

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

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

Dt. Serdar ÇİK

**Ortodonti Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nihat KILIÇ**

**ERZURUM
2019**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

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

Dt. Serdar ÇİK

Tez Savunma Tarihi : 29.07.2019

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nihat KILIÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hüsamettin OKTAY (İstanbul Medipol Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM (Atatürk Üniversitesi)

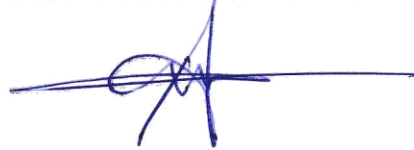
Jüri Üyesi : Prof. Dr. İsmail CEYLAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nihat KILIÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Alptuğ ATİLA (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bisfenol-A.....	4
2.1.1. Bir Kimyasal Olarak BPA.....	4
2.1.2. BPA'nın Tarihçesi.....	4
2.1.3. Günlük Hayatta BPA.....	5
2.1.4. BPA Konusunun Önemi.....	6
2.1.4.1. BPA'nın Sorun Olarak Tanımlanması.....	7
2.1.4.2. BPA Salınımı Tespit Edilen Yerler.....	7
2.1.4.2.1. Gıda Ürünleri ve Gıda Ambalajları.....	7
2.1.4.2.1.1. Metal Kutular ve Epoksi Rezinler.....	7
2.1.4.2.1.2. Gıda Ürünleri.....	8
2.1.4.2.1.3. Bebek Biberonları.....	9
2.1.4.2.1.4. Diğer Gıda Ambalajları ve Kapları.....	10
2.1.4.2.2. Çevresel BPA Kaynakları.....	11
2.1.4.2.3. Dental Malzemeler.....	11
2.1.5. BPA Maruziyetinin Belirlenmesi.....	12
2.1.5.1. BPA Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Vücut Sıvıları.....	12

2.1.6. Tahmini Günlük Ortalama Maruz Kalma Dozu.....	13
2.1.7. İnsan Metabolizmasında BPA.....	15
2.1.8. BPA'nın İnsan Sağlığına Etkileri.....	16
2.1.8.1. Üreme Organları ve Davranışları Üzerine Etki	16
2.1.8.2. Gelişime Etkileri.....	17
2.1.8.3. Metabolik Hastalıklar	18
2.1.8.4. Sağlıktaki Diğer Etkileri.....	19
2.1.9. Diş Hekimliğinde BPA.....	20
2.1.9.1. Ortodontik Malzemelerde BPA.....	25
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. Materyal.....	30
3.2. Metot.....	31
3.2.1. Çalışmada Uygulanan Apareyler ve Özellikleri.....	31
3.2.1.1. Sabit Ortodontik Apareyler	31
3.2.1.2. Rugalar Bölgesinde Lokal Akrilik Düğmesi Olan Mini Vida Destekli Aparey (TADs aparey)	33
3.2.1.3. Tek Çeneyi İlgilendiren Hareketli Aparey.....	35
3.2.1.4. İki Çeneyi İlgilendiren Fonksiyonel Aparey.....	36
3.2.2. Çalışma İçin Hastalardan Alınan Kayıtlar.....	37
3.2.2.1. Analitik Kimyasal Çalışmalar İçin Örneklerin Alınması.....	38
3.2.2.1.1. Kan Örneklerinin Alınması.....	38
3.2.2.1.2. Tükürük Örneklerinin Alınması.....	38
3.2.3. Laboratuvar Çalışmaları.....	41
3.2.3.1. Analitik Kimyasal Analiz İçin Örneklerin Hazırlanması.....	41
3.2.3.1.1. Plazma Örneklerinin Hazırlanması.....	41

3.2.3.1.2. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması.....	44
3.2.3.2. Analitik Kimyasal Analiz.....	44
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	46
4.BULGULAR.....	48
4.1. Deskriptif Veriler.....	48
4.1.1. Tükürük Verileri.....	48
4.1.2. Plazma Verileri.....	50
4.2. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	51
4.2.1. Grup İçi Karşılaştırmalar.....	51
4.2.1.1. Sabit Tedavi.....	51
4.2.1.2. TADs Apareyi.....	54
4.2.1.3. Hareketli Aparey.....	56
4.2.1.4. Fonksiyonel Aparey.....	58
4.2.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....	60
4.2.2.1. Plazma ve Tükürükte Bulunan BPA Seviyelerinin Farklı Apareyler, Farklı Ölçüm Zamanları ve Grup X Ölçüm Zamanı İnteraksiyonunun Karşılaştırılması.....	60
4.2.2.1.1. Tükürük.....	60
4.2.2.1.2. Plazma.....	62
5. TARTIŞMA.....	64
5.1. Materyal – Metodun Değerlendirilmesi.....	64
5.2. Bulguların Değerlendirilmesi.....	69
5.2.1. Grup İçi Karşılaştırmalar.....	71
5.2.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....	80

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR	86
EKLER	119
EK-1 ÖZGEÇMİŞ	119
EK-2 ETİK KURUL ONAY FORMU	120
EK-3 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	122



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilgi ve katkılarıyla yöneten değerli hocam sayın Prof. Dr. Nihat KILIÇ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'e, Prof. Dr. İsmail CEYLAN'a, Doc. Dr. Ali KIKI'ye ve Dr. Öğretim Üyesi Nurhan BAYINDIR DURNA'ya;

rnek toplamada yardımcı olan başta kıymetli hemşiremiz Melek şENGüL olmak üzere Dt. Merve ZER AşKIN'a, Dt. Tansu AÇIKGÖZ VURAL'a ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Çalışmamın analitik kimyasal analizleri ve laboratuvar çalışmalarında bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a, Doç. Dr. Alptuğ ATILA'ya, ğretim Görevlisi Osman Nuri Aslan'a ve tüm DAYTAM çalışanlarına; tezimin istatistiki değerlendirmelerinde yardımcı olan Prof. Dr. Memiş zdemir'e; çalışmamı destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ve çalışanlarına;

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan keyif aldığım tüm Ortodonti Anabilim Dalı ailesine ve can dostum Dt. Gencer AKKAYA'ya;

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana sonsuz sevgilerini veren, aldığım tüm kararlarda arkamda, yaptığım her şeyde yanımda duran çok kıymetli babam Yaşar IK ve annem Ayşe IK'e;

Sonsuz teşekkürler...

Dt. Serdar IK

ÖZET

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

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

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

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

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

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



ABSTRACT

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

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

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

Results: Saliva and plasma BPA levels were mainly increased, especially at initial one day, as time passed in all groups, but the changes in BPA levels did not reached a statistically significant level at any observation period. Mean BPA saliva levels of four observation points were showed significant differences between the groups, but these differences were mainly stem from significant differences at baseline BPA levels between the groups. Mean BPA plasma levels of four observation points

were showed no significant differences between the groups. Large individual variations were observed in the all groups.

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

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



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
BADGE	: 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan bis (2,3-epoksiypropil) eteri
Bis-DMA	: Bisfenol-A Dimetakrilat
Bis-EMA	: Etoksile Bisfenol-A Glikol Dimetrakrilat
Bis-GMA	: Bisfenol-A Glisidil Metakrilat
BPA	: Bisfenol-A
bw	: Vücut ağırlığı (Body weight)
CAS	: Kimyasal Bildiri Servisi (Chemical Abstracts Service)
cm³	: Santimetre Küp
CMV	: Sitomegalovirüs
CYP	: Sitokrom P450
DAYTAM	: Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
DDT	: Dikloro Difenil Trikloroethan
DES	: Dietilstilbestrol
ECHA	: Avrupa Kimyasallar Ajansı (European Chemicals Agency)
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority)
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
EPA	: Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency)
EU- SCF	: Avrupa Gıda Bilimsel Komitesi (Scientific Committee on Food)
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
g	: Gram

GC-MS	: Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometresi (Gas Chromatography – Mass Spectrometry)
HDPE	: Yüksek Yoğunluklu Polietilen
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography)
kg	: Kilogram
L	: Litre
LDPE	: Düşük Yoğunluklu Polietilen
LED	: Işık Yayan Diyot (Light Emitting Diode)
LOAEL	: Gözlemlenen En Düşük Olumsuz Etki Seviyesi (Lowest Observed Adverse Effect Level)
MCF-7	: Michigan Kanser Vakfı-7 (Michigan Cancer Foundation)
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mm²	: Milimetre Kare
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
ng	: Nanogram
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey)
nmol	: Nanomol
NOAEL	: Gözlemlenebilir Hiçbir Yan Etki Göstermeyen Doz (No Observed Adverse Effect Level)
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PETE	: Polietilen Tereftalat Etilen

PP	: Polipropilen
ppb	: Milyarda Bir Birim
ppm	: Milyonda Bir Birim
PS	: Polistren
PTFE	: Politetrafloretilen
PVC	: Polivinil Klorür
rpm	: 1 Dakikadaki Tur Sayısı
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin
TADs	: Geçici Ankraj Cihazları (Temporary Anchorage Devices Systems)
TDI	: Tolere Edilebilir Doz Alımı (Tolerable Dose İntake)
TSH	: Troid Uyarıcı Hormon
UPLC-MS/MS	: Ultra Performans Likit Kromatografisi – Kütle Spektrometresi
US-NTP	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Bisfenol-A kimyasal formülü ve üç boyutlu görünümü.....	4
Şekil 2.2. Plastik madde sınıflaması.....	6
Şekil 2.3. Bisfenol-A, BİS-GMA, Polikarbonat, BİS-DMA kimyasal formülü.....	20
Şekil 3.1. Asit, bond, kompozit, ışık tabancası.....	32
Şekil 3.2. Sabit ortodontik apareyin uygulanması.....	33
Şekil 3.3. Mini vida, ortodontik akril, rezin modifiye cam iyonomer siman, kompomer.....	34
Şekil 3.4. Ağız içinde mini vidaların görünümü, Modifiye Nance apareyi, Modifiye Keleş Slider apareyi.....	35
Şekil 3.5. Üst çeneye uygulanan bir hareketli protrüzyon apareyi.....	37
Şekil 3.6. Aktivatörün uygulanması.....	38
Şekil 3.7. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması.....	40
Şekil 3.8.1. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması.....	42
Şekil 3.8.2. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması ve analiz edilmesi.....	43
Şekil 3.9. BPA'ya ait kromatogram.....	45
Şekil 3.10. BPA'ya ait kütle spektrumu.....	46
Şekil 4.1. Sabit tedavi grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	52
Şekil 4.2. Sabit tedavi grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	53
Şekil 4.3. TADs aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	54

Şekil 4.4. TADs aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	55
Şekil 4.5. Hareketli aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	56
Şekil 4.6. Hareketli aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	57
Şekil 4.7. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	58
Şekil 4.8. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre plazmada ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.....	59
Şekil 4.9. Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda zamana göre tükürükte ortalama BPA miktarı değişimi.....	60
Şekil 4.10. Farklı ortodontik aparey kullanan gruplarda zamana göre plazmada ortalama BPA miktarı değişimi.....	62

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Farklı tedavi yöntemleri ve farklı zamanlarda tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyeleri	49
Tablo 4.2. Farklı tedavi yöntemleri ve farklı zamanlarda plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyeleri	51
Tablo 4.3. Sabit tedavi grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları	52
Tablo 4.4. Sabit tedavi grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları	53
Tablo 4.5. TADs aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasında karşılaştırma sonuçları.....	54
Tablo 4.6. TADs aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları	55
Tablo 4.7. Hareketli aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.....	56
Tablo 4.8. Hareketli aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları	57
Tablo 4.9. Fonksiyonel aparey grubunda tükürükte bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları	58
Tablo 4.10. Fonksiyonel aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasında karşılaştırma sonuçları	59

Tablo 4.11. Tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksyonu karşılaştırma sonuçları (ANOVA).....	61
Tablo 4.12. Tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında Tukey HSD testi karşılaştırma sonuçları.....	62
Tablo 4.13. Plazma BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksyonu karşılaştırma sonuçları (ANOVA).....	63



1. GİRİŞ

Tarihin eski zamanlarından günümüze kadar gelen arkeolojik kalıntılar, insanoğlunun geçmişten günümüze kadar geçen sürede ihtiyaçlar doğrultusunda araçlar yapıp günlük hayatta kullandıklarını göstermektedir. Zamanla değişen ve artan ihtiyaçların karşılanması için doğada bulunan maddeler kullanılarak yapılan eşyaların yetersiz kalmasıyla yeni arayışlara girilmiştir. Bu arayış sonucunda yeni kimyasal maddeler sentezlenerek fabrikasyon üretime geçilmiş, hızlı, ucuz ve bol miktarda ürün üretilmeye başlanmıştır.

1962 yılında Rachel Carson tarafından yayınlanan “Silent Spring”¹ (Sessiz Bahar) adlı kitapla kimyasal bir haşere ilacı olan DDT’nin doğa üzerinde oluşturduğu yıkıma dikkat çekilmiştir. Sessiz Bahar kitabının yayınlanmasıyla ilk defa kimyasalların kullanım amacı dışında çevreye olumsuz etki edebileceğinin gösterilmesinden sonra kullanılan farklı kimyasalların etkileri araştırılmaya başlanmıştır.

1970’lere gelindiğinde DDT’nin ve artık ürünlerinin sulara karışarak ekosistemin üst basamaklarında çeşitli üreme sorunlarına neden olduğu bulunmuştur.² Bu ilk bulgulardan sonra farklı maddelerin de aynı etkileri gösterip göstermediği araştırılmaya başlamıştır.

1991 yılının temmuz ayında Wisconsin’de bulunan Wingspread Konferans Merkezi’nde farklı uzmanlık alanlarından araştırmacıların katıldığı “Kimyasal Olarak Uyarılmış Cinsel ve Fonksiyonel Gelişimin Değişimi: Yaban hayatı / İnsan Bağlantısı” konulu toplantı yapılmıştır. Açıklanan uzlaşma bildirisinde çok sayıda insan yapımı kimyasalın ve birkaç doğal maddenin insanlarda ve hayvanlarda endokrin sistemi bozduğu bildirilmiştir.³ Bu açıklamada kullanılan “endokrin bozucu” bilimsel terimi

topluluklarda geniş çapta kabul görmüş ve bir terim olarak kullanılmaya başlanmıştır.

1995 yılında yabancı hayatta ve insanda endokrin bozucuların oluşturabileceği farklı riskleri belirlemek için Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından bir konferans düzenlenmiştir. Bu konferansta endokrin bozucu terimine “homeostaz, üreme, gelişme ve/veya davranışın sürdürülmesinden sorumlu olan vücuttaki doğal hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, bağlanması, etkisini veya yok edilmesini engelleyen eksojen bir ajan” şeklinde tanım yapılmıştır.⁴

10-12 Ekim 2000 tarihinde New York şehrinde bulunan Research Triangle Park'ta ABD Çevre Koruma Ajansı'nın talebi üzerine Ulusal Toksikoloji Programı / Çevre Sağlığı Ulusal Bilimler Enstitüsü tarafından endokrin bozucu kimyasalların düşük doz etkilerini ve doz bağımlı ilişkilerini bilimsel kanıtlarla değerlendiren tarafsız Düşük Doz Hakemlik Paneli düzenlenmiştir. Bu panelde endokrin bozucuların Gözlemlenen En Düşük Olumsuz Etki Seviyesi (LOAEL) açıklanmıştır. Bu panelde değerlendirilen kimyasallardan biri de BPA'dır. Komite tarafından BPA'nın karsinojenik olduğuna dair kanıt bulunamadığı belirtilerek günlük oral alım için LOAEL dozunun 50 mg/kg/gün olarak belirlendiği duyurulmuştur.⁵

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

1996 yılında Oleo ve ark.⁶ tarafından diş hekimliğinde kullanılan rezinlerden BPA salındığının ilk kez bildirilmesiyle yapılan diş tedavilerinin sonuçları da araştırılmaya başlanmıştır.

Ortodontik tedavide kullanılan dental materyallerin yapımında Bis-GMA ve Bis-DMA gibi BPA türevlerinin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Geçmişte yapılmış olan bilimsel çalışmalarda ortodontik tedavide kullanılan bu materyallerden artık monomer olarak BPA'nın ağız ortamına salınabileceği bildirilmiştir.⁷ Ortodonti alanında yapılan in-vitro çalışmalarda ise ortodontik apareylerden BPA'nın düşük miktarlarda salındığı gösterilmiştir.⁸ Bazı araştırmacılara göre ortodontik apareylerden salınan BPA'nın günlük alım dozunun altında olabileceği ancak yine de bu miktar BPA'nın dikkate alınması gerektiği bu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.⁹ Diğer bazı araştırmacılara göre ise ortodontik apareylerden salınan BPA'nın sitotoksik ve östrojenik olumsuz bir etki oluşturmadığı bulunmuştur.¹⁰ Yapılan bu çalışmaların tümü in-vitro ya da tükürük örneklerinin analizine dayanmakta olup, literatürde ortodontik apareylerden salınan BPA'nın kan örneklerinde incelenmesinin yapıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında literatürde farklı ortodontik uygulamalar sonrasında salınan BPA'nın kan ve tükürük konsantrasyonlarının incelendiği ve karşılaştırıldığı bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

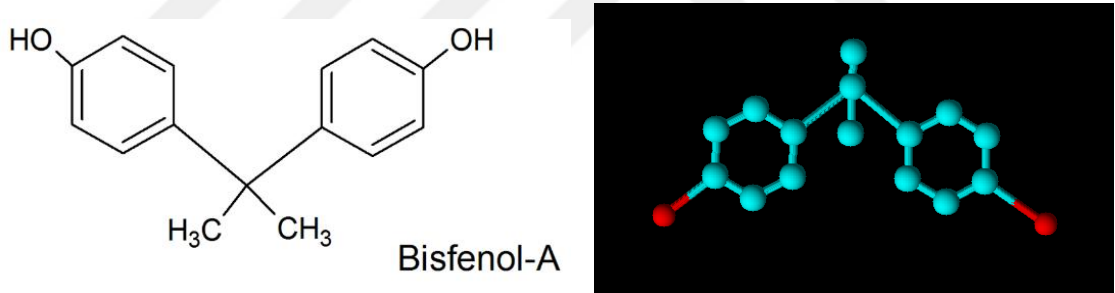
Bu çalışmanın amacı farklı ortodontik tedavi uygulamaları sırasında kullanılan materyallerden salınan BPA miktarlarının belirlenmesi ve farklı ortodontik uygulamalarda ortaya çıkan BPA miktarının karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bisfenol-A

2.1.1. Bir Kimyasal Olarak BPA

Bisfenol-A; kimyasal adı 2,2-Bis(4-hidroksifenil) propan, kapalı formülü $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$ şeklinde olan, Amerikan Kimya Derneği'nin alt kuruluşu Kimyasal Bildiri Servisi (CAS) tarafından 80-05-7 numarası ile numaralandırılmış, sadece endüstriyel ve profesyonel laboratuvar kullanım için kimliklendirilmiş, organik ve sentetik bir kimyasaldır. Organik maddelerde yüksek çözünürlüğe sahip olmasına rağmen sudaki çözünürlüğü düşüktür. Bej renkli kokusuz kristaller şeklindedir.¹¹ Bisfenol-A'nın kimyasal formülü ve üç boyutlu yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



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

2.1.2. BPA'nın Tarihçesi

Bisfenol-A (BPA) ilk kez 1891 yılında Rus Kimyager Aleksandr P. Dianin^{12(içinde 1)} tarafından sentezlenmiştir. BPA keşfedilmesinden 40 yıl sonra Londralı Kimyager ve Hekim Edward Charles Dodds'un yapay östrojen replasmanı için östrojenik farmasötikler arayışı sırasında tekrar gündeme gelmiştir ve 1938 yılında Dodds ve arkadaşları¹³ BPA'dan daha güçlü östrojenik etkisi olan Dietilstilbestrol'u bildirilene kadar BPA yapay östrojen olarak kullanılmıştır.¹⁴

1930'lu yıllarda büyüme ve gelişimi hızlandırıcı östrojenik etkisinin keşfedilmesiyle kar marjını artırmak için bir süre endüstriyel sığır ve kümes hayvanları yetiştiriciliğinde kullanılmıştır.¹⁵

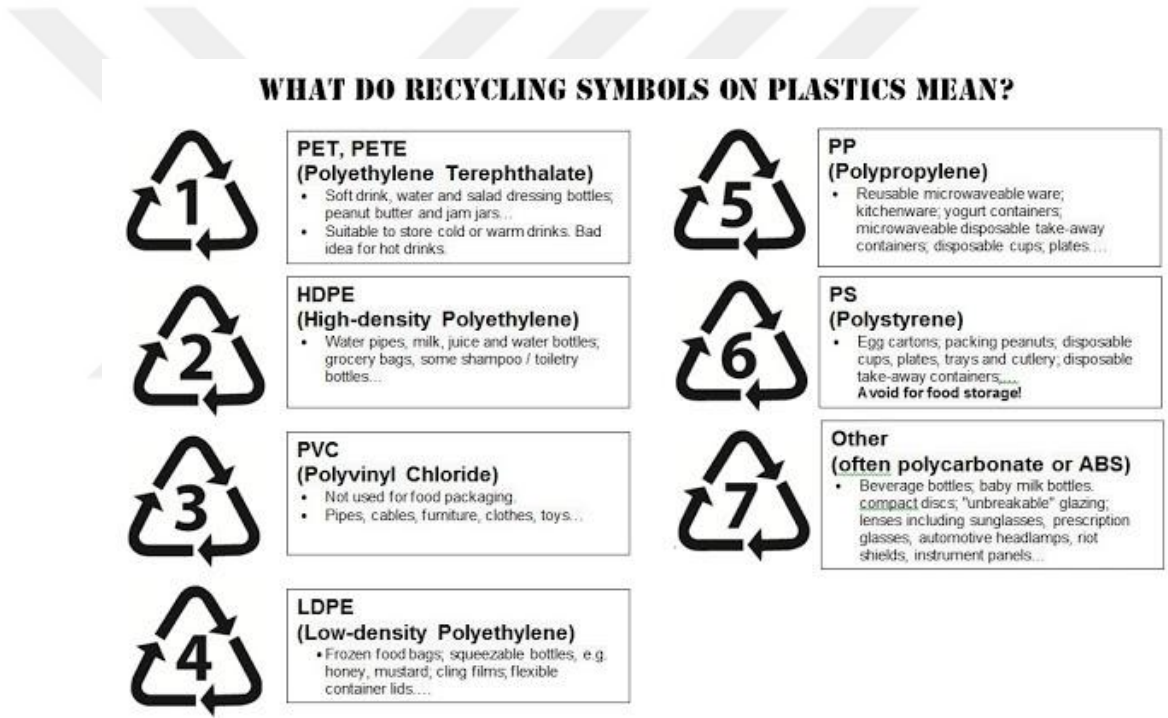
1940'lı yıllarda plastiğe sertlik ve saydamlık kazandırmak için plastik sentezinde BPA kullanılmaya başlanmıştır.¹⁵ Plastiğin yapısına girdikten sonra BPA'ya olan ilgi artmış ve BPA yılda yaklaşık 6 milyar ton üretim hacmiyle en çok üretilen kimyasallardan biri haline gelmiştir.¹⁶ Örneğin; 2002 yılında Japonya'da üretim hacmi 445 bin ton olarak açıklanmıştır.¹⁷ Bailin ve ark.¹⁸ ülkede 2002 yılında toplamda 2.8 milyon ton BPA üretimi olduğu ve bu üretimin 2011 yılında toplamda 5.5 milyon tona çıkacağı tahmin edildiğini bildirmişlerdir. 2018 yılında yapılan tahminlere göre, BPA endüstrisinin zamanla daha da büyüyeceği öngörülmektedir.¹⁹

2.1.3. Günlük Hayatta BPA

BPA günümüzde polikarbonat ve epoksi rezin yapımında kullanılmaktadır. Günlük hayatta kullanılan BPA içeren ürünlere örnek vermek gerekirse; sert plastik olan polikarbonattan imal edilmiş olan kaplar, iç yüzeyi epoksi reçine koruyucu kaplı metal kutular, konserve gıdalar, gıda ambalajları, oyuncaklar, su tesisatında kullanılan plastik borular, plastik bardaklar, gözlük camları, spor ve sağlık ekipmanları, toz boyalar, elektronik malzemelerin kaplamaları, termal yazılma özelliğine sahip kâğıtlar (örnek: bankamatik fişleri), biberonlar, deterjanlar, plastik su şişeleri, dental rezinler, diş macunları v.b.^{20,21}

BPA içeren malzemeleri anlamak için plastik malzemelerin sınıflandırmasını anlamak gerekir. Plastik malzemeler 7 ana grupta incelenmiştir. 1. Polietilen tereftalat etilen (PETE), 2. Yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE), 3. Polivinil klorürün (PVC), 4. Düşük yoğunluklu polietilen (LDPE), 5. Polipropilen (PP) ve 6. polistren (PS) ve 7.

