J, Ladelund S, Paddon M, James T, Taylor R, Gottrup F. Effect of smoking, smoking cessation, and nicotine patch on wound dimension, vitamin C, and systemic markers of collagen metabolism. *Surgery.* 2010;148(5):982-90.
- Southard TE, Southard KA, Jakobsen JR, Hillis SL, Najim CA. Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(5):569-76.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):561-70.
- Suttapreyasri S, Suapear P, Lepong N. The Accuracy of Cone-Beam Computed Tomography for Evaluating Bone Density and Cortical Bone Thickness at the Implant Site: Micro-Computed Tomography and Histologic Analysis. *J Craniofac Surg.* 2018;29(8):2026-31.
- Svezut AT, Stabile GA, de Moraes M, Mazzone R, Moreira RW. The influence of tobacco on early dental implant failure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):1004-9.
- Şahin, Ö.K, Aksoy MÇ. Oral Cerrahi İşlemler Sonrası Yara İyileşmesine Sigaranın Etkileri. *Atatürk Üniv. Diş Hek Fak Derg.* 2014;24(3):434-41.
- Şener E, Baksı BG. Sağlıklı ve osteoporoz tanılı hastalarda fraktal boyut ve mandibular kortikal indeks değerlendirilmesi. *Ege Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2016;37(3):159-67.
- Thaller SR, Kim JC, Kawamoto HK. Calvarial bone graft donor site: a histological study in a rabbit model. *Ann Plast Surg.* 1989;23(5):390-5.
- Thorogood PV, Hinchliffe JR. An analysis of the condensation process during chondrogenesis in the embryonic chick hind limb. *J Embryol Exp Morphol.* 1975;33(3):581-606.
- Tosoni GM, Lurie AG, Cowan AE, Burlinson JA. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2):235-41.
- Tso T, Hallden N, Alexander L. Radium-226 and polonium-210 in leaf tobacco and tobacco soil. *Science.* 1964;146(3647):1043-5.
- Turner AS. Animal models of osteoporosis--necessity and limitations. *Eur Cell Mater.* 2001;1:66-81.
- Umemori S, Tonami K, Nitta H, Mataka S, Araki K. The possibility of digital imaging in the diagnosis of occlusal caries. *Int J Dent.* 2010;2010:860515.

- Urdike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *J Periodontol Res.* 2008;43(6):658-64.
- Üneri Ö, Tural Ü, Memik NÇ. Şizofreni ve sigara içimi: Biyolojik bağlantı nerede. *Türk Psikiyatri Derg*2006;17:55-64.
- Veenland J, Grashuis J, van der Meer F, Beckers A, Gelsema E. Estimation of fractal dimension in radiographs. *Med Phys.* 1996;23(4):585-94.
- Vogel JM, Davis JW, Nomura A, Wasnich RD, Ross PD. The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1495-501.
- Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001;68(5):259-70.
- Webber R, Hazelrig J, Patel R, Van Den Berg H, Lemmons J. Evaluation of site-specific differences in trabecular bone using fractal geometry. *J Dent Res.* 1991;70:528.
- White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology-E-Book: Principles and interpretation: Elsevier Health Sciences.* 2014.
- White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(5):628-35.
- Whiteford L. Nicotine, CO and HCN: the detrimental effects of smoking on wound healing. *Br J Community Nurs.* 2003;8(12):22-6.
- WHO. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: World Health Organization.*1992.
- WHO. *WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies: World Health Organization.* 2017
- WHO. *WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: Offer help to quit tobacco use: World Health Organization.* 2019.
- Wilding RJ, Slabbert JC, Kathree H, Owen CP, Crombie K, Delpont P. The use of fractal analysis to reveal remodelling in human alveolar bone following the placement of dental implants. *Arch Oral Biol.* 1995;40(1):61-72.
- Winn DM. Tobacco use and oral disease. *J Dent Educ.* 2001;65(4):306-12.
- Wojtowicz A, Chaberek S, Kryst L, Urbanowska E, Ciechowicz K, Ostrowski K. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(1):84-6.
- Wong LS, Martins-Green M. Firsthand cigarette smoke alters fibroblast migration and survival: implications for impaired healing. *Wound Repair Regen.* 2004;12(4):471-84.
- Xu J, Wang Y, Hsu CY, Gao Y, Meyers CA, Chang L, Zhang L, Broderick K, Ding C, Peault B, Witwer K, James AW. Human perivascular stem cell-derived extracellular vesicles mediate bone repair. *Elife.* 2019;8:48191.
- Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis.* 2004;172(2):259-65.
- Yasar F, Akgünlü F. Fractal dimension and lacunarity analysis of dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2005;34(5):261-7.
- Yasar F, Akgunlu F. Evaluating mandibular cortical index quantitatively. *Eur J Dent.* 2008;2(4):283-90.
- Yu YY, Chen H, Lin CH, Chen CM, Oviir T, Chen SK, Hollender L. Fractal dimension analysis of periapical reactive bone in response to root canal treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2):283-8.
- Yu JC, Wright RL, Williamson MA, Braselton JP 3rd, Abell ML. A fractal analysis of human cranial sutures. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40(4):409-15.
- Zappacosta B, Persichilli S, De Sole P, Mordente A, Giardina B. Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of healthy smokers. *Arch Oral Biol.* 1999;44(6):485-8.
- Zeytinoğlu M, İlhan B, Dündar N, Boyacıoğlu H. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clin Oral Investig.* 2015;19(2):519-24.

