

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI ADEZİVLERİN KULLANILDIĞI ORTODONTİK BONDİNG
SONRASI AÇIĞA ÇIKAN BİS-GMA’NIN İN-VİVO ŞARTLARDA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Erhan GÖRÜKMEZ
(130106113)

Ortodonti Anabilim Dalı

Ortodonti Programı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Berza YILMAZ

MAYIS 2017

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 130106113 numaralı Doktora Öğrencisi Erhan GÖRÜKMEZ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “FARKLI ADEZİVLERİN KULLANILDIĞI ORTODONTİK BONDİNG SONRASI AÇIĞA ÇIKAN BİS-GMA’NIN İN-VİVO ŞARTLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Yrd. Doç. Dr. Berza YILMAZ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Gülnaz MARŞAN**
İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. Alper ALKAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Kadir BEYCAN
Marmara Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. İlkin TUNCEL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 23 Haziran 2017
Savunma Tarihi : 29 Mayıs 2017



Eşime ve çocuklarıma,

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan, yol gösteren ve tecrübelerini paylaşan değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Berza YILMAZ'a, tez çalışmam süresince, çalışmamın planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde, bilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. S. İlhan RAMOĞLU'na,

Doktora tezi laboratuvar çalışmalarım sırasında kimyasal analizlerin yapılmasında ve değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına ve özellikle Uzm. Saffet ÇELİK'e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan Dr. Hilal YILANCI ve Yrd. Doç. Dr. Sertaç AKSAKALLI'ya

Doktora eğitimim boyunca hep yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım eşim Sündüs GÖRÜKMEZ'e ve aileme, bir arada çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim ve tez çalışmam sırasında destekleri olan tüm asistan arkadaşlarıma, sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2017

Erhan GÖRÜKMEZ
Diş Hekimi

BEYAN

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

Erhan GÖRÜKMEZ

İmza

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iv
BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Dental Adeziv Sistemlerin Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri	2
2.2 Dental Adeziv Sistemlerin Komponentleri	3
2.2.1 Organik matriks	3
2.2.2 İnorganik doldurucular	8
2.2.3 Bağlayıcı ajanlar	8
2.2.4 Başlatıcı-hızlandırıcı sistem.....	8
2.3 Artık Monomer.....	10
2.4 Artık Monomer Tespiti İçin Kullanılan Test Yöntemleri	11
2.4.1 Kromatografi.....	12
2.4.2 Likit kromatografi (LC).....	13
2.4.3 Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)	13
2.4.4 Kütle spektrometresi	15
2.5 Tükürük.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Braketleme İşleminin Gerçekleştirilmesi	19

3.2 Numunelerin Toplanması ve Saklanması.....	26
3.3 Numunelerin Analizi	27
3.4 İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1 Bis-GMA Ölçümlerinin Polimerizasyon Şekline Göre Ortalamaları.....	30
4.2 Bis-GMA Ölçümlerinin Alt Gruplara Göre Ortalamaları	31
5. TARTIŞMA	33
5.1 Amacın Tartışılması	33
5.2 Gereç ve Yöntemin Tartışılması.....	34
5.3 Bulguların Tartışılması.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	56

KISALTMALAR

Bis-GMA	: Bisfenol A diglisidil metakrilat
BisHPPP	: Bisfenol hidroksi proksi fenil propan
Bpa	: Bisfenol A
-C=C-	: Karbon karbon bağı
DAD	: Diyot dizi dedektörü
E&R	: Asit-durulama adeziv sistemi
EGDMA	: Etilen glikol dimetakrilat
FT-IR	: Fourier dönüşümü kızıl ötesi spektrometresi
GC	: Gaz kromatografisi
HEMA	: Hidroksi etil metakrilat
HPLC	: Yüksek basınçlı likit kromatografi
LC	: Likit kromatografi
LED	: Işık yayan diyotlar
MAA	: Metakrilik asit
MIRS	: Çoklu iç yansıma spektroskopisi
MMA	: Metil metakrilat
MS	: Kütle spektrometresi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
QTH	: Kuartz tungsten halojen
TEGDMA	: Trietilen glikol dimetakrilat
UDMA	: Üretan dimetakrilat

SEMBOLLER

μl	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre
gr/mol	: Gram/moleküler kütle
gr/cm^3	: Gram/santimetreküp
Hg	: Cıva
l/dk	: Litre/dakika
M	: Molarite
ml/dk	: Mililitre/dakika
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
mW/cm^2	: Miliwatt/santimetrekare
nm	: Nanometre
pH	: Hidrojen gücü
ppm	: Milyonda bir
ppb	: Milyarda bir
psi	: Kare başına inç
R_f	: Alıkonulma zamanı
V	: Volt

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1 : Çalışma Grupları	19
Tablo 3.2 : Transbond XT adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik	21
Tablo 3.3 : Opal adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik	21
Tablo 3.4 : Rely-a bond adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik	23
Tablo 3.5 : Unite 3M Unitek adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik	23
Tablo 3.6 : Kompozit adezivlerin uygulama prosedürü	25
Tablo 3.7 : Analiz işleminde kullanılan Gradient değerleri	28
Tablo 4.1 : Bis-GMA Ölçümlerinin Ortalamaları ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.	30
Tablo 4.2 : Polimerizasyon Şekline Göre Grupların Kendi İçlerinde Farklı Zaman Periyodunda Değerlendirilmesi.	31
Tablo 4.3 : Bis-GMA Ölçümlerinin Alt Gruplar Arası Değerlendirilmesi	31
Tablo 4.4 : Kullanılan Adezive Göre Alt Grupların Aynı Zaman Periyotlarında Değerlendirilmesi	32
Tablo 4.5 : Kullanılan Adezive Göre Alt Grupların Farklı Zaman Periyotlarında Değerlendirilmesi	32

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1: Bis-GMA'nın molekül şeması	5
Şekil 2.2: Bis-HPMP'nin molekül şeması	5
Şekil 2.3: Bisfenol A'nın molekül şeması	6
Şekil 2.4: UDMA'nın molekül şeması	6
Şekil 2.5: TEGDMA'nın molekül şeması	7
Şekil 2.6: HEMA'nın molekül şeması.....	7
Şekil 2.7: Likit kromatografi çalışma şeması	13
Şekil 2.8: 2.6.3. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi çalışma şeması	14
Şekil 3.1: Transbond XT adeziv kompozit ve primer (Unitek, Monrovia, CA, ABD).....	20
Şekil 3.2: Opal bond adeziv kompozit ve primer (Ultradent, Salt Lake city, Utah, ABD).....	20
Şekil 3.3: Rely-a bond adeziv kompozit ve primer (Reliance Orthodontic Products, Inc., ABD)	22
Şekil 3.4: Unite 3M Unitek adeziv kompozit ve primer (3M/Unitek, Monrovia, CA, ABD).....	22
Şekil 3.5: Polisaj işleminde kullanılan pomza ve kıl fırça.....	24
Şekil 3.6: %37'lik ortofosforik asit (BEST Blue jel, Bestdental, Türkiye).....	24
Şekil 3.7: Metal Braket Seti (Mini Master Seri; Roth, American Orthodontics, Sheboygan, ABD).....	24
Şekil 3.8: Çalışmada kullanılan ışık cihazı (VALO LED, Ultradent, South Jordan, ABD)	25
Şekil 3.9: Valo ışık cihazının firma tarafından önerilen kullanım süreleri.....	26
Şekil 3.10: Cam ölçek ve numunelerin saklandığı amber renkli cam şişe	27
Şekil 3.11: Çalışmada kullanılan Likit Kromatografi (Agilent 1200, San Jose, CA, ABD) Tandem Kütle Spektrometre (Agilent 6460, San Jose, CA, ABD) cihazı.....	27
Şekil 3.12: Kromatogramda Bis-GMA'ya ait tepe değeri ekran görüntüsü	28
Şekil 3.13: Bis-GMA'ya ait kantitatif analizin ekran görüntüsü	29

FARKLI ADEZİVLERİN KULLANILDIĞI ORTODONTİK BONDİNG SONRASI AÇIĞA ÇIKAN BIS-GMA'NIN İN-VİVO ŞARTLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Ortodonti kliniğinde kullanılan kompozit adezivlerde kullanım kolaylığı, mine yüzeyine daha iyi bir adezyon ve oklüzal kuvvetlere karşı direnç başlıca tercih sebeplerindendir. Ancak bu faktörlerin dışında, kullanılan kompozit adezivin biyoyumluluğu da göz ardı edilmemelidir. Bu çalışmanın amacı ışıkla ve kimyasal yolla sertleşen farklı ortodontik braket yapıştırıcılarının kullanımı sonrasında açığa çıkan Bis-GMA'yı in vivo şartlarda değerlendirmektir.

Araştırmamıza Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Ortodonti Kliniği'ne başvurmuş 48 hasta dahil edilmiştir. Hastaların braketlerini mine yüzeyine yapıştırmak için iki farklı kompozit adeziv kullanılmıştır. Birinci gruba ışıkla sertleşen kompozit adezivlerden Transbond ve Opal, ikinci gruba ise kimyasal yolla sertleşen kompozit adezivlerden Rely-a bond ve Unite kullanılmıştır. Hastaların 25 ml içme suyuyla ağızlarını çalkalamaları istenmiştir. Numuneler braket yapıştırılmadan önce, braket yapıştırıldıktan hemen sonra ilk çalkalama ve braket yapıştırıldıktan sonra ikinci çalkalama olmak üzere üç seferde toplanmıştır. Toplamda 144 adet çalkalama suyu örneği elde edilmiştir. Numuneler amber renkli cam şişelere konulmuş, ardından 0,45 mikron filtreden geçirilerek -20°C'de muhafaza edilmiştir. Likit Kromatografi Tandem Kütle Spektrometre (LC-MS/MS) cihazında kantitatif analizler yapılmıştır.

Tüm kompozit adezivlerde braket yapıştırıldıktan sonra Bis-GMA salınımı gözlenmiştir. Çalışmada incelenen gruplar açısından en fazla açığa çıkan artık monomer, ışıkla sertleşen kompozit adezivlerde, özellikle Transbond grubunda meydana gelmiştir ($p=0,00$). Braket yapıştırıldıktan sonraki T1 ve T2 periyodunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Bis-GMA, Kompozit Adeziv, Işıkla polimerizasyon, Kimyasal polimerizasyon

EVALUATION OF BIS-GMA FOLLOWING ORTHODONTIC BONDING WITH DIFFERENT ADHESIVES: AN IN VIVO STUDY

SUMMARY

In composite adhesives used in orthodontic clinics, ease of use, good adhesion to the enamel surface and resistance to occlusal forces are the main criteria of choice. However, besides these factors, the biocompatibility of the composite adhesives should not be underestimated. The aim of this study is to evaluate the residual Bis-GMA amount related to the use of different orthodontic bracket adhesives cured with light or chemically under in vivo conditions.

48 patients who applied for treatment in Orthodontic Department of Bezmialem Vakif University School of Dentistry were included in the study. Two light curing adhesives (Transbond XT and Opal Seal) and two chemically curing adhesives (Rely-a bond and Unite) were used to bond braces. The patients were asked to shaking with 25 ml drinking water for 1 minute. A total of 144 samples were obtained at 3 instances; before bracket bonding, after bracket bonding (first rinse) and after bracket bonding (second rinse). The samples were placed in amber colored glass bottles and stored at -20 ° C until they would be filtered through a 0.45micron filter and analyzed Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS).

In all composite adhesives, BisGMA release was observed following bracket bonding. In the studied groups, the higher amount of release of residual monomer was recorded for the light curing composite adhesives especially in Transbond group ($p=0.00$). There was statistically no significant difference between groups in T1 and T2 periods after bracket bonding ($p>0.05$).

Keywords: Bis-GMA, Composite Adhesive, Light Cure, Chemical Cure

1. GİRİŞ

Toplumsal bilinç düzeyinin artması, insanların sağlıklarına verdikleri önemi etkilemekte ve bu durum diş hekimliği alanına da yansımaktadır. Ortodonti alanındaki gelişmelerle farklı adeziv materyaller ortodontistlerin kullanımına sunulmaktadır. Yeni geliştirilen adeziv materyaller hastanın koltukta geçirdiği zamanı azaltarak kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bu materyallerin, öncekilere göre diş yüzeyine daha iyi bağlanması, mikrosızıntı miktarının azaltılması, çekme ve sıyrma kuvvetlerine karşı optimum direnç göstermeleri başarı kriterleri olarak kabul görse de adezivlerin biyolojik dokular üzerine zararlı etkilerinin azaltılması belki de en öncelikli aranan özelliklerden olmalıdır. Bu yüzden ortodontik tedavi süresince oldukça fazla kullanılan adeziv materyallerin zararlı etkilerinin de araştırılması gerekmektedir.

Adeziv materyallerde, monomerin polimere dönüşmesine polimerizasyon adı verilir. Ancak ortamda bulunan tüm monomerler polimer yapısına katılmamakta, “artık monomer” olarak kalabilmektedir.[1] Adeziv sistemlerin polimere değişme oranının %35-%77 arasında olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.[2] Kompozit materyaldeki polimerize olmamış artık monomerler zamanla ağız ortamına salınmaktadır. Bu durum materyalin mekanik özelliklerini negatif yönde etkileyebilmekte ve biyouyumluluğunu bozabilmektedir.[3] Literatürde, artık monomerlerin östrojenik, alerjik, sitotoksik, genotoksik mutajenik etkileri ve pulpa, dişeti, oral mukoza reaksiyonları bildirilmiştir.[4-6] Laboratuvar ve ağız ortamındaki şartlar farklılık göstermekte olup, in vivo çalışmalar bu konuda daha gerçekçi sonuçlar vermektedir. Bu nedenle farklı adeziv materyallerin, ağız ortamında ne kadar artık monomer salınımı yaptıklarının değerlendirilmesi genel sağlık açısından önem taşımaktadır.

Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin sabit ortodontik tedaviye başlayan hastaların dahil edildiği bu çalışmanın amacı; ışıkla ve kimyasal yolla sertleşen farklı braket yapıştırıcılarının kullanımıyla açığa çıkan Bis-GMA miktarını in-vivo şartlarda araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Dental Adeziv Sistemlerin Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri

Kompozit materyaller tek başlarına kimyasal yapıları ve fiziksel özellikleri farklı olan maddelerin karışımıyla oluşmaktadır. Kompozit materyallerin iki önemli bileşeni rezin faz ve güçlendirilmiş dolduruculardır.

Rezinlerin en önemli özelliği, materyale şekil verilebilme özelliğini kazandırmasıdır. Eski dental kompozit materyallerde kullanılan rezin faz metakrilat monomerlerinden oluşmaktaydı. Günümüzde sıklıkla dimetakrilatlar rezin fazın yapısında bulunmaktadır.[7-9] Diş hekimliğinde kullanılan kompozit adezivlerin yapısında bulunan monomerler küçük yapılı moleküllerdir ve kimyasal olarak birbirleri arasında bağlanarak polimeri oluşturmaktadırlar. Polimerler ise, tekrarlayan yapıların kovalent bağlarla bir araya gelmesiyle oluşan büyük moleküllerdir. Monomerlerden polimer oluşmasına “polimerizasyon” denir. Polimerizasyonun derecesi, birim zamanda polimer zincirine katılan monomer sayısı olarak tanımlanır.[10]

Doldurucular materyale dayanıklılık ve mekanik direnç kazandırmaktadır. En önemli özellikleri; düşük termal genleşme katsayısı, rijidite, sertlik ve dayanımdır. Kompozitlerin kullanıldığı ilk dönemlerde, polimerizasyon büzülmesi çok fazla olmuş, ısı genleşmesine bağlı mikrosızıntı meydana gelmiştir.[11, 12] Günümüze kadar bu sorunlar büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır.

