T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Farklı Ortodontik Aparey Kullanan Hastalarda Tükürük ve Kandaki Bisfenol-A Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Proje No:
TDH-2019-7003

Proje Türü
Tez Projesi, Diş Hekimliğinde Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Adı Soyadı
Birimi/Bölümü

Prof. Dr. Nihat KILIÇ
Diş Hekimliği Fakültesi / Ortodonti A.B.D.

Araştırmacının Adı Soyadı
Birimi/Bölümü

Dt. Serdar ÇİK
Diş Hekimliği Fakültesi / Ortodonti A.B.D.

Ağustos 2019
ERZURUM

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ…….……..	iv
TABLOLAR DİZİNİ…….	vi
TEŞEKKÜR……..…….	viii
ÖZET…….……..	ix
ABSTRACT…..…….….……	xi
1. GİRİŞ……...……	1
2. GENEL BİLGİLER……...…….	2
2.1. Bisfenol-A……...……..	2
2.1.1. Bir Kimyasal Olarak BPA……..	2
2.1.2. Günlük Hayatta BPA…….....	2
2.1.3. BPA Konusunun Önemi…….	3
2.1.4. BPA Seviyelerinin Belirlenmesi …….……..	3
2.1.5. Tahmini Günlük Ortalama Maruz Kalma Dozu…….	3
2.1.6. İnsan Metabolizmasında BPA……	4
2.1.7. Diş Hekimliğinde BPA……...	4
2.1.8.. Ortodontik Malzemelerde BPA……...	6
3. MATERYAL VE METOT……	11
3.1. Materyal…….……..	11
3.2. Metot…….….....	12
3.2.1. Çalışmada Uygulanan Apareyler ve Özellikleri…….……	12
3.2.1.1. Sabit Ortodontik Apareyler ……... …….…...	12
3.2.1.2. Rugalar Bölgesinde Lokal Akrilik Düğmesi Olan Mini Vida Destekli Aparey (TADs aparey) ……	14

3.2.1.3. Tek Çeneyi İlgilendiren Hareketli Aparey……..	16
3.2.1.4. İki Çeneyi İlgilendiren Fonksiyonel Aparey……...	17
3.2.2. Çalışma İçin Hastalardan Alınan Kayıtlar……..	18
3.2.2.1. Analitik Kimyasal Çalışmalar İçin Örneklerin Alınması……	19
3.2.2.1.1. Kan Örneklerinin Alınması……..……...	19
3.2.2.1.2. Tükürük Örneklerinin Alınması……...	19
3.2.3. Laboratuvar Çalışmaları…….	22
3.2.3.1. Analitik Kimyasal Analiz İçin Örneklerin Hazırlanması……	22
3.2.3.1.1. Plazma Örneklerinin Hazırlanması……..	22
3.2.3.1.2. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması……	25
3.2.3.2. Analitik Kimyasal Analiz……	25
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme…….	27
4.BULGULAR……	28
4.1. Deskriptif Veriler……..……	28
4.1.1. Tükürük Verileri…...……..	28
4.1.2. Plazma Verileri...……	28
4.2. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması……..	31
4.2.1. Grup İçi Karşılaştırmalar…..…….…….	31
4.2.1.1. Sabit Tedavi…….	31
4.2.1.2. TADs Apareyi…….	34
4.2.1.3. Hareketli Aparey…….	36
4.2.1.4. Fonksiyonel Aparey……	38
4.2.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar……...	40

4.2.2.1. Plazma ve Tükürükte Bulunan BPA Seviyelerinin Farklı Apareyler, Farklı Ölçüm Zamanları ve Grup X Ölçüm Zamanı İnteraksiyonunun Karşılaştırılması…….....	40
4.2.2.1.1. Tükürük…….....	40
4.2.2.1.2. Plazma……..……	42
5. TARTIŞMA……	44
5.1. Bulguların Değerlendirilmesi…….....	46
5.1.1. Grup İçi Karşılaştırmalar…….……...	46
5.1.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar…….……..	49
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER……	53
KAYNAKLAR ……...	55
EKLER ……...	60

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. Bisfenol-A kimyasal formülü ve üç boyutlu görünümü……..…... 2

Şekil 3.1. Asit, bond, kompozit, ışık tabancası…….. 13

Şekil 3.2. Sabit ortodontik apareyin uygulanması…….. 14

Şekil 3.3. Mini vida, ortodontik akril, rezin modifiye cam iyonomer siman, kompomer..... 15

Şekil 3.4. Ağız içinde mini vidaların görünümü, Modifiye Nance apareyi, Modifiye Keleş Slider apareyi…….. 16

Şekil 3.5. Üst çeneye uygulanan bir hareketli protrüzyon apareyi……. 17

Şekil 3.6. Aktivatörün uygulanması..……. 18

Şekil 3.7. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması…… 21

Şekil 3.8.1. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması……. 23

Şekil 3.8.2. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması ve analiz edilmesi……... 24

Şekil 3.9. BPA'ya ait kromatogram……... 26

Şekil 3.10. BPA'ya ait kütle spektrumu……. 26

Şekil 4.1. Sabit tedavi grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi……...…….. 32

Şekil 4.2. Sabit tedavi grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi…….…… 33

Şekil 4.3. TADs aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi……...…….. 34

Şekil 4.4. TADs aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi……. 35

Şekil 4.5. Hareketli aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi……. 36

Şekil 4.6. Hareketli aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi……..…….…….. 37

Şekil 4.7. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi…….…… 38

Şekil 4.8. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi……. 39

Şekil 4.9. Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda zamana göre tükürükte ortalama BPA miktarı değişimi……...…… 40

Şekil 4.10. Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda zamana göre plazmada ortalama BPA miktarı değişimi……... 42

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 4.1. Farklı tedavi yöntemleri ve farklı zamanlarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyeleri ……... 29

Tablo 4.2. Farklı tedavi yöntemleri ve farklı zamanlarda plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyeleri ……..... 31

Tablo 4.3. Sabit tedavi grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları …….……... 32

Tablo 4.4. Sabit tedavi grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları …… 33

Tablo 4.5. TADs aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasında karşılaştırma sonuçları**…….** 34

Tablo 4.6. TADs aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları ……. 35

Tablo 4.7. Hareketli aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları……..... 37

Tablo 4.8. Hareketli aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları …….. 37

Tablo 4.9. Fonksiyonel aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları …….. 39

Tablo 4.10. Fonksiyonel aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasında karşılaştırma sonuçları ……. 40

Tablo 4.11. Tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonu karşılaştırma sonuçları (ANOVA)…….. 41

Tablo 4.12. Tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında Tukey HSD testi karşılaştırma sonuçları…….. 42

Tablo 4.13. Plazma BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonu karşılaştırma sonuçları (ANOVA)…….. 43

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TEŞEKKÜR

Bu proje çalışmamızı destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi ve çalışanlarına;

Çalışmamızın analitik kimyasal analizleri ve laboratuvar çalışmalarında bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a, Doç. Dr. Alptuğ ATİLA'ya, Öğretim Görevlisi Osman Nuri Aslan'a ve tüm DAYTAM çalışanlarına; çalışmamızın istatistiki değerlendirmelerinde yardımcı olan Prof. Dr. Memiş Özdemir'e;

Sonsuz teşekkürler…

Prof. Dr. Nihat KILIÇ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

ÖZET

FARKLI ORTODONTİK APAREY KULLANAN HASTALARDA TÜKÜRÜK VE KANDAKİ BİSFENOL-A SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı 4 farklı ortodontik apareyin içerdiği farklı rezinlerden salınan Bisfenol-A (BPA) seviyelerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu proje çalışmasının materyalini Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı'na ortodontik tedavi için başvuran 78 hastadan elde edilen tükürük ve kan örnekleri oluşturmaktadır. Bu hastalar 4 farklı grupta farklı ortodontik aparey ile tedavi edilmiştir: Birinci grup sabit ortodontik apareyler ile tedavi gören 20 hastadan; ikinci grup TADs aparey uygulanan 20 hastadan; üçüncü grup hareketli aparey kullanan 19 hastadan ve dördüncü grup hareketli fonksiyonel aparey kullanan 19 bireyden oluşturulmuştur. Tükürük ve kan örnekleri hastalardan tedavi başlamadan önce (baseline), tedavi başladıktan 1 gün, 1 hafta ve 1 ay sonra periyotlarında toplanmıştır. Tükürük ve plazma örneklerindeki BPA seviyelerinin kantitatif analizi ultra-performans likit kromatografisi/kütle spektrometrisi (UPLC-MS / MS) ile yapılmıştır.

Bulgular: Tükürük ve plazmadaki BPA seviyeleri özellikle 1. günde olmak üzere zaman geçtikçe tüm gruplarda genellikle artmıştır, ancak bu değişimler hiçbir gözlem periyodu arasında istatistiksel olarak önemli seviyeye ulaşmamıştır. Dört farklı ölçüm zamanlarında alınan tükürük örneklerinin ortalama BPA seviyelerinde gruplar arasında önemli farklılıklar görülmüştür, ancak bu farklılıklar tedavi başındaki (baseline) tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında önemli düzeyde farklı olmasından kaynaklanmıştır. Plazma BPA seviyelerinde oluşan ortalama değişimlerde gruplar arasında önemli farklılıklar görülmemiştir. Tüm gruplarda geniş bireysel varyasyonlar görülmüştür.

Sonuç: Tükürük ve plazma örneklerinin ultra-performans likit kromatografisi/kütle spektrometrisi yöntemiyle analizinden elde edilen bu bulgular, genel olarak incelenen tüm ortodontik apareylerin kullanımı ile devamlı olarak az miktarlarda bile olsa BPA salınımın olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: BPA, Bisfenol-A, Ortodontik tedavi, Tükürük, Plazma.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

ABSTRACT

EVOLUTION OF BİSPHENOL-A LEVELS IN SALIVA AND BLOOD IN PATIENTS USING DIFFERENT ORTHODONTIC APPLIANCES

Objective: The aim of this study is to assess and to compare the levels of bisphenol A (BPA) released from different resins included in four different orthodontic appliances.

Materials and Methods: The material of this study included saliva and blood specimens obtained from 78 patients, who applied to Atatürk University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics for orthodontic treatment. These patients were assigned 4 groups, whom treated with different orthodontic appliance; first group consisted of 20 patients, who had fixed orthodontic appliances; second group consisted 20 patients, who had TADs appliances; third group consisted 19 patients, who had removable appliances; and fourth group consisted 19 patients, who had removable functional appliances. The periods of collections the specimens were just before orthodontic treatment (baseline), followed by 1 day, 1 week, and 1 month after the initial treatments. The specimens were analyzed with the ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry (UPLC-MS / MS) method for quantitative evaluation of BPA levels.

Results: Saliva and plasma BPA levels were mainly increased, especially at initial one day, as time passed in all groups, but the changes in BPA levels did not reached a statistically significant level at any observation period. Mean BPA saliva levels of four observation points were showed significant differences between the groups, but these differences were mainly stem from significant differences at baseline BPA levels between the groups. Mean BPA plasma levels of four observation points were showed no significant differences between the groups. Large individual variations were observed in the all groups.

Conclusion: The findings of the presents study method with ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry (UPLC-MS / MS) on salivary and plasma specimens mainly confirmed continued release of BPA after wear of all the orthodontic appliances, although in small quantities.

Keywords: BPA, Bisphenol-A, Orthodontic treatment, Saliva, Plasma.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

1. GİRİŞ

Günlük hayatta sert plastik ve türevi eşyaların yapımında kullanılan Bisfenol-A'nın endokrin bozucu etkisinin bildirilmesinden sonra kullanımının güvenliği, olası günlük BPA maruziyeti ve bu maruziyetin kaynakları araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarla BPA'nın çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili bulunması kamuoyunda kaygılara neden olmuştur.

1996 yılında Oleo ve ark.[1] tarafından diş hekimliğinde kullanılan rezinlerden BPA salındığının ilk kez bildirilmesiyle yapılan diş tedavilerinin sonuçları da araştırılmaya başlanmıştır.

Ortodontik tedavide kullanılan dental materyallerin yapımında Bis-GMA ve Bis-DMA gibi BPA türevlerinin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Geçmişte yapılmış olan bilimsel çalışmalarda ortodontik tedavide kullanılan bu materyallerden artık monomer olarak BPA'nın ağız ortamına salınabileceği bildirilmiştir.[2] Ortodonti alanında yapılan in-vitro çalışmalarda ise ortodontik apareylerden BPA'nın düşük miktarlarda salındığı gösterilmiştir.[3] Bazı araştırıcılara göre ortodontik apareylerden salınan BPA'nın günlük alım dozunun altında olabileceği ancak yine de bu miktar BPA'nın dikkate alınması gerektiği bu araştırıcılar tarafından bildirilmiştir.[4] Diğer bazı araştırıcılara göre ise ortodontik apareylerden salınan BPA'nın sitotoksik ve östrojenik olumsuz bir etki oluşturmadığı bulunmuştur.[5] Yapılan bu çalışmaların tümü in-vitro ya da tükürük örneklerinin analizine dayanmakta olup, literatürde ortodontik apareylerden salınan BPA'nın kan örneklerinde incelenmesinin yapıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında literatürde farklı ortodontik uygulamalar sonrasında salınan BPA'nın kan ve tükürük konsantrasyonlarının incelendiği ve karşılaştırıldığı bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

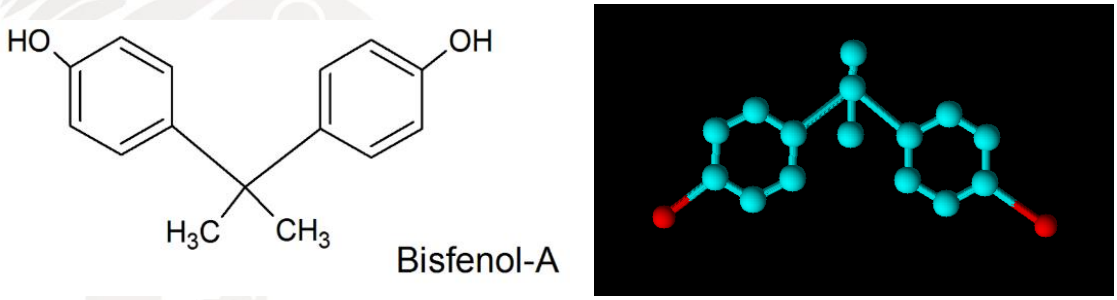
Bu çalışmanın amacı farklı ortodontik tedavi uygulamaları sırasında kullanılan materyallerden salınan BPA miktarlarının belirlenmesi ve farklı ortodontik uygulamalarda ortaya çıkan BPA miktarının karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bisfenol-A

2.1.1. Bir Kimyasal Olarak BPA

Bisfenol-A; kimyasal adı 2,2-Bis(4-hidroksifenil) propan, kapalı formülü $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$ şeklinde olan, Amerikan Kimya Derneği'nin alt kuruluşu Kimyasal Bildiri Servisi (CAS) tarafından 80-05-7 numarası ile numaralandırılmış, sadece endüstriyel ve profesyonel laboratuvar kullanım için kimliklendirilmiş, organik ve sentetik bir kimyasaldır. Organik maddelerde yüksek çözünürlüğe sahip olmasına rağmen sudaki çözünürlüğü düşüktür. Bej renkli kokusuz kristaller şeklindedir.[6] Bisfenol-A'nın kimyasal formülü ve üç boyutlu yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Bisfenol-A kimyasal formülü ve üç boyutlu görünümü.

2.1.2. Günlük Hayatta BPA

BPA günümüzde polikarbonat ve epoksi rezin yapımında kullanılmaktadır. Günlük hayatta kullanılan BPA içeren ürünlere örnek vermek gerekirse; sert plastik olan polikarbonattan imal edilmiş olan kaplar, iç yüzeyi epoksi reçine koruyucu kaplı metal kutular, konserve gıdalar, gıda ambalajları, oyuncaklar, su tesisatında kullanılan plastik borular, plastik bardaklar, gözlük camları, spor ve sağlık ekipmanları, toz boyalar, elektronik malzemelerin

kaplamaları, termal yazılma özelliğine sahip kâğıtlar (örnek: bankamatik fişleri), biberonlar, deterjanlar, plastik su şişeleri, dental rezinler, diş macunları v.b.[7,8]

2.1.3. BPA Konusunun Önemi

Günlük hayatta bu kadar çok yerde kullanılan BPA'nın insan üzerinde güvenli bir madde olup olmadığı literatürde arandığında; insanların BPA'ya maruz kaldığı ve bu maruziyetin çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirildiği görülmektedir.[9-13] Yapılan çalışmaların maruziyet kaynaklarının veya seviyelerinin belirlenmesine odaklandığı görülmüştür.[9-12]

2.1.4. BPA Maruziyetinin Belirlenmesi

Kan, kan ürünleri, tükürük, idrar, anne sütü, göbek bağı, peritoneal sıvı, amniyon sıvısı, foliküler sıvı ve plesantada bulunabilecek BPA, gaz kromatografisi – kütle sprektrometresi (GC-MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), farklı kimyasal ajanlarla türevlendirme sonrası gaz kromatografisi ve ELİSA gibi faklı yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Kullanılan analitik yöntemler arasında BPA'nın dokulardaki eser miktarını ölçmek için kütle sprektrometresi ve özellikle izotop seyreltme kütle sprektrometresi en güvenilir yöntem olarak kabul edilmiştir.[14] Bazı araştırmacılar tarafından yeterli hassasiyete sahip olmadığı ve biyolojik matrislerinde yüksek kirletici potansiyel olduğu için ELİSA'nın BPA ölçümünde kullanılmaması önerilmiştir.[15]

Vücutta bulunan BPA seviyelerinin belirlenmesinde kan[16], serum[17], plazma[18], tükürük[1], idrar[19], anne Sütü[20] ve diğer vücut sıvıları[21] kullanılmaktadır.