8. ÖZGEÇMİŞ



9. EKLER

EK-A



NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
ETİK KURULLAR
T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 2020/02-06 05.11.2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Melek TAŞSÖKER

Kurulumuzun 05.11.2020 tarih ve 2020/02-06 sayılı toplantısında, yürütücüsü olduğunuz "Sigara içen bireylerdeki trabeküler kemik değişikliklerinin fraktal analiz yöntemiyle belirlenmesi: Vaka-kontrol çalışması" başlıklı projenin bilimsel etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

Saygılarımla.

Prof. Dr. Bekir Kubilay İŞEK
NEİD Diş Hekimliği Fakültesi
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Necmettin Erbakan Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Beyşehir Cadde, Buğurlu Sok. 42090 Meriçli KONYA
Fakülte (F 352) 220 00 26 - Fakülte (F 332) 220 00 45 Meryem ALKİÇ

EK-B

Sizi NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı tarafından yürütülen '**Sigara kullanımının belirti ve bulgularının trabeküler kemiğin fraktal boyut değerlerine etkisinin dijital panoromik radyograflar aracılığıyla araştırılması**' başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu çalışma **araştırma amaçlı** yapılmaktadır. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkına sahipsiniz. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgiler **gizli** tutulacaktır. Çalışma sonuçları, çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacak ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma kapsamında sizden ek bir tetkik istenmeyecektir.

Sorumlu araştırmacı: Melek TAŞSÖKER
Yardımcı araştırmacılar: Duygu AZMAN

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın Amacı:** Bu çalışmanın amacı sigara kullanımının belirti ve bulgularının trabeküler kemiğin fraktal boyut değerlerine etkisinin dijital panoromik radyograflar aracılığıyla araştırılması çene kemikleri üzerinde etkisini saptamaktır.
- b. **Araştırmanın Nedeni:** Bilimsel araştırma Tez çalışması
- c. **Araştırmanın Öngörülen Süresi:**
- d. **Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:**
- e. **Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):** NEÜ Diş Hek Fak-Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi AD

Sayın gönüllü,

Çalışmamızın dişlerin muayenesi için çektiğimiz olduğunuz radyograflar üzerinden görüntü analizi ve ağız muayenesi sırasında gerçekleştirilecek olanbasamakları bulunmaktadır. Röntgeniniz çekilip muayeneniz tamamlandıktan sonraanalizi için,cihazının ağız içine yerleştireceğimiz bant kısmını (sensör) ısırmanız istenecektir. Bu işlemler muayene için geldiğiniz seansta tek seferde toplamda 15 dakika sürecek şekilde gerçekleştirilecektir. Kontrol ve takip seansınız olmayacaktır.

Risk: Araştırmamızın ilk aşaması çene ve dişlerin muayenesi için tanı prosedürü gereği rutin olarak alınan radyograflar üzerinden görüntü analizi yapılmasıyla gerçekleştirilecektir. Bu aşamada rutin tetkik verisi kullanılacak olup, çalışma amaçlı ilave radyasyon riski bulunmamaktadır. Çalışmanın ikinci aşaması, cihazının basınca duyarlı parçasının ısıtılmasıyla gerçekleştirilecektir. Bu aşamada sağlık açısından risk ya da zarar bulunmamaktadır.

Yarar: Bu aşamalar sonucunda sigara kullanımının belirti ve bulgularının trabeküler kemiğin fraktal boyut değerlerine etkisinin radyograflarda gözlenen kemik yapısında meydana getirdiği değişimler incelenmiş olacaktır.

Ne yapmam gerekiyor, sorumluluklarım nelerdir?

- Gerekli tüm tıbbi özgeçmişinizi, kullandığınız ilaçları, geçirdiğiniz ameliyatları, daha önce alerjik bir reaksiyon geçirip geçirmediğinizi ayrıntılı bir şekilde doktorunuza bildiriniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında gerekli açıklama araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Melek Taşsöker'i, yukarıda verilen telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Tarih:

Tanıklık edenin (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Tarih:

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Tarih:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Tarih:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.