

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKRİLİK ORTODONTİK APAREYLERİN ORAL MUKOZA
HÜCRELERİ ÜZERİNE SİTOTOKSİK ETKİSİNİN VE
REZİDÜEL MONOMER SALINIMI İLE İLİŞKİSİNİN İN VIVO
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe MENZEK YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Zehra İLERİ

KONYA-2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKRİLİK ORTODONTİK APAREYLERİN ORAL MUKOZA
HÜCRELERİ ÜZERİNE SİTOTOKSİK ETKİSİNİN VE
REZİDÜEL MONOMER SALINIMI İLE İLİŞKİSİNİN İN VIVO
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşe MENZEK YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Zehra İLERİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102008
proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli hocam ve danışmanım sayın Doç. Dr. Zehra İleri'ye,

Bilgi ve önerilerini benimle paylaşıp, yardımcı olan sayın Doç. Dr. Bilal Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Ceyhan Uğurluoğlu'na,

İstatistiksel yöntem ve analizlerin belirlenmesinde değerli katkılarından dolayı Arş. Gör. Muslu Kazım Körez'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Anabilim Dalımızdaki tüm hocalarıma,

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyip, en zor dönemlerimde yanımda olan değerli arkadaşlarım başta Mücahid Yıldırım olmak üzere, Ayşen Eker, Onur Öztürk ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip, beni her anımda, her kararında destekleyen, hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli annem Bilgin Menzek, babam Abdullah Menzek ve çok sevdiğim kardeşlerime,

Ve her anımda özverisini ve desteğini yanımda hissettiğim, uzmanlık eğitimime ve hayatıma anlam katan sevgili eşim Mücahid Yıldırım'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

i.	ÖNSÖZ.....	i
iii.	SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
1.	GİRİŞ	8
1.1.	Posterior Çapraz Kapanış	9
1.1.1.	Etiyolojisi ve İnsidansı	10
1.1.2.	Tanı ve Tedavisi	11
1.2.	Hızlı Üst Çene Genişletmesi	13
1.2.1.	Tarihsel Gelişimi	14
1.2.2.	HÜÇG Endikasyonları	15
1.2.3.	HÜÇG Kontraendikasyonları	16
1.2.4.	HÜÇG için Kullanılan Apeyler.....	17
1.3.	Akrilik Rezinler	20
1.3.1.	Polimer ve Polimerizasyon.....	21
1.3.2.	Polimerizasyon Tipine Göre Akrilik Rezinler.....	22
1.4.	Artık Monomer	24
1.5.	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	25
1.6.	Biyouyumluluk ve Micronucleus Testi	26
1.6.1.	Biyouyumluluk.....	26
1.6.2.	Mikronükleus Testi	28
2.	BİREYLER VE YÖNTEM	29
2.1.	Bireyler	29
2.2.	Yöntem	31
2.2.1.	Hızlı Üst Çene Genişletmesi İçin Kullanılan Apey ve Özellikleri 31	
2.2.2.	Hızlı Üst Çene Genişletmesi İçin Kullanılan Apeyin Hazırlanışı 31	
2.2.3.	Hızlı Üst Çene Genişletmesi İçin Kullanılan Apeyin Uygulanışı ve Çevirme Protokolü	32
2.2.4.	Tükürük ve Smear Örneklerinin Alınması	34
2.2.5.	HPLC Analizinin Uygulanması	35

2.2.6. İn Vitro ortamda İki Farklı Akrilik Apareyin Değerlendirilmesi	39
2.2.7. Smear Örneklerinin MN Testi ile Analiz Edilmesi.....	40
2.3. İstatistiksel analiz	41
3. BULGULAR.....	42
3.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı ve Genişletme Sürelerinin Değerlendirilmesi	42
3.2. HPLC Analizi Değerlendirme Bulguları	43
3.3. MN Testinin Değerlendirilmesi.....	45
3.3.1. Grup İçi Değerlendirmeler	45
3.3.2. Alt Grupların Karşılaştırılması.....	47
3.3.3. Gruplar Arası Değerlendirmeler.....	50
4. TARTIŞMA	52
4.1. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması	53
4.2. HPLC Analizine Ait Bulguların Tartışılması	63
4.3. MN Testine Ait Bulguların Tartışılması	68
5. SONUÇLAR	75
6. ÖZET.....	77
7. SUMMARY	78
8. KAYNAKLAR	79
9. EKLER.....	93
10. ÖZGEÇMİŞ.....	99

iii. SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

< : ‘ den küçüktür

>: ‘ den büyüktür

α : Alfa

ADA: American Dental Association (Amerikan Diş Hekimleri Birliği)

bar: Basınç birimi (=105 Pascal)

- C = C -: Karbon çift bağı

CH₂=CHCOOH: Akrilik asit

CH₂=C₅(CH₃)COOH: Metakrilik asit

°C: Santigrad derece (ısı birimi)

cm³: Santimetre küp

dak: Dakika (= 1/60 saat, zaman birimi)

g: Gram (ağırlık birimi)

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HÜÇG: Hızlı üst çene genişletmesi

IL: İnterlökin (sitokin grubu)

ISO: International Organization for Standardization (Uluslararası Standartlar Organizasyonu)

inch: Uzunluk ölçüsü birimi (=2,54 cm)

J: Joule (Enerji, ısı, iş birimi)

kJ: Kilo joule (Enerji, Isı, İş birimi)

kPa: Kilo paskal (kuvvet birimi)

LC-MS/MS: Sıvı kromatografisi-kütle-kütle spektrometrisi

LC-MS: Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi

μ l: Mikrolitre (=10⁻⁶ litre, hacim birimi)

μ g: Mikrogram (=10⁻⁹ kilogram)

μ m: Mikrometre (=10⁻⁶ m, uzunluk birimi)

mg: Kütle birimi (10⁻³ gram)

MHz: Megahertz (frekans birimi)

ml: Mililitre (=10⁻³ litre, hacim birimi)

mm: Milimetre ($=10^{-3}$ m, uzunluk birimi)

mm²: Milimetrekare (alan birimi)

MMA: Metil metakrilat

MN: Mikronükleus

mol: Avogadro sayısı ($6,02 \times 10^{23}$) kadar atom ya da molekül içeren madde

MPa: Mega Pascal

n: Örnek sayısı

ng: Nanogram ($=10^{-9}$ g, kütle birimi)

nm: Nanometre ($=10^{-9}$ m, uzunluk birimi)

Ort: Ortalama

p: Anlamlılık değeri

PAP: Papanicolaou boyası

PMMA: Polimetil metakrilat

ppb: Milyarda bir

ppm: Milyonda bir

TPA: Transpalatal Ark

SS: Standart sapma

UV: Ultraviyole

UV-VIS: Ultraviyole spektroskopi

1. GİRİŞ

Diş hekimliğinde kullanılan materyaller mine, dentin, pulpa, periodonsiyum, oral mukoza gibi birçok dokuyla temas halindedir ve lokal doku reaksiyonlarına sebep olabilirler. Bu dokulardaki lokal toksik etkileri klinik çalışmalar ve kültür testleri ile tespit etmek mümkündür (Schmalz ve Arenholt-Bindslev 2009).

Biyolojik uyum, bir materyalin temas halindeki canlı dokuda alerjik, karsinojenik ve mutajenik reaksiyonlar ile sistemik ve lokal toksisiteye sebep olmamasıdır (Hanks ve ark 1996) ve bu durum; materyalin tipine, tatbik edildiği bölgeye ve fonksiyonuna bağlıdır (Wataha 2001). Bir maddenin biyouyumluluğu açığa çıkan bileşenlerle belirlenir. Bu bileşenler hücrelerde hasar oluşturabilir ve enflamasyona sebep olabilecek proteinlerin sentezlenmesini (IL-1, IL-6 gibi) uyarabilirler. Proteinlerin yüzeyde birikmesi veya absorbe edilmesi, materyalin fiziksel (ıslatabilirlik ve yüzey enerjisi) ve kimyasal özellikleri, ekstraselüler matriksle etkileşimi biyouyumluluğu belirlemede önemlidir (Schmalz ve Arenholt-Bindslev 2009).

Bir materyalin biyolojik olarak kabul edilebilirliğini değerlendirmede çeşitli testler kullanılmaktadır. Materyalin biyouyumluluğunu değerlendirilirken, hücre kültürleri ile in vitro testler yapılarak değerlendirilmeye başlanır. Daha pahalı ve zaman alıcı hayvan testleri ile araştırmaya devam edilir ve istenilen sonuçlar elde edildiğinde in vivo değerlendirmelere geçilir (Schmalz ve Arenholt-Bindslev 2009).

Çene yüz malformasyonları ve maloklüzyonlarının tedavisinde tüm yaş gruplarını içeren bireylere hareketli ve sabit apareylerden yararlanılarak ortodontik tedaviler planlanır. Hareketli ve sabit apareylerin yapımında gelişen teknolojinin yardımıyla çeşitli malzemeler kullanılmaktadır. Bu malzemelerin kullanımında biyouyumlulukları ve sitotoksitelerini bilmek hastalara güvenli tedavileri sağlamak açısından çok önemlidir (Öztürk ve ark 2011). Sitotoksite, moleküler olaylar sonucu çeşitli moleküllerin sentezlenmesinin engellenmesi ve buna bağlı olarak fonksiyonlarında ve yapısında belirgin hasarlar meydana gelmesidir (Murray ve ark 2007).

Ortodontik tedavilerde akrilik rezinler hareketli apareylerin yapımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu materyallerin bünyesinde bulunan özellikle metilmetakrilat (MMA) ve metakrilik asit gibi maddeler ortodonti hastalarında aşırı hassasiyet ve alerjik durumlara yol açabilirler. Ayrıca akrilik rezinlerden salınan maddeler oral mukoza, diş eti ve alveoler kemik gibi komşu dokularda enflamasyon ve nekroza sebep olabilirler (Öztürk ve ark 2011).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, akrilik ortodontik apareylerle tedavi edilen hastalarda apareyin, oral mukoza hücrelerine sitotoksik etkisinin ve salınan rezidüel monomer miktarıyla ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızın sıfır hipotezi şöyledir; akrilik ortodontik apareylerden tükürüğe MMA salınımı yoktur ve bu apareyler oral mukoza hücrelerine sitotoksik etkili değildir. Bu konuda yapılan in vivo araştırma sayısı oldukça azdır. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları, hastalara tatbik edilen akrilik ortodontik apareylerin yapılıp kullanıma geçirilmesi için ağız içerisine salınan artık monomer miktarını ve bu apareylerin oral mukoza hücrelerine etkilerini değerlendirmemize imkan tanıyacaktır. Artık monomer salınımı varsa, bu miktarları azaltmak için çeşitli yöntemler uygulama yoluna gidilebilecek, böylece hastalara herhangi bir zarar vermeden tedavilerimizi daha güvenli yapabilmemize imkan sağlayacaktır.

1.1. Posterior Çapraz Kapanış

Normal bir oklüzyonda üst çene diş kavsi, alt çene diş kavsini kutu kapağı gibi sarmaktadır. Bu ilişkinin palatine doğru kayması çapraz kapanış olarak tanımlanır. Posterior çapraz kapanışta üst posterior grup dişlerin vestibüler tüberkülleri, alt posterior grup dişlerin santral fossaları ile ilişkidir (Wood 1962, Ülgen 2001). Posterior çapraz kapanış; iskeletsel veya dental kaynaklı olabilir, bir veya birden fazla diş grubunu kapsayabilir ve tek veya çift taraflı olarak karşımıza çıkabilir (Björk ve ark 1964).

1.1.1. Etiyolojisi ve İnsidansı

Dental, iskeletsel ve nöromusküler faktörler posterior çapraz kapanışın etiyojisini oluşturmakla birlikte, maksiller arkın yetersiz olması posterior çapraz kapanışın en önemli sebeplerindendir. Maksiller arkın yetersiz olması; parmak emme, ağız solunumu (Melsen ve ark 1979, Thilander ve ark 1984, Linder ve Modéer 1989), yanlış yutkunma (Melsen ve ark 1979) gibi kötü alışkanlıklara, adenoid dokularda hipertrofi görülmesi ve alerjik durumlar sonucu üst solunum yollarında görülen obstrüksiyonlara (Linder-Aronson 1970, Bresolin ve ark 1983, Hannuksela 1983, Behfelt ve ark 1989), süt dişlerinin erken kaybedilmesi veya persiste olarak kalmasına ve genetik faktörlere bağlanabilmektedir (Kutin ve Hawes 1969, Thilander ve Myrberg 1973, Behfelt ve ark 1989). Ayrıca dudak damak yarıkları, binder sendromu, akondroplazi gibi sendromlar sonucunda da posterior çapraz kapanış görülebilmektedir (Bishara ve Staley 1987).

Sentrik ilişkiden maksimum interdijitasyona geçerken prematür kontaklar sebebiyle, mandibulanın kayması neticesinde fonksiyonel posterior çapraz kapanış oluşmaktadır. Bu durum, tek taraflı posterior çapraz kapanışların %67-79'unu oluşturmaktadır (Kutin ve Hawes 1969, Thilander ve Myrberg 1973, Myers ve ark 1980, Ben-Bassat ve ark 1993).

Fonksiyonel çapraz kapanışta mandibulanın laterale kaymasının nöromusküler rehberliğe, yani santral sinir sisteminden doğan impluslara cevap olarak periodontal membran ve alveoler kemikte bulunan mekanoseptörlerdeki feedback'e bağlı olarak oluşabileceği ileri sürülmektedir. Bu yüzden mandibulanın kapanışa geçerken laterale kayması sadece prematür kontaklar sebebiyle değil aynı zamanda nöromusküler rehberlikten dolayı da görülebilmektedir (Troelstrup ve Møller 1970).

Posterior çapraz kapanış ortodontik tedavi gören hastalarda süt ve karışık dişlenme döneminde %8-22 oranında, genel popülasyonda ise %5-15 oranında görülmektedir (Sonensen ve ark 1998, Melink ve ark 2010, de Sousa ve ark 2014). Çeşitli araştırmacılar değişik popülasyonlar üzerinde yaptıkları incelemelerde bu oranı %2,7 ile %18,2 arasında bulmuşlardır (Kutin ve Hawes 1969, Thilander ve ark 1984,

Da Silva Filho ve ark 1991, Sandıkçioğlu ve Hazar 1997, Başıftçı ve ark 2002, Tausche ve ark 2004).

Sandıkçioğlu ve Hazar (1997) İzmir ili ve çevresini içeren çalışmalarında %2,7 oranında posterior çapraz kapanış görölme sıklığını bulmuşken, Başıftçı ve ark'ları (2002) bu oranın Konya ili ve çevresinde %9,5 olduğunu tespit etmişlerdir.

1.1.2. Tanı ve Tedavisi

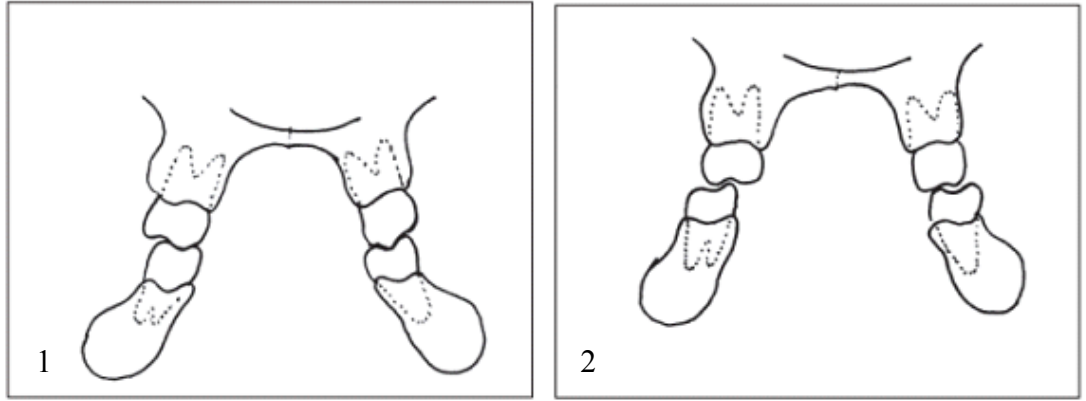
Detaylı bir anamnez alınarak; hastanın parmak emme öyküsü bulunup bulunmadığı, eğer varsa sıklığı, şiddeti ve süresi değerlendirilmelidir. Kalıcı emme alışkanlıklarında sıklıkla üst keserlerin proklinasyonu ve ön açık kapanışla beraber, dar bir üst çene ve bunu kompanse etmek için alt çene bukkal segmentlerin linguale devrilmesi durumu mevcuttur (Brook ve Shaw 1989, Proffit ve ark 1998).

Klinik muayenede damak derinliği ve şekline (V şekli), karanlık bukkal koridorların varlığına bakılmalıdır, bunlar transeversal yönde üst çene darlığının belirteçlerindedir (Proffit ve Fields 1993, Zachrisson 1998, McNamara ve Brudon 2002, Graber ve ark 2005). Ayrıca fonksiyonel değerlendirme yapılmalı, maksimum ağız açıklığından kapanışa geçerken, alt çenenin ilk temasından maksimum interküspidasyona geçiş yolu değerlendirilmelidir. Alt çenenin yana, öne veya arkaya kayması ilk kontak sonrası gözlenecektir. Fonksiyonel çapraz kapanışın değerlendirmesinde, maksimum interküspidasyonda alt çene dental orta hatta kayıklıkla beraber aynı tarafta çapraz kapanış gözlenmektedir (Brook ve Shaw 1989).

Posteroanterior (Ngan ve Fieds 1995) ve submentoverteks (Cohlmiya ve ark 1996) grafilerinin değerlendirilmesi ile dişlerin konumlarına ve apikal kaide genişliklerine bakılması, anomalinin dental veya iskeletsel kaynaklı olduğunun bilgisini bize verir (Cohlmiya ve ark 1996). Ayrıca posteroanterior filmler üst çene ve alt çenenin transversal boyutlarının değerlendirilmesinde, iskeletsel ve dişsel orta hatların belirlenmesinde oldukça kullanışlıdır (Cross ve McDonald 2000).

Ortodontik modeller incelenerek dil ve yanaklar olmadan daha doğru bir tanı sağlanır. Modeller üzerinde Wilson eğrisinin kavsi ve posterior dişlerin eğimi incelenir, kompanse edici dental ve alveoler değişiklikler değerlendirilir (Robert ve Binder 2004). Ayrıca apikal kaide yetersizliklerini tespit etmek için Howes model analizi de yapılabilir (Ülgen 1993, Uysal 2003).

Üst çenenin transversal yönde yetersizliğinde, iskeletsel apikal kaide uyumsuzluğunu kompanse etmek için sıklıkla üst dentisyon bukkale, alt dentisyon linguale devrilmiştir (Şekil 1.1.). Bu durumda dişler geleneksel ortodontik apareylerle dikleştirildiğinde çapraz kapanış meydana gelecektir (Şekil 1.2.) (Robert ve Binder 2002).



Şekil 1.1.-1.2. Alt ve üst çene apikal kaide uyumsuzluklarını kompanse edici dentoalveoler değişiklikler (1,2) (Robert ve Binder 2004).

Şekil 1.1. İskeletsel kaide içinde üst çene dişlerinin bukkal tipingi, alt çene dişlerinin lingual tipingi (1).

Şekil 1.2. Dişlerin dikleştirilmesi sonucu oluşan çapraz kapanış (2).

Posterior çapraz kapanışın süt ve karma dentisyonda etiyolojiye bağlı olarak çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu durumun %8-45 oranında kendi kendine düzelebildiğini ifade eden çalışmalar bulunmakla birlikte (Kutin ve Hawes 1969, Thilander ve ark 1984, Kurol ve Berglund 1992, Marshall ve ark 2005), bunun mümkün olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Da Silva Filho ve ark 1991, Mc Donald ve Avery 1994, Dutra ve ark 2004). Çapraz kapanış arkta yer kaybına veya alt çenenin kaymasına sebep oluyorsa erken tedavi uygulanmalıdır. Bu durumlar hastada mevcut değilse ve ileride kapsamlı bir tedavi ihtiyacı doğacaksa, tedavi azı dişlerin sürmeleri beklenerek ertelenebilir (Marshall ve ark 2005). Büyük azı

dişlerinde herhangi bir durum söz konusu değilse küçük azı dişlerinin sürmesi beklenebilir (Pinkham 1994).

Prematür kontakların sebep olduğu fonksiyonel posterior çapraz kapanışların tedavisinde ise bu kontakların elimine edilmesi hafif vakalarda etkili bir tedavi yöntemidir (Fields 2000).

Posterior çapraz kapanışın dişsel veya iskeletsel olması tedavi seçimi açısından önemlidir. Eğer apikal kemik kaidesi yeterli genişlikteyse ve dişlerin eksen eğimlerinden kaynaklı bir darlık mevcutsa, tedavi dişsel nitelik taşımalıdır. Eğer apikal kemik kaidesi yetersiz ve dişsel bir kompanzasyon mevcutsa, bu durumda tedavi midpalatal suturun ayrılmasını içeren iskeletsel bir tedavi olmalıdır (Haas 1961, Haas 1965, Wertz 1970, Wertz 1977, Bishara ve Staley 1987, Ülgen 2001, Proffit 2003).

Vidası 5 günde bir çevrilen hareketli apareyler, Quad-helix apareyi, minne apareyi, magnetler içeren genişletme apareyleri, nikel titanyum genişletme apareyleri yavaş üst çene genişletmesi için kullanılan apareylerdendir (Halıcıoğlu ve Yavuz 2011). Bu apareylerle yapılan tedavilerin sonucunda ortodontik etki miktarı fazla, ortopedik etki miktarı azdır (Bishara ve Staley 1987, Lagravere ve ark 2005). Yavaş üst çene genişletmesi tedavisinin süt veya karışık dişlenme döneminde yapılması durumunda midpalatal suturda açılmadan da bahsedilmektedir (Hicks 1978). Posterior çapraz kapanış olgularında sorun apikal kemik kaidesinin yetersiz olması ise bu tip hastalara hızlı üst çene genişletmesi tedavisi uygulanması önerilmektedir.

1.2. Hızlı Üst Çene Genişletmesi

Hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG); üst çene darlığının tedavisi, anterior ve posterior çapraz kapanış, üst çene protrüzyonu ve çapraşıklığın giderilmesinde sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir (Liu ve Zou 2015). Bu tedavi ile amaçlanan, dentoalveoler yapılara ortodontik diş hareketi limitlerini aşan ağır kuvvetler uygulayarak (Timms 1980) ortopedik etki elde edilmesidir (Bishara ve Staley 1987, Lamparski ve ark 2003). HÜÇG ile ağır kuvvetlerin (0,9-4,5kg) aralıklı olarak uygulanması sonucu 1-3 hafta gibi kısa bir sürede medyan palatal suturda açılma

görülmektedir (Haas 1961, Haas 1965, Wertz 1970, Wertz 1977, Timms 1981, Bishara ve Staley 1987). Bu ağır kuvvetlerin etkisi ile medyan palatal suturda hafif bir doku yaralanmasını takiben proliferatif tamir süreci başlar (Ten Cate 1977). HÜÇG apareyi aktive edildiğinde ilk olarak periodontal ligamentte baskı meydana gelir, daha sonra alveoller bukkale doğru eğilir ve destek dişlerde devrilme oluşur. Medyan palatal suturdaki ayrılma etkisi tüm bunlardan sonra meydana gelir (Haas 1961). Medyan palatal suturda ilk olarak doku likitleri ve hemoraji mevcuttur, bu aşamada genişletme işlemi stabil değildir ve 3-4 ay retansiyon sonrası bu bölgede kemik apozisyonu meydana gelir (Proffit ve Fields 1993).

HÜÇG tedavisi ile medyan palatal suturda anterior ve posteriorda paralel açılma, vertikal yönde ise tepesi nazal kavitede tabanı ise suturada olan piramit şeklinde bir açılma olduğunu belirten araştırmacılar olmasına rağmen (Haas 1961, Haas 1970, Wertz 1970), Davidovitch ve ark (2005), tranversal yönde açıklığın anteriorda fazla posteriorda az olan “V” şeklinde meydana geldiğini belirtmektedirler.

1.2.1. Tarihsel Gelişimi

İlk kez Hipocrates tarafından fark edilmiş olan üst çenenin transversal yön darlığına, 1860 yılında C. Angell tarafından ilk HÜÇG apareyi uygulanana kadar (Haas 1961), Fauchard, Bourdet, Fox, Delabarre, Lefoulon, Shange, Robinson, Tomes, Allen, White ve Wescott tarafından yavaş üst çene genişletmesi uygulamaları yapılmıştır (Timms 1981). C. Angell 1860 yılında, premolar dişleri arasına vida yerleştirilmiş bir apareyle 14 yaşında bir kız çocuğunda 2 haftada ¼ inch genişletme elde etmiştir (Haas 1961). O dönemlerde radyografi çekilemediği için bu durumun ispatlanması mümkün olmamıştır. HÜÇG ile elde edilen medyan palatal suturdaki açılmayı ilk kez Landsberg (1910) okluzal radyografilerle görüntülemiştir (Haas 1965).

Medyan palatal suturun açılmasının anatomik olarak imkansız olduğu veya mümkün olsa da çok tehlikeli olacağı görüşü McQuillen, Farrar, Cryer, Federspiel, Kemple ve Stanton gibi araştırmacılar tarafından savunulmuş ve bir müddet bu yöntemin uygulanması bırakılmıştır (Haas 1961, 1965). Babcock, Schroeder-Bensler, Huet,

Mesnard, Derichsweiler, Korkhaus, Krebs, Thorne ve diğer bazı Avrupalı araştırmacılar HÜÇG uygulamasına devam etmişlerdir (Haas 1965).

HÜÇG, Haas tarafından 1950'li yıllarda hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar sonucu Amerika'da tekrar gündeme gelmeye başlamıştır (Haas 1959). Debanne'nin (1958) kediler üzerinde, Haas'ın (1959) domuzlar üzerinde yaptığı çalışmalarda medyan palatal suturun açıldığı ispat edilmiştir. Starnbach ve ark (1966) bu genişletme yöntemini maymunlarda uygulayarak, HÜÇG'nin üst çenenin tüm suturları üzerinde etkili olduğunu, bu tedavi ile ağız tavanı ve burun tabanında çeşitli değişikliklerin meydana geldiğini ve damak kubbesinin düzleştiğini bildirmişlerdir.

1.2.2. HÜÇG Endikasyonları

Tek veya çift taraflı posterior çapraz kapanışın düzeltilmesinde (Haas 1965, 1970, Wertz 1970) ve HÜÇG ile A noktasının 1-2 mm öne taşındığını gösteren çalışmalar sonucu hafif miktardaki ön çapraz kapanışın düzeltiminde HÜÇG tedavisi uygulanmaktadır (Haas 1959, Wertz 1970, Dellinger 1973).

Diş çekiminin estetiği olumsuz etkileyeceği sınır olgularda ark boyutunun artırılması amacıyla HÜÇG uygulanır (Bishara ve Staley 1987, Adkins ve Nanda 1990). Premolarlar arası genişliğin 1mm artırıldığı durumlarda ark boyunda 0,7 mm artış sağlanmaktadır (Adkins ve Nanda 1990).