2.1.5. Tahmini Günlük Ortalama Maruz Kalma Dozu

BPA'ya maruz kalma gün içinde gerçekleştirilen eylemler sırasında vücuda giren BPA miktarının cebirsel toplamı olarak tanımlanabilir. Hesaplamada gün içinde tüketilen gıdalarda

ve çevresel kaynaklarda bulunan, dental malzemelerden salınan ve dermal olarak geçen BPA miktarları kullanılır.[12] Kullanılan ölçüm kriterleri subjektif olduğu için hesaplamalar hataya açıktır ve farklı araştırmalarda farklı tahminler yapılmasına neden olmaktadır.

2.1.6. İnsan Metabolizmasında BPA

BPA vücuda girmesinden sonra karaciğerde CYP2C ailesinde bulunan enzimlerden CYP2C18 tarafından hızlı, CYP2C19 ve CYP2C9 tarafından daha yavaş bir şekilde metabolize edilir. BPA, CYP2C ailesi tarafından metabolize edilirken aynı zamanda karaciğerde CYP17 enzimini de inhibe eder.[22] Karaciğerde ilk geçiş etkisiyle b-D-glukuronid ile konjuge edilir ve BPA-glukuronid'e dönüştürülerek östrojenik etkisi azalacak şekilde pasif hale getirilir.[23] BPA'nın östrojenik etkisini azaltmak için kullanılan bir diğer yolda karaciğerde sülfatla konjuge edilerek BPA-sülfat oluşturulmasıdır.[24]

Naproksen ve karbamazepin gibi ilaçların karaciğerde BPA metabolizmasını inhibe ederek serbest BPA seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir.[25] Ayrıca plasenta ve diğer dokularda bulunan β-glukronidaz ve arilsülfataz-c enzimleri ile konjuge BPA'nın tekrar serbest BPA'ya dönüştürülebileceği bildirilmiştir.[26]

2.1.7. Diş Hekimliğinde BPA

Diş Hekimliğinde kullanılan malzemelerin yapımında saf BPA kullanılmamasına rağmen Bis-GMA, Bis-DMA, Bis-EMA ve polikarbonat gibi BPA türevleri kullanılmaktadır.[27] Diş hekimliğinde kullanılan monomerler polimer zincir reaksiyonu ile polimerleşerek sertleşir. Günümüzde üretilen malzemeler yüzde yüz bir polimerleşme oranına sahip değildir. Polimerizasyona katılmayan monomerlerin ya da açık bağ bulunduran uç monomerlerinin hidroliz reaksiyonlarına uğrayarak BPA'ya dönüştüğü düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla Bis-GMA ve Bis-DMA'dan BPA sentezi mekanizması gösterilmiştir ve salınımdan sorumlu

olarak Bis-DMA bulunmuştur.[28,29] Tükürük ortamında 24 saatte Bis-DMA'nın %81.4ünün BPA'ya dönüştüğü de bildirilmiştir.[28]

1996 yılında Oleo ve ark[1] tarafından ilk defa Diş Hekimliği malzemelerinden BPA salınımı olduğu bildirilmiştir. Oleo ve ark.[1] tarafından yapılan çalışmada 50 mg Bis-GMA içeren dental rezin ile 18 hastanın molar dişine dolgu yapılmadan 1 saat önce ve tedaviden 1 saat sonra alınan tükürük örneklerinde 90 – 931 µg BPA bulunarak dental rezinlerden BPA salınımı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada polimerizasyon öncesi 4 rezin maddenin östrojenitesi değerlendirilmiş ve hücre kültüründe kontrol grubuna göre 6 kat fazla proliferasyon bulunmuştur.[1]

Schmalz ve ark.[28] tarafından yapılan bir diğer çalışmada oluşturulan deney ortamında Bis-GMA'dan BPA salınımı tespit edilemezken BADGE'den <2 – 8 ppm aralığında, Bis-DMA'dan 4 – 155 ppm aralığında BPA salınımı tespit edilmiştir. Ayrıca oluşturulan deney ortamında 24 saatte Bis-DMA'nın %81.4'ünün tükürük tarafından hidrolitik yıkıma uğratılarak BPA'ya dönüştürüldüğü bildirilmiştir.

2005 yılında Sasaki ve ark.[30] tarafından dişine 9 rezinden biriyle işlem yapılmış 21 hastanın tükürükleri üzerinde yapılan araştırmada işlem öncesi toplanan tükürük örneklerinde 0.3 – 2.0 ng/ml aralığında, işlem sonrası toplanan tükürük örneklerinde 20.0 – 60.1 ng/ml aralığında BPA bulunurken, işlem sonrası gargara yaptırılan hastaların tükürük örneklerinde 1.6 – 4.7 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir. Gargara yaptırılan hastalardan biri 5 gün takip edilerek hastadan alınan tükürük örneklerinde BPA seviyelerinin işlem öncesi seviyelere yaklaştığı bildirilmiştir.

2010 yılında Downs ve ark.[31] tarafından 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada başlangıçta tükürükte 0.07 – 6.00 ng/ml aralığında BPA tespit edilirken 3 saat sonra alınan tükürük örneğindeki BPA miktarının tek dişine restorasyon uygulanan grupta 3.98 ng/ml, 4

dişine restorasyon uygulanan grupta 9.08 ng/ml'ye çıktığı tespit edilmiştir. 3 saat en yüksek miktarın bulunduğu zaman aralığı olarak bildirilirken 24 saat sonra hastaların tükürüğündeki BPA seviyesinin başlangıç seviyesine döndüğü bulunmuştur. Çalışmada alınan kan örneklerinde BPA tespit edilememiştir.[31]

2011 yılında Van Landuyt ve ark.[32] tarafından 71 araştırma üzerinden 22 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde 11 çalışmada BPA salınımı araştırılmıştır. Dental materyallerden 24 saatte 0.00001 – 67.0000 nmol/mm^2 aralığında 0.01752 geometrik ortalamayla BPA salındığı bildirilirken, toplam kümülatif salınımın ise 0 – 124 nmol/mm^2 aralığında 0.016 nmol/mm^2 geometrik ortalamayla salındığı bildirilmiştir.

2007 – 2012 yılları arasında yapılan bir vaka serisinde[33-36] dişlerine amalgam ve rezin restorasyon yapılmış çocukların uzun dönem nöro-psikolojik gelişimlerinin incelenmesi sonucunda Bis-GMA bazlı restorasyona maruz kalmanın çocuklardaki psikososyal fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki amalgama maruz kalmada gösterilememiştir.

2014 yılında Trachtenberg ve ark.[37] farklı türde rezinlerden yapılan dental restorasyonlardan salınan BPA'nın böbrek hasarı ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını bildirilmişlerdir.

2.1.8. Ortodontik Malzemelerde BPA

2000 yılında Suziki ve ark.[38] tarafından 4 farklı polikarbonat braketin incelendiği çalışmada iyonize suya daldırılan polikarbonat braketlerden 0.01 – 0.4 µg/g aralığında BPA salınımı olduğu bulunmuştur.

2001 yılında Watanabe ve ark.[4] tarafından 5 hastada 5 – 15 ay arasında tedavi için kullanılmış 5 polikarbonat braket üzerinde yapılan çalışmada, braketlerin 56 – 102 µg/g aralığında BPA içerdiği bulunmuştur. Bu bulgular göz önüne alınarak yazarlar tarafından 50

kg ağırlığındaki bir insanın 28 dişine polikarbonat braket uygulanmasını takiben 5 – 15 ay arasında toplamda 2350 ng ya da günlük 0.1 – 0.3 ng/kg/gün BPA alımı olduğu hesaplanmıştır. Bu değerlerin östrojenik etki gösterecek değerlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir.[4] 2004 yılında Watanabe ve ark.[39] tarafından yapılan polikarbonat braket, protez kaidesi ve geçici kronların in-vivo ve in-vitro incelendiği bir başka çalışmada; in-vitro olarak 34 ay sonra materyallerden BPA salınımının arttığı bulunurken, 3 hastadan alınan 12 brakette; 18 ay sonra 38 – 63 µg/g aralığında ortalama 49 µg/g BPA bulunurken 40 ay sonra 324 – 697 µg/g aralığında ortalama 511 µg/g BPA bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından in-vitro sonuçlara göre tükürüğe beklenenden daha fazla BPA salınımı olduğu bildirilmiştir.[39]

2007 yılında Eliades ve ark.[2] tarafından yapılan çalışmada 2 gruba ayrılmış 40 paslanmaz çelik braket ışıkla sertleşen ve kimyasal sertleşen yapıştırıcı rezinle hazırlanarak hızla yaşlandırmak için alkol solüsyonuna daldırılmıştır ve 5 hafta içerisinde BPA salınımı tespit edilememiştir.

2009 yılında Eliades ve ark.[5] tarafından yapılan çalışmada içinde 2 ay invisalign plağı seti bekletilen 3 farklı salin çözeltisinden hazırlanan örnekler değişik oranlarda seyreltilerek gingival fibroblast ve östrojen duyarlı MCF-7 göğüs kanseri hücre kültürüne uygulanmıştır ve kültürdeki etkisi araştırılmıştır. BPA'nın gingival fibroblastlar üzerinde herhangi bir sitotoksisite etkisi bulunmazken, östrojen duyarlı MCF-7 hücrelerinde de östrojenik etkiye bağlı herhangi bir proliferasyon bulunmadığı bildirilmiştir.[5]

2011 yılında Sunitha ve ark.[40] tarafından 138 premolar braket üzerinde yapılan rezin – ışık tabancasının ucu mesafesinin BPA salınımı ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, artan ışık uygulama mesafesinin daha fazla BPA salınımına neden olduğu bulunmuştur.

2011 yılında Eliades ve ark.[41] tarafından 3 gruba ayrılan 18 çekilmiş premolar diş üzerinde ışıkla sertleşen rezin kullanılarak lingual retainer uygulaması yapılan in-vitro çalışmada, retainer uygulaması yapılmadan önce dişlerin bulunduğu çift distile sudan kontrol

grubu olarak alınan materyalde 0.16 µg/L, 10 gün sonra 1.05 µg/L, 20 gün sonra 2.44 µg/L, 30 gün sonra 2.90 µg/L BPA bulunmuştur. Aynı yıl Kang ve ark.[42] tarafından mandibuler dişlerine lingual retainer uygulanan 22 gönüllüden farklı zamanlarda alınan tükürük ve idrar üzerinde yapılan çalışmada, BPA bulunmasına rağmen anlamlı olan tek yükselmenin işlemden 30 dakika sonra alınan tükürük numunelerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada en yüksek tükürük değeri olan, lingual retainerın yerleştirilmesinden 30 dakika sonra tespit edilen 20.889 ng/ml BPA seviyesinin yazarlar tarafından referans günlük alım dozunun çok altında olduğu bildirilmiştir.[42]

2013 yılında Klouskos ve ark.[3] tarafından yayınlanan ortodontik yapıştırıcı rezinler ve polikarbonat braketlerden salınan BPA'nın incelendiği 11 yayını kapsayan meta-analizde, in-vivo olarak ortodontik adezivlerden 0.85 – 20.88 ng/ml ve in-vitro olarak 65.67 ppm (mg/L) BPA salınımı olduğu bildirilmiştir.

2013 yılında Malkiewicz ve ark.[43] tarafından Avrupa pazarında satılan 6 farklı ortodontik adezivin in-vitro olarak 1 saatten 31 güne kadar incelendiği çalışmada, ilk 1 saatte 1 üründe 37.30 – 28.90 µg/ml aralığında ortalama 32.10 µg/ml BPA bulunurken, 3 üründe 8.40 – 417.20 µg/ml aralığında BPA polimeri bulunmuştur. Yazarlar tarafından en yüksek salınımın ilk 1 saatte olduğu, ilerleyen zamanlarda BPA konsantrasyonlarının düştüğü bildirilmiştir.[43] 2015 yılında Malkiewicz ve ark.[44] tarafından Avrupa ve Amerika'da kullanılan 4 farklı ortodontik adezivin in-vitro olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada adezivlerden 1 saatten 30 güne kadar 0.096 – 0.414 µg/cm^3 aralığında BPA salınımı olduğu bulunmuştur.

2013 yılında Kotyk ve Wiltshire[45] tarafından ortodontik tedavide kullanılan farklı materyallerin farklı ortamlarda in-vitro olarak 2 hafta incelenmesinde yapay tükürüğe ısı ile şekillendirilmiş bir SX plağından 7.63 µg/g ve bir ortodontik adezivden 2.75 µg/g BPA salınımı bulunmuştur.

2015 yılında Kloukos ve ark.[46] tarafından ışıkla sertleşen adezivlerin braket uygulaması

sonrası BPA salınımının 20 hastada in-vivo olarak değerlendirildiği çalışmada tedavi öncesinde hastaların ağzını çalkaladığı musluk suyunda 130 ng/l, %5 etanol içeren dilüe suda 155 ng/l BPA bulunurken, braket uygulamasını takiben hemen yaptırılan 1. ağız çalkalamadan sonra musluk suyunda 277 ng/l, alkol çözeltisinde 194 ng/l BPA, 1. ağız çalkalamasından hemen sonra yaptırılan 2. ağız çalkalamasında çeşme suyunda 180 ng/l, alkol çözeltisinde 128 ng/l BPA tespit edilmiştir.

2015 yılında Purushothaman ve ark.[47] tarafından 598 1. Premolar braket üzerinde yapılan farklı türdeki ışık kaynaklarının farklı mesafelerden BPA salınımına etkisinin araştırıldığı çalışmada, LED ışık kaynağının halojen ışık kaynağına göre daha az BPA salınımında neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada her 2 grup içinde brakete olan uç mesafesi artışıyla BPA salınımının arttığı bildirilirken en az BPA salınımının kimyasal olarak sertleşen rezinlerde bulunduğu bildirilmiştir.[47]

2016 yılında Hope ve ark.[48] tarafından dental rezinlerden salınan BPA'nın doğru analiz edilmesindeki zorluklara dikkat çekilerek dental rezinlerden salınan BPA miktarının belirlenmesinde likit kromatografisi kütle spektrometresinin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.

2017 yılında Raghavan ve ark.[49] tarafından pekiştirme amacıyla; vakumla şekillendirilmiş SX plağı kullanılan, ısı ile aktive olan akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley plağı kullanılan ve kimyasal olarak sertleşen akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley plağı kullanılan olarak rastgele 3 farklı gruba ayrılan sabit ortodontik tedavisi tamamlanmış 45 hasta üzerinde yapılan çalışmada apareylerin yerleştirilmesinden hemen önce, aparey yerleştirilmesini takiben 1 saat, 1 hafta ve 1 ay sonra alınan tükürük örneklerine BPA salınımı incelenmiştir ve her aparey grubunda ve tüm inceleme zamanlarında farklı BPA salınımı rapor etmişlerdir. Yazarlar tarafından ısı ile sertleşen akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley plaklarının pekiştirme dönemi için daha uygun olduğu bildirilmiştir.[49]

2018 yılında Manoj ve ark.[50] tarafından ışıkla sertleşen ve kimyasal olarak sertleşen adeziv kullanılarak iki farklı gruba bölünmüş 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada braketlerin uygulanmasından hemen önce, uygulamadan 30 dakika sonra, 1 gün sonra, 1 hafta sonra ve 1 ay sonra toplanan tükürük örneklerinde BPA salınımı incelenmiştir kimyasal olarak sertleşen kompozitten anlamlı olarak daha fazla BPA salınımı olduğu ve ilerleyen zamanla BPA salınımının her iki grupta da azaldığı bildirilmiştir.

Ortodontik tedavide kullanılan dental materyallerin yapımında Bis-GMA ve Bis-DMA gibi BPA türevlerinin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Geçmişte yapılmış olan bilimsel çalışmalarda ortodontik tedavide kullanılan bu materyallerden artık monomer olarak BPA'nın ağız ortamına salınabileceği bildirilmiştir.[2] Ortodonti alanında yapılan in-vitro çalışmalarda ise ortodontik apareylerden BPA'nın düşük miktarlarda salındığı gösterilmiştir.[3] Bu BPA salınımın polimerleşme reaksiyonunda artık ürün olarak veya polimerleşmemiş açık uçlarda gerçekleşen reaksiyonlara bağlı olarak ağız ortamına salınabileceği bildirilmiştir.[28] Ağız ortamına salınan BPA'nın büyük oranda Bis-DMA kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür.[28] Ortodontik tedavide kullanılan materyaller üzerinde yapılan çalışmalarda BPA maruziyetinin günlük alım dozunun altında olabileceği ancak yine de bu miktar BPA'nın dikkate alınması gerektiğini bildiren çalışmalar bulunmasına rağmen ortodontik apareylerden salınan BPA'nın sitotoksik ve östrojenik olumsuz bir etki oluşturmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.[4,5] Yapılan bu çalışmaların tümü in-vitro ya da tükürük örneklerinin analizine dayanmakta olup, literatürde ortodontik apareylerden salınan BPA'nın kan örneklerinde incelenmesinin yapıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında literatürde farklı ortodontik uygulamalar sonrasında salınan BPA'nın kan ve tükürük konsantrasyonlarının incelendiği ve karşılaştırıldığı bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı farklı ortodontik tedavi uygulamaları sırasında kullanılan materyallerden salınan BPA miktarlarının belirlenmesi ve farklı ortodontik uygulamalarda ortaya çıkan BPA miktarının karşılaştırılmasıdır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu proje çalışması için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (B.30.2.ATA.0.01.00/223) alınmıştır (Ek 1). Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TDH-2019-7003 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu proje çalışmasının materyalini, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı'na ortodontik tedavi için başvuran, ortodontik tedavi yöntemi önceden belirlenmiş ve tedavisi başlanacak olan hastalardan bu çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 80 hastadan 4 farklı zamanda alınan tükürük ve kan örneklerini kapsamıştır. Araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalara ve hasta velilerine araştırmanın yöntemi hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilmiş ve araştırmaya katılım için hastalardan ve yasal vekillerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam formları ıslak imzalı olarak alınmıştır (Ek 2).