“diğer”. 1,2,4,5 ve 6. gruplar BPA içermez dolayısıyla BPA açısından kullanımı güvenli sayılmıştır. 3. Polivinil klorürün (PVC) BPA içerebildiği bildirilmiştir. 7. “diğer” grubu BPA içeren polikarbonat ve epoksi reçinelerden oluştuğu için riskli olduğu bildirilmiştir. Plastikten yapılan malzemelerin üzerine hangi sınıfa ait olduğunu gösteren işaretler basılmaktadır. Bu işaret birbirini üçgen şekilde tamamlayan üç ok şeklindedir ve üçgenin ortasına grup numarası yazılmıştır. Plastik maddelerin sınıflamasına ait simgeler, sınıf isimleri ve günlük hayattaki kullanım yerleri Şekil 2.2.’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Plastik madde sınıflaması. (Let’s Save Our Planet’in internet sitesinden alınmıştır.²²)

2.1.4. BPA Konusunun Önemi

Günlük hayatta bu kadar çok yerde kullanılan BPA’nın insan üzerinde güvenli bir madde olup olmadığı literatürde arandığında; insanların BPA’ya maruz kaldığı ve bu maruziyetin çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirildiği görülmektedir.²³⁻²⁷ Yapılan

çalışmaların maruziyet kaynaklarının veya seviyelerinin belirlenmesine odaklandığı görülmüştür.²³⁻²⁶

2.1.4.1. BPA'nın Sorun Olarak Tanımlanması

1993 yılında Krishnan ve ark.²⁸ tarafından *Saccharomyces Cerevisiae* isimli maya mantarının östrojen üretilip üretilmediğinin belirlenmesi için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada otoklavlanmış ve damıtılmış su kullanarak hazırlanmış kültüre maya mantarı yetiştirilmiştir. Üretilen kültür ortamında sıçan uterusundaki östrojenik reseptörlere bağlanmak için yarışan bir madde tespit edilmiştir. Yapılan incelemede bu östrojenik maddenin maya kaynaklı olmadığı ve otoklavlama sırasında polikarbonat şişeden salınan bir madde olduğu belirlenmiştir. Bu madde çalışma ortamından saflaştırılarak ayrılmış ve yapılan incelemede Bisfenol-A olarak tanımlanmıştır. BPA'nın deneysel sistemlerde gösterilen östrojenik etkisinden sonra Krishnan ve ark.²⁸ tarafından ilk kez BPA'nın yan etkilerinin tartışılması gerektiği bildirilmiştir.

Krishnan ve ark.'nın²⁸ bulgularından sonra çevresel kaynaklardan salınan BPA miktarlarını belirlemek için çalışmalar başlamıştır.

2.1.4.2. BPA Salınımı Tespit Edilen Yerler

Literatürde BPA'nın tespit edildiği yerler 3 temel başlık altında incelenmektedir.

2.1.4.2.1. Gıda Ürünleri ve Gıda Ambalajları

2.1.4.2.1.1. Metal Kutular ve Epoksi Rezinler

BPA'nın metal kutulardan salındığı ilk kez 1995 yılında Brotons ve ark.²⁹ tarafından bildirilmiştir. 2002 yılında Kang ve ark.³⁰ ve Takao ve ark.³¹ tarafından

yapılan çalışmalarla Brotons ve ark.'nın bulguları desteklenmiştir. 2002 yılında Bae ve ark.³² tarafından metal kutudan salınan BPA'nın kaynağının kutunun içini kaplamada kullanılan epoksi rezin olduğu bulunmuştur. Bae ve ark. tarafından hazırlanan çalışmada mikrobiyolojik yöntem kullanılarak içi epoksi rezin kaplı metal su tanklarında BPA'ya bağlı hızlı mikroorganizma artışı da bulunmuştur.³² Yapılan çalışmalarda BPA salınımının sıcaklık artışıyla arttığı bulunmuştur.^{31,32} 2003 yılında Kang ve ark.³³ BPA salınımında ısıtma derecesinin ısıtma süresinden daha önemli olduğunu bildirmiştir. 2002 yılında Kang ve ark.³⁰ kafeinin artan miktarının metal kutularda BPA migrasyonunu arttırdığını bulmuştur.

2014 yılında Sungur ve ark.³⁴ tarafından Türkiye marketlerinde metal kutuda satılan fasulye, mısır, garnitür, bezelye, domates salçası ve ton balığı üzerinde yapılan incelemede 21.86 – 1858.71 µg/kg aralığında BPA tespit edilmiştir.

Günümüzde farklı ülkelerdeki araştırmacılar ve çeşitli sivil toplum örgütleri tarafından günlük kullanımdaki metal kutular incelenerek BPA salınımı açısından değerlendirilmektedir. BPA tespit edilen ürünlere karşı kamuoyu bilinci oluşturularak firmalara ürünlerinde BPA kullanmamaları konusunda baskılar yapılmaktadır. Ayrıca ulusal ve uluslararası alanda BPA'nın metal kutularda kullanımının yasaklanması için çalışmalar yürütülmektedir.³⁴⁻⁴⁰

2.1.4.2.1.2. Gıda Ürünleri

1995 yılında Brotons ve arkadaşları²⁹ tarafından metal kutulardan BPA salınımının bildirilmesinden sonra, yiyeceklerde kontaminasyon belirleme çalışmaları başlatılmıştır. 1997 yılında Biles ve ark.⁴¹ tarafından, bebek mamalarına metal kutudan BPA kontaminasyonu olduğu bildirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarla metal kutudan bebek mamasına BPA kontaminasyonu olduğu ile ilgili daha çok kanıt

sunulmuştur.^{42,43} 2002 yılında piyasada bulunan 62 konserve örneğinin 38 tanesinde BPA tespit edilmiştir.⁴⁴ Yapılan diğer çalışmalarla konserve hayvan yiyeceklerinde⁴⁵, konserve ton balığında⁴⁶ ve bal örneklerinde⁴⁷ BPA bulunmuştur.

2014 yılında Sungur ve ark.³⁴ tarafından Türkiye marketlerinde bulunan ürünler üzerinde yapılan araştırmada metal kutuda bulunan gıdalarda 21.86 – 1858.71 µg/kg aralığında, kağıt kutuda bulunan gıdalarda 36.48 – 554.69 µg/kg aralığında, cam kavanozda bulunan gıdalarda 0 – 399.21 µg/kg BPA bulunduğu rapor edilmiştir.

2.1.4.2.1.3. Bebek Biberonları

Sağlıklı bir insanda dışarıdan gelebilecek zararlı kimyasallara karşı konjuge ederek farklı yollarla vücuttan atma gibi çeşitli savunma mekanizmaları bulunur. Bu mekanizmalar bebeklerde tam gelişmemiştir ve bebeklerin kilosunun düşük olması sebebiyle daha az dozlarda daha ciddi etkiler görülebilmektedir. BPA'nın metal kutulardan salınımı²⁹ ve yiyecek kontaminasyonu⁴¹ bulduktan sonra araştırmacılar tarafından bebeklerin olası BPA'ya maruz kalma yolları araştırılmaya başlanmıştır. 1997 yılında metal saklama kaplarından bebek gıdalarına⁴¹ BPA salınımı bulunmuştur. Aynı yıl polikarbonat bebek biberonlarıyla ilgili çalışmalarda başlamıştır.

1997 yılında Mountfort ve ark.⁴⁸ tarafından yapılan çalışmada ilk defa farklı yöntemlerle temizlenen biberonlardan bebek mamasına BPA salınımı araştırılmış fakat BPA bulunamamıştır.

2000 yılında Sun ve ark.⁴⁹ tarafından yapılan çalışmada ilk defa polikarbonat biberonlardan BPA salınımı bildirilmiştir. Bu bulgu ilerleyen yıllarda diğer araştırmalarca doğrulanmıştır.⁵⁰⁻⁵⁴

29 Mart 2010 tarihinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yayınlanan raporla BPA'nın zararlı etkilerinin özellikle çocuklarda daha çok görülebileceğine

dikkat çekilmiştir.⁵⁵ 2009 yılında A.B.D.'nin bir çok eyaletinde⁵⁵ BPA kullanımı yasaklansa da 2010'da Kanada BPA'yı ülke çapında bebek ürünlerinde yasaklayan ilk ülke olmuştur.⁵⁶ Kanada'nın yasaklama kararından sonra dünyada bir çok ülke BPA kullanımını yasaklamaya başlamıştır. Ülkemizde de Tarım ve Köy İşleri Bakanlığının 10 Haziran 2011 tarihinde Resmi Gazete 'de yayınladığı "Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılmasında Hakkında Tebliğ" ile BPA bebek ürünlerinde yasaklanmıştır.⁵⁷

2.1.4.2.1.4. Diğer Gıda Ambalajları ve Kapları

2000 yılında Vinggaard ve ark.⁵⁸ tarafından yapılan çalışmada geri dönüştürülmüş ve yeni kağıttan yapılmış mendillerden BPA salındığı bildirilmiştir.

2003 yılında Lopez-Cervantes ve Pasairo-Losada⁵⁹ tarafından PVC streç filminden BPA salındığı rapor edilmiştir.

2003 yılında Nerin ve ark.⁶⁰ tarafından yapılan çalışmada mikrodalga fırınlar için üretilen kaplarda 30 µg/g BPA bulunduğu bildirilmiştir.

2003 yılında Sajiki ve Yonekubo⁶¹ tarafından deniz, nehir ve dilüe su kullanılarak yapılan çalışmada suyun içinde bulunan çözülmüş kimyasalların plastik borulardan BPA salınımını arttırdığı bildirilmiştir.

2004 yılında Ozaki ve ark.⁶² tarafından yapılan çalışmada gıda ile teması olan yeni üretilmiş ve geri dönüştürülmüş çeşitli kağıtlardan (örn: pişirme kağıdı) BPA salınımı olabileceği rapor edilmiştir.

2007 yılında Lopez-Espinosa ve ark.⁶³ tarafından gıda paketlemede kullanılan kartonlardan ve kağıtlardan BPA salındığı bildirilmiştir.

2.1.4.2.2. Çevresel BPA Kaynakları

Gıda ürünlerinde BPA bulunmasından^{29,41,48} sonra araştırmacılar diyet dışında da günlük hayatta BPA maruziyetinin olabileceği yerleri araştırmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar kısa sürede sonuç vermeye başlamış ve ilk kanıt Rudel ve ark.⁶⁴ tarafından 1998 yılında bulunmuştur.

Rudel ve ark.⁶⁴ Cape Cod şehrinin yer altı sularından, kanalizasyon geri dönüşüm ve atık su toplama merkezlerinden alınan örneklerde BPA bulduklarını bildirmişlerdir. Rudel ve arkadaşlarının bulgularından sonra farklı ülkelerde daha büyük alanları kapsayan çalışmalarla atık sudaki BPA miktarı gösterilmiştir.⁶⁵⁻⁶⁹

2001 yılında Yamamoto ve ark.⁷⁰ Japonya'daki çöp depolama alanından sızan sularda BPA bulunduğunu bildirmiştir.

2003 yılında Kawagoshi ve ark.⁷¹ Japonya'daki çöp toplama alanının dışında bulunan yer altı suyunda BPA bulunduğunu rapor etmiştir.

2005 yılında Matsumoto ve ark.⁷² kent ortamındaki açık havada BPA bulunduğunu iddia etmiştir.

2.1.4.2.3. Dental Malzemeler

Literatüre bakıldığında dental ürünlerle ilgili yapılan BPA çalışmalarının beslenme ya da çevresel kaynaklı BPA maruziyeti çalışmalarının olduğu gruba dâhil edilmeyip yeni bir sınıflama olarak değerlendirildiği görülmüştür. Bu konuda yapılan araştırmalar çalışmamızda “Diş Hekimliğinde BPA” adlı başlık altında ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2.1.5. BPA Maruziyetinin Belirlenmesi

Kan, kan ürünleri, tükürük, idrar, anne sütü, göbek bağı, peritoneal sıvı, amniyon sıvısı, foliküler sıvı ve plasentada bulunabilecek BPA, gaz kromatografisi – kütle spektrometresi (GC-MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), farklı kimyasal ajanlarla türevlendirme sonrası gaz kromatografisi ve ELİSA gibi farklı yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Kullanılan analitik yöntemler arasında BPA'nın dokulardaki eser miktarını ölçmek için kütle spektrometresi ve özellikle izotop seyreltme kütle spektrometresi en güvenilir yöntem olarak kabul edilmiştir.⁷³ Bazı araştırmacılar tarafından yeterli hassasiyete sahip olmadığı ve biyolojik matrislerinde yüksek kirletici potansiyel olduğu için ELİSA'nın BPA ölçümünde kullanılmaması önerilmiştir.⁷⁴

2.1.5.1. BPA Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Vücut Sıvıları

Kan: Fung ve ark.⁷⁵ 40 sağlıklı yetişkinin dişlerine yapılan dolgu işleminden önce ve sonra aldığı kan numunelerini HPLC yöntemi ile incelemiş ve BPA tespit edememiştir.

Serum: 1999 yılında Sajiki ve ark.⁷⁶ tarafından BPA bulunabilecek vücut sıvılarını belirlemek için yapılan çalışmada sağlıklı insan serumunda 0-1.6 ng/ml BPA tespit edildiği bildirilmiştir.

Plazma: Iloue ve ark.⁷⁷ yaptıkları çalışmada plazmada 0.1 ng/ml BPA bulduklarını bildirerek plazma BPA maruziyetinin belirlenmesinde kullanılabilir yeni yöntemlerini tanıtmışlardır.

Tükürük: Olea ve ark.⁶ 18 hastanın molar dişine 50 mg Bis-GMA esaslı dolgu maddesiyle yapılan restorasyonu takiben 1 saat sonra topladıkları tükürük örnekleriyle yaptıkları çalışmada 90-931 µg arasında BPA belirlendiğini bildirmiştir.

İdrar: Brock ve ark.⁷⁸ tarafından en az 5 kişiden oluşturulan 5 idrar örneği havuzu üzerinde yapılan çalışmada 0.27-10.6 ng/ml BPA tespit edilmiştir. Bu çalışmada idrar örneğinden BPA tespiti için geliştirilen metot tanıtılmıştır.

Battal ve ark.⁷⁹ tarafından Mersin’de 57 çocuk, 74 erkek ve 69 kadın içeren idrar örnekleriyle yapılan çalışmada 0.06-0.99 µg/g BPA ve türevi bulunmuştur.

Anne Sütü: Otake ve ark.⁸⁰ tarafından anne sütünde bulunan BPA miktarının belirlenmesi için geliştirilen yöntemin tanıtıldığı çalışmada anne sütünde 0.65-0.70 ng/g BPA bulunmuştur.

Diğer yöntemler: Ikezuki ve ark.⁸¹ tarafından yapılan çalışmada sağlıklı kadın kanında 2.0 ng/ml, erken hamilelik dönemi serumunda 1.5 ng/ml, geç hamilelik dönemi serumunda 1.4 ng/ml, foliküler sıvıda 2.4 ng/ml, amniyotik sıvı ve fetal serumda 2.2 ng/ml BPA tespit edilmiştir. Genuis ve ark.⁸² tarafından terde BPA bulunabileceği bildirilmiştir.

2.1.6. Tahmini Günlük Ortalama Maruz Kalma Dozu

BPA’ya maruz kalma gün içinde gerçekleştirilen eylemler sırasında vücuda giren BPA miktarının cebirsel toplamı olarak tanımlanabilir. Hesaplama gün içinde tüketilen gıdalarda ve çevresel kaynaklarda bulunan, dental malzemelerden salınan ve dermal olarak geçen BPA miktarları kullanılır.²⁶ Kullanılan ölçüm kriterleri subjektif olduğu için hesaplamalar hataya açıktır ve farklı araştırmalarda farklı tahminler yapılmasına neden olmaktadır.

Maruz kalmayla ilgili ilk epidemiyolojik çalışma 2002 yılında Hanaoka ve ark.²³ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; Epoksi kaplama yapan işçilerin idrarında yapmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek BPA seviyesi bulunmuştur.²³

2003 yılında Wilson ve ark.²⁴ tarafından 2-5 (ort.4) yaş arası 9 çocuk üzerinde yapılan çalışmada BPA’ya maruz kalmamın birincil yolu diyet olarak gösterilmiş ve

çocukların kapalı alanda daha çok BPA'ya maruz kaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada BPA maruziyetinin seviyesinin 42.981 ng/kg gün olduğunu tahmin edilmiştir. 2006 yılında Wilson ve ark.²⁵ tarafından yapılan bir başka çalışmada okul öncesi çocuklarda BPA'ya maruz kalmanın %99 oranında diyet kaynaklı olduğu, iç mekan havasının da maruz kalmada etkili olduğu bildirilmiştir. Diyet yoluyla 1700-2700 ng/gün ve inhalasyon yoluyla 7.8-14 ng/gün BPA maruziyeti, diyet yoluyla 52-74 ng/gün ve inhalasyon yoluyla 0.24-0.41 ng/gün BPA absorpsiyonu olduğu tahmin edilmiştir.

2007 yılında Calafat ve ark.⁸³ tarafından yapılan çalışmada 1988 – 1994 yılları arasında Amerika'da idrar örneklerinde ortalama 1.3 µg/L BPA bulunurken bu oran 2003 – 2004 arasında ortalama 2.7 µg/L olarak ölçülmüş ve BPA maruziyetinin ölçüm yapılan aralıkta iki katına çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmayla BPA maruziyetinin yıldan yıla arttığı gösterilmiştir.

2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Toksikoloji Programı (US-NTP) tarafından açıklanan raporla çeşitli yaş gruplarında günlük BPA maruziyeti bildirilmiştir.²⁶ Raporda ortalama BPA maruziyeti; yetişkinlerde 0.008 – 1.5 µg/kg bw/gün, 0 – 6 ay arası hazır mama ile beslenen çocuklarda 1 – 11 µg/kg bw/gün, anne sütü ile beslenen çocuklarda 0.2 – 1 µg/kg bw/gün, 6 – 12 aylık çocuklarda 1.65 – 13 µg/kg bw/gün, 1.5 – 6 yaş arasında çocuklarda 0.043 – 14.4 µg/kg bw/gün olarak tahmin edilmiştir. İdrar örnekleri kullanılarak yapılan ölçümde kadınlarda günlük maruz kalma 2.4 µg/L ve erkeklerde maruz kalma 3.2 µg/L olarak tahmin edilerek maruz kalmada cinsiyet farkı gösterilmiştir.

EPA tarafından kronik oral maruziyet dozu 50 mg/kg bw/gün olarak belirlenmiştir.⁵⁵ 2002 yılında EU-SCF tarafından farelerde üzerinde yapılan bir çalışma baz alınarak BPA için Tolere Edilebilir Günlük Alım Dozu (TDI) 0.01 mg/kg olarak belirlenmiştir.⁸⁴ NOAEL miktarı 5 mg/kg bw/gün olarak açıklanmıştır.⁸⁵ 2006 yılında

EFSA tarafında daha kapsamlı yapılan risk değerlendirmesinden sonra 5 mg/kg bw/gün'e 100 kat belirsizlik kat sayısı uygulanarak BPA'nın tolere edilebilir günlük alım miktarı 0.05 mg/kg bw/gün olarak açıklanmıştır.⁸⁶ 6 Haziran 2014'te FDA tarafından yayınlanan bildiriyle NOAEL dozunda değişiklik yapılmayarak oral alım için 5 mg/kg bw/gün olarak açıklanmıştır.⁸⁷

2.1.7. İnsan Metabolizmasında BPA

BPA vücuda girmesinden sonra karaciğerde CYP2C ailesinde bulunan enzimlerden CYP2C18 tarafından hızlı, CYP2C19 ve CYP2C9 tarafından daha yavaş bir şekilde metabolize edilir. BPA, CYP2C ailesi tarafından metabolize edilirken aynı zamanda karaciğerde CYP17 enzimini de inhibe eder.⁸⁸ Karaciğerde ilk geçiş etkisiyle b-D-glukuronid ile konjuge edilir ve BPA-glukuronid'e dönüştürülerek östrojenik etkisi azalacak şekilde pasif hale getirilir.⁸⁹ BPA'nın östrojenik etkisini azaltmak için kullanılan bir diğer yolda karaciğerde sülfatla konjuge edilerek BPA-sülfat oluşturulmasıdır.⁹⁰ İdrarda erkeklerde daha çok BPA-glukuronid bulunurken kadınlarda BPA-sülfat bulunmuştur.⁹¹ Sindirim sistemine atılan BPA konjugatları BPA'ya dönüştürülerek serbest formda tekrar geri emilebilir. Bu mekanizmaya ek olarak BPA'nın fenolik kısmının iyi bir serbest radikal yakalayıcı olmasından dolayı serbest radikaller tarafından da inaktive edilebilir.⁹² Ayrıca BPA radikal oksidanlar, Fremy tuzu, tirozinaz ve lipo-peroksidaz tarafından reaktif oksijen türlerine dönüştürülebilir ama bu mekanizma in-vivo olarak diğer yollar dolduktan sonra gözlenmiştir ve östrojenik etkinin düşürülmesinde çok az etkiye sahiptir.^{89,93-96} NADPH varlığında sıçan ve insanda BPA'nın karaciğerde 5-hidroksibisfenol-A'ya dönüştüğü de gösterilmiştir fakat bu yolda gerçekleşen reaksiyonun östrojenik aktiviteyi azaltmada etkisi bulunamamıştır.⁸⁹

Naproxen ve karbamazepin gibi ilaçların karaciğerde BPA metabolizmasını inhibe ederek serbest BPA seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir.⁹⁷ Ayrıca plasenta ve diğer dokularda bulunan β -glukronidaz ve arilsülfataz-c enzimleri ile konjuge BPA'nın tekrar serbest BPA'ya dönüştürülebileceği bildirilmiştir.⁹⁸

2.1.8. BPA'nın İnsan Sağlığına Etkileri

2.1.8.1. Üreme Organları ve Davranışları Üzerine Etki

Farklı gelişimsel dönemlerde olan laboratuvar hayvanlarında değişik dozlarda yapılan çalışmalarda fizyolojik farklılıklardan dolayı değişik sonuçlar olabileceği ve daha fazla insan çalışmasına gerek olduğu belirtilerek BPA'nın üreme organlarında ve cinsel davranışlarda değişikliğe neden olabileceği gösterilmiştir.²⁶ BPA, ECHA tarafından Repro 1B toksik madde olarak sınıflandırılmıştır.⁹⁹

BPA'nın fertilitiyi birçok noktada etkilediği gösterilmiştir.¹⁰⁰ İn-vitro fertilizasyon tedavisi gören eşlerde BPA'nın zayıf over cevabı¹⁰¹⁻¹⁰³, düşük fertilizasyon başarısı¹⁰⁴, embriyonun kalitesinin düşüklüğü^{102,105} ve implantasyon başarısızlığı^{106,107} ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmayla¹⁰⁸ infertil kadınların saptanabilir serum BPA düzeyleri fertil kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. BPA'ya maruz kalan erkeklerde doz bağımlı olarak cinsel işlev azalması^{109,110} ve sperm kalitesinde düşüşler^{111,112} olduğu bildirilmiştir.

Vücutta bulunan serbest BPA'nın düşük afiniteli östrojen reseptörü agonisti olduğu bulunmuştur.¹⁶ BPA'nın bu özelliğinden dolayı cinsiyet hormonlarıyla yarış halinde olduğu ve cinsiyet hormonlarının seviyesini arttırabileceği ya da azaltabileceği düşünülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda^{23,113,114} BPA ve BADGE'ye maruz kalmış erkeklerde kadın cinsiyet hormonlarının seviyelerinde değişiklikler olduğu bulunmuştur. BPA'nın androjen metabolizmasına etkisi ise polikistik over sendromlu

kadınlarda incelenmiştir.^{27,115-117} PCOS sendromu olan kadınlarda serum BPA ve androjen hormonu seviyeleri yüksek tespit edilse de hastalığın kendi başına da yüksek androjen seviyelerine neden olmasından dolayı BPA-androjen artışı ilişkisi net değildir.

