



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**HAREKETLİ RETANSİYON APAREYLERİNİN HASTALAR
ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Rukiye GÜNEL
UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ
Tez Danışmanı

Gaziantep
2023



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**HAREKETLİ RETANSİYON APAREYLERİNİN HASTALAR
ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Rukiye GÜNEL
UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ
Tez Danışmanı

Gaziantep
2023

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

HAREKETLİ RETANSİYON APAREYLERİNİN HASTALAR
ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Rukiye GÜNEL

Tez Savunma Tarihi: 31.10.2023
Kurum Onayı:

Prof. Dr. Uğur AYDIN
Diş Hekimliği Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmamın bir 'Uzmanlık' derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ
Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Uzmanlık' tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Uzmanlık' tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ

.....

Doç. Dr. Merve GÖYMEN

.....

Dr. Öğr. Üyesi Güzin BİLGİN BÜYÜKNACAR

.....

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda 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.

Rukiye GÜNEL

31.10.2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında maddi manevi bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri bulunan değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman destek ve yardımcı olan Sn. Doç. Dr. Merve GÖYMEN'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman destek ve yardımcı olan Sn. Dr. Öğr Üyesi Güzin BİLGİN BÜYÜKNACAR'a,

Her zaman yanımda olan, desteğini, ilgisini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim hayat arkadaşım M.Mustafa GÜNEL'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında bana hep yardımcı olan birlikte güzel anılar biriktirdiğim arkadaşlarım; Merve ZORKİRİŞÇİ, Büşra BERBER GÖKMEN, Tuğçe ERGÜL, Yasin TOPCU, Özgecan ÖCAL ÖZTOPRAK, Leyla TEZCAN, ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, üzerimdeki haklarını ödeyemeyeceğim, her anım ve her zerremde büyük emekleri bulunan annem ve babam; Emine ve H.Kemal ÖZTÜRK'e,

Bir ömür beraber olduğum, destekleri ve yardımları için kardeşlerim Bilge BAYRAM, Yusuf ÖZTÜRK ve Kağan ÖZTÜRK'e

Son olarak, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu Birimine, tezimi finansal olarak desteklediği için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	2
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Pekiştirme Tedavisi.....	6
2.1.1. Pekiştirme Tedavisinin Tanımı.....	6
2.1.2. Pekiştirme Tedavisinin Gerekliği.....	6
2.1.3. Pekiştirme Tedavisinin Süresi.....	7
2.2. Pekiştirme Apareyleri.....	8
2.2.1. Sabit pekiştirme apareyleri.....	8
2.2.2. Hareketli pekiştirme apareyleri.....	9
2.2.2.1. Wraparound apareyi.....	9
2.2.2.2. Positioner apareyi.....	10
2.2.2.3. Spring retainer.....	11
2.2.2.4. Van der linden apareyi.....	12
2.2.2.5. Hawley apareyi.....	12
2.2.2.6. Essix Plaklar.....	16
2.3 Hücre Hasarı.....	18
2.3.1 Oksidatif stres ve hücre hasarı.....	21
2.3.1.1 Nrf2-Keap1 yolağı.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Bireyler ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	26

3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Kullanılan Aparenter ve Özellikleri	28
3.2.2. Hastalardan Alınan Kayıtlar.....	29
3.2.2.1. Tükürük Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi.....	30
3.2.2.2. Sürüntü örneklerinin alınması.....	31
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	33
4.2. Tükürük Analizlerine Ait Bulgular	33
4.2.1. Değerlerin Grup içi ve Gruplar arası Karşılaştırılması.....	33
4.2.1.1. 8-OHdg Değerindeki Değişime Ait Bulgular	34
4.2.1.2. Nrf2 Değerindeki Değişime Ait Bulgular	35
4.2.1.3. Keap1 Değerindeki Değişime Ait Bulgular.....	37
4.2.2. Ölçüm Zamanlarında Parametreler Arası Korelasyona Ait Bulgular	38
4.3. Sürüntü Analizine Ait Bulgular	39
5. TARTIŞMA.....	42
5.1. Amacın Değerlendirilmesi	42
5.2. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması	44
5.2.1. Birey Seçim Kriterleri.....	44
5.2.2. Yöntem.....	45
5.3. Bulguların Tartışılması.....	47
5.3.1. Tükürük Analizine Ait Bulguların Tartışılması.....	47
5.3.2. Sürüntü Analizine Ait Bulguların Tartışılması	51
5.4. Sonuç ve Öneriler	55
6. KAYNAKLAR	56
7.ÖZGEÇMİŞ.....	68

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Çalışma Grupları	27
Tablo 4-1 Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması	33
Tablo 4-2. 8-OHdG değerinin ölçüm zamanlarındaki değişiminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.....	34
Tablo 4-3 Nrf2 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişiminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.....	36
Tablo 4-4 Keap1 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişiminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.....	37
Tablo 4-5 TG0-TG1 zaman aralığında parametreler arasındaki korelasyon	38
Tablo 4-6 TG0-TG2 zaman aralığında parametreler arasındaki korelasyon	39
Tablo 4-7 Sürüntü örneklerinde değerlendirilen parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Oksidatif Denge(74)	21
Şekil 2-2. Nrf2-Keap1 yolağı(85)	24
Şekil 4-1 Essix ve Hawley gruplarındaki 8-OHdG değerinin ölçüm zamanlarındaki değişimi.....	35
Şekil 4-2 Essix ve Hawley gruplarındaki Nrf2 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişimi	36
Şekil 4-3 Essix ve Hawley gruplarındaki Keap1 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişimi	38
Şekil 4-4 Sürüntü örneklerine ait bulguların grafik üzerinde ifadesi	41