Kompozit adeziv sistemlerin kimyasal yapılarında, inhibitörler, çözücü içinde rezin monomerler, reaksiyon başlatıcılar, spesifik maddeler ve doldurucu partiküller bulunur. Günümüzde dental adeziv sistemlerin kimyasal yapılarında içerik ve oransal farklılık olabilmektedir ve bununla birlikte gösterdikleri fiziksel ve biyolojik özellikler çeşitlilik göstermektedir.[13] Adeziv sistemlerdeki rezin monomerler yapı olarak kompozit rezinlerle aynıdır.[13]

Monomer matriksinin başlıca görevi, fonksiyonel ve polimerize olan grupları bir arada tutmaktır.[14] Matriks çoğunlukla alkil bir zincir olup, esterler, aromatik gruplar ve amidler gibi birçok grubu da barındırır. Monomerlerin suda ve diğer çözücülerdeki

çözünürlüğünü matriksin bu bölümleri belirler. Matriks grubunun hidrofilitesi veya monomerlerin hidroliz afinitesinin bir sonucu olarak, polimerize olmuş rezinin şişmesi ve rengin değişmesi ile karakterize olan su emilimi meydana gelir. Matriks grubun boyutundaki değişiklik, monomerlerin viskozitesini ve buna bağlı olarak ıslatılabilirliğini ve penetrasyonunu belirlemektedir. Ayrıca monomerlerin esneklik özelliğini de matriks kontrol eder.[13]

Dental adezivlerin üretiminde en çok kullanılan, çapraz bağlarla bağlanan dimetakrilatlar; TEGDMA, Bis-GMA, UDMA'dır. Adeziv sistemlerde hangi monomerlerin seçileceği, polimerizasyon büzülmesi, su emilimine bağlı dejenerasyon, mekanik özellikler, reaktivite ve viskozite özelliklerine bağlı olarak belirlenmektedir.[15]

2.2 Dental Adeziv Sistemlerin Komponentleri

Kompozit adeziv rezinler dört ana komponentten meydana gelmektedirler.[9]

- Organik matriks: monomerlerin polimerizasyonu ile oluşan polimer
- İnorganik doldurucular
- Bağlayıcı ajanlar
- Başlatıcı-hızlandırıcı sistem

2.2.1 Organik matriks

Kompozit materyalin monomer yapısını içermekle birlikte reçine matriks olarak da adlandırılmaktadır. Polimerizasyon esnasında monomerler aktive olarak rijit bir polimere dönüşmektedirler.[9] Bu maddeler standart kompozitlerin hacimsel olarak yaklaşık %20'sini oluşturur. Ancak adeziv primerlerin viskozitesini arttırmak için daha yüksek konsantrasyonlarda da kullanılmaktadır .[8]

Adezyonun sağlanmasında kilit rol oynayan iki tip monomerden bahsedilebilir. Bunlar fonksiyonel monomerler ve çapraz bağlayıcılardır. Fonksiyonel monomerlerin genel olarak sadece bir tane polimerize olan grubu varken, çapraz bağlayıcıların iki ($-C=C-$ ya da vinil gruplar) veya daha fazla polimerize olan grubu vardır. Çoğu fonksiyonel monomerler serbest kimyasal bir gruba sahiptirler ve monomere özel olan fonksiyonel grup ile adlandırılırlar. Fonksiyonel monomerler polimerizasyon sırasında doğrusal polimerleri oluştururlar, çapraz-bağlayıcılar ise çapraz bağlı polimerleri yaparlar. Çapraz bağlı polimerlerin mekanik dayanıklılığının doğrusal polimerlerle göre daha

yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bakımdan çapraz bağlı monomerler adeziv rezini güçlendirme açısından önemlidir.[13, 16]

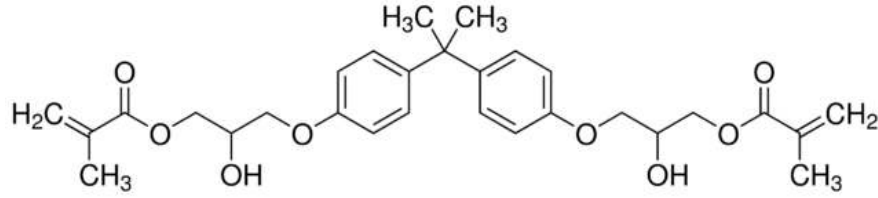
Metil grup ilavesi ile oluşan metakrilatlar ile akrilatlar arasındaki esas fark aktivasyonlarıdır ve akrilatların çift bağları metakrilatlara göre daha aktiftir. Bu sebepten dolayı akrilatların biyouyumluluğu daha az ve raf ömürleri kısadır.[16] Akrilat ve metakrilatlar hidrolize yani ester gruplarının bozulmasına çok hassastırlar.[17] Bu sorunun üstesinden gelebilmek için metakrilamidler tasarlanmıştır. Metakrilamidler suya dayanıklı amid grubunun yanı sıra ester grubu da içermektedirler.[17-19]

Dimetakrilatlar, adeziv sistemlerde çapraz bağlanan polimerleri oluşturmaktan dolayı yaygın olarak kullanılır ve mekanik olarak dayanıklılık sağlarlar.[20]. Adezivlerdeki monometakrilatların hidrofobik özelliklerinden dolayı suda çözünürlükleri sınırlıdır. Bu özelliklerinden dolayı polimerizasyon sonrası su emilimi azalmaktadır ve adezivin renk değiştirmesini engellemektedirler.[16, 21] Genel olarak adeziv rezinler Bis-GMA, HEMA, TEGDMA ve UDMA gibi monomerlerden oluşmakta olup sertleşmemiş materyalin viskozitesinden ve materyalin mekanik dayanıklılığının sağlanmasından sorumludurlar.[22-24]

2.2.1.1 Bisfenol A glikol dimetakrilat (Bis-GMA)

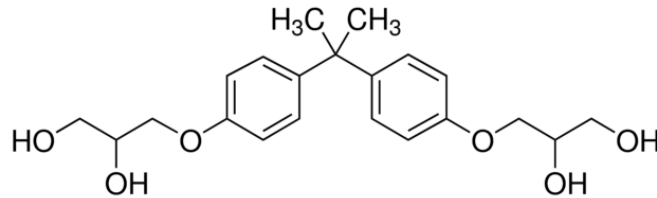
Bisfenol A glikol dimetakrilat (Bis-GMA) (Şekil 2.1), Bowen tarafından 1962 yılında geliştirilmiştir. Bis-GMA “Bowen-rezin” olarak adlandırılan bir monomer olup, adezivlerin yanı sıra kompozitlerde de sıklıkla kullanılmaktadır.[25] Bu monomerin yapıtaşı olan Bisfenol-A diglisidil eter, bir epoksi monomerdir. Polimerize olmamış Bis-GMA çok viskoz yapıdadır. Yüksek moleküler kütlesine bağlı olarak, Bis-GMA hızlı sertleşme, düşük polimerizasyon büzülmesi ve yüksek mekanik özellikte polimerlerin oluşmasını sağlamaktadır.[16] Bis-GMA’nın her iki ucunda reaktif karbon çift bağının olması, Bis-GMA’ya yüksek reaktivasyon özelliği sağlar ve polimerizasyonun devamının sağlanmasına katkıda bulunur.[18] Matriksin içinde ki iki hacimli aromatik halkalardan dolayı daha rijit bir yapı kazanır. Bu özelliğin polimerizasyon oranı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.[26] Bu durum polimerizasyon reaksiyonu esnasında aktif metakrilat gruplarının eşleşecek bir metakrilat grubu bulmalarını zorlaştırmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle, diğer düşük moleküler ağırlıklı monomerlerin yapıya katılması, polimerizasyonun bozulmaması

için gerekmektedir. Bundan dolayı hem monometakrilatlar hem de UDMA, EGDMA veya TEGDMA gibi diğer dimetakrilatlar seyreltici olarak yapıya katılmaktadır.[13]



Şekil 2.1 : Bis-GMA'nın molekül şeması

Bis-HPPP (Bisfenol hidroksi proksi fenil propan) (Şekil 2.2) yapısal olarak Bisfenol A'ya bağlı organik bir bileşiktir. Bis-GMA'nın hidrolizi sonrasında Bis-HPPP ve metakrilik asit ile birlikte serbest bırakılır. Bu kimyasal reaksiyon rezin esaslı kompozitlerin hidrolitik bozulmasında sıklıkla meydana gelmektedir. Bu durum tükürük esterazlarının, Bis-GMA'nın yapısındaki ester bağlarını parçalamasıyla meydana gelebilir. Kütle spektrometresi analizinde hidrolitik reaksiyonların, Bis-GMA'daki her iki metakrilat biriminin ester bağlarını parçaladığı ve sonuç olarak Bis-HPPP'yi ve iki metakrilik asit molekülü ürettiğini ortaya koymuştur.[27]

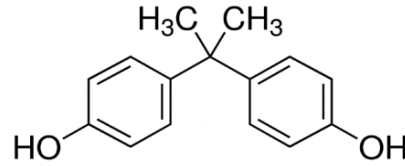


Şekil 2.2 : Bis-HPPP'nin molekül şeması

Bis-GMA'nın enzimatik reaksiyonları sonucu açığa çıkan bir başka madde Bisfenol A'dır (Şekil 2.3). İlk kez 1891 yılında sentezlenen ve östrojenik etkileri 1930'larda bulunmuş olan endüstriyel bir kimyasaldır. Bu kimyasal iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir tür organik bileşiktir. Günümüzde özellikle plastik, naylon, polyester ve PVC gibi maddelerin üretilmesinde etkin rol oynamaktadır.[28, 29]

Bisfenol A, kadınlık hormonuna çok benzer (ksenöstrojen) sentetik bir yapıya sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmaların BPA gibi kimyasalların insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi zararlar verdiği, bunun da yalnızca üremeyi değil, vücut

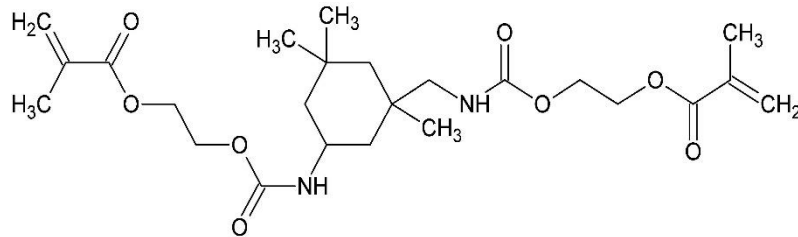
gelişimini ve davranışları da etkilediği ileri sürülmektedir.[30] Bisfenol A'nın östrojen hormonuna benzer yapısı nedeniyle cenin, bebek ve çocuklar üzerinde nörolojik ve davranışsal bozukluklara neden olduğu, prostat ve meme bezlerini etkilediği, kızlarda erken ergenliğe neden olduğu belirtilmektedir.[28, 29] Kompozit rezin ve fissür örtücülerden Bisfenol A salgılandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[31] Ancak bu miktarın %1,5'i geçmediği ve bu miktarın zararlı etki gösterebilecek konsantrasyonun oldukça altında olduğunu bildirilmiştir.[32]



Şekil 2.3 : Bisfenol A'nın molekül şeması

2.2.1.2 Üretan dimetakrilat (UDMA)

Üretan dimetakrilat (UDMA) (Şekil 2.4), adeziv sistemlerde yaygın olarak kullanılan, aromatik halkalar içermeyen çapraz bağlayıcı özellikte dimetakrilatlardandır. UDMA, 2-hidroksietil metakrilat ve 2,4,4-trimetil-heksa-metilene-di-isosiyanat reaksiyon ürünüdür. Bis-GMA'nın ikincil hidroksil gruplarının isosiyanatlarla reaksiyona girmesiyle sentezlenen üretan, daha az hidrofilik özellik göstermektedir.[13]

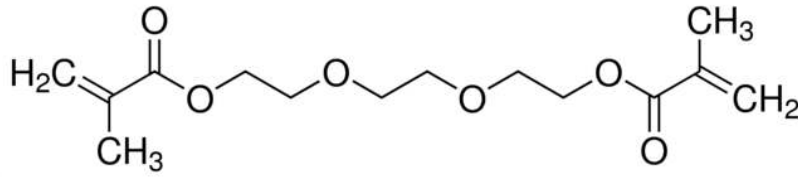


Şekil 2.4 : UDMA'nın molekül şeması

UDMA'nın moleküler ağırlığı Bis-GMA'ya yakın olmasına rağmen düşük viskoziteye sahiptir. Adezivlerin yapısında UDMA genellikle tek başına kullanılır, ya da TEGDMA ve Bis-GMA ile çeşitli kombinasyonlar da bulunur. UDMA'nın diğer monomerlerden en önemli farkı, eter bağının, Bis-GMA yapısındaki iki büyük aromatik halka ile kıyaslandığında rotasyona izin veren esnekliğidir. Adeziv sistemlerde tercih edilmesinin nedeni bu esnek yapısıdır.[16]

2.2.1.3 Trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA)

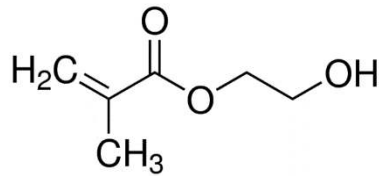
Trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) (Şekil 2.5), Bis-GMA ve UDMA'nın aşırı derecede viskoz yapısını azaltmak için matrikse ilave edilmektedir. Kazandırdığı yüksek esneklik, Bis-GMA'nın rijit yapısını kompanse eder ve adeziv rezin içinde, yüksek iyon değişim oranını arttırır.[23] Ayrıca meydana gelen polimerin bükülme kuvvetlerinde azalma, çekme kuvvetlerinde artış şeklinde etkisi olmaktadır.[22]



Şekil 2.5 : TEGDMA'nın molekül şeması

2.2.1.4 Hidroksietil metakrilat (HEMA)

HEMA (Şekil 2.6), sadece diş hekimliğinde değil, aynı zamanda farklı alanlarda da yaygın olarak kullanılan küçük yapıli monomerlerdendir. Polimerize olmamış halinde bu monomerlerin yüksek alerjik potansiyeli vardır. Ancak medikal uygulamalarda popüler kullanımının yaygınlaşmasının en büyük sebebi biyouyumluluğunun iyi olmasıdır.[33-35] HEMA'nın karakteristik özelliği hidrofilik olmasıdır. Polimerize edilmiş ya da edilmemiş HEMA, su absorpsiyonu yapmaktadır.[36] Bu monomerin fazla miktarının neden olduğu esnek yapı polimerlerin mekanik özelliklerini kötü yönde etkileyebilmektedir.[37] HEMA, hayvan ve insanlardan elde edilen immün sistem hücrelerinde apoptozisi arttırma yeteneğine sahip bir moleküldür. Bu özelliğinden dolayı alerjik reaksiyonlar oluşturduğu düşünülmektedir.[35]



Şekil 2.6 : HEMA'nın molekül şeması

2.2.2 İnorganik doldurucular

Doldurucuların kullanılması ile kompozit materyalin mekanik ve fiziksel özellikleri geliştirilmiştir. İnorganik doldurucular, polimerizasyon büzülmesini ve termal genişlemenin kötü etkilerini azaltmaktadır. Ayrıca uygulama alanına göre oranı belirlenerek materyalin uygulanabilirliği ve estetik özellikleri değiştirilebilir. Kompozite radyoopaklık kazandırır.[8, 9] İçerdiği partikül büyüklüklerine göre kompozit materyaller sınıflandırılabilir. İnorganik doldurucular olarak boron silikat, silikon dioksit ve lityum alüminyum silikatlar sıklıkla kullanılmaktadır.[8, 9] Kompozitlerde radyoopaklığı sağlamak için çinko, baryum, stronsiyum, alüminyum veya zirkonyum kullanılmaktadır.[8, 9, 38]

2.2.3 Bağlayıcı ajanlar

Kompozit materyalin özelliklerinin daha başarılı olabilmesi için inorganik doldurucular ile organik polimer matriks arasındaki bağlantının iyi olması gerekmektedir. Bu bağlantı, birçok kompozit üreticisi firma tarafından farklı uygulamalar yapılmasına rağmen genel olarak organik silikon olarak adlandırılan “silanlar” bu amaç için kullanılmaktadır.[9]

Kompozit materyaller için kritik önem taşıyan bağlayıcı ajanların özellikleri şöyle sıralanabilir;

- Doldurucular ile rezin matriks arasında kuvvetli bir köprü oluşturmaktadır.
- Kompozitlerin mekanik özelliklerini artırır ve uygulama sırasında doldurucuların rezin matriksten ayrılmasını azaltır.
- Ara fazda polimer matriks ve partiküller arasında oluşan stresi orta seviyeye indirir.
- Hidrofobik bir yapı oluşturarak kompozitin su absorpsiyonunu minimum düzeye indirir.[9]

2.2.4 Başlatıcı-hızlandırıcı sistem

Kompozitlerin polimer matriksini oluşturan monomerlerin polimerizasyonu, tersiyer aminler veya kamforkinon, benzoil veya lauril peroksit gibi çeşitli reaksiyon başlatıcı kimyasallar ile olmaktadır.[39, 40] Polimerizasyon reaksiyonu ışığa duyarlı aktivatörler veya iki fazdan oluşan ve birleştirildiklerinde kimyasal reaksiyon başlatan

aktivatörlerle gerçekleştirilmektedir. Rezin esaslı materyaller polimerizasyon yöntemlerine göre üç başlıkta incelenebilir.[41]

- Kimyasal polimerize olanlar (self-curing),
- Işık ile polimerize olanlar (light-curing),
- Hem ışıkla hem de kimyasal olarak polimerize olanlar (dual-curing).

Kimyasal olarak polimerize olan rezin kompozit materyaller iki ayrı patın birbirleri ile karışması sonucu polimerizasyon gerçekleşmektedir. Birinci kısımda polimerizasyonu başlatıcı ‘benzoil peroksit’, diğerinde ise hızlandırıcı ‘tersiyer amin aktivatör’ bulunmaktadır. Bu iki maddenin karıştırılmasıyla polimerizasyon gerçekleşir. Bu tür rezinlerde iyi bir polimerizasyon için karışma zamanı, ortam ısısı, karıştırma oranı gibi faktörlere dikkat edilmelidir.[41] Porozite oluşması, renklenme, polimerizasyon büzülmesi ve çalışma süresinin kısıtlı olması başlıca dezavantajlarıdır.[41]

Kimyasal olarak polimerize olan kompozit rezinlerin dezavantajlarını azaltmak için firmalar tarafından ışıkla polimerize olan kompozit rezin materyaller kullanıma sunulmuştur. İlk zamanlarda polimerizasyonu sağlamak için ultraviyole ışık kullanılırken sonraları bu ışığın zararlarından dolayı görünür ışık kullanılmaya başlanılmıştır. Işıkla polimerizasyon genellikle görünür ışık dalga boyundaki mavi ışığın foto-aktivatörler tarafından emilmesi ile gerçekleşmektedir Işıkla sertleşen kompozit rezin materyallerde başlatıcı olarak ‘kamforkinon’, hızlandırıcı olarak ‘alifatik amin’ kullanılmakta ve genellikle kompozit materyallerin içine %0,2-1 oranında eklenmektedir.[42-44] Işıkla polimerize olan kompozit rezinlerin kimyasal olarak polimerize olanlara göre birtakım üstünlükleri bulunmaktadır. Polimerizasyon zamanının hekim tarafından ayarlanabilmesi, iki maddenin birbirleriyle karıştırma işlemi yapılmadığı için hava kabarcığı ve poroziteye az rastlanması, kompozit renginin daha stabil olması gibi avantajları vardır.[41]

Işıkla polimerize olan kompozit rezinlerde polimerizasyonu ışığın gücü, yoğunluğu ve dalga boyu gibi farklı parametreler etkilemektedir. Işık kaynağının gücünü belirtmek için mW kullanılır ve ışığın birim zamanda sağladığı enerji miktarıdır. Işık yoğunluğu ise birim alana uygulanan ışığın gücünü ifade eder ve mW/cm^2 ile ifade edilir. Dalga boyu ise ışığın yaydığı elektromanyetik dalga boyunu ifade eder. Rezin materyallerde foto aktivatör olarak kullanılan kamforkinon 420-470 nm arasındaki dalga boyunda aktifleşir. İyi bir polimerizasyon için ışık cihazının gücünün $300 mW/cm^2$ ’lik ışık

yoğunluğundan daha yüksek olması gerekmektedir. Bu üç parametrenin her birinin optimum şartları karşılaması, iyi bir polimerizasyon için önemlidir. Aksi halde kompozit rezinin yetersiz polimerizasyonu sonucu materyalin fiziksel ve mekanik özelliklerini olumsuz etkilemektedir.[41, 45]

Işıkla polimerize olan kompozit rezinlerin kimyasal yolla sertleşenlere göre çoğu yönden avantajlı olmalarına rağmen, ışığın ulaşımından şüphe edilen yerlerde kullanılmak amacıyla hem ışık hem de kimyasal yolla polimerize olan adeziv rezin materyaller üretilmiştir. Bu materyaller giriş ve uygulamanın zor olduğu interproksimal alanlarda, kompozit rezinin 2 mm'den daha kalın uygulandığı yerlerde yeterli polimerizasyonu sağlamak için kullanılmaktadır.[46]

2.3 Artık Monomer

Polimerizasyon derecesi, elde edilen polimerin fiziko-mekaniksel özellikleri açısından önemli bir belirleyicidir.[47-49] Kompozit ve restoratif adezivlerde tam polimerizasyonun sağlanması güçtür.[50, 51] Bu durum, kullanılan monomerlerin yapısına bağlı olarak değişkenlik oluşturmakla birlikte hidrofilik yapıdaki monomerlerin kullanımı polimerizasyon derecesini düşürmektedir.[3, 52] Düşük polimerizasyonun oluşması;

- Düşük mekanik dayanıklılığa, yüksek geçirgenliğe,[52]
- Daha fazla su absorpsiyonuna,[53]
- Daha fazla nanosızıntıya,[54]
- Diş dokusu ile yetersiz bağlantıya,[55]
- Artık monomerlerin daha fazla salınmasına ve biyoyumluluğunun bozulmasına neden olur.