Kadınlarda BPA'nın üreme üzerine etkileri farklı alanlarda da incelenmiştir. Farelerde¹¹⁸ BPA'nın endometriyise neden olduğu gösterilse de insan çalışmalarında¹¹⁹⁻¹²¹ BPA-endometriyisis ya da endometrial kanser arasındaki ilişki açık bir şekilde gösterilememiştir. Kemirgenlerde¹²²⁻¹³⁴ ve primatta¹³⁵ doğum öncesi BPA maruziyetinin meme kanserine neden olduğu gösterilmesine rağmen yapılan insan çalışmalarında^{136,137} çeşitli kısıtlamalardan dolayı bu bağlantı gösterilememiştir. BPA'nın dişi farelerde^{138,139} mayoz bölünmeyi bozabileceği gösterilmesine rağmen insan çalışmasına rastlanmamıştır. Ayrıca BPA tekrarlayan düşüklerle¹⁴⁰, erken doğumla¹⁴¹ ilişkili ve annelik davranışını olumsuz etkileyebileceği¹⁴² bulunmuştur. BPA Erkek farelerde ise prostat büyümesi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴³

2.1.8.2. Gelişime Etkileri

BPA'nın bebeklerde doğum ağırlığını azalttığını^{144,145} ve arttırdığını¹⁴⁶ bildirilen çalışmalar olmasına rağmen BPA'nın doğum ağırlığına etkisinin olmadığı^{147,148} bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Bu çalışmalar göz önüne alınca BPA-doğum ağırlığı ilişkisi net bir şekilde gösterilememiş ve daha çok kanıtı ihtiyaç duyulmuştur.

Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda BPA'nın saldırganlık, agresiflik, hiperaktivite, anksiyete, depresyon, duygu durum bozukluğu, uyku problemi gibi nöro-davranışsal problemlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁴⁹⁻¹⁵³

BPA'nın çocukluk çağı astımıyla ilişkili olabileceği fareler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarından yola çıkılarak öne sürülmüştür.¹⁵⁴ Bu ilişkinin insanda incelenmesi için yapılan çalışmalarda BPA'nın çocukluk astımı/hışırtı ile ilişkili

olabileceği bulunmuştur.^{155,156} Ayrıca BPA'nın farelerde puberteyi hızlandırdığı bulunmuştur.¹⁵⁷

2.1.8.3. Metabolik Hastalıklar

NHANES verileri üzerinde yapılan çalışmalarla¹⁵⁸⁻¹⁶¹ ve diğer araştırmalarla^{162,163} BPA ve insülin dirençli diabet (Tip 2) arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. NHANES verilerinde kardiovasküler hastalıkların ve hipertansiyonun BPA ile ilişkisi de incelenmiştir. NHANES verileri üzerinde yapılan çalışmalarla^{158,159,164} ve Kore'de yapılan bir başka çalışmada¹⁶⁵ BPA ile kardiovasküler hastalıklar arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Kardio-vasküler ilişkinin incelenmesi için yapılan diğer çalışmalarda ise BPA'nın hipertansiyon^{165,166} ve koroner arter hastalığı^{167,168} ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Ayrıca BPA'nın kanda kolesterol artışıyla¹⁶⁹ ilişkili olabileceği ve karaciğer fonksiyonuna etki edebileceği^{158,159} bulunmuştur.

BPA'nın vücut kitle endeksi ve obeziteyle ilişkisi olup olmadığı bir çok çalışmayla incelenmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda BPA'nın ağırlık artışı ve obeziteye neden olduğu bulunmuştur.^{170,171} Yapılan insan çalışmalarında da BPA'nın obezi, vücut kitle endeksi artışı, artan bel çevresi genişliği, yağ kitlesi artışı ve leptin hormonu seviyesi artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.^{115,163,172-178} Literatürde BPA-obezite/vücut kitle endeksi artışı arasında güçlü ilişkiler gösteren çalışmalar olmasına karşın yapılan bazı çalışmalarda BPA'nın obeziteyle ilişkisi bulunamamıştır.^{117,179} Bu bulgular dışında Harley ve ark.¹⁷⁶ tarafından yapılan çalışmada hamilelik sırasında annelerinden BPA'ya maruz kalan kızlarda vücut kütle indeksinde azalma bulunurken BPA-vücut kütle endeksi arasındaki ilişkinin gelişimsel olarak karmaşık olabileceği gösterilmiştir.

2.1.8.4. Sağlıktaki Diğer Etkileri

Beyinde hipofiz bezinden salınan TSH troid bezinde T₃ ve T₄ salınmasına neden olur. T₃ ve T₄ hormonları kanda belli bir seviyeye ulaştığında ise negatif geri bildirim yaparak hipofiz bezinden TSH salınımını azaltır. BPA'nın troid hormonu reseptörüne agonistik ve antagonistik etkileri olduğu bulunmuştur.¹⁸⁰⁻¹⁸² Yapılan çalışmalarda BPA'nın TSH, T₃ ve T₄ metabolizmasında etkili olduğu bulunmuştur. Yüksek BPA miktarının düşük TSH miktarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{113,183-185} Troid bezinin hormonları üzerinde yapılan diğer çalışmalarda ise BPA düşük T₄ seviyesiyle¹⁸³ ve yüksek T₃ seviyesi^{183,184} ile ilişkili bulunmuştur. BPA'nın troid fonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir.¹⁸⁵ Artan T₃ seviyelerine bağlı negatif geri bildirim bir sonucu olarak TSH seviyelerinde bir düşüş gözlenmiş olabileceği de unutulmamalıdır. Yeni doğanlar üzerinde yapılan çalışmalarda BPA'nın düşük TSH seviyelerine neden olduğu dolayısıyla troid fonksiyonunu azalttığı bulunmuştur.^{186,187} BPA maruziyetinin gebeliğin 3. trimestrinde troid üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁸⁷

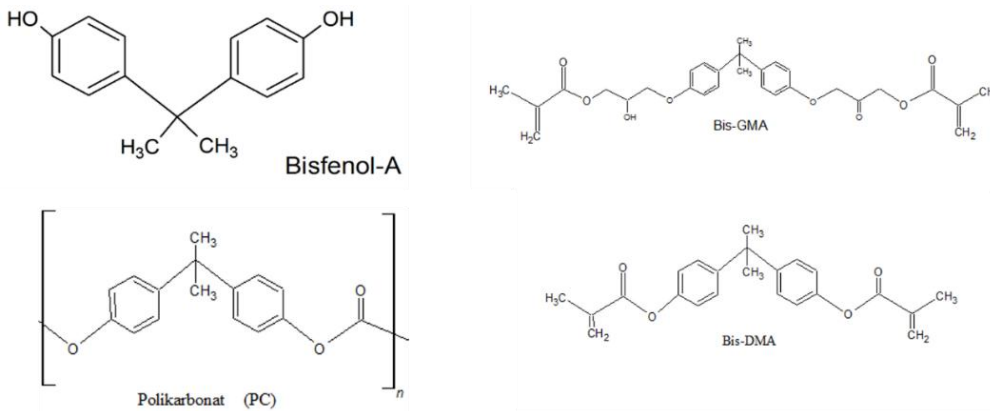
Clayton ve ark. tarafından 2003 – 2006 yılları arasındaki NHANES verileri üzerinde yapılan çalışmada 18 yaşı üstü grupta artmış BPA titreleri daha yüksek CMV virüsü antikor titreleriyle ilişkiliyken, 18 yaşı altı grubunda daha düşük BPA titreleri daha yüksek CMV virüsü antikor titreleriyle ilişkili bulunmuştur ve yaşı bağlı olarak BPA'nın immün sistemi baskılayabileceği bildirilmiştir.¹⁸⁸

BPA'nın oksidatif stres ve kronik inflamasyonla da ilişkili bulunmuştur.^{117,162,189,190} Uzun süre oksidatif strese ve kronik inflamasyona maruz kalmak vücutta çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Albüminüri; idrarda albümin artışı ile karakterize, böbrek endotelinin fonksiyonun bozulduğunu gösteren, insülin dirençli diabet, tansiyon ve kardiovasküler hastalıklar için erken belirti olabilecek bir hastalıktır.¹⁹¹ BPA'nın böbrekler üzerindeki etkisini incelemek için yapılan

çalışmalarda BPA'nın düşük yoğunluklu albüminüriyle ilişkili olduğu bulunmuştur.^{192,193} Tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte BPA'nın oluşturduğu oksidatif stres sonucu böbrek epitelinin zarar görmesiyle bu tablonun ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür.¹⁹²

2.1.9. Diş Hekimliğinde BPA

Diş Hekimliğinde kullanılan malzemelerin yapımında saf BPA kullanılmamasına rağmen Bis-GMA, Bis-DMA, Bis-EMA ve polikarbonat gibi BPA türevleri kullanılmaktadır.¹⁹⁴ Diş hekimliğinde kullanılan monomerler polimer zincir reaksiyonu ile polimerleşerek sertleşir. Günümüzde üretilen malzemeler yüzde yüz bir polimerleşme oranına sahip değildir. Polimerizasyona katılmayan monomerlerin ya da açık bağ bulunduran uç monomerlerinin hidroliz reaksiyonlarına uğrayarak BPA'ya dönüştüğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarla Bis-GMA ve Bis-DMA'dan BPA sentezi mekanizması gösterilmiştir ve salınımdan sorumlu olarak Bis-DMA bulunmuştur.^{195,196} Tükürük ortamında 24 saatte Bis-DMA'nın %81.4ünün BPA'ya dönüştüğu de bildirilmiştir.¹⁹⁵ Bisfenol-A, Bis-GMA, Bis-DMA ve Polikarbonat'ın kimyasal formülleri Şekil 2.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Bisfenol-A, BİS-GMA, Polikarbonat, BİS-DMA kimyasal formülü.

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

1997 yılında Nathanson ve ark.¹⁹⁷ tarafından yapılan çalışmada in-vitro ortamda incelenen ışıkla sertleşen 7 fissür sealanttan BPA salınımı tespit edilememiştir.

1999 yılında Arenholt-Bindselv ve ark.¹⁹⁸ tarafından 8 hastada 2 farklı marka fissür sealant üzerinde yapılan çalışmada markalardan birinin hastaya uygulanmasından hemen sonra alınan tükürük örneklerinde 0.3 – 2.8 ppm aralığında ortalama 1.43 ppm BPA bulunmuştur. 1 saat sonra ve 24 saat sonra alınan tükürük örneklerinde ise BPA tespit edilememiştir.

1999 yılında Lewis ve ark.¹⁹⁹ tarafından yapılan çalışmada incelenen 28 kompozit örneğinin ikisinde BPA tespit edilmiştir. Aynı yıl Noda ve ark.²⁰⁰ tarafından yapılan çalışmada incelenen 5 örneğin hepsinin BPA ya da BPA türevleri tarafından kirletildiği bulunmuştur. Schmalz ve ark.¹⁹⁵ tarafından yapılan bir diğer çalışmada oluşturulan deney ortamında Bis-GMA'dan BPA salınımı tespit edilemezken BADGE'den <2 – 8 ppm aralığında, Bis-DMA'dan 4 – 155 ppm aralığında BPA salınımı tespit edilmiştir. Ayrıca oluşturulan deney ortamında 24 saatte Bis-DMA'nın %81.4'ünün tükürük tarafından hidrolitik yıkıma uğratılarak BPA'ya dönüştürüldüğü bildirilmiştir.

2000 yılında Fung ve ark.⁷⁵ tarafından 40 sağlıklı insanın dişine uygulanan 8 ve 32 miligram rezin dolgu işlemi uygulanmadan önce, 1 saat, 3 saat, 1 gün, 3 gün, 5 gün

sonra alınan tükürük ve kan örneği üzerinde yapılan çalışmada 1 ve 3 saat sonra alınan tükürük örneklerinde 5.8 – 105.6 ppm arasında BPA tespit edilirken diğer zamanlarda alınan tükürük örneklerinde ve kan örneklerinin hiç birinde BPA'nın ölçülebilir seviyelerde olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmayla dental mataryellerden BPA salındığı ama sistemik dolaşımında belirlenebilecek seviyede olmadığı östrojenik etkilerinin temelsiz olabileceği bildirilmiştir.⁷⁵

2000 yılında Pulgar ve ark.²⁰¹ tarafından 7 kompozit rezin ve 1 fissür örtücü üzerinde in-vitro yapılan çalışmada polimerizasyon öncesi nötral pHda 0 – 155 µg/ml aralığında, polimerizasyon sonrası nötral pHda 0 – 42.8 µg/ml aralığında BPA salınımı bulunmuştur. Aynı yıl Tarumi ve ark.²⁰² tarafından 3 fissür doldurucu ve 5 adeziv rezin üzerinde yapılan çalışmada numunelerin hiç birinin BPA içermemesine rağmen 2 tanesinde östrojenik aktivite tespit edilmiştir.

2002 yılında Zafra ve ark.²⁰³ tarafından diş tedavisi olan 8 hastadan 1 saat sonra toplanan tükürük üzerinde yapılan çalışmada 15.3 – 32.4 µg/L BPA bulunmuştur.

2004 yılında Al-Hiyasat ve ark.²⁰⁴ tarafından dental kompozitlerin dişi fareler üzerindeki doğurganlığa etkisinin incelendiği çalışmada 78 µg/L BPA bulunurken BPA'nın dişi farelerde doğurganlığı olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Aynı yıl Wada ve ark.²⁰⁵ tarafından yapılan çalışmada 24 kompozitten 6 tanesinde östrojenik aktivite tespit edilmiştir. Takahashi ve ark.²⁰⁶ tarafından 100 mg'lık polikarbonat kronlardan farklı ortam şartlarında 24 saat BPA salınımının incelendiği bir diğer çalışmada ise 37°C'de suya ve etanole BPA salınımı bulunamazken 65°C etanole 0.28 µg BPA salınımı tespit edilirken aynı sıcaklıkta suya BPA salınımı bulunamamıştır.

2005 yılında Sasaki ve ark.²⁰⁷ tarafından dişine 9 rezinden biriyle işlem yapılmış 21 hastanın tükürükleri üzerinde yapılan araştırmada işlem öncesi toplanan tükürük örneklerinde 0.3 – 2.0 ng/ml aralığında, işlem sonrası toplanan tükürük örneklerinde

20.0 – 60.1 ng/ml aralığında BPA bulunurken, işlem sonrası gargara yaptırılan hastaların tükürük örneklerinde 1.6 – 4.7 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir. Gargara yaptırılan hastalardan biri 5 gün takip edilerek hastadan alınan tükürük örneklerinde BPA seviyelerinin işlem öncesi seviyelere yaklaştığı bildirilmiştir.

2006 yılında Jaskow ve ark.²⁰⁸ tarafından yapılan 2 farklı rezinin BPA salınım açısından karşılaştırıldığı çalışmada işlem öncesinde işlemden hemen sonra ve 1 saat sonra alınan tükürük örneklerinde yapılan incelemelerde markalar arasında farklı oranda BPA salınımı bulunmuştur.

2010 yılında Downs ve ark.²⁰⁹ tarafından 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada başlangıçta tükürükte 0.07 – 6.00 ng/ml aralığında BPA tespit edilirken 3 saat sonra alınan tükürük örneğindeki BPA miktarının tek dişine restorasyon uygulanan grupta 3.98 ng/ml, 4 dişine restorasyon uygulanan grupta 9.08 ng/ml'ye çıktığı tespit edilmiştir. 3 saat en yüksek miktarın bulunduğu zaman aralığı olarak bildirilirken 24 saat sonra hastaların tükürüğündeki BPA seviyesinin başlangıç seviyesine döndüğü bulunmuştur. Çalışmada alınan kan örneklerinde BPA tespit edilememiştir.²⁰⁹

2011 yılında Van Landuyt ve ark.²¹⁰ tarafından 71 araştırma üzerinden 22 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde 11 çalışmada BPA salınımı araştırılmıştır. Dental materyallerden 24 saatte 0.00001 – 67.0000 nmol/mm² aralığında 0.01752 geometrik ortalamayla BPA salındığı bildirilirken, toplam kümülatif salınımın ise 0 – 124 nmol/mm² aralığında 0.016 nmol/mm² geometrik ortalamayla salındığı bildirilmiştir.

2012 yılında Han ve ark.²¹¹ tarafından 124 çocuk üzerinde yapılan çalışmada tükürükte 0.002 – 8.305 µg/l aralığında BPA bulunmuştur. Kontrol grubunda bulunan çürüğü bulunmayan 62 çocuğun tükürüğünde ortalama 0.40 µg/l BPA bulunurken çalışma grubunda bulunan restoratif işlem görmüş 62 çocuğun tükürüğünde 0.92 µg/l

BPA bulunmuştur. Yazarlar tarafından dental rezinlerle tükürük BPA seviyesinin arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.²¹¹ Aynı yıl Chung ve ark.²¹² tarafından rezin uygulanan yüzey sayısı arttıkça BPA maruziyetinin arttığı bildirilmiştir. Kingman ve ark.²¹³ tarafından 172 katılımcı üzerinde yapılan çalışmada katılımcıların dişine restorasyon yapılmasının 1 saat sonrasında tükürük BPA konsantrasyonlarında artış bulunmuştur. Bu artışın 8 saat sonra restorasyon öncesi seviyelere döndüğü belirlenmiştir. Rubber dam uygulamasının tükürük BPA seviyelerini azalttığı bulunmasına rağmen idrar örneklerinde BPA seviyelerinde bir değişiklik oluşturmadığı tespit edilmiştir. Alınan idrar örneklerinde ise BPA miktarının 9 – 30 saat aralığında restorasyon öncesi seviyelere gerilediği tespit edilmiştir.²¹³

2007 – 2012 yılları arasında yapılan bir vaka serisinde^{151-153,214} dişlerine amalgam ve rezin restorasyon yapılmış çocukların uzun dönem nöro-psikolojik gelişimlerinin incelenmesi sonucunda Bis-GMA bazlı restorasyona maruz kalmanın çocuklardaki psikososyal fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki amalgama maruz kalmada gösterilememiştir.

2014 yılında Trachtenberg ve ark.²¹⁵ farklı türde rezinlerden yapılan dental restorasyonlardan salınan BPA'nın böbrek hasarı ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını bildirilmişlerdir.

2017 yılında Berge ve ark.²¹⁶ tarafından yapılan çalışmada kontrol grubunda bulunan 20 hastanın üçünün tükürüğünde saptanabilir BPA seviyeleri bulunurken, çalışma grubunda bulunan 20 hastanın sekizinin tükürüğünde saptanabilir seviyede BPA tespit edilmiştir. Saptanan BPA seviyelerinin çalışma grubunda biraz daha yüksek olduğu bulunmuştur.

2.1.9.1. Ortodontik Malzemelerde BPA

2000 yılında Suziki ve ark.²¹⁷ tarafından 4 farklı polikarbonat braketin incelendiği çalışmada iyonize suya daldırılan polikarbonat braketlerden 0.01 – 0.4 µg/g aralığında BPA salınımı olduğu bulunmuştur.

2001 yılında Watanabe ve ark.⁹ tarafından 5 hastada 5 – 15 ay arasında tedavi için kullanılmış 5 polikarbonat braket üzerinde yapılan çalışmada, braketlerin 56 – 102 µg/g aralığında BPA içerdiği bulunmuştur. Bu bulgular göz önüne alınarak yazarlar tarafından 50 kg ağırlığındaki bir insanın 28 dişine polikarbonat braket uygulanmasını takiben 5 – 15 ay arasında toplamda 2350 ng ya da günlük 0.1 – 0.3 ng/kg/gün BPA alımı olduğu hesaplanmıştır. Bu değerlerin östrojenik etki gösterecek değerlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁹ 2004 yılında Watanabe ve ark.²¹⁸ tarafından yapılan polikarbonat braket, protez kaidesi ve geçici kronların in-vivo ve in-vitro incelendiği bir başka çalışmada; in-vitro olarak 34 ay sonra materyallerden BPA salınımının arttığı bulunurken, 3 hastadan alınan 12 brakette; 18 ay sonra 38 – 63 µg/g aralığında ortalama 49 µg/g BPA bulunurken 40 ay sonra 324 – 697 µg/g aralığında ortalama 511 µg/g BPA bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından in-vitro sonuçlara göre tükürüğe beklenenden daha fazla BPA salınımı olduğu bildirilmiştir.²¹⁸

2007 yılında Eliades ve ark.⁷ tarafından yapılan çalışmada 2 gruba ayrılmış 40 paslanmaz çelik braket ışıkla sertleşen ve kimyasal sertleşen yapıştırıcı rezinle hazırlanarak hızla yaşlandırmak için alkol solüsyonuna daldırılmıştır ve 5 hafta içerisinde BPA salınımı tespit edilememiştir.

2009 yılında Eliades ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada içinde 2 ay invisalign plağı seti bekletilen 3 farklı salin çözeltisinden hazırlanan örnekler değişik oranlarda seyreltilerek gingival fibroblast ve östrojen duyarlı MCF-7 göğüs kanseri hücre kültürüne uygulanmıştır ve kültürdeki etkisi araştırılmıştır. BPA'nın gingival

fibroblastlar üzerinde herhangi bir sitotoksikite etkisi bulunmazken, östrojen duyarlı MCF-7 hücrelerinde de östrojenik etkiye bağlı herhangi bir proliferasyon bulunmadığı bildirilmiştir.¹⁰

2011 yılında Sunitha ve ark.²¹⁹ tarafından 138 premolar braket üzerinde yapılan rezin – ışık tabancasının ucu mesafesinin BPA salınımı ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, artan ışık uygulama mesafesinin daha fazla BPA salınımına neden olduğu bulunmuştur.

2011 yılında Eliades ve ark.²²⁰ tarafından 3 gruba ayrılan 18 çekilmiş premolar diş üzerinde ışıkla sertleşen rezin kullanılarak lingual retainer uygulaması yapılan in-vitro çalışmada, retainer uygulaması yapılmadan önce dişlerin bulunduğu çift distile sudan kontrol grubu olarak alınan materyalde 0.16 µg/L, 10 gün sonra 1.05 µg/L, 20 gün sonra 2.44 µg/L, 30 gün sonra 2.90 µg/L BPA bulunmuştur. Aynı yıl Kang ve ark.²²¹ tarafından mandibuler dişlerine lingual retainer uygulanan 22 gönüllüden farklı zamanlarda alınan tükürük ve idrar üzerinde yapılan çalışmada, BPA bulunmasına rağmen anlamlı olan tek yükselmenin işlemden 30 dakika sonra alınan tükürük numunelerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada en yüksek tükürük değeri olan, lingual retainerın yerleştirilmesinden 30 dakika sonra tespit edilen 20.889 ng/ml BPA seviyesinin yazarlar tarafından referans günlük alım dozunun çok altında olduğu bildirilmiştir.²²¹

2013 yılında Klouskos ve ark.⁸ tarafından yayınlanan ortodontik yapıştırıcı rezinler ve polikarbonat braketlerden salınan BPA'nın incelendiği 11 yayını kapsayan meta-analizde, in-vivo olarak ortodontik adezivlerden 0.85 – 20.88 ng/ml ve in-vitro olarak 65.67 ppm (mg/L) BPA salınımı olduğu bildirilmiştir.

2013 yılında Malkiewicz ve ark.²²² tarafından Avrupa pazarında satılan 6 farklı ortodontik adezivin in-vitro olarak 1 saatten 31 güne kadar incelendiği çalışmada, ilk 1

saatte 1 üründe 37.30 – 28.90 µg/ml aralığında ortalama 32.10 µg/ml BPA bulunurken, 3 üründe 8.40 – 417.20 µg/ml aralığında BPA polimeri bulunmuştur. Yazarlar tarafından en yüksek salınımın ilk 1 saatte olduğu, ilerleyen zamanlarda BPA konsantrasyonlarının düştüğü bildirilmiştir.²²² 2015 yılında Malkiewicz ve ark.²²³ tarafından Avrupa ve Amerika’da kullanılan 4 farklı ortodontik adezivin in-vitro olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada adezivlerden 1 saatten 30 güne kadar 0.096 – 0.414 µg/cm³ aralığında BPA salınımı olduğu bulunmuştur.

2013 yılında Kotyk ve Wiltshire²²⁴ tarafından ortodontik tedavide kullanılan farklı materyallerin farklı ortamlarda in-vitro olarak 2 hafta incelenmesinde yapay tükürüğe ısı ile şekillendirilmiş bir SX plağından 7.63 µg/g ve bir ortodontik adezivden 2.75 µg/g BPA salınımı bulunmuştur.