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2-1. Sabit Pekiştirme Apareyi	9
Resim 2-2. Wraparound Apareyi(39)	10
Resim 2-3. Positioner Apareyi(41).....	11
Resim 2-4. Spring Retainer(39)	11
Resim 2-5. Van Der Linden Apareyi(43)	12
Resim 2-6. Hawley Apareyi.....	13
Resim 2-7. Essix Plak.....	17
Resim 2-8. Karyolizis.....	18
Resim 2-9. Piknozis.....	19
Resim 2-10. Karyoreksiz	19
Resim 2-11. Mikronükleus	20
Resim 3-1. Hawley Plağı.....	28
Resim 3-2. Essix Plak.....	29
Resim 3-3. Örneklerin toplanmasında kullanılan pastör pipeti, tüpler ve santrifüj cihazı	30
Resim 3-4. Sürüntü örneklerinin alınmasında kullanılan Cytobrush ve Lam	31
Resim 3-5. Damak mukozasından sürüntü örneği alınması	32

SİMGE VE KISALTMALAR

PETG: Polietilen teraftalat glikol

BPA: Bisfenol-A

8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin

Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2

Keap1: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1

MMA: Metil metakrilat

PMMA: Polimetil metakrilat

GC: Gaz kromatografi

HPLC: Yüksek basınçlı likit kromatografi

ELISA: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay

TOS: Total oksidatif seviye

TAS: Total antioksidan seviye

Oİ: oksidatif indeks

MDA: Malondialdehit

Maf: Musküloaponevrotik fibrosarkoma onkogen homolog

NiTi: Nikel-Titanyum

IL-1 β : İnterleukine-1 beta

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

NO: Nitrik oksit

GCF: Gingival crevicular fluid

MPO: Myeloperoksidaz

SOD: Süperoksit dismutaz

GSH: Redükte glutatyon

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

ÖZET

HAREKETLİ RETANSİYON APAREYLERİNİN HASTALAR ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Rukiye GÜNEL
Uzmanlık Tezi, Ortodonti Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül GÜLEÇ
2023, 79 sayfa

Amaç: Bu çalışmada hareketli retansiyon apareylerinden Hawley ve Essix plakların dokular üzerindeki sitotoksik ve genotoksik etkilerinin incelenip karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda sabit ortodontik tedavisi tamamlanmış 50 hasta randomize olarak iki gruba(n=25) ayrılmıştır. Retansiyon amacıyla ilk gruptaki hastalara Hawley apareyi, ikinci gruptaki hastalara Essix plak kullanılmıştır. Genotoksik değerlendirme için tükürük örnekleri aparey kullanılmaya başlanmadan önce (TG0), 1 ay (TG1) ve 3 ay sonra (TG2) alınıp 8-OHdG, Nrf2 ve Keap1 değerleri incelenmiştir. Sürüntü numuneleri ise aparey kullanılmaya başlanmadan önce (T0) ve 14-21 gün sonra (T1) alınıp mikronükleus, piknozis, karyoreksiz ve karyolizis parametreleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: 8-OHdG değeri başlangıçta Essix grubunda yüksek iken 1. ve 3. ay ölçümlerinde Hawley grubunda yüksek bulunmuştur. Nrf2 değeri başlangıçta Essix grubunda yüksek bulunurken 1. ve 3.ay ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Keap1 değerinde başlangıç ve 1 ay sonraki ölçümde gruplar arasında farklılık bulunmazken 3. ay ölçümünde Hawley grubunda yüksek bulunmuştur. Mikronükleus, piknozis, karyoreksiz ve karyolizis değerleri T1 zamanında Essix grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Sürüntü örnekleri ile yapılan erken dönem incelemelerinde (14-21 gün) Essix plakların toksik etkisinin fazla olduğu görülse de uzun dönem tükürük analizi sonuçlarında (3 ay) Hawley plağının DNA'da daha fazla mutasyona neden olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hareketli retansiyon apareyleri, Sitotoksisite, Genotoksisite, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), Mikronükleus

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC AND GENOTOXIC EFFECTS OF REMOVABLE RETENTION APPLIANCES ON PATIENTS

Rukiye GÜNEL

Specialist Thesis, Orthodontics Department

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Ayşegül GÜLEÇ

2023, 79 pages

Aim: In this study, it was aimed to examine and compare the cytotoxic and genotoxic effects of Hawley and Essix removable retainers on tissues.

Materials and Methods: In our study, 50 patients whose fixed orthodontic treatment was completed were randomly divided into two groups (n = 25). For retention purposes, Hawley appliance was used patients in the first group, and Essix retainers was used patients in the second group. For genotoxic evaluation, saliva samples were taken before using the appliance (TG0), 1 month (TG1) and 3 months later (TG2) and 8-OHdG, Nrf2 and Keap1 values were examined. Swab samples were taken before the device was used (T0) and 14-21 days later (T1) and micronucleus, pyknosis, karyorrhexis and karyolysis parameters were evaluated.