Rezin materyalden dışarıya salınan artık monomerler hastalarda çeşitli reaksiyonlara neden olurlar. Oluşan reaksiyonların tipi; materyalin içeriğine, bozulma ürünlerine, bu maddelerin emilimine, yayılımına, biyotransformasyonuna, atılımına ve hangi dokuyu etkilediğine bağlı olarak değişmektedir.[2, 4, 56, 57]

Kalan artık monomer miktarını;

- Materyalin kimyasal kompozisyonu,
- Kullanılan çözücü miktarı ve çözücü konsantrasyonu,

- Işıkla aktive olan başlatıcıların konsantrasyonu,
- Işık yoğunluğu ve süresi,
- Ortamın ısısı,
- Ortamdaki oksijenin varlığı etkilemektedir.[40, 58-60]

Artık monomerlerden kaynaklanan genotoksik, alerjik, sitotoksik, östrojenik etkiler, mutajenik ve pulpa, dişeti ve oral mukoza reaksiyonları rapor edilmiştir.[5, 60-66]

Bazı çalışmalarda Bis-GMA ve TEGDMA'nın hem erkek hem de dişi farelerin üreyebilme özellikleri açısından olumsuz etkilerinin olduğu görülmüştür.[67-69] Bis-GMA'nın çeşitli hidrolitik ve enzimatik reaksiyonlarla, östrojenik aktivitesinin olduğu bilinen Bisfenol-A'ya dönüşerek metabolize olduğu bilgileri de mevcuttur.[16, 70, 71]

Bazı araştırmacılar Bis-GMA içeren rezinden Bisfenol A salınımlarıyla, Bisfenol A'nın tükürükteki varlığından bahsederken,[4, 5, 72] başka araştırmacılar salınan Bisfenol A'nın önemsiz miktarda olduğunu savunmaktadırlar.[73-75]

2.4 Artık Monomer Tespiti İçin Kullanılan Test Yöntemleri

Günümüzde artık monomer miktarını ölçmek için birçok teknik kullanılmaktadır. Bu teknikler;[2, 3, 76-83]

1. Ayırıcı Termal Analiz
2. Multipl İnternal Refleksiyon Spektroskopisi (MIRS)
3. UV Spektrofotometre
4. Lazer Raman Spektroskopik Analiz
5. Katı Faz Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)
6. Fourier Transform-İnfrared Spektroskopi (FT-IR)
7. Çift Bağ Değişimi
8. Kromatografiler
 - Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometresi (GC/MS)
 - İnce Tabaka Kromatografisi
 - Elektro Spray İyonizasyon/Kütle Spektrometrisi
 - Kolon Kromatografisi

- Likit Kromatografi/Kütle Spektrometre (LC/MS)
- Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Ancak rezin esaslı kompozit materyallerden salınan monomerlerin analizi için en uygun yöntemlerin kromatografik yöntemler olduğu bildirilmiştir.[31] Kromatografi, bileşiklerden oluşan bir karışımı oluşturan maddeleri ayıran bir yöntemdir. Resin esaslı kompozitlerden salınan komponentlerin ayırt edilebilmesi için en sık kullanılan kromatografik yöntemler GC/MS ve HPLC'dir.[2, 81] Ayrıştırma sürecinde monomer partikülleri mobil faz aşamasında çözünemediğinden, kontrolü daha kolay sağlanmaktadır. Bundan dolayı HPLC, GC/MS'ye göre daha fazla tercih edilmektedir.[84] Ancak teknolojik gelişmelerle beraber, daha küçük konsantrasyonda ve çok sayıda bileşiklerin analizinde kullanılmaya başlanan kütle spektrometre (MS-MS) detektörleri daha net ve doğru sonuçlara ulaşmayı sağlamaktadır.[85]

2.4.1 Kromatografi

Kromatografi, bir karışımındaki iki ya da daha fazla maddenin, hareketli faz ile durgun faz arasındaki dağılıma farklılığına dayanan bir ayırma yöntemidir.[86] Hareketli fazın içerisinde bulunan bileşenler, durgun fazda bulunan adsorban özellikteki dolgu maddesiyle zayıf ya da güçlü bir şekilde etkileşerek alıkonurlar. Destek bir yapı durgun fazı tutar. Hareketli faz, durgun faz içerisinde karışımın ilerlemesini sağlar. Karışımındaki bileşenler, sahip oldukları yapısal özelliklere bağlı olarak durgun faz yüzeyindeki bağlanma merkezleriyle farklı şekillerde etkileşerek alıkonulurlar. Alıkonulma faktörü, herhangi bir molekülün başlangıç noktasından aldığı mesafenin, çözücünün aldığı mesafeye bölümüdür ve R_f ile ifade edilir.[86]

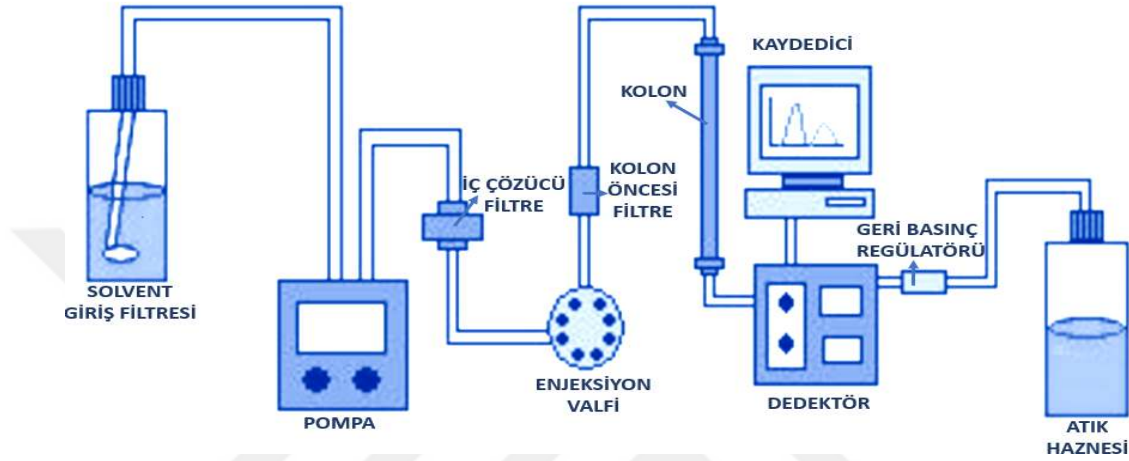
R_f değeri maddeye özgü bir değerdir ve aynı deneysel ortamda her bir maddenin R_f değeri farklıdır.[86] Aynı zamanda bu değer karışımın içindeki bileşenlerin sabit fazı terk etmesi için geçen zamanı belirtmektedir.[87, 88]

Her bileşen için alıkonulma, farklı hızlarda ilerlediklerinden farklı zamanlarda ve farklı miktarlarda olur. Durgun fazdan çıkan bileşenlerin konsantrasyonları ölçülüp zamana veya mobil fazın kullanılan hacmine karşı "y" ekseninde işaretlenerek "kromatogram" denilen grafikler elde edilir.[87, 88]

Kromatografi yapılacak örnekler, gaz, likit veya katı olabileceği gibi, iki bileşenin birleşimi gibi basit kimyasallar veya çok bileşenli kompleks karışımlar da olabilir.

2.4.2 Likit kromatografi (LC)

Uçucu olmayan organik madde içerikli sıvı karışımların analizinde kullanılan bu cihaza ait çalışma şeması şekil 2.7’de gösterilmiştir. İçeriğindeki maddenin ne olduğu ve miktarı analiz edilebilir.[86] Hareketli faz sıvı çözücü, katı faz ise katıya absorbe edilmiş sıvı veya katıdır.



Şekil 2.7 : Likit kromatografi çalışma şeması

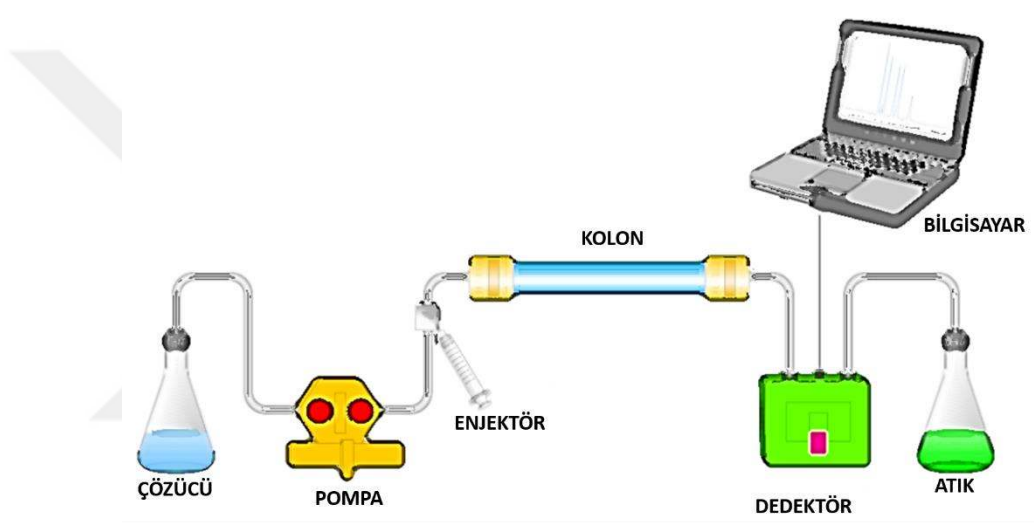
Likit kromatografide ele alınan çeşitli sabit fazlar, yuvarlak ya da düzensiz yapıda silika jellerden oluşur. Farklı şekil ve zincir uzunluğunda (C8, C18) fonksiyonlandırılmış silika jel türevli adsorbanlar ayrıştırma işleminde rol oynar. Silika jel yapısının içinde bulunan oksijen-hidrojen ve polar silikat-oksijen bağları numunedeki dipollerle etkileşir veya uygun fonksiyonel gruplar ile hidrojen bağları yaparak alıkonulmayı sağlar.[86] Çözülmüş moleküller durgun fazda bulunan moleküllerle hareketli fazda bulunan moleküllerden daha güçlü bağlandıklarından kromatografik kolonda bileşenler tutunur. Dispersiv bağlar; polar bağlar (dipolar-dipolar bağlar, dipolar- indüklenmiş dipolar bağlar) ve iyonik bağlar gibi farklı tiplerde moleküler bağlardan oluşmaktadır.[89]

2.4.3 Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi olarak adlandırılan HPLC cihazı monomerlerin analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek performans; yüksek çözünürlüklü hızlı ayrılmayı ifade eder. Yüksek performans çok küçük çaplı kolon dolgu maddelerinde bant genişlemesini azaltır ve daha dar pikler elde edilir. Küçük çaplı

dolgu maddeleri kullanıldığında, kolon boyunca hareketli fazın ilerlemesini sağlamak için yüksek basınç gereklidir. Bundan dolayı HPLC, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi adını almaktadır.[90]

Modern HPLC cihazlarında çok küçük partiküller kullanıldığından likit kromatografi pompaları 6000 psi ile 10000 psi arasında güvenilir ve hassas çalışabilmelidir. HPLC cihazında kullanılan pompalar, çok çeşitli çözücülerin bu basınç değerlerinde çalışabilmesi için dizayn edilmiş olup paslanmaz çelik silindirlere ve yuvalara, safir toplara bağlı piston ve vanalara sahiptir (Şekil 2.8). Ayrıca bu ölçümler için, HPLC pompalarındaki sıvı akış hızı 0 ile 10 ml/dk. arasında olmalıdır.[90]



Şekil 2.8 : Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi çalışma şeması

Kolon maddenin hareketli fazdan daha çok sabit faz ile etkileşimine göre maddeyi alıkoyar. HPLC kolonları genellikle çapları birkaç mikron olan partiküllerden oluşur. Bu çok ince partiküllerin düşük dağılımlarda bile yüksek yüzey kapasitesi sergilemesi gerekir. Yeni sistemler artık partiküller içermemektedir. Kolonlar karışım ve durgun faz arasında, karışım ve hareketli faz arasında moleküller arası farklı kuvvetler etkileyerek ayırım yapmayı başarır. Kolon HPLC cihazında sabit faz oluşturur ve kolon fırını içinde yer alır.[90]

Kolonun çıkış kısmında bulunan detektörler, maddenin geçtiği hızı yayılan ışığın dalga boyunu absorbe ederek ölçmektedir. HPLC cihazında yaygın olarak kullanılan Diode Array Detektör (DAD) hassasiyet açısından değişken dalga boylu UV detektörlere

benzer. Ancak DAD, elde edilen spektrumu kullanılarak madde tanınması da gerçekleşir. Ayrıca DAD ile elde edilen piklerin saflığı açısından da bilgi verir.[90]

2.4.4 Kütle spektrometresi

Spektroskopi, elektromanyetik ışımının belirli bir alanında, numunenin değişik dalga boylarında oluşturduğu etkileşimlerle ilgilenen alana denir. Kütle spektrometresi, farklı kimyasalları içeren kompleks bir karışımın içerdiği molekülleri kütle/yük oranlarına göre ayıran bir cihazdır. Bu karışımı oluşturan bileşenler elektriksel veya manyetik alanda hareket ederek kütle/yük oranlarına göre ayırarak analiz edilirler. Kütle/yük oranı m/z şeklinde gösterilir. Burada 'm' taneciğin kütlesini 'z' ise yükünü ifade eder. Kütle spektrometresinin günümüzde sıklıkla tercih edilme sebepleri arasında yüksek hassaslık, hızlı analiz, tayin sınırının düşüklüğü gibi nedenler sayılabilir. Özellikle biyolojik materyallerin içeriğinin aydınlatılması, proteom, metabolom ve ilaç yapımı ve geliştirilmesi gibi çalışmaları için de kütle spektrometresi günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır.[91, 92]

Kütle spektrometresi 1913 yılında ilk olarak Thomson tarafından kullanılmış olup neonun iki izotopunun olduğu o dönemlerde bulunmuştur. 1920'li yıllara gelindiğinde ise Aston ve Demster tarafından geliştirilerek kaydedicisi olan bir cihaz haline getirilmiştir.[91] 1940 yılında hidrokarbon karışımlarının kantitatif analizleri yapılarak petrokimya endüstri alanında kullanılmaya başlanmıştır. İlk dönemlerde az sayıda hidrokarbon içeren karışımlar fraksiyonlu damıtma ile bileşenlerine ayrılıyordu. Daha sonra ayrılan bileşenlerin kırma indisleri ölçülüyordu. Bu analizlerin yapılabilmesi için yaklaşık 200 saat gerekiyorken, benzer bir analiz kütle spektrometresiyle birkaç saatte gerçekleştirilebilmektedir. Bu durum, ticari olarak kütle spektrometrelerinin gelişip hızla yaygınlaşmasına neden olmuştur.[92]

1950'li yıllarda kimyacılar organik maddelerin teşhisinde ve yapı tayininde kütle spektrometresini kullanmaya başlamışlardır. Daha sonraki dönemlerde nükleer manyetik rezonans (NMR) ve geliştirilmiş infrared spektrometreleri ile bu yöntem birleştirilerek geliştirilmiştir. Bu şekilde hem kimyasal maddelerin tanımlanmasında hem de molekül yapılarının aydınlatılmasında kütle spektrometresi kimyagerler için vazgeçilmez yöntemlerden biri olmuştur.[92]

1980'li yıllarda kütle spektrometreleri uçucu olmayan ve termal olarak kararsız maddeleri iyonlaştırmak için geliştirilen yöntemler sayesinde önemli ölçüde değişime

uğramıştır. Yeni iyonlaştırma yöntemlerinin kullanımından ötürü son 20 yılda kütle spektrometrisi en hızlı gelişimini göstermiştir. Bu gelişmelerin başında, analizörlerin hassasiyetinin artması, atmosferik basınç kaynaklarının gelişimi ve cihazların birbirleriyle kombine edilmesi gelmektedir. Bu sayede teknolojik olarak yeni özellikleri içeren cihazlar kazandırılmıştır.[92]

Kütle Spektrometresi kullanım alanları genel olarak şöyle sıralanabilir;