Skar dokusundan dolayı üst çenenin üç yönde de yetersiz kaldığı dudak damak yarıklı hastalarda HÜÇG endikedir (Haas 1970).

Sınıf II maloklüzyonların spontan düzeltiminde veya çapraz kapanışı mevcut olan Sınıf III bireylerin tedavi edilmesinde HÜÇG endikedir (Graber ve ark 2005).

Yüz maskesi kullanılacak hastalarda, üst çene suturlarının mobilizasyonu amacıyla HÜÇG tedavisi uygulanır, böylece yüz maskesinin etkinliğinin artırıldığı çalışmalarda bildirilmektedir (McNamara ve Brudon 2002).

Nazofaringeal hava yolunun artırılması ve nazal stenozlu hastalarda HÜÇG tedavisi endikedir (Haas 1980, McNamara ve Brudon 2002).

Gülümsemenin güzelleştirilmesi, karanlık bukkal koridorların giderilmesi amacıyla HÜÇG tedavisi uygulanmaktadır (McNamara ve Brudon 2002).

Ortognatik cerrahiye hazırlık aşamasında hastanın HÜÇG'ne ihtiyacı varsa bu tedavi endikedir (McNamara ve Brudon 2002).

Bishara ve Staley'e (1987) göre, alt ve üst çene molar ve premolar dişleri arasında transversal yönde 4 mm ve üzerindeki uyumsuzlukların giderilmesinde HÜÇG uygulanmalıdır. Çapraz kapanıştaki diş sayısı ve molar ve premolarların başlangıçtaki angulasyonları uygulayacağımız yöntem açısından önemlidir. Üst molarlar apikal kaide darlığını kompanse etmek için bukkale doğru devrilmiş iseler, konvansiyonel yöntemlerle tedavilerinde dişler bukkal kas yapısına doğru devrileceklerdir. Eğer alt molarlar da durumu kompanse edecek şekilde linguale devrik iseler, dikleştirildiklerinde üst çene için genişletme miktarı artacaktır.

1.2.3. HÜÇG Kontraendikasyonları

HÜÇG tedavisinin bazı durumlarda uygulanması doğru değildir. Bu durumlar şöyledir:

Kooperasyonu zayıf olan hastalar,

Tek dişi çapraz kapanışta olan hastalar,

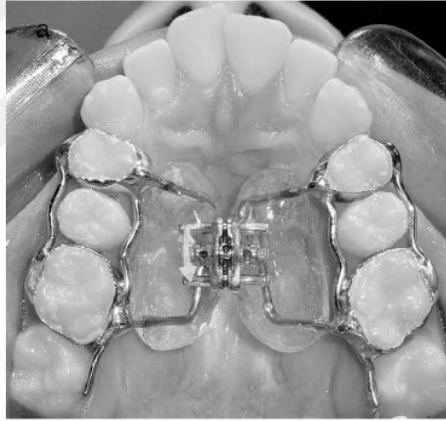
Ön açık kapanışa sahip, aşırı vetikal büyüme eğiliminde olan konveks profile sahip hastalar,

Maksiller veya mandibular asimetriye sahip hastalar,

Aşırı iskeletsel anomalisi olan ve tedavisinin ancak ortognatik cerrahi ile mümkün olabileceği hastalara HÜÇG tedavisinin uygulanması uygun değildir (Wertz 1970, Bishara ve Staley 1987).

1.2.4. HÜÇG için Kullanılan Apareyler

Haas Apareyi: Damağı kaplayan akrilik bir plak ve üst 1. premolarlar ve 1. molarlara yerleştirilen bantlara uzanan kalın tellerin lehimlenmesi ve plağın ortasına bir vida yerleştirilmesi ile yapılan bu aparey (Şekil 1.3.), 1961 yılında Haas tarafından tanıtılmıştır. Damakta bulunan akrilik plak sebebiyle kuvvetlerin daha çok ortopedik etkiye sahip olup, ortodontik etkisinin az olduğu (Haas 1961, Lima ve ark 2004), fakat bu plağın ağız hijyenini bozduğu ve dokularda irritasyonlara sebep olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Biederman 1973).

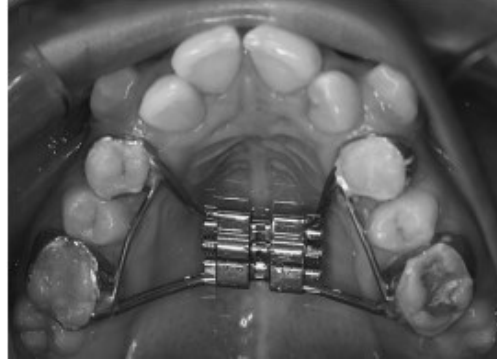


Şekil 1.3. Haas apareyi (diş+doku destekli) (Garib ve ark 2005).

Cap Splint Apareyi: Üst santral dişler dışında kalan tüm dişlerin krom kobalt döküm plak ile kaplanması ve damağın ortasına bir vida yerleştirilmesiyle hazırlanan aparey, 1981 yılında Timms tarafından dizayn edilmiştir (Timms 1981). Daha sonra modifiye edilip akrilik kullanılarak yapılmıştır.

Hyrax Apareyi: Ortodontistler tarafından üst çene genişletmesi için en çok tercih edilen apareydir (Schuster ve ark 2005). Biederman (1973) tarafından “Hygienic rapid expander” adıyla tanıtılmıştır. Bu apareyde akrilik plak yoktur ve

damağın orta hizasına yerleştirilen bir vida ve vidanın kollarının premolar ve molar dişlere yerleştirilen bantlara lehimlenmesi ile hazırlanmaktadır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Hyrax apareyi (Diş destekli) (Kılıç ve ark 2008).

Hyrax Modifikasyonları: Hyrax apareyine ilaveten posterior dişlerin yüzeylerinin akrilik ile kaplanması şeklinde Hyrax modifikasyonları geliştirilmiştir (Şekil 1.5.) ve bu apareyin vertikal yön kontrolü gibi birçok avantaja sahip olduğu bildirilmektedir (Howe 1982, Başçiftçi ve Karaman 2002).

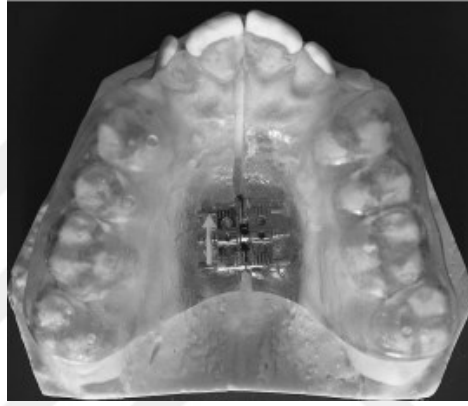


Şekil 1.5. Hyrax apareyinin dişlerin okluzallerine akril eklenmesiyle yapılan modifikasyonu (de Rossi 2010).

Hafızalı vidalar: 2004 yılında tanıtılan bu aparey hem vida hem de NiTi açık coil springler içermektedir (Wichelhaus 2004). Bu vidalarla hızlı, sabit ve düşük fizyolojik kuvvet uygulandığı ve fizyolojik kuvvetin etkisi ile nazomaksiller dokuların ve medyan palatal suturun adaptasyonunun daha kolay olduğu ve retansiyon

döneminde daha az relaps görüleceği araştışıcılar tarafından bildirilmektedir (İşeri ve ark 1998, İşeri ve Özsoy 2004).

Rijid Akrilik Bonded Üst Çene Genişletme Apareyi: Posterior dişlerin bütün yüzeylerini, keser dişlerin ise sadece palatal kısmını ve damak bölgesini kapsayan akrilik destekten ve premolarlar arasında orta hatta yerleştirilen bir vidadan oluşan rijit bir apareydir (şekil 1.6.). Rijit yapısından dolayı etkisinin ortodontik olmasından çok ortopedik olduğu klinisyenlerce bildirilmektedir (Memikoğlu ve İşeri 1999, İşeri ve Özsoy 2004).



şekil 1.6. Rijid akrilik bonded üst çene genişletmesi apareyi (Kılıç ve ark 2008).

Haas, Hyrax, Cap Splint gibi apareylerle yapılan geleneksel üst çene genişletmesi ile üst posterior molar dişlerin bukkale devrilmesi ve bunun neticesinde alt çenenin posterior yönde rotasyonu, open bite, alveollerde bukkale eğilme, vertikal boyutlarda artış olacağı çeşitli araştışıcılar tarafından bildirilmektedir (Haas 1961, Wertz 1970, Başçışçı ve Karaman 2002). Geleneksel HÜÇG apareylerinin bu istenmeyen etkilerini engellemek için, çeşitli apareyler geliştirilmiştir. Bu amaçlarla geliştirilen dişlerin okluzal yüzeylerini içeren akrilik bonded HÜÇG apareyinin vertikal boyut artışlarının kontrolünde, üst posterior grup dişlerin bukkale devrilmelerinin azaltılmasında, maksiller kemikte sağlanan ayrılmanın daha paralel meydana gelmesinde konvasiyonel HÜÇG apareyelerine göre başarılı olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (Timms 1980, Howe 1982, Memikoğlu ve ark 1995).

HÜÇG apareyi, dudak damak yarıklı bebeklerde kullanılan nazoalveoler molding apareyi, fonksiyonel ortodontik tedavilerde kullanılan twin Blok, monoblok gibi apareyler, ortodontik tedavi sonrası pekiştirme amaçlı kullanılan Hawley apareyi gibi ortodontiyi ilgilendiren tedavilerin birçoğunda kullanılan apareyler, ham maddesi polimetil metakrilat (PMMA) olan, akrilik malzemeler ile yapılmaktadır (Iça ve ark 2014). Bu materyallerin ise oral mukoza için enflamasyon ve alerjik potansiyel oluşturduğu (Parvizi ve ark 2004), artık monomeri olan metil metakrilatın (MMA) akrilik rezinlerin sitotoksitesisi ve biyouyumluluğu açısından önemli olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (Bohnenkamp 1996, Lunder ve Rogl-Butina 2000).

1.3. Akrilik Rezinler

Akrilik rezinler içerisinde vinil grubu ($-C=C-$) bulunan etilen türevi maddelerdir. Diş hekimliğinde katılma polimerizasyonu ile polimerize olan, akrilik asit ($CH_2=CHCOOH$) ve metakrilik asitten [$CH_2=C_5(CH_3)COOH$] türetilen akrilik rezinlerden yararlanılmaktadır. Genellikle monomer olarak metakrilik asidin esteri olan metilmetakrilat (MMA) kullanılmaktadır. Metakrilatın polimerizasyonu ile elde edilen polimetilmetakrilat (PMMA) hidrofobiktir ve doğrusal yapıda bir zincir polimeridir (O'Brien 2002, Young 2010).

Toz (Polimer): Önceden polimerize olmuş ve öğütülüp parçalanmış PMMA kürecikleri şeklindedir (O'Brien 2002). PMMA; şeffaftır, 18-20 knoop sertlik derecesine sahip sert bir rezindir, çekme direnci 60 MPa ve elastiklik modülü 2400 MPa'dır (Rawls 2003). Toz içerisine akrilik kopolimer, reaksiyon başlatıcı maddeler, pigment ve boyalar, opaklık verici ve plastikleştirici maddeler, organik ve inorganik lifler ilave edilmektedir. Başlatıcı olarak genelde benzoil peroksit içerirler, bu madde serbest radikal oluşturarak reaksiyonun başlamasını sağlar (Zaimoğlu ve ark 1993, O'Brien 2002).

Likit (Monomer): Monomerin temel yapısını saydam, düşük viskoziteli, hidrofobik, toksik, uçucu ve yanıcı bir madde olan MMA oluşturmaktadır. Molekül kütlesi 100 g/mol, yoğunluğu 20 °C'de 0,945 g/cm³, polimerleşme ısısı 52,9736 kJ/mol'dür (Rawls 2003). Likit; saf MMA, polimerizasyona engel olmak için %0,003-

0,1 konstantrasyonda eklenen hidrokinon ve yüzey çatlaklarına ve çizilmelere karşı dayanıklılığı artırmak için eklenen çapraz bağlantı ajanı (en sık kullanılan %2-14 oranında glikol dimetakrilat) içerir (Craig ve ark 2004).

1.3.1. Polimer ve Polimerizasyon

Polimer, çok (poly) parçadan (mer) oluşan yüksek molekül kütleli, uzun zincir şeklinde organik molekül demektir. Mer polimeri oluşturan en basit kimyasal birimdir ve polimere ismini vermektedir, örneğin; PMMA, MMA'tan oluşan bir polimerdir. Düşük molekül kütleli monomerlerin kovalent bağlarla birbirilerine bağlanarak yüksek molekül kütleli polimerler oluşturmaya "polimerizasyon" denir (Canda ve Roy 2006).

Aynı cins monomerlerin bir araya gelerek oluşturdukları polimerlere "homopolimer", iki ayrı tipte monomerin oluşturduğu polimerlere ise "kopolimer" denir. Kopolimer polimerizasyonunda fiziksel özellikler olumlu yönde artar ve bu durum "kopolimerizasyon" olarak isimlendirilir. Eğer polimer, üç farklı tip monomer ünitesinden oluşuyorsa "terpolimer" denmektedir. PMMA bir homopolimerdir ve bütün merleri MMA'dır (Zaimoğlu ve ark 1993, O'Brien, 2002).

Kondenzasyon (Basamaklı) Polimerizasyonu

İki veya daha fazla sayıdaki basit molekül arasında tekrarlanan kimyasal reaksiyonlar şeklinde oluşur. Ana moleküllerin reaksiyonları sonucu amonyak, su gibi yan ürünler meydana gelir. Kondenzasyon polimerizasyonu ile polimer oluşturulması oldukça yavaştır. Moleküller dev boyutlara ulaştığında hareketlilik ve sayılarının azalması nedeniyle polimerizasyon işlemi yavaş yavaş sona erer. Bu tip polimerizasyona uğrayan rezinler diş hekimliği alanlarında pek kullanılmamaktadır (Zaimoğlu ve ark 1993).

Katılma (Zincir) Polimerizasyonu

Bu tip polimerizasyon, aynı monomerin defalarca kez tekrarlanması sonucu meydana gelir, yan ürünler oluşmaz. Yeterli miktarda monomer sağlandığında, monomerler baş başa eklenerek sonsuza dek büyüyerek polimerize olabilirler. Katılma polimerizasyonu kolaydır, fakat kontrolü güçtür. Diş hekimliğinde kullanılan rezinlerin büyük bir bölümü bu şekilde polimerize olur (Zaimoğlu ve ark 1993).

1.3.2. Polimerizasyon Tipine Göre Akrilik Rezinler

Isı ile Polimerize Olan Akrilik Rezinler

Isı ile polimerizasyon yöntemi, akrilik rezinlerin polimerizasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Polimerizasyon için ısı 65-70°C'ye çıktığında benzoil peroksit molekülü parçalanarak iki serbest CO₂ molekülü açığa çıkar. Serbest kök, MMA monomeri ile reaksiyona girerek MMA serbest kökü oluşur. Bu kök komşu monomerin de çift bağını açarak tüm monomerlerin birbirine bağlanmasını sağlar (Philips 1991, Kwon ve ark 2012).

Isıtmalı su banyosu, kuru hava fırını, buhar (Wong ve ark 1999), infrared, indüksiyon ve dielektrik ısıtma gibi yöntemlerin ısı kaynağı olarak kullanımının başarılı olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (Craig 1997).

Isı ile polimerize olan akrilik rezinler, genellikle toz-likit formunda kullanılmaktadırlar. En çok kullanılan rezin PMMA'dır. Toz; polimer taneleri, %0,5-1,5 benzoil peroksit (reaksiyon başlatıcı), pigment ve boyalar, opaklık verici maddeler, plastikleştirici maddeler, organik ve inorganik liflerden oluşur. Likit ise saf MMA, %0,006 veya daha az oranda hidrokinon (koruyucu madde) ve glikol dimetakrilattan (çapraz bağlantı ajanı) oluşmaktadır (Zaimoğlu ve ark 1993).

Işınla Polimerize Olan Akrilik Rezinler

Bu tip rezinler yapısında üretan dimetakrilat matris, akrilik kopolimer, küçük silika doldurucular ve komforokinon içermektedirler. Görünür ışınla polimerize olan akrilik rezinler olarak isimlendirilirler ve ışın kaynağı olarak yüksek yoğunlukta kuartz, halojen lambaları veya prizmalite gibi kaynaklar kullanılmaktadır (Zaimoğlu ve ark 1993). Bu tip akrilik rezinler, MMA monomeri içermemesi ve bunun yerine üretandimetakrilat kopolimer ve silika doldurucuları ihtiva etmesi sebebiyle, akriliğe duyarlı bireylerde tercih sebebidir (O'Brien 2002).

Mikrodalga İle Polimerize Olan Akrilik Rezinler

Mikrodalga ışınlarının etkisiyle elektromanyetik alanda MMA moleküllerinin dönmesi ve oluşan titreşim neticesinde meydana gelen ısı enerjisi sonucunda polimerizasyon sağlanır. 2450 MHz frekansta bu moleküllerin hızı saniyede 5 kez değişir, intermoleküler sürtünme ile birlikte ısı açığa çıkar ve ısı ile polimerizasyon meydana gelir (Lai ve ark 2004). Mikrodalga ile polimerizasyonun artık monomer miktarının azaltılması için etkili olabileceği çalışmalarda bildirilmektedir (Karaağaçoğlu ve Keskin 1996, Çelebi ve ark 2008).

Kendi Kendine Polimerize Olan Akrilik Rezinler

Bu tip rezinler, benzoil peroksitin (başlatıcı) aktive olması için ısıya ihtiyaç duymazlar, içerdikleri kimyasal aktivatörler sayesinde benzoil peroksit aktive olur. Oda sıcaklığında polimerize olabilen rezinlerdir. "Soğuk akril", "kimyasal olarak polimerize olan akrilik" veya "otopolimerizan akrilik" olarak da isimlendirilirler (Zaimoğlu ve ark 1993, Kwon ve ark 2012).

Kendi kendine polimerize olan akrilik rezinlerde polimerizasyon hızla gerçekleşir, fakat tam olmadığı için %5 oranında artık monomer meydana gelmektedir (Kwon ve ark 2012).

Uzun yıllar ortodontistler hareketli ortodontik apareylerin yapımında ısı ile polimerize olan akrilik rezinler kullanmışlardır. Daha sonra otopolimerize akriliklerin geliştirilmesi ile aparey yapımının daha hızlı ve kolay olması üzerine ortodonti alanında bu tip akrilikler talep görmeye başlamıştır (Stafford ve Brooks 1985).

1.4. Artık Monomer

Monomerin polimere dönüşümünün tam olmaması sonucu akrilik rezinler içerisinde serbest veya reaksiyona girmemiş halde bulunan monomere artık monomer denir. Bunlar oral mukozada irritasyon, enflamasyon ve alerjik reaksiyonlara potansiyel teşkil etmektedirler. Klinik olarak en sık oral mukozada ve dilde eritem, erozyon ve yanma hissi görülmektedir (Weaver ve Goebel 1980).

Artık monomerler, plastizer gibi davranmakta ve akrilik rezinlerin fiziksel ve mekanik özelliklerini bozmaktadırlar (Urban ve ark 2007). Akrilik rezinlerden salınan artık monomerlerin, oral mukoza için sitotoksik etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Dahl ve ark 1994, Vallittu ve Ekstrand 1999). Akrilik rezinlerin artık monomeri olan MMA alerjendir; eritem, yanma, ödem, fissür, nekroz, ağrı ve bazı sistemik reaksiyonlar oluşturabilmektedir (Geurtsen 2009).

Artık monomer miktarı; rezinlerin toz-likit oranı, polimerizasyon yöntemi ve süresi ile ilişkilidir. Bu miktarın azaltılması için toz-likit oranı arttırılmalı, düşük ısılarda polimerizasyon süresini kısa tutarak polimerizasyon yapılmasından kaçınılmalı ve polimerizasyon derecesinin yüksek olmasına dikkat edilmelidir (Phillips 1984, Keskin 1993, Çalikoğlu 1998, Phoenix 2003).

Akrilik rezinlerden salınan artık monomer miktarının belirlenmesinde kromatografi (gaz-likit kromatografi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi

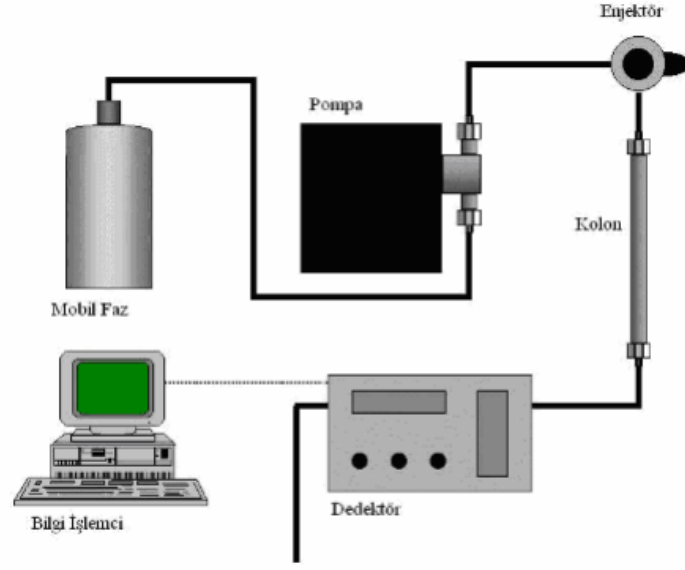
(HPLC)) ve ultraviyole spektroskopisi (UV-VIS) gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (Singh ve ark 2013).

1.5. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Kromatografi, kimyasal bileşenlerin ayrılması, tanınması ve saptanması için kullanılan yaygın bir yöntemdir. Bu yöntemde karışımlar karışmayan iki faz arasında dağılmaktadır. Bu fazlar; hareketli (mobil) ve sabit fazdır. Hareketli faz, gaz veya sıvı haldedir ve bu fazdaki bileşenler, sabit fazdan geçiş hızlarına bağlı olarak ayrılmaktadırlar. Hareketli faz; gaz ise gaz kromatografisi, sıvı ise sıvı kromatografisi olarak isimlendirilir (Adamovics 1997).

HPLC; ilaç, gıda, çevre ve endüstriyel ürün sektörlerinde, örnekler içerisinde çözülmüş organik ve inorganik maddeleri ayırmak ve tanımlamak için kullanılmaktadır. Yüksek performans, yüksek çözünürlüklü hızlı ayrılmayı ifade eder ve küçük çaplı kolon dolgu maddelerinde dar pikler elde edilmesini sağlar. Küçük çaplı dolgu maddeleri kullanıldığında, yüksek basınç kolon boyunca hareketli fazın ilerlemesini sağlamak için gerekmektedir. HPLC yöntemi bu sebeple yüksek basınçlı sıvı kromatografisi şeklinde de isimlendirilmektedir (Huber ve Majors 2004).

HPLC sisteminde (Şekil 1.7.), numune hareketli faz içine enjektör girişinden enjekte edilir, daha sonra numune hareketli fazla birlikte kolon içinde hareket eder. Bu sırada numunenin bileşenleri etkileşime bağlı olarak kolonda tutunurlar. Böylece bileşenler sabit fazda farklı hızlarda ilerledikleri için, farklı zamanlarda ayrılarak sabit fazı terk ederler. Sabit fazdan çıkan bileşenlerin derişimleri ölçülür ve y ekseninde hareketli fazın hacmine göre işaretlenerek kromatogram denilen grafikler oluşturulur. Zamana bağlı y ekseninde oluşan her bir pik maddenin ayrı bir bileşenini gösterir. Bu piklerin yükseklik ve alanına göre kalitatif ve kantitatif değerlendirmeler yapılmaktadır (Levi 1997, Lodder 2005).



Şekil 1.7. HPLC sisteminin şematize edilmiş hali
(<http://www.lcresources.com/resources/getstart/generic%20HPLC.gif>)

1.6. Biyoyumluluk ve Micronucleus Testi

1.6.1. Biyoyumluluk

Biyoyumluluk genel olarak materyalin uygulandığı bölgede önemli yan etkiler oluşturmaması olarak tanımlansa da, materyalin çevresindeki biyolojik ortamlarla uyumlu olacağı kimyasal yapıda seçilmesi ve üretilmesi biyoyumluluğu daha doğru bir şekilde açıklar (Edgerton ve Levine 1993, Wataha 2003). Biyoyumluluk terimi sadece materyalin canlı dokuda oluşturduğu etkileri değil, bununla beraber canlı dokunun da materyal üzerinde oluşturduğu etkileri tanımlar. Materyalin dokuya, dokunun da materyale herhangi bir etkisinin olmaması materyalin “biyolojik inert” olması anlamına gelmektedir (Edgerton ve Levine 1993).

Biyolojik uyum, stabil değildir. Korozyon, yorulma ve çigneme kuvvetlerinin etkisiyle oluşan değişimler gibi materyalde oluşan değişiklikler ve materyalin bulunduğu canlı dokuda meydana getirdiği değişiklikler neticesinde biyouyumluluk dinamik olarak devam eden bir durum haline gelir. Yani başlangıçta biyouyumlu olan bir materyal zamanla uyumsuz hale gelebilmektedir (Wataha 2001).

Günümüzde materyallerin biyouyumluluğunu değerlendirmek için yapılan testler uluslararası standartlarla belirlenmiştir (Wataha 2001, Murray ve ark 2007). Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) belirlediği ISO7405 (105) no'lu standart dental materyallerin biyouyumluluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda ISO 10993 standardı da bu kapsamda dental materyallere karşı oluşacak biyolojik cevabı tespit etmek amaçlı kullanılmaktadır (Murray ve ark 2007).

Uluslararası Diş Hekimliği Birliği (FDI), Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) biyouyumluluğun değerlendirilmesi için ADA'nın 41 nolu bildirisini uzlaşarak yayınlamışlardır. Bu bildiri dahilinde, biyouyumluluğu değerlendirmek için kullanılan testler 3 kategoride toplanabilir. Bunlar; başlangıç testleri (in vitro testler), hayvan deneyleri ve kullanım testleridir (in vivo testler) (Powers ve Sakaguchi 2006).

Materyallerin biyouyumluluklarının değerlendirilmesine genellikle hücre kültürlerinin kullanıldığı in vitro testler ile başlanır, daha sonra daha pahalı ve zaman gerektiren hayvan testleriyle devam edilir. Elde edilen sonuçlar başarılı olursa kullanım testlerine (in vivo testler) geçilir (Schmalz ve Arenholt-Bindslev 2009).

Sitotoksosite, canlı dokularda moleküler olaylar sonucu çeşitli makromoleküllerin sentezlenememesi, böylece fonksiyonlarında ve yapılarında hasar meydana gelmesi olarak açıklanmaktadır (Aldridge 1993, Murray ve ark 2007).