Results: While the 8-OHdG value was initially high in the Essix group, it was found to be high in the Hawley group at the 1st and 3rd month measurements. While the Nrf2 value was found to be high in the Essix group at the beginning, there was no significant difference between the groups in the 1st and 3rd month measurements. While there was no difference in Keap1 value between the groups at baseline and 1 month later, it was found to be high in the Hawley group at the 3rd month measurement. Micronucleus, pyknosis, karyorrhexis and karyolysis values were found to be higher in the Essix group at time T1.

Conclusion: Although it was seen that the toxic effect of Essix retainers was high in the early examinations made with swab samples (14-21 days), long-term saliva analysis results (3 months) showed that Hawley appliances caused more mutations in DNA.

Keywords: Removable retention appliance, Cytotoxicity, Genotoxicity, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), Micronucleus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ortodonti de relaps, tekrar eski haline dönmek, nüks etmek anlamlarında kullanılmaktadır (1). Ortodontik tedavi sonrası relapsın kesin bir nedeni bilinmemekle beraber dişlerin periodontal, gingival, oklüzal ve büyüme ile ilgili nedenlerden dolayı orijinal pozisyonlarına geri dönme eğilimi gösterdikleri düşünülmektedir(2,3). Yapılan araştırmalar sonucunda ortodontik tedavi gören hastaların yaklaşık %70 inde relapsın meydana geldiği bildirilmiştir(4,5). Bu nedenle, retansiyon aşaması aktif ortodontik tedavinin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir(6).

Retansiyon apareyleri sabit veya hareketli olabilmektedir. Sabit retansiyon apareyi olarak lingual retainerlar kullanılmaktadır(7). Hareketli retansiyon apareyleri arasında en sık kullanılanlar Hawley ve Essix plaklardır(8).

Hawley apareyi metal tutucu kroşeler ve damak yüzeyini kaplayan akrilik rezinden oluşmaktadır. Ortodontik akrilik rezinin organik komponenti metil metakrilat monomerinin polimerizasyonu sonucu meydana gelen polimerdir(9). Geliştirilen birçok polimerizasyon metoduna rağmen metil metakrilat monomerinin tamamı polimere dönüşmez ve yapının içerisinde artık monomer kalır. Akrilik rezinin içinde kalan artık monomer hasta apareyini kullandığı süre boyunca ağız ortamına salınır(10).

Essix plakların üretiminde polipropilen polimer, polietilen polimer, kopolyester, polietilen teraftalat glikol (PETG) ve poliüretan gibi plastik kökenli malzemeler kullanılır(11). Plastik kökenli malzemelerin kullanımına ilişkin en büyük endişe ksenoöstrojen adı verilen kimyasal maddelerin yapı içerisinde salınımıdır. Bu maddeler östrojenik sinyalleri uyararak östrojen hormonuna benzer etkiye sebep olurlar. Polimerlerin yapısında bulunan ksenoöstrojenlerden biri BPA'dır(12,13). BPA'nın doku ve organlar üzerinde teratojenik ve karsinojenik etkiye neden olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir(14,15). Bu doğrultuda Essix plak kullanımının bireyler üzerindeki etkisinin araştırılması önem kazanmaktadır.

Kimyasallara uzun süreli maruziyet sonucunda serbest oksijen radikalleri artmakta ve oksidatif stres meydana gelmektedir. Oksidatif stres DNA'nın yapısına katılan Guanin bazında mutasyona neden olarak 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) oluşumuna neden olmaktadır (16). Artmış oksidatif strese yanıtın merkezinde Nrf2-Keap1 yolu bulunmaktadır. Nrf2 çok sayıda antioksidan genin transkripsiyonunu düzenler. Keap1 ise

Nrf2'nin çekirdekte birikimine engel olup, yıkımını arttırarak negatif regülatör olarak görev yapmaktadır (17–19). Güler ve ark. çalışmalarında ortodontik tedavide kullanılan farklı kompozit markalarının oksidatif stres üzerine olan etkisini araştırmak için 8-OHdG değerini incelemişler ve kullandıkları tüm kompozitlerin artışa neden olduğunu bulmuşlardır(20). Buljan ve ark. braketlerin oksidatif strese ve hücre canlılığına etkisini inceledikleri çalışmalarında geleneksel metal braketler, self ligating braketler ve poliüretan yapıda olan braketlerin 8-OHdG düzeyinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir(21). Spalj ve ark. ise ark tellerinin toksisitesini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada tüm ark tellerinin 8-OHdG düzeyini arttırdığını bununla birlikte en fazla artışa NiTi tellerin sebep olduğunu belirtmişlerdir(22).