- Maddelerin element bileşenlerinin saptanması,
- İnorganik, organik ve biyolojik moleküllerin yapılarının açığa kavuşturulması,
- Karışımların kalitatif ve kantitatif analizleri,
- Katı yüzeylerin yapılarının ve bileşimlerinin aydınlatılması,
- Bir örnekteki atomların izotopik oranlarının bulunması.[92]

Kütle spektrometreleri çoğu kez gaz, likit veya bir yüksek performans sıvı kromatografi sistemine veya kapiller elektroforez sistemine bağlı olarak karışım bileşenlerinin ayrılmasında ve tanınmasında kullanılmaktadır.[93]

2.5 Tükürük

Tükürük renksiz ve kokusuz bir sıvı olup majör ve minör tükürük bezleri tarafından ağız boşluğuna salgılanmaktadır. Besin kalıntıları, kandan aktif ya da pasif olarak geçen eritrositler, proteinler, ve enfeksiyon varlığında artan lökositler tükürük içeriğine bulunmaktadır.[94] Günlük salgı miktarı 800-1500 ml arasında olup kişiden kişiye değişmektedir. Ağız içi yapılarını 0,1 mm kalınlığında örterek ince bir film tabakası oluşturur ve ortalama 1,1 ml kadar ağız ortamında bulunur.[95]

Tükürüğün %1'ini ise organik ve inorganik bileşenler, %99'unu su oluşturmaktadır. Tüm tükürük, oral mukoza transudat hücreleri, virüs ve bakterileri, ekstrasellüler sıvı üst solunum yolu salgıları, gastrointestinal reflü sıvısı ve dişeti oluşu sıvısı gibi tükürük kaynaklı olmayan sıvıları da içerir.[96]

Tükürük yapısında bulunan inorganik iyonlar; sodyum, potasyum, magnezyum, klor, kalsiyum, fosfat, sülfat, bikarbonat, iyot ve florudur. Ayrıca eriyik halde amonyak, tiyosiyanat, nitrit ve oksijen, karbondioksit ve azot gibi gazlar da eser miktarda bulunmaktadır. Tükürüğün salgılandığı bezdeki akış hızı, biyolojik ritimler, stimülasyon süresi ve çeşitli hormonlar tükürükte bulunan protein ve iyon konsantrasyonunu etkilemektedir. Uyarılmış tükürük yapısı, uyarılmamış tükürük yapısından farklıdır.[96]

Tükürük yapısında bulunan organik maddelerin büyük bir kısmı ise sistatinler, albumin, β -glukronidaz, amilaz, epidermal büyüme faktörü, fibronektin, esterazlar, gustin, histatinler, kallikrein, immünoglobulinler (IgA, IgM, IgG), laktoferrin, lipaz, laktatdehidrogenaz, sinir büyüme faktörü, lizozim, müsinler, peptidazlar, prolince, fosfatazlar, zengin proteinler, tükürük peroksidazları, ribonükleazlar, salgısal IgA, serum proteinleri oluşturur. Ayrıca vücut salgı ürünleri (kreatinin, üre, ürik asit,) ve putrefaksiyon ürünleri (kolesterol, putresin, kadaverin ve yağ asidi gibi yağlar) da bulunmaktadır. Proteinler yiyeceklerin sindirimi, oral floranın düzenlenmesi ve nötralizasyon gibi tükürüğün birçok işlevinde rol oynamaktadırlar.[96]

Tükürüğün özgül ağırlığı 1003-1009 g/ml olup hipotoniktir. Bu durum tükürük içerisindeki bileşenlerin içinde suyun majör bileşen olmasından dolayıdır. Ağıza alınan besinlerin tatlarının gölgelenmemesi, bu salgısının çok seyreltik olmasından viskoz özelliği ise glikoprotein yapıdaki müsinde kaynaklanmaktadır.[97, 98]

Tükürüğün pH'sı, serbest ve bağlanmış karbondioksitin konsantrasyonuna bağlıdır. Bez aktif olarak salgı yapmadığı zaman pH düşüktür, ancak akım hızı arttığında pH yükselir. Tükürük pH'sının sürekli olarak yüksek olması tükürük içindeki kalsiyum ve fosfatın çökerek diş taşı oluşumuna, pH'nın düşmesi ise diş dokusunda bulunan, özellikle kalsiyum ve fosfat minerallerindeki çözünmeye neden olur. Ortalama pH değeri 6,5-7,4 arasındadır.[97, 99]

Tükürük akış hızı değeri, tükürük salgılanmasının uyarılmış veya uyarılmamış şartlarda ölçülmesi ile elde edilir. Uyarılmamış tükürük, çiğneme ve tat alma gibi herhangi bir dış etken ve farmakolojik bir ajan gibi uyaranlar olmaksızın biriken sekresyondur. Uyarılmamış tükürük salgısının büyük çoğunluğu submandibular ve sublingual bezler tarafından salgılanmaktadır. Uyarılmamış tükürük akış hızı kişiden

kişiyeye, zamana ve şartlara göre değişmekle beraber dinlenme halinde 0,25-0,35 ml/dk. (ortalama 0,3 ml/dk.)'dır.[97]

Duyusal, mekanik ve elektriksel uyaranlar ile salgılanan tükürüğe ise uyarılmış tükürük salgısı denmektedir. Uyarılmış tükürük salgısının çoğunluğu parotis bezi tarafından salgılanmaktadır. Tükürüğün uyarılması, kullanılan uyarının tipine göre farklılık arz etmektedir. Örneğin parotis salgısında parafin ile 1,6 ml/dk., sakız ile 1,7 ml/dk.; submandibular tükürük salgısında %1'lik sitrik asit ile 0,8 ml/dk.'lık salgılama hızları saptanmıştır.[97]

Tükürüğün salgı hızı ve yapısı; yaş, cinsiyet, uyku, diyet, dehidratasyon, emosyonel etkenler, infeksiyon, kullanılan ilaçlar, sinir sistemi hastalıkları, uyaranların cinsi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir.[98, 100] Tükürük salgı hızı, ağız ortamında bulunan kompozit adezivlerden açığa çıkan artık monomer konsantrasyonu da etkilemektedir. Bu durum akış hızının sürekli değişmesinden dolayı ortalama bir değer vermemektedir.[101]

Tükürük yapısı itibariyle iyi bir çözücüdür. Bu durum kompozit adezivlerin polimerizasyonu sonrası oluşan artık monomerlerinin ağız ortamına geçişini sağlamaktadır.[102] Aynı zamanda tükürük yapısında bulunan esteraz enzimi polimerize olmuş ya da olmamış Bis-GMA monomerinin ester bağlarını kopararak Bis-HPPP ve MAA (Metakrilikasit) oluşumuna neden olmaktadır.[103]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Braket yapıştırma işlemini takiben farklı adezivlerin kullanımıyla açığa çıkan Bis-GMA'nın in vivo şartlarda değerlendirilmesi konulu çalışma için, etik kurulun 09.11.2016 tarihinde yapılan 71306642-050.01.04 sayılı kararı oy birliği alınmıştır. Bu çalışmaya katılan tüm hastalardan işlem öncesi aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilerek yazılı izinleri alınmıştır.

Çalışmamızda güç analizi Kloukos ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışma referans alınarak gerçekleştirilmiştir.[104] Buna göre 150 birimlik fark ve 1.0 etki büyüklüğü ile (Standart sapma farkı yaklaşık 75 birim) dört gruplu çalışmada grup içi ve gruplar arası karşılaştırma için 12'şer örnek (%95 güven düzeyi ve %80 güç düzeyinde) gerektiği tespit edilmiştir.

Bu tez çalışması üç aşamada yürütülmüştür.

- Braketleme işleminin gerçekleştirilmesi
- Numunelerin toplanması ve saklanması
- Numunelerin analizi

3.1 Braketleme İşleminin Gerçekleştirilmesi

Çalışmamıza Bezmialem Vakıf Üniversitesi Ortodonti A.D.'na başvurmuş hastalardan yaş veya cinsiyet farkı gözetilmeksizin toplam 48 birey dahil edilmiştir. Bu hastalar ışıkla ve kimyasal yolla sertleşen kompozit adeziv kullanımına göre rastgele iki gruba ayrılmıştır. Bu grupların her biri kullanılan kompozit adezivin markasına göre iki alt gruba ayrılmıştır (Tablo 3.1). Kompozit adezivlerin seçiminde monomer olarak Bis-GMA içermelerine dikkat edilmiştir.

Tablo 3.1 : Çalışma Grupları

Gruplar	Işıkla Polimerize Olan		Kimyasal Yolla Polimerize Olan	
Alt Gruplar	Transbond XT	Opal	Rely-a Bond	Unite

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Ortodontik tedaviye ihtiyacının olması,
- Tek seferde alt ve üst çeneye braket uygulamasının uygun olması,
- Metal braket kullanılacak olması,

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Ortodontik tedaviye ihtiyacının olmaması,
- Eksik veya fazla dişe sahip olmaları,
- Farklı tip braket kullanılacak olması.

Işıkla sertleşen kompozit adeziv kullanılan hastaların yarısına (n=12) 3M Unitek Transbond XT (Unitek, Monrovia, CA, ABD) (Şekil 3.1), diğer yarısına (n=12) Opal MV (Ultradent, Salt Lake city, Utah, ABD) (Şekil 3.2) kompozit adezivler aynı firmaya ait primerle kullanılmıştır. Kullanılan kompozit adeziv ve primerlere ait kimyasal içerik Tablo 3.2 ve Tablo 3.3’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 : Transbond XT adeziv kompozit ve primer (Unitek, Monrovia, CA, ABD)



Şekil 3.2 : Opal bond adeziv kompozit ve primer (Ultradent, Salt Lake city, Utah, ABD)

Tablo 3.2 : Transbond XT adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik

Transbond XT Adeziv Kompozit		
İçeriklerin kimyasal adı	Ürün tanımlama kodu	Konsantrasyon Yüzdesi
Silanlanmış kuvars	100402-78-6	70 - 80 Ticari sır
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	10 - 20 Ticari Sır
Bisfenol A bis dimetakrilat	24448-20-2	5 - 10 Ticari Sır
Silanlanmış silika	68611-44-9	< 2 Ticari Sır
Difeniyodonyum heksaflorofosfat	58109-40-3	< 0.02 Ticari Sır
Transbond XT Adeziv Primer		
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	45 - 55 Ticari Sır
Trietilen glikol dimetakrilat	109-16-0	45 - 55 Ticari Sır
Trifenilalkonyum	603-36-1	< 1 Ticari Sır
4- (dimetilamino) benzenetanol	50438-75-0	< 0.5 Ticari Sır
DL-kamforkinon	10373-78-1	< 0.3 Ticari Sır
Hidrokinon	123-31-9	< 0.03 Ticari Sır

Tablo 3.3 : Opal adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik

Opal Adeziv Kompozit		
İçeriklerin kimyasal adı	Ürün tanımlama kodu	Konsantrasyon Yüzdesi
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	< 20
Etoksilatbisfenoldimetakrilat	41637-38-1	< 10
Trietilen Glikol Dimetakrilat	109-16-0	< 5
Aluminyum oksit	1344-28-1	< 10
Opal Adeziv Primer		
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	< 30
Hidroksipropil metakrilat	27813-02-1	< 15
Etil alkol	64-17-5	< 10
Metakrilik asit	79-41-4	< 10

Kimyasal yolla sertleşen kompozit adeziv kullanılan hastaların yarısına (n=12) Rely-a bond no-mix (Reliance Orthodontic Products, Inc., ABD) (Şekil 3.3), diğer yarısına (n=12) Unite (3M/Unitek, Monrovia, CA, ABD) (Şekil 3.4) kompozit adeziv ve

primerleri kullanılmıştır. Kullanılan kompozit adeziv ve primerlere ait kimyasal içerik Tablo 3.4 ve Tablo 3.5’de gösterilmiştir.



Şekil 3.3 : Rely-a bond adeziv kompozit ve primer (Reliance Orthodontic Products, Inc., ABD)



Şekil 3.4 : Unite 3M Unitek adeziv kompozit ve primer (3M/Unitek, Monrovia, CA, ABD)

Tablo 3.4 : Rely-a bond adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik

Rely-a Bond Adeziv Kompozit		
İçeriklerin kimyasal adı	Ürün tanımlama kodu	Konsantrasyon Yüzdesi
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	10-30
Amorf silika	60675-86-0	50-75
Trietilen Glikol Dimetakrilat	109-16-0	5 - 10
Aluminyum oksit	1344-28-1	1 - 5
Rely-a Bond Adeziv Primer		
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	10-30
Tetrahidrofurfuril metakrilat	2455-24-5	30 - 50
2-Hidroksietil Metakrilat	868-77-9	10 - 30
Trietilen Glikol Dimetakrilat	109-16-0	10 - 30

Tablo 3.5 : Unite 3M Unitek adeziv kompozit ve primere ait kimyasal içerik

Unite Adeziv Kompozit		
İçeriklerin kimyasal adı	Ürün tanımlama kodu	Konsantrasyon Yüzdesi
Silanlanmış kuvars	100402-78-6	50 - 60 Ticari sır
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	10 - 20 Ticari Sır
Benzoil peroksit	94-36-0	< 2 Ticari Sır
Silanlanmış silika	68611-44-9	5 - 10 Ticari Sır
Dimetil siloksan	67762-90-7	< 2 Ticari Sır
Unite Adeziv Primer		
Bisfenol A glikol dimetakrilat	1565-94-2	5 - 15 Ticari Sır
Trietilen glikol dimetakrilat	109-16-0	70 - 80 Ticari Sır
2,2 '- (P-Tolilimino) dietanol	3077-12-1	5 - 15 Ticari Sır
3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan	2530-85-0	< 5 Ticari Sır
Poli (Metil metakrilat)	9011-14-7	< 5 Ticari Sır

Tüm hastalara ortodontik braketleme öncesi dişlerin vestibül yüzeylerine pomza ve kıl fırça (Şekil 3.5) ile polisaj işlemi yapılmıştır. İşlem sonrasında kalan artıklar hava-su spreyi ile uzaklaştırılmıştır. Yanak ekartörü yerleştirildikten sonra alt ve üst çenedeki birinci büyük azılara kadar toplam 24 dişe %37'lik ortofosforik asit (BEST Blue jel, Bestdental, Türkiye) (Şekil 3.6) 15 sn. boyunca uygulanmıştır. Sonrasında hava-su spreyi yardımıyla her bir diş 4-5sn yıkanmış ve kurutulmuştur. Tüm hastalarda aynı tip braket ve molar tüp seti (Mini Master Seri; Roth, American Orthodontics, Sheboygan, ABD) (Şekil 3.7) kullanılmıştır. Kompozit adezivler ilgili firmaların kullanım talimatı doğrultusunda Tablo 3.6'de gösterildiği şekilde uygulanmıştır. Işıklı sertleşen kompozit adezivlerde aktivasyon için ışık cihazı (VALO LED, Ultradent, South Jordan, ABD) (Şekil 3.8) Xtra power modunda (Şekil 3.9) kullanılmıştır.

Primerin aktivasyonu için 3 sn., pastanın aktivasyonu için braketin mezial kısmından 3 sn. distal kısmından 3sn. uygulanmıştır.



Şekil 3.5 : Polisaj işleminde kullanılan pomza ve kıl fırça



Şekil 3.6 : %37'lik ortofosforik asit (BEST Blue jel, Bestdental, Türkiye)



Şekil 3.7 : Metal Braket Seti (Mini Master Seri; Roth, American Orthodontics, Sheboygan, ABD)

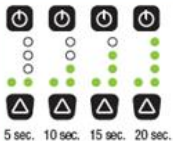
Tablo 3.6 : Kompozit adezivlerin uygulama prosedürü

KULLANILAN KOMPOZİT ADEZİV	UYGULAMA PROSEDÜRÜ
Transbond XT	○ 15 sn. diş yüzeyine asit uygulanması ○ Hava-su spreyi ile 4-5 sn. yıkanıp kurutulması ○ Diş yüzeyine ince bir tabaka primer uygulanması ○ Primerin 3sn. ışık polimerizasyonu ○ Braket yüzeyine adeziv pasta sürülmesi ○ Braketin dişe bastırılarak konumlandırılması ve fazla adezivin sond yardımı ile uzaklaştırılması ○ 3 sn. mezial, 3 sn. distal kısımdan ışık polimerizasyonu
Opal	○ 15 sn. diş yüzeyine asit uygulanması ○ Hava-su spreyi ile 4-5 sn. yıkanıp kurutulması ○ Diş yüzeyine adeziv primer uygulanması ○ Primerin 3sn. ışık polimerizasyonu ○ Braket yüzeyine adeziv pasta sürülmesi ○ Braketin dişe bastırılarak konumlandırılması ve fazla adezivin sond yardımı ile uzaklaştırılması ○ 3 sn. mezial, 3 sn. distal kısımdan ışık polimerizasyonu
Unite	○ 15 sn. diş yüzeyine asit uygulanması ○ Hava-su spreyi ile 4-5 sn. yıkanıp kurutulması ○ Diş yüzeyine ve braket tabanına primer uygulanması ○ Braket yüzeyine adeziv pasta sürülmesi ○ Braketin dişe bastırılarak konumlandırılması ve fazla miktarın sond yardımı ile temizlenmesi ○ 4 dk. sertleşme süresinin beklenmesi
Rely-A Bond	○ 15 sn. diş yüzeyine asit uygulanması ○ Hava-su spreyi ile 4-5 sn. yıkanıp kurutulması ○ Diş yüzeyine ve braket tabanına primer uygulanması ○ Braket yüzeyine adeziv pasta sürülmesi ○ Braketin dişe bastırılarak konumlandırılması ve fazla miktarın sond yardımı ile temizlenmesi ○ 4 dk. sertleşme süresinin beklenmesi



Şekil 3.8 : Kullanılan ışık cihazı (VALO LED, Ultradent, South Jordan, ABD)

SUGGESTED CURING TIMES

POWER (mW/cm ²)	STANDARD	XTRA POWER	XTRA POWER QUADRANT	
	1200* 	3200* 	3200* 	
				5 consecutive bursts at 3 seconds each
METAL & CERAMIC BRACKETS (CURE TIME PER BRACKET)	1 X 10 SECONDS	2 X 3 SECONDS	2 X 3 SECONDS	

RESTORATIVE CURING (2MM INCREMENTS)

PER LAYER	1 X 10 SECONDS	1 X 3 SECONDS	—
FINAL CURE	1 X 20 SECONDS	2 X 3 SECONDS	—

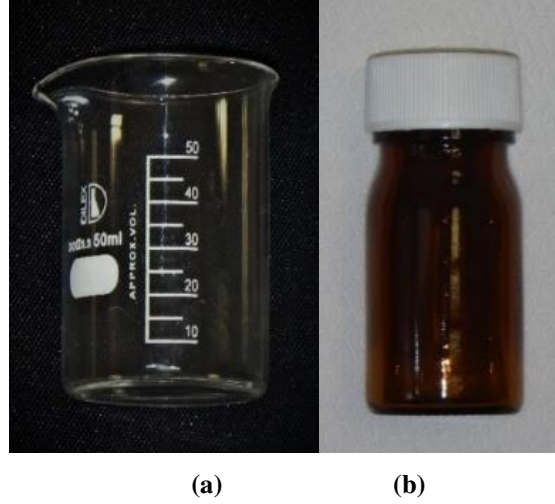
VALO on Xtra Power setting demonstrates that one 3-second exposure directly over the labial face of the bracket, followed later by a second exposure, for a total of 6 seconds, is all that is required.