1.6.2. Mikronükleus Testi

Mikronükleus (MN), mitoz bölünme sırasında asentrik veya tam kromozomlardan köken almış oluşumlar olarak tanımlanmaktadır (Vanparys ve ark 1990, Demirel ve Zamani 2002) ve klastojen ve anojenlerin etkisi ile mitoz bölünme sırasında genetik materyalini kaybetmiş genomları içermektedir (Belien ve ark 1995). MN oluşumu; hücre siklusunu kontrol eden gen hatalarından, mitotik iğde meydana gelen hatalardan, kinetokord veya mitotik aygıtın diğer parçalarından ve kromozomal bozukluklardan dolayı meydana gelmektedir. Hücrelerdeki sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergelerinden biri MN sayısındaki artıştır. Bu artışın belirlenmesi somatik hücrelerdeki genomik kararsızlığa işaret etmektedir (Vanparys ve ark 1990, Demirel ve Zamani 2002).

MN testi, hücrelerdeki kromozomal hasarların tespit edilmesinde in vivo ve in vitro uygulanabilen genotoksik test yöntemlerinden biridir (Stoper ve Müler 1997). Aynı zamanda kromozom analizine göre kolay uygulanabilmesi, istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar vermesi ve daha fazla sayıda hücre incelenmesine imkan sağlaması gibi sebeplerle sitogenetik hasarın tespitinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Vanparys ve ark 1990, Widel ve ark 2001, Demirel ve Zamani 2002).

İlk olarak 1950'lerde bitki hücrelerindeki kromozom hasarlarının tespit edilmesinde kullanılmaya başlanmış olan MN testi, 1970'lerde hayvan hücrelerine ve daha sonra da kültüre edilmiş insan lenfositlerine uygulanmıştır (Widel ve ark 2001, Demirel ve Zamani 2002). Lenfosit kültürlerindeki çalışmalara dayanarak ilk defa Stich ve arkadaşları (1982) eksfoliyatif hücrelere MN testini uygulamışlardır. Böylece ağız, burun, bronş ve ürotelyal hücrelerde kimyasalların veya enfeksiyonların neticesinde oluşan değişiklikler incelenebilmiştir (Stich ve Rosin 1984, Rosin ve Gilbert 1990). Bu dokularda epitel hücreleri hızla çoğalır ve yüzeyel tabakada olan eksfoliyatif hücreleri elde etmek ve bu hücrelerde oluşan hasarı belirlemek kolaydır. İncelenen eksfoliyatif hücreler ait oldukları dokulardaki morfoloji bozuklukları, kromozom kırıkları, premalign ve malign değişiklikler hakkında bilgi verdikleri için biyomarker olarak değerlendirilebilmektedirler (Stich ve Rosin 1984).

Mikroskopik MN değerlendirmelerinde genellikle Heddle ve Countryman'ın kriterleri tercih edilmektedir (Countryman ve Heddle 1976). Bu kriterlere göre;

1. Hücreler belirgin sitoplazmalı, yuvarlak veya oval görünümlü ve çift çekirdeğe sahip olmalıdır.
2. Nukleuslar belirgin zarla çevrili yuvarlak veya oval olmalıdır.
3. MN çapı, esas çekirdeğin çapından 1/3 küçük olmalı,
4. MN'lar yuvarlak veya oval olmalı, asıl çekirdeğe bağlı veya bitişik olmamalı, sınırları nükleer sınırlardan ayırt edilebilir olmalıdır.
5. Boya alma yoğunluğu esas çekirdek ile aynı miktarda olmalıdır.
6. Sitoplazması iyi gözlenen hücrelerde ve sitokinezi bloke edilmiş çift çekirdekli hücrelerin çekirdeklerinin sayılması esas olmalıdır.

2. BİREYLER VE YÖNTEM

2.1. Bireyler

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi için başvuran 29'u kız ve 11'i erkek olmak üzere 40 birey dahil edilmiştir. Çalışmamızın yürütülebilmesi için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 22.01.2015 tarih ve 2015/05 sayılı kararı uyarınca gerekli izin (Ek-A) ve hasta ve hasta velilerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. (Ek-B)

Araştırmada yer alan 40 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki (Grup 1) hastalara (13 kız, 7 erkek) Orthoplast (Vertex Dental, Zeist, The

Netherlands) markalı ortodontik akrilik, ikinci gruptaki (Grup 2) hastalara (16 kız, 4 erkek) ise Forestacryl (Forestadent, Pforzheim, FrGermany) markalı ortodontik akrilikten yapılan Modifiye Akrilik Full Bonded HÜÇG apareyi uygulanmıştır.

Daha sonra gruplar kendi içlerinde 1a, 1b ve 2a, 2b olmak üzere 2 alt gruba ayrılmışlardır (10'ar hasta) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Gruplara ait hastaların sayısı ve cinsiyet dağılımı

Grup 1 (Orthoplast)	Grup 1a	5 Kız, 5 Erkek
	Grup 1b	8 Kız, 2 Erkek
Grup 2 (Forestacryl)	Grup 2a	8 Kız, 2 Erkek
	Grup 2b	8 Kız, 2 Erkek

Araştırmamıza ilişkin tanımlayıcı istatistikler Çizelge 2.2.'de verilmiştir. Buna göre, hastaların yaş ortalaması $13,24 \pm 1,6$ yıldır, en genç hasta 11 yaşında ve en yaşlı hasta ise 15,90 yaşındadır. 40 hastanın ortalama genişletme süresi $25,97 \pm 8,17$ gün, apareyin toplam ağızda kalma süresi ortalaması ise $67,52 \pm 8,68$ gündür.

Çizelge 2.2. Hastalara ait yaş, genişletme süresi ve apareyin toplam ağızda kalma süresinin ortalamaları

Özellik	<i>n</i>	<i>Ort</i> ± <i>SS</i>	<i>Min-Max</i>
Yaş (yıl)	40	$13,24 \pm 1,6$	11-15,90
Genişletme Süresi (gün)	40	$25,97 \pm 8,17$	15-45
Toplam Ağızda Kalma Süresi (gün)	40	$67,52 \pm 8,68$	53-87

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda aranan kriterler şöyledir:

1. Hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG) ihtiyacı olan, unilateral veya bilateral maksiller darlığa sahip,
2. 11-16 yaş aralığında,
3. Daha önce herhangi bir ortodontik tedavi görmemiş,
4. Ağız hijyeni iyi olan,
5. Herhangi bir oral veya sistemik hastalığı olmayan,
6. Devamlı kullanıldığı ilaç bulunmayan,
7. Sigara kullanmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. Hızlı Üst Çene Genişletmesi İçin Kullanılan Aparey ve Özellikleri

Hızlı üst çene genişletmesi için “Modifiye Akrilik Full Bonded HÜÇG apareyi” kullanılmıştır (Orhan 1999, Başçiftçi 2001, Başçiftçi ve Karaman 2002) (Şekil 2.1.). Bu aparey Hyrax vidası ile tüm dişlerin okluzalleri ve servikal 1/3 yüzeylerini ve damağı içine alan akrilik kısımdan oluşur. Diş ve doku destekli bir apareydir. Hyrax vidasının kolları premolar dişlerin palatoservikal yüzeylerine temas edecek şekilde bükülmüş, vida damağa mümkün olduğunca yakın ve paralel yerleştirilmiştir.



Şekil 2.1. Modifiye akrilik full bonded HÜÇG apareyi

2.2.2. Hızlı Üst Çene Genişletmesi İçin Kullanılan Apareyin Hazırlanışı

Çalışmamız için, dahil edilme kriterlerine uygun 40 hasta seçilmiş ve randomize olarak her biri 20 hastadan oluşan iki grup oluşturulmuştur. Her iki gruptaki hastalar “Modifiye Akrilik Full Bonded HÜÇG apareyi” kullanılarak tedavi edilmiştir (Orhan 1999, Başçiftçi 2001, Başçiftçi ve Karaman 2002). Grup 1'deki hastalara Orthoplast (Vertex Dental, Zeist, The Netherlands) markalı ortodontik akrilik, Grup 2'deki hastalara ise Forestacryl (Forestadent, Pforzheim, FrGermany) markalı ortodontik akrilik, full bonded hızlı üst çene genişletmesi apareyi yapımında kullanılmıştır (Çizelge 2.3.). Bütün gruptaki apareyler Ayşe Menzek Yıldırım tarafından üretici firmanın talimatlarına uygun toz/likit oranında (Orthoplast, Vertex

kariştırma oranı Toz: 2,14 g, 3ml/ Likit: 0,95 g, 1 ml; Forestacryl, Forastadent Toz/Likit 2:1), model üzerine püskürtme tekniği ile uygulanmış ve yine üretici talimatlarına uygun basınç ve sıcaklıkta polimerize edilmiştir (Çizelge 2.3.). Tüm apareylerin tesfiye işlemi Ayşe Menzek Yıldırım tarafından benzer şekilde tamamlanmıştır.

Çizelge 2.3. HÜÇG apareyinin yapımında kullanılan akrilik rezinler ve özellikleri

Materyal İsmi	Materyal Tipi	Üretici	Polimerizasyon derecesi/ süresi
Orthoplast	Otopolimerizan Akrilik Rezin	Vertex Dental, Zeist, The Netherlands	50 ± 5°C/20 dk.
Forastacryl	Otopolimerizan Akrilik Rezin	Forestadent, Pforzheim, FrGermany	35°C/15 dk

Gruplar kendi içlerinde Grup 1a, 1b ve Grup 2a, 2b olmak üzere 2'şer alt gruba ayrılmışlardır (10'ar hasta). Aparey, Grup 1a ve 2a'daki hastalara gözlenebilir fazla MMA monomerin açığa çıkması için, 30 dk kuru tezgah üzerinde bekletildikten sonra direk tatbik edilmiş, Grup 1b ve 2b'deki hastalara ise 24 saat 50 ml distile suda bekletildikten sonra uygulanmıştır.

2.2.3. Hızlı Üst Çene Genişletmesi İçin Kullanılan Apareyin Uygulanışı ve Çevirme Protokolü

Hızlı üst çene genişletmesi apareyinin ağız içi kontrolleri yapılmış, okluzyonda maksimum diş teması sağlanmıştır. Hastanın yapıştırma seansına velisi ile gelmesi istenmiştir. Hastaya ve velisine Hyrax vidasını nasıl çevireceği, ağız hijyeninin kontrolü, ağrı, basınç hissinin olabileceği, beslenme konusunda nelere dikat etmesi gerektiği anlatıldıktan sonra, HÜÇG apareyi geleneksel cam iyonomer siman (Ketac-cem, Espe Dental AG, Seefeld, Germany) ile simante edilmiştir.

Çalışmamız dahilindeki tüm hastalara HÜÇG apareyi simantasyonu yapıldıktan sonra 7 gün boyunca vidayı günde iki kez çeyrek tur (2x¼ tur= 0,5 mm)

çevirmeleri söylenmiştir. 1 haftalık çevirme sonrası okuzal radyografi alınarak medyan palatal suturdaki açılma gözlenmiş, daha sonraki günler çevirme protokolü günde bir çeyrek tura (1x¼ tur= 0,25 mm) düşürülmüştür. Posterior çapraz kapanışın düzeltilmesine bağlı olarak, genişletme miktarı üst birinci molarların palatinal tüberkül tepesi alt birinci molarlarının bukkal tüberkül tepesine karşılık gelecek şekilde oluncaya kadar genişletme işlemine devam edilmiştir. Hastalar 10 gün arayla kontrole çağırılmıştır. Genişletme işleminin bitiminde Hyrax vidası ligatür teliyle bağlanmış, aparey 6 hafta sabit retansiyonda tutulmuştur. Sabit retansiyon sonrası HÜÇG apareyi sökümü, aynı gün hastaların üst I. molar dişlerine molar bantları tatbik edilmiş ve 1 ay transpalatal ark (TPA) ile retansiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra da sabit ortodontik tedavi aşamasına geçilmiştir.

HÜÇG apareyinin genişletme süreleri ve toplam ağızda kalma sürelerinin ortalaması Çizelge 2.4.'de verilmiştir. Buna göre gruplara ait ortalama genişletme süresi Grup 1 için 27,25±6,91 gün, Grup 2 için 24,70±9,27 gündür. Oral mukozanın akrilik apareyle temas süresi ortalama Grup 1 için 68,20±8,37gün, Grup 2 için 66,85±9,14 gündür.

Çizelge 2.4. Gruplara ait HÜÇG apareyi genişletme süreleri ve toplam ağızda kalma sürelerinin ortalaması

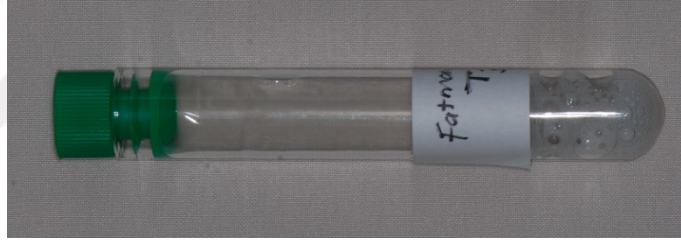
Özellik	Grup 1			Grup 2		
	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>Min-Max</i>	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>Min-Max</i>
Genişletme Süresi (gün)	20	27,25±6,91	15-41	20	24,70±9,27	15-45
Toplam Ağızda Kalma Süresi (gün)	20	68,20±8,37	53-83	20	66,85±9,14	57-87

2.2.4. Tükürük ve Smear Örneklerinin Alınması

Hastalardan tükürük ve smear örnekleri 5 farklı zaman diliminde alınmıştır;

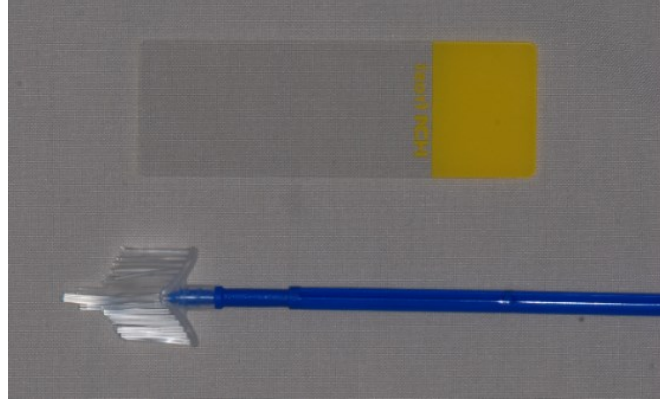
1. Tedaviye başlamadan önce (T0),
2. HÜÇG apareyi uygulandıktan 24 saat sonra (T1),
3. HÜÇG apareyi uygulandıktan 1 hafta sonra (T2),
4. Genişletme işlemi sonrası, 6 hafta retansiyon için beklendikten sonra aparey çıkartıldığında (T3),
5. Aparey çıkarıldıktan 1 ay sonra (T4).

Hastalardan 30 saniyede bir olacak şekilde, 5 dakika boyunca önceden tartılmış kapaklı cam tüplere 2 ml kadar uyarılmamış tükürük alınmıştır (Şekil 2.2.). Analiz yapılana dek tükürük örnekleri -20°C'de saklanmıştır.

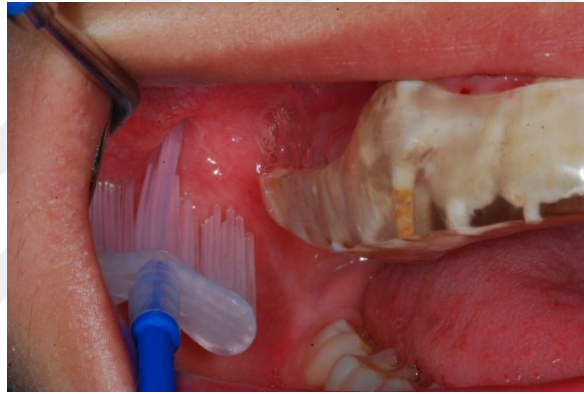


Şekil 2.2. Tükürük örneklerinin saklanması için kullanılan cam tüpler

Smear örnekleri ise, ölü ekfoliyeye hücreleri kaldırmak için ağız bir kaç kez ılık distile su ile çalkalandıktan sonra, smear fırçası kullanılarak bukkal mukozadan nazik ve yumuşak süpürme hareketiyle alınmış (şekil 2.4.) ve lamele aktarılmıştır (Şekil 2.3.), daha sonra %95'lik etil alkolle fikse edilmiştir. Smear örnekleri MN testi için Papanicolaou (PAP) methoduyla boyanmış, analiz yapılana dek saklanmıştır.



Şekil 2.3. Bukkal mukozadan smear almak için kullanılan smear fırçası ve lamel



Şekil 2.4. Bukkal mukozadan smear alınması

2.2.5. HPLC Analizinin Uygulanması

Kromotografik Yöntem Şartları

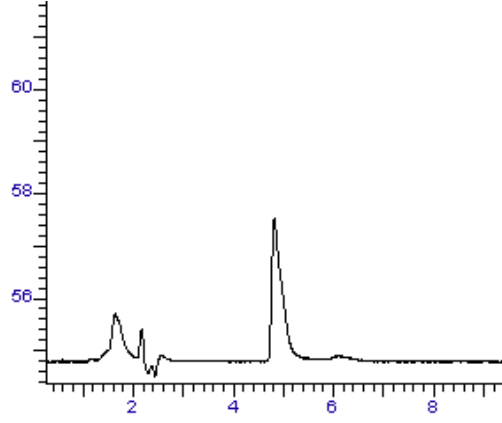
Metil metakrilat (MMA) için HPLC çalışmasında uygulanan kromatografik yöntem şartları Çizelge 2.5.'de verilmiştir.

Çizelge 2.5. MMA için HPLC çalışmasında uygulanan kromatografik yöntem şartları

Etkin madde	Büyüme hormonu
Kolon	Ace C ₁₈ kolon (5 µm, 250 x 4,6 mm)
Mobil faz	Asetonitril-Su (55:45, h/h)
Akış oranı (ml dk ⁻¹)	1.0
Dalga boyu (nm)	230
Dedektör	UV
Alıkonma zamanı (dak)	4,9
İnjektasyon hacmi (µl)	10

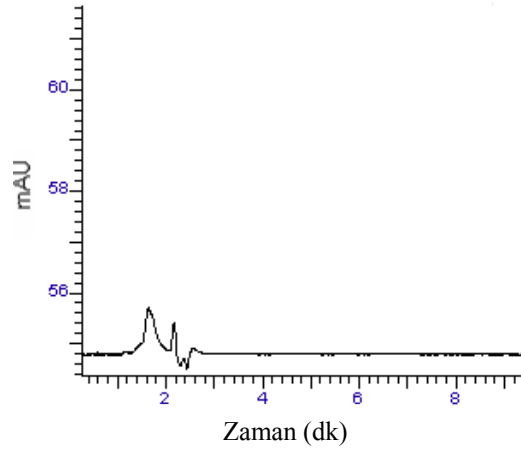
Standart Çözeltilerin Hazırlanması

MMA mobil faz kompozisyonunda (Asetonitril-Su (55:45, h/h) içinde 100 µg/ml⁻¹ (ppm) derişimde stok çözeltileri hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerden belirli hacimlerde alınıp mobil faz ile seyreltilerek 0,06, 0,33, 1, 2,5, 5, 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 ppm derişimlerde MMA standart çalışma çözeltileri hazırlanmış ve Çizelge 2.5.'deki kromatografik şartlarda analiz yapılmıştır. MMA için 10 dakikalık bir analiz süresi belirlenmiştir. MMA bu şartlarda 4,9. dakikada pik vermiştir. (Şekil 2.5.).



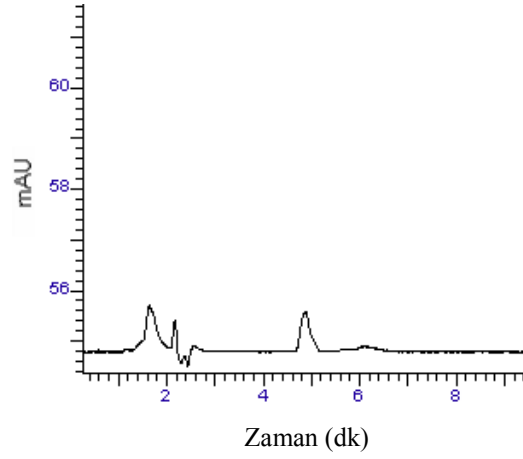
Şekil 2.5. Standart MMA kromatogramı (20 ppm)

Çalışma amacı tükürük içindeki MMA'yı tayin etmek olduğu için, tükürük içinde bilinen derişimlerde MMA eklenmiş ve herhangi bir ekstraksiyon işlemine tabi tutulmadan direkt HPLC cihazına enjekte edilmiştir ve tükürük içinde de MMA analizinin yapılabileceği gösterilmiştir. Tükürükten gelen herhangi bir girişim maddesi 4,9'uncu dakikada olmadığından MMA analizi yapılabilir denmektedir (Şekil 2.6).



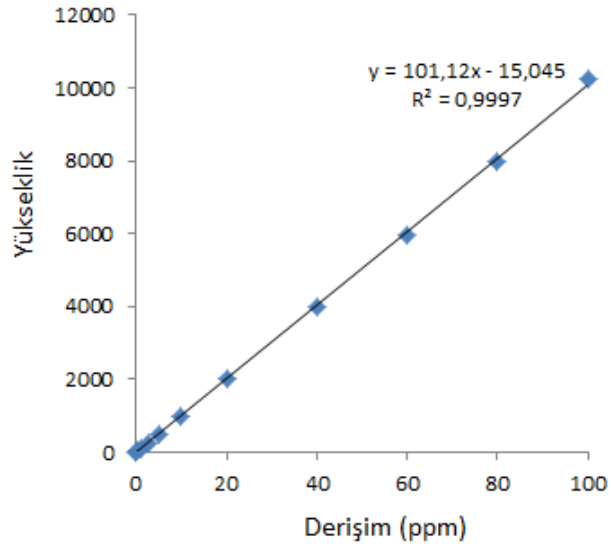
Şekil 2.6. Boş tükürük kromatogramı

Tükürük içinde bulunan MMA analizinin başarılı bir şekilde yapılabileceği Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Tükürüğe eklenen MMA kromatogramı (10 ppm)

Ayrıca tükürük içinde bulunan MMA için derişime karşı piklerin yükseklikleri grafiğe geçirilmiş ve regresyon denklemi ile korelasyon katsayısı elde edilmiştir. Korelasyonun iyi olduğu Şekil 2.8’de görülmektedir.



Şekil 2.8. MMA için derişime karşı HPLC pik yüksekliklerini gösteren grafik

Tükürük örneklerinin incelenmesinde programlanabilir UV/Vis dedetör ve Total Chrom Kromatografi veri sistemi yazılımı ile donatılmış bir Perkin Elmer serisi 200 HPLC sistemi kullanılmıştır (Perkin Elmer Life and Science, Shelton, CT, USA), (Şekil 2.9.). Örnekler herhangi bir işlem uygulanmadan 2'şer mililitrelik numune kaplarına (vial) konulmuş, bunun 10 mikro litresi (0,01 ml) cihaza verilmiştir ve belirtilen yöntemle Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda (Erzurum/Türkiye) HPLC analizi yapılmıştır.



Şekil 2.9. Perkin Elmer 200 HPLC sistemi.

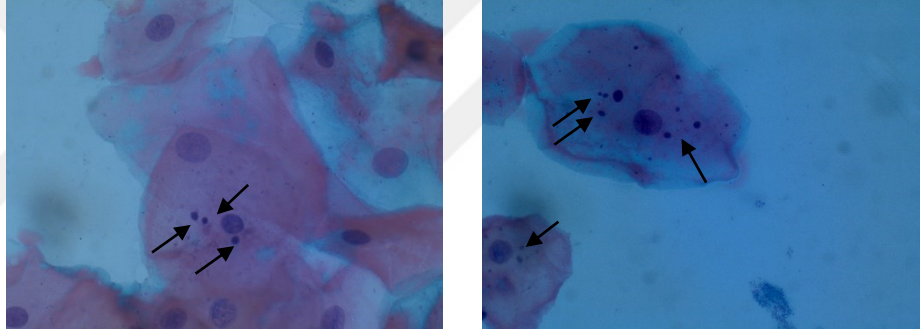
2.2.6. İn Vitro ortamda İki Farklı Akrilik Apareyin Değerlendirilmesi

Orthoplast (Vertex Dental, Zeist, The Netherlands) ve Forestacryl (Forestadent, Pforzheim, FrGermany) markalı ortodontik akrilikler kullanılarak çalışmamızdaki bireylere uygulandığı şekilde iki adet HÜÇG apareyi yapılmıştır. Her iki aparey 50 ml distile suya konulmuş, 6 saat arayla 2 ml su örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler için her seferinde 2 ml distile su konularak, su miktarı her zaman sabit tutulmuştur. Alınan örnekler HPLC cihazıyla analiz edilmiş, akriliklerin in vitro ortama MMA salımları belirlenmiştir.

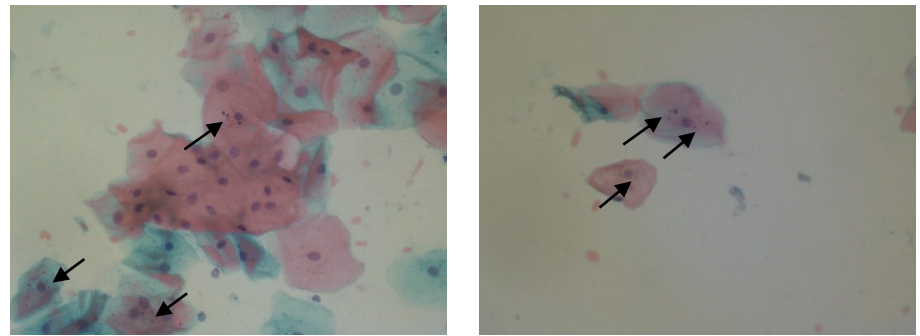
2.2.7. Smear Örneklerinin MN Testi ile Analiz Edilmesi

Smear örnekleri ışık mikroskobu (Zeiss Axio Imager.A1, Carl Zeiss MicroImaging, Göttingen, Germany) yardımıyla, 40x10 büyütmede, aynı uzman tarafından Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda (Konya/Türkiye) incelenmiştir. Her bir örnekteki mikronükleus varlığını belirlemek için en az 1000 hücre değerlendirilmiştir. Mikroskobik değerlendirmede Heddle ve Countryman'ın kriterleri dikkate alınmıştır (Countryman ve Heddle 1976).

Smear örneklerinin boyanması için kullanılan PAP metodunda nükleer materyaller mavi, sitoplazma pembe görünmektedir (Şekil 2.10-11.).



Şekil 2.10. Bukkal mukozadan alınan smearlerin ışık mikroskobunda 100x10 büyütmede görüntüleri (multiple mikronükleuslar ok ile gösterilmektedir)



Şekil 2.11. Bukkal mukozadan alınan smearlerin ışık mikroskobunda 40x10 büyütmede görüntüleri (mikronükleuslar ok ile gösterilmektedir)

2.3. İstatistiksel analiz

Çalışmamız için gerekli hasta sayısının belirlenmesi güç analizi; G*Power (Ver. 3.1.2, Franz Faul Universitat, Kiel, Almanya) programı kullanılarak yapılmıştır. Buna göre 0,30 etki alanında ve $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde, 4 grup ve tekrarlayan 5 ölçümde, örnek sayısı 40 hasta olduğunda %90 güce sahip olduğu belirlenmiştir.