Gönüllülerin Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak;

1. Sistemik rahatsızlığının olmaması,
2. Araştırma öncesinde ortodontik tedavi görmemiş olması,
3. Plastik maddelere kronik olarak maruz kalmamış olması,
4. Ortodontik akril ya da yapıştırıcılara ve içeriğindeki maddelere karşı belirlenmiş alerjisinin olmaması,
5. Düzenli olarak ya da son zamanda ilaç kullanmamış olması,
6. Sabit ortodontik aparey grubuna dahil edilecek hastaların çekimsiz ortodontik tedavi planının olması,

Dahil edilme kriterlerini sağlamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmada herhangi bir yaş aralığı belirlenmemiştir. Araştırma cinsiyet ayrımı gözetmeksizin yapılmıştır.

3.2. Metot

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı'na ortodontik tedavi görmek için başvuran hastaların rutin tedavi planları belirlendikten sonra kriterleri sağlayan gönüllülerden yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadan 4 farklı grup oluşturulmuştur;

1. Grup; Sabit ortodontik apareylerle tedavi gören 20 gönüllü,

2. Grup; Rugalar bölgesinde lokal akrilik düğmesi olan mini vida destekli aparey (TADs aparey) uygulanan 20 gönüllü,

3. Grup; Tek çeneyi ilgilendiren hareketli aparey kullanan 20 gönüllü,

4. Grup; İki çeneyi ilgilendiren fonksiyonel akrilik aparey (aktivatör) kullanan 20 gönüllüden oluşmuştur.

Araştırmaya katılan gönüllülere oral hijyen eğitimi verilmiş, tedavisi sürecinde oral hijyenin önemi anlatılmış ve apareyin uygulandığı dönemde apareyleri nasıl kullanacakları ve temizleyecekleri ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Araştırma sona erdikten sonra ya da katılımcının araştırmadan ayrılması durumunda planlanan ortodontik tedavi kliniğimizde devam etmiştir.

3.2.1. Çalışmada Uygulanan Apareyler ve Özellikleri

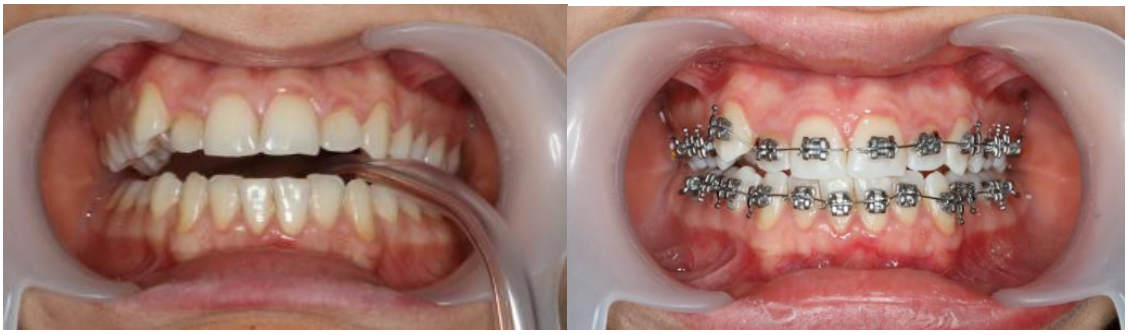
3.2.1.1. Sabit Ortodontik Apareyler

Sabit ortodontik apareylerle tedavi gören grupta tedavi ekartörü ve yüksek emiş gücüne sahip sakşın ile izolasyon sağlanarak dişler 40 saniye süreyle asitlenmiş (Pulpdent Etch Royale, Watertown, A.B.D.) ve sonrasında yıkanarak kurulmuştur. Asitleme işlemini takiben hava – su spreyi kullanılarak yapılan kurutmada asitlenmiş bölgede tebeşir beyazı görüntü elde

edilmesinden sonra bond (3M Unitek Transbond XT, Minnesota, A.B.D.) ile doyurma işlemi yapılıp tüm dişlere ayrı ayrı 20 saniye süreyle ışık uygulanmıştır (Woodpecker LED D, Guangksi, Çin). Metal braketlerin kaidesine aplikatör ile bond sürüldükten sonra kompozit (3M Unitek Transbond XT, Minnesota, A.B.D.) konularak dişe uygulanmış, fazla kompozit diş yüzeyinden temizlenmiş ve her bir brakete 20 saniye süreyle ışık uygulanmıştır.

Tüm dişlere marka gözetmeksizin Roth teknik metal braketler ve molar dişlere Roth teknik metal tüpler uygulanmıştır. Aynı seans her iki çenenin de tedavisine başlanmıştır. Ark telini braketlere bağlamak için ise metal ligatür teli kullanılmıştır. Çalışmada sabit tedavide kullanılan malzemeler Şekil 3.1'de ve sabit ortodontik aparey uygulaması Şekil 3.2'de gösterilmiştir.

Şekil 3.1. Asit, bond, kompozit, ışık tabancası.



Şekil 3.2. Sabit ortodontik apareyin uygulanması.

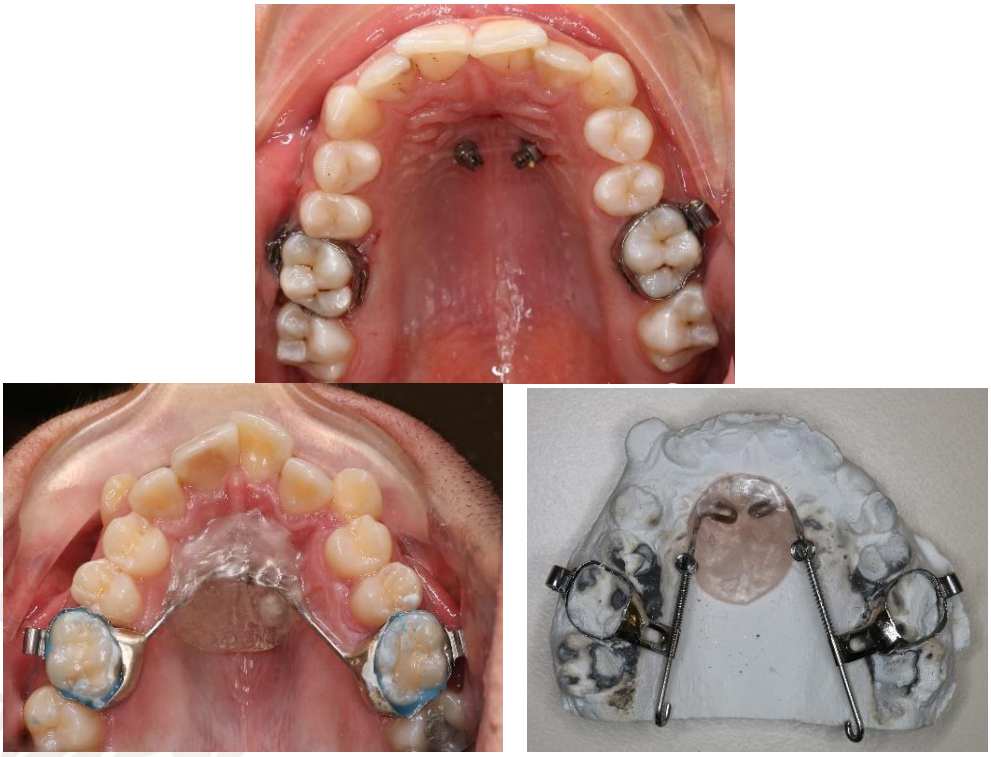
3.2.1.2. Rugalar Bölgesinde Lokal Akrilik Düğmesi Olan Mini Vida Destekli Aparey (TADs aparey)

Çalışmamızda TADs aparey grubu; maksimum ankraj gereksinimi olan hastalarda kullanılan, rugalar bölgesinde lokal akrilik düğmesi olan ve mini vida destekli (TADs) olarak planlanan Modifiye Nance apareyi ve molar dişlerin distalizasyonu işleminde üst keser dişlerin eksen eğiminden dolayı premolar dişlerin destek olarak kullanılamayacağı vakalarda, iskeletsel ankraj elde etmek için, rugalar bölgesinde lokal akrilik düğmesi olan ve mini vida destekli (TADs) olarak planlanan Modifiye Keleş Slider apareyinden sayı gözetmeksizin karışık şekilde oluşturulmuştur.

Hastaların 1. molar dişlerine uygun boyutuyla tüplü bantlar seçilip dişlere uygulandıktan sonra 3. ruga bölgesine lokal anestezi altında ankraj istemine göre bir ve ya iki mini vida (Lomas, 2x7 mm, Mondeal, Mühlheim, Almanya) yerleştirilmiştir. Aljinat ölçü maddesiyle ölçü alınmış, uygulanan bantlar dişlerden çıkarılıp ölçünün üzerindeki izlerine taşınarak sert alçıdan çalışma modelleri elde edilmiştir. Çalışma modeli üzerinde tel bükümleri yapılarak bükümler bantlara lehimlenmiş sonrasında ortodontik akril (Orthocryl, Dentaurum, Ispringen, Almanya) üretici firmanın prospektüsünde önerdiği doğrultuda hazırlanarak mini vida çevresine düğme şeklinde hazırlanmıştır. Hazırlanan aparey tesviye ve polisaj işlemlerinden sonra dezenfekte edilmiştir.

Apareyin bantlarına ışıkla sertleşen rezin (3M Unitek Transbond Plus, Minnesota, A.B.D.) sürülmüş, akrilik düğmenin içinde mini vidalar için oluşturulan boşluklara önce bond (3M Unitek Transbond XT, Minnesota, A.B.D.) sürülerek üzerine yeterli miktarda kompomer (3M Unitek Transbond LR, Minnesota, A.B.D.) uygulandıktan sonra vida yüzeylerine de bont uygulanarak aparey hastanın ağzına uygulanmıştır. Fazla rezinin temizlenmesinden sonra rezin içeren tüm yüzeylere yirmişer saniye süreyle ışık uygulanmıştır. Çalışmada TAD apareyde kullanılan malzemeler Şekil 3.3'de, çalışmada uygulanan apareyler Şekil 3.4.'de gösterilmiştir.

Şekil 3.3. Mini vida, ortodontik akril, modifiye rezin cam iyonomer siman, kompomer.



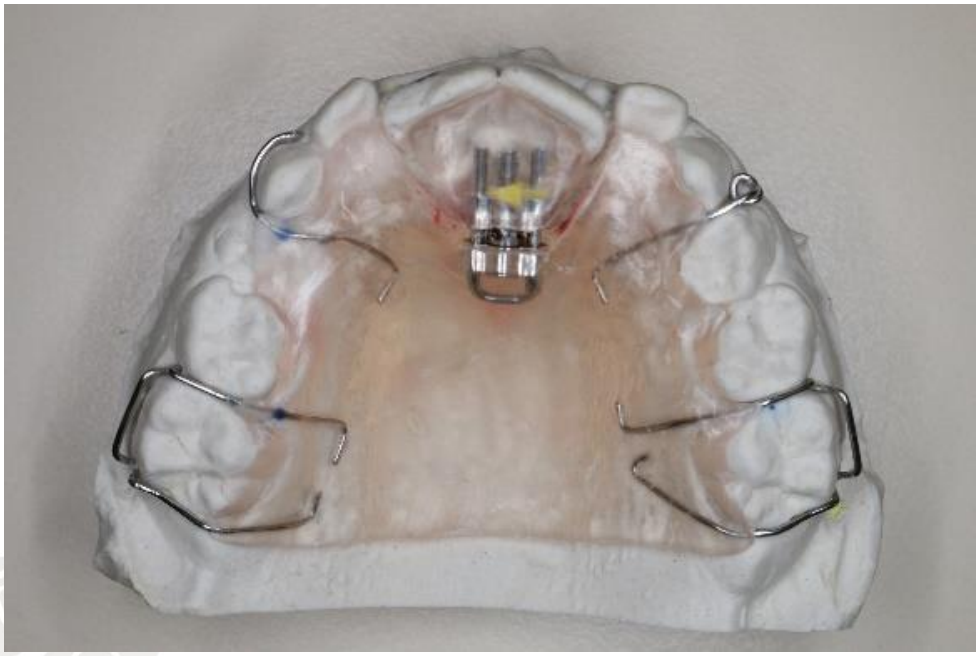
Şekil 3.4. Ağız içinde mini vidaların görünümü, Modifiye Nance apareyi, Modifiye Keleş Slider apareyi.

3.2.1.3. Tek Çeneyi İlgilendiren Hareketli Aparey

Çalışmamızda hareketli aparey grubu kliniğimizde tedavisi planlanan ve protrüzyon, distalizasyon, çapraz kapanışın düzeltilmesi vb. tedaviler için uygulanan hareketli apareylerden çalışma prensibine göre herhangi bir ayrım yapılmadan oluşturulmuştur. Tüm apareyler üst çeneye uygulanmıştır.

Çalışma için gönüllü olan hastalardan aljinal ölçü maddesi ile ölçü alınmış ve sert alçı kullanılarak çalışma modeli elde edilmiştir. Çalışma modeli üzerinde tutucu tel elemanları içeren hareketli aparey şeffaf akrilik materyalinden (Orthocryl, Dentaurum, Ispringen, Almanya) hazırlanmış, tesviye ve parlatma işleminden sonra dezenfekte edilmiştir.

Apareyin gönüllüye uygulandığı seans apareyin kullanımı, oral hijyenin önemi ve tedavi sırasında dikkat edilmesi gerekenler sözlü olarak anlatılarak apareyleri uygulanmıştır. Hareketli aparey örneği Şekil 3.5.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Üst çeneye uygulanan bir hareketli protrüzyon apareyi.

3.2.1.4. İki Çeneyi İlgilendiren Fonksiyonel Aparey

İki çeneyi ilgilendiren fonksiyonel aparey olarak aktivatör kullanılmıştır. Çalışma için gönüllü olan hastalardan aljinat ölçü maddesi ile ölçü alınmıştır ve sert alçı kullanılarak çalışma modelleri elde edilmiştir. Hastanın alt çenesi yeterli miktar kadar öne aldırılıp mumlu kapanış alınmıştır. Daha sonra çalışma modelleri mumlu kapanış ile birleştirilerek aktivatör hazırlanacak model oluşturularak fiksatöre alınmıştır. Aktivatörün planlamasındaki tel bükümler yapılarak firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanan ortodontik akril tepilerek, akrilik basınçlı tencerede sertleştirilmiştir. Aparey tesviye ve polisaj işlemlerinden sonra dezenfekte edilmiştir.

Aktivatörün gönüllülere uygulandığı seans apareyin kullanımı, temizliği, dikkat edilmesi gerekenler ve oral hijyen hakkında sözlü olarak bilgi verilmiştir. Gönüllülerden ve velilerinden özellikle gece uyurken dahil bir gün içinde en az 18 saat apareylerini kullanması istenmiştir.

Çalışmamızda standart oluşturması için iki çeneyi ilgilendiren fonksiyonel aparey grubunda da şeffaf ortodontik akrilik (Orthocryl, Dentaurum, Ispringen, Almanya) kullanılmıştır. Aktivatörün uygulanması Şekil 3.6. ile gösterilmiştir.

3.2.2. Çalışma İçin Hastalardan Alınan Kayıtlar

Çalışma protokolü gereği yukarıdaki kriterlere göre seçilen gönüllülere tedavi öncesinde ve tedavi süresince her kontrol seansında oral hijyen motivasyonu ve eğitimi tekrarlanmıştır. Aparey kullanan gönüllü gruplarında kontrol seansında apareyin temizliği ve uyumu kontrol edilerek aparey temizliği tekrar anlatılmıştır.

Şekil 3.6. Aktivatörün uygulanması.