2015 yılında Kloukos ve ark.²²⁵ tarafından ışıkla sertleşen adezivlerin braket uygulaması sonrası BPA salınımının 20 hastada in-vivo olarak değerlendirildiği çalışmada tedavi öncesinde hastaların ağızını çalkaladığı musluk suyunda 130 ng/l, %5 etanol içeren dilüe suda 155 ng/l BPA bulunurken, braket uygulamasını takiben hemen yaptırılan 1. ağız çalkalamadan sonra musluk suyunda 277 ng/l, alkol çözeltisinde 194 ng/l BPA, 1. ağız çalkalamasından hemen sonra yaptırılan 2. ağız çalkalamasında çeşme suyunda 180 ng/l, alkol çözeltisinde 128 ng/l BPA tespit edilmiştir.

2015 yılında Purushothaman ve ark.²²⁶ tarafından 598 1. Premolar braket üzerinde yapılan farklı türdeki ışık kaynaklarının farklı mesafelerden BPA salınımına etkisinin araştırıldığı çalışmada, LED ışık kaynağının halojen ışık kaynağına göre daha az BPA salınımında neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada her 2 grup içinde brakete olan uç mesafesi artışıyla BPA salınımının arttığı bildirilirken en az BPA salınımının kimyasal olarak sertleşen rezinlerde bulunduğu bildirilmiştir.²²⁶

2016 yılında Hope ve ark.²²⁷ tarafından dental rezinlerden salınan BPA'nın doğru analiz edilmesindeki zorluklara dikkat çekilerek dental rezinlerden salınan BPA miktarının belirlenmesinde likit kromatografisi kütle spektrometresinin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.

2017 yılında Raghavan ve ark.²²⁸ tarafından pekiştirme amacıyla; vakumla şekillendirilmiş SX plağı kullanılan, ısı ile aktive olan akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley plağı kullanılan ve kimyasal olarak sertleşen akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley plağı kullanılan olarak rastgele 3 farklı gruba ayrılan sabit ortodontik tedavisi tamamlanmış 45 hasta üzerinde yapılan çalışmada apareylerin yerleştirilmesinden hemen önce, aparey yerleştirilmesini takiben 1 saat, 1 hafta ve 1 ay sonra alınan tükürük örneklerine BPA salınımı incelenmiştir ve her aparey grubunda ve tüm inceleme zamanlarında farklı BPA salınımı rapor etmişlerdir. Yazarlar tarafından ısı ile sertleşen akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley plaklarının pekiştirme dönemi için daha uygun olduğu bildirilmiştir.²²⁸

2018 yılında Manoj ve ark.²²⁹ tarafından ışıkla sertleşen ve kimyasal olarak sertleşen adeziv kullanılarak iki farklı gruba bölünmüş 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada braketlerin uygulanmasından hemen önce, uygulamadan 30 dakika sonra, 1 gün sonra, 1 hafta sonra ve 1 ay sonra toplanan tükürük örneklerinde BPA salınımı incelenmiştir kimyasal olarak sertleşen kompozitten anlamlı olarak daha fazla BPA salınımı olduğu ve ilerleyen zamanla BPA salınımının her iki grupta da azaldığı bildirilmiştir.

Ortodontik tedavide kullanılan dental materyallerin yapımında Bis-GMA ve Bis-DMA gibi BPA türevlerinin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Geçmişte yapılmış olan bilimsel çalışmalarda ortodontik tedavide kullanılan bu materyallerden artık monomer olarak BPA'nın ağız ortamına salınabileceği bildirilmiştir.⁷ Ortodonti

alanında yapılan in-vitro çalışmalarda ise ortodontik apareylerden BPA'nın düşük miktarlarda salındığı gösterilmiştir.⁸ Bu BPA salınımının polimerleşme reaksiyonunda artık ürün olarak veya polimerleşmemiş açık uçlarda gerçekleşen reaksiyonlara bağlı olarak ağız ortamına salınabileceği bildirilmiştir.¹⁹⁵ Ağız ortamına salınan BPA'nın büyük oranda Bis-DMA kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür.¹⁹⁵ Ortodontik tedavide kullanılan materyaller üzerinde yapılan çalışmalarda BPA maruziyetinin günlük alım dozunun altında olabileceği ancak yine de bu miktar BPA'nın dikkate alınması gerektiğini bildiren çalışmalar bulunmasına rağmen ortodontik apareylerden salınan BPA'nın sitotoksik ve östrojenik olumsuz bir etki oluşturmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.^{9,10} Yapılan bu çalışmaların tümü in-vitro ya da tükürük örneklerinin analizine dayanmakta olup, literatürde ortodontik apareylerden salınan BPA'nın kan örneklerinde incelenmesinin yapıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında literatürde farklı ortodontik uygulamalar sonrasında salınan BPA'nın kan ve tükürük konsantrasyonlarının incelendiği ve karşılaştırıldığı bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

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

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu tez çalışması için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (B.30.2.ATA.0.01.00/223) alınmıştır (Ek 2). Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TDH-2019-7003 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu tez çalışmasının materyalini, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı'na ortodontik tedavi için başvuran, ortodontik tedavi yöntemi önceden belirlenmiş ve tedavisi başlanacak olan hastalardan bu çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 80 hastadan 4 farklı zamanda alınan tükürük ve kan örneklerini kapsamıştır. Araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalara ve hasta velilerine araştırmanın yöntemi hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilmiş ve araştırmaya katılım için hastalardan ve yasal vekillerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam formları ıslak imzalı olarak alınmıştır (Ek 3).

Gönüllülerin Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak;

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

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

3.2. Metot

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

- 1. Grup;** Sabit ortodontik apareylerle tedavi gören 20 gönüllü,
- 2. Grup;** Rugalar bölgesinde lokal akrilik düğmesi olan mini vida destekli aparey (TADs aparey) uygulanan 20 gönüllü,
- 3. Grup;** Tek çeneyi ilgilendiren hareketli aparey kullanan 20 gönüllü,
- 4. Grup;** İki çeneyi ilgilendiren fonksiyonel akrilik aparey (aktivatör) kullanan 20 gönüllüden oluşmuştur.

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

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

3.2.1. Çalışmada Uygulanan Apareyler ve Özellikleri

3.2.1.1. Sabit Ortodontik Apareyler

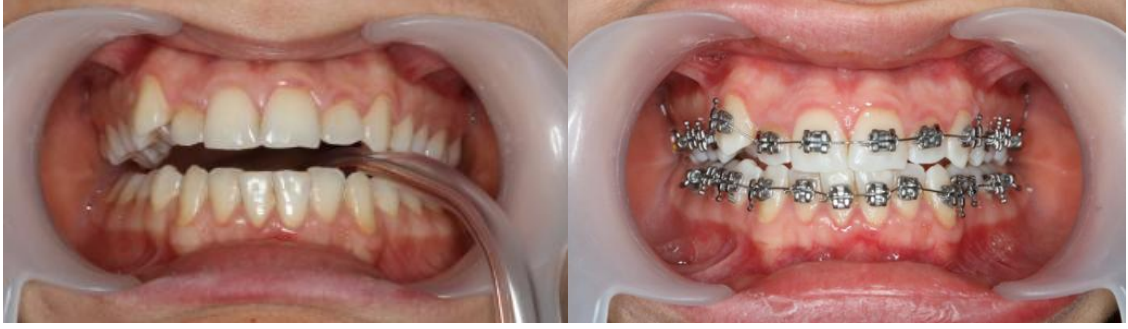
Sabit ortodontik apareylerle tedavi gören grupta tedavi ekartörü ve yüksek emiş gücüne sahip sakşın ile izolasyon sağlanarak dişler 40 saniye süreyle asitlenmiş

(Pulpdent Etch Royale, Watertown, A.B.D.) ve sonrasında yıkanarak kurulmuştur. Asitleme işlemini takiben hava – su spreyi kullanılarak yapılan kurutmada asitlenmiş bölgede tebeşir beyazı görüntü elde edilmesinden sonra bond (3M Unitek Transbond XT, Minnesota, A.B.D.) ile doyurma işlemi yapıp tüm dişlere ayrı ayrı 20 saniye süreyle ışık uygulanmıştır (Woodpecker LED D, Guangksi, Çin). Metal braketlerin kaidesine aplikatör ile bond sürüldükten sonra kompozit (3M Unitek Transbond XT, Minnesota, A.B.D.) konularak dişe uygulanmış, fazla kompozit diş yüzeyinden temizlenmiş ve her bir brakete 20 saniye süreyle ışık uygulanmıştır.

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



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



Şekil 3.2. Sabit ortodontik apareyin uygulanması.

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

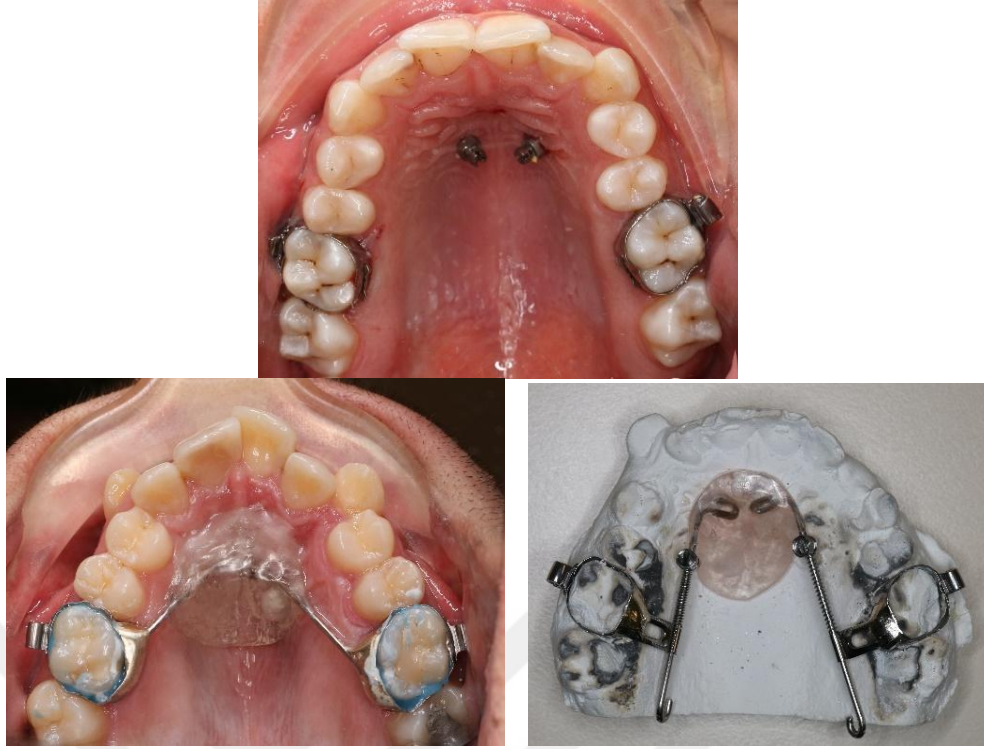
Çalışmamızda TADs aparey grubu; maksimum ankraj gereksinimi olan hastalarda kullanılan, rugalar bölgesinde lokal akrilik düğmesi olan ve mini vida destekli (TADs) olarak planlanan Modifiye Nance apareyi ve molar dişlerin distalizasyonu işleminde üst keser dişlerin eksen eğiminden dolayı premolar dişlerin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

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

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



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



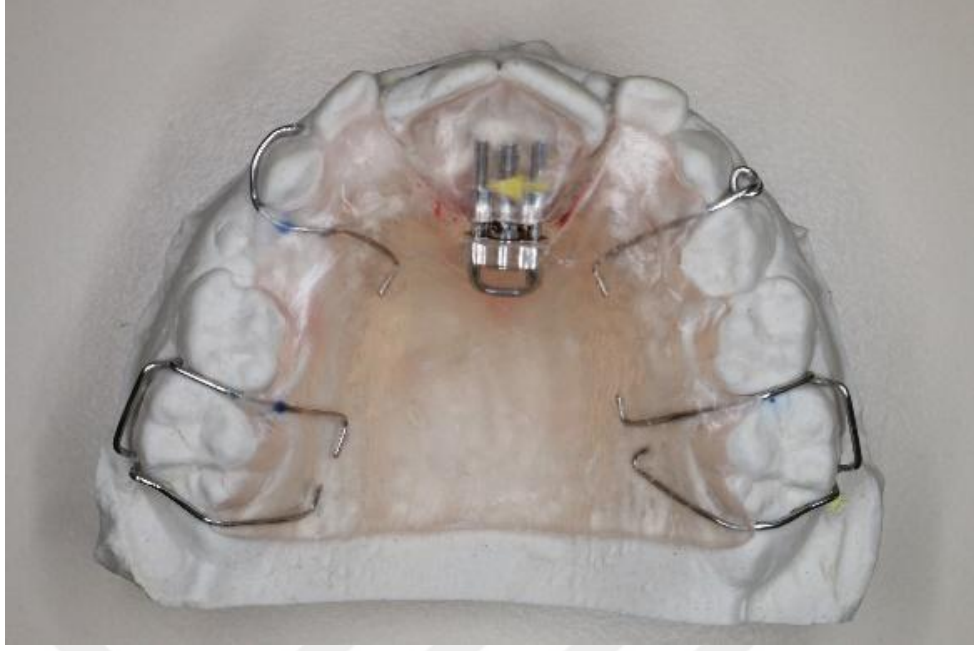
Şekil 3.4. Ağız içinde mini vidaların görünümü, Modifiye Nance apareyi, Modifiye Keleş Slider apareyi.

3.2.1.3. Tek Çeneyi İlgilendiren Hareketli Aparey

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

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

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



Şekil 3.5. Üst çeneye uygulanan bir hareketli protrüzyon apareyi.

3.2.1.4. İki Çeneyi İlgilendiren Fonksiyonel Aparey

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

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

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

3.2.2. Çalışma İçin Hastalardan Alınan Kayıtlar

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



Şekil 3.6. Aktivatörün uygulanması.

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

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

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

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

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

3.2.2.1. Analitik Kimyasal Çalışmalar İçin Örneklerin Alınması

3.2.2.1.1. Kan Örneklerinin Alınması

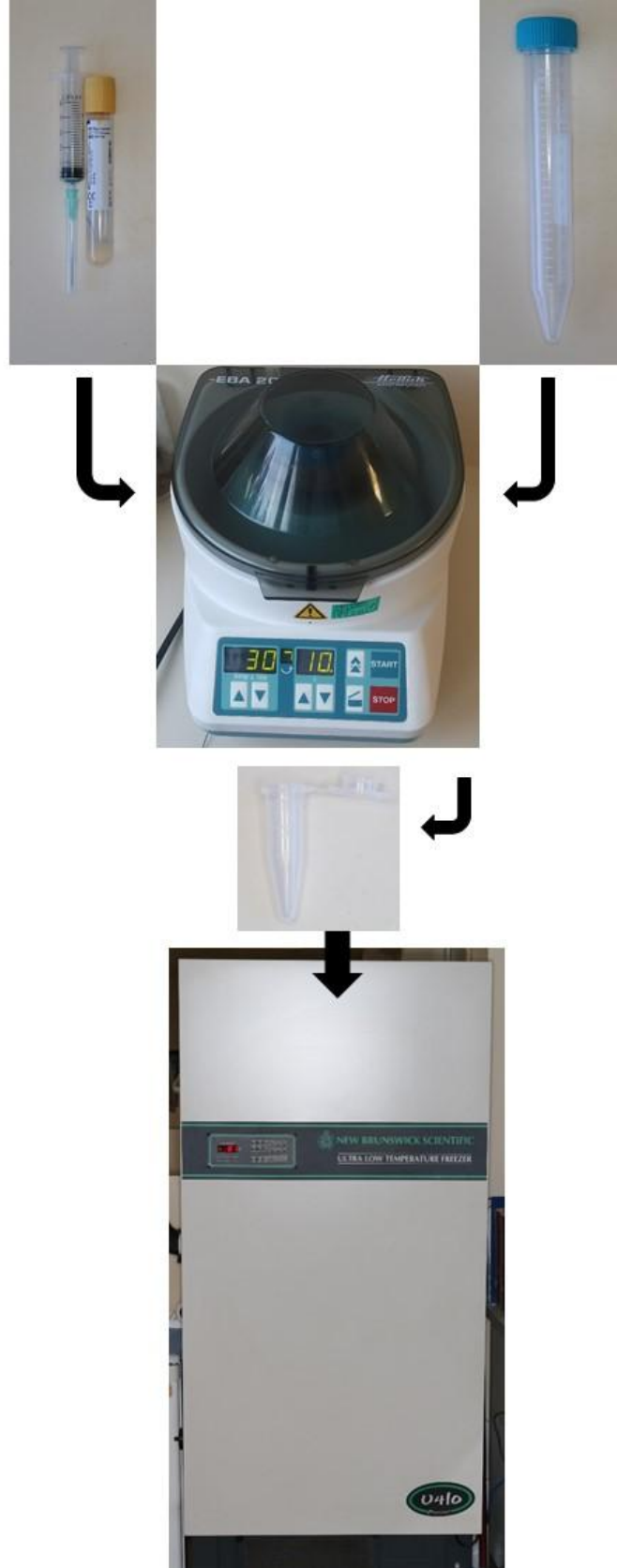
Standardizasyon oluşturmak için deneyimli bir hemşire tarafından gönüllü hasta oturur pozisyonda iken yeşil uçlu enjektör kullanılarak antekübital fossadan 5 ml kan alınmıştır. Alınan kan jel içeren vakumlu kan tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Serum Separatör Tüpleri, Dubai, B.A.E.) aktarılmıştır.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

3.2.2.1.2. Tükürük Örneklerinin Alınması

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

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





Şekil 3.7. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması.

3.2.3. Laboratuvar Çalışmaları

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

3.2.3.1. Analitik Kimyasal Analiz İçin Örneklerin Hazırlanması

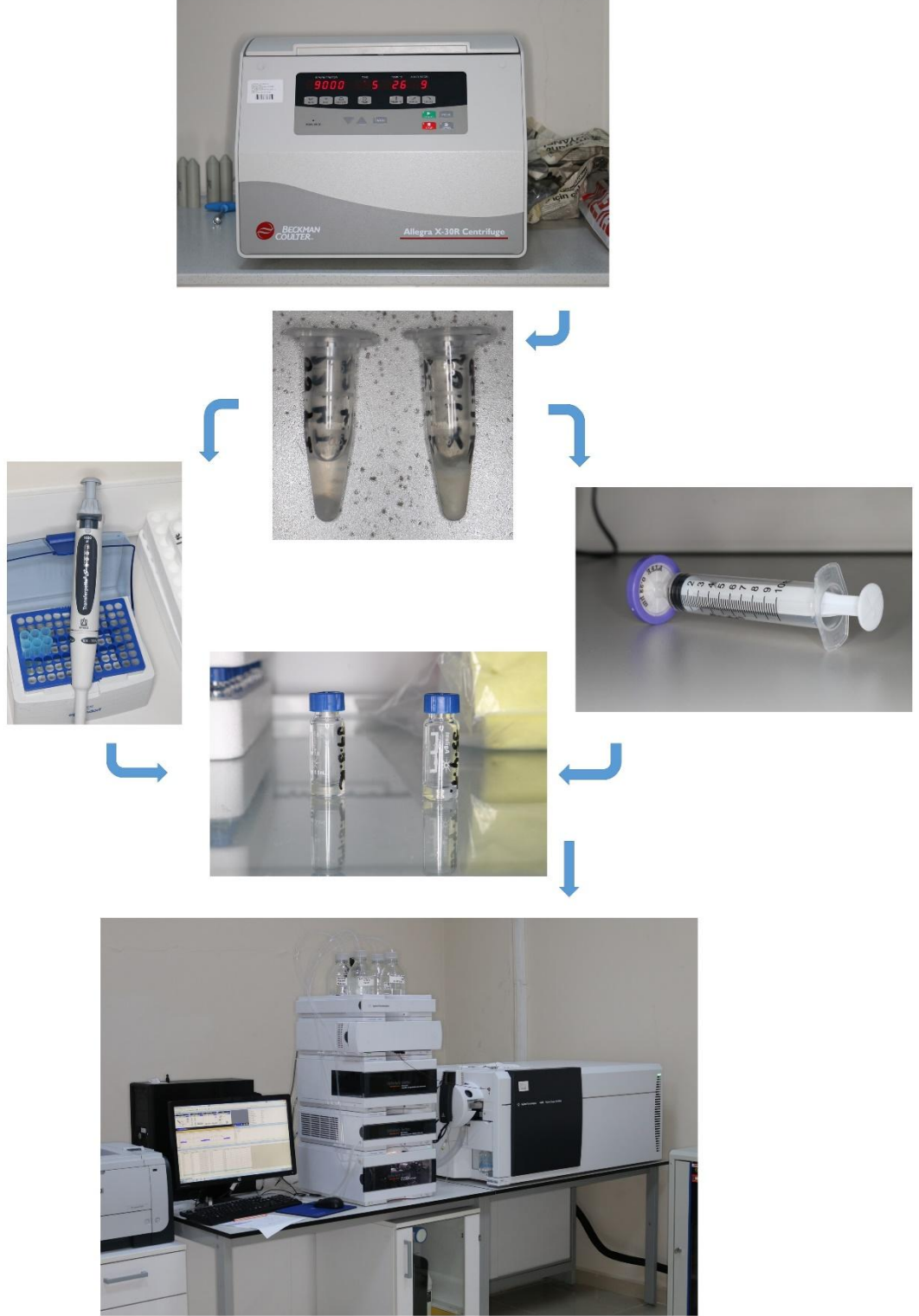
3.2.3.1.1. Plazma Örneklerinin Hazırlanması

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

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



Şekil 3.8.1. Plazma ve tükürük örneklerinin hazırlanması.



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

3.2.3.1.2. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması

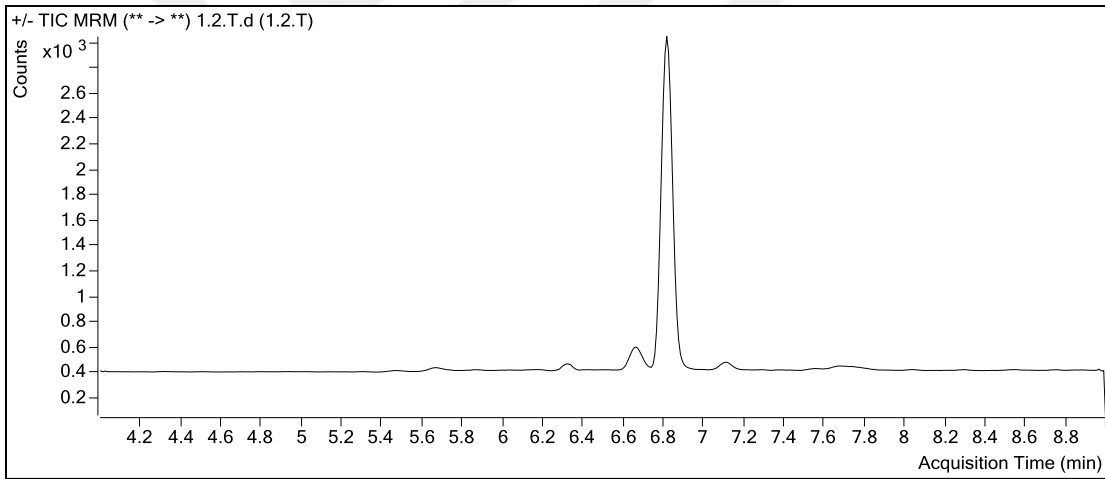
Hazırlanan tükürük örneklerinden analiz yapılacak sayı kadar eppendorf muhafaza edildiği dondurucudan günlük olarak çıkarılıp oda sıcaklığında çözdürülmüştür.