Karşılaştırma yapılacak gruplara ait tükürük örneklerinde artık monomer miktarı tespit edilemediğinden çalışmanın bu aşamasında herhangi bir istatistiksel analiz uygulanamamış, mikronükleus sayılarının normalliği *Shapiro Wilks* normallik testi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluk göstermediği belirlenerek (bunun yanı sıra örnek hacminin azlığı da parametrik olmayan yöntemlere yönelmeyi gerekli kılmıştır), karşılaştırmalarda parametrik olmayan istatistiksel testlerden yararlanılmıştır.

Materyallerde ölçülen mikronükleus sayılarının aynı gün ve 24 saat sonrası gruplarda, zamana bağlı değişimlerini belirlemek için parametrik olmayan 2'den çok bağımlı örneklem testlerinden *Friedman* testi kullanılmıştır. *Friedman* testi sonucunda farklılık tespit edilen grupları belirlemek için *Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon* ikili karşılaştırmaları yapılmıştır.

Materyal ve alt grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan bağımsız iki örneklem testlerinden *Mann Whitney-U* testinden yararlanılmıştır. Materyal ve alt gruplardan elde edilen mikronükleus sayılarının zamana bağlı değişimini göstermek için Bar Grafikleri verilmiştir. Grupların yaş ortalamalarının değerlendirilmesinde student-t testi kullanılmıştır.

Verilere ilişkin istatistikler *Ortalama±Standart Sapma* ve *Medyan (Min-Max)* şeklinde tablolarda sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS 13.0 paket programından yararlanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı ve Genişletme Sürelerinin Değerlendirilmesi

Grup 1’de yer alan 13 kız 7 erkek bireyin (n=20) yaşlarının ortalaması 13,67±1,68 yıl (min:11, max:15,60), Grup 2’de yer alan 16 kız, 4 erkek bireyin (n=20) yaşlarının ortalaması ise 12,81±1,62 yıl (min:11, max:15,90) olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan 40 bireyden 29’u kız (%72,5), 11’i (%27,5) ise erkektir. Yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması için yapılan student-t testi sonucunda kız (ort. 13,30±1,66 yıl) ve erkek (ort. 13,09±1,83 yıl) bireylerin yaşları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca gruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması için yapılan student-t testi sonucunda, Grup 1 (ort. 13,67±1,68 yıl) ve Grup 2 (ort. 12,81±1,62 yıl)’deki bireylerin yaşları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yapılan student-t testi sonuçları

		<i>n</i>	<i>Ort±SS (yıl)</i>	<i>Min-Max (yıl)</i>	<i>p</i>
Cinsiyet	Kız	29	13,30±1,66	11-15,90	0,732
	Erkek	11	13,09±1,83	11-15,50	
Grup	Grup 1	20	13,67±1,68	11-15,60	0,108
	Grup 2	20	12,81±1,62	11-15,90	

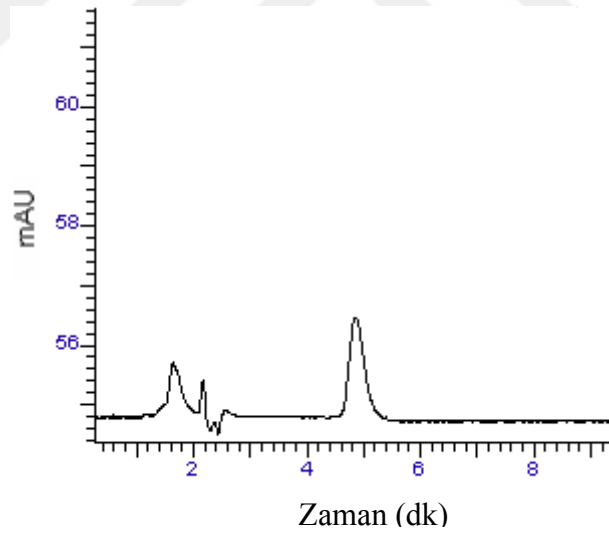
Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, p: student-t testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı.

Gruplara ait HÜÇG apareyi genişletme süreleri ve apareyin toplam ağızda kalma sürelerinin karşılaştırılması için yapılan student-t testi sonucunda grupların genişletme süreleri ve toplam ağızda kalma süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Genişletme süresi Grup 1 için 27,25±6,91 gün, Grup 2 için 24,70±9,27 gündür. Oral mukozanın akrilik apareyle temas süresi ortalama Grup 1 için 68,20±8,37gün, Grup 2 için 66,85±9,14 gündür.

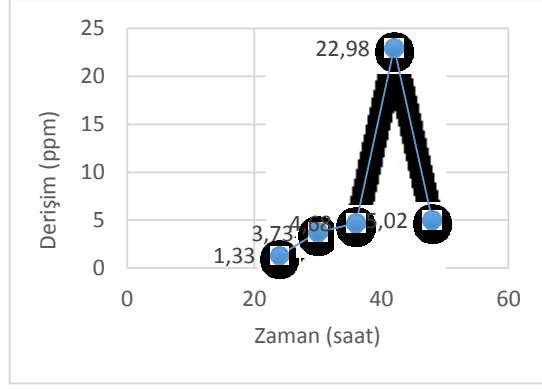
3.2. HPLC Analizi Değerlendirme Bulguları

Tükürük numuneleri HPLC cihazı ile analiz edilmiştir. Ancak toplanan 200 numunede de MMA tayin edilememiştir. Cihaz 0,060 ppm (0.06 µg/ml, 60 ng/ml, yada 60 ppb) miktarı doğru bir şekilde tayin edebilmektedir. Tükürük numunelerde MMA salınmamış olabilir veya HPLC yönteminin duyarlılık limiti altında kalmış olabilir.

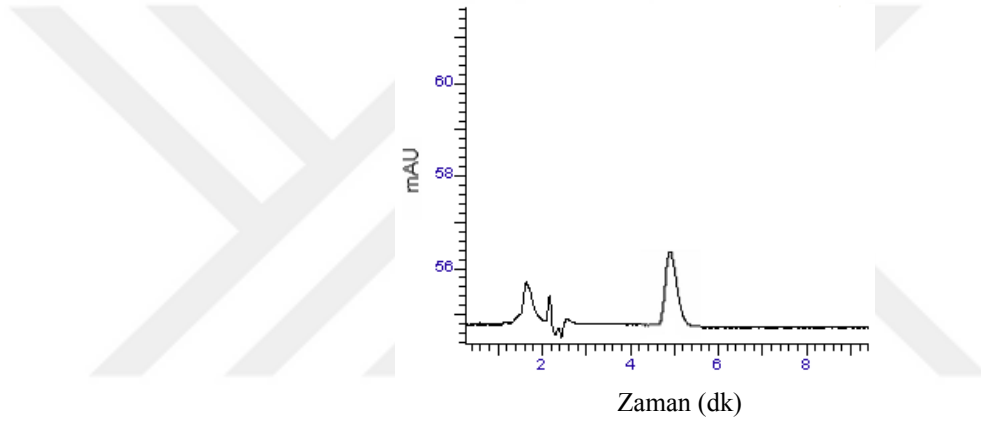
Alınan numunelerde MMA bulunamaması üzerine Orthoplast (Vertex Dental, Zeist, The Netherlands) ve Forestacryl (Forestadent, Pforzheim, FrGermany) markalı ortodontik akrilikler kullanılarak iki adet HÜÇG apareyi yapılmıştır. Her iki aparey 50 ml distile suya konulmuş, 6 saat aryla 2 ml su örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler için her seferinde 2 ml distile su konularak, su miktarı her zaman sabit tutulmuştur. Alınan bu örnekler HPLC cihazıyla analiz edilmiş, akriliklerin in vitro ortama MMA salımları Şekil 3.1., 3.2., 3.3. ve 3.4.'de gösterildiği şekilde belirlenmiştir.



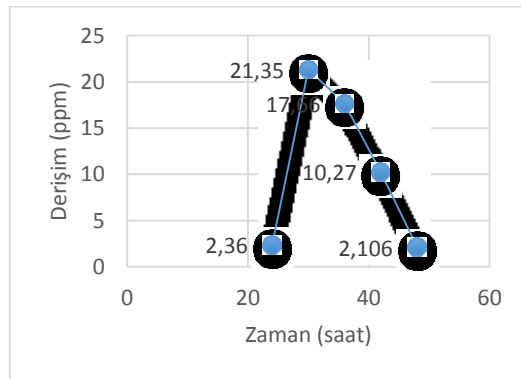
Şekil 3.1. Orthoplast markalı ortodontik akrilik kullanılarak yapılan apareyin bekletildiği suda kromatogram salım örneği (MMA'ın 42. saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı görülmektedir.)



Şekil 3.2. Orthoplast markalı ortodontik akrilik kullanılarak yapılan apareyin zamana karşılık su içindeki salım çalışması



Şekil 3.3. Forstacryl markalı ortodontik akrilik kullanılarak yapılan apareyin apareyin bekletildiği suda kromatogram salım örneği (MMA'nın 30. saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı görülmektedir.)



Şekil 3.4. Forstacryl markalı ortodontik akrilik kullanılarak yapılan apareyin zamana karşılık su içindeki salım çalışması

Yapılan analizler sonucunda Orthoplast ve Forstacryl markalı akrilikler için suda 24. saate kadar MMA tayin edilememiş, 24. ile 48. saatler arasında MMA tayini yapılabilmıştır ve zamana karşılık derişim miktarları Şekil 3.2 ve 3.4’de gösterilmektedir. İn vitro ortamda distile su içine Orthoplast markalı akriliğin kullanıldığı apareyden maksimum MMA salınımı 42. saatte (22,98 ppm) , Forestacryl markalı akriliğin kullanıldığı apareyden ise 30. saatte (21,35 ppm) gözlenmiştir. (Şekil 3.1. ve 3.3.)

3.3. MN Testinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Grup İçi Değerlendirmeler

Grup 1a’da MN sayılarının zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Çizelge 3.2.’de verilmiştir. Çizelge 3.2.’de yer alan sonuçlara göre, MN sayılarında zamana bağlı değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.2. Grup 1a’daki bireylerin ortalama mikronükleus sayılarının zamana bağlı olarak karşılaştırılması

Zaman Ölçümleri	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>Medyan</i>	<i>Min-Max</i>	<i>p</i>
T0	10	27±21,10	30	10-80	
T1	10	45±21,73	40	20-80	
T2	10	21±17,91	20	0-60	0,199
T3	10	45±50,60	30	0-150	
T4	10	41±39,00	30	0-130	

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, p: Friedman testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı.

Grup 1b’deki bireylerin ortalama MN sayılarının zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Çizelge 3.3.’de verilmiştir. Bu çizelge de yer alan sonuçlara göre, MN sayılarında zamana bağlı değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.3. Grup 1b'deki mikronükleus sayılarının zamana bağlı olarak karşılaştırılması

Zaman Ölçümleri	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>Medyan</i>	<i>Min-Max</i>	<i>p</i>
T0	10	37±42,17	20	0-140	
T1	10	53±65,83	20	0-200	
T2	10	53±43,98	45	0-130	0,573
T3	10	37,5±46,50	20	5-160	
T4	10	64,4±47,40	50	20-150	

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, p: Friedman testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kullanıldı.

Grup 2a'daki bireylerin ortalama MN sayılarının zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Çizelge 3.4.'de verilmiştir. Buna göre, ölçüm zamanlarında elde edilen mikronükleus sayıları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p=0,004$). T0 anındaki mikronükleus sayı ortalaması 29, T1 anında 39, T2 anında 52, T3 anında 119 ve T4 anında 98,8 olarak tespit edilmiştir. Bu zaman dilimlerinde elde edilen mikronükleus sayıları arasındaki farklılığın hangi zaman dilimlerinde olduğunu belirlemek için yapılan ikili karşılaştırma analizi sonucunda, T0 ölçüm zamanı ile T3 ölçüm zamanlarında ve T1 ile T3 ölçüm zamanlarında elde edilen mikronükleus sayıları arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir. T0 ölçümünde mikronükleus ortalaması 29, T1 anında 39 iken, T3 anında 119 olarak tespit edilmiştir. T3 anına kadar mikronükleus sayılarında yükselme mevcuttur. Diğer ölçüm zamanlarındaki MN sayıları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çizelge 3.4. Grup 2a'daki MN sayılarının zamana bağlı olarak karşılaştırılması

Zaman Ölçümleri	<i>n</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>Medyan</i>	<i>Min-Max</i>	<i>p</i>
(a) T0	10	29±21,31	20	10-70	
(a) T1	10	39±38,13	20	0-120	
(ab) T2	10	52±43,15	40	10-140	0,004*
(b) T3	10	119±81,57	100	20-280	
(ab) T4	10	98,8±72,02	89	10-250	

*Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, p: Friedman testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kullanıldı, *: istatistiksel olarak*

anlamli farklilikgi göstermektedir, Çoklu Karşılaştırma Sonuçları: Bonferreoni düzeltilmeli Wilcoxon testinden elde edilen sonuçlardır, (a),(b):: grupların karşılaştırma sonuçlarını temsil eden harflerdir.

Grup 2b'deki bireylerin ortalama mikronükleus sayılarının zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Çizelge 3.5.'de verilmiştir. Bu çizelgede yer alan sonuçlara göre, ölçüm zamanlarında elde edilen mikronükleus sayıları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p=0,009$). T0 anındaki mikronükleus sayı ortalaması 42, T1 anında 57, T2 anında 104,4, T3 anında 65 ve T4 anında 67 olarak tespit edilmiştir. Bu zaman dilimlerinde elde edilen mikronükleus sayıları arasındaki farklılığın hangi zaman dilimlerinde olduğunu belirlemek için yapılan ikili karşılaştırma analizi sonucunda, T0 ve T1 zamanı ölçümlerindeki MN sayılarının T2 zamanı ölçümünde elde edilen MN sayı ortalamasına göre anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Daha sonraki ölçüm zamanlarında MN sayısında düşüş meydana gelmiştir, fakat bu düşüş anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çizelge 3.5. Grup 2b'de MN sayılarının zamana bağlı olarak karşılaştırılması

Zaman Ölçümleri	n	Ort±SS	Medyan	Min-Max	p
(a) T0	10	42±41,84	20	0-120	
(a) T1	10	57±51,01	35	0-150	
(b) T2	10	104,4±68,81	95	20-250	0,009*
(ab) T3	10	65±49,72	55	20-150	
(ab) T4	10	67±62,72	40	20-180	

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, p: Friedman testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı, *: istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir, Çoklu Karşılaştırma Sonuçları: Bonferreoni düzeltilmeli Wilcoxon testinden elde edilen sonuçlardır, (a),(b): grupların karşılaştırma sonuçlarını temsil eden harflerdir.

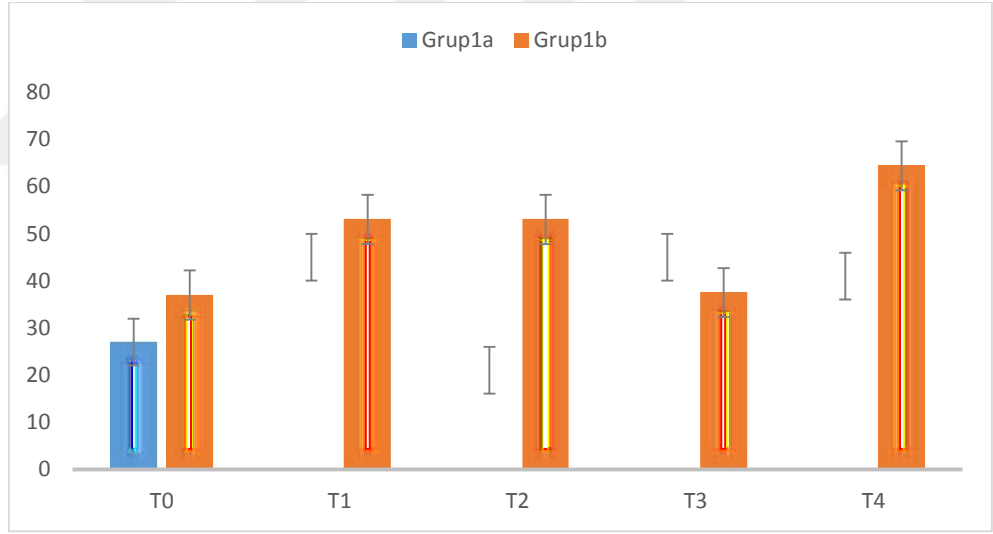
3.3.2. Alt Grupların Karşılaştırılması

Grup 1a ve Grup 1b'de tüm ölçüm zamanlarına göre MN sayılarının karşılaştırılmasında, hiçbir ölçüm zamanında MN sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.6.). Grup 1a ve Grup 1b'nin zamanlara göre MN sayılarını gösteren bar grafiği Şekil 3.5.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.6. Grup 1a ve Grup 1b'nin zamanlara göre mikronükleus sayılarının karşılaştırılması için yapılan *Mann Whitney-U* testi sonuçları

Zamanlar	Grup 1a (n=10)		Grup 1b (n=10)		p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
T0	27±21,10	30 (10-80)	37±42,17	20 (0-140)	0,971
T1	45±21,73	40 (20-80)	53±65,83	20 (0-200)	0,353
T2	21±17,91	20 (0-60)	53±43,98	45 (0-130)	0,089
T3	45±50,60	30 (0-150)	37,5±46,50	20 (5-160)	0,853
T4	41±39,00	30 (0-130)	64,4±47,40	50 (20-150)	0,123

p: *Mann Whitney-U* testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kullanıldı.



Şekil 3.5. Grup 1a ve Grup 1b'nin zamanlara göre mikronükleus sayılarını gösteren bar grafiği

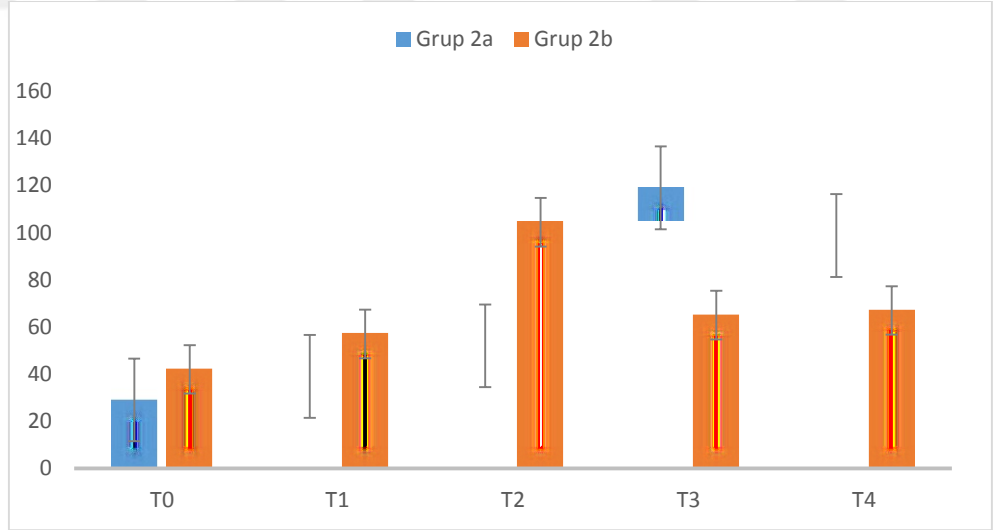
Grup 2a ve Grup 2b'nin zamanlara göre mikronükleus sayılarının karşılaştırılması Çizelge 3.7.' de verilmiştir. Bu çizelgedeki bulgulara göre, T2 ölçüm zamanında yani HÜÇG aпараты uygulandıktan 1 hafta sonra grupların MN sayıları arasında anlamlı farklılık tespit edilirken ($p=0,043$), diğer ölçüm zamanlarında MN

sayıları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). İki grubun T2 ölçüm zamanları incelendiğinde, Grup 2b'nin ortalaması 104,4 iken Grup 2a'nın ortalaması 52 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda, Grup 2b'de MN sayısının Grup 2a'ya göre T2 ölçüm zamanında anlamlı bir şekilde fazla olduğu gözlemlenmiştir. Grup 2a ve Grup 2b'nin zamanlara göre MN sayılarını gösteren bar grafiği Şekil 3.6.'da sunulmuştur.

Çizelge 3.7. Grup 2a ve Grup 2b'nin zamanlara göre mikronükleus sayılarının karşılaştırılması için yapılan *Mann Whitney-U* testi sonuçları

Zamanlar	Grup 2a (n=10)		Grup 2b (n=10)		p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
T0	29±21,31	20 (10-70)	42±41,84	20 (0-120)	0,684
T1	39±38,13	20 (0-120)	57±51,01	35 (0-150)	0,436
T2	52±43,15	40 (10-140)	104,4±68,81	95 (20-250)	0,043*
T3	119±81,57	100 (20-280)	65±49,72	55 (20-150)	0,105
T4	98,8±72,02	89 (10-250)	67±62,72	40 (20-180)	0,190

p: Mann Whitney-U testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı, *: istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 3.6. Grup 2a ve Grup 2b'nin Zamanlara Göre Mikronükleus Sayılarını Gösteren Bar Grafiği

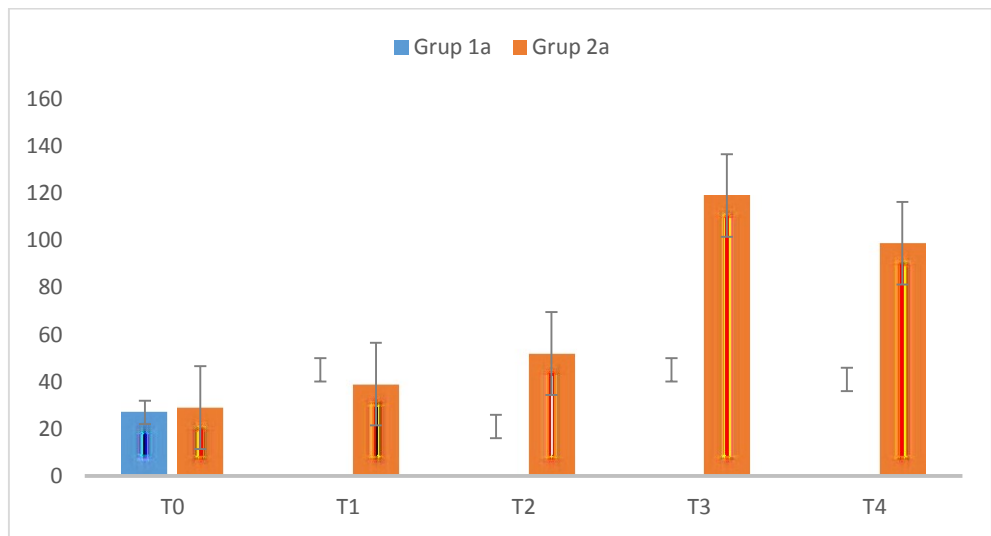
3.3.3. Gruplar Arası Değerlendirmeler

Grup 1a ve Grup 2a gruplarından elde edilen MN sayılarının zamanlara göre karşılaştırılması Çizelge 3.8.'de verilmiştir. Buna göre grupların MN sayıları arasında T3 ($p=0,009$) ve T4 ($p=0,029$) ölçüm zamanında anlamlı bir farklılık tespit edilirken, diğer ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). T3 ve T4 ölçüm zamanlarında Grup 2a'nın MN sayısı Grup 1a'ya göre daha fazladır. T2 ölçüm zamanında Grup 2a'nın MN sayısı Grup 1a'ya göre klinik olarak daha fazladır, fakat bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup 1a ve Grup 2a'nın zamanlara göre MN sayılarını gösteren bar grafiği Şekil 3.7.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.8. Grup 1a ve Grup 2a'daki mikronükleus sayılarının ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Zamanlar	Grup 1a (n=10)		Grup 2a (n=10)		p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
T0	27±21,10	30 (10-80)	29±21,31	20 (10-70)	0,912
T1	45±21,73	40 (20-80)	39±38,13	20 (0-120)	0,280
T2	21±17,91	20 (0-60)	52±43,15	40 (10-140)	0,052
T3	45±50,60	30 (0-150)	119±81,57	100 (20-280)	0,009*
T4	41±39,00	30 (0-130)	98,8±72,02	89 (10-250)	0,029*

p: Mann Whitney-U testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı.



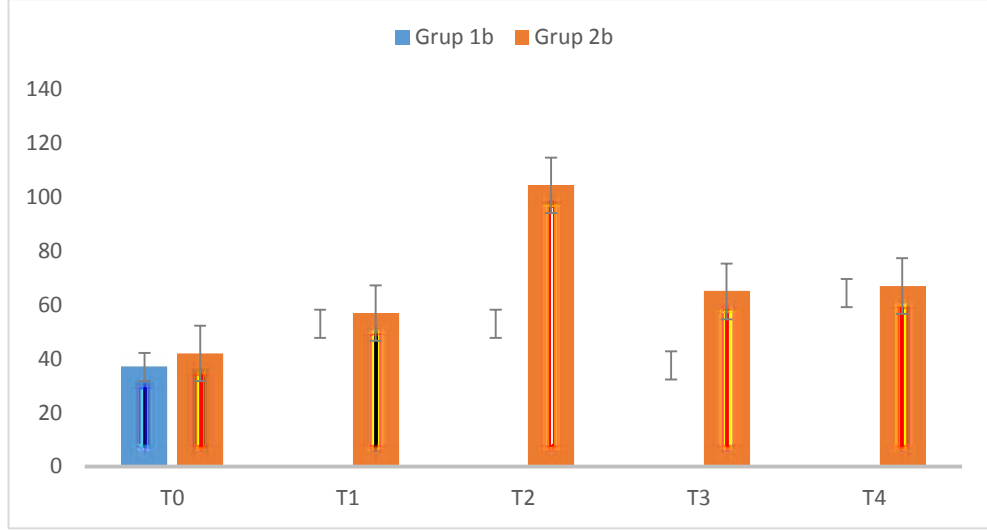
Şekil 3.7. Grup 1a ve Grup 2a'nın zamanlara göre mikronükleus sayılarını gösteren bar grafiği

Grup 1b ve Grup 2b'nin mikronükleus sayıları açısından zamanlara göre karşılaştırılması Çizelge 3.9.'da verilmiştir. MN sayıları açısından gruplar değerlendirildiğinde T2 ölçüm zamanında Grup 2b'nin MN sayısı Grup 1b'ye göre klinik olarak fazla bulunmuştur. Fakat hiçbir ölçüm zamanında gruplar arasında MN sayıları açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Grup 1b ve Grup 2b'nin zamanlara göre mikronükleus sayılarını gösteren bar grafiği Şekil 3.8.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.9. Grup 1b ve Grup 2b'nin mikronükleus sayıları açısından zamanlara göre karşılaştırılması Karşılaştırılması

Zamanlar	Grup 1b (n=10)		Grup 2b (n=10)		p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
T0	37±42,17	20 (0-140)	42±41,84	20 (0-120)	0,684
T1	53±65,83	20 (0-200)	57±51,01	35 (0-150)	0,631
T2	53±43,98	45 (0-130)	104,4±68,81	95 (20-250)	0,052
T3	37,5±46,50	20 (5-160)	65±49,72	55 (20-150)	0,075
T4	64,4±47,40	50 (20-150)	67±62,72	40 (20-180)	0,739

p: Mann Whitney-U testinden elde edilen anlamlılık değeri, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı, *: istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 3.8. Grup 1b ve Grup 2b'nin Zamanlara Göre Mikronükleus Sayılarını Gösteren Bar Grafiği

4. TARTIŞMA

PMMA diş hekimliğinde 20. yüzyılın ortalarından beri kullanılmaktadır. Ortodontide hareketli apareyler, yardımcı sabit apareyler ve ayrıca retansiyon için kullanılan apareylerin yapımında PMMA sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca erken dönemde dudak damak yarıklı hastalarda ve ortognatik cerrahi hastalarında kullanılan apareyler de PMMA esastır (Iça ve ark 2014). Bu apareylerin bazıları aylarca oral mukoza ile temas halinde bulunabileceği için klinisyenler MMA'nın biyolojik etkilerini göz önünde bulundurmalıdır (Baker ve ark 1988, Öztürk ve ark 2011, Iça ve ark 2014).