Sitotoksik ve genotoksik hasarı belirleme yöntemlerinden biri eksfoliyeye olmuş epitel hücrelerinde mikronükleus, piknozis, karyolizis ve karyoreksiz gibi hücre çekirdeğinde meydana gelen değişimlerin incelenmesidir (23,24). Cruz ve ark. Hawley apareyinin sitotoksitesini inceledikleri çalışmalarında mikronükleus, karyoreksiz ve piknozis değerlerinde artış olduğunu belirtmişlerdir(25). Cunha ve ark. çalışmalarında Hass genişletme apareyinin sitotoksitesini incelemiş ve sonuç olarak mikronükleus miktarında değişim olmamasına karşın, piknozis, karyolizis ve bi /trinucleated değerlerinde artış olduğunu bildirmişlerdir(26). Angelieri ve ark. ise sabit ortodontik tedavi gören hastalarda mikronükleus, karyolizis, piknozis, karyoreksiz parametrelerindeki değişimi incelemiş ve sonuç olarak anlamlı farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir (27). Essix plakların sitotoksik değerlendirmesini yapan Al Naqbi ve ark. kullandıkları plağın östrojeniteye neden olup olmadığı araştırmış ve sonuç olarak in vitro ortamda bulunan östrojene duyarlı hücrelerde herhangi bir artışın olmadığını bildirmişlerdir(28).

Literatürde Hawley ve Essix plakların kullanım etkinlikleri, konforu, periodontal sağlık üzerine olan etkileri ve tükürükteki Bisfenol-A (BPA) salınım miktarları karşılaştırıldığı görülmektedir(29,30), ancak bu apareylerin sitotoksik ve genotoksik etkilerini karşılaştıran geniş kapsamlı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Çalışmamızda bu eksiklikleri giderecek şekilde bu iki apareyin sitotoksik, genotoksik etkileri 8-OHdG, Nrf2, Keap1, Mikronükleus, Piknozis, Karyoreksiz, Karyolizis değerleri incelenerek araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Pekiştirme Tedavisi

2.1.1. Pekiştirme Tedavisinin Tanımı

Başarılı bir ortodontik tedavi sonucunda dişler estetik, fonksiyonel ve stabilite olarak en ideal pozisyonlarına ulaşmış olur. Tedavi sonrası elde edilen bu yeni diş pozisyonlarının korunması gerekir(31).Aktif ortodontik tedavi ile elde edilen başarılı sonuçların tekrar tedavi öncesi haline dönmemesi için uygulanan pasif tedavi aşamasına pekiştirme tedavisi denilir(32).

Angle'dan bu yana pek çok ortodontist yaptıkları çalışmalarda relaps ve retansiyon konularından bahsetmiş, retansiyon aşamasının önemini vurgulayıp ortodontik tedavinin ikinci aşaması olarak belirtmişlerdir(33).Ülgen, ortodontik tedavi bitimindeki ideal sonuçların tedavi öncesindeki haline dönmemesi için alınan tedbirleri pekiştirme tedavisi olarak tanımlamıştır. Moyers pekiştirme tedavisini ortodontik tedavi sonucu sağlanan ideal diş pozisyonlarını korumak ve bunun için gerekli olacak zaman dilimi olarak tanımlamıştır(3). Profit retansiyonun aktif ortodontik tedaviye başlamadan önce teşhis ve planlama aşamasında düşünülmesi gerektiğini belirtmiştir. Uzun zamanlar alacak pekiştirme tedavisi zorunluluğunu ortadan kaldırmak için dişsel problemler dikkatlice tespit edilip uygun planlamalar ve tedaviler ile sorunların çözülmesi gerektiğini belirtmiştir(34). Graber ise retansiyon kavramını çenelerin ve dişlerin en ideal, estetik ve fonksiyonel pozisyonlarında tutulması olarak tanımlamıştır(35).

2.1.2. Pekiştirme Tedavisinin Gerekliliği

Pekiştirme tedavisine gerek duyulmasının 3 sebebi vardır;

- Periodontal ve gingival dokuların ortodontik tedavi ile oluşan diş hareketlerinden etkilenmesi sebebiyle tedavi bitiminde bu dokuların yeni pozisyonlarına uyum sağlayabilmeleri için belirli bir zamana ihtiyaç duymaları,
- Dişlerin tedavi bitiminde ideal stabil pozisyonlarında bulunmaması ve bunun sonucunda çevre yumuşak dokuların yapmış olduğu basınç,
- Büyüme sonucu oluşan değişiklikler(32)

Ortodontik tedavi esnasında dişler hareket ettirilirken çevre kemikte apozisyon ve rezorpsiyon meydana gelir. Bu yapım ve yıkım döngüsü sonucu oluşan yeni kemiğin organik komponenti fazla inorganik komponenti ise azdır dolayısıyla süngerimsi yumuşak bir yapıya sahiptir. Oluşan bu yeni kemiğin inorganik kısmının artıp daha sert bir yapıya dönüşmesi için retansiyon aşamasına ihtiyacı vardır. (36)

2.1.3. Pekiştirme Tedavisinin Süresi

Ortodontik tedavinin sonlandırılmasından sonraki 24 saatlik zaman diliminde kayda değer oranda relaps meydana geldiği bildirilmiştir(37). Bu yüzden tedavi bitimini takiben başlanarak hastalara retansiyon apareyleri uygulanmalıdır(38). Literatürde ortodontik tedavi sonrası ideal retansiyon süresi bildirilmemiş olup apareylerin kullanım zamanı ve süresi konularında görüş birliği mevcut değildir(39,40).

Pekiştirme tedavisi için kullanılan apareylerin çeşidine ve kullanım süresine etki eden faktörlere; yapılan ortodontik diş hareketlerinin tipi, dişlerin hareket ettirildiği mesafe, hastaların yaşı, ortodontik tedavi süresi, maloklüzyonun sebebi, çevre dokuların basıncı ve sağlık durumu, kontak alanları ve hücre metabolizması örnek olarak verilebilir(35).