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

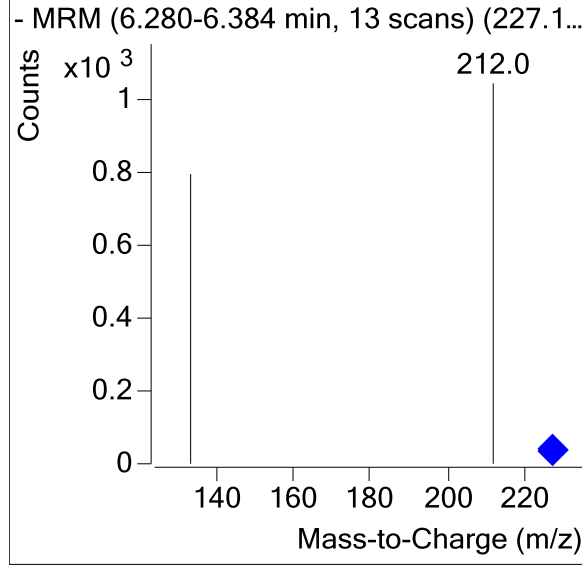
3.2.3.2. Analitik Kimyasal Analiz

Çalışmamızda ultra performans sıvı kromatografi sıralı kütle spektrometri (Agilent 6460 Triple Quadropol kütle spectrometresi, Agilent Technologies, Kaliforniya, A.B.D.) kullanılmıştır. Bu kütle Spektrometrisi çift karıştırma pompalı, vakum mebranlı gaz gidericili, termostatik kolon odası bulunan ve otomatik örnekleyiciye sahip bir Agilent 1200 serisi HPLC ile bağlıdır. Kromatografik ayrımlar için ters faz C₈ analitik kolon (Zorbax Eclipse XDB-C₈ Agilent Technologies, Loveland, CO, A.B.D.; 4.6 mm, 150 mm, 5 mikron) kullanılmıştır ve kolon sıcaklığı 25°C olacak şekilde sabit tutulmuştur. Hareketli faz olarak A kanalında metanol ve amonyum asetattan oluşan karışım, B kanalında asetonyitril ve amonyum asetattan oluşan karışımın oranları gradiyent elüsyon ile ayırım yapılacak şekilde ayarlanmıştır. Kütle spektrometrisi kullanılarak yapılan analizlerde negatif iyon modunda çalışan Jet

Stream elektron sprey iyon kaynağı kullanılmıştır. MRM modunda yapılan analizlerde m/z oranı 227.1→212.0 olan iyonlar seçilmiştir. Bisfenol A için alıkonma zamanı 6.80 dakika olarak tesbit edilmiştir. Metod olarak DAYTAM'da geliştirilen bu “kurum içi metod” uygulanmıştır. Yapılan analizlerin hesaplanması için “Mass Hunter QQQ Quantitative Analysis Software 6460 UPLC/MS-MS Version B.07” isimli paket program kullanılmıştır. Plazma ve tükürük örneklerinde tespit edilen BPA seviyesi ng/ml olarak ölçülmüştür. BPA'ya ait kromatogram Şekil 3.9.'da, BPA'ya ait kütle spektrumu Şekil 3.10.'da gösterilmiştir.



Şekil 3.9. BPA'ya ait kromatogram.



Şekil 3.10. BPA'ya ait kütle spektrumu.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

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

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

arasında ya da ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görüldüğünde bu farkın hangi gruplar arasında ya da hangi zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ile karşılaştırılmıştır.

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



4. BULGULAR

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

4.1. Deskriptif Veriler

4.1.1. Tükürük Verileri

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

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

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

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

Fonksiyonel aparey grubunda incelenen tükürük örneklerinde ise T0 zamanında 0.16 – 2.03 (ort. 1.0132 ± 0.51562) ng/ml, T1 zamanında 0.19 – 2.33 (ort. 1.1763 ± 0.52990) ng/ml, T2 zamanında 0.16 – 2.1 (ort. 1.0137 ± 0.68523) ng/ml, T3 zamanında 0.25 – 2.89 (ort. 1.1074 ± 0.91254) ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir.

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

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

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

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

4.1.2. Plazma Verileri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

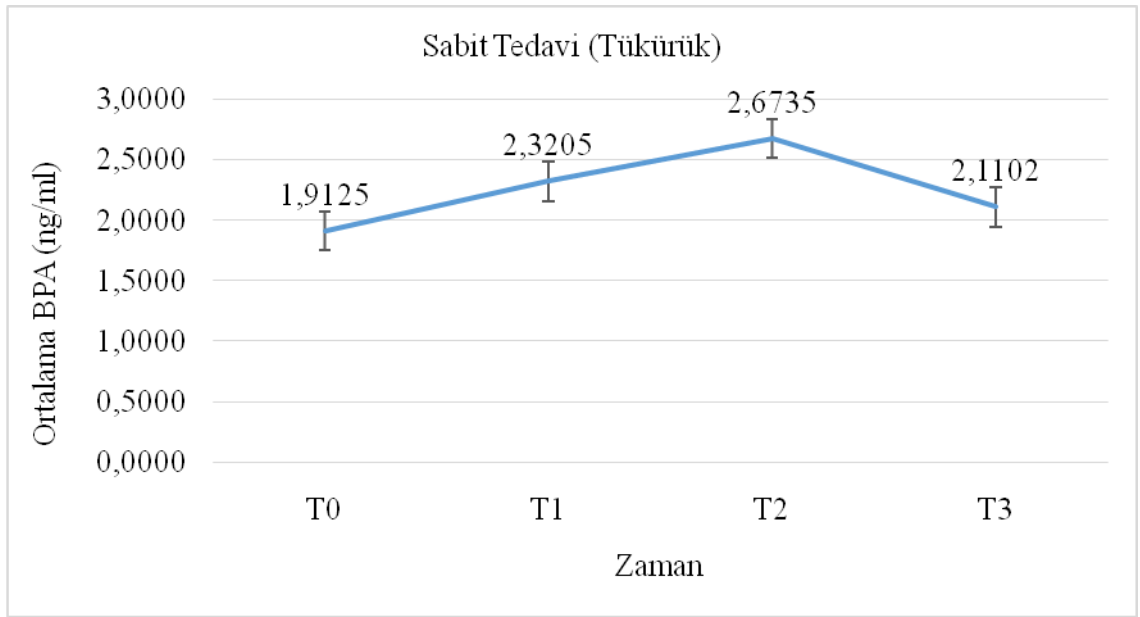
4.2. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

4.2.1. Grup İçi Karşılaştırmalar

4.2.1.1. Sabit Tedavi Grubu

Sabit tedavi uygulamasında T0, T1, T2 ve T3 dönemlerinde elde edilen ortalamalar ve standart sapmalar Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

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

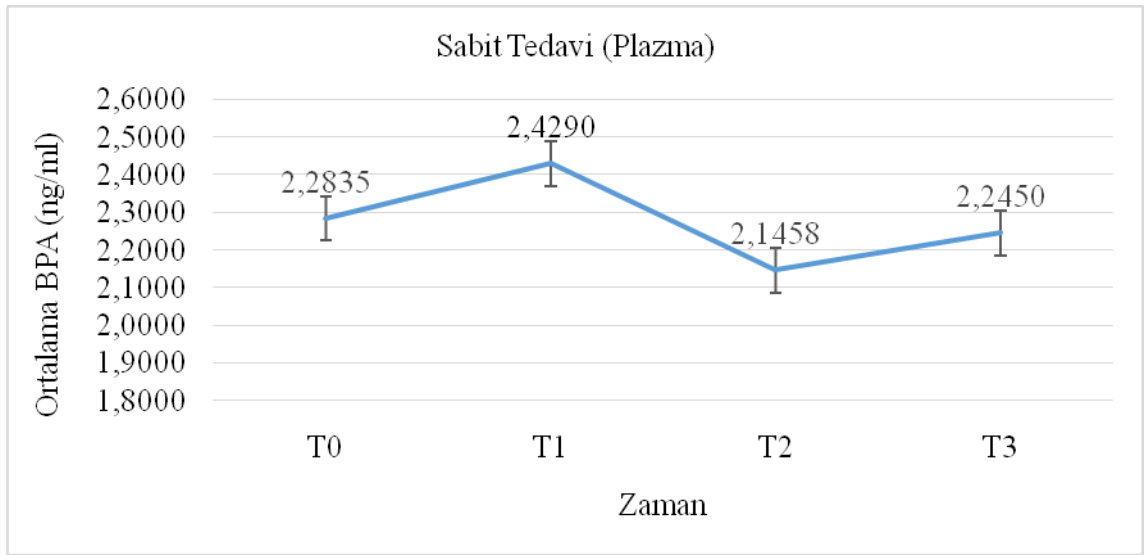


Şekil 4.1. Sabit tedavi grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

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

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

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



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

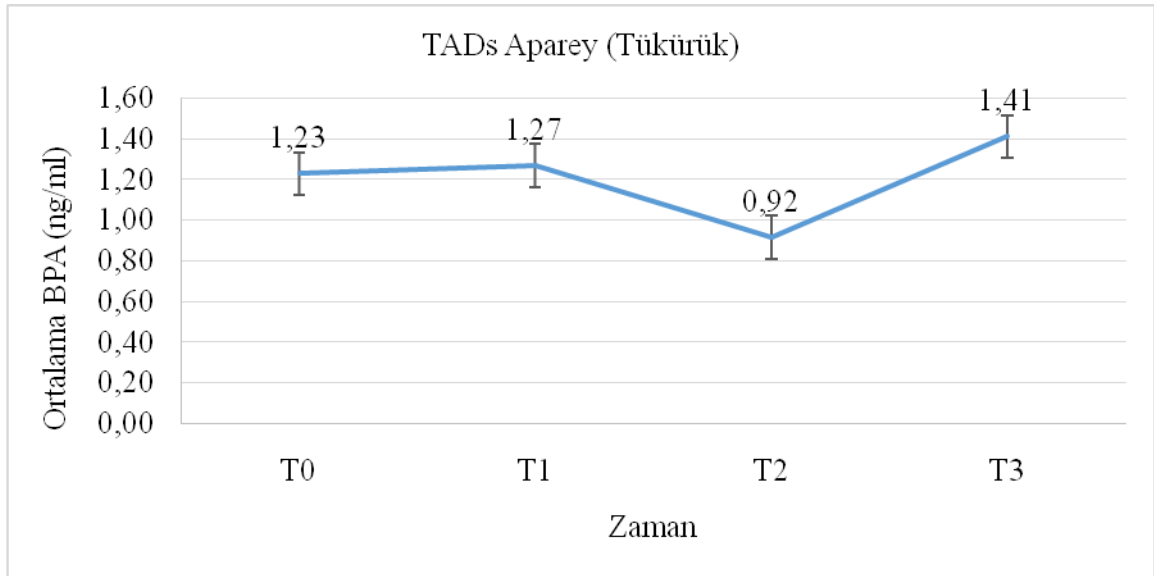
Tablo 4.4. Sabit tedavi grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

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

4.2.1.2. TADs Aparey Grubu

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

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

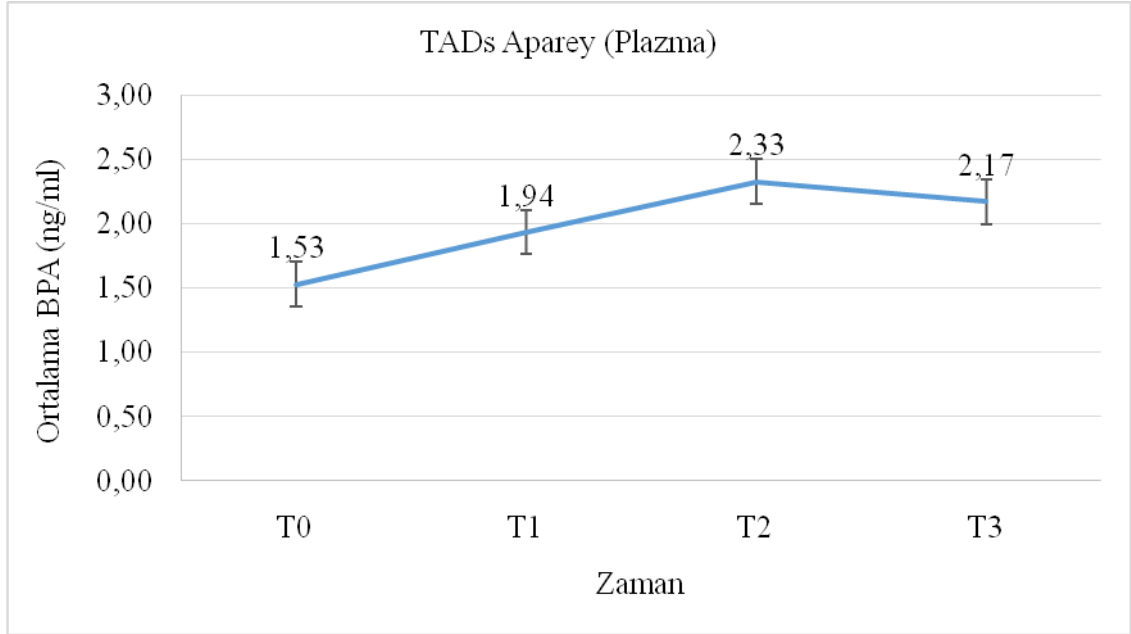


Şekil 4.3. TADs aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

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

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

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



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

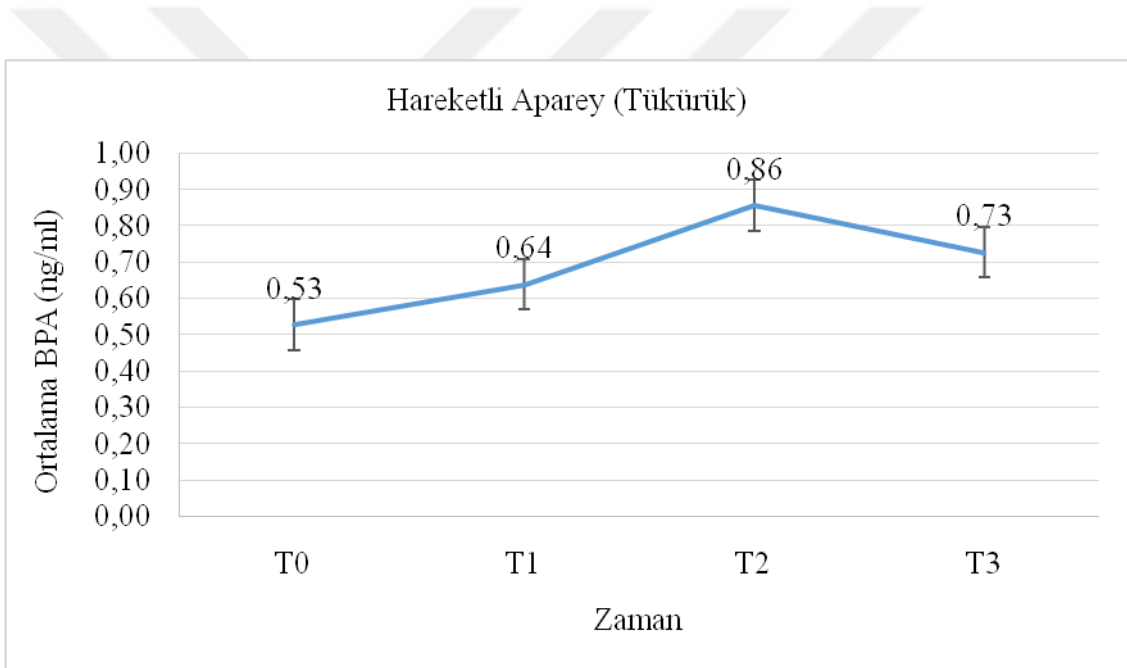
Tablo 4.6. TADs aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

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

4.2.1.3. Hareketli Aparey Grubu

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

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

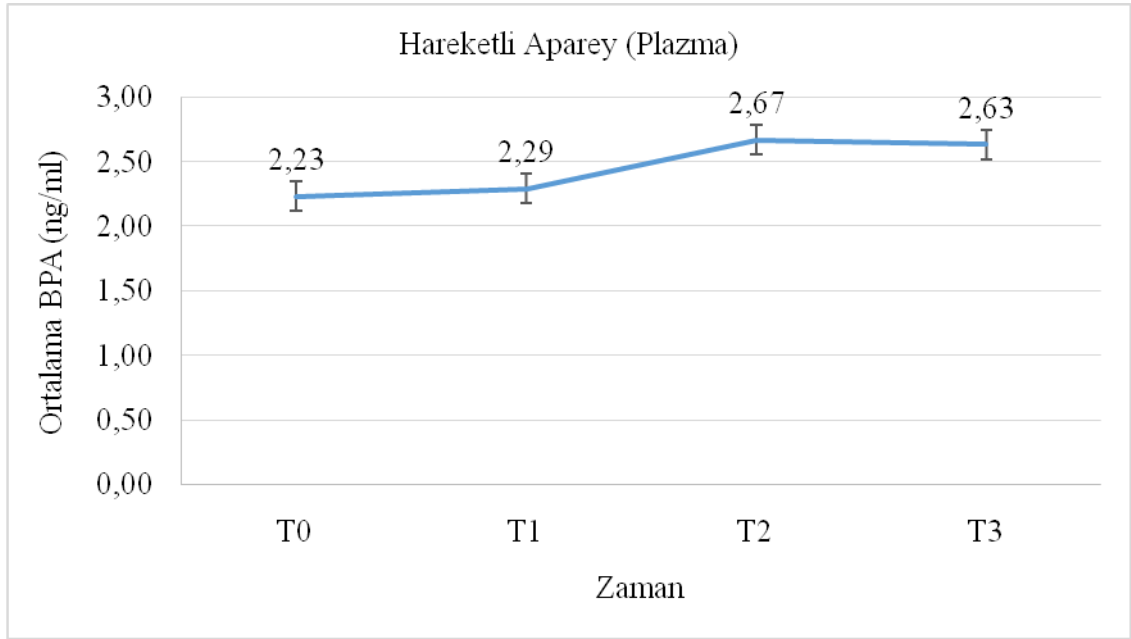


Şekil 4.5. Hareketli aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

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

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

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



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

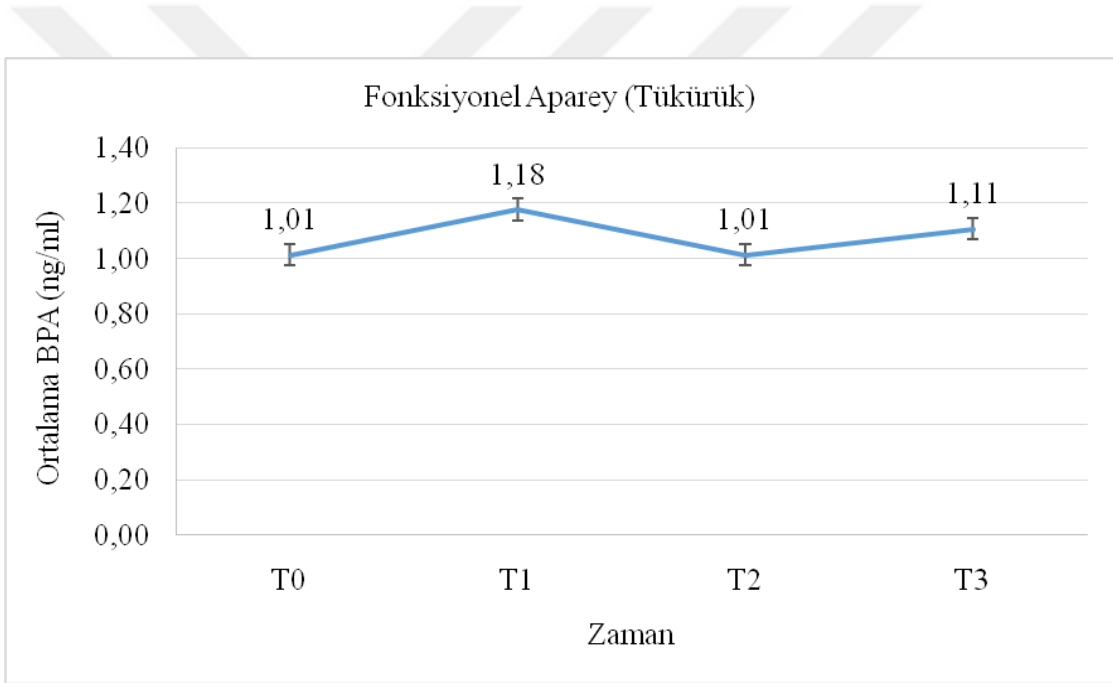
Tablo 4.8. Hareketli aparey grubunda plazmada bulunan ortalama BPA miktarının ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırma sonuçları.

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

4.2.1.4. Fonksiyonel Aparey Grubu

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

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

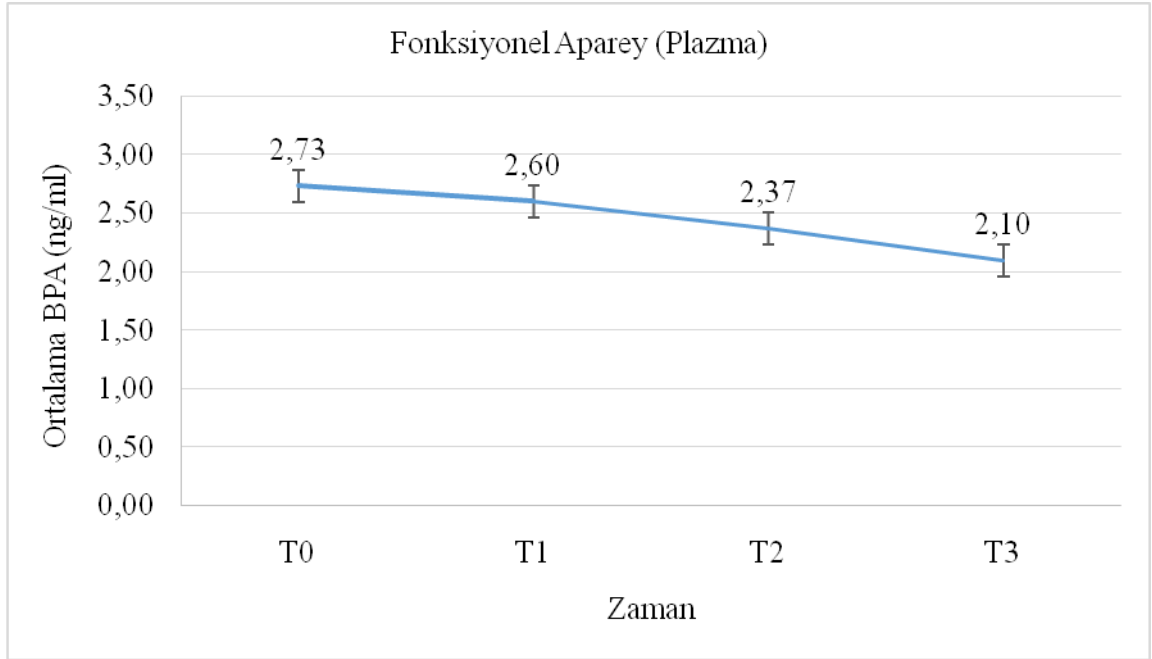


Şekil 4.7. Fonksiyonel aparey grubunda zamana göre tükürükte ortalama BPA konsantrasyonu değişimi.

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

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

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



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

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

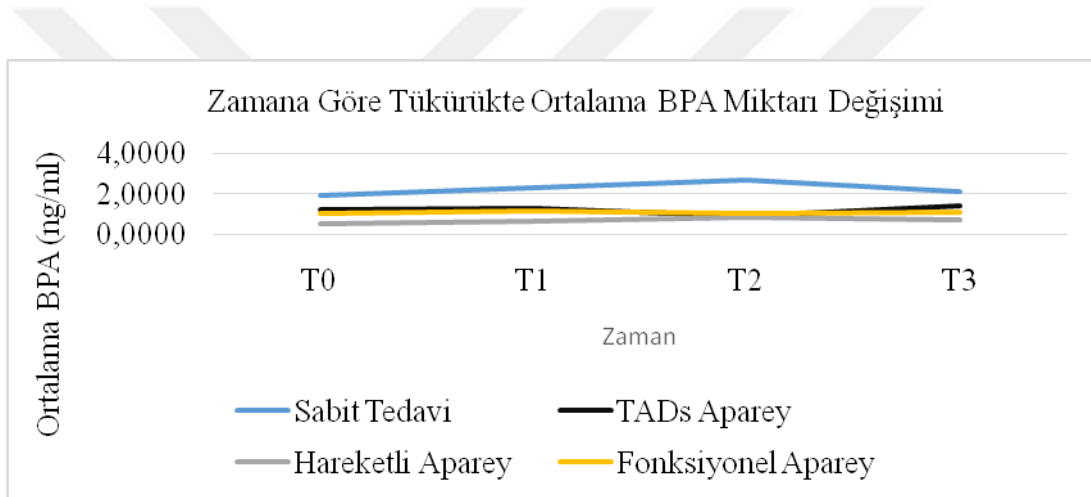
		Tip 3 kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F değeri	p değeri
Fonksiyonel Aparey Tükürük	Küresellik varsayımı	4.430	3	1.477	0.739	0.534
	Greenhouse-Geisser	4.430	2.275	1.947	0.739	0.500

4.2.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

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

4.2.2.1.1. Tükürük

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



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

Tükürükte ölçülen BPA seviyelerinin gruplar arasında, ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonunda istatistiksel olarak önemli bir fark olup olmadığı çoklu varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. (Tablo 4.11.) Yapılan analiz sonucunda, tükürük BPA seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak önemli şekilde farklı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Ölçüm zamanları arasında ve grup x ölçüm zamanı interaksiyonunda ise istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). (Tablo 4.11.)