Akrilik rezinlerden açığa çıkan artık monomer komşu olduğu alveoler kemik, oral mukoza ve diş etinde nekroz, enflamasyon gibi durumlara yol açabilir (Iça ve ark

2014). Artık monomer tükürük içinde serbestleştğinde önce ağız mukozasıyla ilişki halindedir ve yutulması halinde gastro-intestinal sisteme taşınır. Akrilik ortodontik aparey kullanan hastalarda bu bilinmeyen miktarlardaki artık monomer yutulurken, genel sağlığı etkileyebilecek çeşitli durumlara sebep olabilir (Baker ve ark 1988). Ayrıca tüm bunların dışında bu apareyleri uygulayan klinisyen ve yapımında görevli ekip açığa çıkan artık monomere kronik olarak maruz kalmaktadır. Bu bakımdan hem hastaya zarar verilmemesi, hem de uygulayıcı üzerindeki risk tespit edilmeli, kar zarar oranına göre bu materyaller kullanılmalıdır (Iça ve ark 2014).

Literatürde PMMA'nın biyouyumluluğu ile ilgili birçok in vitro çalışma mevcuttur, ancak bu konuda yapılmış in vivo çalışma sayısı oldukça azdır. Ağız içi ortam stabil değildir, tükürük karakteristiği, çiğneme kuvvetleri, sıcaklık değişikliği ve diyetin farklı olması gibi faktörler bu materyalin biyolojik özelliklerini değiştirebilmektedir. İnsan tükürüğü kullanılarak yapılan çalışmalar hızlı, ayrıntılı ve koordineli incelemeler gerektirir (Gautam ve ark 2012). Tüm bu bilgilere dayanarak bu tez çalışması, akrilik ortodontik apareylerden ağız ortamına salınan MMA miktarının ve bu apareylerin biyouyumluluğunun in vivo araştırılması amacıyla planlanmıştır.

4.1. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na ortodontik tedavi amacıyla başvurmuş 29 kız ve 11 erkek birey dahil edilmiştir.

Unilateral veya bilateral üst çene darlığına sahip, hızlı üst çene genişletmesi ihtiyacı olan, 11-16 yaş aralığında, daha önce herhangi bir ortodontik tedavi görmemiş, ağız hijyeni iyi olan, herhangi bir oral ya da sistemik hastalığı ve devamlı kullandığı ilaç bulunmayan, sigara kullanmayan bireyler çalışmamız için tercih edilmiştir.

Çalışmamızı oluşturan 40 bireyden; Grup 1'deki 13 kız, 7 erkek bireyin yaşlarının ortalaması $13,67 \pm 1,68$ yıldır. Grup 2'deki 16 kız, 4 erkek bireyin yaşlarının ortalaması ise $12,81 \pm 1,62$ yıldır. İki grubun yaş ortalamalarının karşılaştırılması için

yapılan student-t testi sonucunda, bireylerin yaşları arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca cinsiyete göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması için yapılan student-t testi sonucunda da bireylerin yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Çizelge 3.1.).

Çalışmamız hastalarının tümü üst çene darlığına sahip, hızlı üst çene genişletmesi ihtiyacı olan hastalardır. Bu tedavide yaş önemli bir kriteri oluşturmaktadır. Hızlı üst çene genişletme tedavisinde yaş faktörü çeşitli araştırmacılar arasında farklılık göstermektedir.

Wertz (1970), 13-15 yaşları öncesi yapılan hızlı üst çene genişletmesinin optimal olduğunu, daha geç yaşlarda iskeletsel rijiditenin artması sonucu genişletme işleminin ortopedik etkisinin ve stabilitesinin azalacağını bildirmiştir.

McNamara ve Brudon (2002), genç hastalarda suturun yapısı dolayısıyla genişletme işleminin daha kolay meydana geldiğini ve sonuçlarının tahmin edilebilir olduğunu savunmuştur.

Çoğu araştırmacı genişletme işleminin prepubertal veya pubertal dönemde yapılması gerektiğini, bu dönemlerde yapılan genişletme ile iskeletsel değişikliklerin daha kolay elde edilebileceğini ve relapsın daha nadir olacağını bildirmişlerdir (Wertz 1970, Biederman ve Chem 1973, Harberson ve Myers 1978 Haas 1980, Bishara ve Staley 1987).

Da Silva Filho ve ark (1991), yaşla birlikte üst çenenin diğer yüz kemikleriyle olan ilişkisinin rijit bir hale geldiğini, erken dönemde HÜÇG işleminin daha kolay sağlanabildiğini ve hastaların ağrı gibi şikayetlerinin azaldığını belirterek, süt dişlenme dönemi de dahil olabildiğince erken dönemde üst çene genişletmesi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Sarı ve ark (2003) süt, karma dişlenme ve daimi dişlenme dönemindeki hastalarda HÜÇG'nin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, tedavi etkisi ile erken

yaşlarda meydana gelen iskeletsel etkinin beklenilenden düşük olduğunu ve tedavinin erken karma dentisyonda daha etkin sonuçlar doğuracağını bildirmişlerdir.

Person ve Thilander (1977), ise 25 yaşına kadar % 5 ihtimalle midpalatal suturun kapanmadan kalabileceğini, bu yaşa kadar HÜÇG işleminin denenebileceğini belirtmişlerdir.

Bu bilgiler dikkate alınarak çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş aralığı 11-16 arasında tutulmuştur. 16 yaşında bir bayan hastamızda apareyde sıyrılma meydana gelmiş, apareyin ağızda kalma süresi uzamıştır. Fakat cerrahi desteğe ihtiyaç duyulmadan maksiller genişletme sağlanmıştır. Cinsiyet farkının ilerleyen yaş ve olgunlaşmayla beraber HÜÇG'ni etkilediği, yüz kemiklerinde direnç meydana getirdiği çalışmalarda bildirilmektedir (Isaacson ve Zimring 1965, Bell 1982). Ayrıca çalışmamızda kullandığımız MN testini etkilemesi bakımından Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların yaş ortalamaları birbirine yakın tutulmuştur. Bu konuda Xu ve ark (1999) yaşla birlikte mikronükleus sayısında artış olabileceğini bildirmişlerdir.

Mikronükleus testleri hücrelerdeki genomik kararsızlığı yansıtabilir (Neri ve ark 2003). Genomik hasar ise genotoksinlere çevresel maruziyet, tıbbi prosedürler (örn; radyasyon ve kimyasallar), mikrobese eksikliği (örn; folikosit), yaşam tarzı (örn: stres), kötü alışkanlıklar (örn; alkol, sigara, uyuşturucu) ve genetik faktörler (örn; kalıtsal DNA metabolizması ve/veya onarım kusurları) sonucu meydana gelebilmektedir (Bukvic ve ark 1998, Pastor ve ark 2001). Araştırmaların sonuçları dikkate alınarak, bu tez çalışmasına sigara ve alkol alışkanlığı bulunmayan, ağız hijyeni iyi olan, herhangi bir oral ya da sistemik hastalığı olmayan ve devamlı kullandığı ilaç bulunmayan bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmamızda maksiller darlığı çözmek için kliniğimizde sıklıkla kullanılan "Modifiye Akrilik Full Bonded HÜÇG apareyi" tercih edilmiştir (Orhan 1999, Başçiftçi 2001, Başçiftçi ve Karaman 2002). Bu aparey Hyrax vidası ile tüm dişlerin okluzal ve servikal 1/3 yüzeylerini ve ilaveten damağı içine alan akrilik kısımlardan oluşan, diş ve doku destekli bir apareydir.

Hızlı üst çene genişletmesi ile üst çene darlığının giderilmesi, anterior ve posterior çapraz kapanışın düzeltilmesi ve borderline vakalarda çapraşıklığın giderilmesi amaçlanır (Liu ve Zou 2015). Sonuç olarak HÜÇG tedavisi ile dentoalveoler yapılara ortodontik diş hareket limitlerini aşan ağır kuvvetler uygulanarak (Timms 1980) ortopedik etki elde edilmeye çalışılır (Bishara ve Staley 1987, Lamparski ve ark 2003).

Üst çene darlığını çözmek için banded ve bonded apareyler kullanılmaktadır. Banded apareyler birinci molar ve premolar dişlere bir band ve lehim vasıtasıyla ve bantlara bağlanmış, damakta yerleşimli bir vidadan oluşmaktadır. Hijyenik olmaları avantaj sağlamakla beraber, molarlarda bukkale devrilme ve bununla birlikte overbite'da azalmaya sebep olmaları dezavantajlarıdır. Bonded apareyler ise diş ve doku desteklidir, bu apareylerle üst çenede meydana gelen genişletmenin daha çok iskeletsel olduğu bildirilmiştir (Asanza ve ark 1997). Ayrıca bonded apareylerde bulunan okluzal ısırma bloğu ile molar dişlerin ve kemik kaidelerinin bukkale devrilmesinin azaltılması ve böylelikle alt çenenin postero-inferior yönde rotasyonunun engellenmesi sebebiyle, vertikal yönde kontrollü bir hareket sağlandığı çalışmalarda bildirilmektedir (Asanza ve ark 1997, Memikoğlu ve İşeri 1997).

Bütün bu bilgiler ışığında çalışmamızda, üst çene darlığına sahip hastaların tedavisi için, bonded apareylerin vertikal planda daha kontrollü olması ve üst çenede daha çok gövdesel hareket sağlaması gibi avantajlarından yararlanılmak istenerek "Modifiye Akrilik Full Bonded HÜÇG apareyi" kullanılmıştır.

Literatürde vida çevirme protokolleri ile ilgili değişik görüşler mevcuttur. Bir çok araştırmacı günde iki kez ¼ tur önermektedirler (Biederman 1973, Lamparski ve ark 2003, İşeri ve Özsoy 2004).

Zimring ve Isaacson (1965), vidanın genç hastalarda midpalatal sutur açılıncaya kadar günde iki kez ¼ tur, sutur açıldıktan sonra günde bir kez ¼ tur çevrilmesi gerektiğini belirtmiştir. Yaşı ilerlemiş hastalarada ise aparey aktivasyonunun ilk iki gün günde iki kez ¼ tur, daha sonra sutur açılıncaya kadar ve sonrasında günde 1 kez ¼ tur şeklinde yapılması gerektiğini bildirmiştir.

Haas (1961), vidayı ilk gün beşer dakika aralıklarla, ilk onbeş dakikada dört kez $\frac{1}{4}$ tur aktive etmiş, sonraki günlerde ise çevirme sayısını günde iki kez $\frac{1}{4}$ tura düşürmüştür.

Biederman (1973), çalışmasında genişletme vidasının ilk gün beş veya on dakika aralıklarla üç kez $\frac{1}{4}$ tur, sonrasında günde iki kez $\frac{1}{4}$ tur çevirmiştir.

Bazı araştırmacılar ise midpalatal sutur açılıncaya kadar günde üç kez $\frac{1}{4}$ tur, takiben de günde iki kez $\frac{1}{4}$ tur olacak şekilde vida çevirme protokolü uygulamışlardır (Ceylan ve ark 1996, Taspınar ve ark 2003).

Çalışmamızda ise vida çevirme protokolü şöyle uygulanmıştır; vida ilk bir hafta günde iki kez $\frac{1}{4}$ tur çevirilmiş, okluzal radyografi ile suturda açılmanın olduğu belirlendikten sonra, çevirme sayısı günde bir kez $\frac{1}{4}$ tura düşürülmüştür (Başçiftçi 2001). Çapraz kapanış düzeltilerek, üst birinci molarların palatinal tüberkül tepesi alt birinci molarlarının bukkal tüberkül tepesine karşılık gelecek şekilde bir over ekspansiyon oluncaya kadar genişletme işlemine devam edilmiştir. Çalışmamızda grupların genişletme süreleri birbirine yakın olup, ortalama $25,97 \pm 8,17$ gündür. Retansiyon için aynı aparey 6 hafta ağızda sabit tutulmuştur. Akrilik apareyin toplam ağızda kalma süresi ortalama $67,52 \pm 8,68$ gündür. Gruplara ait genişletme süreleri ve toplam ağızda kalma sürelerinin karşılaştırılması için yapılan student-t testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Aparey söküldükten sonra hastaların üst I. molar dişlerine band uygulanmış ve Goshgarian tipi transpalatal ark tatbik edilerek 1 ay retansiyona devam edilmiştir.

Retansiyon dönemi hızlı üst çene genişletmesi tedavisi için çokça tartışılan bir konudur. Bu dönemde midpalatal sutur reorganize olur ve kalsifikasyon başlar (Sarver ve Johnston 1989). Retansiyon döneminde kullanılan aparey ve süresi relapsı etkileyen faktörler arasında sayılmaktadır (Bishara ve ark 1994, McNamara 2000, McNamara 2002). Bu dönemde sabit veya hareketli olarak HÜÇG apareyinin kendisi, pasif hawley plağı tarzı bir plak veya transpalatal arklar kullanabileceği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Biederman 1968, Biederman 1973, Hicks 1978, Asanza ve ark 1997). Retansiyon süresi için ise genellikle yazarlar 3-6 aylık bir süreyi

önermişlerdir (Timms 1981, Bishara ve Staley 1987, Asanza ve ark 1997, Bacetti ve ark 2001). Ayrıca Hicks (1978), 8 haftalık sabit retansiyon işleminin relapsı engellemek için yeterli olacağını, genişletme sonrası hemen hareketli retansiyon yapılmasının relaps için daha az etkili olduğunu bildirmiştir.

Tüm bu literatür bilgileri ışığında, çalışmamızda aktif genişletme dönemi bittikten sonra, aynı HÜÇG apareyi 6 hafta süreyle sabit bir şekilde ağızda tutularak retansiyon için bekletilmiştir. Daha sonra aparey ağızdan çıkarılıp, aynı gün hastaların molar dişlerine bant uygulanarak 1 ay süreyle transpalatal ark ile retansiyon işlemine devam edilmiştir. Bu 1 aylık sürenin sonunda son numuneler alınarak, üst dişlerine bonding işlemi yapılmıştır. HÜÇG apareyinin sabit retansiyonunun hastaların ağız hijyenini ve konforunu bozması ve hareketli retansiyon işleminin hasta kooperasyonuna bağımlı olması sebebiyle, 6 haftalık sabit retansiyon işlemi ve sonrasında transpalatal ark ile HÜÇG tedavisinin stabilitesi korunmaya çalışılmıştır. Ayrıca tedavi boyunca transpalatal ark ağızda tutulmuş ve sabit tedavi esnasında geniş arklarla tedaviye devam edilmiştir. Transpalatal arklar kullanılarak retansiyon işleminin yapılabileceği araştırmacılar tarafından bildirildiği için (Biederman 1968, Biederman 1973, Hicks 1978, Asanza ve ark 1997), bu protokolün stabilite açısından yeterli olacağı düşünülmüştür.

Günümüzde PMMA'lar diş hekimliğinde ortodontik ve protetik tedavilerde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca sadece diş hekimliği alanı değil, günlük yaşamda akrilik camlarda ve kemik çimentosu gibi medikal malzemelerde, çeşitli boyalara baz olarak, yapay tırnak ve tırnak cilası gibi birçok malzemenin yapımında kullanılmaktadır (Koran 2002). Diş hekimliğinde PMMA; uygulama ve tamir kolaylığı, düşük maliyeti, hastaların çoğunluğu tarafından kabul görmesi, oral kavitedeki stabilitesi ve estetik özellikleri gibi birçok avantaja sahiptir (Jagger ve Harrison 1999). Fakat bu materyallerin polimerizasyonları esnasında tüm monomerlerin polimere dönüşümü meydana gelmez ve çeşitli miktarlarda serbest ve reaksiyona girmemiş monomer kalır (Urban ve ark 2006). Akrilik rezinlerin artık monomerlerinden biri olan MMA, bu materyallerin sitotoksik etkisinden ve biyouyumsuzluğundan sorumlu tutulmakta ve hipersensitif kişilerde alerjik

reaksiyonlara sebep olmaktadır (Tunçdemir ve ark 2012). Ayrıca çalışmalarda bu materyallerin dokular için potansiyel olarak toksik, karsinojenik, mutajenik ve östrojenik olduğu bildirilmektedir (Graber ve ark 2005).

Akrilik rezinlerden salınan artık monomer miktarlarının tespiti için gaz kromatografi, HPLC, ultraviyole spektroskopi gibi birçok analitik teknik mevcuttur (Singh ve ark 2013). Literatürde HPLC kullanılarak akrilik rezinlerdeki artık monomer miktarı içeriğinin incelendiği birçok çalışmaya rastlanmıştır (Vallittu ve ark 1995, Keskin ve Karaağaçlıoğlu 1996, Shim ve Watts 1999, Urban ve ark 2006, Urban ve ark 2007).

HPLC yöntemi diğer yöntemler arasında; hassas olması, sıcaklığa hassas olan maddelere bile uygulanabilmesi, doğruluk derecesi ve keskin sonuçlar verebilmesi sebebiyle en çok kullanılan yöntemdir (Gündüz 2002). Aynı zamanda HPLC yöntemi basittir, yüksek çözünürlüklü ve hızlı sonuçlar vermektedir (Urban ve ark 2006). Bütün bu bilgilere dayanarak bu tez çalışmasında, tükürükte MMA monomeri tayini HPLC yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

HPLC analizinde kolon apolar, hareketli faz polardır. C₁₈, C₈, C₄ gibi kolonlar kullanılmaktadır. Yaygın olarak C₄ ve C₁₈ kolonları kullanılmaktadır. C₄ kolonu genellikle proteinler için kullanılmakta, C₁₈ kolonu dental monomerler gibi küçük moleküller için tercih edilmektedirler (Yıldız ve Genç 1993, Hamid ve Hume 1997, Guzzetta 2001). Bu tez çalışmasında MMA miktarının tespiti için C₁₈ kolonu kullanılmıştır.

Akrilik materyallerden salınan MMA monomer miktarını HPLC analizini kullanarak değerlendiren çalışmalarda, ekstraksiyon işlemi için distile su, tükürük, etilalkol, metanol gibi çözücüler kullanılabilir (Spahl ve ark 1998). Singh ve ark (2013), MMA salınımını in vivo inceledikleri çalışmalarında aldıkları tükürük örneklerini hiçbir ekstraksiyon işlemi uygulamadan HPLC cihazı ile incelemişlerdir. Bu çalışma referans alınarak yapılan bu tez çalışmasında, hastalardan 5 farklı zamanda alınan tükürük örneklerine hiçbir işlem uygulanmadan ve hiçbir çözücü kullanmadan HPLC analizi uygulanmıştır.

Rose ve ark (2000), 2 adet otopolimerizan ortodontik akrilik (Orthocryl (Dentaurum), Forestacryl (Forestadent)), 4 adet ortodontik fotokür akrilik ve 2 adet protetik otopolimerizan akrilik kullanarak, in vitro ortamda akriliklerden salınan MMA miktarlarını HPLC cihazı ile analiz etmiş, sonuçları değerlendirdiğinde en fazla MMA salınımı yapan akriliğin Forestacryl olduğunu tespit etmişlerdir.

İça ve ark (2014), çalışmalarında ortodontik apareylerin yapımında kullanılan 4 farklı akrilik materyalini (Orthoplast, (Vertex), Orthocryl Neon Blue (Dentaurum), Orthocryl EQ (Dentaurum), 0-80 (Imicryl)) incelemişlerdir. İn vitro ortamda, hamurlaştırma ve püskürtme tekniklerinin akriliklerden salınan MMA miktarına etkisini, HPLC cihazı ile değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, Orthoplast markalı akrilikten salınan MMA miktarını diğer akriliklere göre hem hamurlaştırma hem püskürtme tekniğinde daha fazla bulmuşlardır.

Bu araştırmaları referans alarak biz de çalışmamızda Forestacryl ve Orthoplast markalı akrilikleri kullandık. Orthoplast markalı ortodontik akrilik, aynı zamanda kliniğimizde ortodontik aparey yapımında rutin olarak kullanılan akriliktir.

Literatür incelendiğinde birçok araştırmacı, akrilik apareylerden salınan artık monomer miktarını düşürmek için, apareylerin polimerizasyonlarından sonra, en az 24 saat suda bekletilmelerini ve daha sonra hastalara uygulanmalarını önermişlerdir (Vallittu ve ark 1995, Baker ve ark 1988, Urban ve ark 2007). Çalışmamızda gruplar bu bilgi dikkate alınarak belirlenmiştir. Araştırmamıza katılan Grup 1 ve Grup 2'deki bireylere iki farklı akrilik kullanılarak HÜÇG apareyi hazırlanmış, bu iki gruptaki hastalar da iki alt gruba ayrılmıştır (Grup 1a, 1b; Grup 2a, 2b). Aparey a gruplarındaki bireylere polimerizasyon sonrası 30 dk kuru tezgah üzerinde fazla MMA salınımı için bekletildikten sonra hemen uygulanmıştır. B gruplarındaki bireylere ise 24 saat suda bekletildikten sonra tatbik edilmiştir.

Polimer/monomer oranı akrilik rezinlerden salınan artık monomer miktarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Akrilik rezinlerin polimerizasyonu için, ne kadar fazla monomer kullanılırsa o kadar çok artık monomer açığa çıktığı Kedjarune ve ark (1999) tarafından bildirilmiştir. Lamb ve arkadaşlarına göre (1983) ise

otopolimerize rezinlerde artık monomer miktarını düşürmek için polimer/monomer oranının artırılması gerekmektedir. Bu tez çalışmasında HÜÇG apareylerinin yapımında üretici talimatlarına uygun polimer/monomer oranı kullanılmıştır. (Orthoplast, Vertex karıştırma oranı Toz: 2,14 g, 3 ml / Likit: 0,95 g, 1 ml; Forestacryl, Forastadent Toz/Likit 2:1)

Polimerizasyon metodu, zamanı ve sıcaklığı artık monomer miktarı üzerinde etkilidir. Polimerizasyonlarına göre akrilik rezinler; ısı ile, ışınla, mikrodalga enerjisi ile ve kendi kendine (otopolimerize) polimerize olan akrilik rezinler olarak sınıflandırılabilirler. Diş hekimliğinde otopolimerize akrilik rezinler ortodontik aparat yapımında ve protez tamirinde kullanılmaktadır. Böyle polimerize olan akrilik rezinler, yapılarındaki kimyasal aktivatör sayesinde, benzoil peroksit aktivasyonu için ısı veya mikrodalga gibi başka herhangi bir başlatıcıya ihtiyaç duymadan, oda sıcaklığında polimerize olmaktadır. Otopolimerize akrilik rezinler hızlı polimerize olurlar ve polimerizasyonları sonrası %5 artık monomer salınımı gerçekleşmektedir (Tsuchiya ve ark 1993, Vallittu 1996). Stafford ve Brooks (1985) çalışmalarında otopolimerize akrilik rezinlerin artık monomer içeriğini %1,5-4,5, ısı ile polimerize olan akrilik rezinlerin ise %0,3 bulmuşlardır. Isı ve ışınla polimerize olan akrilik rezinlerle karşılaştırıldığında, polimerizasyon sonrası salınan artık monomer miktarının otopolimerize akrilik rezinlerde en yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmiştir (Vallittu ve ark 1995, Kedjarune ve ark 1999, Lee ve ark 2002). Otopolimerize akrilik rezinler ortodontide yaygın olarak kullanıldığı için (Stafford ve Brooks 1985) bu çalışmada 2 farklı otopolimerize ortodontik akrilik materyal kullanılmıştır.

Singh ve ark (2013), 30 birey üzerinde ısı ile polimerize olan akrilik rezin (Trevalon, Dentsply) kullanarak in vivo yaptıkları çalışmalarında, tükürük örneklerini -20°C'de analiz yapana dek saklamışlardır. Bu çalışma metodu referans alınarak bu tez çalışmasında tükürük örnekleri HPLC analizi yapılına dek -20 °C'de saklanmıştır.

Aynı araştırmacılar, MMA salınımını HPLC cihazı ile in vivo değerlendirdikleri çalışmalarında 1. saat, 1. ve 3. gün tükürük örneklerini almış ve incelemişlerdir. Gonçalves ve ark (2008), farklı manipülasyon tekniklerini ve polisaj tekniklerini in

vivo değerlendirdikleri araştırmalarında, otopolimerize ortodontik bir akrilikten (Jet, Clasico) salınan MMA miktarını gas kromatografi cihazı ile belirlemek için numuneleri başlangıçta ve 24 saat sonra almıştır. Rose ve ark (2000), akrilik materyallerden salınan MMA miktarlarını 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64. günlerde incelemişlerdir. Ia ve ark (2014), MMA salınımlarını 2. saat, 6. saat, 24. saat, 1 hafta ve 3 ay sonra HPLC cihazı ile in vitro değerlendirmişlerdir.

Bu çalışmada tükürük ve smear örneklere 5 farklı zamanda alınmıştır. T0: HG apareyi uygulanmadan önce, T1: aparey uygulandıktan 24 saat sonra, T2: aparey uygulandıktan 1 hafta sonra, T3: genişletme işlemi tamamlanıp, 6 hafta sabit retansiyondan sonra aparey söküldüğünde (aparey tatbik edildikten ortalama 67,52±8,68 gün sora), T4: aparey skldğten 1 ay sonra.

Literatür incelendiğinde akrilik rezinlerin artık monomerlerinin en fazla ilk 24 saatte salındığı ve en fazla seyrelmenin de ilk 24 saatte olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (Lamb ve ark 1982, Baker ve ark 1988, Braun ve ark 2003, Nunes de Mello ve ark 2003). Bunu göz önünde bulundurarak, bu tez çalışmasında T1 lm zamanı aparey hasta ağzına uygulandıktan 24 saat sonra alınmıştır. Bu lm zamanları seçilirken aynı zamanda mikronükleus testi de dikkate alınmıştır.

Natarajan ve ark, 2011 yılında sabit ortodontik apareylerin oral mukoza hücrelerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmalarında, epitel hücrelerinin yenilenme hızının 7-21 gün olduğunu bildirmiş, buna göre smear örneklere debonding aşamasında ve 1 ay sonra almışlardır. Tunçdemir ve ark (2012) protetik hastalarda akrilik rezinlerin sitotoksisitelerini belirlemek için, bukkal mukozalarından smear örneklere tedavi öncesi, tedaviden 1 hafta ve 1 ay sonra almışlardır. Bu çalışmada da epitel hücrelerinin yenilenme hızı dikkate alınarak bu çalışmalara benzer ölçüm zamanları kullanılmıştır.