Gönüllülerden aşağıda belirtilen 4 dönemde kan ve uyarılmamış tükürük örneği alınmıştır:

A) **T0:** Planlanan ortodontik tedavi planına göre kullanılacak aparey ağıza uygulanmadan hemen önce,

b) **T1:** Aparey ağıza uygulandıktan 1 gün sonra,

c) **T2:** Aparey ağıza uygulandıktan 7 gün sonra ve

d) **T3:** Aparey ağıza uygulandıktan 30 gün sonra

3.2.2.1. Analitik Kimyasal Çalışmalar İçin Örneklerin Alınması

3.2.2.1.1. Kan Örneklerinin Alınması

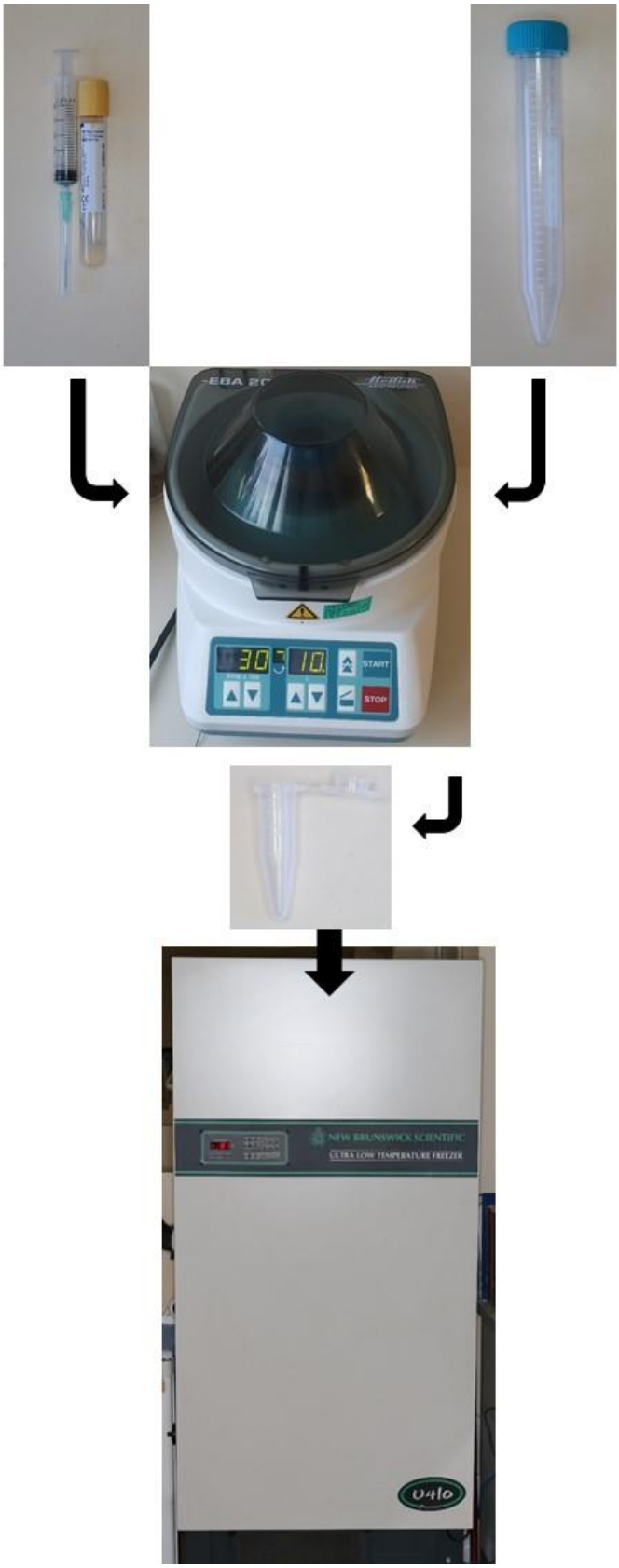
Standardizasyon oluşturmak için deneyimli bir hemşire tarafından gönüllü hasta oturur pozisyonda iken yeşil uçlu enjektör kullanılarak antekübital fossadan 5 ml kan alınmıştır. Alınan kan jel içeren vakumlu kan tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Serum Separatör Tüpleri, Dubai, B.A.E.) aktarılmıştır. Tüpler 30 dakika oda sıcaklığında dinlendirildikten sonra 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edilerek (EBA 20 Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) kandaki şekilli elemanlar çöktürülmüştür. Santrifüj işleminden sonra jelin üst kısmında kalan plazma çalışma için alınmıştır. Alınan plazma analiz işlemi sırasında yaşanabilecek olası sorunlara karşı yedek oluşturmak için 2 farklı eppendorf tüpüne ayrılarak analiz edildiği güne kadar -80 derecede (New Brunswick Premium U410 Ultra Low Temperature Freezer, Newyork, A.B.D.) saklanmıştır. Plazma örneklerinin hazırlama Şekil 3.7.'de gösterilmiştir.

3.2.2.1.2. Tükürük Örneklerinin Alınması

Çalışmada incelenen tükürük örnekleri uyarılmamış şekilde elde edilmiştir. Örnek toplama işlemi öncesinde gönüllüler kendilerini rahat hissedebilecekleri bir ortama alınarak bir

süre dinlendirilmiştir. Daha sonra örnek toplamak için gönüllülere propilen tüp (İSO Lab, Eschau, Almanya, Ürün kodu:078.02.002) verilerek içine 5 ml oluncaya kadar acele etmeden tükürmeleri istenmiştir. Toplanan tükürük örnekleri 30 dakika boyunca oda sıcaklığında dinlendirildikten sonra gıda artıklarını çöktürmek için 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra dibe çöken artıkların alınmamasına dikkat edilerek 2 farklı eppendorf tüpüne konulan tükürük örnekleri analiz edildiği güne kadar -80 derecede saklanmıştır. Tükürük örneklerinin hazırlama Şekil 3.7.'de gösterilmiştir.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ



Şekil 3.7. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması.

3.2.3. Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmamızda örneklerin analiz için hazırlanması ve analitik kimyasal analizler Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DAYTAM) yapılmıştır.

3.2.3.1. Analitik Kimyasal Analiz İçin Örneklerin Hazırlanması

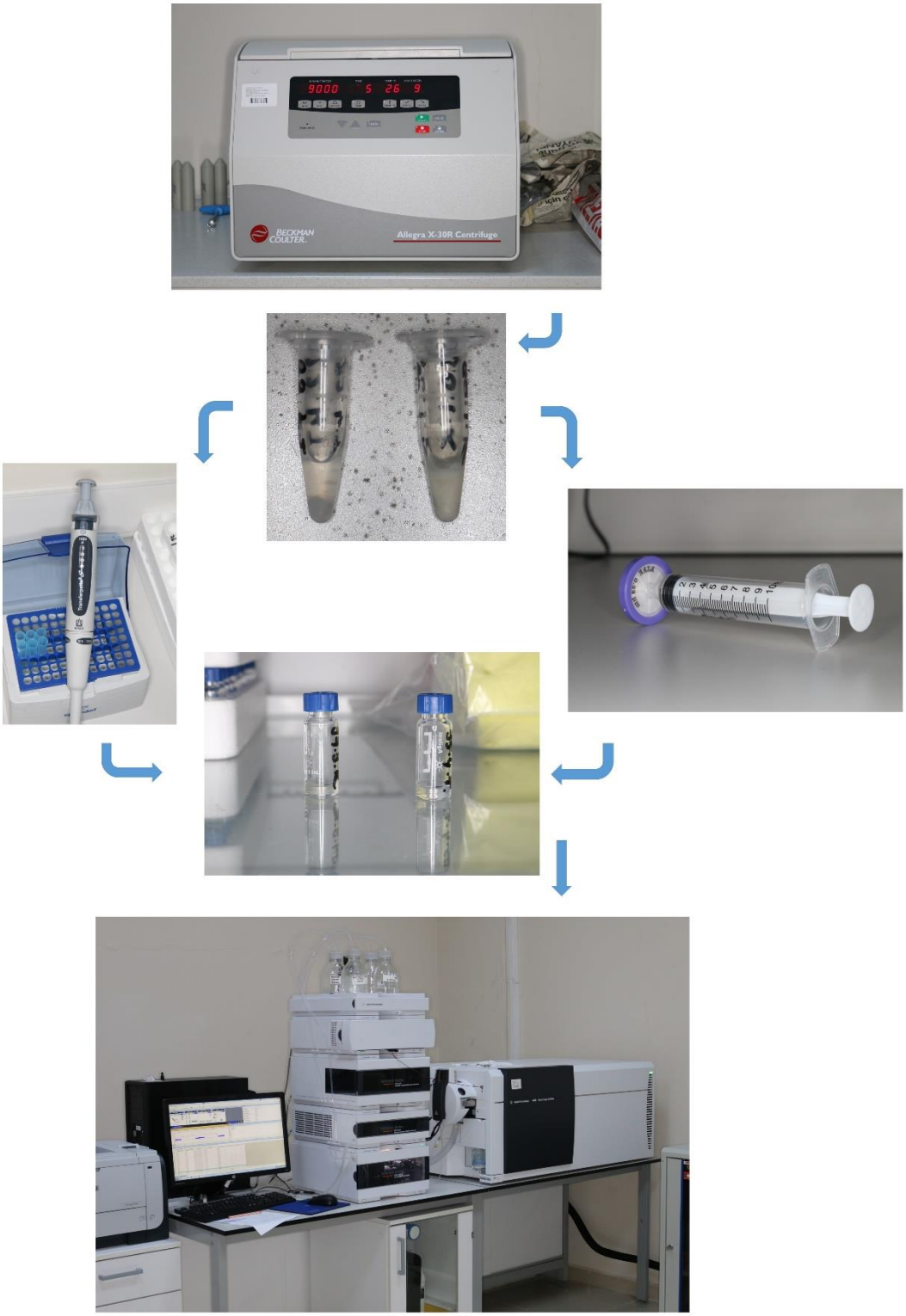
3.2.3.1.1. Plazma Örneklerinin Hazırlanması

Hazırlanan plazma örneklerinden günlük olarak analiz yapılacak sayı kadar Eppendorf tüpü muhafaza edildiği dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözdürülmüştür.

Çözülmüş plazma örnekleri homojen bir karışım oluşturması için 1 dakika süreyle vortexlenmiştir (Heidolp Reax Top Vortex, Schwabach, Almanya). Vortekleme işlemini takiben örneklerden pipet (Trasferpette-s, BrandTech, Essex, Birleşik Krallık) kullanılarak 250 µl plazma alınıp yeni bir eppendorfa konmuş ve üzerine 750 µl metanol ilave edilerek plazma proteinleri çöktürülmüştür. Hazırlanan örnekler 20 – 25 ºC de 9000 rpm de 5 dakika santrifüj (Allegra X-30R Centrifuge, Beckman Coulter, Kaliforniya, A.B.D.) edilmiştir. Santrifüj işlemini takiben örneklerden enjektör yardımıyla 350 µl üst faz alınarak filtreden (PTFE 0.22 µm,Jaytee, Kent, Birleşik Kralık) geçirilip viale (Agilent 2ml clear screw cap vial part no.; 5182-714, Agilent Technologies, Kaliforniya, A.B.D.) konularak UPLC-MS/MS cihazıyla (Agilent 1200 series HPLC ile bağlı olan Agilent 6460 Triple Quadropol kütle spectrometresi, Agilent Technologies, Kaliforniya, A.B.D.) analizi yapılmıştır.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

Şekil 3.8.1. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması.



Şekil 3.8.2. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması ve analiz edilmesi.

3.2.3.1.2. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması

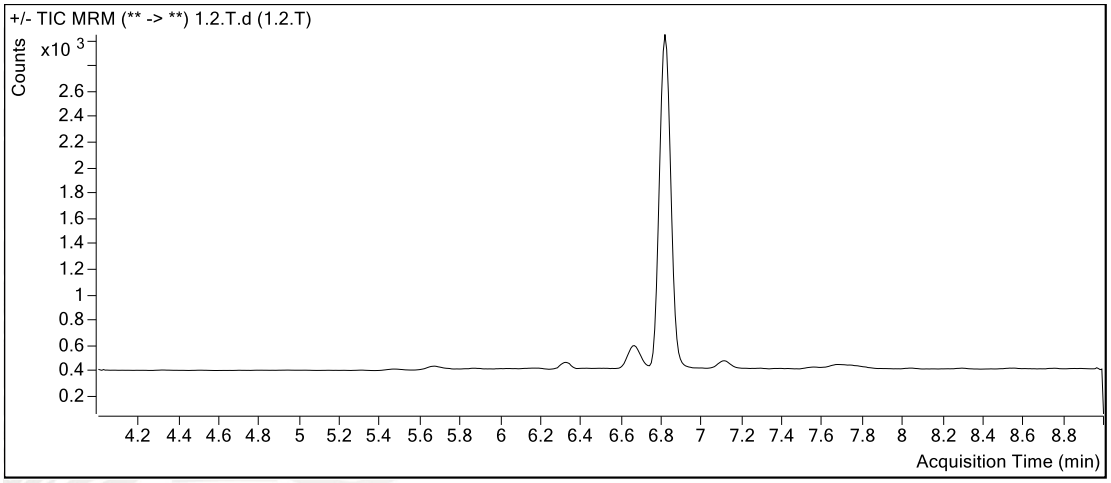
Hazırlanan tükürük örneklerinden analiz yapılacak sayı kadar eppendorf muhafaza edildiği dondurucudan günlük olarak çıkarılıp oda sıcaklığında çözdürülmüştür.

Çözülmüş tükürük örnekleri homojen bir karışım oluşturması için 1 dakika süreyle vortexlenmiştir. Vortexleme işlemini takiben örneklerden pipet kullanılarak 500 µl tükürük alınıp yeni bir eppendorfa konulmuş ve üzerine 500 µl metanol ilave edilerek tükürük proteinleri çöktürülmüştür. Hazırlanan örnekler 20 – 25 ºC de 9000 rpm de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemini takiben örneklerden pipet yardımıyla 350 µl üst faz alınarak viale konmuş ve UPLC-MS/MS cihazıyla analizi yapılmıştır. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması ve analiz edilmesi Şekil 3.8.1'de ve Şekil 3.8.2.'de gösterilmiştir.

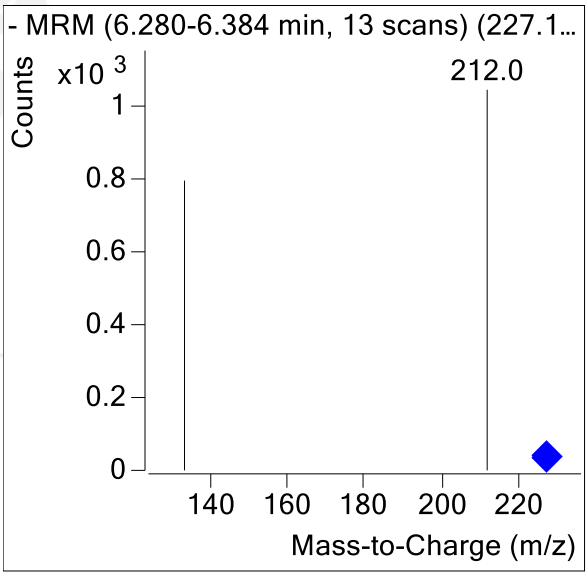
3.2.3.2. Analitik Kimyasal Analiz

Çalışmamızda ultra performans sıvı kromatografi sıralı kütle spektrometri (Agilent 6460 Triple Quadropol kütle spectrometresi, Agilent Technologies, Kaliforniya, A.B.D.) kullanılmıştır. Bu kütle Spektrometrisi çift karıştırma pompalı, vakum mebranlı gaz gidericili, termostatik kolon odası bulunan ve otomatik örnekleyiciye sahip bir Agilent 1200 serisi HPLC ile bağlıdır. Kromatografik ayırımlar için ters faz C_8 analitik kolon (Zorbax Eclipse XDB-C_8 Agilent Technologies, Loveland, CO, A.B.D.; 4.6 mm, 150 mm, 5 mikron) kullanılmıştır ve kolon sıcaklığı 25ºC olacak şekilde sabit tutulmuştur. Hareketli faz olarak A kanalında metanol ve amonyum asetattan oluşan karışım, B kanalında asetonitril ve amonyum asetattan oluşan karışımın oranları gradiyent elüsyon ile ayırım yapılacak şekilde ayarlanmıştır. Kütle spektrometrisi kullanılarak yapılan analizlerde negatif iyon modunda çalışan Jet Stream elektron sprey iyon kaynağı kullanılmıştır. MRM modunda yapılan analizlerde m/z oranı 227.1→212.0 olan iyonlar seçilmiştir. Bisfenol A için alıkonma zamanı 6.80 dakika olarak tesbit edilmiştir. Metod olarak DAYTAM'da geliştirilen bu "kurum içi metod" uygulanmıştır.

Yapılan analizlerin hesaplanması için “Mass Hunter QQQ Quantitative Analysis Software 6460 UPLC/MS-MS Version B.07” isimli paket program kullanılmıştır. Plazma ve tükürük örneklerinde tespit edilen BPA seviyesi ng/ml olarak ölçülmüştür. BPA’ya ait kromatogram Şekil 3.9.’da, BPA’ya ait kütle spektrumu Şekil 3.10.’da gösterilmiştir.



Şekil 3.9. BPA’ya ait kromatogram.



Şekil 3.10. BPA’ya ait kütle spektrumu.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda analitik kimyasal yöntemlerle elde edilen veriler grup içi ve gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır;

4. İnceleme zamanları arasında tükürük ve plazmada bulunan ortalama BPA seviyesindeki değişimlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması, her bir grupta tükürük ve plazma için ayrı ayrı olacak şekilde tekrarlayan ölçümler için kullanılan varyans analizi (ANOVA) kullanılarak yapılmıştır. Bu analiz sonucunda her bir grupta tükürük ve/veya plazmada ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görüldüğünde, bu farkın hangi ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunu tespit etmek için Eşleştirilmiş t-testi (Paired samples t-test) kullanılmıştır.
5. Gruplar arasında, zamanlar arasında ve grup X zaman interaksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı plazma ve tükürük örneklerinde ayrı ayrı çoklu varyans analizi (ANOVA) testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ya da ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görüldüğünde bu farkın hangi gruplar arasında ya da hangi zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ile karşılaştırılmıştır.