VALO on Xtra Power setting demonstrates that one 3-second exposure directly over the labial face of the bracket, followed later by a second exposure, for a total of 6 seconds, is all that is required.

Şekil 3.9 : Valo ışık cihazının firma tarafından önerilen kullanım süreleri

3.2 Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Numuneler 3 farklı zaman aralığında alınmıştır. Numune elde edilmesi için hastaya verilen içme suyu cam şişeden alınarak cam ölçek (Şekil 3.10a) yardımı ile 25 ml olacak şekilde ölçeklendirilmiştir. İlk numune braket yapıştırmadan önce, polisaj işleminden sonra, 25 ml içme suyunu hastanın 1dk. boyunca ağzında çalkalaması ile elde edilmiştir. İkinci numune braket yapıştırıldıktan sonra (ilk çalkalama) hastanın 25 ml içme suyunun 1 dk. boyunca ağzında çalkalaması ve son numune ise braket yapıştırıldıktan sonra (ikinci çalkalama) 25 ml içme suyunun 1 dk. boyunca ağızda çalkalaması ile elde edilmiştir. İki grupta dört farklı adeziv kullanılarak 48 hastada yapılan bu çalışmada, üç farklı zaman aralığında 144 adet numune elde edilmiştir. Alınan numuneler amber renkli cam şişelere (Şekil 3.10b) konulmuş, ardından 0,45 mikron filtreden geçirilerek -20 °C’de analiz edilinceye kadar saklanmıştır.



Şekil 3.10 : Cam ölçek ve numunelerin saklandığı amber renkli cam şişe

3.3 Numunelerin Analizi

Toplanan bütün numuneler likit kromatografi (Agilent 1200, San Jose, CA, ABD) cihazı ve ona bağlanmış üçlü dört kutuplu tandem kütle spektrometre (Agilent 6460, San Jose, CA, ABD) (Şekil 3.11) cihazında analiz edilmiştir. Analiz işlemi için her numuneden cihaza 3 μ L enjeksiyon yapılmıştır. Analitik ayırma işlemi için partikül boyutu 2,7 mikrometre, ölçüleri 3 x 50 mm boyutlarında Poroshell 120 EC-C18 kolonu kullanılmıştır. Akış hızı 0,2 ml/dk, kolon sıcaklığı 35°C'ye ayarlanmıştır. Gradient değerleri Tablo 3.7'da gösterilmiştir.



Şekil 3.11 : Çalışmada kullanılan Likit Kromatografi (Agilent 1200, San Jose, CA, ABD) Tandem Kütle Spektrometre cihazı (Agilent 6460, San Jose, CA, ABD)

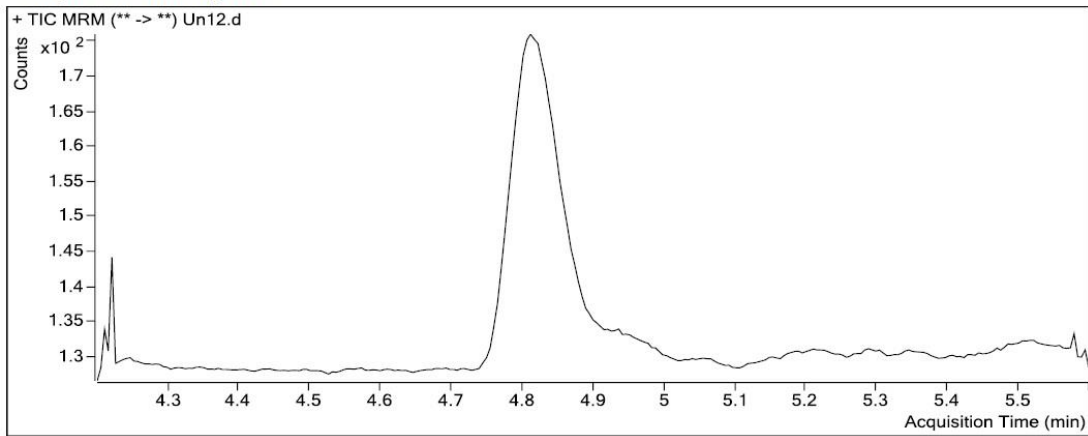
Tablo 3.7 : Analiz işleminde kullanılan Gradient değerleri

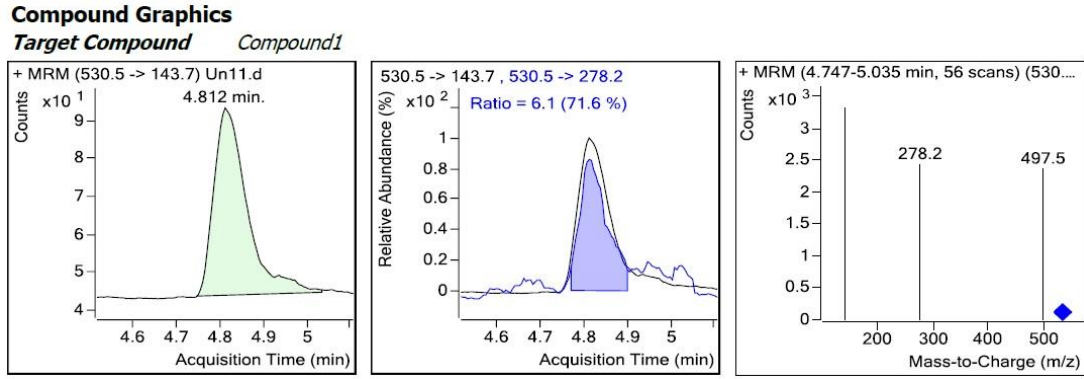
	Zaman	Fonksiyon	Parametreler
1	1.dk	Solvent bileşimi değişikliği	Solvent değişikliği %95 A, %5 B
2	3.dk	Solvent bileşimi değişikliği	Solvent değişikliği %2 A, %98 B
3	7.dk	Solvent bileşimi değişikliği	Solvent değişikliği %2 A, %98 B
4	7.1 dk.	Solvent bileşimi değişikliği	Solvent değişikliği %95A, %5B

A: 1mM Amonyum format, %0,1 formik asit suda
B: %0,1 Formik Asit Asetonitrilde

Elektrosprey iyonlaştırma, N₂ kullanılarak negatif ve pozitif iyon modunda, 300° C’de, 11 l/dk. akış hızında ve nebulizer için 45 psi’lik bir basınçta gerçekleştirilmiştir. Kapiller voltaj 3500 V’a ayarlanmıştır.

Bis-GMA’ya ait oluşan tepe değerinin retansiyon zamanı 4,81 dk. olmuştur. Örnek kromatogram ekran görüntüsü Şekil 3.12’de gösterilmiştir. Kantitatif analiz yapılırken kromatogramda görülen bu tepe değerlerinin altında kalan alan hesaplanmıştır (Şekil 3.13).

Sample Chromatogram**Şekil 3.12 :** Kromatogramda Bis-GMA’ya ait tepe değeri ekran görüntüsü



Şekil 3.13 : Bis-GMA'ya ait kantitatif analizin ekran görüntüsü

3.4 İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0) (Armonk, NY: IBM Corp, 2013) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, ikiden fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılıkları belirlemek üzere tamamlayıcı olarak Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Grup içi tekrarlı ölçümlerin arasındaki farkın belirlenmesinde ise eşleşmiş grup Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. P değeri 0,05'den daha düşük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Bis-GMA Ölçümlerinin Polimerizasyon Şekline Göre Ortalamaları

T0, T1 ve T2 numuneleri için Bis-GMA grup ortalamaları ve grupların Mann Whitney-U Testi ile değerlendirilmesi Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

T1 ve T2 periyodunda grup ortalamalarının polimerizasyon şekline göre istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur ($p=0,000$). Işıkla polimerize olan grubun T1 ve T2 ölçümleri, kimyasal yolla polimerize olan gruptan yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.1 : Bis-GMA Ölçümlerinin Ortalamaları ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Grup	N	Ortalama Değer (ppb)	Standart Sapma	p
T0	Işıklı Polimerizasyon	24	0,603	0,226	0,797
	Kimyasal Polimerizasyon	24	0,609	0,247	
T1	Işıklı Polimerizasyon	24	29,683	5,324	0,000**
	Kimyasal Polimerizasyon	24	13,693	4,888	
T2	Işıklı Polimerizasyon	24	29,715	5,175	0,000**
	Kimyasal Polimerizasyon	24	13,688	4,838	
T0: Braketlemeden önce ilk çalkalama T1: Braketlemeden sonra ilk çalkalama T2: Braketlemeden sonra ikinci çalkalama					
Mann Whitney-U Testi, *p<0.05, **p<0.01.					

Polimerizasyon şekline göre grupların kendi içlerinde farklı zaman periyodunda Mann Whitney-U Testi ile değerlendirilmesi Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Buna göre tüm grupların T0-T1 ile T0-T2 değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). T1-T2 periyodundaki değişiklik ise bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Tablo 4.2 : Polimerizasyon Şekline Göre Grupların Kendi İçlerinde Farklı Zaman Periyodunda Değerlendirilmesi.

Gruplar	p		
	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Işıklı Polimerizasyon	0,000**	0,732	0,000**
Kimyasal Polimerizasyon	0,000**	0,943	0,000**
<i>Mann Whitney-U Testi, *p<0.05, **p<0.01.</i>			

4.2 Bis-GMA Ölçümlerinin Alt Gruplara Göre Ortalamaları

Farklı zaman periyotlarında elde edilen alt grup ortalamaları ve aynı zaman periyodunda elde edilen verilerin alt gruplar arası değerlendirilmesi Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Kruskal Wallis H-Testi ile aynı zaman periyodundaki alt gruplar değerlendirilmiştir. Buna göre T0 periyodunda alt grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmazken ($p=0,982$), T1 ve T2 periyodunda alt grup ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek üzere Mann Whitney-U testi uygulanmıştır (Tablo 4.4). Hem T1 hem de T2 periyodunda Transbond grubunun Bis-GMA ölçümleri, istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Transbond grubunu sırasıyla Opal ve Unite grupları takip etmiştir. Rely-a Bond grubunun Bis-GMA ölçümleri istatistiksel olarak diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.3 : Bis-GMA Ölçümlerinin Alt Gruplar Arası Değerlendirilmesi

	Gruplar	N	Ortalama Değer (ppb)	Standart Sapma	p
T0	Transbond	12	0,590	0,249	0,982
	Opal	12	0,615	0,212	
	Unite	12	0,601	0,252	
	Rely-a Bond	12	0,616	0,253	
T1	Transbond	12	34,892	0,214	0,000**
	Opal	12	24,473	0,124	
	Unite	12	18,475	0,204	
	Rely-a Bond	12	8,910	0,133	
T2	Transbond	12	34,772	0,229	0,000**
	Opal	12	24,657	0,351	
	Unite	12	18,421	0,180	
	Rely-a Bond	12	8,955	0,141	
Kruskall Wallis H-Testi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.					

Tablo 4.4 : Kullanılan Adezive Göre Alt Grupların Aynı Zaman Periyotlarında Değerlendirilmesi

	T0			T1			T2		
Gruplar	Opal	Unite	Rely a Bond	Opal	Unite	Rely a Bond	Opal	Unite	Rely a Bond
Transbond	0,982	0,982	0,982	0,00**	0,00**	0,00**	0,00**	0,00**	0,00**
Opal		0,982	0,982		0,00**	0,00**		0,00**	0,00**
Unite			0,982			0,00**			0,00**
<i>Mann Whitney-U Testi, *p<0.05, **p<0.01.</i>									

Bütün grupların T0-T1, T1-T2 ve T0-T2 karşılaştırmaları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Buna göre bütün grupların T1 ve T2 değerlerinde, T0 değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur (sırasıyla p=0,002, p=0,002). T1-T2 değeri arasındaki karşılaştırma ise tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Tablo 4.5 : Kullanılan Adezive Göre Alt Grupların Farklı Zaman Periyotlarında Değerlendirilmesi

Gruplar	p		
	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Transbond	0,002**	0,347	0,002**
Opal	0,002**	0,209	0,002**
Unite	0,002**	0,182	0,002**
Rely-a Bond	0,002**	0,170	0,002**
<i>Mann Whitney-U Testi, *p<0.05, **p<0.01.</i>			

5. TARTIŞMA

5.1 Amacın Tartışılması

Kompozit adezivler diş hekimliğinin birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Teknoloji alanındaki ilerlemeler ile kullanıma sunulan kompozit adezivlerin, kullanım kolaylığı, diş ve braket ile iyi bir bağlantı oluşturması, mikro sızıntının daha az olması, oklüzal kuvvetlere karşı yeterli düzeyde mekanik dayanıklılık sağlamaları ve bağlantının devamlılığının sağlanması başarı kriterleri olarak belirtilse de adeziv materyallerin biyolojik dokular üzerine zararlı etkilerinin olmaması öncelikle aranan özelliklerdendir. Gelişen teknolojiye rağmen kompozit adezivlerden monomer salınımı hala engellenememiştir. Yapılan araştırmalarda monomerlerin polimere dönüşme oranının %35-%77 civarında olduğu rapor edilmiştir.[2, 20, 77] Tam bir polimerizasyon olmaması, kompozit adezivlerin biyouyumluluk ve fiziksel özelliklerini de büyük oranda etkilemektedir.[20, 21, 83, 105]

İn-vivo şartlarda ağız içinde tükürüğün yıkayıcı etkisi bulunmaktadır. Bundan dolayı in-vivo şartlarda adeziv rezinlerden salınan monomer miktarı kümülatif bir seyir sergilemeyecektir.[101] Adeziv rezinlerden açığa çıkan artık monomer miktarı rezin materyalin içeriği, polimerizasyon süreci ve in vitro şartlarda kullanılan organik çözücünün yapısı ve miktarı ile ilişkilidir.[39] Klinik şartlarda braket ve mine arasında kalan adeziv miktarının farklı olması ışınlama işleminin posterior bölgede erişim zorluğundan daha güç gerçekleştirilmesi, hastanın ağız sıvılarının kimyasal içeriği ve yoğunluğuna bağlı farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda artık monomer miktarının in vivo şartlarda in vitro şartlara göre farklı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. Diş temizliğinden hemen sonra diş yüzeyinde oluşan pelikül tabakası da monomer salınımını azaltabilir.[106] Laboratuvar şartlarının klinik durumu birebir yansıtması zor olduğundan monomer salınım değerleri in vivo şartlardaki salınım değerlerini yansıtmayabilir.[107] Bu nedenle kompozit adezivlerden salınan artık monomer miktarı değerlendirilmesinde in vivo araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Artık monomer salınımıyla ilgili literatürde birçok in-vitro çalışma mevcuttur. Fakat in-vivo şartlarda gerçekleştirilmiş çalışma sayısı daha azdır. Bununla

beraber farklı kompozit adezivlerin karşılaştırıldığı in-vivo bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. İn vivo çalışmamızda, ortodontik tedavide yaygın olarak kullanılan ışık ve kimyasal yolla sertleşen dört farklı kompozit adezivin kullanımı sonrasında salınan Bis-GMA miktarı değerlendirilmiştir.

5.2 Gereç ve Yöntemin Tartışılması

Kompozit adezivlerin içeriğinde materyalin biyouyumluluğunu ve mekanik özelliklerini belirleyen monomerler bulunmaktadır. Bu monomerler genellikle Bis-GMA, UDMA, TEGDMA' dır.[2] Bis-GMA, HEMA, TEGDMA ve UDMA gibi düşük molekül ağırlıklı monomerler, molekül ağırlığı fazla olanlara göre daha hızlı salındıkları bildirilmiştir.[84, 108] Aynı zamanda farklı salınım solüsyonlarının kullanıldığı çalışmalarda, metakrilat monomerlerin özellikle küçük molekül ağırlıklı yapılarından dolayı analiz esnasında tespit edilmesinin daha kolay olduğu savunulmuştur.[77, 84, 109, 110] Materyaller arasında değerlendirme yapabilmek için içeriğinde ortak monomer olması gerektiğinden çalışmamızda kullanılan kompozit adezivler belirlenirken içerdikleri monomerler dikkate alınmıştır. Seçilen adezivlerin üretici firmalarının belirttikleri içeriğe göre kompozit adezivlerin hem patında hem de primerinde Bis-GMA monomeri bulunmaktadır.