Mikronükleus testi; göreceli olarak kolay skorlama, sınırlı maliyeti, klinisyen için az zaman alıcı olması ve büyük sayılardaki hücreleri hassas skorlaması gibi avantajlara sahiptir. Bu test mutajenik ajanların hücrelerdeki sitogenetik hasarlarını

tespit etmek için kullanılmaktadır (Belien ve ark 1995). Mikronükleus testi insanlarda exfoliye oral mukoza hücrelerinde uygulanabilir (Stich ve Rosin 1984).

Tunçdemir ve ark (2012), akrilik protezlerin enjeksiyonla kalıplama ve konvansiyonel basınçla kalıplama tekniklerinin sitotoksitelerini karşılaştırdıkları in vivo çalışmalarında mikronükleus testinden yararlanmışlardır. Bu araştırmanın metodu referans alınarak, bu tez çalışmasında akrilik ortodontik apareylerin oral mukoza hücrelerine olan sitotoksik etkilerini incelemek için mikronükleus testi kullanılmıştır. Hastaların bukkal mukozalarından alınan smear örneklerinin incelenmesi ve MN sayılarının tespit edilmesi için PAP boyası kullanılmıştır. PAP içeriğinde bulunan fiksatif sayesinde bakterileri elimine etmektedir ve bu boyama yöntemi ile hücre sınırları belirgin görülmekte ve şeffaf sitoplazma içeriğindeki mikronükleuslar kolaylıkla tespit edilmektedir. PAP boyası kullanılarak mikronükleus tespit edilmesinin hızlı, uygulanması ve taşınmasının kolay olduğu, bu yüzden oral epitel hücrelerinde mikronükleusların belirlenmesi için kullanıldığı bildirilmiştir (Ayyad ve ark 2006).

Natarajan ve ark (2011), bukkal mukoza hücrelerini inceledikleri çalışmalarında mikronükleus tespiti için PAP boyasını kullanmış ve en az 1000 hücre incelemişlerdir, bu tez çalışmasında da aynı protokol uygulanmıştır.

4.2. HPLC Analizine Ait Bulguların Tartışılması

Literatür incelendiğinde protetik akriliklerle yapılan artık monomer çalışmalarına nazaran ortodontik akriliklerle yapılan çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmektedir (Iça ve ark 2014). Ayrıca başta MMA olmak üzere, artık monomer salınımına ilişkin in vitro çalışmaları içeren geniş bir literatür mevcutken, bu konuda bir kaç in vivo çalışma bildirilmiştir (Gautam ve ark 2012). Buna dayanarak bu tez çalışmasında kliniğimizde sıklıkla kullanılan modifiye full bonded akrilik HÜÇG apareyinden salınan artık monomer miktarı HPLC cihazı kullanılarak in vivo incelenmiştir.

Ortodonti pratiğinde kolay uygulanabilir olmaları ve ucuz olmaları nedeniyle tercih edilen otopolimerizan akrilikler, metil metakrilat ve metil asid monomerinin akril içerisindeki kimyasal kompozisyonu nedeniyle ağız içinde enflamasyon, irritasyon ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca akrilik rezinlerin potansiyel olarak toksik, mutajenik, karsinojenik ve östrojenik olabileceği Öztürk ve ark tarafından (2011) bildirilmiştir. Stafford ve Brooks (1985), otopolimerize akrilik rezinlerin artık monomer içeriğini %1,5-4,5, ısı ile polimerize olan akrilik rezinlerinkini ise %0,3 olarak bildirmiştir. Vallittu (1996) artık monomer miktarını %4,8-6,9 oranında olduğunu bildirmiş, Kadjarune ve ark (1999) (%1,88-4,32), Davy ve Braden (1991) (%0,04-0,28) daha düşük oranlarda MMA salınımı oranlarını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark (2003), çalışmalarında ISO 1597 uluslararası paternlerini referans alarak artık monomer salınımını incelemişlerdir. Bu referans, ısı ile polimerize olan akrilik rezinlerde artık monomer miktarını %2,2, otopolimerize akrilik rezinlerde ise %4,5 olarak sınırlamıştır.

İça ve ark (2014), 4 farklı ortodontik akriliği kullanarak hamurlaştırma metodu ve püskürtme metodunun artık monomer miktarına etkilerini in vitro karşılaştırdıkları çalışmalarında, hamurlaştırma tekniği kullanılarak yapılan apareylerden salınan MMA miktarını püskürtme tekniğine göre daha fazla bulmuşlardır. Orthoplast (Vertex) markalı ortodontik akrilikten salınan MMA miktarı hamurlaştırma ve püskürtme metotlarının ikisi için de en yüksek değerde bulunmuştur. 24. saatte yapılan ölçümlerde tespit edilen MMA miktarını 1. hafta ve 3. aydan daha yüksek bulmuşlardır.

Rose ve ark 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 2 adet otopolimerizan ortodontik akrilik (Orthocryl (Dentaurum,)), Forestacryl (Forestadent)), 4 adet ortodontik foto-cure ortodontik akrilik ve 2 adet protetik cold-cure akrilik kullanmışlardır. Bu 8 farklı akrilik materyal üzerinde hücre kültür testleri uygulanmış ve akriliklerden salınan MMA miktarlarını HPLC yöntemi ile in vitro değerlendirmişlerdir. Artık monomer ölçümlerini 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64. günlerde yapmışlardır. Çalışmalarının sonucu olarak, 1. günden 64. güne kadar artık monomer

salınımının devam ettiği, 64. günün sonunda da en fazla MMA salınımının Forestacryl'de ($1034,9 \pm 72,4 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) olduğu bulunmuştur.

Klinik olarak akrilik rezinlerden monomer salınımını değerlendiren çok az çalışma vardır (Bettencourt ve ark 2010). MMA salınımı ile ilgili yapılan ilk in vivo çalışma Baker ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, otopolimerize ortodontik akrilik aparey kullanarak kan, tükürük ve ürine geçen artık monomer miktarını gaz likit kromatografi ile in vivo tespit etmişlerdir. Tükürük içerisine salınan MMA miktarının tüm tükürük içinde en fazla $45 \mu\text{g}/\text{ml}$ veya akrilikle bağlantılı tükürük film tabakasında $180 \mu\text{g}/\text{ml}$ olduğunu bildirmişler ve kan ve ürün üzerinde yaptıkları incelemede artık monomer bulamamışlardır.

Gonçavales ve ark (2008), farklı manipülasyon ve polisaj tekniklerinin artık monomer üzerine etkilerini araştırdıkları in vivo çalışmalarını gaz kromatografi yöntemini kullanarak yapmışlardır. Artık monomer ölçümleri başlangıçta ve 24 saat sonra şeklindedir. Bütün metotlarda yüksek miktarda artık monomer salınımı tespit edilmiş ve 24 saat sonra artık monomer yüzdesinin azaldığı bildirilmiştir.

Singh ve ark (2013), Hindistan'da 30 birey üzerinde ısı ile polimerize olan akrilik rezin (Trevalon, Dentsply) kullanarak yaptıkları çalışmalarında, tükürük örnekleri protezler hastalara uygulandıktan 1 saat, 1 gün ve 3 gün sonra alınmıştır. Tükürük örnekleri 230 nm dalga boyuna sahip UV dedektörü ve Nucleosil C₁₈ kolonu kullanarak HPLC cihazı ile analiz edilmiştir. En fazla MMA salınımının 24 saat sonra olduğunu (ort. $0,31 \mu\text{g}/\text{ml}$ max. $0,40 \mu\text{g}/\text{ml}$), 1. saat ($0,04 \mu\text{g}/\text{ml}$) ve 3. günde ($0,05 \mu\text{g}/\text{ml}$) bu miktarın düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile benzer şekilde bu tez çalışmasında da 230 nm dalga boyu olan UV dedektör ve Ace C₁₈ kolonu kullanılarak HPLC analizi yöntemi geliştirilmiştir. Yapılan geri alım testlerinde tükürükte MMA'nın $0,060 \text{ ppm}$ 'e ($0,06 \mu\text{g}/\text{ml}$) kadar geri alımı olduğu tespit edilmiştir, fakat hastaların tükürük numunelerinde MMA bulunamamıştır. Buna sebep olarak da örneklerin alındığı zamanlarda apareylerden ağız ortamına salınan MMA miktarının $0,060 \text{ ppm}$ 'den düşük olabileceği veya tükürükte bulunan herhangi bir enzimin ağız ortamına salınan MMA miktarını ölçülebilen miktarın altına düşürmüş olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda Baker ve ark (1988), ağız içinde kalmış olan akrilik

protezlerin sürekli değişen bir tükürük akımına maruz kaldıklarını, edinilen tükürük pelikülünün difüzyon için bir engel oluşturabildiğini bildirmektedirler. Tükürükte bulunan miyeloperoksidaz gibi oksidatif enzimlerin tükürük içinde PMMA'ın suda olduğundan daha hızlı parçalanmasına sebep olabileceğini, yahut serbest monomerin tükürükte hidrolize olabileceğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda Bettencourt ve ark (2010) akrilik rezinlerin bozunmasını değerlendirdikleri derleme çalışmalarında, dental materyallerin polimerik yapılarının sulu çözeltilerde (tükürük gibi) bozulmasının hidroliz ve enzim gibi iki mekanizma ile olabileceğini bildirmektedirler. Bu çalışmada tükürükteki enzimlerin yan zincirleri etkileyerek polimer miktarını düşürebileceği veya polimer zincir özelliklerini bozarak yan ürünler üretilmesini sağlayabileceği, tükürük içerisinde metakrilatların esterleşmesini teşvik edebilen esterazların mevcut olduğu bildirilmektedir. Bahsedilen araştırmalarda bildirilen veriler, bu tez çalışması sonucunda tükürükte MMA miktarının tespit edilememesinin, tükürük içerisinde gerçekleşen metabolik olaylar neticesinde olabileceği hipotezini desteklemektedir. Aynı zamanda ortodonti pratiğinde HÜÇG amacıyla bonded apareylerin yapımında kullanılan akrilik rezinler literatürdeki çalışmalardan farklı olarak hasta ağızına cam iyonomer siman (CİS) ile yapıştırılmaktadır. CİS içerisindeki bileşenler de MMA ile reaksiyona giriyor olabilir. Bu konuda yapılacak ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yine Kedjarune ve ark (1999), ısı ile polimerize olan akrilik rezinler ve otopolimerize rezinleri farklı toz/likit oranları ile polimerize etmişlerdir. Daha sonra gaz kromatografi cihazı kullanarak hem in vitro tükürük içerisinde hem de metiletilketon ile ekstraksiyon yaparak artık monomer miktarlarını değerlendirmişlerdir. Artık monomer analizleri sonucunda yüksek miktarda MMA salınımı tespit ettikleri akrilik rezinlerin tükürüğe salınımlarının her zaman yüksek oranda olmayacağını bildirmişlerdir. Bu araştırma sonuçları da tükürükte MMA salınımını engelleyen bazı reaksiyonların olabileceği düşüncemizi destekler niteliktedir. Ayrıca akrilik rezinler ağız içinde çiğneme, tükürük akışına maruz kalma, diyetin kimyasal özellikleri gibi birçok durumla karşı karşıya kalmaktadır (Bettencourt 2010). Tüm bu faktörler akrilik rezinlerden MMA salınımını etkilemektedir.

Bu tez çalışmasının bir parçası olarak Orthoplast ve Forestacryl materyallerini in vitro olarak da değerlendirilmiştir. Bunun için hastalarda kullanılan miktarlarda akrilikten, aynı toz/likit oranında iki apareyi yapılmış ve 50 ml distile su içerisinde 48 saat bekletilmiştir. Altı saat arayla 2 ml su örnekleri alınıp HPLC analizi incelenmiştir. HPLC analizi sonuçlarında, alınan örneklerde 24. saate kadar MMA tespit edilmemiş, maksimum MMA ölçümleri de Orthoplast' da 42. saat, Forestacryl' de 30. saatte bulunmuştur (Şekil 3.2. ve Şekil 3.4). Yani akrilik apareylerden su içerisine MMA salınımı olmuş, fakat tükürük örneklerinde MMA'ya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu boyutu da tükürük içerisindeki enzim veya herhangi bir bileşenin MMA miktarını ölçülemeyen sınırlara indirdiği görüşümüzü desteklemektedir. Literatürde tükürükteki enzimler, mün ve bakterilerin akrilik rezinlerde meydana gelen biyolojik bozulmalara etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışma sonuçlarına dayanarak bu tez çalışmasının, tükürük içerisindeki bileşenlerin veya enzimlerin MMA'la olan etkileşimini değerlendiren ileriki çalışmalara ışık tutacağı söylenebilir.

Aynı zamanda HÜÇG apareyi yapımında kullanılan Orthoplast ve Forestacryl markalı akriliklerin in vitro ortamda suya MMA salım miktarları değerlendirildiğinde, Orthoplast markalı akriliğin maksimum MMA salınımı 42. saatte 22,98 ppm, Forestacryl markalı akriliğin ise 30. saatte 21,35 ppm bulunmuştur. İki akrilik karşılaştırıldığında maksimum MMA salınımı Orthoplast'da daha fazla miktarda ölçülmüştür. Bu tez çalışmasının sınırları dahilinde, sonuçlar göz önünde bulundurularak ortodontik tedavilerde sıklıkla kullanılan akrilik rezinlerin polimerizasyon sonrası 24 satten daha fazla suda bekletildikten sonra bireylere tatbik edilmesinin, daha güvenli tedaviler sağlamak açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

Literatürde HPLC kullanılarak akrilik rezinlerdeki artık monomer miktarı içeriğinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur (Vallittu ve ark 1995, Keskin ve Karağaçoğlu 1996, Shim ve Watts 1999, Urban ve ark 2006, Urban ve ark 2007). Fakat hastalardan alınan tükürük örneklerinin HPLC ile analiz edildiği çok az in vivo çalışma vardır. Bu tez çalışmasında kullanılan HPLC yöntemi doğru ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Bu çalışmada HPLC analiziyle tükürükte ölçümlenen en düşük değer

0,060 ppm'dir. Materyallerin artık monomer miktarlarının daha düşük konsantrasyonlarda incelenebilmesi için LC-MS, LC-MS/MS gibi yöntemlerle yapılacak incelemelerin araştırmamız bütçesinin çok üstünde maliyetlerinin olması ve literatürde yaygın olarak HPLC cihazı ile artık monomer ölçümlerinin yapılmasından dolayı bu tez çalışmasında HPLC cihazı kullanılmıştır. Bu doğrultuda çalışmamız geliştirilerek, akrilik rezinlerden ağız ortamına salınan MMA monomeri için HPLC cihazından daha duyarlı cihazlar kullanılarak yeni çalışmalar yapılabilir.

4.3. MN Testine Ait Bulguların Tartışılması

Oral mukozaya salınan artık monomer tükürükle kontamine olduğu zaman sadece lokal etki göstermez, aynı zamanda sistemik reaksiyonlara da sebep olur (Lunder ve Rogl-Butina 2000). MMA'ın akut oral medyan letal dozu ratlarda ağırlıkça 8,4 g/kg veya 9 g/kg olarak bildirilmiştir. Hastalar ancak oral mukozaya artık monomer salınmasıyla MMA' a maruz kalırken, dental personel ve laboratuvar teknisyenleri MMA buharına da maruz kalmaktadır. Almanyada kapalı ortam havasında MMA için izin verilen maksimum konsantrasyon değerleri 50 ppm veya 210 mg/m³'tür. Gautam ve ark (2012), diş hekimliği pratiğinde MMA buharına maruz kalmanın bireylerde vertigoya neden olabileceğini ve PMMA içeriklerini solumanın gözlerde, deride ve solunum sisteminde ciddi etkiler oluşturabileceğini bildirmektedir. Akrilik rezinlerin artık monomerlerinden biri olan MMA, bu materyallerin sitotoksik etkisinden ve biyoyumsuzluğundan sorumlu tutulmakta ve hipersensitif kişilerde alerjik reaksiyonlara sebep olmaktadır (Tunçdemir ve ark 2012).

Literatürde otopomerize akrilik rezinlerin biyoyumluluğunu inceleyen ve bu materyalin sitotoksik olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (Tsuchiya ve ark 1994, Kedjarune ve ark 1999, Rose ve ark 2000, Huang ve ark 2001, Lai ve ark 2004).

Huang ve ark (2001), akrilik rezinlerin sitotoksitelerini insan oral fibroblastları ve epitelyal hücreleri üzerinde inceledikleri kültür çalışmalarında, otopolimerize akrilik rezinlerin iki tip hücrede de yüksek sitotoksitesi olduğunu bildirmişlerdir. Lai ve ark (2004), otopolimerize akrilik rezinlerin likitlerinden salınan serbest monomer miktarlarını HPLC cihazı ile değerlendirmişlerdir. Aynı zamanda bu

materyallerin gingival fibroblastlar ve periodontal hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerini hücre kültür çalışmalarıyla değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, serbest monomer içeriklerinden bağımsız bir şekilde, bütün test materyallerinin ve içerdikleri majör monomerlerin hücreler üzerinde kesin olarak sitotoksik etkileri olduğu sonucuna varmışlardır.

Hensten-Pettersen ve Wictorin (1981), otopolimerize ve ışıkla polimerize olan iki adet ortodontik akriliğin, fibroblastlar ve keratinositler üzerindeki toksik etkilerini hücre kültüründe değerlendirmiş ve otopolimerize akrilik rezinlerin sitotoksik etkilerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Sheridan ve ark (1997), ısı ile, kendi kendine ve mikrodalga ile polimerize olan akrilik rezinlerin sitotoksik etkilerini gingival fibroblastlar üzerinde in vitro ortamda karşılaştırdıkları çalışmalarında, diğer rezinlere oranla otopolimerize akrilik rezinlerin sitotoksik etkilerinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Ishikawa ve ark (2006) MMA'nın glutatyon gibi antioksidan enzimler üzerindeki etkilerini fare fibroblastları üzerinde gen ekspresyon analizleri ile değerlendirmişlerdir. MMA'nın L929 hücrelerinde hücre büyümesini durduğunu ve detoksifikasyondan sorumlu genleri indüklediğini, özellikle detoksifikasyondan sorumlu glutatyon S-transferaz, alfa 1 genlerini yükselttiğini bulmuşlardır.

Kedjarune ve ark (1999), artık monomer salınımını değerlendirdikleri çalışmalarında ilaveten insan gingival dokularından alınan fibroblastlar üzerinde in vitro hücre kültür testleri de yapmışlardır ve sonuç olarak incelenen bazı akrilik rezinlerin bazı MMA konsantrasyonlarının insan oral fibroblastları üzerinde sitotoksik etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Rose ve ark (2000), bizim de çalışmamızda kullandığımız Forestacryl'e ilaveten Orthocryl markalı otopolimerize ortodontik akrilik, 4 farklı foto-cure ortodontik akrilik ve 2 farklı protetik akriliği hücre kültür testleri kullanarak karşılaştırdıkları çalışmalarında; ortodontik akrilikleri "biraz sitotoksik", protetik akrilikleri "non sitotoksik" olarak bulmuşlardır. Forestacryl markalı akriliği 3 gün suda

beklettikten sonra sitotoksik etkisinin azaldığını ve takip eden incelemelerde hücrelerde daha fazla büyüme inhibisyonunun görülmediğini bildirmişlerdir.

Tüm bu çalışmalarda akrilik rezinlerin sitotoksitesinin incelenmesi hücre kültür testleri kullanılarak in vitro yapılmıştır. Literatür incelendiğinde ortodontik akrilik rezinlerin oral mukoza hücrelerine sitotoksik etkilerini in vivo MN testi ile inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Son on yılda birçok yazar, MN testini çeşitli klinik koşullarda materyallerin biyouyumluluğunu noninvaziv incelemek için kullanmışlardır. Örneğin; oksidatif stressin tespiti (Borthakur ve ark 2008), kanser ile MN insidansının korelasyonu (Iarmarcovai ve ark 2008) ve Alzheimer hastalığının incelenmesi (Thomas ve ark 2007) gibi birçok araştırmada MN testi kullanılmıştır. Ayrıca sigara (Pursiainen 2004), alkol (Reis ve ark 2006), pesidit (Bortoli ve ark 2009) ve formaldehit (Speit ve Schmid 2006) gibi genetik etkili ajanların toksisitesinin değerlendirilmesinde yine bu test kullanılmıştır.

Ayrıca Thomas ve ark (1985) MN testine benzer şekilde hayvan deneyleri yapmışlardır. Hamster yanaklarına ısı ile polimerize olan akrilik rezinden bir disk sabitlemiş ve yanak dokularını hemotoksilen eozin ile boyayıp mikroskopta incelemişlerdir. Sonuç olarak bu dokularda enflamatuvar bulgulara rastlamışlar ve bunu akriliklerden salınan artık monomerlere bağlamışlardır.

Tunçdemir ve ark 2012 yılında yayınladıkları araştırmalarında, 45-60 yaş aralığında 20 bireye, konvansiyonel kalıplama yöntemi ve enjeksiyonla kalıplama yöntemi ile ısı ile polimerize olan akrilik rezinden yapılan protezler uygulamışlardır. Bireylerin bukkal mukozalarından; protezler bireylere uygulanmadan önce, uygulandıktan 1 hafta ve 1 ay sonra smear almışlar ve mikronükleus insidansını belirlemişlerdir. 1 hafta sonra alınan örneklerde mikronükleus sayısı her iki yöntemde de fazla bulunmuş, 1 ay sonra bu miktarlar azalmakla birlikte yine de tedavi öncesinden yüksek bulunmuştur. Fakat tüm bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar bu değişmeyi yeni kullanılmaya başlanılan bir protezin

dokulara iritasyona sebep olabileceğinden dolayı dokuların MMA monomerine daha duyarlı hale gelmiş olabileceğine bağlamışlardır.

Bu tez çalışmasının bulguları şöyledir: Orthoplast markalı akrilik kullanılan her iki alt grupta, aparey aynı gün veya 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığında (Grup 1a, Grup 1b) mikronükleus sayılarının zamana bağlı değişimleri anlamlı bulunmamıştır. Alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, apareylerin aynı gün ve 24 saat suda bekletilmesi sonucu tüm ölçüm zamanlarında MN sayıları açısından bir farklılık tespit edilmemiştir. Buna göre Orthoplast markalı ortodontik akriliğin polimerizasyon sonrası aynı gün tatbik edilmesi veya 24 saat suda bekletilmesinin ardından uygulanmasının sitotoksosite açısından farkı yoktur. Orthoplast markalı akriliğin kullanıldığı bireylerin tüm ölçüm zamanlarındaki MN sayıları aparey uygulanmadan önce (T0) ölçülen MN sayısı ile karşılaştırıldığında sonuçlar arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadığından, bu akriliğin bukkal mukoza hücreleri için sitotoksik olmadığı söylenebilir.

Forestacryl markalı akrilik kullanılan grupta ise apareyin aynı gün uygulandığı grupta (Grup 2a), HÜÇG apareyi ağızdan çıkarıldığında alınan örneklerdeki mikronükleus sayısı (T3, aparey ağıza tatbik edildikten ort. $67,52 \pm 8,68$ gün sonra), aparey uygulanmadan önce (T0) ve uygulandıktan 1 gün sonra (T1) alınan örnekler göre anlamlı bir artış göstermiştir. Aynı şekilde apareyin 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığı grupta (Grup 2b) da, aparey uygulandıktan 1 hafta sonra alınan örneklerdeki mikronükleus sayısı (T2) aparey uygulanmadan önce (T0) ve uygulandıktan 1 gün sonra (T1) alınan örnekler göre anlamlı bir şekilde artmıştır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, her iki alt grupta da başlangıca göre MN sayılarında anlamlı bir değişme olduğu görülmektedir. Buna göre Forestacryl markalı akriliğin oral mukoza hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olduğu söylenebilir. Aparey 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığında, aynı gün tatbik edilmesine göre mikronükleus sayısındaki artış daha geç görülmüştür (Grup 1a için 1 hafta sonra, Grup 2b için ort. $67,52 \pm 8,68$ gün sonra). Buna sebep olarak da apareyin sitotoksik etkilerinin suda bekletildiğinde daha geç ortaya çıkabileceği düşünülebilir.

Forestacryl için, HÜÇG apareyinin aynı gün (Grup 2a) ve 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığı (Grup 2b) grupların karşılaştırılmasında, MN sayısının 1 hafta sonraki ölçümlerde Grup 2a'ya göre anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiştir. İki grubun başlangıç MN sayıları (T0) arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Angelieri ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları araştırmalarında kromozomal anomalilerin sıklığının virüsler, bağışıklık sistemindeki değişiklikler, DNA onarım sistemindeki değişiklikler gibi bireysel farklılıklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu tez çalışmasında Grupların T0'daki MN sayıları dikkate alınarak, bu durumun bireysel faktörler sebebiyle gerçekleşmiş olabileceği düşünülebilir. Aynı zamanda Rose ve ark (2000), Foresacryl apareyinin sitotoksik etkilerinin 3 gün suda bekletildikten sonra azaldığını ifade etmektedirler. Bu tez çalışmasının bulgularına göre apareyleri 1 gün suda bekletmek sitotoksik etkilerini azaltmak için yeterli olmayabilir. Bu konuda yapılacak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gruplar arası değerlendirme sonuçlarına göre; iki farklı akrilik grubundaki apareyler polimerizasyon sonrası aynı gün uygulandıklarında (Grup1a, 2a), grupların başlangıç MN ölçümleri benzer olmasına rağmen apareyler söküldüğünde (T3) ve sonraki 1. ayda (T4) alınan smear örneklerindeki MN sayısı Forestacryl'in kullanıldığı grupta Orthoplast kullanılan gruba göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. İki akrilik 24 saat suda bekletildikten sonra bireylere uygulandığında ise tüm ölçüm zamanlarında iki grubun ortalama MN sayıları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Buna göre; apareyler polimerizasyon sonrası aynı gün uygulandığında Forestacryl'in Orthoplast'a göre daha sitotoksik olduğu düşünülmektedir. Fakat, apareyler suda bekletildiğinde sitotoksiteleri açısından iki grup arasında bir fark yoktur. Buna göre akrilik apareylerin suda bekletilmelerinin sitotoksitelerini azaltabileceği düşünülebilir.

MN oluşumuna yol açan hasarlar, hücrelerin bazal tabakasında meydana gelir ve epitelyal hücrelerdeki yenilenme sebebiyle ile bu hücreler exfoliye olur yani dökülür (Angelieri ve ark 2011). Natarajan ve ark (2011) epitel hücrelerinin yenilenme hızının 7-21 gün olduğunu bildirmişlerdir. Speit ve Schmid (2006) ise bu süreyi 7-16 gün olarak belirtmiş ve en fazla mikronükleus oluşumunun tedavinin 8-21. günleri

arasında görüldüğünü bildirmiştir. Bu konuda yapılan yeterince biyopsi çalışması bulunmamasına rağmen, bazal tabakada bulunan MN sayısının yüzeyleki hücrelerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (Fenech ve ark 1999). Bu bilgilere dayanarak iki grupta ve alt gruplarında da T0 ve T1 ölçüm zamanlarında belirlenen mikronükleus sayıları arasında fark olmamasının sebebinin epitel hücrelerinin yenilenme hızına bağlı olarak meydana geldiği düşünülebilir.