Verilerin analizinde SPSS® 25.00 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 80 bireyin (4 grup x 20 birey) dahil edilmesi planlanmasına rağmen 2 kişi (1 kişi hareketli aparey grubunda, 1 kişi fonksiyonel aparey grubunda) çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarıldığı için çalışma 78 gönüllü üzerinde tamamlanmıştır. Böylece sabit tedavi grubunda 20 birey, vidalı aparey grubunda (TADs) 20 birey, hareketli aparey grubunda 19 birey ve fonksiyonel aparey grubunda 19 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1. Deskriptif Veriler

4.1.1. Tükürük Verileri

Çalışmada incelenen tükürük örneklerinde 0.07 – 7.28 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Sabit tedavi grubunda incelenen tükürük örneklerinde T0 zamanında 0.5 – 5.89 (ort. 1.9125 ± 1.50058) ng/ml, T1 zamanında 0.31 – 7.28 (ort. 2.3205 ± 2.14592) ng/ml, T2 zamanında 0.24 – 6.62 (ort. 2.6735 ± 2.11704) ng/ml, T3 zamanında 0.34 – 5.93 (ort. 2.1102 ± 1.65623) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

TADs aparey grubunda incelenen tükürük örneklerinde T0 zamanında 0.11 – 4.39 (ort. 1.2295 ± 1.28841) ng/ml, T1 zamanında 0.07 – 4.85 (ort. 1.2685 ± 1.30067) ng/ml, T2 zamanında 0.12 – 3.11 (ort. 0.9150 ± 0.82110) ng/ml, T3 zamanında 0.14 – 5.46 (ort. 1.4110 ± 1.42601) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Hareketli aparey grubunda incelenen tükürük örneklerinde T0 zamanında 0.11 – 1.37 (ort. 0.5274 ± 0.34453) ng/ml, T1 zamanında 0.16 – 1.29 (ort. 0.6384 ± 0.34392) ng/ml, T2 zamanında 0.24 – 3.69 (ort. 0.8563 ± 0.79352) ng/ml, T3 zamanında 0.08 – 3.19 (ort. 0.7268 ± 0.69648) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Fonksiyonel aparey grubunda incelenen tükürük örneklerinde ise T0 zamanında 0.16 –

2.03 (ort. 1.0132 ± 0.51562) ng/ml, T1 zamanında 0.19 – 2.33 (ort. 1.1763 ± 0.52990) ng/ml, T2 zamanında 0.16 – 2.1 (ort. 1.0137 ± 0.68523) ng/ml, T3 zamanında 0.25 – 2.89 (ort. 1.1074 ± 0.91254) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Çalışmamızda farklı tedavi yöntemlerine göre farklı zamanlardaki ortalama tükürük BPA seviyeleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Farklı tedavi yöntemleri ve farklı zamanlarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyeleri.

Ortalama Tükürük BPA Konsantrasyonu					
Grup	Zaman	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Sabit Tedavi (Birey sayısı= 20)	T0	1.9125	1.50058	0.50	5.89
	T1	2.3205	2.14592	0.31	7.28
	T2	2.6735	2.11704	0.24	6.62
	T3	2.1102	1.65623	0.34	5.93
TADs Aparey (Birey sayısı= 20)	T0	1.2295	1.28841	0.11	4.39
	T1	1.2685	1.30067	0.07	4.85
	T2	0.9150	0.82110	0.12	3.11
	T3	1.4110	1.42601	0.14	5.46
Hareketli Aparey (Birey sayısı= 19)	T0	0.5274	0.34453	0.11	1.37
	T1	0.6384	0.34392	0.16	1.29
	T2	0.8563	0.79352	0.24	3.69
	T3	0.7268	0.69648	0.08	3.19
Fonksiyonel Aparey (Birey sayısı= 19)	T0	1.0132	0.51562	0.16	2.03
	T1	1.1763	0.52990	0.19	2.33
	T2	1.0137	0.68523	0.16	2.1
	T3	1.1074	0.91254	0.25	2.89

T0: Aparey uygulanmadan hemen önce; T1: Aparey uygulamasından 1 gün sonra; T2: Aparey uygulamasından 1 hafta sonra; T3 Aparey uygulamasından 1 ay sonra

4.1.2. Plazma Verileri

Çalışmada incelenen plazma örneklerinde 0.17 –12.51 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Sabit tedavi grubunda incelenen plazma örneklerinde T0 zamanında 0.41 – 9.76 (ort. 2.2835 ± 2.08776) ng/ml, T1 zamanında 0.34 – 5.09 (ort. 2.4290 ± 1.38706) ng/ml, T2 zamanında 0.33 – 4.74 (ort. 2.1458 ± 1.18388) ng/ml, T3 zamanında 0.38 – 6.75 (ort. 2.2450 ± 1.72194) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

TADs aparey grubunda incelenen plazma örneklerinde T0 zamanında 0.17 – 7.58 (ort. 1.5285 ± 1.94874) ng/ml, T1 zamanında 0.4 – 6.26 (ort. 1.9350 ± 1.74047) ng/ml, T2 zamanında 0.35 – 7.35 (ort. 2.3265 ± 2.48150) ng/ml, T3 zamanında 0.62 – 7.09 (ort. 2.1710 ± 1.96933) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Hareketli aparey grubunda incelenen plazma örneklerinde T0 zamanında 0.43 – 11.1 (ort. 2.2311 ± 2.61173) ng/ml, T1 zamanında 0.2 – 12.51 (ort. 2.2926 ± 2.92308) ng/ml, T2 zamanında 0.18 – 7.43 (2.6674 ± 2.14791) ng/ml, T3 zamanında 0.36 – 9.11 (ort. 2.6305 ± 2.46189) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Fonksiyonel aparey grubunda incelenen plazma örneklerinde ise T0 zamanında 0.67 – 6.14 (ort. 2.7305 ± 1.61833) ng/ml, T1 zamanında 0.53 – 5.88 (ort. 2.6011 ± 1.94926) ng/ml, T2 zamanında 0.24 – 5.51 (ort. 2.3689 ± 1.61051) ng/ml, T3 zamanında 0.32 – 6.61 (ort. 2.0963 ± 1.60153) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

Çalışmamızda farklı tedavi yöntemlerine göre farklı zamanlardaki ortalama plazma BPA seviyeleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Farklı tedavi yöntemleri ve farklı zamanlarda plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyeleri.

Ortalama Plazma BPA Konsantrasyonu					
Grup	Zaman	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Sabit Tedavi (Birey sayısı= 20)	T0	2.2835	2.08776	0.41	9.76
	T1	2.4290	1.38706	0.34	5.09
	T2	2.1458	1.18388	0.33	4.74
	T3	2.2450	1.72194	0.38	6.75
TADs Aparey (Birey sayısı= 20)	T0	1.5285	1.94874	0.17	7.58
	T1	1.9350	1.74047	0.4	6.26
	T2	2.3265	2.48150	0.35	7.35
	T3	2.1710	1.96933	0.62	7.09
Hareketli Aparey (Birey sayısı= 19)	T0	2.2311	2.61173	0.43	11.10
	T1	2.2926	2.92308	0.2	12.51
	T2	2.6674	2.14791	0.18	7.43
	T3	2.6305	2.46189	0.36	9.11
Fonksiyonel Aparey (Birey sayısı= 19)	T0	2.7305	1.61833	0.67	6.14
	T1	2.6011	1.94926	0.53	5.88
	T2	2.3689	1.61051	0.24	5.51
	T3	2.0963	1.60153	0.32	6.61

T0: aparey uygulanmadan hemen önce; T1: aparey uygulamasından 1 gün sonra; T2: aparey uygulamasından 1 hafta sonra; T3 aparey uygulamasından 1 ay sonra

4.2. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

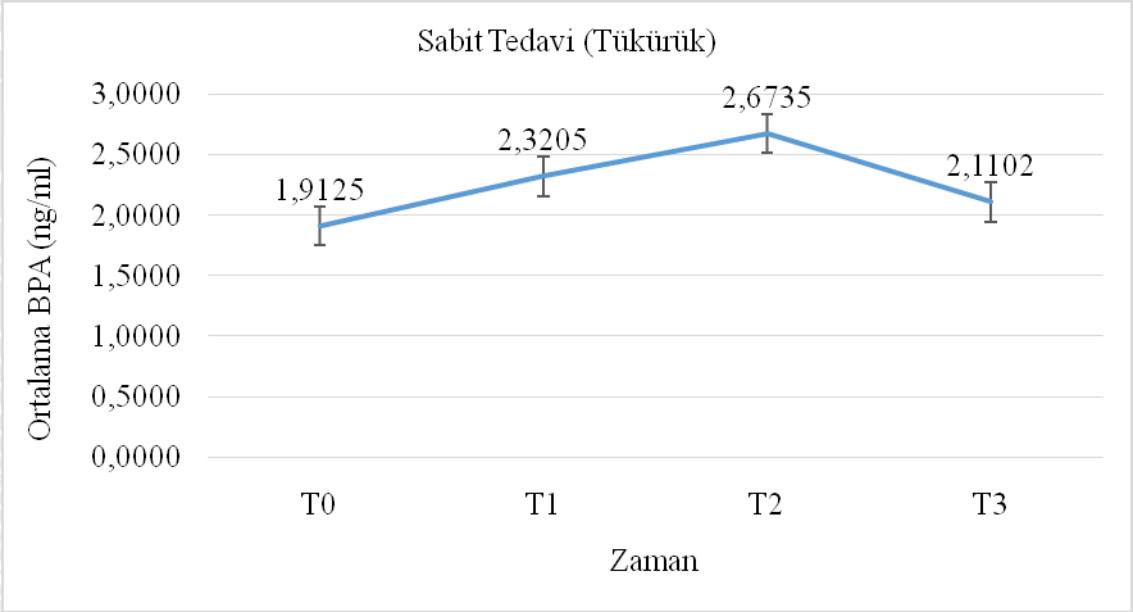
4.2.1. Grup İçi Karşılaştırmalar

4.2.1.1. Sabit Tedavi Grubu

Sabit tedavi uygulamasında T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde elde edilen ortalamalar ve

standart sapmalar Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Sabit tedavi grubunda **tükürükte** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde, ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Sabit tedavi grubunda alınan tükürük örnekleri için zamana göre ortalama BPA değişimi Şekil 4.1.'de, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

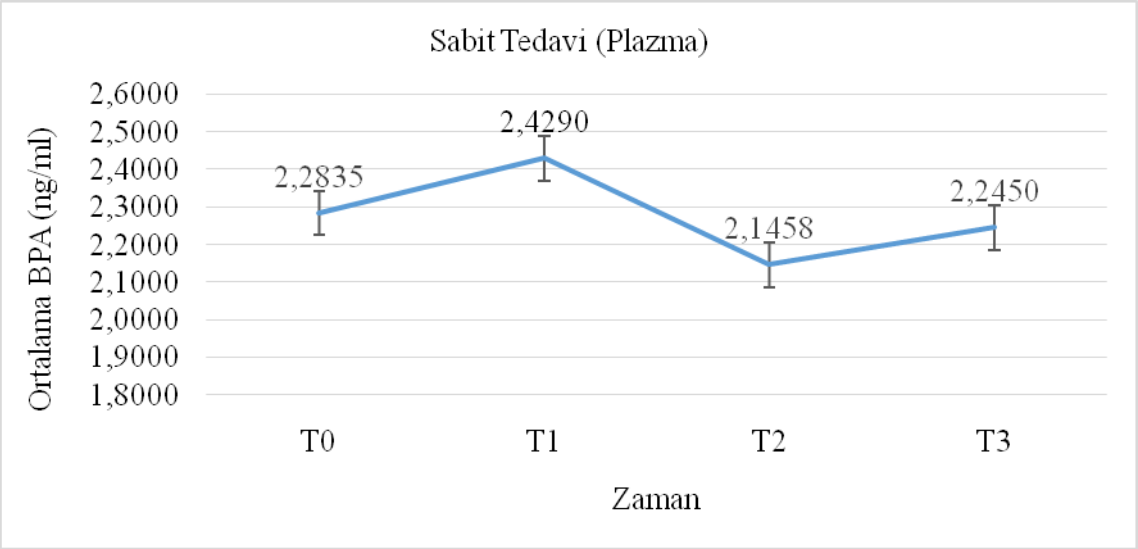


Şekil 4.1. Sabit tedavi grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

Tablo 4.3. Sabit tedavi grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Sabit Tedavi Tükürük	Küresellik varsayımı	6.355	3	2.118	0.791	0.504
	Greenhouse -Geisser	6.355	2.368	2.684	0.791	0.479

Sabit tedavi grubunda **plazmada** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Sabit tedavi grubunda alınan plazma örnekleri için zamana göre ortalama BPA değişimi Şekil 4.2.'de, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Sabit tedavi grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

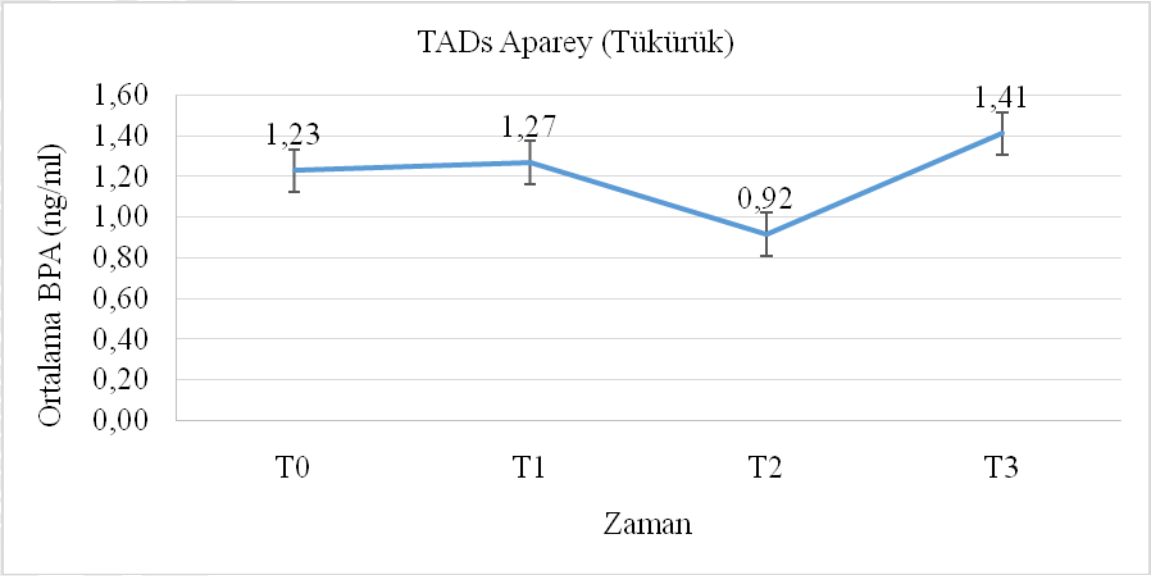
Tablo 4.4. Sabit tedavi grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Sabit Tedavi Plazma	Küresellik varsayımı	0.827	3	0.276	0.092	0.964
	Greenhouse-Geisser	0.827	2.320	0.357	0.092	0.935

4.2.1.2. TADs Aparey Grubu

TADs aparey grubunda T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde elde edilen ortalamalar ve standart sapmalar Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

TADs aparey grubunda **tükürükte** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). TADs apareyler ile yapılan tedavide alınan tükürük örnekleri için zamana göre ortalama BPA miktarları değişimi Şekil 4.3.'te, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

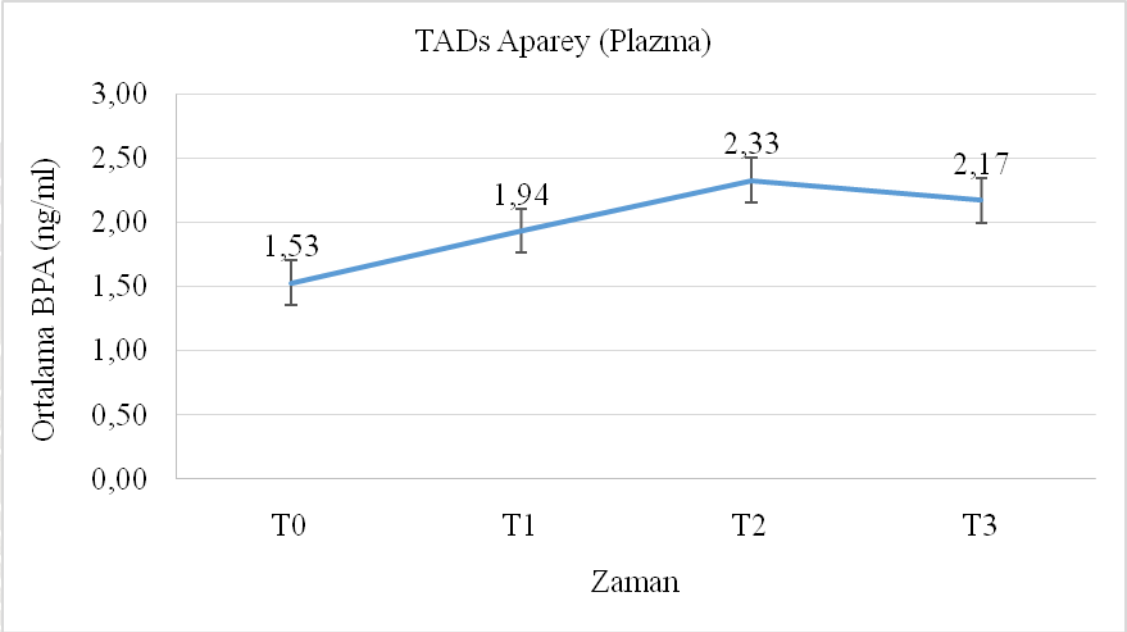


Şekil 4.3. TADs aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

Tablo 4.5. TADs aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasında karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
TADS Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	2.623	3	0.874	0.618	0.606
	Greenhouse-Geisser	2.623	2.433	1.078	0.618	0.574

TADs aparey grubunda **plazmada** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). TADs apareyler grubunda alınan plazma örnekleri için zamana göre ortalama BPA değişimi Şekil 4.4.'te, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.4. TADs aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