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

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

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

R Kare = 0.209 (Düzeltilmiş R Kare = 0.169)

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

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

Hata şartı Ortalama Karedir(Hata) = 1.487

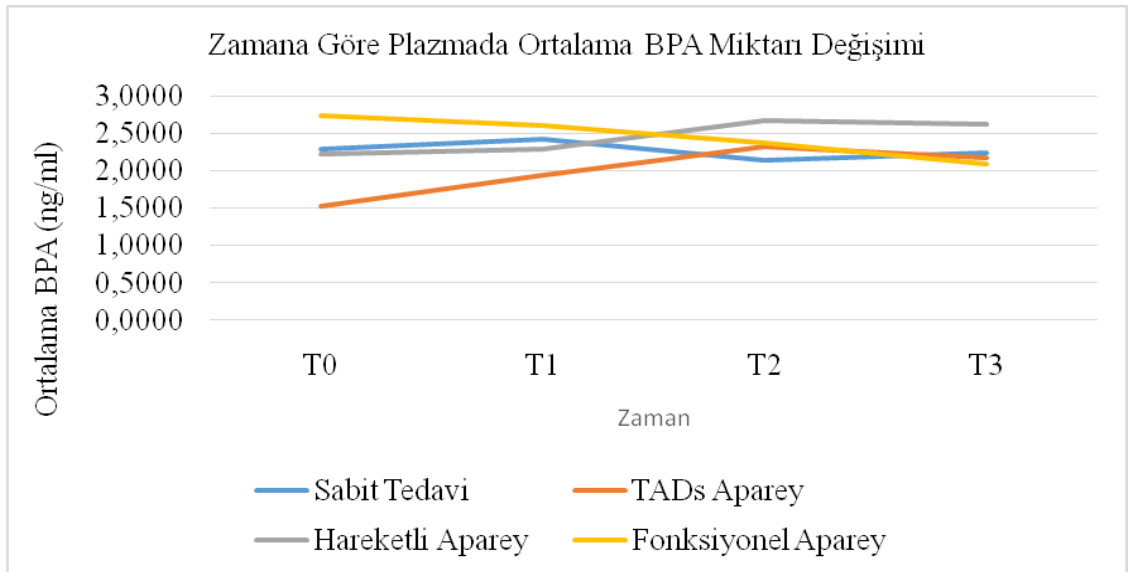
a. Örneklem Büyüklüğünün Harmonik Ortalaması= 77.949

b. Grup boyutları eşit değildir. Grupların harmonik ortalaması kullanıldı. Tip 1 hata seviyeleri garanti edilmez.

c. Alfa = 0.05

4.2.2.1.2. Plazma

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



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

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

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

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

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

5. TARTIŞMA

Çağımızın en önemli buluşlarından biri olan plastikten salınan fitalatlar ve Bisfenol-A insan metabolizmasında çeşitli sorunlara neden olmaktadır. BPA türevlerinin ortodontik tedavide kullanılan polimerlerin yapısında bulunduğu bilinen bir gerçektir. Polimerlerin yapısında bulunan BPA türevi maddelerden çeşitli nedenlerle ağız ortamına BPA salındığı daha önceki bilimsel çalışmalarla bildirilmiştir.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Her geçen gün artan ortodontik tedavi isteği karşılırken hastalarda yan ürünlere bağlı istenmeyen sağlık sorunu oluşması bir hekim için kabul edilemez bir durumdur. Bu nedenle farklı ortodontik tedavilerde kullanılan materyallerin BPA salınımı açısından incelenmesi gerekmektedir.

Literatürde daha önce yapılmış olan bilimsel çalışmalar incelendiğinde diş hekimliğinde kullanılan materyallerden in-vitro ortama ve tükürüğe geçen BPA miktarının incelendiği görülmüştür.^{6,75,195,197-201,203,204,206-209,211,213,216} Kan üzerinde yapılan çalışmalarda ise BPA bulunamamıştır.^{75,209}

Ortodonti literatürü incelendiğinde ise BPA konusunda daha önce yapılan bilimsel çalışmaların daha çok in-vitro deney ortamlarında yapıldığı görülmüştür.^{7,9,10,217,218,220,222-224} Hasta üzerinde yapılan incelemelerde ise sadece tükürük örneklerinin incelendiği görülmüştür.^{221,228,229} Kan üzerinde yapılmış her hangi bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız 4 farklı ortodontik apareyden kaynaklanan BPA seviyesinin hem tükürük ve hem de kanda tespitlerini amaçlamıştır.

5.1. Materyal - Metodun Değerlendirilmesi

Literatürde ortodonti hastaları üzerinde yapılan bilimsel çalışmalarda araştırmaya dahil edilen gönüllüler arasında herhangi bir yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadığı görülmüştür.^{221,228,229} Yapılan literatür taramasında yaş ve cinsiyetin

tükürük ve plazma BPA seviyelerine etkisini değerlendiren bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet faktörüne bağlı olmaksızın gönüllülerde tedavi öncesi ve tedavi sırasında farklı zamanlarda örnekler alınarak BPA seviyesindeki değişimler değerlendirilmiştir.

BPA'nın farklı hastalıklarla ilişkili bulunmasından dolayı çalışmamıza dâhil edilen gönüllülerde sistemik rahatsızlığının olmaması kriteri aranmıştır. Düzenli ilaç kullanımı genelde bir sistemik hastalıktan kaynaklanmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalar bazı ilaçların BPA metabolizmasını inhibe ederek serbest BPA seviyesinin yükselmesine sebep olduğunu bildirmiştir.⁹⁷ Bu nedenlerden dolayı düzenli ilaç kullanan ya da son zamanda ilaç kullanmış bireyler çalışmamıza dâhil edilmemiştir. Çalışmanın çevresel kaynaklı BPA maruziyetinden olabildiğince az etkilenmesi için günlük hayatında plastikten yapılan ürünlerle uzun süre temas kurması gerekli olan kişiler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ortodontik tedavide kullanılan materyale karşı alerji durumunda yaklaşım kullanılan materyali değiştirerek bireyin alerjik reaksiyon göstermediği başka bir materyalle tedaviye devam etmek ya da uygulanan tedavi yöntemini değiştirmektir. Daha önceki klinik tecrübelerimize dayanarak akriliğin ve nikel içeren braketlerin alerjen özellik gösterebileceğini göz önünde bulundurarak kullanılan maddelere karşı alerjik reaksiyon gösterebilecek bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Diş hekimliğinde kullanılan materyallerle daha önce yapılan bilimsel çalışmalarda rezin uygulanan yüzey sayısının artmasıyla BPA maruziyetini arttırdığı bildirilmiştir.²¹² Diş çekimi yapılarak sabit tedavi uygulanacak olan hastalarda dişlere yapıştırılacak olan braket sayısı değişeceği için tedavi planında çekim olan hastalar ve herhangi bir nedenden dolayı tedavi öncesinde eksik dişi olan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Araştırma öncesinde herhangi bir tedavi yöntemiyle ortodontik tedavi gören hastalar kullanılan ortodontik malzemelere daha önceden de maruz kaldıkları için

objektif değerlendirme açısından araştırma dışında bırakılmıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde uygulanan farklı ortodontik tedavi yöntemlerine göre 4 farklı grup oluşturulmuştur. Çalışma için seçilen ortodontik materyaller kliniğimizde yapılan ortodontik tedavilerde rutin olarak kullanılmaktadır. Çalışmamız rutin ortodontik tedavi gören bir hastanın ortodontik tedaviye bağlı olarak aldığı BPA miktarının belirlenmesine odaklandığı için rutin olarak kullanılan malzemeler kullanılacak şekilde çalışma planlanmıştır. Ortodontik tedavi sırasında kullanılan yapıştırıcı ve akrilik dışında elastik ligatür ve zincir elastik gibi malzemelerden de in-vitro ortamda BPA salındığı bildirilmiştir.²²⁴ Bu nedenle çalışmamız sırasında tel ligatür kullanılmıştır. Rezinlerin sertleştirilmesi için kullanılan ışık kaynağının türüne ve rezine ışık uygulanırken ışık tabancasının ucundan olan uzaklığına göre BPA salınımının değiştiği bildirilmiştir.^{219,226} LED ışık kaynağının halojen ışık kaynağından daha az BPA salınımına neden olduğu bildirilmiştir.²²⁶ Kliniğimizin rutininde polimerizasyon elde etmek için LED ışık kaynakları kullanılmaktadır. Tedavi rutinimizde uygulanan bir yöntem olduğu için ve diğer uygulamalara göre daha az BPA salınımına neden olduğunun bildirilmesinden dolayı çalışmamızda LED ışık kaynağı kullanılmıştır. Artan braket ışık ucu mesafesinin daha fazla BPA salınımına neden olduğu bildirilmiştir.^{219,226} Bu nedenle çalışmamızda ışık kaynağı brakete ve dişe temas edecek kadar yakın tutularak diş yüzeyine uygulanmış braket 10 saniye mesialden 10 saniye distalden olacak şekilde 20 saniye süreyle ışık uygulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda BPA'nın farklı vücut sıvılarında tespit edildiği bildirilmiştir.^{6,75-78,80-82} Ortodontik tedavi gören hastalar üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde incelenen dental materyalden BPA salınımının ağız çalkalama sıvısında, tükürükte ve idrarda değerlendirildiği görülmüştür.^{221,225,228,229} Ağız çalkalama sıvılarının içeriğindeki kimyasalların BPA salınımını etkileyeceği düşünülerek bu örnek

toplama yöntemi çalışmamız için uygun görülmemiştir. Elde edilmesinin kolay olması, ucuz olması, enfeksiyon riskinin düşük olması ve ağız ortamında etkili bir faktör olması gibi nedenlerle çalışmamızda ağız ortamına salınan BPA miktarının belirlenmesi için tükürük tercih edilmiştir. Tükürük ağız ortamına üst solunum yoluna yerleşmiş minör tükürük bezlerinden ve parotis, submandibuler ve sublingual tükürük bezlerinden salgılanır.²³⁰ Tükürük örneği uyarılmış ve uyarılmamış olarak 2 şekilde elde edilmektedir.²³⁰ Yapılan çalışmalarla farklı yöntemlerle tükürük akışının uyarılması ile gingival sulcus ve periodontal cepten tükürüğe gelen diş eti oluşu sıvısı miktarının da arttığı, bu durumun tükürük içeriğinde bulunan çeşitli moleküllerin düzeyinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir.^{230,231} Uyarılmamış tükürüğün ise ağız ortamının majör durumunu yansıttığı ve analiz için daha doğru kompozisyon sağladığı bildirilmiştir.²³² Çalışmamızda ağızın majör durumunu yansıtmaması nedeniyle uyarılmamış tükürük örnekleri elde edilmiştir.

BPA'nın istenmeyen etkilerinin görülmesi için insan metabolizmasına girip kan tarafından etki göstereceği doku ya da organa taşınması gerekir. Ağız ortamına salınan BPA oral yolla vücuda alındıktan sonra karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak pasif hale getirilmeye çalışılır. Karaciğerde konjuge edilemeyen BPA dolaşıma katılır.^{88,89} Bu nedenle ortodontik tedavi sırasında BPA'nın plazmadaki miktarının belirlenmesi için çalışmamızda kan örnekleri elde edilmiştir.

Çalışmamızda apareyin uygulanmasından hemen önce, aparey uygulandıktan 1 gün sonra, 1 hafta sonra ve 1 ay sonra olmak üzere 4 defa örnek toplanmıştır. BPA maruziyetinin esas kaynağı olarak diyet gösterilmiştir.^{24,25} Yapılan araştırmalarla çevresel kaynaklardan da BPA'ya maruz kalındığı bildirilmiştir.^{26,64-69,71,72,233-236} Bu bulgular ışığında tarafımızca hastanın vücudunda tedavi öncesinde de belli seviyede BPA olabileceği tahmininde bulunulmuştur. Tedaviden bağımsız olarak hasta

vücudunda bulunan BPA miktarının belirlenmesi için aparey uygulanmadan hemen önce kan ve tükürük örnekleri alınmıştır. Daha sonra bu örneklerden elde edilen veriler BPA seviyelerindeki değişimi kıyaslamak için kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza benzer daha önce yapılan çalışmalarda tedaviden yarım saat sonra alınan tükürük örneklerinde BPA miktarının başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği sonraki zamanlarda ise başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir.^{221,229} Füssür örtücü materyal üzerinde yapılan bir çalışmada restorasyon işlemini takiben hastaya gargara yaptırıldığında polimerleşme reaksiyonuna bağlı olarak salınan BPA'nın oral kaviteden uzaklaştığı bildirilmiştir.²⁰⁷ Ayrıca uygulama sırasında rubber dam kullanımının tükürük BPA seviyelerini azalttığı bildirilmiştir.²¹³ Ortodontik materyallerin uygulanmasından hemen sonra BPA salınımını değerlendiren çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.²²⁵ Klinik tecrübelerimiz bize sakşının neden olduğu ağız kuruluğu ve asitin kötü tadı gibi nedenlerden dolayı hastanın aparey uygulamasından hemen sonra ağız çalkalama isteğinde bulunduğunu göstermektedir. Polimerleşmeye bağlı ilk yarım saatte salınan BPA'nın ortam şartlarına göre değişmesi sebebiyle çalışmamızda uygulanan apareye bağlı değişimleri değerlendirmek için ilk ölçüm ağız ortamının daha kararlı hale geldiği 1 gün sonrasında yapılmıştır. Daha önceden de bahsedildiği gibi oral yolla alınan BPA ilk geçiş etkisine uğramaktadır.^{88,89} Araştırma için gönüllü olan hastalardan yarım saat arayla 2 defa kan almanın hasta için travmatik olacağını düşünmemizden ve ilk geçiş etkisinden dolayı çalışmamızdaki kan örnekleri de aparey uygulandıktan 1 gün sonra tükürük örneğiyle birlikte alınmıştır. Tedaviye bağlı olarak BPA seviyesindeki değişimlerin uzun dönemde değerlendirilmesi için 1. haftada ve 1. ayda tekrar kan ve tükürük örnekleri alınmıştır. Çalışmamız için seçilen zaman aralıkları literatürde in-vivo yapılan diğer çalışmalar için seçilen zaman aralıklarıyla uyumludur.^{228,229}

BPA ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen tükürük ve plazma örneklerinin analizi için ELİSA, HPLC, LC-MS/MS VE GC-MS/MS gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır.^{207,222,228,229} Bazı araştırmacılar tarafından ELİSA'nın insan numunelerindeki BPA seviyesinin belirlenmesi için uygun bir yöntem olmadığı bildirilmiştir.⁷⁴ LC-MS/MS ve GC-MS/MS yöntemleri HPLC yöntemine göre daha hassas ölçümler yapabilmektedir. Kullanılan analitik yöntemler arasında BPA'nın biyolojik örneklerdeki eser miktarını ölçmek için kütle spektrometresi özellikle izotop seyreltme kütle spektrometresi en güvenilir yöntem kabul edilmiştir.⁷³ Çalışmamızda daha hassas analiz yapma yeteneğinden dolayı örneklerin analizi UPLC-MS/MS cihazıyla yapılmıştır. İhracatçı firma kaynaklı bazı nedenlerden dolayı BPA-D₁₆ izotopu çalışma süremizde temin edilemediği için çalışmamızda izotop seyreltme yöntemi uygulanamamıştır.

5.2. Bulguların Değerlendirilmesi

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

BPA plastiğe sertlik kazandırmak için kullanılmaktadır.¹⁵ Bu nedenle günlük hayatta kullanılan birçok plastik malzemenin yapısında BPA bulunmaktadır.^{20,21} Sert plastikten yapılan bu eşyaların kullanımıyla direkt olarak ya da işlevini yitirmiş plastik eşyaların çevrede oluşturduğu kirliliğe bağlı olarak dolaylı yoldan (içme sularına karışması v.b.) BPA'ya maruz kalındığı bildirilmiştir.^{29-34,41-43,58-64,70,71,233} Daha önce

yapılan bilimsel çalışmalarla en fazla BPA maruziyetinin gıda yoluyla olduğu bildirilmiştir.²⁴ Gıda saklamada kullanılan sert plastikten yapılmış kaplardan ve epoksi kaplamaya sahip metal kutulardan gıda ürünlerine BPA geçişi ve bu ürünlerin tüketilmesi durumunda günlük tahmini maruz kalınacak BPA miktarları daha önceki bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir.^{29-31,34} Bu bulgular bireylerin beslenme alışkanlığı ile ilişkili olarak BPA'ya farklı oranlarda maruz kaldığını göstermektedir. İşlenmiş ya da konserve gıda tüketen bireyler doğal beslenen bireylere göre BPA'ya daha yüksek oranda maruz kalmaktadır.²³⁷ Gıda yoluyla BPA maruziyetine ek olarak plastik malzemelerin kullanımında dermal olarak da vücuda BPA maruziyeti olabileceği bildirilmiştir.²⁶ Bu plastik olan bir nesneye dokunulduğunda dahi BPA'ya maruz kalınabileceği anlamına gelmektedir. BPA'ya maruz kalmanın bir diğer yolu da dolaylı olarak maruz kalmadır. Çevreye atılan plastik çöpleri nedeniyle dünya üzerinde çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Atık su toplama merkezinde ve çöp depolama alanlarından çevreye ve yer altı sularına karışan BPA miktarı daha önce yapılan bilimsel çalışmalarla bildirilmiştir.⁶⁴⁻⁷² Günümüzde okyanuslarda ve denizlerde bulunan plastik atıklar ve bu plastik atıklardan salınan BPA nedeniyle deniz ekosistemleri zarar görmektedir.²³⁸ Denizlerde olan bu plastikten salınan BPA'nın deniz canlılarının vücudunda biriktiği ve bu canlılarda çeşitli sorunlara neden olduğu bildirilmiştir.²³⁸ Yapılan diğer çalışmalarda ise BPA'nın bitkide fotosentez mekanizması üzerinde de olumsuz etkiler gösterdiği bildirilmiştir.²³⁹ Rachel Carson¹ tarafından dikkat çekildiği gibi besin zincirinin alt basamaklarında etkili olan bir kimyasal o canlılarla beslenen üst basamaklarda daha büyük sorunlara neden olmaktadır. Plastik ve plastikten salınan yan ürünlerin çevre üzerindeki bu olumsuz etkisini azaltmak için ülkemizde 29.11.2018 tarihinde resmi gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren “Çevre Kanunu ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun” ile plastik poşet ve ambalaj kullanımının azaltılması amacıyla

kanun değişikliği yapılmıştır.²⁴⁰ Gün içerisinde maruz kalınan BPA miktarı daha önce yapılan çalışmalarla incelenmeye çalışılmıştır, fakat değerlendirmelerin subjektif olmasından dolayı birbirinden farklı tahminler bildirilmiştir.^{23-26,83} Calafat ve ark.⁸³ tarafından günlük BPA maruziyetinin yıldıan yıla arttığı bildirilmiştir. Gün içinde maruz kalınan BPA miktarı meslek, yaşanılan evre ve beslenme alışkanlığı gibi dış etkenlerden etkilenmektedir.^{23-26,29,30,64,83} Farklı yaşam tarzlarına bağlı olarak da günlük tahmini BPA maruziyeti insandan insana göre değişmektedir.²⁶ çalışmamız da ortodontik tedavide kullanılan materyallerden tükürüğe ve kana geçen BPA miktarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız rutin olarak uygulanan tedavinin etkilerini değerlendirmek amacında olduğu için gönüllü olan bireyler üzerinde çalışma nedeniyle herhangi bir kısıtlama yapılmamıştır. Hastaya hiç bir uygulama yapılmadan önce (T0 zamanı) elde edilen tükürük ve kan örneklerinde hastadan hastaya değişen miktarlarda BPA tespit edilmiştir. Bu bulgu bize uygulanan ortodontik tedaviden bağımsız hastaların diyet ya da çevresel yollardan BPA'ya maruz kaldığını göstermektedir. T0 zamanında kanda ve tükürükte tespit edilen BPA seviyelerinde hastalar arasında fark olmasına hastaların farklı sosyo-kültürel ve sosyo-ekonomik çevrelerden gelmenin sebep olduğunu düşünmekteyiz.

5.2.1. Grup İçi Karşılaştırmalar

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

Grup içi incelemelerde zamanlar arasında tükürük ve plazmada bulunan

ortalama BPA seviyelerindeki değişim istatistiksel olarak tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda T0 zamanında alınan tükürük örneklerinde bireyler arasında oldukça değişen miktarlarda BPA tespit edilmiştir. Bu durum bireysel varyasyonların sıklıkla görüldüğünü göstermektedir. Ve ayrıca bu bulgu diyet ve çevresel kaynaklardan BPA maruziyetinin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda sabit tedavi grubunda T0 zamanından T1 zamanına ve T1 zamanından T2 zamanına kadar tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinde bir artış gözlenmiştir. Tükürükte gözlenen ortalama BPA seviyesindeki bu artışların polimerizasyon reaksiyonunda polimerleşmeyip artık olarak salınan ya da polimerleşme reaksiyonunda açık uç bulunduran monomerin yıkıma uğraması sonucu ağız ortamına salınan BPA'dan kaynaklandığı düşünülmüştür. T2 ve T3 zamanları arasında tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesinde ise bir azalma gözlenmiştir. Ölçüm zamanları arasında tükürükte elde edilen ortalama BPA seviyelerindeki bu değişimler nedeniyle sabit tedavi uygulanan hastalarda kullanılan materyale bağlı olarak tükürüğe ilk 1 haftada BPA salınımı olduğu, bu salınımın 1 hafta sonrasında azalmaya başladığı düşünülmüştür. Tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle sabit tedavi uygulamasına bağlı olarak tükürükte önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Sabit tedavi grubunda elde edilen ortalama plazma BPA seviyelerine bakıldığından ise T0 zamanından T1 zamanına kadar bir artış gözlenmiştir. Sabit tedavi uygulamasından 1 gün sonrasında polimerleşmeyip artık olarak ağız ortamına salınan BPA'nın plazmada ortalama BPA seviyesinde artışa neden olduğu düşünülmüştür. T1 zamanından T2 zamanına kadar plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesinde bir

düşüş gözlenmiştir. BPA'nın insan vücuduna girdikten sonra metabolize edildiği, konjuge edilerek ya da diğer yöntemlerle pasif forma dönüştürüldüğü bildirilmiştir.^{88-90,92-98} Fakat bu çalışmalara rağmen BPA'nın vücuda girdikten sonra hangi düzeyde metabolize edildiği ve ne kadarının dolaşım sistemine katıldığını bildiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sabit tedavi grubunda T1 ve T2 zamanları arasında ortalama BPA seviyesinde gözlenen bu düşüşün sebebi olarak vücudun BPA'ya karşı göstermiş olduğu savunma mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. T2 zamanından T3 zamanına kadar plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesinde artış izlenmiştir. Bu artışın sebebi olarak da vücudun BPA'ya karşı geliştirmiş olduğu savunma mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle sabit tedavi uygulamasına bağlı olarak plazmada önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Çalışmamızda sabit tedavi grubunda braketlerin uygulanması için kullanılan Transbond Tx marka kompozit üzerinde daha önce in-vitro olarak çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda bazı yazarlar^{220,224} kompozitten BPA salınımı olduğunu ve salınımın zamanla arttığını bildirirken diğer bazı yazarlar^{222,223} ise BPA salınımı tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

2018 yılında Monaj ve ark.²²⁹ tarafından sabit tedavi gören 40 hasta üzerinde braketlerin yapıştırılması için kullanılan 2 farklı kompozitten (ışık ile sertleşen, kimyasal sertleşen) tükürüğe salınan BPA miktarı karşılaştırılmış ve bu çalışmada braketler uygulanmadan hemen önce (T0), braketlerin uygulamasından 30 dakika sonra (T1), 1 gün sonra (T2), 1 hafta sonra (T3) ve 1 ay sonra (T4) tükürük örnekleri elde edilmiştir. Elde edilen örnekler HPLC ile analiz edilmiştir. Çalışmada tedavi öncesi

alınan tükürük örneklerinde her iki grupta da BPA tespit edilememiştir. Kimyasal olarak sertleşen kompozit grubunda T1:19.6 ± 8, T2:5 ± 1.3, T3:4 ± 1.3 ve T4:1.2 ± 0.8 µg/ml BPA tespit edilmiştir. Işık ile sertleşen kompozit grubunda ise T1:11.2 ± 4.2, T2:3.1 ± 1, T3:2 ± 1 ve T4:0.6 ± 0.32 µg/ml BPA tespit edilmiştir. Monaj ve ark. tarafından yapılan çalışmada kullanılan ışıkla sertleşen kompozit bizim çalışmamızda da kullanılmıştır ve bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda sadece 30 dakika sonra örnek elde edilmemiştir. Işık ile sertleşen kompozitlerden elde edilen sonuçlar iki çalışma arasında karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda sabit tedavi grubunda tükürükte tespit edilen BPA konsantrasyonlarının (T0: 1.9125 ± 1.50058, T1: 2.3205 ± 2.14592, T2: 2.6735 ± 2.11704 ve T3: 2.1102 ± 1.65623 ng/ml) Monaj ve ark.'nın çalışmasında elde edilen BPA konsantrasyonlarının çok altında olduğu görülmektedir. Bu farkın analiz yönteminin duyarlılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamız için tercih ettiğimiz analiz yöntemi Monaj ve ark. çalışma için tercih ettiği analiz yöntemine göre daha hassas ölçümler yapabilmektedir.²²⁹

TADs aparey grubunda tükürük örneklerinden elde edilen ortalama BPA seviyesinde T0 zamanından T1 zamanına kadar artış gözlenmiştir. Ortalamam BPA seviyesindeki bu artışın polimerleşme reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. T1 zamanında T2 zamanına kadar tükürükte elde edilen ortalama BPA seviyesinde ise bir düşüş gözlenmiştir. Klinik tecrübelerimiz TADs apareylerin hasta tarafından kolay tolere edilemediğini göstermektedir. Rugalar bölgesinde sabit olarak duran aparey hastanın dilinin alışık olduğu yutkunma refleksini bozmaktadır. Modifiye Keleş Slider apareyinin tedavi için kullanılmasında ise apareyin kollarında yapılmış bükümler uygulamayı takip eden ilk birkaç gün içinde hastanın dilinde çeşitli yaralara neden olmaktadır. Yapılan kontrollerde hastalar yemek yiyememekten şikâyet etmektedir fakat ilk haftadan sonra bu yaralar iyileşmekte ve çevre dokular apareye uyum sağlamaktadır.