Bu tez çalışmasının bulguları Tunçdemir ve ark'nın (2012) araştırmasından farklı bulunmuştur. Fakat araştırmacılar ısı ile polimerize olan akrilik kullanarak smear örneklerini 3 farklı zaman diliminde almışlardır. Bu çalışmada iki farklı otopolimerizan akriliği 5 farklı zaman diliminde değerlendirilmiş ve iki alt grup şeklinde uygulanmıştır. İlâveten bu tez çalışmasının yaş aralığı Tunçdemir ve arkadaşlarının çalışmalarına kıyasla oldukça düşüktür. Ayrıca bu çalışmada kullanılan full bonded akrilik HÜÇG apareyi ağıza simante edilmektedir. Tüm bu faktörlere bağlı olarak çalışma sonuçları arasında farklılıklar meydana gelmiş olabilir.

Literatür incelendiğinde MN testi kullanılarak akrilik HÜÇG apareylerinin oral mukozaya sitotoksik etkilerini inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki benzer çalışmalar protetik hastalarda yapılmıştır (Tunçdemir ve ark 2012) ya da sitotoksisite araştırmaları in vitro yapılmıştır (Hensten-Pettersen ve Wictorin 1981, Sheridan ve ark 1997, Kedjarune ve ark 1999, Rose ve ark 2000, Huang ve ark 2001, Lai ve ark 2004, Ishikawa ve ark 2006). Fakat bu tez çalışması full bonded akrilik HÜÇG apareyi kullanılarak yapılan in vivo bir çalışmadır. Bu apareyler hyrax vidası içerirler ve ağıza simante edilerek kullanılırlar.

Simantasyon işleminde kullanılan simanlar sitotoksisiteyi etkileyebilmektedir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucu CİS'ların DNA kırılmaları üzerindeki etkileri araştırmacılar tarafından tartışmalı bulunmuştur (Stea ve ark 1998, Muller ve ark 2003). Öztürk ve ark (2012) bant simantasyonunda kullanılan 5 farklı simanın sitotoksisitesini MN testi kullanarak karşılaştırdıkları in vivo çalışmalarında, diğer simanlar içerisinde konvansiyonel CİS'ların sitotoksisitesinin en düşük olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda HÜÇG apareyinin simantasyonunda kullanılan CİS sitotoksisiteyi etkileyebileceği gibi aynı zamanda CİS içerisindeki bileşenler de

tükürüğe salınan MMA ile reaksiyona giriyor olabilir. Bu yüzden tükürüğe salınan MMA tayin edilememiş olabilir. Bu konuda yürütülecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

HÜÇG protokolü tedavinin stabilitesi açısından pekiştirmeyi de esas alır. Bu tez çalışmasında pekiştirme amaçlı, akrilik aparey söküldüğü gün hastaların üst I. molar dişlerine bant ve TPA uygulanmıştır. Aparey içinde mevcut olan hyrax vidası ve tedavinin pekiştirme aşamasında kullanılan bantlar ve TPA paslanmaz çelikten üretilmiştir ve bu materyallerden oral kaviteye salınan korozyon ürünlerinin lokal ve sistemik etkilere sebep olabileceği çalışmalarda bildirilmektedir (Gonçalves ve ark 2014). Akriliğe ilaveten kullanılan HÜÇG tedavisi protokolü içerisinde olan simantasyon işlemi, apareylerin hyrax vidası içermesi, retansiyon için bantlama işlemi yapılması gibi durumların, aynı zamanda apareyin oral mukozada sebep olabileceği irritasyonların sitotoksisiteyi etkileyebilecek olması araştırmamızın limitasyonlarından. Bireylere uygulanacak olan HÜÇG apareyinin kenarları yuvarlatılmış olmalı ve mümkün olduğunca ince bir şekilde tesviye edilmelidir.

Çalışmamız genişletilerek konu ile ilgili daha çok sayıda örnek ve daha uzun zamanda, ileri çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasının sınırları dahilinde Orthoplast ve Forestacryl materyallerinden yapılan HÜÇG apareyi ile genişletme tedavisi sırasında ve sonrasında bireylerden alınan tükürük ve smear örneklerinin analiz edilmesi ile elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Hastalardan 5 farklı zaman diliminde alınan tükürük örneklerinin HPLC ile analiz edilmesi sonucu tükürükte MMA monomeri tespit edilememiştir.

Hastalara uygulanan materyallerden aynı oranda ve aynı yöntemlerle yapılan iki akrilik HÜÇG apareyi 48 saat distile suda bekletildiğinde, 6 saatte bir alınan su örneklerinde ilk 24 saatte MMA monomeri tespit edilememiştir. Orthoplast markalı akrilikte 42. saatte 22,98 ppm, Forestacryl markalı akrilikte ise 30. saatte 21,35 ppm MMA salınımı tespit edilmiştir.

Akrilik apareyler uygulandıktan sonra tüm bireylerin MN sayılarında değişimler meydana gelmiştir. Orthoplast markalı akrilik aparey polimerizasyon sonrası aynı gün ve 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığında, başlangıca göre bireylerin MN sayılarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Forestacryl markalı akrilik aparey polimerizasyon sonrası aynı gün ve 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığında, alınan smear örneklerindeki MN sayıları başlangıca göre farklı zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler göstermiştir.

İki akrilik karşılaştırıldığında, polimerizasyon sonrası akrilik apareyler aynı gün uygulandığında Forestacryl markalı akrilik grubunda 1 hafta sonraki MN sayıları Orthoplast grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Apareyler 24 saat suda bekletildikten sonra uygulandığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Orthoplast markalı akrilik oral mukoza hücreleri için sitotoksik değildir. Fakat Forestacryl markalı akrilik oral mukoza hücreleri için sitotoksik bulunmuştur.

Apareyler suda bekletilmeden, polimerizasyon sonrası aynı gün uygulandığında Forestacryl markalı akrilik Orthoplast'a göre daha sitotoksik bulunmuştur. Apareylerin suda bekletilmeleri sitotoksitesilerini azaltmaktadır.

Apareylerin suda bekletilmelerinden bağımsız olarak, mikronükleus sayıları üzerinde bireysel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Akrilik apareylerin sitotoksitesisi ve bu apareylerden tükürük içerisine salınan MMA miktarının korelasyonu test edilememiştir.

Sıfır hipotezi reddedilmiştir.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

AKRİLİK ORTODONTİK APAREYLERİN ORAL MUKOZA HÜCRELERİ ÜZERİNE SİTOTOKSİK ETKİSİNİN VE REZİDÜEL MONOMER SALINIMI İLE İLİŞKİSİNİN İN VİVO DEĞERLENDİRİLMESİ

“Ayşe MENZEK YILDIRIM”

Ortodonti Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2016

Bu çalışmanın amacı akrilik ortodontik apareylerle tedavi edilen hastalarda, apareyin oral mukoza hücrelerine sitotoksik etkisinin ve salınan rezidüel monomer miktarıyla ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza 40 birey dahil edilmiş olup, bireyler randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır ve iki farklı otopolimerizan ortodontik akrilik (Orthoplast (Vertex Dental, Zeist, The Netherlands)), (Forestacryl (Forestadent, Pforzheim, FrGermany)) kullanılarak yapılan hızlı üst çene genişletmesi apareyi ile tedavi edilmiştir. Herbir gruptaki hastaların yarısına hızlı üst çene genişletmesi apareyi direk uygulanmış, diğer yarsına da ilgili aparey 24 saat suda bekletildikten sonra uygulanmıştır (10'ar hasta). Tüm hastalardan 5 farklı zamanda tükürük ve bukkal mukozadan smear örnekleri alınmıştır: tedaviye başlanmadan önce (T0), aparey simante edildikten 24 saat sonra (T1), aparey simante edildikten 1 hafta sonra (T2), genişletme işlemi bitip, 6 hafta retansiyon için beklendikten sonra aparey çıkartıldığında (T3) ve aparey çıkartıldıktan 1 ay sonra olmak üzere (T4). Tükürük örneklerinde, Yüksek Performanslı Likit Kromatografi (HPLC) ile rezidüel metilmetakrilat (MMA) miktarı ölçülmüştür. Bukkal mukozadan alınan smear örneklerinde ise ışık mikroskobu altında mikronükleus sayısı tespit edilmiştir. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet kıyaslaması için student-t testinden yararlanılmıştır. Karşılaştırma

yapılacak grupların rezidüel monomer miktarları tespit edilemediğinden, çalışmanın bu aşamasında herhangi bir istatistiksel analiz uygulanamamıştır. Mikronükleus sayılarının istatistiksel değerlendirilmesinde Shapiro Wilks normallik testi, Friedman testi, Wilcoxon testi, *Mann Whitney-U* testi kullanılmıştır.

Çalışmamız sonucunda, incelenen tükürük örneklerinde MMA saptanmamıştır. Mikronükleus testi bulguları ise şöyledir: Orthoplast markalı akrilik kullanılan grupta, apareyin aynı gün ve 24 saat suda bekletilmesi sonucu zamana bağlı mikronükleus sayısında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Forestacryl kullanılan grupta, aparey aynı gün tatbik edildiğinde T0 ve T1'e göre T3'de mikronükleus sayısı istatistiksel olarak artmıştır. Aparey 24 saat suda bekletildikten sonra tatbik edildiğinde, T0 ve T1'e göre T2'de mikronükleus sayısı anlamlı bir şekilde artmıştır. İki akrilik grubu karşılaştırıldığında, aparey aynı gün tatbik edildiğinde, Forestacryl grubunda mikronükleus sayıları Orthoplast'a göre T3 ve T4'de anlamlı bir şekilde fazladır. Aparey 24 saat suda bekletildiğinde ise iki akrilik grubunun mikronükleus sayıları arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Sonuç olarak apareyler polimerizasyon sonrası aynı gün uygulandığında Forastacryl markalı ortodontik akrilik, Orthoplast'a göre daha sitotoksik bulunmuştur. Apareylerin suda bekletilmelerinden bağımsız olarak, mikronükleus sayıları üzerinde bireysel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Epitelyal hücreler, Metilmetakrilat, Mikronükleus, Ortodontik apareyler, Yüksek performanslı sıvı kromatografisi*

7. SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELCUK UNIVERSITY

FACULTY of DENTISTRY

**EVALUATION OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF
ORTHODONTIC ACRYLIC APPLIANCES ON ORAL MUCOSAL CELLS
AND THE RELATIONSHIP WITH RESIDUAL MONOMER RELEASED:
AN IN VIVO STUDY**

“Ayşe MENZEK YILDIRIM”

Department of Orthodontics

THE SPECIALIZATION THESIS/ KONYA-2016

The aim of our study is to evaluate cytotoxic effects of acrylic orthodontic appliances on oral mucosal cells and the relation of these appliances with residual monomer release, in patients treated with these acrylic orthodontic appliances.

40 patients were included to our study and they were randomly divided into 2 groups. Patients in both groups were treated with full bonded rapid maxillary expansion appliance made from two kind of autopolymerizing orthodontic acrylic resins (Orthoplast (Vertex Dental, Zeist, The Netherlands)), (Forestacryl (Forestadent, Pforzheim, FrGermany)). Half of the patients used RME directly, half of the patients used RME after the appliances had been soaked in water for 24 hours (as ten patients). Saliva samples and smear samples were taken at 5 different times: before starting treatment (T0), 24 hours after the cementing of the appliance (T1), 1 week after the cementing of the appliance (T2), after 6 weeks of retention of RME (T3), 1 month after the appliance removal (T4). In saliva samples, the amount of residual methyl methacrylate was measured with high-performance liquid chromatography (HPLC). Smear samples that were received from the buccal mucosa were analyzed under a light microscope to assess the incidence of micronucleus. In our study, student-t test was used in order to compare age and gender of the patients. In the group comparison, no statistical analysis was performed

because the amount of residual monomer couldn't be measured. In the statistical evaluation of the number of micronuclei, Shapiro Wilks normality test, Friedman test, Wilcoxon test, Mann-Whitney U test were used.

In our study results, MMA was not observed in examined saliva samples. Micronucleus test findings were as follows: In the group who used Orthoplast branded acrylic, there was no significantly difference in time dependent micronuclei number between the apparatus which were applied the same day and which were applied after 24 hours of soaking. In the group who used Forestacryl branded acrylic, when the appliance was applied the same day, the number of micronuclei significantly increased in T3 comparing to T0 and T1. Again in the same group, when the appliance was carried out after 24 hours soaking, the number of micronuclei significantly increased in T2 comparing to T0 and T1. When two acrylic groups were compared in direct appliance groups, the number of micronuclei increased significantly in T3 and T4 in Forestacryl group compared to Orthoplast group. However, when these two trademarks were compared in soaking groups there was no significantly difference between the number of micronuclei.

As a result, when the appliances are applied at the same day after polymerization, Forastacryl branded orthodontic acrylic was found more cytotoxic than Orthoplast. It was thought that individual factors may be effective on micronucleus numbers independent from soaking of appliances in water.

Key Words: *Epithelial cells, High pressure liquid chromatography, Micronucleus, Methylmethacrylate, Orthodontic appliances.*

8. KAYNAKLAR

1. Adamovics JA, 1997. Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals. second ed. New Jersey, Merce Dekker Inc.
2. Adkins MD, Nanda RS, Currler GF, 1990. Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. Am J Orthod, 97, 194-9.
3. Aldridge WN, 1993. The biochemical principles of toxicology. Exp. Toxicol, 5, 56-78
4. Angelieri F, Carlin V, Martins RA, Ribeiro DA, 2011. Biomonitoring of mutagenicity and cytotoxicity in patients undergoing fixed orthodontic therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 139(4 Suppl), e399-404.
5. Asanza S, Cisneros GJ, Nieberg LG, 1997. Comparison of Hyrax and bonded expansion appliances. Angle Orthod, 67, 15-22.
6. Ayyad SBA, Israel E, Setouhy ME, Radwan G, Mohamed MK, Loffredo CA, 2006. Evaluation of Papanicolaou stain for studying micronuclei in buccal cells under field conditions. Acta Cytol, 50, 398-402.
7. Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, McNamara JA Jr, 2001. Treatment timing for rapid maxillary expansion. Angle Orthod, 71, 343-50.
8. Baker S, Brooks SC, Walker DM, 1988. The release of residual monomeric methyl methacrylate from acrylic appliances in the human mouth: an assay for monomer in saliva. J Dent Res, 67, 1295-9.

9. Başıftçi FA, Demir A, Uysal T, Sarı Z. Prevalance of orthodontic malocclusions in Konya region school children. *Türk Ortodonti Dergisi*. 2002;15:92-8
10. Başıftçi FA, Mutlu N, Karaman AI, Malkoc S, Küçükolbas IH, 2002. Does the timing and method of rapid maxillary expansion have an effect on the changes in nasal dimension. *Angle Orthod*, 72, 118-23.
11. Başıftçi FA, Karaman AI, 2002. Effects of a modified acrylic bonded rapid maxillary expansion appliance and vertical chin cap on dentofacial structures. *Angle Orthod*, 72, 61-71.
12. Başıftçi FA. Modifiye akrilik bonded rapid maksiller ekspansiyon apareyi ve vertikal çeneliğin dentofasiyal yapılar üzerine etkisi. Selcuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti AD, Konya, Uzmanlık Tezi, 2001.
13. Behfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, Neander P, Laage-Hellman. J, 1989. Dentition in children with enlarged tonsils compared to control children. *Eur J Orthod*, 11, 416-29.
14. Belien JA, Copper MP, Braakhuis BJ, Snow GB, Baak JP, 1995. Standardization of counting micronuclei: definition of a protocol to measure genotoxic damage in human exfoliated cells. *Carcinogenesis*, 16, 2395-400.
15. Bell RA, 1982. A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 81, 32-6.
16. Ben-Bassat Y, Avinoam Y, Brin I, Freeman J, Ehrlich Y, 1993. Functional and morphological occlusal aspects in children treated for unilateral posterior crossbite. *Eur J Orthod*, 15, 57-63.
17. Bettencourt AF, Neves CB, de Almeida MS, Pinheiro LM, Oliveira SA, Lopes LP, Castro MF, 2010. Biodegradation of acrylic based resins: A review. *Dent Mater*, 26(5), 171-80.
18. Biederman W, Chem B, 1973. Rapid correction of class III malocclusion by midpalatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 63, 47-55.
19. Biederman W, 1968. A hygienic appliance for rapid expansion. *JPO J Pract Orthod*, 2, 67-70.
20. Biederman W, 1973. Rapid correction of Class 3 malocclusion by midpalatal expansion. *Am J Orthod*, 63, 47-55.
21. Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod*.1994;64:89-98.
22. Bishara SE, Staley RN, 1987. Maxillary expansion: clinical implications. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 91, 3-14.
23. Björk A, Krebs A, Solow B, 1964. A method for epidemiological registration of malocclusion. *Acta Odontol Scand*, 22, 27-41.
24. Bohnenkamp DM, 1996. Traumatic stomatitis following an intraoral denture relin: A clinical report. *J Prosthet Dent*, 76, 113-4.

25. Borthakur G, Butryee C, Stacewica-Sapuntzakis M, Bowen PE, 2008. Exfoliated buccal mucosa cells as a source of DNA to study oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1, 212-9.
26. Bortoli GM, Azvedo MB, Silva LB, 2009. Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soybean growers. *Mutat Res*, 675, 1-4.
27. Braun KO, Mello JA, Rached RN, Del Bel Cury AA, 2003. Surface texture and some properties of acrylic resins submitted to chemical polishing. *J Oral Rehabil*, 30, 91-8.
28. Bresolin D, Shapiro PA, Shapiro GG, Chapko MK, Dassel S, 1983. Mouth breathing in allergic children: Its relationship to dentofacial development. *Am J Orthod*, 83, 334-40.
29. Brook PH, Shaw WC, 1989. The development of an index for orthodontic treatment priority. *Eur J Orthod*, 11, 309-32.
30. Bukvic N, Bavaro P, Elia G, Cassano F, Fanelli M, Guanti G, 1998. Sister chromatid exchange (SCE) and micronucleus (MN) frequencies in lymphocytes of gasoline station attendants. *Mutat Res*, 415, 25-33.
31. Canda M, Roy SK, 2006. *Plastic Technology Handbook*. Fourth Ed. New York, USA, CRC Press.
32. Çelebi N, Yuzugullu B, Canay S, Yucel U, 2008. Effect of polymerization methods on the residual monomer level of acrylic resin denture base polymers. *Polym Adv Technol*, 19, 201-6.
33. Ceylan I, Oktay H, Demirci M, 1996. The effect of rapid maxillary expansion on conductive hearing loss. *Angle Orthod*, 66, 301-7.
34. Cohlmiä JT, Ghosh J, Sinha PK, Nanda RS, Currier GF, 1996. Tomographic assessment of temporomandibular joints in patients with malocclusion. *Angle Orthod*, 66, 27-35.
35. Countryman PI, Heddle JA, 1976. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutat Res*, 41(2-3), 321-32.
36. Craig RG, Powers JM, Wataha JC, 2004. *Dental Materials: Properties and Manipulation*. 8th Ed. St Louis, Missouri, Mosby Inc, Chapter 13.
37. Craig RG, 1997. *Prosthetic Applications of Polymers. Restorative Dental Materials*. 10th Ed. Mosby-Yearbook, Inc St Louis.
38. Cross D, McDonald JP, 2000. Effect of rapid maxillary expansion on skeletal, dental and nasal structure: A postero-anterior cephalometric study. *Eur J Orthod*, 22, 519-28.
39. Çalıkoğlu S, 1998. *Tam Protezler Cilt II*. 3. Baskı. İstanbul, Doyuran Matbaası.
40. Da Silva Filho OG, Villas Boas MC, Capelozza L, 1991. Rapid maxillary expansion in the primary and mixed dentitions: A cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 100, 171-81.

41. Dahl OE, Garvik LJ, Lyberg T, 1994. Toxic effects of methyl methacrylate monomer on leukocytes and endothelial cells in vitro. *Acta Orthop Scand*, 65, 147-153.
42. Davidovitch M, Efsthathiou S, Sarne O, Vardimon AD, 2005. Skeletal and dental response to rapid maxillary expansion with 2- versus 4-band appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 127, 483-92.
43. Davy KW, Braden M, 1991. Residual monomer in acrylic polymers. *Biomaterials*, 12, 540-4.
44. De Rossi M, Stuani BS, Da Silva LAB, 2010. Cephalometric evaluation of vertical and anteroposterior changes associated with the use of bonded rapid maxillary expansion appliance. *Dental Press J Orthod*, 15, 62-70.
45. De Sousa RV, Ribeiro GL, Firmino RT, Martins CC, Granville-Garcia AF, Paiva SM, 2014. Prevalence and associated factors for the development of anterior open bite and posterior crossbite in the primary dentition. *Brazilian Dental Journal*, 25, 336-42.
46. Debanne EF, 1958. A cephalometric and histologic study of the effect of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat. *Am J Orthod*, 44, 187-219.
47. Dellinger EL, 1973. A preliminary study of anterior maxillary displacement. *Am J Orthod*, 63, 509-516.
48. Demirel S, Zamani A, 2002. MN tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 12(3), 123-7.
49. Dutra ALT, Cardoso AC, Locks A, Bezerra ACB, 2004. Assessment of treatment for functional posterior cross-bites in patients at the deciduous dentition phase. *Brazilian Dental Journal*, 15, 54-8.
50. Edgerton M, Levine MJ, 1993. Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *J Prost Dent*, 69, 406-15.
51. Fields HW, 2000. Treatment of moderate nonskeletal problems in preadolescent children. In: *Contemporary Orthodontics*, Proffit WR, 3rd Ed, St Louis, Mosby, 435-41.
52. Fenech M, Holland N, Chang WP, Zeiger E, Bonassi S, 1999. The Human MicroNucleus Project—An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutation Research*, 428, 271-83.
53. Garib DG, Henriques JF, Janson G, Freitas MR, Coelho RA, 2005. Rapid maxillary expansion--tooth tissue-borne versus tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation of dentoskeletal effects. *Angle Orthod*, 75(4), 548-57.
54. Gautam R, Singh RD, Sharma VP, Siddhartha R, Chand P, Kumar R, 2012. Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry. *J Biomed Mater Res*, 100B, 1444-50.
55. Geurtsen W, 2009. Polymethylmethacrylate resins. In: *Biocompatibility of dental materials*, Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, Berlin and Heidelberg, Germany, Springer, p. 255-67.

56. Gonçalves TS, de Menezes LM, Silva LE, 2008. Residual monomer of autopolymerized acrylic resin according to different manipulation and polishing methods. An in situ evaluation. *Angle Orthod*, 78, 722-7.
57. Gonçalves TS, Menezes LM, Trindade C, Machado Mda S, Thomas P, Fenech M, Henriques JA, 2014. Cytotoxicity and genotoxicity of orthodontic bands with or without silver soldered joints. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 762, 1-8.
58. Graber TM, Vanarsdall RL Jr, Vig KWL, 2005. *Orthodontics. Current principles and techniques*. 4th Ed. St Louis, Elsevier, p. 374-9
59. Guzzetta A (2001) Reverse Phase HPLC Basics for LC/MS, <http://www.ionsource.com/tutorial/chromatography/rphplc.htm#Important%20Safety%20Information>
60. Gündüz T, 2002. *İnstrümental Analiz*. 6. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi, s. 1115-76.
61. Haas AJ, 1959. Gross reactions to the widening of the maxillary dental arch of the pig by splitting the midpalatal suture. *Am J Orthod*, 45, 868-869.
62. Haas AJ, 1980. Long term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *Angle Orthod*, 50, 189-217
63. Haas AJ, 1970. Palatal expansion: Just the beginning of dentofacial orthopedics. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 57, 219-255
64. Haas AJ, 1961. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod*, 31, 73-90.
65. Haas AJ, 1965. The Treatment of Maxillary Deficiency by Opening the Midpalatal Suture. *Angle Orthod*, 35, 200-17.
66. Halıcıoğlu K Yavuz İ, 2011. Literatür derlemesi: Üst Çene Genişletmesinde apareyler ve felsefeler. *J Dent Fac Atatürk Uni Supplement*, s 32-39.
67. Hamid A, Hume WR, 1997. A study of component release from resin pit and fissure sealants in vitro. *Dent Mater*, 13, 98-102.
68. Hanks CT, Wataha JC, Sun Z, 1996. In vitro models of biocompatibility: A review. *Dent Mater*, 12, 186-93.
69. Hannuksela A, 1983. The effect of atopy on the dentition. *Eur J Orthod*, 5, 279-85.
70. Harberson VA, Myers DR, 1978. Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 74, 310-3.
71. Hensten-Pettersen A, Wictorin L, 1981. The cytotoxic effect of denture base polymers. *Acta Odontol Scand*, 39, 101-6.

- 72.Hicks EP, 1978. Slow maxillary expansion. A clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. Am J Orthod, 73, 121-41.
- 73.Howe RP, 1982. Palatal expansion using a bonded appliance. Report of a case. Am J Orthod, 82, 464-8.
- 74.<http://www.lcresearch.com/resources/getstart/generic%20HPLC.gif>
- 75.Huang FM, Tai KW, Hu CC, Chang YC, 2001. Cytotoxic effects of denture base materials on a permanent human oral epithelial cell line and on primary human oral fibroblasts in vitro. Int J Prosthodont, 14, 439-43.
- 76.Huber U, Majors RE, 2004. Principles in preparative HPLC, Germany, Agilent Technologies, 2-70.
- 77.Jarmarcovai G, Ceppi M, Botta A, Orsiere T, Bonassi S, 2008. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: a meta-analysis. Mutat Res, 659, 274-83.
- 78.İça RB, Öztürk F, Ates B, Malkoc MA, Kelestemur Ü, 2014. Level of residual monomer released from orthodontic acrylic materials. Angle Orthod, 84(5), 862-7.
- 79.Isaacson RJ, Zimring JF, 1965. Forces produced by rapid maxillary expansion. III: Forces present during retention. Angle Orthod, 35, 178-86
- 80.İşeri H, Ozsoy S, 2004. Semirapid maxillary expansion--a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. Angle Orthod, 74, 71-8.
- 81.İşeri H, Tekkaya AE, Oztan O, Bilgic S, 1998. Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method. Eur J Orthod, 20, 347-56.
- 82.Ishikawa A, Jinno S, Suzuki T, Hayashi T, Kawai T, Mizuno T, Mori T, Hattori M, 2006. Global gene expression analyses of mouse fibroblast L929 cells exposed to IC50 MMA by DNA microarray and confirmation of four detoxification genes' expression by real-time PCR. Dent Mater J, 25(2), 205-13.
- 83.Jagger DC, Harrisson A, 1999. The effect of chopped poly(methyl methacrylate) fibers on some properties of acrylic resin denture base material. Int J Prosthodont,12, 542-6.
- 84.Karaağaçlıoğlu L, Keskin Y, 1996. Farklı protez kaide materyallerinin su emilimi ve çözünürlük özelliklerinin incelenmesi. Ankara Üniv Diş Hek Fak Derg, 23, 93-6.
- 85.Kedjarune U, Charoenworoluk N, Koontongkaew S, 1999. Release of methyl methacrylate from heat-cured and autopolymerized resins: cytotoxicity testing related to residual monomer. Aust Dent J, 44, 25-30.
- 86.Keskin Y, 1993. Farklı yöntemlerle polimerizasyonu sağlanan akriliklerin bazı fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- 87.Keskin Y, Karaağaçlıoğlu L, 1996. Farklı yöntemlerle polimerize edilen akriliklerin artık monomer miktarı açısından değerlendirilmesi. Ankara Üniv Diş Hek Fak Derg, 23, 87-92.