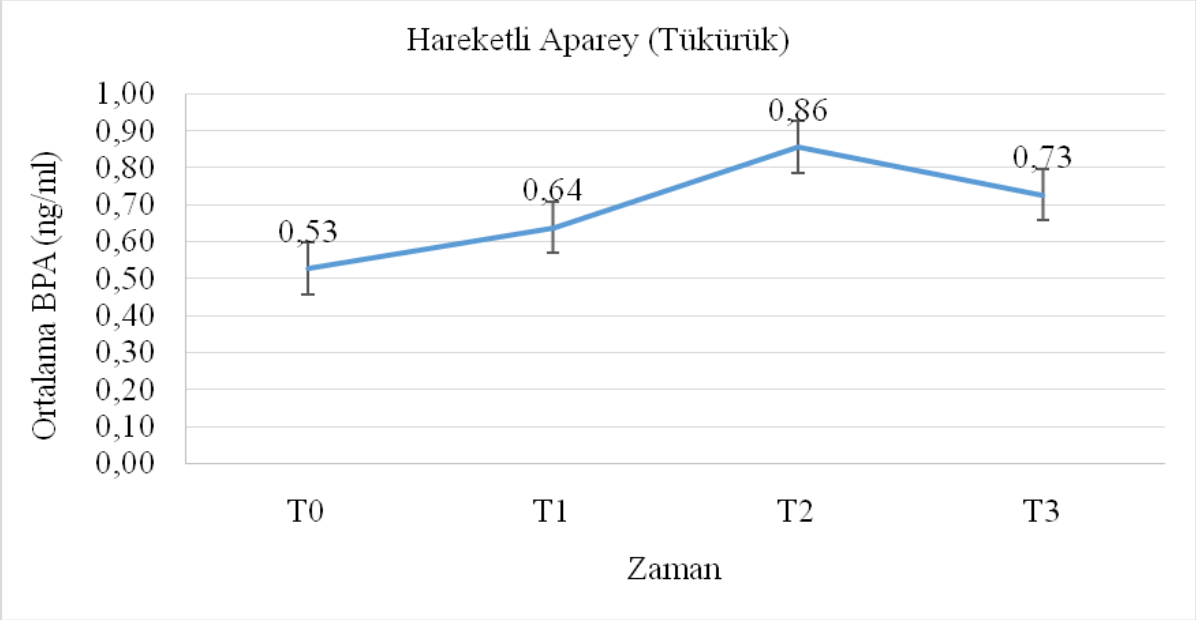
Tablo 4.6. TADs aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
TADS Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	7.240	3	2.413	0.557	0.645
	Greenhouse-Geisser	7.240	2.896	2.500	0.557	0.639

4.2.1.3. Hareketli Aparey Grubu

Hareketli aparey grubunda T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde elde edilen ortalamalar ve standart sapmalar Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Hareketli aparey grubunda **tükürükte** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hareketli apareyler ile yapılan tedavide alınan tükürük örnekleri için zamana göre ortalama BPA miktarları değişimi Şekil 4.5.'te, dönemlerin karşılaştırılması Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

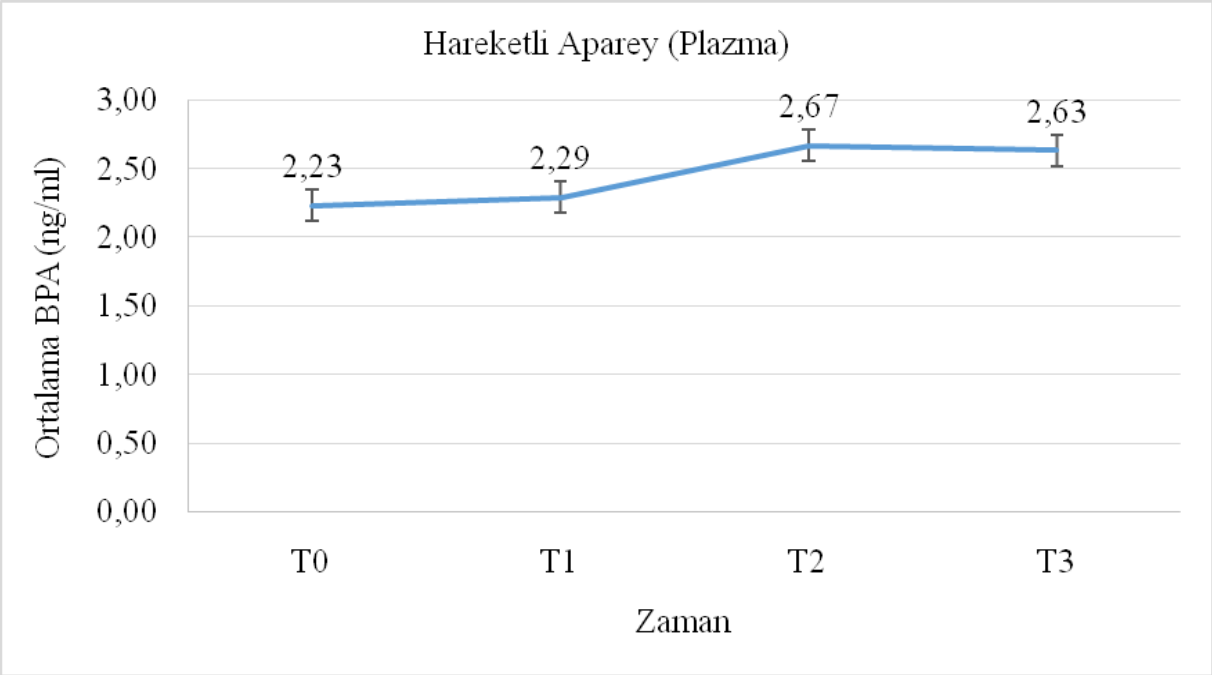


Şekil 4.5. Hareketli aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

Tablo 4.7. Hareketli aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Hareketli Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	1.104	3	0.368	1.053	0.377
	Greenhouse-Geisser	1.104	1.985	0.556	1.053	0.359

Hareketli aparey grubunda **plazmada** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Hareketli apareyler grubunda alınan plazma örnekleri için zamana göre ortalama BPA değişimi Şekil 4.6.'da, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Hareketli aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

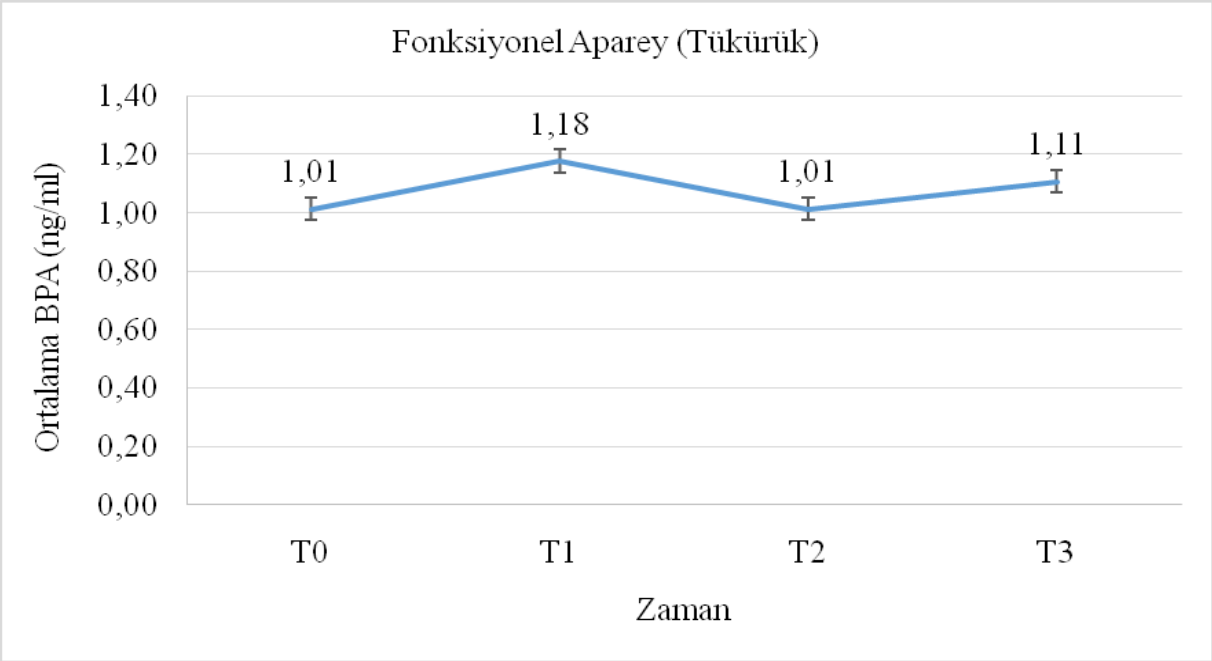
Tablo 4.8. Hareketli aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Hareketli Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	2.896	3	0.965	0.171	0.915
	Greenhouse-Geisser	2.896	2.283	1.269	0.171	0.869

4.2.1.4. Fonksiyonel Aparey Grubu

Fonksiyonel aparey grubunda T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde elde edilen ortalamalar ve standart sapmalar Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Fonksiyonel aparey grubunda **tükürükte** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Fonksiyonel apareyler grubunda alınan tükürük örnekleri için zamana göre ortalama BPA değişimi Şekil 4.7.'de, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

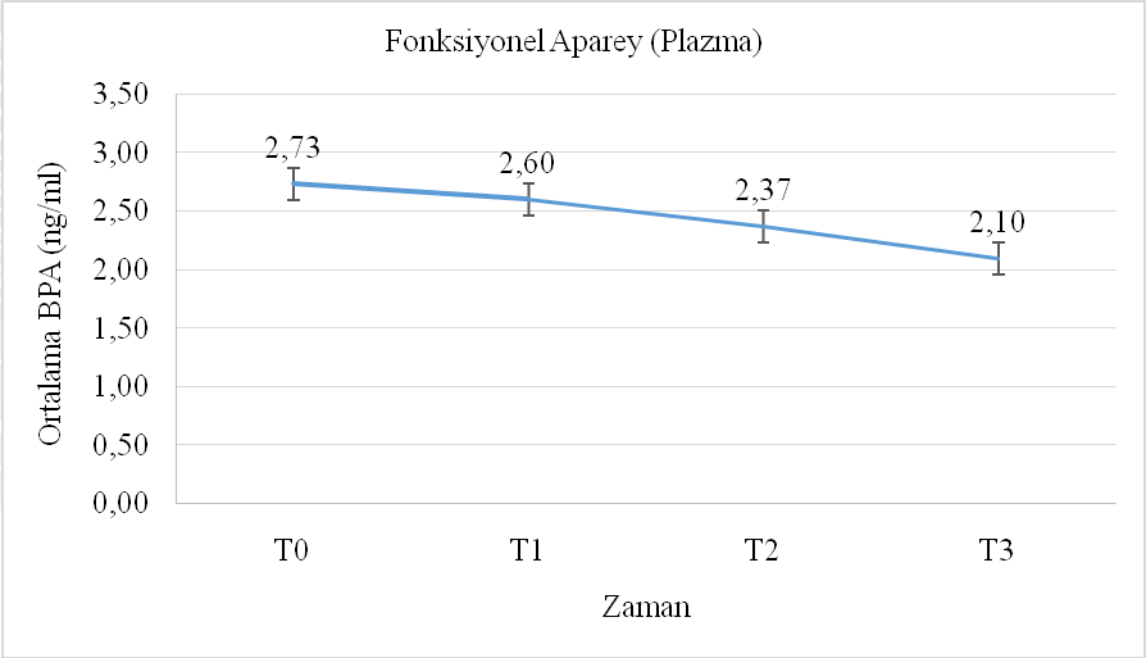


Şekil 4.7. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

Tablo 4.9. Fonksiyonel aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Fonksiyonel Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	0.359	3	0.120	0.283	0.837
	Greenhouse-Geisser	0.359	2.483	0.144	0.283	0.800

Fonksiyonel aparey grubunda **plazmada** T0, T1, T2 ve T3 zamanlarında yapılan ölçümler incelendiğinde ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Fonksiyonel apareyler grubunda alınan plazma örnekleri için zamana göre ortalama BPA değişimi Şekil 4.8.'de, istatistiksel analizin sonucu ise Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

Tablo 4.10. Fonksiyonel aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasında karşılaştırma sonuçları.

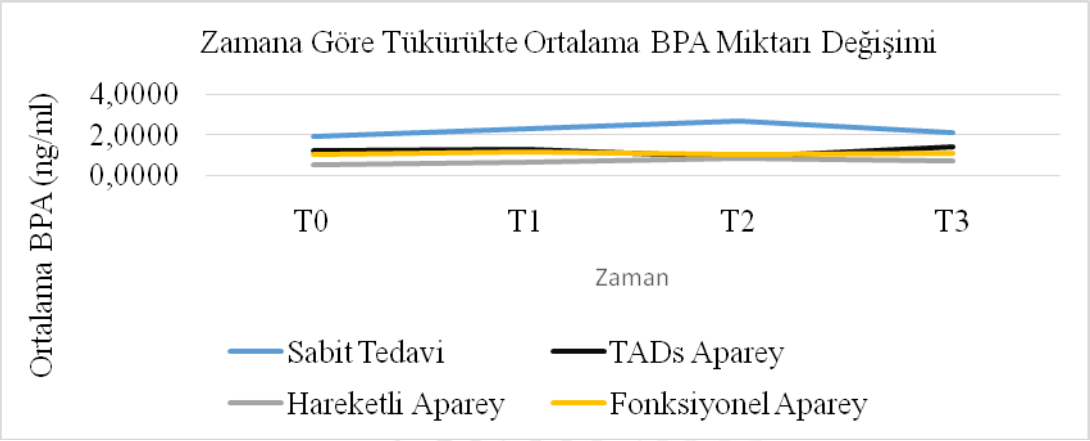
		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Fonksiyonel Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	4.430	3	1.477	0.739	0.534
	Greenhouse-Geisser	4.430	2.275	1.947	0.739	0.500

4.2.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

4.2.2.1. Plazma ve Tükürükte Bulunan BPA Seviyelerinin Farklı Apareyler, Farklı Ölçüm Zamanları ve Grup x Ölçüm Zamanı İnteraksiyonunun Karşılaştırılması

4.2.2.1.1. Tükürük

Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarları Tablo 4.1.'de, zamana göre ortalama BPA seviyesindeki değişim Şekil 4.9.'da verilmiştir.



Şekil 4.9. Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda zamana göre tükürükte ortalama BPA miktarı değişimi.

Tükürükte ölçülen BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonunda istatistiksel olarak önemli bir fark olup olmadığı çoklu varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. (Tablo 4.11.) Yapılan analiz sonucunda,

tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak önemli şekilde farklı olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonunda ise istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmadığı görülmüştür ($p>0.05$). (Tablo 4.11.)

ANOVA'da gruplar arasında görülen istatistiksel olarak anlamlı farkın, hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ile karşılaştırılmıştır. (Tablo 4.12.) Yapılan analiz sonucunda sabit tedavi grubunda tükürükte tespit edilen ortalama BPA miktarının diğer gruplarda tespit edilen BPA miktarından istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). TADs aparey grubunda tükürükte tespit edilen ortalama BPA miktarının hareketli aparey grubunda tükürükte tespit edilen ortalama BPA miktarından istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Fonksiyonel aparey grubunda ve TADs aparey grubunda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Fonksiyonel aparey grubunda tespit edilen ortalama BPA seviyesi ve hareketli aparey grubunda tespit edilen ortalama BPA seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12.)

Tablo 4.11. Tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonu karşılaştırma sonuçları. (ANOVA)

Kaynak	Tip 3 Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F Değeri	p Değeri
Grup	105.745	3	35.248	23.697	0.000
Zaman	1.938	3	0.646	0.434	0.729
Grup * Zaman	8.484	9	0.943	0.634	0.768
Hata	440.293	296	1.487		

R Kare = 0.209 (Düzeltilmiş R Kare = 0.169)

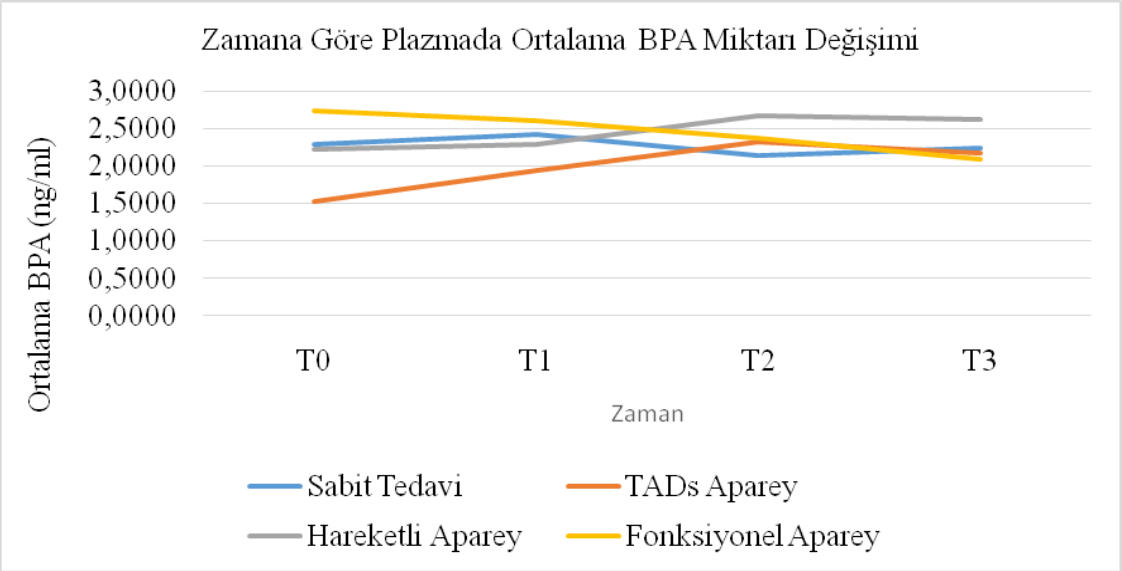
Tablo 4.12. Tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında Tukey HSD testi karşılaştırma sonuçları.

Tukey HSD[a,b,c]	**Tükürük**	Alt Küme		
Grup	N	1	2	3
Hareketli Aparey	76	0.6872		
Fonksiyonel Aparey	76	1.0776	1.0776	
TADs Aparey	80		1.2060	
Sabit Tedavi	80			2.2542
p Değeri		0.191	0.913	1.000

Hata şartı Ortalama Karedir(Hata) = 1.487
a. Örneklem Büyüklüğünün Harmonik Ortalaması= 77.949
b. Grup boyutları eşit değildir. Grupların harmonik ortalaması kullanıldı. Tip 1 hata seviyeleri garanti edilmez.
c. Alfa = 0.05

4.2.2.1.2. Plazma

Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda plazmada bulunan ortalama BPA miktarı Tablo 4.2.'de, zamana göre ortalama BPA seviyesindeki değişim Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10. Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda zamana göre plazmadaki ortalama BPA miktarı değişimi.