Uygulanan bazı ortodontik tedaviler sonrasında retansiyona ihtiyaç olmadığı bildirilse de(41) Proffit'e göre aktif ortodontik tedavi gören hastaların tedavi sonunda en az birkaç ay retansiyon apareylerinin kullanılması gerektiği bildirilmiştir(38). Bunun nedeni tedavi sonrası periodontal ligamentlerin adaptasyonunun üç dört ayı, gingival ligamentlerin adaptasyonunun ise bir yılı bulabilmesidir(42).

Pekiştirme apareylerinin kullanım süresi uygulanan ortodontik tedavinin tipine bağlı olarak üçe ayrılmaktadır; kısa, orta ve daimî pekiştirme tedavisi gereken hastalar(2). Kısa süreli pekiştirme tedavisi; aktif tedavinin bitimini takiben retansiyon apareyinin ilk üç ay gece gündüz sonraki üç ay ise yalnızca geceleri kullanımını içermektedir. Orta süreli pekiştirme tedavisi; bir ila beş yıl devam edebilmekte ve daha çok sabit retansiyon apareyleri tercih edilmektedir. Daimî pekiştirme tedavisi; tedavi öncesi diestamaları olan, dudak damak yarığı bulunan ve periodontal sorunları olan hastalara uygulanmaktadır(41,43).

2.2.Pekiştirme Apareyleri

Aktif ortodontik tedaviyi takiben dişlerin ideal pozisyonlarında stabil kalabilmeleri için uygulanan pekiştirme tedavisinin gerekliliği ve önemi hastalara tedaviye başlamadan önce anlatılmalı ve bu konuda üzerlerine düşecek olan sorumluluklar ile ilgili detaylı bilgiler verilmelidir. Kullanılacak olan pekiştirme apareyine karar verirken hastanın büyüme evresi, periodontal sağlığı, uygulanan tedavinin tipi, başlangıç maloklüzyonu ve hastanın uyumu göz önüne alınmalıdır(2).

Ortodonti de pekiştirme tedavisinde kullanılan apareyler sabit ve hareketli retansiyon apareyleri olarak iki gruba ayrılır.

2.2.1. Sabit pekiştirme apareyleri

Sabit pekiştirme apareyi ilk olarak 1965 yılında Newman tarafından kullanılmıştır(44). Dişlerin ideal pozisyonlarını korurken fizyolojik hareketlerine de olanak sağlaması önemli özelliklerinden birisidir. Buna ek olarak diğer avantajları ise; hasta uyumuna olan ihtiyacın azalması, labial bölgeye yerleştirilmedikleri için estetik olmaları ve alt ön bölgede daha az nüks göstermeleridir. Dezavantajları; dikkatli ve hassas çalışma gerektirmeleri, uygulanmasının zaman alması ve dişler arası bölgede hijyen sağlamayı zorlaştırdığı için diş taşı oluşumuna zemin hazırlamalarıdır (Resim 2-1) (45).

Sabit retansiyon apareylerinin başlıca dört kullanım endikasyonu;

1. Geç büyüme dönemi süresince alt kesici dişlerin tedavi sonrası ideal pozisyonlarını korumak için
2. Tedavi öncesi diestamaları olan hastalarda boşluklar kapatıldıktan sonra stabilizasyonu sağlamak amacıyla
3. İmplant veya protetik restorasyonlar için açılan boşlukların korunması için
4. Çekimli tedavi uygulanan yetişkin hastalarda kapatılan boşlukların korunması için kullanımındır(34).



Resim 2-1. Sabit Pekiştirme Apareyi

2.2.2. Hareketli pekiştirme apareyleri

2.2.2.1. Wraparound apareyi

Bu aparey labial yüzeyinden 0,9 mm'lik çelik tel ile desteklenir ve palatinal-lingual kısımda akrilik kaide içerir (Resim 2-2). Dişleri mevcut pozisyonlarında sıkıca tutar ancak bu durum bir avantaj oluşturmamaktadır. Çünkü pekiştirme apareyleri dişlerin fizyolojik hareketine izin vererek çevre periodontal liflerin reorganize olmalarını teşvik etmelidir. Estetik açıdan kabul edilebilir olsa da kullanımını konforsuz bir apareydir. Esas kullanım alanı periodontal harabiyeti olan hastalarda splint vazifesi görerek dişlerin stabilizasyonunu sağlamaktır(46).

Bu apareyin bir modifikasyonu olan clip-on pekiştirme apareyi alt çene anterior kanin-kanin arası bölgede sıklıkla kullanılmaktadır. Yine üst çene ön bölgede de kapatılan boşlukların tekrar açılmaması ve dişlerde rotasyonların oluşmaması için kullanılır(47).



Resim 2-2. Wraparound Apareyi(48)

2.2.2.2. Positioner apareyi

Kesling isimli araştırmacı tarafından 1945 yılında bulunmuş ve hastalar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır(49). Pekiştirme doneminde de kullanılmaya devam edilebilecek aktif bir bitirme apareyi olarak tanıtılmıştır (Resim 2-3).

Genellikle tedavi oncesi openbite maloklzyonuna sahip bireylerde tercih edilir. Aparey pasif bir şekilde hasta ağzında dururken çenelerin konuşma esnasındaki açma kapama hareketlerinde molarlar intruze olurken keserlerde ekstruze olarak açık kapanışın relapsı onlenmiş olur(34).