- 88.Kılıç N, Kiki A, Oktay HA, 2008. Comparison of dentoalveolar inclination treated by two palatal expanders. *Eur J Orthod*, 30, 67–72.
- 89.Koran A, 2002. III. Prosthetic applications of polymers, In: *Restorative Dental Materials*, 11th Edition. Eds: Craig R, Powers JM, Powers J. St. Louis, Mosby, p635–81.
- 90.Kurol J, Berglund L, 1992. Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *Eur J Orthod*, 28(5), 173-9
- 91.Kutin G, Hawes RR, 1969. Posterior crossbites in the deciduous and mixed dentitions. *Am J Orthod*, 56, 491-504.
- 92.Kwon TY, Bagheri R, Kim YK, Kim KH, Burrow MF, 2012. Cure mechanisms in materials for use in esthetic dentistry. *J Investin Clin Dent*, 3: 3-16.
- 93.Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C, 2005. Skeletal and dental changes with fixed slow maxillary expansion treatment: a systematic review. *J Am Dent Assoc*, 136, 194-9.
- 94.Lai CP, Tsai MH, Chen M, Chang HS, Tay HH, 2004. Morphology and properties of denture acrylic resins cured by microwave energy and conventional water bath. *Dental Materials*, 20, 133-41.
- 95.Lai YL, Chen YT, Lee SY, Shieh TM, Hung SL, 2004. Cytotoxic effects of dental resin liquids on primary gingival fibroblasts and periodontal ligament cells in vitro. *J Oral Rehabil*, 31, 1165–72.
- 96.Lamb DJ, Ellis B, Priestley D, 1982. Loss into water of residual monomer from autopolymerizing dental acrylic resin. *Biomaterials*, 3, 155–9.
- 97.Lamb DJ, Ellis B, Priestley D, 1983. The effects of process variables on levels of residual monomer in autopolymerizing dental acrylics resin. *J Dent*, 11, 80-8.
- 98.Lamparski DG, Rinchuse DJ, Close JM, Sciote JJ, 2003. Comparison of skeletal and dental changes between 2-point and 4-point rapid palatal expanders. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 123, 321-8.
- 99.Lee SY, Lai YL, Hsu TS, 2002. Influence of polymerization conditions on monomer elution and microhardness of autopolymerized polymethyl methacrylate resin. *Eur J Oral Sci*, 11, 179–83.
- 100.Levin S, 1997. Fundamentals of liquid chromatography. <http://www.forumsci.co.il/HPLC/profrom.html>. Erisim Tarihi: 19.10.16.
- 101.Lima AC, Lima AL, Filho RM, Oyen OJ, 2004. Spontaneous mandibular arch response after rapid palatal expansion: a long-term study on Class I malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126, 576-82.
- 102.Linder-Aronson S, 1970. Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition.A biometric, rhinomanometric and cephalometro-radiographic study on children with and without adenoids. *Acta Otolaryngol Suppl*, 265, 1-132.

- 103.**Linder A, Mod er T, 1989. Relation between sucking habits and dental characteristics in preschool children with unilateral crossbite. *Scand J Dental Res*, 9, 278-83.
- 104.**Liu S, Xu T, Zou W, 2015. Effects of rapid maxillary expansion on the midpalatal suture: a systematic review. *European Journal of Orthod*, 37(6), 651-5
- 105.**Lodder RA, 2005. High performance liquid chromatography (HPLC): A users guide. Erisim: http://www.americanpharmaceuticalreview.com/25305-Pharmaceutical-Laboratory-Equipment-and-Instruments/25302-Pharmaceutical-HPLC-Systems-HPLC-Instruments/Compare/?catid=25302&compare=10541493,10541492&ppim=10541493_2,10541492_3&fpids=&gaw=Buchi. Erisim Tarihi: 19.10.2016.
- 106.**Lunder T, Rogl-Butina M, 2000. Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatitis*, 43, 232-3.
- 107.**Marshall SD, Southard KA, Southard TE, 2005. Early Transverse Treatment. *Seminers in Orthodontics*, 11, 130 -9.
- 108.**McDonald RE, Avery DR, 1994. *Dentistry for the Child and Adolescent*. 6th edition. USA, Mosby, 750-74.
- 109.**McNamara JA. Maxillary transverse deficiency. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000;117:567-70.
- 110.**McNamara JA, Brudon WL, 2002. *Orthodontics and dentofacial orthopedics*. Michigan, Needham Press Inc.
- 111.**Melink S, Vagner MV, Hocevar-Boltezar I, Ovsenik M, 2010. Posterior crossbite in the deciduous dentition period, its relation with sucking habits, irregular orofacial functions, and otolaryngological findings. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 138, 32-40.
- 112.**Melsen B, Stensgaard K, Pedersen J, 1979. Sucking habits and their influence on swallowing pattern and prevalence of malocclusion. *Eur J Orthod*, 1, 271-80.
- 113.**Memikoğlu TU, Iseri H, 1999. Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. *Angle Orthod*, 69, 251-6.
- 114.**Memikoğlu TU, İşeri H, Uysal M, 1997. Comparison of dentofacial changes with rigid acrylic bonded and haas type banded rapid maxillary expansion devices. *Türk Ortodonti Dergisi*, 10, 255-64.
- 115.**Memikoğlu UT, İşeri H, Uysal M, 1995. Three dimensional dentofacial changes with bonded and banded rapid maxillary appliances. *Eur J Orthod*, 16, 342.
- 116.**Muller BP, Eisentrager A, Jahnen-Dechent W, Dott W, Hollender J, 2003. Effect of sample preparation on the in vitro genotoxicity of a light curable glass ionomer cement. *Biomaterials*, 24, 611-7.
- 117.**Murray PE, García Godoy C, García Godoy F, 2007.How is the biocompatibilty of dental biomaterials evaluated?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12, 258-66.

118. Myers DR, Barenie JT, Bell RA, Williamson EH, 1980. Condylar position in children with functional posterior crossbites: Before and after crossbite correction. *Ped Dent*, 2, 190-4.
119. Natarajan M, Padmanabhan S, Chitharanjan A, Narasimhan M, 2011. Evaluation of the genotoxic effects of fixed appliances on oral mucosal cells and the relationship to nickel and chromium concentrations: an in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 140(3), 383-8.
120. Neri M, Fucic A, Knudsen LE, Lando C, Merlo F, Bonassi S, 2003. Micronuclei frequency in children exposed to environmental mutagens: a review. *Mutat Res*, 544, 243-54.
121. Ngan P, Fields H, 1995. Orthodontic diagnosis and treatment planning in the primary dentition. *J Dent Child*, 62, 25-33.
122. Nunes de Mello JA, Braun KO, Rached RN, Del Bel Cury AA, 2003. Reducing the negative effects of chemical polishing of acrylic resins by use of an additional cycle of polymerization. *J Prosthet Dent*, 89, 598-602.
123. O'Brien WJ, 2002. *Dental Materials and Their Selection*. 3rd Edition. Chicago, USA, Quintessence Publishing Co Inc, Chapter 6.
124. Orhan M, 1999. High-angle özellikli bireylerde rapid maksiller ekspansiyonun etkileri. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti AD, Konya.
125. Öztürk F, Malkoc S, Ersoz M, Hakki SS, Bozkurt BS, 2011. Real-time cell analysis of the cytotoxicity of the components of orthodontic acrylic materials on gingival fibroblasts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 140(5), e243-9.
126. Öztürk F, Yüksel Ş, Toy E, Kurtuoğlu EL, Küçük EB, 2012. Genotoxic effects of banding procedure with different orthodontic cements on human oral mucosa cells. *Turk J Med Sci*, 42 (Sup.1), 1157-1165.
127. Parvizi A, Schneider R, Boyer D, 2004. Comparison of the dimensional accuracy of injection-molded denture base materials to that of conventional pressure-pack acrylic resin. *J Prosthodont*, 13, 83-9.
128. Pastor S, Gutierrez S, Creus A, Cebulska-Wasilewska A, Marcos R, 2001. Micronuclei in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells of Polish farmers exposed to pesticides. *Mutat Res*, 495, 147-56.
129. Person M, Thilander B, 1977. Palatal suture Closure in man from 15-35 years of age. *Am J Orthod*, 72, 42-5.
130. Phillips RW, 1984. *Elements of Dental Materials For Dental Hygienists and Assistants*. 4th Edition. Philadelphia, WB Saunders Co, Chapter 11.
131. Phillips RW, 1991. *Science of Dental Materials*. 9th Edition. Philadelphia, WB Saunders Co, Chapter 3, 10, 11.
132. Phoenix RD, 2003. Denture Base Resins. In: Phillips' *Science of Dental Materials*. Ed: Anusavice KJ, St. Louis, Saunders, Elsevier Science Ltd, Chapter 22.

133. Pinkham JR, 1994. Pediatric dentistry: Infancy through adolescence, Second edition, United States of America, W.B Saunders Company.
134. Powers JM, Sakaguchi RL, 2006. Craig's Restorative Dental Materials. 12th edition. St. Louis, Mosby Elsevier.
135. Proffit WR, Fields HW, Moray LJ, 1998. Prevalence of orthodontic treatment need in the United States: Estimates for the NHANES-III survey. *Int J Orthod Orthogn Surg*, 13, 97-106.
136. Proffit WR, Fields HW, 1993. Contemporary orthodontics. Second edition. USA, Mosby, 139-264.
137. Proffit WR, White RP, 2003. Dentofacial problems: Prevalance and treatment need. In: Contemporary treatment of dentofacial deformity, Ed: Proffit WR, White RP, Sarver DM, St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto Mosby, 2-28.
138. Pursiainen KH, 2004. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res*, 567, 427-45.
139. Rawls HR, 2003. Dental Polymers. In: Phillips' Science of Dental Materials. Ed: Anusavice KJ. St. Louis, Elsevier Science Ltd, Chapter 7.
140. Reis SRA, Santo ARE, Andrade MGS, Sadigursky M, 2006. Cytologic alterations in the oral mucosa after chronic exposure to ethanol. *Braz Oral Res*, 20, 97-102.
141. Robert E. Binder DMD, 2004. Correction of Posterior Crossbites: Diagnosis and Treatment. *Pediatr Dent*, 26, 266-72.
142. Rose EC, Bumann J, Jonas IE, Kappert HF, 2000. Contribution to the biological assessment of orthodontic acrylic materials. Measurement of their residual monomer output and cytotoxicity. *J Orofac Orthop*, 61, 246-57.
143. Rosin MP, Gilbert AM, 1990. Modulation of genotoxic effects in humans: Mutation and the environment. Part E, New York, Wiley-Liss, 51-9.
144. Sandıkçioğlu M, Hazar S, 1997. Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 111, 321-7
145. Sarı Z, Uysal T, Üsümez S, Başçiftçi FA, 2003. Rapid maxillary expansion. Is it better in the mixed or permanent dentition?. *Angle Orthod*, 73, 654-61.
146. Sarver DM, Johnston MW. Skeletal changes in vertical and anterior displacement of the maxilla with bonded rapid palatal expansion appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1989;95:462-6.
147. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, 2009. Biocompatibility of Dental Materials. 1st edition. Verlag Berlin Heidelberg, Springer, 1-40.

- 148.Schuster G, Borel-Scherf I, Schopf PM, 2005. Frequency of and complications in the use of RPE appliances--results of a survey in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop*, 66, 148-161.
- 149.Sheridan PJ, Koka S, Ewoldsen NO, Lefebvre CA, Lavin MT, 1997. Cytotoxicity of denture base resins. *Int J Prosthodont*, 10, 73-7.
- 150.Shim JS, Watts DC, 1999. Residual monomer concentrations in denture-base acrylic resin after an additional, soft-liner, heat-cure cycle. *Dent Material*, 15, 296-300.
- 151.Singh RD, Gautam R, Siddhartha R, Singh BP, Chand P, Sharma VP, Jurel SK, 2013. High performance liquid chromatographic determination of residual monomer released from heat-cured acrylic resin. An in vivo study. *J Prosthodont*, 22(5), 358-61.
- 152.Sonnesen L, Bakke M, Solow B, 1998. Malocclusion traits and symptoms and signs of temporomandibular disorders in children with severe malocclusion. *Eur J Orthod*, 20, 543-59.
- 153.Spahl W, Budzikiewicz H, Geurtsen W, 1998. Determination of leachable components from four commercial dental composites by gas and liquid chromatography/mass spectrometry. *J Dent*, 26, 137-45.
- 154.Speit G, Schmid O, 2006. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronuclei test with exfoliated epithelial cells. *Mutat Res*, 613, 1-9.
- 155.Stafford GD, Brooks SC, 1985. The loss of residual monomer from acrylic orthodontic resins. *Dent Mater*, 1, 135-8.
- 156.Starnbach H, Bayne D, Cleail J, Subtelyn JD, 1966. Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*, 36, 152-64.
- 157.Stea S, Visentin M, Cervellati M, Verri E, Cenni E, Savarino L, 1998. In vitro sister chromatid exchange induced by glass ionomer cements. *J Biomed Mater Res*, 40, 545-50.
- 158.Stich HF, Rosin MP, 1984. Micronuclei in exfoliated human cells as a tool for studies in cancer risk and intervention. *Cancer Lett*, 22, 241-53.
- 159.Stich HF, Stich W, Parida BB, 1982. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: Betel quid chewers. *Cancer Lett*, 17, 125-34.
- 160.Stoper H, Müller OS, 1997. Micronuclei as a biological endpoint for genotoxicity: A minireview. *Toxicology in Vitro*, 11, 661-67.
- 161.Taspinar F, Ucuncu H, Bishara SE, 2003. Rapid maxillary expansion and conductive hearing loss. *Angle Orthod*, 73, 669-73.
- 162.Tausche E, Luck O, Harzer W, 2004. Prevalence of malocclusions in the early mixed dentition and orthodontic treatment need. *Eur J Orthod*, 38(5), 237-44

163. Ten Cate AR, Freeman E, Dickinson JB, 1977. Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 71, 622-36.
164. Thilander B, Myrberg N, 1973. The prevalence of malocclusion in Swedish schoolchildren. *Scand J Dent Res*, 81, 12-20.
165. Thilander B, Wahlund S, Lennartsson B, 1984. The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *Eur J Orthod*, 6, 25-34.
166. Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M, 2007. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. *Mutagenesis*, 22, 371-9.
167. Thomas PG, Adrian JC, Banks KE, Robinson JA, Peagler FD, 1985. Biocompatibility evaluation of resins in hamsters. *J Prosthet Dent*, 53, 428-30.
168. Timms DJ, 1980. A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod*, 77, 500-7.
169. Timms DJ, 1981. Rapid palatal expansion, Chicago, Quintessence Publishing Co.
170. Troelstrup B, Møller E, 1970. Electromyography of the temporalis and masseter muscles in children with unilateral crossbite. *Scand J Dent Res*, 78, 425-30.
171. Tsuchiya H, Hoshino Y, Tajima K, Takagi N, 1994. Leaching and cytotoxicity of formaldehyde and methyl methacrylate from acrylic resin denture base materials. *J Prosthet Dent*, 71, 618-24.
172. Tsuchiya H, Yamada K, Akagiri M, Tajima K, Miyazaki T, Takagi N, Itoh U, Sato M, 1993. Effect of an ultraviolet light-activated coating material on reduction of the leaching of methyl methacrylate and formaldehyde from denture acrylic resins. *Dent Mater J*, 12, 253-8.
173. Tunçdemir AR, Koç A, Polat S, Gümüş H Ö, Dalkız M, 2012. In vivo cytotoxicity of injection molded and conventional pressure pack acrylic resin dentures. *Eur J Gen Dent*, 1, 174-7.
174. Urban VM, Cass QB, Oliveira RV, Giampaolo ET, Machado AL, 2006. Development and application of methods for determination of residual monomer in dental acrylic resins using high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr*, 20, 369-76.
175. Urban VM, Machado AL, Oliveria RV, Vergani CE, Pavarina AC, Cass QB, 2007. Residual monomer of reline acrylic resins: effect of water-bath and microwave post-polymerization treatments. *Dent Mater*, 23, 363-8.
176. Uysal T. Erişkin türk toplumunda dentofasiyal yapıların ideal transversal boyutlarının model ve posteroanterior sefalometrik filmler aracılığıyla değerlendirilmesi. Konya, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2003.
177. Ülgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri 4. baskı, İstanbul, Dilek-Örünç Matbaası, 1993.
178. Ülgen M, 2001. Ortodonti Anomaliler, sefalometri, etioloji, büyüme ve gelişim, tanı. 4. baskı. İstanbul, Yeditepe Üniversitesi Yayınları.

179. Vallittu PK, Ekstrand K, 1999. In vitro cytotoxicity of fibre-polymethyl methacrylate composite used in dentures. *J Oral Rehabil* 26, 666-71.
180. Vallittu PK, Miettinen V, Alakuijala P, 1995. Residual monomer content and its release into water from denture base materials. *Dent Mater*, 11, 338-42.
181. Vallittu PK, 1996. The effect of surface treatment of denture acrylic resin on the residual monomer content and its release into water. *Acta Odontol Scand*, 54, 188-92.
182. Vanparys P, Vermeiren F, Sysmans M, Temmerman R, 1990. The micronucleus assay as a test for the detection of aneugenic activity. *Mutat Res*, 244, 95-103.
183. Wataha JC, 2003. Biocompatibility of Dental Materials. In: Phillip's Science Of Dental Materials, Ed: Anusavice KJ. Missouri, Elsevier Science, 171-202.
184. Wataha JC, 2001. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent*, 86(2), 203-9.
185. Weaver RE, Goebel WM, 1980. Reactions to acrylic resin dental prostheses. *J Prosthet Dent*, 43, 138-42.
186. Wertz RA, Dreskin M, 1977. Midpalatal suture opening: a normative study. *Am J Orthod*, 71, 367-81.
187. Wertz RA, 1970. Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *Am J Orthod*, 58, 41-66.
188. Wichelhaus A, Geserick M, Ball J, 2004. A new nickel titanium rapid maxillary expansion screw. *J Clin Orthod*, 38(12), 677-80, quiz 671-2.
189. Widel M, Kolosza Z, Jedrus S, Lukaszczyk B, Raczek- Zwierzycka K, Swierniak A, 2001. Micronucleus assay in vivo provides significant prognostic information in human cervical carcinoma: The updated analysis. *Int J Radiat Biol*, 77, 631-6.
190. Wong DM, Cheng LY, Chow TW, Clark RK, 1999. Effect of processing method on the dimensional accuracy and water sorption of acrylic resin dentures. *J Prosthet Dent*, 81, 300-4.
191. Wood A, 1962. Anterior ve posterior crossbite. *J Dent Child*, 29, 280-5.
192. Xu GL, Bestor HH, Bourc'his D, 1999. Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature*, 402, 187-91.
193. Yıldız A, Genç Ö, 1993. Enstrümenal Analiz. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-64, 421-38.
194. Young BC, 2010. A Comparison of Polymeric Denture Base Materials. Master Thesis, University of Glasgow. Scotland.
195. Zachrisson BU, 1998. Esthetic factors involved in anterior tooth display and the smile, vertical dimension. *J Clin Orthod*, 32 432-45.

196.Zaimoğlu A, Can G, Ersoy AE, Aksu L, 1993. Diş Hekimliğinde Maddeler Bilgisi, Ankara Üniv. Basımevi,Ankara.

197.Zimring JF, Isaacson RJ, 1965. Forces Produced by Rapid Maxillary Expansion. 3. Forces Present during Retention. Angle Orthod, 35, 178-86.



9. EKLER

EK-A. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.

EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu.



EK-A. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu Kararı



SELÇUK
ÜNİVERSİTESİ



SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

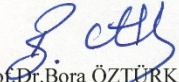
Sayı: 05
Konu: 2015/05 sayılı komisyon kararları

28.01.2015

Sayın; Yrd.Doç.Dr.Zehra İLERİ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 22.01.2015 tarihinde yapılan 2015/05 sayılı toplantısında yürütücüsü olduğunuz "**Akrilik Ortodontik Apareylerin Oral Mukoza Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkisinin ve Rezidüel Monomer Salınımı ile ilişkisinin in vivo değerlendirilmesi**" konu başlıklı projenin, bilimsel etik açısından uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Bora ÖZTÜRK
Komisyon Başkanı V.



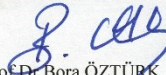
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU


Toplantı Sayısı : 2015/05


Toplantı Tarihi : 22.01.2015

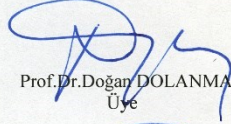
Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim dalından Yrd.Doç.Dr.Zehra İLERİ ve aynı Anabilim Dalından Dt.Ayşe MENZEK tarafından sunulan **"Akrilik Ortodontik Apeylerin Oral Mukoza Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkisinin ve Rezidüel Monomer Salınımı ile İlişkinin İn vivo değerlendirilmesi"** araştırma projesi 10 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

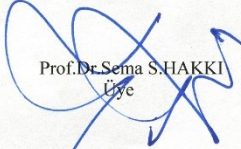
Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan **"kabulüne"** oybirliği ile karar verildi.


Prof.Dr.Bora ÖZTÜRK
Üye

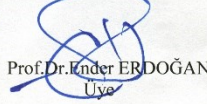

Prof.Dr.Milgan ÖZTÜRK
Üye

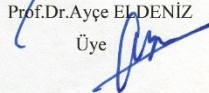

Doç.Dr.Esra ÜLKER
Üye



Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ
Üye

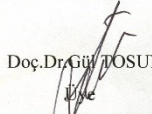

Prof.Dr.Sema ŞHAKKI
Üye


Prof.Dr.Duygu FİNDİK
Üye


Prof.Dr.Ender ERDOĞAN
Üye

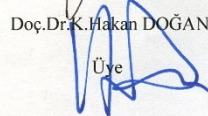

Prof.Dr.Ayşe EL DENİZ
Üye


Prof.Dr.Faruk AKGÜNLÜ
Üye


Doç.Dr.Gülsüm TOSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Zehra İLERİ
Katılmadı

Yrd.Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV
Katılmadı


Doç.Dr.K.Hakan DOĞAN
Üye

EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu

KLİNİK VEYA DENEYSEL ÇALIŞMAYA KATILMAK İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAYI FORMU

"Akrilik Ortodontik Apareylerin Oral Mukoza Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkisinin ve Rezidüel Monomer Salınımı ile İlişkisinin İn vivo değerlendirilmesi"

Siz veya çocuğunuzun Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmasını arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler size veya çocuğunuza çalışmaya katılmada kolaylık sağlanması ve konunun öneminin açıkça anlaşılabilmesi için düzenlenmiştir. Bütün işlemler sadece deneysel amaçlar için yapılacak, tüm klinik muayene işlemleri ücretsiz olarak gerçekleştirilecek ve bulgular size iletilecektir.

Bu araştırmanın amacı, akrilik ortodontik apareylerin oral mukoza hücrelerine etkisini ve apareylerden salınan rezidüel monomer miktarlarını ölçümlemek ve zararlı dozlarda olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmanın yürütücüsü Yard. Doç. Dr. Zehra İleri'dir ve yardımcı yürütücü Dt. Ayşe Menzek Yıldırım'dır. İlgili kişilere 05553098892 ve 05065840353 numaralı telefon ile ulaşabilirsiniz. Çalışmaya katılacak bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre 6 ay'dır. Bu araştırmada hızlı üst çene genişletmesi işlemleri uygulanacaktır. Araştırma süresince baş ve boyun bölgelerinden seri, periapikal, panoramik ve sefalometrik radyografiler, klinik fotoğrafları alınacaktır. Ortalama 2 ml (1 çay kaşığı) tükürük örneği hızlı üst çene genişletmesi apareyi uygulanmadan hemen önce, 1 gün sonra, 1 hafta sonra, gerekli genişletme sağlanıp 6 hafta retansiyon için bekletilip aparey çıkartıldıktan sonra, aparey çıkartıldıktan 1 ay sonra alınacak ve aynı aralıklarla yanak içerisinden sürüntü örneği alınacaktır. Örnekler Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim dalı'nda ve Selçuk Üniversitesi Tıpfakültesi Patoloji

Laboratuvarında değerlendirilecektir. Tedavi 5 seans sürecek ve her bir seans 15- 30 dakika alacaktır. Bu çalışmanın olası yararları ortodontide kullanılan akrilik apareylerin olası zararlarını araştırmaktır. Tedavinin olası riskleri hızlı üst çene genişletmesi apareyinin ağızdan sıyrılmasıdır. Olası riskleri azaltmak için hastanın yumuşak gıdalarla beslenmesi istenecek ve randevularına düzenli gelmesi şeklinde tedbirler alınacaktır. Hastalığınız için alternatif olarak sabit ortodontik tedavi, cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi tedavileri uygulanabilir. Araştırma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod, güvenlik numarası vb. yöntemler uygulanacaktır. Bütün kayıtların toplanma süresi en az beş yıldır. Değerlendirme yapılan bireylerin kendi isteği doğrultusunda çalışma kapsamı dışında kalabilme hakkı vardır. Böyle bir karar Dişhekimliği Fakültesinin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir. Çalışmadan ayrıldığınız takdirde ortodontik tedavinin ideal şekilde yürütülememesi riskleri oluşabilir. Özellikle hızlı üst çene genişletmesi apareyinin sıyrılması gibi durumlarda araştırma kapsamı dışında kalabilirsiniz. Çalışma dışında olduğu takdirde tedaviler rutin tetkiklere devam şeklinde sürdürülecektir.

Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacılar sorulabilir. Bu konuda gerekirse 0 332 223 12 10 numaralı telefonu kullanabilirsiniz. Etik kurul e-mail adresi “sudhfetik@yahoo.com”dur.

Yukarıdaki metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Tedavinin başarılı olacağı veya tatminkar sonuç elde edileceği konusunda hiçbir garanti, teminat veya söz verilmedi. Bu koşullar altında “Akrilik Ortodontik Apareylerin Oral Mukoza Hücreleri zerine Sitotoksik Etkisinin ve Rezidüel Monomer Salınımı ile İlişkisinin İn vivo değerlendirilmesi ” isimli klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı soyadı:

Adres-tel:

İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin

Adı Soyadı:

Tel:

İmza:

Açıklamaları yapan araştırıcının

Adı Soyadı: Dt. Ayşe Menzek Yıldırım

Tel: 0506 584 03 53

İmza:

Rıza alma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluő görevlisinin

Adı Soyadı:

Görevi:

İmza:

10. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Erzurum'da dünyaya geldi. İlk ve orta öğrenimini Erzurum'da tamamladıktan sonra, 2007 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitime başladı. 2012 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde diş hekimi unvanı aldı. 2013 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladı. Halen aynı bölümde uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmaktadır. Evlidir. Yabancı dili İngilizcedir.