Ratanasathien ve ark. Bis-GMA, UDMA, TEGDMA ve HEMA monomerlerinin fare fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, Bis-GMA'nın diğer monomerlere göre daha sitotoksik olduğunu bildirmişlerdir.[111] Urcan ve ark. monomerlerin farklı konsantrasyondaki genotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, Bis-GMA'nın daha düşük konsantrasyonlarda bile diğer monomerlerden daha fazla genotoksik olduğunu rapor etmişlerdir.[112] Bis-GMA'nın hidrolizi sonucu oluşan BPA'nın östrojenik etkilerinin olduğu, Bis-GMA içeren kompozit adezivlerin kullanımı sonrasında, tükürük ve idrarda BPA seviyesini arttırdığı rapor edilmiştir.[113] Bu bilgiler doğrultusunda kompozit adezivlerde kullanılan monomerler arasından Bis-GMA'nın araştırılması uygun görülmüştür. Monomerlerin polimere dönüşmemesi sonucu açığa çıkan artık monomerleri ölçmek için FT-IR, NMR, MIRS, LC/MS, UV spektroskopisi, GC ve HPLC gibi birçok analiz cihazı bulunmaktadır.[2, 3, 76-79, 81] Özellikle diş hekimliğinde kullanılan rezin esaslı materyallerden açığa çıkan artık monomer miktarının ölçülmesinde en uygun yöntemlerin kromatografik teknikler olduğu önceki çalışmalarda belirtilmiştir.[77, 81]

GC ve HPLC açığa çıkan artık monomerlerin analizinde sıklıkla kullanılan kromatografik yöntemlerdir. Bis-GMA, TEGDMA, UDMA ve HEMA gibi büyük molekül ağırlığındaki monomerlerin analizinde HPLC yöntemi, Bisfenol-A gibi uçucu ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin analizinde GC yönteminin daha uygun olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir.[2, 57, 77] HPLC’de kimyasal madde ayrımı kromatogramda görülen piklerin zaman farklılığına göre yapılmaktadır. Ancak bu durum çok fazla kimyasal içeriğin mevcut olduğu karışımların analizinde dezavantaj oluşturmaktadır. Bu durum maddelerin UV absorpsiyonuna göre kromatogramda görülen tepe değerleri farklı maddelerde aynı olabilmesi ve bu değerlerin çakışması ile analiz sonucunu etkilemesi şeklinde açıklanabilir.[90]

Kütle spektrometresi olan cihazlarda maddelerin UV absorpsiyonuna göre kromatogramda görülen tepe değerlerinin çakışması sorunu ortadan kaldırılmıştır. Ayırıştırma işlemi, moleküllerin sadece UV absorpsiyonuna göre değil, kütle ve yük oranına göre yapılmaktadır. Kromatogram görüntüsünde molekül ağırlıklarıyla birlikte oluşan tepe değerlerine bakılarak kesin analiz verilerine ulaşılabilmektedir.[92] Bu çalışmada Bis-GMA gibi büyük molekül ağırlığına sahip monomerlerin analizi için tercih edilen Likit Kromatografi, Tandem Kütle Spektrometresi ile kombine olarak kullanılmıştır. Bu sayede sadece kromatografik yöntemler kullanıldığında karşılaşılan farklı maddelerin tepe değerlerinin çakışması sorunu kütle spektrometresinin ayırıştırma işlemini, kütle ve yük oranına göre gerçekleştirmesiyle aşılmıştır.

Kromatografi cihazlarında ölçümü yapılacak olan örneğe ait bileşenlerin etkileşime girerek belirli ölçüde alıkonuldukları ve kromatografi tekniğinin farklılığına göre geliştirilmiş kolon adı verilen farklı sabit fazlar mevcuttur. C4 ve C18 kolonları HPLC ve LC cihazlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Proteinlerin ölçümü için C4 kolonlar genellikle tercih edilirken, C18 kolonu monomerler gibi küçük yapılar için kullanılmaktadır.[101] Bu çalışmada kompozit adezivlerden salınan Bis-GMA miktarını belirlemek için partikül boyutu 2.7 µm ve 3.0 x 50 mm boyutlarındaki C18 kolonu kullanılmıştır.

Artık monomer analizinin yapıldığı çalışmalarda distile su, etanol, serum fizyolojik, metanol, etanol eklenmiş serum fizyolojik, aseton, hücre kültürü mediumu ve yapay tükürüğün çözücü olarak kullanıldığı görülmüştür .[84] Ferracane ağız içi sıvıların iyi

bir organik çözücü olduğunu savunmaktadır.[102] Uluslararası Standardizasyon Birliği (ISO) rezin bazlı materyallerden açığa çıkan kimyasalları belirlemede distile su kullanımını tavsiye etmektedir. ABD ilaç ve Gıda birliği (US FDA) ise %75'lik su-etanol çözeltisinin çözücü olarak kullanılmasını önermektedir. Buna paralel olarak Moreira ve ark. etanol-su karışımı ile su içerisine salınan monomer miktarlarının karşılaştırdıkları bir çalışmada etanol-su çözeltisinde daha fazla monomer salınımı olduğunu rapor etmişlerdir.[114] Moharamzadeh ve ark. farklı çözücülerin kullanıldığı bir çalışmada Bis-GMA'yı hiçbir çözücüde tespit edememişlerdir.[84] Ancak serum fizyolojik kullanılan çalışmalarda sodyum ve klorür iyonlarının varlığı, yapay tükürük kullanılan çalışmalarda kalsiyum ve fosfat iyonlarının varlığı, hücre kültürü mediumu kullanılan çalışmalarda organik ve inorganik bileşenlerin varlığı kromatografik analiz esnasında çok fazla tepe değeri oluşturmaktadır. Bu durum kromatografik analizi zorlaştırmaktadır.[84] Etanol veya metanol gibi çözücülerin kullanıldığı in vitro çalışmalarda istenmeyen tepe değerlerinin oluşmamasının avantajlı olmasına rağmen bu sıvıların ağız ortamını taklit edemeyeceği düşünüldüğünden kullanımları önerilmemektedir.[2, 81, 88] Bu bilgiler ışığında görüldüğü gibi, adezivlerin içeriğinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı ve düşük molekül ağırlıklı monomerleri belirleyebilmek için kullanılan çözücünün önemi büyüktür. Bu çalışmada da kompozit adezivlerden salınan monomer miktarlarının belirlenmesi için içme suyu kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda analizi yapılacak numunelerin miktarı, toplanma süresi ve saklama koşulları konularında farklı görüşler mevcuttur.[42, 77, 84, 115] Salınımın gerçekleştiği numunenin hacminin artık monomerlerin konsantrasyonunu etkilemesi kaçınılmazdır. Bu miktarın azaltılması, artık monomer miktarının konsantrasyonunu arttırabileceği gibi hastanın sıvıyı ağzın her tarafına iletmesini zorlaştıracaktır. Aynı şekilde sıvı miktarının arttırılması artık monomer konsantrasyonun azalmasına neden olacağı gibi aynı şekilde çalkalamayı zorlaştırabilir. Çalışmamızda Kloukos ve ark. çalışmasındakine benzer şekilde her numune için 25 ml içme suyu kullanılmıştır.[104]

Işık enerjisinin molekül tarafından absorbe edilmesiyle elektronlar düşük enerji seviyesinden yüksek enerji seviyesine çıkar ve bir dizi kimyasal reaksiyon başlatabilir. Bu enerji (foton) moleküllerin yapısında bozulmaya neden olabilmektedir. Amber renkli şişeler, sıvıların güneş ışığının zarar verici etkisinden koruyarak, ışık nedeniyle bozulmayı azaltırlar.[116] Cebe ve ark. farklı kompozit dolgu materyallerden salınan

artık monomer miktarını inceledikleri çalışmalarında, numunelerini amber renkli cam şişelerde saklamışlardır.[117] Bu çalışmada toplanan numuneler güneş ışığının olumsuz etkilerinden korunmak için amber renkli cam şişelerde saklanmıştır.

Kromatografi cihazlarında analiz edilecek kimyasallar direk olarak cihaza enjekte edilmemektedirler. 0,45 mikrondan daha büyük partikül içeren numuneler cihazın kolonlarına ve akış sistemlerine zarar verebilmektedir.[118] Çalışmamızda toplanan numuneler tortu ve kalıntılardan temizlenmesi için enjektör yardımı ile 0,45 mikron filtreden geçirilmiştir.

Tükürük gibi biyolojik sıvı içeren numunelerin saklanma koşulları bozulmanın önüne geçmek adına önem arz etmektedir. Segal ve ark. çalışmalarında topladıkları tükürük numunelerini -80°C’de saklamışlardır.[119] Majör ve ark. ise topladıkları tükürük numunelerini -70°C’de saklamışlardır.[120] Olea ve ark. elde edilen serum örneklerini -20°C’de saklamışlardır.[5] Kloukos ve ark. ağız çalkalama suyundan elde edilen numuneleri 4°C’de saklamışlardır.[104] Bu çalışmada toplanan numuneler Olea ve ark.’nın çalışmasına benzer şekilde -20°C’de saklanmıştır.[5]

Kompozit adezivlerin polimerizasyon işleminden sonra açığa çıkan monomer tayini için farklı zaman periyotları belirlenmiştir. Artık monomer miktarını 1., 7., 21. ve 35. gün gibi uzun dönemde değerlendiren çalışmalar olduğu gibi polimerizasyondan sonraki ilk dakikalarda analiz verilerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur.[104, 121] Altıntaş ve Üşümez, rezin simanlardan artık monomer miktarını inceledikleri bir çalışmada salınım zamanlarını 10. dk., 1. saat, 1., 3., 7., 14. ve 21. gün zaman periyodunda değerlendirmişlerdir.[56] Miletic ve ark., kompozit adezivlerden artık monomer miktarına baktıkları çalışmada zaman aralıklarını 1., 6., 24., 96. saat ve 7. gün olarak belirlemişlerdir.[122] Kawahara ve ark. geçici rezin maddelerinin artık monomer salınımını inceledikleri çalışmada ölçüm aralıklarını 1., 3., 6., 24., saat ve 3., 7., 14. gün olarak araştırmışlardır.[123] Artık monomer miktarının değerlendirildiği çalışmaların çoğunda monomer salınımının zamanla azaldığı rapor edilmiştir.[88, 115, 124, 125] Kompozit adezivler organik çözücüler açısından geçirgen olabilmektedir.[126] Bu durum ya rezin monomerlerin tümüyle reaksiyona girmemesinden ya da oksijen varlığının polimerizasyonu engellemesinden kaynaklanmaktadır.[127, 128] Adeziv rezinlerde ilk dakikalarda meydana gelen artık monomer salınımının oksijen inhibisyon tabakasından dolayı olduğu, ilerleyen

zamanlardaki salınımının ise daha az olup adeziv rezin matriksinin içinde kalan artık monomerlerden kaynaklandığı rapor edilmiştir.[39, 74, 82]

Tanaka ve ark. TEGDMA ve Bis-GMA salınımını inceledikleri laboratuvar çalışmasında salınım miktarını 1., 3., 5., 7., günlerde değerlendirmişler ve Bis-GMA'nın konsantrasyon olarak kompozit içeriğinde daha fazla olmasına rağmen TEGDMA'ya göre çok daha az miktarda artık monomer yaydığını ölçmüşlerdir.[109] Bununla beraber Jaffer ve ark.'nın esteraz enziminin etkilerini araştırdıkları çalışmada; Ph 7 ve 37°C'de beklettikleri kompozit rezinlerde açığa çıkan Bis-GMA miktarının 25. Saate doğru tamamen hidrolize olarak Bis-HPPP'ye dönüştüğünü rapor etmişlerdir.[103] Gioka ve ark. kimyasal ve ışıkla sertleşen kompozit adezivleri 2 ay boyunca %0,9'luk tuzlu suda 37°C'de bekletmişlerdir. HPLC cihazında yaptıkları analiz sonucunda TEGDMA artık monomeri her iki grupta da görülürken Bis-GMA artık monomeri ölçülememiştir.[129] Bu durum, açığa çıkan Bis-GMA miktarının 37°C'de suda beklemesi sonucu, zamanla hidrolize olarak Bis-HPPP'ye dönüşmüş olabileceği ve konsantrasyonunun ölçülemeyecek kadar azaldığını düşündürmüştür. Bu bilgiler ışığında, artık Bis-GMA monomeri miktarının uzun dönemde çalışılmasının, ağız ortamının sıcaklığı, su ve esteraz enziminin varlığı gibi nedenlerden dolayı, yanlış sonuç verebileceği düşünülebilir. Bundan dolayı çalışmamızda polimerizasyondan sonraki ilk dakikalarda açığa çıkan Bis-GMA miktarı değerlendirilmiştir. Bis-GMA monomerinin ağız ortamında hidrolize uğrayarak Bis-HPPP ve BPA'ya dönüşebileceğinden dolayı tayin için braketleme işlemini takip eden dakikalarda numune toplanması uygun görülmüştür.

Kompozit adezivlerin polimerizasyonu için belirli miktarda kuantum enerjisine (fotonlar) ihtiyaç duymaktadır. Bu enerji düzeyi kompozit adeziv içerisindeki kamforkinon ve reaksiyon başlatıcıları aktif hale getirir ve amin gruplarla reaksiyonu ile serbest radikaller meydana gelmektedir.[130] Bazı çalışmalarda polimerizasyon süresinin uzatılmasının kompozit adezivlerden salınan artık monomer miktarını etkilediği rapor edilmiştir.[2,114] Işıkla sertleşen kompozit adezivlerin polimerizasyonunda LED ve QTH ışık cihazları sıklıkla kullanılmaktadır. Cihazların ışık yoğunluğu, uygulama süresi, uygulama uzaklığı ve polimerizasyonu başlatıcı maddelerin duyarlılığı gibi faktörler kompozit adezivlerin polimerizasyon derecesine etki etmektedir. Rahiotis ve ark. LED, QTH ve Plazma ark cihazlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada QTH cihazının karbon çift bağlarının dönüşümünde daha iyi sonuç

verdiğini bildirmişlerdir.[131] Ancak Tabatabaee ve ark. QHT ve LED cihazlarını karşılaştırdıkları çalışmada QHT cihazının polimerizasyon sonrası tükürük solüsyonunda daha fazla monomer salınımı olduğunu rapor etmişlerdir.[132] Purushothaman ve ark. HLC ve LED cihazlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada LED cihazlarının kullanımının BPA salınımını azalttığını rapor etmişlerdir.[121] Bu bilgiler doğrultusunda, ışıkla sertleşen kompozit adezivlerde hem daha iyi polimerizasyon sağlamak, hem de hastanın koltuk zamanını azaltmak için yüksek güçlü LED cihazı kullanılmıştır. Kullanım esnasında braketlerin mezial ve distal taraflarından Xtra power modunda 3'er sn. ışınlama yapılmıştır.

Işıklı polimerizasyon esnasında yüksek güçlü LED cihazını tercih etmemizin bir başka nedeni ise QTH cihazlarının lambalarının çalışırken ürettikleri yüksek ısıya maruz kalmalarından dolayı etkinliklerinde ve kaynaktan çıkan ışığın gücünde azalmalara neden olmaktadır. Bu durum polimerizasyonu olumsuz yönde etkilemekte ve halojen lambaların periyodik olarak değiştirilmesini gerektirmektedir.[133] LED cihazları, QTH cihazlara göre oldukça uzun ömürlüdür (yaklaşık 10. 000 saat) ve değişmez ışık şiddetine sahiptirler.[134] Branchal ve ark. yüksek güçlü LED cihazını 6 -9 sn. ile QTH ışık cihazının 40 sn. kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında, yüksek güçlü LED cihazının 1.5mm kalınlığındaki kompozitlerde daha iyi polimerizasyon sağladıklarını bildirmişlerdir.[135] Bu bilgiler doğrultusunda yüksek güçlü LED cihazı kullanmanın daha iyi polimerizasyon sağlayacağı ve hastanın koltuk zamanını kısaltacağı düşünülerek tercih edilmiştir.

5.3 Bulguların Tartışılması

Ak ve ark. fissür örtücülerden salınan TEGDMA ve Bis-GMA monomerlerinin 1., 3. ve 7. günlerdeki salınım miktarlarını araştırdıkları bir çalışmada en fazla salınımın 1. günde oluştuğunu ve bu salınım miktarının zamanla azaldığını bildirmişlerdir.[136] Gorgen ve ark. 30 gün boyunca farklı renklerdeki kompozitlerden açığa çıkan artı monomer miktarını araştırdıkları laboratuvar çalışmasında, en fazla Bis-GMA salınımının görüldüğünü ve bu miktarın ilk dakikalarda yüksek, ilerleyen zamanlarda azalarak devam ettiğini rapor etmişlerdir .[137] Moreira ve ark. Single-Bond kompozit adeziv materyalinden açığa çıkan monomer miktarlarını inceledikleri çalışmalarında salınımın %75' inin birkaç saat içinde, %95' inin ise 48 saat içinde gerçekleştiğini rapor etmişlerdir.[114] Polydorou ve ark., farklı kompozitlerden TEGDMA ve Bis-

GMA monomerlerinin en fazla ilk 24 saat içinde olduğunu ve 7. ve 28. günlerde ise salınan monomer miktarın azaldığını rapor etmişlerdir.[138] Bir sene gibi uzun dönem inceledikleri başka bir çalışmalarında ise kompozit rezinden salınan Bis-GMA miktarının bir sene sonunda bile aynı miktarlarda olduğunu rapor etmişlerdir.[139] Tuna TEGDMA, UDMA, Bis-EMA ve Bis-GMA monomerlerinin 30. dk ve 24. saat içinde açığa çıkan artık monomer miktarlarının zamanla arttığını ve kullanılan örneklerin çaplarının büyüklüğü ile bu miktarın doğru orantılı şekilde daha fazla olduğunu bildirmiştir.[140] Danesh ve ark. açığa çıkan UDMA miktarında 1., 3. ve 7. günlerde artış gözlemlendiğini rapor etmişlerdir.[141] Botsali ve ark., farklı kompozitlerden açığa çıkan TEGDMA miktarının 4. dk ile 24. saat arasında zamanla arttığını rapor etmişlerdir.[142]

Çalışmamızda ise braketlemeden sonraki ilk dakikalarda açığa çıkan Bis-GMA miktarı incelenmiş olup, braketleme öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış bulunmuştur. Ancak braketlemeden sonra alınan ilk ve ikinci çalkalama sularındaki Bis-GMA miktarındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda uzun dönem takip yapılmamış olduğundan literatürdeki uzun dönem sonuçlarla karşılaştırma yapmak mümkün değildir.