Avantajları; kolay temizlenebilir olması, kırılmalara karşı dayanıklı olması, doku tonusunu aktive etmesi ve dişlerin pozisyonunu iyileştirebilmesidir. Hacimli olması, buyukluğu dolayısıyla tam zamanlı kullanımının zor olması, materyal yapısı gereği düzelti miş rotasyonları ve keser diş pozisyonlarını tutmada başarısız olması dezavantajları arasındadır(35).



Resim 2-3. Positioner Apareyi(50)

2.2.2.3. Spring retainer

Alt ön bölgede undercutlı bölgeye apareyi oturtmakta zorlanılan hastalara ve kuron boyu uzun olan dişlere sahip bireylere uygulanır (Resim 2-4) (51).



Resim 2-4. Spring Retainer(48)

2.2.2.4. Van der linden apareyi

Hawley pekiştirme apareyinin ön bölgesindeki vestibül arkın modifiye halidir (Resim 2-5.)(51).



Resim 2-5. Van Der Linden Apareyi(52)

2.2.2.5. Hawley apareyi

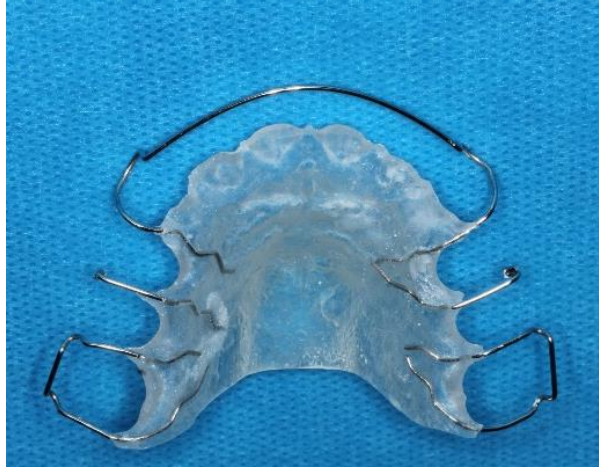
Pekiştirme apareyleri arasında en sık kullanılan Hawley apareyi 1919 yılında Charles Hawley tarafından üretilip kullanılmaya başlanmıştır(46). Yapısal olarak tutucu elemanlar, vestibüler ark ve palatinal veya lingual yüzeyi örten akrilik kaideden oluşur (Resim 2-6).

Tutucu eleman olarak 0,7mm paslanmaz çelik tel kullanılarak bükülen adams ve damla kroşeler kullanılır. Yine aynı kalınlıktaki tel kullanılarak bükülen vestibül ark ön dört diş temas ederek kanin ve birinci premolar dişin kontağından geçer ve palatinal yüzeyde akrilik kaideye gömülür (53). Birinci premolar diş çekimli vakalarda vestibül ark modifiye edilerek distale doğru uzatılır ve molar dişteki adams kroşeye lehimlenir. Bu sayede kapatılan çekim boşluğunun vestibül ark nedeniyle tekrar açılma ihtimali ortadan kaldırılır(46). Apareyin gövde kısmını oluşturan akrilik kaide metil metakrilat (MMA) monomerinin polimerleşmesi sonucu meydana gelen polimetil metakrilattan (PMMA) oluşmaktadır. Bu kısım damak bölgesini tamamen kaplayabildiği gibi at nalı şeklinde de tasarlanabilir. Akrilik kaidenin kalınlığı üst çenede 1,5 ila 2 mm alt çenede ise 2 ila 2,5 mm arasındadır(34,36).

Binder (54) aparey kullanım süresini aktif tedavi bitiminden sonraki ilk altı ay gece gündüz sonraki altı ay ise sadece geceleri takılması yönünde belirlemiştir.

Apareyin avantajları sıralanacak olursa; güçlü yapısı sayesinde kırılma olmaması dolayısıyla gerek görüldüğünde yeme içme esnasında da kullanılabilir olması, dişlerin üzerini kaplamadığı için pekiştirme aşaması boyunca posterior kapanışa izin vermesi, vestibül arkın gerekli durumlarda aktif diş hareketine olanak sağlaması, üst anterior dişlerin arkasındaki akrilik kaidenin kalın tutularak derin kapanışı olan hastalarda relapsın önüne geçilmesi, diş eksikliği bulunan hastalarda aparey üzerine diş eklenerek protetik tedavi yapılınca kadar estetik ve fonksiyonu sağlayabilmesi(1,34).

Dezavantajları ise; tutucu eleman olarak kullanılan kroşelerin interdental bölgeden geçtiği alanlarda oklüzyonu engellemeleri, laboratuvar aşaması gerektirmeleri, hasta kooperasyonu zorunluluğu, konuşma üzerine olan olumsuz etkileri, vestibül ark nedeniyle estetiği olumsuz etkilemeleri ve akrilik kaidenin yapısını oluşturan monomerin olası toksik etkileri(34).



Resim 2-6. Hawley Apareyi

2.2.2.5.1. Akrilik rezinler

Akrilik rezinler 20. yüzyılın ortalarından bu yana dental uygulamalarda kullanılmaktadır. Ortodontide ise çeşitli sabit veya hareketli apareylerin yapımında kullanılır(55). Diş hekimliği alanında akrilik asit ($\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$) ve metakrilat asidinin [$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$] katılma polimerizasyonu sonucu oluşan akrilik rezinler kullanılır(56).