Bu faktörler göz önüne alındığında TADs aparey grubunda T1 – T2 zamanları arasında gözlenen tükürük BPA seviyesindeki düşüşün apareyden salınan BPA'dan çok apareye bağlı olarak çevresel kaynaklardan doğan BPA maruziyetinin azaltılmasından olabilir. T2 zamanından T3 zamanına kadar ise tükürükte elde edilen ortalama BPA seviyesinde bir artış olduğu görülmektedir. Bu artışın sebebi olarak TADs aparey yapımında kullanılan malzemelerin uzun dönemde ağız ortamından etkilenerek polimerleşme reaksiyonu sonrasında kalan serbest uçlarından daha fazla BPA salınmasına neden olduğu düşünülmüştür. Tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle TADs aparey uygulamasına bağlı olarak tükürükte önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

TADs aparey grubunda plazmada elde edilen ortalama BPA seviyelerine bakıldığında ise T0 zamanından T1 zamanına ve T1 zamanından T2 zamanına kadar bir artış gözlenmiştir. T2 zamanından T3 zamanına kadar ise bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular TADs aparey uygulamasında kullanılan apareyden ilk 1 haftada salınan BPA'nın plazmada BPA seviyesinde artışa neden olduğu göstermektedir. 1 haftadan sonra vücudun savunma mekanizmaları apareyden salınan BPA'nın etkisini plazmada azaltmaktadır. Plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle TADs aparey uygulamasına bağlı olarak plazmada önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Hareketli aparey grubunda T0 zamanından T1 zamanına ve T1 zamanından T2 zamanına kadar tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinde bir artış gözlenmiştir. Bu artışın sebebi olarak polimerleşme reaksiyonu düşünülmüştür. T1

zamanından T2 zamanına kadar tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyelerinde ise bir düşüş görülmüştür. Bu değişimler göz önüne alındığında hareketli aparey uygulamasını takiben ilk 1 haftada apareyden ağız ortamına BPA salınımı olmakta, ilerleyen dönemlerde apareyden ağıza salınan BPA miktarı azalmaktadır. Tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle hareketli aparey uygulamasına bağlı olarak tükürükte önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Hareketli aparey grubunda plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyeleri izlendiğinde ise tükürüğe benzer şekilde ilk 1 haftaya kadar tespit edilen ortalama BPA seviyeleri arasında artış izlenmekte, 1 haftadan sonra plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesinde ise azalma gözlenmektedir. Plazmada ortalama BPA seviyesinde gözlenen bu değişimlerin apareyden salınan BPA miktarı ile orantılı olarak değiştiği düşünülmüştür. Plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle hareketli aparey uygulamasına bağlı olarak plazmada önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Fonksiyonel aparey grubunda tükürükte elde edilen veriler incelendiğinde T0 zamanından T1 zamanına kadar tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesinde bir artış izlenmiştir. Bu artışa polimerleşme sonrası ağız ortamına salınan BPA'nın sebep olduğu düşünülmüştür. T1 zamanından T2 zamanına tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyeleri incelendiğinde ise seviyeler arasında bir düşüş olduğu ve T2 zamanında elde edilen ortalama BPA seviyesinin başlangıç seviyesinde olduğu gözlenmiştir. Aparey kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların çeşitli nedenlerden dolayı apareylerini kullanmadığı bildirilmiştir.²⁴¹ Hareketli apareylerin sabit apareylere

göre yutma ve konuşma gibi fonksiyonlar üzerinde daha fazla soruna sebep olduğu fakat ağrı ve rahatsızlıkla ilgili sorunların çoğunun 4-7 gün içinde çözüldüğü bildirilmiştir.²⁴² Fonksiyonel apareylerin gün içinde kaç saat kullanıldığını belirlemek için yapılan çalışmalarda hastaların apareylerini olması gereken zamandan daha az kullandıkları ve kullanım süresini abartarak söylediği bildirilmiştir.²⁴³⁻²⁴⁵ Bu faktörler göz önüne alındığında fonksiyonel aparey grubumuzda 1 hafta sonra yapılan ölçümlerde tükürükte tespit edilen BPA seviyesinin başlangıç seviyesinde tespit edilmesinin nedeni olarak apareyin kullanımı için alışma süresine bağlı olarak hastanın apareyi yeterli süre kullanmaması düşünülmüştür. T2 zamanından T3 zamanına kadar ise tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesinde bir artış olduğu izlenmiştir. Bu artışa hastaların apareyler kullanımına alışmaları ve apareylerini düzenli olarak kullanmaya başlamalarının neden olduğu düşünülmüştür. Tükürükte tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle fonksiyonel aparey uygulamasına bağlı olarak tükürükte önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Fonksiyonel aparey grubunda plazmada elde edilen ortalama BPA seviyeleri değerlendirildiğinde ise T0 zamanından T3 zamanına kadar bir düşüş izlenmiştir. Bu düşüşün sebebi olarak fonksiyonel aparey uygulamasına bağlı olarak bireylerin alışkanlıklarındaki değişimler düşünülmüştür. Fonksiyonel apareyler yutmada sabit apareylere göre daha fazla soruna neden olduğu için bireylerin beslenme alışkanlıkları değişmektedir.²⁴² Bu değişime bağlı olarak diyetten ve çevresel kaynaklardan gelen BPA miktarının azaldığı ve fonksiyonel aparey kullanan bireylerde plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesinin düştüğü düşünülmüştür. Plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyesindeki bu değişimler istatistiksel olarak incelendiğinde değişim

miktarlarının zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamsız seviyelerde olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle fonksiyonel aparey uygulamasına bağlı olarak plazmada önemsiz seviyede BPA değişimleri olmaktadır.

Saf akrilik kimyasal yapısında BPA içermemektedir fakat diş hekimliğinde kullanılan akriliğin imalatında içine konulan katkı maddelerinde BPA ve BPA türevi maddeler olduğu bilinen bir gerçektir. 2017 yılında Raghavan ve ark.²²⁸ tarafından tedavisi sona ermiş 45 hasta üzerinde pekiştirme tedavisi amacıyla kullanılan farklı apareylerden salınan BPA miktarları karşılaştırılmış ve çalışmada aparey uygulanmadan önce (T0), aparey uygulandıktan 1 saat sonra (T1), 1 hafta sonra (T2) ve 1 ay sonra (T3) tükürük örnekleri elde edilmiş ve elde edilen bu örnekler HPLC ile analiz edilmiştir. Isı ile aktive olan akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley apareyi grubunda T0:0.00006 ± 0.00004 ppm, T1:0.00091 ± 0.00081 ppm, T2:0.00045 ± 0.00008 ppm ve T3:0.0067 ± 0.001410 ppm BPA tespit edilmiştir. Kimyasal olarak aktive olan akrilik kullanılarak hazırlanan Hawley apareyleri grubunda ise T0:0.00009 ± 0.00006 ppm, T1:0.06031 ± 0.02550 ppm, T2:0.00363 ± 0.00050 ppm ve T3:0.0934 ± 0.00237 ppm BPA tespit edilmiştir. Çalışmamızda oluşturulan 2. Grup TADs apareylerden, 3. grup hareketli apareylerden ve 4. Grup fonksiyonel apareylerden oluşmaktadır. Bu apareylerin yapımında akrilik kullanılmıştır. Bu gruplar açısından çalışmalarımız karşılaştırıldığında Raghavan ve arkadaşlarından farklı olarak bizim çalışmamızda daha yüksek BPA miktarları elde edilmiştir. Bu farkın analiz yöntemlerinin ölçüm hassasiyeti farklılığından, akriliklerin farklı olmasından ve akrilik işleme proseslerindeki farklılardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda analizler HPLC cihazına göre duyarlılığı çok daha yüksek olan UPLC-MS/MS cihazıyla yapılmıştır. Çalışmada tercih edilen akril çeşitleri de farklıdır. Raghavan ve ark.'nın²²⁸ çalışmasında tercih edilen akril çeşitleri daha çok protetik tedavilerde kullanılmasına rağmen bizim çalışmamız

için seçilen akrilik ortodontik tedaviler için üretilmektedir. Kullanılan akrilikler polimerleşme reaksiyonuna göre de farklılık göstermektedir. Polimerleşme reaksiyonundaki bu fark ise apanyin hazırlanması aşamasında da farklı proseslerin izlenmesine neden olmaktadır. Sıcak akrilik sıcak suda uzun süre kaynatıldıktan sonra polimerize olmaktadır. Ortodontik akril ise hazırlanmasından sonra 40-60°C'de suda basınç ile polimerize olmaktadır. Sıcaklık artışı ile BPA salınımının arttığı bildirilmiştir.³¹⁻³³ Raghavan ve ark.²²⁸ tarafından yapılan çalışmada akrilik daha yüksek sıcaklıkta ve daha uzun süre sıcak suda bırakılmıştır. Bu nedenle ilk polimerleşme reaksiyonuna bağlı salınan BPA'nın daha fazla işlem sırasında kullanılan suya geçtiği ve bu azalma nedeniyle de salınım yapılan BPA'nın azaldığını ve bunun da hastalardan elde edilen tükürükte daha az BPA tespit edilmesine yol açtığını düşünmekteyiz.

Literatürde elde ettiğimiz plazma verilerini karşılaştıracak bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız uygulanan farklı ortodontik apanyelerden salınan BPA miktarının plazmada tespit edilmesini amaçlayan ilk çalışmadır. Diş hekimliğinde kullanılan farklı materyallerden salınan BPA miktarı kan üzerinde yapılan çalışmalarla daha önce araştırılmış olsa da çalışmamız plazmada BPA tespit eden ilk çalışma olma özelliğini de göstermektedir.^{75,209}

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

5.2.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

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

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

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

Çalışmamızda T0 zamanında elde edilen tükürük örneklerinde 0.11 – 5.89 ng/ml aralığında, plazma örneklerinde 0.17 – 11.10 ng/ml aralığında BPA tespit edilmiştir. Bu bulgular çalışmaya dahil edilen bireylere herhangi bir ortodontik müdahalede bulunulmadan önce bireylerin değişen oranlarda BPA'ya maruz kaldıklarını göstermektedir. Daha önceki bölümlerden “Bulguların Değerlendirilmesi” başlığı altında BPA'ya maruz kalmada bireysel farklılıkların oluşma sebeplerinden ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. Bireyler arasında bireysel varyans farklılıklarının olması gruplar arası karşılaştırmalar için sonuçların yorumlanmasını kısıtlamıştır.

Çalışmamızda elde edilen tükürük örneklerinde tespit edilen ortalama BPA seviyeleri gruplar arasında değerlendirildiğinde sabit tedavi grubunda elde edilen

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

Çalışmamızda TADs aparey grubundan tükürüğe salınan BPA miktarı hareketli aparey grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farklılığa öncelikle bu grupta T0'da tespit edilen BPA seviyelerinin diğer gruplardan oldukça farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda T0 zamanında tükürükte tespit edilen ortalama BPA miktarları TADs aparey; 1.2295 ng/ml, hareketli aparey; 0.5274 ng/ml ve fonksiyonel aparey; 1.0132 ng/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca TADs apareylerin yapımında hareketli apareylerin yapımında kullanılan daha az akrilik kullanılmasına

rağmen, TADs apareyin ağıza uygulanması sırasında ışıkla sertleşen cam iyonomer siman kullanılmaktadır. Rezin modifiye cam iyonomer siman imalatında BPA türevlerinin kullanıldığı bilinen bir gerçektir. TADs aparey ve hareketli aparey arasındaki bu farklılığın TADs apareylerin ağıza uygulanması sırasında kullanılan rezin modifiye cam iyonomer simandan kaynaklandığı düşünülmüştür.

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

Çalışmamızda hareketli aparey grubundan ve fonksiyonel aparey grubundan elde edilen ortalama tükürük BPA seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki apareyin yapımında da sadece akril kullanılmaktadır. Ortodontik apareylerin yapımında kullanılan akriliğin yapısında BPA bulunmamaktadır. Fakat akrilik imalatı sırasından ürünün içerisine BPA türevi maddeler konulmaktadır. Fonksiyonel

apareylerin yapımında hareketli apareylerin yapımından daha fazla akrilik kullanılmaktadır. Hareketli ve fonksiyonel apareyler grupları arasında tükürükte elde edilen ortalama BPA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamasında artan akrilik miktarının BPA salınımında etkisiz olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda farklı gruplardan elde edilen ortalama plazma BPA seviyeleri arasında yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Vücuda giren BPA'nın farklı yollarla pasif formlara dönüştürüldüğü daha önceki bilimsel çalışmalarla bildirilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁶ Çalışmamızda değerlendirilen 4 farklı ortodontik tedavi yönteminde ortalama tükürük BPA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmasına rağmen, plazmada tespit edilen ortalama BPA seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamasının sebebi olarak vücudun BPA'ya karşı geliştirmiş olduğu bu savunma yöntemlerinin etkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

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

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

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



KAYNAKLAR

1. Carson R. *Silent Spring*. 40th year ed, 1st Mariner Books ed. Houghton Mifflin Harcourt, 2002:1-363.
2. US Fish and Wild Life Service. Fact Sheet: Natural History, Ecology, and History of Recovery. <https://www.fws.gov/midwest/eagle/recovery/biologue.html> 11.10.2018.
3. Colborn T, Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. *Princeton Scientific Pub. Co.* Princeton, 1992,21:237-240.
4. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac MJ, Maczka C. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the US EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*, 1996,104:715-740.
5. US-NTP. National Toxicology Program's Report of Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. <http://ntpserver.niehs.nih.gov/htdocs/liason/LowDoseWebPage.html>, 6.10.2018.
6. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104:298-305.
7. Eliades T, Hiskia A, Eliades G, Athanasiou AE. Assessment of bisphenol-A release from orthodontic adhesives. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2007, 131:72-75.

8. Kloukos D, Pandis N, Eliades T. Bisphenol-A and residual monomer leaching from orthodontic adhesive resins and polycarbonate brackets: a systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2013, 143:104-112.
9. Watanabe M, Hase T, Imai Y. Change in the bisphenol A content in a polycarbonate orthodontic bracket and its leaching characteristics in water. *Dental Materials Journal*, 2001, 20:353-358.
10. Eliades T, Pratsinis H, Athanasiou AE, Eliades G, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2009, 136:100-103.
11. Material Safety Data Sheet (SDS/MSDS).
https://www.cdhfinechemical.com/images/product/msds/37_2113175157_BisphenolA-CASNO-80-05-7-MSDS.pdf . 06.10.2018.
12. Trasande L. Further limiting bisphenol a in food uses could provide health and economic benefits. *Health Affairs*, 2014, 33:316-323.
13. Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*, 1938, 141:247-248.
14. Dodds EC, Lawson W. Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, 1936, 137:996.
15. Erler C, Novak J. Bisphenol A exposure: human risk and health policy. *Journal of Pediatric Nursing*, 2010, 25:400-407.
16. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*, 2009, 30:75-95.

17. MOE. Initial Environmental Risk Assessment Report vol. 3: bisphenol A, Ministry of the Environment, September 2004. http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_2_15.pdf . 3.10.2018
18. Bailin P, Byrne M, Lewis S, Liroff R. Public awareness drives market for safer alternatives: bisphenol A market analysis report. *Investor Environmental Health Network*, 2008:1-37.
19. Bisphenol A (BPA): 2018 World Market Outlook and Forecast up to 2027. <https://mcgroup.co.uk/researches/bisphenol-a-bpa>. 11.10.2018.
20. Bisfenol-A. <http://www.bisphenol-a.org/> . 3.10.2018.
21. Breast Cancer Prevention Partners. <https://www.bcpp.org/?s=bpa> . 3.10.2018.
22. Let's Save Our Planet. <http://nowsaveourplanet.blogspot.com/2015/07/what-types-of-plastics-can-be-recycled.html> . 4.10.2018.
23. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and Environmental Medicine*, 2002, 59:625-628.
24. Wilson NK, Chuang JC, Lyu C, Menton R, Morgan MK. Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2003, 13:187-202.
25. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental Research*, 2007, 103:9-20.

26. Shelby M. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp Cerhr Mon*, 2008:v, vii-ix, 1-64 passim.
27. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 291:76-78.
28. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 1993, 132:2279-2286.
29. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental Health Perspectives*, 1995, 103:608-612.
30. Kang J-H, Kondo F. Bisphenol A migration from cans containing coffee and caffeine. *Food Additives & Contaminants*, 2002, 19:886-890.
31. Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol A from food can lining upon heating. *Journal of Health Science*, 2002, 48:331-334.
32. Bae B, Jeong J, Lee S. The quantification and characterization of endocrine disruptor bisphenol-A leaching from epoxy resin. *Water Science and Technology*, 2002, 46:381-387.
33. Kang J-H, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *Journal of Food Protection*, 2003, 66:1444-1447.
34. Sungur Ş, Köroğlu M, Özkan A. Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chemistry*, 2014, 142:87-91.

35. Breast Cancer Prevention Partners. Canned Food - BPA. <https://www.bcpp.org/?s=bpa> . 9.10.2018.
36. Sajiki J, Miyamoto F, Fukata H, Mori C, Yonekubo J, Hayakawa K. Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets. *Food Additives and Contaminants*, 2007, 24:103-112.
37. Gonzalez-Castro M, Olea-Serrano M, Rivas-Velasco A, Medina-Rivero E, Ordoñez-Acevedo LG, De Leon-Rodriguez A. Phthalates and bisphenols migration in Mexican food cans and plastic food containers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2011, 86:627-631.
38. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia M, Olea-Serrano F. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 47:506-510.
39. Partners BCP. Report BPA in Thanksgiving Canned Food November-2011. https://d124kohvtz1951.cloudfront.net/wp-content/uploads/2017/03/02025221/Report_BPA-in-Thanksgiving-Canned-Food_November-2011.pdf 10.10.2018. 2011.
40. Partners. BCP. BPA in Kid's Canned Food, A product-testing report by the Breast Cancer Fund. https://d124kohvtz1951.cloudfront.net/wp-content/uploads/2017/03/02025217/Report_BPA-in-Kids-Canned-Food_September_2011.pdf. 10.10.2018.
41. Biles J, McNeal T, Begley T, Hollifield H. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1997, 45:3541-3544.

42. Kuo H-W, Ding W-H. Trace determination of bisphenol A and phytoestrogens in infant formula powders by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1027:67-74.
43. Maragou NC, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. Determination of bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2006, 1129:165-173.
44. Goodson A, Summerfield W, Cooper I. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Additives & Contaminants*, 2002, 19:796-802.
45. Kang J-H, Kondo F. Determination of bisphenol A in canned pet foods. *Research in Veterinary Science*, 2002, 73:177-182.
46. Munguia-Lopez E, Gerardo-Lugo S, Peralta E, Bolumen S, Soto-Valdez H. Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish. *Food Additives and Contaminants*, 2005, 22:892-898.
47. Inoue K, Murayama S, Takeba K, Yoshimura Y, Nakazawa H. Contamination of xenoestrogens bisphenol A and F in honey: safety assessment and analytical method of these compounds in honey. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2003, 16:497-506.
48. Mountfort KA, Kelly J, Jickells SM, Castle L. Investigations into the potential degradation of polycarbonate baby bottles during sterilization with consequent release of bisphenol A. *Food Additives & Contaminants*, 1997, 14:737-740.
49. Sun Y, Wada M, Al-Dirbashi O, Kuroda N, Nakazawa H, Nakashima K. High-performance liquid chromatography with peroxyoxalate chemiluminescence detection of bisphenol A migrated from polycarbonate baby bottles using 4-(4, 5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl) benzoyl chloride as a label. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2000, 749:49-56.

50. D'Antuono A, Dall'Orto VC, Balbo AL, Sobral S, Rezzano I. Determination of bisphenol A in food-simulating liquids using LCED with a chemically modified electrode. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49:1098-1101.
51. Brede C, Fjeldal P, Skjevraak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Additives & Contaminants*, 2003, 20:684-689.
52. Onn Wong K, Woon Leo L, Leng Seah H. Dietary exposure assessment of infants to bisphenol A from the use of polycarbonate baby milk bottles. *Food Additives and Contaminants*, 2005, 22:280-288.
53. Cao X-L, Corriveau J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56:6378-6381.
54. Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, Gauthier B, Lalonde K, Lalonde P. Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Additives and Contaminants*, 2009, 26:928-937.
55. Agency USEP. Bisphenol A Action Plan. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/bpa_action_plan.pdf 17.10.2018.
56. Environment Canada HC. PROPOSED RISK MANAGEMENT APPROACH for Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene) bis (Bisphenol A) . <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=6FA54372-1> . 17.10.2018.
57. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı. Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılmasında Hakkında Tebliğ. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110610-8.htm> 17.10.2018.

58. Vinggaard AM, Körner W, Lund KH, Bolz U, Petersen JH. Identification and quantification of estrogenic compounds in recycled and virgin paper for household use as determined by an in vitro yeast estrogen screen and chemical analysis. *Chemical Research in Toxicology*, 2000, 13:1214-1222.
59. Lopez-Cervantes J, Paseiro-Losada P. Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives & Contaminants*, 2003, 20:596-606.
60. Nerín C, Fernández C, Domeño C, Salafranca J. Determination of potential migrants in polycarbonate containers used for microwave ovens by high-performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51:5647-5653.
61. Sajiki J, Yonekubo J. Leaching of bisphenol A (BPA) to seawater from polycarbonate plastic and its degradation by reactive oxygen species. *Chemosphere*, 2003, 51:55-62.
62. Ozaki A, Yamaguchi Y, Fujita T, Kuroda K, Endo G. Chemical analysis and genotoxicological safety assessment of paper and paperboard used for food packaging. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42:1323-1337.
63. Lopez-Espinosa M-J, Granada A, Araque P, Molina-Molina J-M, Puertollano M-C, Rivas A, Fernández M, Cerrillo I, Olea-Serrano M-F, López C. Oestrogenicity of paper and cardboard extracts used as food containers. *Food Additives and Contaminants*, 2007, 24:95-102.
64. Rudel RA, Melly SJ, Geno PW, Sun G, Brody JG. Identification of alkylphenols and other estrogenic phenolic compounds in wastewater, septage, and groundwater on Cape Cod, Massachusetts. *Environmental Science & Technology*, 1998, 32:861-869.