Eliades ve ark.'nın farklı tip estetik braket ve metal braket kullandıkları çalışmada, kimyasal yolla ve ışıkla sertleşen kompozit adezivleri kullanarak açığa çıkan artık monomer (Bis-GMA, TEGDMA) miktarlarını değerlendirmiştir. En fazla monomer salınımının kimyasal yolla sertleşen grupta olduğunu ve direk veya indirek ışınlamanın monomer salınımı açısından estetik braketlerde anlamlı bir fark oluşturmadığını rapor etmişlerdir.[11] Polydorou ve ark. üç farklı kompozit rezini uzun dönemde araştırmışlar ve kimyasal yolla sertleşen kompozit rezinden ışıkla sertleşenlere göre daha fazla Bis-GMA salınımı olduğunu rapor etmişlerdir.[139] Gioka ve ark.'nın ışıkla ve kimyasal yolla sertleşen adezivleri değerlendirdikleri çalışmada, iki ay sonunda açığa çıkan artık monomer bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ve HPLC ile gerçekleştirilen analizlerde Bis-GMA'ya her iki grupta da rastlanmamıştır.[12]

Çalışmamızda ise ışıkla ve kimyasal yolla sertleşen kompozit adezivler arasında açığa çıkan en fazla Bis-GMA miktarının istatistiksel olarak anlamlı derecede literatürden farklı olarak ışıkla sertleşen grupta görülmüştür. Bu durumun kısa süreli, yüksek güçlü

ışınlamaya maruz kalan ışıkla sertleşen kompozit adezivlere katılan kamforkinonların, polimerizasyonu olumsuz etkileyebileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde, ışınlama süresinin arttırılmasının, artık monomer oluşum miktarını azalttığı bildirilmiştir.[139] Bu bağlamda çalışmamızda kullanılan yüksek güçlü LED cihazları ile gerçekleştirdiğimiz polimerizasyon işlemi, konvansiyonel ışın cihazları ile daha uzun sürede gerçekleştirilmiş olsaydı açığa çıkan artık monomer miktarının daha az olacağı düşünülebilirdi.

Ratanasathien ve ark.'nın fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Bis-GMA'nın fibroblastlar üzerinde 4,78 ppm konsantrasyondan sonra sitotoksik etki göstermeye başladığını rapor etmişlerdir.[111] Tarumi ve ark. 2 farklı fissür örtücünden Bis-GMA salınımı ve östrojenik aktivite arasındaki ilişkiyi ölçmek için yaptıkları çalışmada HeLa (Henrietta Lacks'ın kanserli rahim hücresi) hücrelerinde Bis-GMA'nın 5 ppm'den sonra bu hücrelerde östrojenik aktivite artışına neden olduğunu rapor etmişlerdir.[143] Bizim çalışmamızda en yüksek Bis-GMA salınım değeri 34,8 ppd ölçülmüştür. Bu miktar sitotoksik limitlerin oldukça altında kalmaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda, Bis-GMA salınımının braketleme sonrasında toksik limitlere ulaşmasının mümkün olmayacağını düşündürmektedir.

Geniş sıcaklık ve pH değişimleri ile sindirim enzimlerinin ve kimyasal bileşiklerin varlığı ile karakterize olan ağız ortamı, çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucu Bis-GMA'yı hidrolize ederek BPA oluşumuna neden olabilmektedir.[113] Diş biyomateryallerinin tükürükteki BPA konsantrasyonunu arttırdığı ilk olarak 1966'da Olea ve ark. tarafından bildirilmiştir.[5] Çalışmalarında Bis-GMA içeren bir adeziv rezin ile fissür dolgusu yapılan hastaların tükürüklerinde ki BPA seviyelerini değerlendirmişler ve bu adeziv rezinlerin kullanımının insanların BPA'ya maruz kalmasını artırdığı yönünde katkıda bulunduğu ve 20 mL tükürük için 90-931 mg seviyelerini rapor etmişlerdir. Kotyk ve Wiltshire'ın, yapay tükürükte Transbond XT kullandıkları çalışmada ilk 24 saatte BPA saptanmamışken 3 gün sonrasındaki ölçümlerinde BPA konsantrasyonunun 2,75 mg/g olduğunu rapor etmişlerdir.[144] Eliades ve ark. ise ortodontik yapıştırıcılarının hızlandırılmış suni yaşlandırma sonrası BPA'ya rastlanmadığını rapor etmişlerdir.[145] Eliades ve ark. lingual retansiyon için Transbond XT'nin kullanıldığı başka bir laboratuvar çalışmasında BPA'nın salınımını değerlendirmişlerdir. 30 günlük immersiyondan sonra litre başına 2.9 mg'a kadar BPA miktarında artış saptamışlardır.[146] Purushothaman ve ark. da kimyasal olarak daha

iyi polimerize olmuş ortodontik adezivlerin daha az BPA miktarını arttırdığını rapor etmişlerdir.[121] Bu çalışmalar ışığında Bis-GMA'nın BPA'ya dönüşmesi zaman ve ağız ortamı şartlarının sürekliliğini gerektirmektedir. Bu çalışmada elde edilen numunelerin -20°C'de saklanması dolayısı numunelerde BPA miktarları değerlendirilmemiştir. Bununla beraber numunelerin toplanması yaklaşık üç ay sürmüş olup hastalar rastgele gruplara alınmıştır. Her gruba ait elde edilen verilerin birbirine çok yakın çıkması, Bis-GMA'nın saklama koşullarında bozulmadan stabil kaldığını düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dört farklı kompozit adezivin braketleme sonrası açığa çıkan Bis-GMA miktarı in-vivo şartlarda değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır;

1. Tüm kompozit adezivlerde ortodontik braketleme sonrası ilk dakikalarda Bis-GMA salınımı gözlenmiştir.
2. En fazla açığa çıkan Bis-GMA miktarı Transbond Grubunda, en az ise Rely-A Bond Grubunda gözlenmiştir.
3. Çalışmada incelenen gruplar açısından en fazla açığa çıkan artık monomer, ışıkla polimerize olan kompozit adezivlerde meydana gelmiştir.
4. Braketleme sonrası ilk ve ikinci dakikalarda ölçülen Bis-GMA miktarındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kimyasal yolla polimerize olan kompozit adezivlerin kullanımı daha zordur ve yanlış konumlandırılan braketlerin sökülerek tekrar yapıştırılması hastanın artık monomerlere daha fazla maruz kalmasına neden olabilir. Işıkla polimerize olan adezivlere göre Bis-GMA salınım miktarı daha az olsa da klinikte kullanımının zor olmasından dolayı indirek bonding tekniklerinde tercih edilmesi uygun olabilir.

İleriki çalışmalarda, ışıkla polimerize olan kompozit adezivlerde açığa çıkan artık monomer miktarı, farklı cihaz ve polimerizasyon sürelerinde in vivo şartlarda araştırılabilir. Bununla beraber farklı monomerlerin emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyonları daha uzun süreli takiplerle incelenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Sperling, L., *Multicomponent polymeric materials*. Introduction to Physical Polymer Science, Fourth Edition, 2006: p. 687-756.
- [2] Sideridou, I.D. and D.S. Achilias, *Elution study of unreacted Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, and Bis-EMA from light-cured dental resins and resin composites using HPLC*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2005. 74(1): p. 617-626.
- [3] Nunes, T., et al., *Polymerization efficacy of simplified adhesive systems studied by NMR and MRI techniques*. dental materials, 2006. 22(10): p. 963-972.
- [4] Al-Hiyasat, A., H. Darmani, and M. Milhem, *Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives*. Clinical oral investigations, 2005. 9(1): p. 21-25.
- [5] Olea, N., et al., *Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry*. Environmental Health Perspectives, 1996. 104(3): p. 298.
- [6] Engelmann, J., et al., *Effects of BisGMA on glutathione metabolism and apoptosis in human gingival fibroblasts in vitro*. Biomaterials, 2004. 25(19): p. 4573-4580.
- [7] Burke, F., et al., *Current status and rationale for composite inlays and onlays*. British dental journal, 1991. 170(7): p. 269-273.
- [8] García, A.H., et al., *Composite resins. A review of the materials and clinical indications*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2006. 11(2): p. E215-220.
- [9] Sakaguchi, R.L. and J.M. Powers, *Craig's restorative dental materials*. 2012: Elsevier Health Sciences.
- [10] Sperling, L.H., *Introduction to physical polymer science*. 2006, 4th Ed. ABD, John Wiley & Sons. p. 1-63.
- [11] Eliades, T., et al., *Residual monomer leaching from chemically cured and visible light-cured orthodontic adhesives*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 1995. 108(3): p. 316-321.
- [12] Gioka, C., et al., *Light-cured or chemically cured orthodontic adhesive resins? A selection based on the degree of cure, monomer leaching, and cytotoxicity*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2005. 127(4): p. 413-419.
- [13] Van Landuyt, K.L., et al., *Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives*. Biomaterials, 2007. 28(26): p. 3757-3785.
- [14] Nishiyama, N., et al., *The pKa effects of the carboxylic acid in N-methacryloyl-omega-amino acid on the demineralization and bond strengths to the teeth*. Biomaterials, 2004. 25(23): p. 5441-5447.
- [15] Moszner, N. and U. Salz, *New developments of polymeric dental composites*. Progress in polymer science, 2001. 26(4): p. 535-576.

- [16] Peutzfeldt, A., *Resin composites in dentistry: the monomer systems*. European journal of oral sciences, 1997. 105(2): p. 97-116.
- [17] Salz, U., et al., *Hydrolytic stability of self-etching adhesive systems*. J Adhes Dent, 2005. 7(2): p. 107-16.
- [18] Moszner, N., U. Salz, and J. Zimmermann, *Chemical aspects of self-etching enamel-dentin adhesives: a systematic review*. Dental Materials, 2005. 21(10): p. 895-910.
- [19] Nishiyama, N., et al., *Hydrolytic stability of methacrylamide in acidic aqueous solution*. Biomaterials, 2004. 25(6): p. 965-969.
- [20] Sideridou, I., V. Tserki, and G. Papanastasiou, *Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins*. Biomaterials, 2002. 23(8): p. 1819-1829.
- [21] Sideridou, I., V. Tserki, and G. Papanastasiou, *Study of water sorption, solubility and modulus of elasticity of light-cured dimethacrylate-based dental resins*. Biomaterials, 2003. 24(4): p. 655-665.
- [22] Asmussen, E. and A. Peutzfeldt, *Influence of UEDMA, BisGMA and TEGDMA on selected mechanical properties of experimental resin composites*. Dental Materials, 1998. 14(1): p. 51-56.
- [23] Asmussen, E. and A. Peutzfeldt, *Influence of selected components on crosslink density in polymer structures*. European journal of oral sciences, 2001. 109(4): p. 282-285.
- [24] Silikas, N. and D. Watts, *High pressure liquid chromatography of dentin primers and bonding agents*. Dental Materials, 2000. 16(2): p. 81-88.
- [25] Bowen, R., *Properties of a silica-reinforced polymer for dental restorations*. Journal of the American Dental Association (1939), 1963. 66: p. 57.
- [26] Ferracane, J. and E. Greener, *The effect of resin formulation on the degree of conversion and mechanical properties of dental restorative resins*. Journal of biomedical materials research, 1986. 20(1): p. 121-131.
- [27] Finer, Y. and J. Santerre, *The influence of resin chemistry on a dental composite's biodegradation*. Journal of biomedical materials research Part A, 2004. 69(2): p. 233-246.
- [28] Wolstenholme, J.T., E.F. Rissman, and J.J. Connelly, *The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior*. Hormones and behavior, 2011. 59(3): p. 296-305.
- [29] Fleisch, A.F., et al., *Bisphenol A and related compounds in dental materials*. Pediatrics, 2010. 126(4): p. 760-768.
- [30] Arnich, N., et al., *Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A*. International journal of hygiene and environmental health, 2011. 214(3): p. 271-275.
- [31] Pulgar, R., et al., *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(1): p. 21.
- [32] ZORBA, Y.O. and M. YILDIZ, *Adeziv Restoratif Materyallerde Biyouyumluluk Testleri ve kriterleri*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2007.

- [33] Geurtsen, W., *Biocompatibility of resin-modified filling materials*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 2000. 11(3): p. 333-355.
- [34] Goossens, A., *Contact allergic reactions on the eyes and eyelids*. Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie, 2004. 292: p. 11-18.
- [35] Paranjpe, A., et al., *Resin monomer 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) is a potent inducer of apoptotic cell death in human and mouse cells*. Journal of dental research, 2005. 84(2): p. 172-177.
- [36] Jacobsen, T. and K.-J. Söderholm, *Some effects of water on dentin bonding*. Dental Materials, 1995. 11(2): p. 132-136.
- [37] Tay, F.R. and D.H. Pashley, *Aggressiveness of contemporary self-etching systems: I: Depth of penetration beyond dentin smear layers*. Dental Materials, 2001. 17(4): p. 296-308.
- [38] Xu, H., *Dental composite resins containing silica-fused ceramic single-crystalline whiskers with various filler levels*. Journal of dental research, 1999. 78(7): p. 1304-1311.
- [39] Ferracane, J., *Elution of leachable components from composites*. Journal of oral rehabilitation, 1994. 21(4): p. 441-452.
- [40] Komurcuoglu, E., S. Olmez, and N. Vural, *Evaluation of residual monomer elimination methods in three different fissure sealants in vitro*. Journal of oral rehabilitation, 2005. 32(2): p. 116-121.
- [41] Dayangaç, B., *Kompozit Resin Restorasyonlar*. 2000, Güneş Kitabevi. p. 44-50.
- [42] Munksgaard, E.C., A. Peutzfeldt, and E. Asmussen, *Elution of TEGDMA and BisGMA from a resin and a resin composite cured with halogen or plasma light*. European journal of oral sciences, 2000. 108(4): p. 341-345.
- [43] Burgess, J.O., et al., *Light curing--an update*. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 2002. 23(10): p. 889-92, 894, 896 passim; quiz 908.
- [44] Mills, R., A. Uhl, and K. Jandt, *Optical power outputs, spectra and dental composite depths of cure, obtained with blue light emitting diode (LED) and halogen light curing units (LCUs)*. British dental journal, 2002. 193(8): p. 459-463.
- [45] Özel, E. and M. Soyman, *LED Işık Kaynakları*. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg, 13(3), 13-17. 2003.
- [46] Altun, C., *Kompozit Dolgu Materyallerinde Son Gelişmeler*. Gülhane Tıp Derg, 47(1), 77-82. 2005.
- [47] Ferracane, J. and E. Greener, *Fourier transform infrared analysis of degree of polymerization in unfilled resins—methods comparison*. Journal of Dental Research, 1984. 63(8): p. 1093-1095.
- [48] Odian, G., *Principles of polymerization*. 2004, 4th Ed, John Wiley & Sons. p. 68-199.
- [49] Bae, J.H., et al., *Adhesive layer properties as a determinant of dentin bond strength*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2005. 74(2): p. 822-828.

- [50] Rueggeberg, F.A., J.W. Ergle, and P.E. Lockwood, *Effect of photoinitiator level on properties of a light-cured and post-cure heated model resin system*. Dental Materials, 1997. 13(5-6): p. 360-364.
- [51] Pianelli, C., et al., *The micro-Raman spectroscopy, a useful tool to determine the degree of conversion of light-activated composite resins*. Journal of biomedical materials research, 1999. 48(5): p. 675-681.
- [52] Cadenaro, M., et al., *Degree of conversion of resin blends in relation to ethanol content and hydrophilicity*. dental materials, 2008. 24(9): p. 1194-1200.
- [53] Soh, M., et al., *Analysis of the degree of conversion of LED and halogen lights using micro-Raman spectroscopy*. OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-, 2004. 29: p. 571-577.
- [54] Tay, F.R., et al., *Nanoleakage types and potential implications: evidence from unfilled and filled adhesives with the same resin composition*. American journal of dentistry, 2004. 17(3): p. 182-190.
- [55] De Munck, J.d., et al., *A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results*. Journal of dental research, 2005. 84(2): p. 118-132.
- [56] Altintas, S.H. and A. Usumez, *Evaluation of monomer leaching from a dual cured resin cement*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2008. 86(2): p. 523-529.
- [57] Panduric, V., et al., *Detection of HEMA in self-etching adhesive systems with high performance liquid chromatography*. Journal of Molecular Structure, 2009. 924: p. 358-360.
- [58] Stansbury, J. and S. Dickens, *Determination of double bond conversion in dental resins by near infrared spectroscopy*. Dental Materials, 2001. 17(1): p. 71-79.
- [59] Holmes, R.G., et al., *Effect of solvent type and content on monomer conversion of a model resin system as a thin film*. dental materials, 2007. 23(12): p. 1506-1512.
- [60] Heil, J., et al., *Genotoxicity of dental materials*. Mutation Research/Genetic Toxicology, 1996. 368(3-4): p. 181-194.
- [61] Schweikl, H., et al., *Inhibition of TEGDMA and HEMA-induced genotoxicity and cell cycle arrest by N-acetylcysteine*. dental materials, 2007. 23(6): p. 688-695.
- [62] Wallenhammar, L.M., et al., *Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists*. Contact Dermatitis, 2000. 43(4): p. 192-199.
- [63] Geurtsen, W., et al., *Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 1998. 41(3): p. 474-480.
- [64] Schmalz, G., *The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials*. European journal of oral sciences, 1998. 106(2p2): p. 696-706.
- [65] Schweikl, H., et al., *Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials*. Biomaterials, 2005. 26(14): p. 1713-1719.
- [66] De Souza Costa, C.A., et al., *Short-term evaluation of the pulpo-dentin complex response to a resin-modified glass-ionomer cement and a bonding agent applied in deep cavities*. Dental Materials, 2003. 19(8): p. 739-746.