Toz (Polimer): Önceden polimerize edilen ve öğütülen PMMA küreciklerinden oluşur. Tozun içerisinde akrilik kopolimer, reaksiyonu başlatıcı maddeler, pigment ve lifler bulunmaktadır. Başlatıcı ajan olarak genellikle benzoil peroksit ilave edilir. Benzoil peroksit serbest radikallerin oluşumunu sağlayarak polimerizasyonu başlatır(56,57).

Likit (Monomer): Monomer yapıyı saydam, uçucu, yanıcı ve toksik bir madde olan MMA oluşturur(58).

2.2.2.5.1.1. Polimer ve Polimerizasyon

Polimer çok parçadan oluşan yüksek molekül ağırlıklı ve uzun zincir yapısına sahip organik moleküllere denir. PMMA, MMA monomerinden oluşan bir polimerdir. Molekül ağırlığı düşük monomerlerin kovalent bağlar oluşturarak yüksek molekül ağırlıklı polimere dönüşmesine polimerizasyon denir(59).

Aynı cins monomerlerin oluşturduğu polimere 'homopolimer', iki farklı tip monomerin oluşturduğuna 'kopolimer' ve son olarak üç farklı tip monomerin katılımıyla oluşan polimere 'terpolimer' denir. PMMA, homopolimer yapıdadır ve tüm monomerleri MMA'dır(56,57).

Polimerizasyon metotlarına göre akrilik rezinler dörde ayrılır;

1)Isı ile Polimerize Olanlar

Akrilik rezinlerin polimerizasyonu için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu şekilde polimerize olan rezinlerin formu genellikle toz-likit halindedir. En sık tercih edilen rezin PMMA'dır(60).

2)Işın ile Polimerize Olanlar

Bu rezinler yapılarında kopolimer, silika doldurucular, üreandimetakrilat ve komforokinon içerirler. Işın ile polimerize olan rezinler MMA yerine üreandimetakrilat ve silika doldurucular içerdikleri için akrilik rezine duyarlı kişilerde tercih edilebilirler(56).

3) Mikrodalga ile Polimerize Olanlar

Mikrodalga ışınının etkisiyle manyetik alanda MMA'nın dönmesi ve titreşmesi sonucu açığa çıkan ısı ile polimerizasyon meydana gelir(61). Yapılan çalışmalarda bu polimerizasyon yönteminin kullanılması ile artık monomer oranının azaltılabileceği bildirilmiştir(62).

4) Kendi Kendine Polimerize Olanlar

Bu rezinler polimerizasyonun gerçekleşmesi için başlatıcı ajanı aktive eden ısıya gerek duymazlar. Yapısındaki kimyasallar sayesinde başlatıcı ajan aktifleşir. Yazarlar tarafından 'soğuk akrilik', 'kimyasal reaksiyonla polimerize olan akril' ve 'otopolimerize akril' olarak da adlandırılır(57,60).

Bu şekilde polimerize olan rezinlerde reaksiyon çok hızlı gerçekleşir lakin reaksiyon tamamlanamadığı için rezinin içerisinde artık monomer (%5) kalmaktadır(60).

Jorge ve ark. yaptıkları literatür çalışmasında otopolimerize akrilik rezinlerin sitotoksitesinin en yüksek mikrodalga ile polimerize olanların ise en düşük olduğunu gözlemlemişlerdir(55).

Ortodonti alanında uzun yıllar boyunca akrilik apareylerin yapımında ısı ile polimerize olan rezinler tercih edilmiştir. Günümüzde otopolimerize rezinler kullanılarak yapılan apareylerin daha hızlı ve kolay üretilmesinden dolayı bu rezinlerin kullanım sıklığı artmıştır(63).

2.2.2.5.1.2. Artık Monomer

Polimerizasyon reaksiyonu hiçbir zaman tamamlanmaz ve bu yapının içerisinde polimere dönüşemeyen serbest monomerler kalır. Bu reaksiyona girmemiş monomerlere artık monomer denilir. Artık monomer oral dokularda enflamasyon, irritasyon ve alerjiye neden olabilmektedir(64).

Yapının içerisinde kalan artık monomer rezinin fiziksel yapısını bozmaktadır. Ayrıca oral mukoza üzerinde de sitotoksik ve genotoksik etkileri bulunmaktadır(26,65–67).

Dahl ve ark. monosit, granülosit ve endotelial hücreler üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada MMA'nın bu üç hücre tipi üzerinde belirgin olarak sitotoksik etkiye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir(68).

Bunun aksine Azhar ve ark. MMA'nın sitotoksik etkisini dental laboratuvar teknisyenlerden alınan bukkal mukoza sürüntü örneklerinde mikronükleus testini kullanarak incelemiş ve kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmamışlardır(69).

2.2.2.6. Essix Plaklar

Essix plaklar ilk kez Shanks isimli araştırmacı tarafından 'şeffaf plak' olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra 1971 yılında Pointz bu plakları ayrıntılı olarak tanıtmıştır. Bu tanıma göre Essix plaklar, 0,025 inç (0,06 cm) kalınlığında termoplastik materyalin vakum ile şekillendirilmesi sonucu elde edilen ve dişlerin tüm yüzeyini saran şeffaf plaklardır (Resim 2-7)(70).