65. Kuch HM, Ballschmiter K. Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC–(NCI)– MS in the picogram per liter range. *Environmental Science & Technology*, 2001, 35:3201-3206.
66. Belfroid A, van Velzen M, van der Horst B, Vethaak D. Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements. *Chemosphere*, 2002, 49:97-103.
67. Huang Y, Wong C, Zheng J, Bouwman H, Barra R, Wahlström B, Neretin L, Wong M. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environment International*, 2012, 42:91-99.
68. Tran BC, Teil MJ, Blanchard M, Alliot F, Chevreuil M. BPA and phthalate fate in a sewage network and an elementary river of France. Influence of hydroclimatic conditions. *Chemosphere*, 2015, 119:43-51.
69. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999– 2000: A national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, 2002, 36:1202-1211.
70. Yamamoto T, Yasuhara A, Shiraishi H, Nakasugi O. Bisphenol A in hazardous waste landfill leachates. *Chemosphere*, 2001, 42:415-418.
71. Kawagoshi Y, Fujita Y, Kishi I, Fukunaga I. Estrogenic chemicals and estrogenic activity in leachate from municipal waste landfill determined by yeast two-hybrid assay. *Journal of Environmental Monitoring*, 2003, 5:269-274.
72. Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y. Bisphenol A in Ambient Air Particulates Responsible for the Proliferation of MCF-7 Human Breast Cancer Cells and Its

- Concentration Changes over 6 Months. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2005, 48:459-466.
73. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 2007, 24:139-177.
74. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C. Comparison of ELISA-and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2006, 16:427-430.
75. Fung EY, Ewoldsen NO, Germain JR HAS, Marx DB, Miaw C-L, Siew C, Chou H-N, Gruninger SE, Meyer DM. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. *The Journal of the American Dental Association*, 2000, 131:51-58.
76. Sajiki J, Takahashi K, Yonekubo J. Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1999, 736:255-261.
77. Inoue K, Yamaguchi A, Wada M, Yoshimura Y, Makino T, Nakazawa H. Quantitative detection of bisphenol A and bisphenol A diglycidyl ether metabolites in human plasma by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2001, 765:121-126.
78. Brock JW, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham LL. Measurement of bisphenol A levels in human urine. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2001, 11:323-328.
79. Battal D, Cok I, Unlusayin I, Aktas A, Tunctan B. Determination of urinary levels of Bisphenol A in a Turkish population. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2014, 186:8443-8452.

80. Otaka H, Yasuhara A, Morita M. Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Analytical Sciences*, 2003, 19:1663-1666.
81. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*, 2002, 17:2839-2841.
82. Genuis SJ, Beesoon S, Birkholz D, Lobo RA. Human excretion of bisphenol A: blood, urine, and sweat (BUS) study. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 2012.
83. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 116:39-44.
84. European Commission - Scientific Committee on Food. SCF/CS/PM3936. Opinion of the scientific committee on food on bisphenol A, 2002;1-22.
85. Tyl R, Myers C, Marr M, Thomas B, Keimowitz A, Brine D, Veselica M, Fail P, Chang T, Seely J. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, 2002, 68:121-146.
86. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Bisphenol A).http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/428.pdf 21.10.2018.
87. Department of Health and Human Services. Final report for the review of literature and data on BPA. <https://www.fda.gov/downloads/Food/>

21.10.2018.

88. Niwa T, Fujimoto M, Kishimoto K, YABUSAKI Y, ISHIBASHI F, KATAGIRI M. Metabolism and interaction of bisphenol A in human hepatic cytochrome P450 and steroidogenic CYP17. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2001, 24:1064-1067.
89. Elsby R, Maggs JL, Ashby J, Park BK. Comparison of the modulatory effects of human and rat liver microsomal metabolism on the estrogenicity of bisphenol A: implications for extrapolation to humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, 297:103-113.
90. Suiko M, Sakakibara Y, Liu M-C. Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 267:80-84.
91. Kim Y-H, Kim C-S, Park S, Han SY, Pyo M-Y, Yang M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 312:441-448.
92. Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetic evaluation of reactivity of bisphenol A derivatives as radical scavengers for methacrylate polymerization. *Biomaterials*, 2000, 21:2125-2130.
93. Yoshida M, Ono H, Mori Y, Chuda Y, Onishi K. Oxidation of bisphenol A and related compounds. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2001, 65:1444-1446.
94. Sajiki J, Yonekubo J. Degradation of bisphenol-A (BPA) in the presence of reactive oxygen species and its acceleration by lipids and sodium chloride. *Chemosphere*, 2002, 46:345-354.

95. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicological Sciences*, 2000, 54:3-18.
96. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1966, 8:175-184.
97. Verner M-A, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. *Xenobiotica*, 2010, 40:83-92.
98. Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117:1639.
99. ECHA. <https://echa.europa.eu/hot-topics/bisphenol-a> 21.10.2018.
100. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, 2007, 24:178-198.
101. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams P, Petrozza J, Wright D, Calafat A, Ye X, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International Journal of Andrology*, 2010, 33:385-393.
102. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Ye X, Calafat AM, Petrozza JC, Wright D, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Human Reproduction*, 2012, 27:3583-3592.
103. Bloom MS, Kim D, vom Saal FS, Taylor JA, Cheng G, Lamb JD, Fujimoto VY. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2011, 96:672-677. e672.

104. Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2011, 95:1816-1819.
105. Bloom MS, vom Saal FS, Kim D, Taylor JA, Lamb JD, Fujimoto VY. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in men may influence embryo quality indicators during in vitro fertilization. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2011, 32:319-323.
106. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, Ye X, Petrozza JC, Wright D, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120:978-983.
107. Ehrlich S, Williams P, Wright D, Petrozza J, Calafat A, Hauser R. Urinary bisphenol a concentrations and implantation failure among women undergoing IVF. *Fertility and Sterility*, 2009, 92:S136.
108. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, Bergamasco B, Stecca L, Mantovani A, Guerranti C. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology*, 2013, 29:444-447.
109. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, Wu T, Wang J, Weng X, Ferber J, Herrinton LJ. Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *Journal of Andrology*, 2010, 31:500-506.
110. Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, Wang J, Weng X, Ferber J, Herrinton L. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Human Reproduction*, 2009, 25:519-527.

111. Li D-K, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, 2011, 95:625-630.
112. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, Ye X, Hauser R. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reproductive Toxicology*, 2010, 30:532-539.
113. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environmental Science & Technology*, 2009, 44:1458-1463.
114. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A-M, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118:1286-1291.
115. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 2004, 51:165-169.
116. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96:480-484.
117. Tarantino G, Valentino R, Somma CD, D'esposito V, Passaretti F, Pizza G, Brancato V, Orio F, Formisano P, Colao A. Bisphenol A in polycystic ovary

- syndrome and its association with liver–spleen axis. *Clinical Endocrinology*, 2013, 78:447-453.
118. Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, Diano N, Caputo L, Rea F, Viceconte R. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology*, 2010, 168:318-325.
119. Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography*, 2009, 23:1186-1190.
120. Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Mmomoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, Yokota H, Taketani Y. Differences in serum bisphenol a concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocrine Journal*, 2004, 51:595-600.
121. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2007, 12:258-264.
122. Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2008, 102:125-133.
123. Ayyanan A, Laribi O, Schuepbach-Mallepell S, Schrick C, Gutierrez M, Tanos T, Lefebvre G, Rougemont J, Yalcin-Ozuysal Ö, Brisken C. Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number. *Molecular Endocrinology*, 2011, 25:1915-1923.

124. Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 115:80-86.
125. Markey CM, Luque EH, Munoz de Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction*, 2001, 65:1215-1223.
126. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology*, 2007, 148:116-127.
127. Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evolution & Development*, 2003, 5:67-75.
128. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 2005, 146:4138-4147.
129. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology*, 2007, 23:383-390.
130. Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J, Lamartiniere CA. In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118:1614.

131. Kass L, Altamirano GA, Bosquiazzo VL, Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Perinatal exposure to xenoestrogens impairs mammary gland differentiation and modifies milk composition in Wistar rats. *Reproductive Toxicology*, 2012, 33:390-400.
132. Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reproductive Toxicology*, 2008, 26:210-219.
133. Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *Journal of Endocrinology*, 2007, 196:101-112.
134. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117:910.
135. Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, VandeVoort CA, Sonnenschein C, Soto AM. Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109:8190-8195.
136. Yang M, Ryu J-H, Jeon R, Kang D, Yoo K-Y. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Archives of Toxicology*, 2009, 83:281-285.
137. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn MM, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *American Journal of Industrial Medicine*, 1998, 34:6-14.
138. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current Biology*, 2003, 13:546-553.

139. Eichenlaub-Ritter U, Vogt E, Cukurcam S, Sun F, Pacchierotti F, Parry J. Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2008, 651:82-92.
140. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S-i, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 2005, 20:2325-2329.
141. Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, Fortenberry GZ, Calafat AM, Téllez-Rojo MM. Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environmental Health*, 2010, 9:62-69.
142. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110:415-422.
143. Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environmental Health Perspectives*, 1997, 105:70-76.
144. Miao M, Yuan W, He Y, Zhou Z, Wang J, Gao E, Li G, Li DK. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2011, 91:867-872.
145. Chou W-C, Chen J-L, Lin C-F, Chen Y-C, Shih F-C, Chuang C-Y. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environmental Health*, 2011, 10:94-104.

146. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles M-A. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 120:464-470.
147. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, Tao L, Kannan K. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *Journal of Perinatology*, 2008, 28:258-263.
148. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, Wetmur J, Calafat AM. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116:1092-1097.
149. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117:1945-1952.
150. Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, Wang S. Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120:1190-1194.
151. Bellinger DC, Trachtenberg F, Daniel D, Zhang A, Tavares MA, McKinlay S. A dose-effect analysis of children's exposure to dental amalgam and neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. *The Journal of the American Dental Association*, 2007, 138:1210-1216.
152. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Bellinger DC. Dental composite restorations and neuropsychological development in children: treatment level analysis from a randomized clinical trial. *Neurotoxicology*, 2012, 33:1291-1297.

153. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, Bellinger DC. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics*, 2012:peds. 2011-3374.
154. Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 118:273-277.
155. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Hornung R, Xu Y, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120:916-920.
156. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, Canfield S, Resnick D, Calafat AM, Perera FP. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 131:736-742.
157. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reproductive Toxicology*, 2002, 16:117-122.
158. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Jama*, 2008, 300:1303-1310.
159. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PloS One*, 2010, 5:e8673.
160. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96:3822-3826.

161. Silver MK, O'Neill MS, Sowers MR, Park SK. Urinary bisphenol A and type-2 diabetes in US adults: data from NHANES 2003-2008. *PloS One*, 2011, 6:e26868.
162. Hong Y-C, Park E-Y, Park M-S, Ko JA, Oh S-Y, Kim H, Lee K-H, Leem J-H, Ha E-H. Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicology Letters*, 2009, 184:139-144.
163. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97: 223-227.
164. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and peripheral arterial disease: results from the NHANES. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120:1297-1300.
165. Bae S, Kim JH, Lim Y-H, Park HY, Hong Y-C. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension*, 2012:HYPERTENSIONAHA.112.197715.
166. Shankar A, Teppala S. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 2012.
167. Melzer D, Gates P, Osborn NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Schofield P, Mosedale D. Urinary bisphenol a concentration and angiography-defined coronary artery stenosis. *PloS One*, 2012, 7:e43378.
168. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Luben R, Khaw K-T, Wareham NJ. Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*, 2012, 125:1482-1490.

169. Olsen L, Lind L, Lind PM. Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2012, 80:179-183.
170. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, Vom Saal FS. Environmental toxins: exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, 1999, 401:763.
171. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2007, 14:245-252.
172. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental Research*, 2011, 111:825-830.
173. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Urinary bisphenol a levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003–2008. *ISRN Endocrinology*, 2012, 2012.
174. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *Jama*, 2012, 308:1113-1121.
175. Wang H-x, Zhou Y, Tang C-x, Wu J-g, Chen Y, Jiang Q-w. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 2012, 11:79-88.
176. Harley KG, Schall RA, Chevrier J, Tyler K, Aguirre H, Bradman A, Holland NT, Lustig RH, Calafat AM, Eskenazi B. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121:514.

177. Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM, Money C, McCormack P, Melzer D. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118:1603-1608.
178. Zhao H-y, Bi Y-f, Ma L-y, Zhao L, Wang T-g, Zhang L-z, Tao B, Sun L-h, Zhao Y-j, Wang W-q. The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women. *Clinical Biochemistry*, 2012, 45:1602-1606.
179. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, Hauser R. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 116:173-178.
180. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87:5185-5190.
181. Heimeier RA, Das B, Buchholz DR, Shi Y-B. The xenoestrogen bisphenol A inhibits postembryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*, 2009, 150:2964-2973.
182. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 2009, 30:293-342.
183. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119:1396.

184. Wang F, Hua J, Chen M, Xia Y, Zhang Q, Zhao R, Zhou W, Zhang Z, Wang B. High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities. *Occup Environ Med*, 2012, 69:679-684.
185. Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, Tian X, Chen Y, Dai M, Wang W. Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*, 2013, 24:295-302.
186. Brucker-Davis F, Ferrari P, Boda-Buccino M, Wagner-Mahler K, Pacini P, Gal J, Azuar P, Fenichel P. Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. *Thyroid*, 2011, 21:1133-1141.
187. Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, Holland NT, Calafat AM, Eskenazi B, Harley KG. Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 121:138-144.
188. Rees Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the US population, NHANES 2003–2006. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 119:390-396.
189. Yi B, Kasai H, Lee H-S, Kang Y, Park JY, Yang M. Inhibition by wheat sprout (*Triticum aestivum*) juice of bisphenol A-induced oxidative stress in young women. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2011, 724:64-68.
190. Yang YJ, Hong Y-C, Oh S-Y, Park M-S, Kim H, Leem J-H, Ha E-H. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environmental Research*, 2009, 109:797-801.

191. Basi S, Fesler P, Mimran A, Lewis JB. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension: a marker, treatment target, or innocent bystander? *Diabetes Care*, 2008, 31:194-201.
192. Li M, Bi Y, Qi L, Wang T, Xu M, Huang Y, Xu Y, Chen Y, Lu J, Wang W. Exposure to bisphenol A is associated with low-grade albuminuria in Chinese adults. *Kidney International*, 2012, 81:1131-1139.
193. Trasande L, Attina TM, Trachtman H. Bisphenol A exposure is associated with low-grade urinary albumin excretion in children of the United States. *Kidney International*, 2013, 83:741-748.
194. García AH, Lozano MAM, Vila JC, Escribano AB, Galve PF. Composite resins. A review of the materials and clinical indications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006, 11:215-220.
195. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clinical Oral Investigations*, 1999, 3:114-119.
196. Kadoma Y, Tanaka M. Acid and base-catalyzed hydrolysis of bisphenol A-related compounds. *Dental Materials Journal*, 2000, 19:139-152.
197. Nathanson D, Lertpitayakun P, LAMKIN MS, EDALATPOUR M, Chou LL. In vitro elution of leachable components from dental sealants. *The Journal of the American Dental Association*, 1997, 128:1517-1523.
198. Arenholt-Bindslev D, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clinical Oral Investigations*, 1999, 3:120-125.

199. Lewis J, Rueggeberg F, Lapp C, Ergle J, Schuster G. Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clinical Oral Investigations*, 1999, 3:107-113.
200. Noda M, Komatsu H, Sano H. HPLC analysis of dental resin composites components. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 1999, 47:374-378.
201. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas J-M, Olea N. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108:21-27.
202. Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Matsuo M, Ebisu S. Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *Journal of Dental Research*, 2000, 79:1838-1843.
203. Zafra A, Del Olmo M, Pulgar R, Navalon A, Vilchez J. Determination of bisphenol-a and related compounds in human saliva by gas chromatography—mass spectrometry. *Chromatographia*, 2002, 56:213-218.
204. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *European journal of Oral Sciences*, 2004, 112:267-272.
205. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *Journal of Dental Research*, 2004, 83:222-226.

206. Takahashi A, Higashino F, Aoyagi M, Kyo S, Nakata T, Noda M, Shindoh M, Kohgo T, Sano H. Bisphenol A from dental polycarbonate crown upregulates the expression of hTERT. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2004, 71:214-221.
207. Sasaki N, Okuda K, Kato T, Kakishima H, Okuma H, Abe K, Tachino H, Tachida K, Kubono K. Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2005, 16:297-300.
208. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *The Journal of the American Dental Association*, 2006, 137:353-362.
209. Downs JMZ, Shuman D, Stull SC, Ratzlaff RE. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *American Dental Hygienists' Association*, 2010, 84:145-150.
210. Van Landuyt K, Nawrot T, Gebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, Scheers H, Godderis L, Hoet P, Van Meerbeek B. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials*, 2011, 27:723-747.
211. Han D-H, Kim M-J, Jun E-J, Kim J-B. Salivary bisphenol-A levels due to dental sealant/resin: a case-control study in Korean children. *Journal of Korean Medical Science*, 2012, 27:1098-1104.

212. Chung SY, Kwon H, Choi YH, Karmaus W, Merchant AT, Song KB, Sakong J, Ha M, Hong YC, Kang D. Dental composite fillings and bisphenol A among children: a survey in South Korea. *International Dental Journal*, 2012, 62:65-69.
213. Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, Arnold MC, Wong PA, Schaeffer JM, Solanki S. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *The Journal of the American Dental Association*, 2012, 143:1292-1302.
214. Bellinger D, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of Dental Research*, 2008, 87:470-474.
215. Trachtenberg F, Shrader P, Barregard L, Maserejian N. Dental composite materials and renal function in children. *British Dental Journal*, 2014, 216:4-9.
216. Berge T, Lygre G, Jönsson B, Lindh C, Björkman L. Bisphenol A concentration in human saliva related to dental polymer-based fillings. *Clinical Oral Investigations*, 2017, 21:2561-2568.
217. Suzuki K, Ishikawa K, Sugiyama K, Furuta H, Nishimura F. Content and release of bisphenol A from polycarbonate dental products. *Dental Materials Journal*, 2000, 19:389-395.
218. Watanabe M. Degradation and formation of bisphenol A in polycarbonate used in dentistry. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 2004, 51:1-6.
219. Sunitha C, Kailasam V, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from an orthodontic adhesive and its correlation with the degree of conversion on varying light-curing tip distances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, 140:239-244.

220. Eliades T, Voutsas D, Sifakakis I, Makou M, Katsaros C. Release of bisphenol-A from a light-cured adhesive bonded to lingual fixed retainers. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, 139:192-195.
221. Kang Y-G, Kim J-Y, Kim J, Won P-J, Nam J-H. Release of bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, 140:779-789.
222. Małkiewicz K, Turło J, Marciniuk-Kluska A, Grzech-Lesniak K, Gasior M, Kluska M. Release of bisphenol A and its derivatives from orthodontic adhesive systems available on the European market as a potential health risk factor. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2015, 22:172-177.
223. Małkiewicz K, Wychowański P, Małkiewicz E, Olczak-Kowalczyk D, Turło J. The release of biologically hazardous chemical compounds from orthodontic adhesive systems used in Europe and in the USA—an in vitro study. *Polimery*, 2015, 60:309-315.
224. Kotyk MW, Wiltshire WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *The Angle Orthodontist*, 2013, 84:516-520.
225. Kloukos D, Sifakakis I, Voutsas D, Doulis I, Eliades G, Katsaros C, Eliades T. BPA qualitative and quantitative assessment associated with orthodontic bonding in vivo. *Dental Materials*, 2015, 31:887-894.
226. Purushothaman D, Kailasam V, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from orthodontic adhesives and its correlation with the degree of conversion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2015, 147:29-36.
227. Hope E, Reed DR, Moilanen LH. Potential confounders of bisphenol-a analysis in dental materials. *Dental Materials*, 2016, 32:961-967.

228. Raghavan AS, Sathyanarayana HP, Kailasam V, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2017, 151:471-476.
229. Manoj MK, Ramakrishnan R, Babjee S, Nasim R. High-performance liquid chromatography analysis of salivary bisphenol A levels from light-cured and chemically cured orthodontic adhesives. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2018, 154:803-808.
230. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1993, 694:72-77.
231. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis: a review. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000, 27:453-465.
232. Roussa E. Channels and transporters in salivary glands. *Cell and Tissue Research*, 2011, 343:263-287.
233. Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun G, Yau A. Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 2001, 51:499-513.
234. Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science & Technology*, 2003, 37:4543-4553.

235. Hines CJ, Jackson MV, Christianson AL, Clark JC, Arnold JE, Pretty JR, Deddens JA. Air, hand wipe, and surface wipe sampling for Bisphenol A (BPA) among workers in industries that manufacture and use BPA in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2017, 14:882-897.
236. Heinälä M, Ylinen K, Tuomi T, Santonen T, Porras SP. Assessment of occupational exposure to Bisphenol A in five different production companies in Finland. *Annals of Work Exposures and Health*, 2017, 61:44-55.
237. 1994 Toxic Substances Control Act: EPA's limited progress in regulating toxic chemicals. <http://archive.gao.gov/t2pbat3/151661.pdf> . 2.10.2018.
238. Su Hakkı. Dosya: Denizlerde plastik kirliliği <https://www.suhakki.org/2017/03/dosya-denizlerde-plastik-kirliligi/> 17.06.2019.
239. Staples CA, Dome PB, Klecka GM, Oblock ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 1998, 36:2149-2173.
240. Resmi Gazete. Çevre Kanunu ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/12/20181210-4.htm> 30.11.2018.
241. Bartsch A, Witt E, Sahm G, Schneider S. Correlates of objective patient compliance with removable appliance wear. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1993, 104:378-386.
242. Stewart FN, Kerr WJS, Taylor PJS. Appliance wear: the patient's point of view. *European Journal of Orthodontics*, 1997, 19:377-382.
243. Sahm G, Bartsch A, Witt E. Micro-electronic monitoring of functional appliance wear. *European Journal of Orthodontics*, 1990, 12:297-301.

244. Schäfer K, Ludwig B, Meyer-Gutknecht H, Schott TC. Quantifying patient adherence during active orthodontic treatment with removable appliances using microelectronic wear-time documentation. *European Journal of Orthodontics*, 2014, 37:73-80.
245. Pauls A, Nienkemper M, Panayotidis A, Wilmes B, Drescher D. Effects of wear time recording on the patient's compliance. *Angle Orthodontist*, 2013, 83:1002-1008.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER
<p>Adı Soyadı : Serdar ÇİK</p> <p>Doğum tarihi : 30.06.1988</p> <p>Doğum yeri : EDİRNE</p> <p>Uyruğu : T.C.</p> <p>Adres : Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, 25240, ERZURUM</p> <p>Telefon : 0442 231 17 54</p> <p>Faks : 0442 236 13 75</p> <p>E-mail : serdar.cik@hotmail.com</p>
EĞİTİM
<p>İlköğretim : Şükrü Paşa İlköğretim Okulu, EDİRNE (2002)</p> <p>Lise : Edirne Anadolu Lisesi, EDİRNE (2002-2006)</p> <p>Lisans : Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ANKARA (2008-2013)</p> <p>Uzmanlık : Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, ERZURUM (2014 -)</p>
YABANCI DİL BİLGİSİ
<p>İNGİLİZCE : Orta Derece</p>

EK-2. ETİK KURUL ONAY

FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00.223
Konu : Etik Kurul Kararı

19.09.2018

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

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

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

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KARAR

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

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.Binali FIRINCI
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Emrah MELETLIOĞLU
Üye

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

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

Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda size sırayla şu işlemler uygulanacaktır;

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

dönmesi, kan tutması v.b. gibi durumlar gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacaktır, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumunuza herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırmada tutulabilirsiniz. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük talep edilmeyecektir.

ARŞ. GÖR. DT. SERDAR ÇİK

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ortodonti A.B.D.

KATILIMCININ BEYANI

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

Katılımcı ve velisi;

Katılımcının adı, soyadı:

Velinin adı, soyadı:

Telefon:

Adres:

İmza (Katılımcı)

İmza (Veli)

Katılımcı İle Grşen Hekim;

Adı, soyadı:

Telefon:

İmza (Hekim)

Görüşme Tanığı;

Adı, soyadı:

Telefon:

İmza (Görüşme Tanığı)