- [67] Mariotti, A., K.J. Söderholm, and S. Johnson, *The in vivo effects of bisGMA on murine uterine weight, nucleic acids and collagen*. European journal of oral sciences, 1998. 106(6): p. 1022-1027.
- [68] Darmani, H. and A.S. Al-Hiyasat, *The resin monomer triethylene glycol dimethacrylate exhibits reproductive toxicity in male mice*. Reproduction, Fertility and Development, 2005. 17(4): p. 401-406.
- [69] Darmani, H. and A.S. Al-Hiyasat, *The effects of BIS-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility*. Dental Materials, 2006. 22(4): p. 353-358.
- [70] Schafer, T.E., et al., *Estrogenicity of bisphenol A and bisphenol A dimethacrylate in vitro*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 1999. 45(3): p. 192-197.
- [71] Al-Hiyasat, A.S., H. Darmani, and A.M. Elbetieha, *Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility*. European journal of oral sciences, 2002. 110(2): p. 163-167.
- [72] Al-Hiyasat, A.S., H. Darmani, and A.M. Elbetieha, *Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice*. European journal of oral sciences, 2004. 112(3): p. 267-272.
- [73] Lewis, J., et al., *Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials*. Clinical oral investigations, 1999. 3(3): p. 107-113.
- [74] Söderholm, K.-J. and A. Mariotti, *BIS-GMA-based resins in dentistry: are they safe?* The Journal of the American Dental Association, 1999. 130(2): p. 201-209.
- [75] Nomura, Y., et al., *Effects of dental resin metabolites on estrogenic activity in vitro*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2003. 14(4): p. 307-310.
- [76] Lee, S.-Y., et al., *Leached components from dental composites in oral simulating fluids and the resultant composite strengths*. Journal of Oral Rehabilitation, 1998. 25: p. 575-588.
- [77] Spahl, W., H. Budzikiewicz, and W. Geurtsen, *Determination of leachable components from four commercial dental composites by gas and liquid chromatography/mass spectrometry*. Journal of dentistry, 1998. 26(2): p. 137-145.
- [78] Mazzaoui, S., et al., *Long-term quantification of the release of monomers from dental resin composites and a resin-modified glass ionomer cement*. Journal of biomedical materials research, 2002. 63(3): p. 299-305.
- [79] Schedle, A., M. Ivanova, and E. Kenndler, *Determination of ethoxylated bisphenol A dimethacrylate monomers in dental composites by micellar electrokinetic chromatography*. Journal of chromatography A, 2003. 990(1): p. 231-237.
- [80] Spagnuolo, G., M. Annunziata, and S. Rengo, *Cytotoxicity and oxidative stress caused by dental adhesive systems cured with halogen and LED lights*. Clin Oral Invest, 81-5. 2004.
- [81] Viljanen, E.K., et al., *Analysis of residual monomers in dendritic methacrylate copolymers and composites by HPLC and headspace-GC/MS*. dental materials, 2006. 22(9): p. 845-851.
- [82] Botsalı, M., *Rezin esaslı fissur örtücülerin farklı ısı kaynakları ile polimerizasyonu sonrasında açığa çıkan artık monomer miktarının, yüzey sertliğinin ve bağlanma dayanımının araştırılması*. Doktora Tezi, Konya 2008.

- [83] Du, M. and Y. Zheng, *Degree of conversion and mechanical properties studies of UDMA based materials for producing dental posts*. Polymer Composites, 2008. 29(6): p. 623-630.
- [84] Moharamzadeh, K., et al., *HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2007. 18(1): p. 133-137.
- [85] Gros, M., M. Petrović, and D. Barceló, *Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters*. Talanta, 2006. 70(4): p. 678-690.
- [86] Sırt, A., M. Yılmaz, and *Organik Kimya Laboratuvarı, 1.baskı, Konya, Mimoza Yayınları, 123-54*. 2006.
- [87] Kılınç, K., *Kromatografik yöntemler ve HPLC yöntemi*. http://sci.ege.edu.tr/~eubio/yaz_okulu/hplc.htm, 2006.
- [88] Altıntaş, S., *Farklı Rezin Simanların Artık Monomer Salınımının In Vitro Sartlarda İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya*. 2007.
- [89] Scott, R. and *Liquid Chromatography. Chrom-Ed Book Series, Book 3, 1-103*. 2003.
- [90] Huber, U. and R. Majors, *Principles in preparative HPLC, Almanya, Agilent Technologies, 2-70*. 2004.
- [91] Gündüz, T., *İnstrümental Analiz. . 10. ed. Ankara: Gazi Yayınevi, 2007*.
- [92] Doğan, F., *Peptitlerin Kütle Spektrometresindeki Parçalanmasına Metallerin Etkisi*. [Yüksek lisans tezi] T.C. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, , 2013.
- [93] Skoog, D.A., F.J. Holler, and T.A. Nieman, *Enstrümental Analiz İlkeleri. (20 th ed) Çeviri: Esma Kılıç*. Bilim Yayıncılık, Ankara, 2007: p. 498-517.
- [94] Tenovuo, J.O., *Human saliva: Clinical Chemistry and Microbiology (Vol. 1). Florida: CRC Press*. 1989.
- [95] Guyton, A.C. and E.J. Hall, *Tıbbi Fizyoloji (H. Çavuşoğlu, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 1996.
- [96] Axelsson, P., *Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries (Vol. 2). Sweden: Quintessence Publishing Company*. 2000.
- [97] Emekli, N., et al., *Tükürük: Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008.
- [98] Kaya, S., *Tükürük Bezi Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi. 1997.
- [99] Fejerskov, O., et al., *The Disease and Its Clinical Managment (2.bs.). Oxford: Blackwell*. 2008.
- [100] Tenovuo, J.O., *Human saliva: Clinical Chemistry and Microbiology (Vol. 1). Florida: CRC Press*. 1989.
- [101] Botsalı, M., *Rezin esaslı fissur örtücülerin farklı ısı kaynakları le polimerizasyonu sonrasında açığa çıkan artık monomer miktarının, yüzey sertliğinin ve bağlanma dayanımının araştırılması*. Doktora Tezi, Konya, 2008.
- [102] Ferracane, J.L., *Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks*. Dental Materials, 2006. 22(3): p. 211-222.

- [103] Jaffer, F., Y. Finer, and J. Santerre, *Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases*. Biomaterials, 2002. 23(7): p. 1707-1719.
- [104] Kloukos, D., et al., *BPA qualitative and quantitative assessment associated with orthodontic bonding in vivo*. Dental materials, 2015. 31(8): p. 887-894.
- [105] Reichl, F.-X., et al., *Cytotoxicity of dental composite components and mercury compounds in lung cells*. Dental Materials, 2001. 17(2): p. 95-101.
- [106] Spångberg, L.S., *Correlation of in vivo and in vitro screening tests*. Journal of endodontics, 1978. 4(10): p. 296-299.
- [107] Altıntaş, S. and A. Üşümez, *Kimyasal olarak polimerize olan rezin simandan artık MMA salınımının incelenmesi* SÜ Diğheh Fak Derg, 2011. 20:32-39.
- [108] Hume, W. and T. Gerzina, *Bioavailability of components of resin-based materials which are applied to teeth*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 1996. 7(2): p. 172-179.
- [109] Tanaka, K., et al., *Residual monomers (TEGDMA and Bis-GMA) of a set visible-light-cured dental composite resin when immersed in water*. Journal of oral rehabilitation, 1991. 18(4): p. 353-362.
- [110] Örtengren, U., et al., *Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment*. Journal of oral rehabilitation, 2001. 28(12): p. 1106-1115.
- [111] Ratanasathien, S., et al., *Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts*. Journal of Dental Research, 1995. 74(9): p. 1602-1606.
- [112] Urcan, E., et al., *Induction of DNA double-strand breaks in primary gingival fibroblasts by exposure to dental resin composites*. Biomaterials, 2010. 31(8).
- [113] Malkiewicz, K., et al., *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(1).
- [114] Moreira, F.d.C.L., et al., *Sorption, solubility and residual monomers of a dental adhesive cured by different light-curing units*. Brazilian dental journal, 2010. 21(5): p. 432-438.
- [115] Gerzina, T. and W. Hume, *Effect of hydrostatic pressure on the diffusion of monomers through dentin in vitro*. Journal of Dental Research, 1995. 74(1): p. 369-373.
- [116] Bhalekar, M.R., et al., *Solid state photodegradation study of fexofenadine hydrochloride*. Analytical letters, 2010. 43(3): p. 406-416.
- [117] Cebe, M.A., et al., *Elution of monomer from different bulk fill dental composite resins*. Dental Materials, 2015. 31(7): p. e141-e149.
- [118] *Filtration: Preventative Maintenance for HPLC*.
<https://laboratory.pall.com/content/dam/pall/laboratory/literature-library/non-gated/id-1252.pdf>.
- [119] Segal, S., et al., *Stable trait-like individual differences in salivary uric acid (SUA): Relations to gender and body mass index*. Psychoneuroendocrinology, 2015. 61: p. 69.

- [120] Major, C., et al., *Comparison of saliva and blood for human immunodeficiency virus prevalence testing*. Journal of infectious diseases, 1991. 163(4): p. 699-702.
- [121] Purushothaman, D., V. Kailasam, and A.B. Chitharanjan, *Bisphenol A release from orthodontic adhesives and its correlation with the degree of conversion*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2015. 147(1): p. 29-36.
- [122] Miletic, V., A. Santini, and I. Trkulja, *Quantification of monomer elution and carbon-carbon double bonds in dental adhesive systems using HPLC and micro-Raman spectroscopy*. Journal of dentistry, 2009. 37(3): p. 177-184.
- [123] Kawahara, T., et al., *Leachability of plasticizer and residual monomer from commercial temporary restorative resins*. Journal of dentistry, 2004. 32(4): p. 277-283.
- [124] Hamid, A. and W.R. Hume, *A study of component release from resin pit and fissure sealants in vitro*. Dental Materials, 1997. 13(2): p. 98-102.
- [125] Çetingüç, A., *Üç dentin bağlayıcı sistem uygulaması ile yaşlı ve genç süt dişi dentininden geçen HEMA miktarının belirlenmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 2005.
- [126] Chersoni, S., et al., *In vivo and in vitro permeability of one-step self-etch adhesives*. Journal of dental research, 2004. 83(6): p. 459-464.
- [127] Pashley, E.L., et al., *Effects of one versus two applications of an unfilled, all-in-one adhesive on dentine bonding*. Journal of Dentistry, 2002. 30(2): p. 83-90.
- [128] Nunes, T.G., et al., *Spatially resolved photopolymerization kinetics and oxygen inhibition in dental adhesives*. Biomaterials, 2005. 26(14): p. 1809-1817.
- [129] Gioka, C., et al., *Light-cured or chemically cured orthodontic adhesive resins? A selection based on the degree of cure, monomer leaching, and cytotoxicity*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2005. 127(4): p. 413-9; quiz 516.
- [130] Reis, A., et al., *Effects of increased exposure times of simplified etch-and-rinse adhesives on the degradation of resin-dentin bonds and quality of the polymer network*. European journal of oral sciences, 2010. 118(5): p. 502-509.
- [131] Rahiotis, C., et al., *Curing efficiency of various types of light-curing units*. European journal of oral sciences, 2004. 112(1): p. 89-94.
- [132] Tabatabaee, M.H., et al., *HPLC analysis of eluted monomers from two composite resins cured with LED and halogen curing lights*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009. 88(1): p. 191-196.
- [133] Ünlü, N. and A. Çetin, *Modern kompozit rezinlerin polimerizasyonu için kullanılan ışık kaynakları*. Türk Diş Hek. Derg., 2006. 64: p. 1001-7.
- [134] Mills, R., K. Jandt, and S. Ashworth, *Restorative Dentistry: Dental composite depth of cure with halogen and blue light emitting diode technology*. British dental journal, 1999. 186(8): p. 388-391.
- [135] Branchal, C.F., et al., *Can Increasing the Manufacturer's Recommended Shortest Curing Time of High-intensity Light-emitting Diodes Adequately Cure Sealants?* Pediatric dentistry, 2015. 37(4): p. 7E-13E.
- [136] Ak, A.T., et al., *Monomer release from resin based dental materials cured with LED and halogen lights*. Eur J Dent, 2010. 4(1): p. 34-40.

- [137] Gorgen, V.A. and C. Guler, *Residual Monomer in Dentistry: A Literature Review .[Diş Hekimliğinde Artık Monomerler: Bir Literatür Derlemesi]* Medicine Science, 2015. 4(1).
- [138] Polydourou, O., et al., *Release of monomers from different core build-up materials.* dental materials, 2009. 25(9): p. 1090-1095.
- [139] Polydourou, O., et al., *Long-term release of monomers from modern dental-composite materials.* European journal of oral sciences, 2009. 117(1): p. 68-75.
- [140] Tuna, E., *Süt ve Daimi Dişlerde Kullanılan Dört Farklı Kompozit Materyalden Monomer Salınımının Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi, 2006.
- [141] Danesh, G., et al., *Elution characteristics of residual monomers in different light-and auto-curing resins.* Experimental and toxicologic pathology, 2012. 64(7): p. 867-872.
- [142] Botsali, M.S., et al., *Residual HEMA and TEGDMA release and cytotoxicity evaluation of resin-modified glass ionomer cement and compomers cured with different light sources.* The Scientific World Journal, 2014. 2014.
- [143] Tarumi, H., et al., *Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay.* Journal of dental research, 2000. 79(11): p. 1838-1843.
- [144] Kotyk, M.W. and W.A. Wiltshire, *An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials.* The Angle Orthodontist, 2013. 84(3): p. 516-520.
- [145] Eliades, T., et al., *Assessment of bisphenol-A release from orthodontic adhesives.* American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 2007. 131(1): p. 72-75.
- [146] Eliades, T., et al., *Release of bisphenol-A from a light-cured adhesive bonded to lingual fixed retainers.* American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 2011. 139(2): p. 192-195.

EKLER

EK A: Aydınlatılmış onam formu

EK B: Etik kurul onayı



T.C

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİDİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Ortodonti Anabilim Dalı Aydınlatılmış Onam Formu

Burada attığım imza ile 'Farklı adezivlerin kullanıldığı ortodontikbonding sonrası açığa çıkan Bis-GMA'nın in vivo şartlarda değerlendirilmesi' konulu araştırmaya gönüllü olarak katılmak istiyorum. Bu çalışma ile elde edilen verilerin Bezmialem Vakıf Üniversitesi Ortodonti Anabilim Dalı tarafından organize edilen ve desteklenen bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum ve bu onayı verirken aşağıdaki bilgileri okuduğumu, anladığımı ve kabul ettiğimi de tasdik ediyorum.

Ad : _____ İmza _____

Soyad : _____

Baba adı : _____ Adres: _____

Tarih : _____

Önemli not:

- 1-Reşit olmayan çocuklar için bu belge velisi veya vasisi tarafından doldurulacaktır.
- 2-Bu çalışma bir araştırma projesi olup Bezmialem Vakıf Üniversitesi tarafından desteklenmektedir.
- 3-Ortodontik braketleri yapıştırmak için kullanılan birçok yapıştırıcı bulunmaktadır. Bu araştırmada piyasada en çok kullanılan 4 farklı yapıştırıcıdan biri sizin tel tedavinizde kullanılacaktır. Ayrıca bu araştırma için toplamda 60 ortodonti hastası katılacaktır.
- 4- Bu araştırmada sizden istenen, braketleriniz takılmadan bir kere, braketleriniz takıldıktan sonra iki kere olmak üzere toplamda 3 farklı zamanda 60 sn boyunca size verilen içme suyuna ağzınızda çalkalamanızdır. İçme suları sizlere plastik bardakta verilerek tekrar aynı bardakta geri alınacaktır.
- 5- Verdiğiniz bu üç çalkalama suları tarafımdan cam şişelerde toplanarak buzdolabında saklanacaktır. Elde edilen bu örnekler daha sonra analiz edilerek içerisindeki artık monomer(Bis-GMA) miktarına bakılacaktır.
- 6- Analiz sonuçlarına göre hangi marka yapıştırıcının ne kadar artık monomer salınımı yaptığına bakılacaktır.
- 7- Bu çalışmaya katılmak isteğe bağlı olup ve istenildiği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz veya araştırmadan çekilebilirsiniz.
- 8-İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunmaktadır, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcinizin söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.
- 9- İlgili mevzuat gereğince sizlerin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı bilinmelidir.
- 10-Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde sizlerin veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Erhan GÖRÜKMEZ
Bezmialem Üniversitesi Dişhekimliği Fak. Ortodonti ABD
Tel: 0532 323 70 23

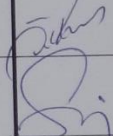
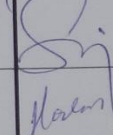
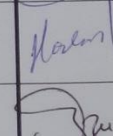
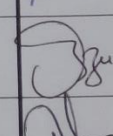
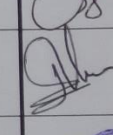
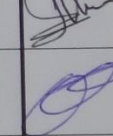
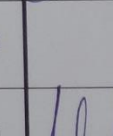
Şekil A.1 : Aydınlatılmış Onam Formu

EK B

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

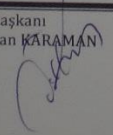
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Farklı Adezivlerin Kullanıldığı Ortodontik Bonding Sonrası Açığa Çıkan Bis-GMA'nın in vivo Şartlarda Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Özcan KARAMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Selhattin TUĞRUL	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Yrd. Doç. Dr. Harun BAŞOĞLU	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Yrd. Doç. Dr. Ayşe Arzu ŞAKUL	Tıbbi Farmakoloji	Medipol Üniversitesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Ertuğrul KAYA	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Sultan ŞİMŞEK	Çalışan	Kurum Dışı	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Avukat Aybüke EKİCİ	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	

* :Toplantıda Bulunma **Karar:** ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Özcan KARAMAN



Sayfa 3 / 3

Şekil A.2 : Etik Kurul Onayı

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Erhan GÖRÜKMEZ
Doğum Tarihi ve Yeri : 15.09.1983/ÇORUM
E-posta : erhan1544@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

- **Lise** : 2001, Kütahya Lisesi
- **lisans** : 2006, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2006-2013 yılları arasında serbest diş hekimi olarak çalıştı.
- 2013 yılında Bezmialem Vakıf Üniversitesinde Doktora eğitimine başladı.