Plazmada ölçülen BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonunda istatistiksel olarak önemli bir fark olup olmadığı çoklu varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. (Tablo 4.13.) Yapılan analiz sonucunda, plazma BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonunda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. Plazma BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonu karşılaştırma sonuçları. (ANOVA)

Source	Tip 3 Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F Değeri	p Değeri
Grup	11.209	3	3.736	0.922	0.431
Zaman	1.365	3	0.455	0.112	0.953
Grup * Zaman	13.969	9	1.552	0.383	0.943
Hata	1199.843	296	4.054		

R Kare= 0.022 (Düzeltilmiş R Kare = -0.028)

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

5. TARTIŞMA

Çağımızın en önemli buluşlarından biri olan plastikten salınan fitalatlar ve Bisfenol-A insan metabolizmasında çeşitli sorunlara neden olmaktadır. BPA türevlerinin ortodontik tedavide kullanılan polimerlerin yapısında bulunduğu bilinen bir gerçektir. Polimerlerin yapısında bulunan BPA türevi maddelerden çeşitli nedenlerle ağız ortamına BPA salındığı daha önceki bilimsel çalışmalarla bildirilmiştir.[27-29] Her geçen gün artan ortodontik tedavi isteği karşılanırken hastalarda yan ürünlere bağlı istenmeyen sağlık sorunu oluşması bir hekim için kabul edilemez bir durumdur. Bu nedenle farklı ortodontik tedavilerde kullanılan materyallerin BPA salınımı açısından incelenmesi gerekmektedir.

Literatürde daha önce yapılmış olan bilimsel çalışmalar incelendiğinde diş hekimliğinde kullanılan materyallerden in-vitro ortama ve tükürüğe geçen BPA miktarının incelendiği görülmüştür.[1,16,28,30,31,51-62] Kan üzerinde yapılan çalışmalarda ise BPA bulunamamıştır. [16,31]

Ortodonti literatürü incelendiğinde ise BPA konusunda daha önce yapılan bilimsel çalışmaların daha çok in-vitro deney ortamlarında yapıldığı görülmüştür.[2,4,5,38,39,41,43-45] Hasta üzerinde yapılan incelemelerde ise sadece tükürük örneklerinin incelendiği görülmüştür.[42,49,50] Kan üzerinde yapılmış her hangi bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız 4 farklı ortodontik apareyden kaynaklanan BPA seviyesinin hem tükürük ve hem de kanda tespitlerini amaçlamıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde uygulanan farklı ortodontik tedavi yöntemlerine göre 4 farklı grup oluşturulmuştur. Çalışma için seçilen ortodontik materyaller kliniğimizde yapılan ortodontik tedavilerde rutin olarak kullanılmaktadır. Çalışmamız rutin ortodontik tedavi gören bir hastanın ortodontik tedaviye bağlı olarak aldığı BPA miktarının belirlenmesine odaklandığı için rutin olarak kullanılan malzemeler kullanılacak şekilde çalışma planlanmıştır. Ortodontik tedavi sırasında kullanılan yapıştırıcı ve akrilik dışında elastik ligatür ve zincir elastik gibi

malzemelerden de in-vitro ortamda BPA salındığı bildirilmiştir.[45] Bu nedenle çalışmamız sırasında tel ligatür kullanılmıştır. Rezinlerin sertleştirilmesi için kullanılan ışık kaynağının türüne ve rezine ışık uygulanırken ışık tabancasının ucundan olan uzaklığına göre BPA salınımının değiştiği bildirilmiştir.[40,47] LED ışık kaynağının halojen ışık kaynağından daha az BPA salınımına neden olduğu bildirilmiştir.[47] Kliniğimizin rutininde polimerizasyon elde etmek için LED ışık kaynakları kullanılmaktadır. Tedavi rutinimizde uygulanan bir yöntem olduğu için ve diğer uygulamalara göre daha az BPA salınımına neden olduğunun bildirilmesinden dolayı çalışmamızda LED ışık kaynağı kullanılmıştır. Artan braket ışık ucu mesafesinin daha fazla BPA salınımına neden olduğu bildirilmiştir.[40,47] Bu nedenle çalışmamızda ışık kaynağı brakete ve dişe temas edecek kadar yakın tutularak diş yüzeyine uygulanmış braket 10 saniye mesialden 10 saniye distalden olacak şekilde 20 saniye süreyle ışık uygulanmıştır.

Çalışmamızda apareyin uygulanmasından hemen önce, aparey uygulandıktan 1 gün sonra, 1 hafta sonra ve 1 ay sonra olmak üzere 4 defa örnek toplanmıştır. Çalışmamız için seçilen zaman aralıkları literatürde in-vivo yapılan diğer çalışmalar için seçilen zaman aralıklarıyla uyumludur.[49,50]

BPA ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen tükürük ve plazma örneklerinin analizi için ELİSA, HPLC, LC-MS/MS VE GC-MS/MS gibi farklı yöntemler kullanımaktadır.[30,43,49,50] Bazı araştırmacılar tarafından ELİSA'nın insan numunelerindeki BPA seviyesinin belirlenmesi için uygun bir yöntem olmadığı bildirilmiştir.[15] LC-MS/MS ve GC-MS/MS yöntemleri HPLC yöntemine göre daha hassas ölçümler yapabilmektedir. Kullanılan analitik yöntemler arasında BPA'nın biyolojik örneklerdeki eser miktarını ölçmek için kütle sprektrometresi özellikle izotop seyreltme kütle sprektrometresi en güvenilir yöntem kabul edilmiştir.[14] Çalışmamızda daha hassas analiz yapma yeteneğinden dolayı örneklerin analizi UPLC-MS/MS cihazıyla yapılmıştır. İhracatçı firma kaynaklı bazı nedenlerden dolayı BPA-D_{16} izotopu çalışma süremizde temin edilemediği için çalışmamızda izotop seyreltme yöntemi uygulanamamıştır.

5.1. Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda toplanan tükürük örneklerinde 0.07 – 7.28 ng/ml aralığında, toplanan plazma örneklerinde 0.17 – 12.51 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir. Çalışmamızda gruplara göre değişen zamanlarda bulunan tükürük ve plazma ortalama BPA miktarları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2. ile verilmiştir. Çalışmamızda tüm gruplarda tedavi başlamadan önce alınan tükürük ve kan örneklerinde (T0) önemli miktarda BPA tespit edilmiştir.

Gün içinde maruz kalınan BPA miktarı meslek, yaşanılan çevre ve beslenme alışkanlığı gibi dış etkenlerden etkilenmektedir.[9-12,63-66] Farklı yaşam tarzlarına bağlı olarak da günlük tahmini BPA maruziyeti insandan insana göre değişmektedir.[12] Çalışmamız da ortodontik tedavide kullanılan materyallerden tükürüğe ve kana geçen BPA miktarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız rutin olarak uygulanan tedavinin etkilerini değerlendirmek amacında olduğu için gönüllü olan bireyler üzerinde çalışma nedeniyle herhangi bir kısıtlama yapılmamıştır. Hastaya hiç bir uygulama yapılmadan önce (T0 zamanı) elde edilen tükürük ve kan örneklerinde hastadan hastaya değişen miktarlarda BPA tespit edilmiştir. Bu bulgu bize uygulanan ortodontik tedaviden bağımsız hastaların diyet ya da çevresel yollardan BPA'ya maruz kaldığını göstermektedir. T0 zamanında kanda ve tükürükte tespit edilen BPA seviyelerinde hastalar arasında fark olmasına hastaların farklı sosyo-kültürel ve sosyo-ekonomik çevrelerden gelmenin sebep olduğunu düşünmekteyiz.

5.1.1. Grup İçi Karşılaştırmalar

Çalışmamızda gruplara göre değişen zamanlarda bulunan tükürük ortalama BPA miktarları Tablo 4.1. ve plazmada bulunan ortalama BPA miktarları Tablo 4.2.'de, tüm gruplarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinin zamana göre değişimi Şekil 4.9.'da ve plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyelerinin zamana göre değişimi Şekil 4.10.'da verilmiştir.

Grup içi incelemelerde zamanlar arasında tükürük ve plazmada bulunan ortalama BPA seviyelerindeki değişim istatistiksel olarak tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır.

Tüm gruplarda tükürükte ve plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde, değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka ifadeyle incelemesi yapılan 4 farklı ortodontik uygulamaya bağlı olarak tükürükte ve plazmada önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır. Ancak, bu değişimler genel olarak göz önüne alındığında tükürükte ve plazmada zaman geçtikçe BPA seviyelerinde hafif artışlar olmaktadır.

Çalışmamızda sabit tedavi grubunda braketlerin uygulanması için kullanılan Transbond Tx marka kompozit üzerinde daha önce in-vitro olarak çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda bazı yazarlar[41,45] kompozitten BPA salınımı olduğunu ve salınımın zamanla arttığını bildirirken diğer bazı yazarlar[43,44] ise BPA salınımı tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

2018 yılında Monaj ve ark.[50] tarafından sabit tedavi gören 40 hasta üzerinde braketlerin yapıştırılması için kullanılan 2 farklı kompozitten (ışık ile sertleşen, kimyasal sertleşen) tükürüğe salınan BPA miktarı karşılaştırılmıştır. Işık ile sertleşen kompozitlerden elde edilen sonuçlar iki çalışma arasında karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda sabit tedavi grubunda tükürükte tespit edilen BPA konsantrasyonlarının Monaj ve ark.'nın çalışmasında elde dilen BPA konsantrasyonlarının çok altında olduğu görülmektedir. Bu farkın analiz yönteminin duyarlılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamız için tercih ettiğimiz analiz yöntemi Monaj ve ark. çalışma için tercih ettiği analiz yöntemine göre daha hassas ölçümler yapabilmektedir.[50]

Saf akrilik kimyasal yapısında BPA içermemektedir fakat diş hekimliğinde kullanılan akriliğin imalatında içine konulan katkı maddelerinde BPA ve BPA türevi maddeler olduğu bilinen bir gerçektir. 2017 yılında Raghavan ve ark.[49] tarafından tedavisi sona ermiş 45 hasta

üzerinde pekiştirme tedavisi amacıyla kullanılan farklı apareylerden salınan BPA miktarları karşılaştırılmış ve çalışmada aparey uygulanmadan önce (T0), aparey uygulandıktan 1 saat sonra (T1), 1 hafta sonra (T2) ve 1 ay sonra (T3) tükürük örnekleri elde edilmiş ve elde edilen bu örnekler HPLC ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda oluşturulan 2. Grup TADs apareylerden, 3. grup hareketli apareylerden ve 4. Grup fonksiyonel apareylerden oluşmaktadır. Bu apareylerin yapımında akrilik kullanılmıştır. Bu gruplar açısından çalışmalarımız karşılaştırıldığında Raghavan ve arkadaşlarından farklı olarak bizim çalışmamızda daha yüksek BPA miktarları elde edilmiştir. Bu farkın analiz yöntemlerinin ölçüm hassasiyeti farklılığından, akriliklerin farklı olmasından ve akrilik işleme proseslerindeki farklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda analizler HPLC cihazına göre duyarlılığı çok daha yüksek olan UPLC-MS/MS cihazıyla yapılmıştır. Çalışmada tercih edilen akril çeşitleri de farklıdır. Raghavan ve ark.'nın[49] çalışmasında tercih edilen akril çeşitleri daha çok protetik tedavilerde kullanılmasına rağmen bizim çalışmamız için seçilen akrilik ortodontik tedaviler için üretilmektedir. Kullanılan akrilikler polimerleşme reaksiyonuna göre de farklılık göstermektedir. Polimerleşme reaksiyonundaki bu fark ise apareyin hazırlanması aşamasında da farklı proseslerin izlenmesine neden olmaktadır. Sıcak akrilik sıcak suda uzun süre kaynatıldıktan sonra polimerize olmaktadır. Ortodontik akril ise hazırlanmasından sonra 40-60ºC'de suda basınç ile polimerize olmaktadır. Sıcaklık artışı ile BPA salınımının arttığı bildirilmiştir.[67-69] Raghavan ve ark.[49] tarafından yapılan çalışmada akrilik daha yüksek sıcaklıkta ve daha uzun süre sıcak suda bırakılmıştır. Bu nedenle ilk polimerleşme reaksiyonuna bağlı salınan BPA'nın daha fazla işlem sırasında kullanılan suya geçtiği ve bu azalma nedeniyle de salınım yapılan BPA'nın azaldığını ve bunun da hastalardan elde edilen tükürükte daha az BPA tespit edilmesine yol açtığını düşünmekteyiz.

Literatürde elde ettiğimiz plazma verilerini karşılaştıracak bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız uygulanan farklı ortodontik apareylerden salınan BPA miktarının plazmada tespit

edilmesini amaçlayan ilk çalışmadır. Diş hekimliğinde kullanılan farklı materyallerden salınan BPA miktarı kan üzerinde yapılan çalışmalarla daha önce araştırılmış olsa da çalışmamız plazmada BPA tespit eden ilk çalışma olma özelliğini de göstermektedir.[16,31]

Çalışmamızda değerlendirilen 4 farklı tedavi yönteminin her birinde örnek elde edilen zamanlar arasında tükürük ve plazma için ayrı ayrı olarak yapılan karşılaştırmalarda, uygulanan 4 farklı ortodontik tedavi yönteminin hepsinin tükürük ve plazma BPA seviyelerinde önemli olmayan düzeyde değişikliğe neden olduğu bulunmuştur.

5.1.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Çalışmamızda gruplara göre değişen zamanlarda bulunan tükürük ortalama BPA miktarları Tablo 4.1. ve plazmada bulunan ortalama BPA miktarları Tablo 4.2.'de, tüm gruplarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinin zamana göre değişimi Şekil 4.9.'da ve plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyelerinin zamana göre değişimi Şekil 4.10.'da verilmiştir.

Çalışmamızda incelenen 4 yöntem bazı vakalarda birbirinin alternatifi olarak kullanılabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda BPA salınımı farklı ortodontik tedavi yöntemleri arasında da karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark olup olmadığı Grup, zaman ve grup x zaman interaksiyonunda plazma ve tükürük örneklerinde ayrı ayrı çoklu varyans analizi (ANOVA) testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ya da ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görüldüğünde bu farkın hangi gruplar arasında ya da hangi zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda T0 zamanında elde edilen tükürük örneklerinde 0.11 – 5.89 ng/ml aralığında, plazma örneklerinde 0.17 – 11.10 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir. Bu

bulgular çalışmaya dahil edilen bireylere herhangi bir ortodontik müdahalede bulunulmadan önce bireylerin değişen oranlarda BPA'ya maruz kaldıklarını göstermektedir. Daha önceki bölümlerden "Bulguların Değerlendirilmesi" başlığı altında BPA'ya maruz kalmada bireysel farklılıkların oluşma sebeplerinden ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. Bireyler arasında bireysel varyans farklılıklarının olması gruplar arası karşılaştırmalar için sonuçların yorumlanmasını kısıtlamıştır.

Çalışmamızda elde edilen tükürük örneklerinde tespit edilen ortalama BPA seviyeleri gruplar arasında değerlendirildiğinde sabit tedavi grubunda elde edilen ortalama BPA miktarının diğer gruplardan elde edilen ortalama BPA miktarlarından anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklılığa öncelikle bu grupta T0'da tespit edilen BPA seviyelerinin diğer gruplardan oldukça farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda T0 zamanında tükürükte tespit edilen ortalama BPA miktarları sabit tedavi; 1.9125 ng/ml, TADs aparey; 1.2295 ng/ml, hareketli aparey; 0.5274 ng/ml ve fonksiyonel aparey; 1.0132 ng/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca sabit tedavi uygulamalarında diğer uygulamalardan farklı olarak ortodontik kompozit kullanılmaktadır. Ortodontik kompozitin imalatında Bisfenol-A türevi maddelerin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Hekim tarafından hasta ağzına uygulanan sabit apareyler hasta tarafından takılıp çıkarılamaz, bu nedenle ağız ortamındaki değişikliklere hareketli apareylere göre daha fazla maruz kalmaktadır. Bu faktörler göz önüne alındığında sabit tedavi uygulanan hastalarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinin diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmasının sebebi olarak sabit tedavi uygulamalarında kullanılan kompozitin yapısında bulunan BPA türevi maddelerin daha fazla artık ürün oluşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bir diğer neden olarak ise günün her saatinde ağız şartlarına maruz kalan yapıştırıcılarda bulunan açık uçların ağız ortamında daha fazla bozulmaya uğraması sonucu BPA salınımında artışa neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda TADs aparey grubundan tükürüğe salınan BPA miktarı hareketli aparey

grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farklılığa öncelikle bu grupta T0'da tespit edilen BPA seviyelerinin diğer gruplardan oldukça farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda T0 zamanında tükürükte tespit edilen ortalama BPA miktarları TADs aparey; 1.2295 ng/ml, hareketli aparey; 0.5274 ng/ml ve fonksiyonel aparey; 1.0132 ng/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca TADs apareylerin yapımında hareketli apareylerin yapımında kullanılandan daha az akrilik kullanılmasına rağmen, TADs apareyin ağıza uygulanması sırasında ışıkla sertleşen cam iyonomer siman kullanılmaktadır. Rezin modifiye cam iyonomer siman imalatında BPA türevlerinin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. TADs aparey ve hareketli aparey arasındaki bu farklılığın TADs apareylerin ağıza uygulanması sırasında kullanılan rezin modifiye cam iyonomer simandan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda TADs aparey gurubundan ve fonksiyonel aparey grubundan elde edilen ortalama tükürük BPA seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. TADs apareylerin yapımında fonksiyonel apareylere göre daha az miktarda akrilik kullanılmasına rağmen, TADs apareyin ağıza uygulanması sırasında rezin modifiye cam iyonomer siman kullanılmaktadır. Farklı akril miktarlarının kullanılmasından dolayı oluşacak BPA salınımı farkını TADs apareylerde kullanılan rezin modifiye cam iyonomer simandan salınan BPA miktarıyla kapatıldığı düşünülmüştür. Fonksiyonel aparey kullanımı hastanın inisiyatifindedir. Bu durumun aksine TADs apareyler sabit apareyler gibi ağıza uygulandıktan sonra hasta tarafından çıkarılıp takılamaz. Bu nedenle TADs apareyler ağız ortamına fonksiyonel apareylerden daha uzun süre maruz kalmaktadır. TADs aparey için daha az akrilik kullanılmasına rağmen fonksiyonel apareyler kadar BPA salınımı gözlenmesinin bir diğer nedeni olarak da ağız ortamına maruz kalma süreleri arasındaki bu zaman farkından dolayı TADs apareyde kullanılan malzemelerin daha fazla bozulmaya uğrayarak daha fazla BPA salınımına neden olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hareketli aparey gurubundan ve fonksiyonel aparey grubundan elde

edilen ortalama tükürük BPA seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki apareyin yapımında da sadece akril kullanılmaktadır. Ortodontik apareylerin yapımında kullanılan akriliğin yapısında BPA bulunmamaktadır. Fakat akrilik imalatı sırasından ürünün içerisine BPA türevi maddeler konulmaktadır. Fonksiyonel apareylerin yapımında hareketli apareylerin yapımından daha fazla akrilik kullanılmaktadır. Hareketli ve fonksiyonel apareyler grupları arasında tükürükte elde edilen ortalama BPA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamasında artan akrilik miktarının BPA salınımında etkisiz olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda farklı gruplardan elde edilen ortalama plazma BPA seviyeleri arasında yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Vücuda giren BPA'nın farklı yollarla pasif formlara dönüştürüldüğü daha önceki bilimsel çalışmalarla bildirilmiştir.[22-24,70-75] Çalışmamızda değerlendirilen 4 farklı ortodontik tedavi yönteminde ortalama tükürük BPA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmasına rağmen, plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamasının sebebi olarak vücudun BPA'ya karşı geliştirmiş olduğu bu savunma yöntemlerinin etkili olduğu düşünülmüştür.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bütün gruplarda tedavi öncesinde (T0) tükürükte ve plazmada önemli miktarda BPA bulunmuştur.
2. Ölçüm yapılan zamanlarda tüm gruplarda tükürükte ve plazmada tespit edilen BPA seviyesindeki değişim istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.
3. Sabit tedavi grubunda tükürükten elde edilen ortalama BPA miktarı diğer gruplarda tükürükten elde edilen ortalama BPA miktarlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. TADs aparey grubunda tükürükten elde edilen ortalama BPA miktarı hareketli aparey grubunda tükürükten elde edilen ortalama BPA miktarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklılığın bulunmasında T0 değerleri arasında önemli derecede fark olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. TADs aparey grubunda ve fonksiyonel aparey grubunda tükürükten elde edilen ortalama BPA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hareketli aparey grubunda ve fonksiyonel aparey grubunda tükürükten elde edilen ortalama BPA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
4. T0 dönemlerinde ve diğer ölçümlerde tüm gruplarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinde oldukça farklı bireysel varyasyonlar tespit edilmiştir.
5. Plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ortodontik tedavilerde kullanılan malzemeler Bisfenol-A türevinden imal edilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda ortodontik tedavilerde oluşan BPA salınımının kaygı verecek seviyede olmadığını görülmüştür. Çalışmamızda tespit edilen en yüksek tükürük değeri ve en yüksek plazma değeri FDA'ın açıklamış olduğu NOAEL dozunun çok altındadır. Ancak

çalışmamızda düşük de olsa tüm gruplarda ortodontik tedavilerde kullanılan malzemelerden BPA salınımı görülmüştür. Hasta ve sağlık personelinde BPA maruziyetinden korunmak için ilave tedbirler alınması gereklidir.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

KAYNAKLAR

1. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental health perspectives*, 1996, 104:298.
2. Eliades T, Hiskia A, Eliades G, Athanasiou AE. Assessment of bisphenol-A release from orthodontic adhesives. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2007, 131:72-75.
3. Kloukos D, Pandis N, Eliades T. Bisphenol-A and residual monomer leaching from orthodontic adhesive resins and polycarbonate brackets: a systematic review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2013, 143:S104-S112. e102.
4. WATANABE M, HASE T, IMAI Y. Change in the bisphenol A content in a polycarbonate orthodontic bracket and its leaching characteristics in water. *Dental materials journal*, 2001, 20:353-358.
5. Eliades T, Pratsinis H, Athanasiou AE, Eliades G, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2009, 136:100-103.
6. (SDS/MSDS) MSDS. https://www.cdhfinechemical.com/images/product/msds/37_2113175157_BisphenolA-CASNO-80-05-7-MSDS.pdf . 06.10.2018.
7. http://www.bisphenol-a.org/ . 3.10.2018.
8. https://www.bcpp.org/?s=bpa . 3.10.2018.
9. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and environmental medicine*, 2002, 59:625-628.
10. Wilson NK, Chuang JC, Lyu C, Menton R, Morgan MK. Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2003, 13:187.
11. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental research*, 2007, 103:9-20.
12. Shelby M. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp cerhr mon*, 2008:v, vii-ix, 1-64 passim.
13. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002, 291:76-78.
14. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology*, 2007, 24:139-177.
15. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C. Comparison of ELISA-and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicology mechanisms and methods*, 2006, 16:427-430.
16. Fung EY, Ewoldsen NO, GERMAIN JR HAS, Marx DB, MIAW C-L, Siew C, CHOU H-N, Gruninger SE, Meyer DM. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *The Journal of the American Dental Association*, 2000, 131:51-58.
17. Sajiki J, Takahashi K, Yonekubo J. Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1999, 736:255-261.
18. Inoue K, Yamaguchi A, Wada M, Yoshimura Y, Makino T, Nakazawa H. Quantitative detection of bisphenol A and bisphenol A diglycidyl ether metabolites in human plasma by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2001, 765:121-126.

19. Brock JW, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham LL. Measurement of bisphenol A levels in human urine. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2001, 11:323.
20. Otaka H, Yasuhara A, Morita M. Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Analytical Sciences*, 2003, 19:1663-1666.
21. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human reproduction*, 2002, 17:2839-2841.
22. Niwa T, Fujimoto M, Kishimoto K, YABUSAKI Y, ISHIBASHI F, KATAGIRI M. Metabolism and interaction of bisphenol A in human hepatic cytochrome P450 and steroidogenic CYP17. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2001, 24:1064-1067.
23. Elsby R, Maggs JL, Ashby J, Park BK. Comparison of the modulatory effects of human and rat liver microsomal metabolism on the estrogenicity of bisphenol A: implications for extrapolation to humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, 297:103-113.
24. Suiko M, Sakakibara Y, Liu M-C. Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochemical and biophysical research communications*, 2000, 267:80-84.
25. Verner M-A, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. *Xenobiotica*, 2010, 40:83-92.
26. Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environmental health perspectives*, 2009, 117:1639.
27. García AH, Lozano MAM, Vila JC, Escribano AB, Galve PF. Composite resins. A review of the materials and clinical indications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006, 11:E215-220.
28. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clinical oral investigations*, 1999, 3:114-119.
29. KADOMA Y, TANAKA M. Acid and base-catalyzed hydrolysis of bisphenol A-related compounds. *Dental materials journal*, 2000, 19:139-152.
30. Sasaki N, Okuda K, Kato T, Kakishima H, Okuma H, Abe K, Tachino H, Tuchida K, Kubono K. Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2005, 16:297-300.
31. Downs JMZ, Shuman D, Stull SC, Ratzlaff RE. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *American Dental Hygienists' Association*, 2010, 84:145-150.
32. Van Landuyt K, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, Scheers H, Godderis L, Hoet P, Van Meerbeek B. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials*, 2011, 27:723-747.
33. Bellinger DC, Trachtenberg F, Daniel D, Zhang A, Tavares MA, McKinlay S. A dose-effect analysis of children's exposure to dental amalgam and neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. *The Journal of the American Dental Association*, 2007, 138:1210-1216.
34. Bellinger D, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of dental research*, 2008, 87:470-474.
35. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Bellinger DC. Dental composite restorations and neuropsychological development in children: treatment level analysis from a randomized clinical trial. *Neurotoxicology*, 2012, 33:1291-1297.
36. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, Bellinger DC. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics*, 2012:peds. 2011-3374.

37. Trachtenberg F, Shrader P, Barregard L, Maserejian N. Dental composite materials and renal function in children. *British dental journal*, 2014, 216:E4.
38. Suzuki K, Ishikawa K, Sugiyama K, Furuta H, Nishimura F. Content and release of bisphenol A from polycarbonate dental products. *Dental materials journal*, 2000, 19:389-395.
39. Watanabe M. Degradation and formation of bisphenol A in polycarbonate used in dentistry. *Journal of medical and dental sciences*, 2004, 51:1-6.
40. Sunitha C, Kailasam V, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from an orthodontic adhesive and its correlation with the degree of conversion on varying light-curing tip distances. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2011, 140:239-244.
41. Eliades T, Voutsa D, Sifakakis I, Makou M, Katsaros C. Release of bisphenol-A from a light-cured adhesive bonded to lingual fixed retainers. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2011, 139:192-195.
42. Kang Y-G, Kim J-Y, Kim J, Won P-J, Nam J-H. Release of bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2011, 140:779-789.
43. Malkiewicz K, Turlo J, Marciniuk-Kluska A, Grzech-Lesniak K, Gasior M, Kluska M. Release of bisphenol A and its derivatives from orthodontic adhesive systems available on the European market as a potential health risk factor. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2015, 22.
44. Małkiewicz K, Wychowański P, Małkiewicz E, Olczak-Kowalczyk D, Turło J. The release of biologically hazardous chemical compounds from orthodontic adhesive systems used in Europe and in the USA—an in vitro study. *Polimery*, 2015, 60:309--315.
45. Kotyk MW, Wiltshire WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *The Angle Orthodontist*, 2013, 84:516-520.
46. Kloukos D, Sifakakis I, Voutsa D, Doulis I, Eliades G, Katsaros C, Eliades T. BPA qualtitative and quantitative assessment associated with orthodontic bonding in vivo. *Dental Materials*, 2015, 31:887-894.
47. Purushothaman D, Kailasam V, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from orthodontic adhesives and its correlation with the degree of conversion. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2015, 147:29-36.
48. Hope E, Reed DR, Moilanen LH. Potential confounders of bisphenol-a analysis in dental materials. *Dental Materials*, 2016, 32:961-967.
49. Raghavan AS, Sathyanarayana HP, Kailasam V, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2017, 151:471-476.
50. Manoj MK, Ramakrishnan R, Babjee S, Nasim R. High-performance liquid chromatography analysis of salivary bisphenol A levels from light-cured and chemically cured orthodontic adhesives. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 2018, 154:803-808.
51. Nathanson D, Lertpitayakun P, LAMKIN MS, EDALATPOUR M, Chou LL. In vitro elution of leachable components from dental sealants. *The Journal of the American Dental Association*, 1997, 128:1517-1523.
52. Arenholt-Bindslev D, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clinical oral investigations*, 1999, 3:120-125.
53. Lewis J, Rueggeberg F, Lapp C, Ergle J, Schuster G. Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clinical oral investigations*, 1999, 3:107-113.
54. Noda M, Komatsu H, Sano H. HPLC analysis of dental resin composites components. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society*

for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 1999, 47:374-378.
55. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas J-M, Olea N. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environmental health perspectives*, 2000, 108:21.
56. Zafra A, Del Olmo M, Pulgar R, Navalon A, Vilchez J. Determination of bisphenol-a and related compounds in human saliva by gas chromatography—mass spectrometry. *Chromatographia*, 2002, 56:213-218.
57. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *European journal of oral sciences*, 2004, 112:267-272.
58. Takahashi A, Higashino F, Aoyagi M, Kyo S, Nakata T, Noda M, Shindoh M, Kohgo T, Sano H. Bisphenol A from dental polycarbonate crown upregulates the expression of hTERT. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2004, 71:214-221.
59. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate–based dental sealants. *The Journal of the American Dental Association*, 2006, 137:353-362.
60. Han D-H, Kim M-J, Jun E-J, Kim J-B. Salivary bisphenol-A levels due to dental sealant/resin: a case-control study in Korean children. *Journal of Korean medical science*, 2012, 27:1098-1104.
61. Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, Arnold MC, Wong PA, Schaeffer JM, Solanki S. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *The Journal of the American Dental Association*, 2012, 143:1292-1302.
62. Berge T, Lygre G, Jönsson B, Lindh C, Björkman L. Bisphenol A concentration in human saliva related to dental polymer-based fillings. *Clinical oral investigations*, 2017, 21:2561-2568.
63. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental health perspectives*, 2007, 116:39-44.
64. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental health perspectives*, 1995, 103:608.
65. Kang J-H, Kondo F. Bisphenol A migration from cans containing coffee and caffeine. *Food Additives & Contaminants*, 2002, 19:886-890.
66. Rudel RA, Melly SJ, Geno PW, Sun G, Brody JG. Identification of alkylphenols and other estrogenic phenolic compounds in wastewater, septage, and groundwater on Cape Cod, Massachusetts. *Environmental science & technology*, 1998, 32:861-869.
67. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *Journal of Health Science*, 2002, 48:331-334.
68. Bae B, Jeong J, Lee S. The quantification and characterization of endocrine disruptor bisphenol-A leaching from epoxy resin. *Water Science and Technology*, 2002, 46:381-387.
69. Kang J-H, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *Journal of food protection*, 2003, 66:1444-1447.
70. Kim Y-H, Kim C-S, Park S, Han SY, Pyo M-Y, Yang M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003, 312:441-448.
71. Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetic evaluation of reactivity of bisphenol A derivatives as radical scavengers for methacrylate polymerization. *Biomaterials*, 2000, 21:2125-2130.

72. Yoshida M, Ono H, Mori Y, Chuda Y, Onishi K. Oxidation of bisphenol A and related compounds. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2001, 65:1444-1446.
73. Sajiki J, Yonekubo J. Degradation of bisphenol-A (BPA) in the presence of reactive oxygen species and its acceleration by lipids and sodium chloride. *Chemosphere*, 2002, 46:345-354.
74. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicological Sciences*, 2000, 54:3-18.
75. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 1966, 8:175-184.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FO*RMU*

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/223
Konu : Etik Kurul Kararı

19.09.2018

Sayın: Prof.Dr.Nihat KILIÇ
Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Farklı Ortodontik Aparey Kullanan Hastalarda Tükürük ve Kandaki Bisfenol-A Seviyelerinin Değerlendirilmesi"** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof.Dr.Nihat KILIÇ**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Farklı Ortodontik Aparey Kullanan Hastalarda Tükürük ve Kandaki Bisfenol-A Seviyelerinin Değerlendirilmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 06 Karar No: 16**	**Tarih:** 19.09.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.Binali FIRINCI
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın katılımcı, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan "Farklı Ortodontik Aparey Kullanan Hastalarda Tükürük Ve Kandaki Bisfenol-A Seviyelerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışmada kliniğimizde tedavi gören hastaların kullandığı farklı türdeki apareylerden salınan bisfenol-A maddesinin tükürük ve kandaki miktarının ölçülmesi amaçlanmıştır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Araştırma Görevlisi Dt. Serdar Çik veya onun görevlendireceği bir hekim/araştırmacı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. İnceleme sonucunda uygun görülürse bu çalışmaya alınacaksınız. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu "okudum, anladım, kabul ediyorum." yazarak imzalayınız.

Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda size sırayla şu işlemler uygulanacaktır;

Başlangıçta rutin ağız içi muayeneniz yapılacak, tedavi planınızın bir parçası olan aparey ağzınıza uygulanmadan hemen önce, uygulandıktan 1 gün sonra, 1 hafta sonra ve 1 ay sonra olacak şekilde 4 (dört) defa örnek kabına tükürerek tükürük örneği ve deneyimli bir sağlık personeli tarafından sol kolunuzdan kan alınacaktır. Örnekler işlemden geçirilecek ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılacaktır. Bisfenol-A maddesinin hastanın vücuduna girip girmediği, giriyorsa seviyesinin belirlenip hasta için risk oluşturacak seviyede bulunup bulunmadığı araştırılacaktır. Bu araştırma örnekleri toplanırken kan alma işlemi sırasında kan alınan kolda kızarıklık - şişlik, baş dönmesi, kan tutması v.b. gibi durumlar gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacaktır, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep

göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumunuza herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırmada tutulabilirsiniz. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük talep edilmeyecektir.

ARŞ. GÖR. DT. SERDAR ÇİK

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ortodonti A.B.D.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

KATILIMCININ BEYANI

Araştırmacılar tarafından yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarılarak bu çalışmaya katılımcı olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım ve yapılan tüm açıklamaları anlamış bulunmaktayım. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum ve herhangi bir ödeme talep etmiyorum. Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu koşullarda bu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir zorlama ve baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı ve velisi;

Katılımcının adı, soyadı: **İmza (**Katılımcı)
Velinin adı, soyadı: **İmza** (Veli)
Telefon:
Adres:

Katılımcı İle Görüşen Hekim;

Adı, soyadı: **İmza** (Hekim)
Telefon:

Görüşme Tanığı;

Adı, soyadı: **İmza (**Görüşme Tanığı)
Telefon:

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