Essix plakların kullanım avantajları olarak, maliyetinin ucuz olması, kısa sürede üretilibilmeleri, şeffaf olmalarından ötürü hastalar tarafından kolay tolere edilmeleri ve temizlenmesinin kolay olması sayılabilir. Dezavantajları ise renklerin estetik görünümünü kaybetmesi, kırılabilir olması ve çiğneme yüzeyinde materyal kalınlığı oluşturmasıdır(34).



Resim 2-7. Essix Plak

Essix plaklar plastik kökenli retansiyon apareyleridir. Yapımlarında en sık kullanılan materyaller polipropilen polimer, polietilen polimer, kopolyester, polietilen teraftalat glikol (PETG) ve poliüretandır(11).

Bu plastik ve polimer kökenli apareylerin ağız ortamı şartlarında kimyasal yapıları bozulabilir, temas ettikleri dokular ve çevre dokular üzerinde sitotoksik ve genotoksik etkilere neden olabilirler(67).

Martina ve ark. clear aligner yapımında kullanılan dört farklı termoplastik materyalin sitotoksik etkilerini in vitro çalışma ile incelemiştir. Araştırma sonucunda tüm materyallerin değişen oranda sitotoksik olduklarını gözlemlemiştir(71).

Premaraj ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada Invisalign plastik materyalinin hücreler üzerine olan etkisini salin ve tükürük solüsyonlarında ayrı ayrı incelemiş ve salin solüsyonunda hücrelerin canlılık kaybı ve membran geçirgenliği artarken tükürük solüsyonunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir(72).

Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda Hawley ve Essix pekiştirme plaklarının benzer yapıda polimer kökenli olmaları ve uzun süre hastaların kullanması gereken apareyler olması nedeniyle dokular üzerindeki sitotoksik ve genotoksik etkilerinin araştırılması önem arz etmektedir.

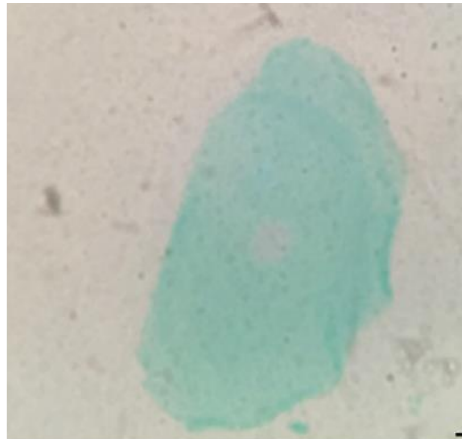
2.3 Hücre Hasarı

Hücreler buldukları ortamda değişikliğe sebep olacak birçok etkenle karşılaşır. Yapılarına zarar verecek uyarılarla karşılaştıklarında adaptasyon mekanizmalarını devreye sokarak daha dirençli bir hal alırlar. Hücrelerin hormon gibi normal uyarılara verdiği yanıtta fizyolojik adaptasyon denir. Çevreden gelen anormal uyarılara karşı hücrenin yapı ve fonksiyonunu değiştirerek verdiği yanıtta ise patolojik adaptasyon denir. Hücre üzerinde ölümcül etki yaratmayan uyarılara karşı hücre atrofi (hücre boyutunda küçülme), hiperplazi (hücre sayısında artış), hipertrofi (hücre boyutunda büyüme) ve metaplazi (farklı hücre tipine dönüşme) gibi yanıtlar oluşturarak cevap verir. Hücrenin uyum sağlama yeteneğini aşan durumlar karşısında hücre hasarı meydana gelir. Uyarı hafif düzeyde ve erken dönemde sonlanmış ise geri dönüşümlü hücre hasarı oluşur. Geri dönüşümsüz hücre hasarında ise uyarının şiddeti yüksek ve devamlıdır. Bu hasar tipinde hücre artık morfolojik ve fonksiyonel olarak görevlerini yerine getiremez ve hücre ölüm yolları olan nekroz veya apoptoz ile ortadan kaldırılması gerekir.

Hücre hasarına sebep olan etkenler; fiziksel ve kimyasal ajanlar, oksijen eksikliği, yaşlanma, mikrobiyolojik etkenler, bağışıklık reaksiyonları, beslenme yetersizliği ve genetik faktörlerdir(24,73).

Hücre ölüm mekanizmaları olan nekroz ve apoptoziste hücrede farklı morfolojik değişiklikler izlenir. Nekroz meydana gelen hücrenin çekirdeğinde üç farklı değişiklik gözlenir;

- 1- Karyolizis, hücre çekirdeğinde soluklaşma (Resim 2-8).



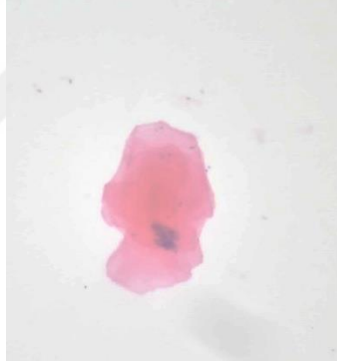
Resim 2-8. Karyolizis(25)

2- Piknozis, hücre çekirdeğinin küçülüp yoğunlaşması (Resim 2-9).



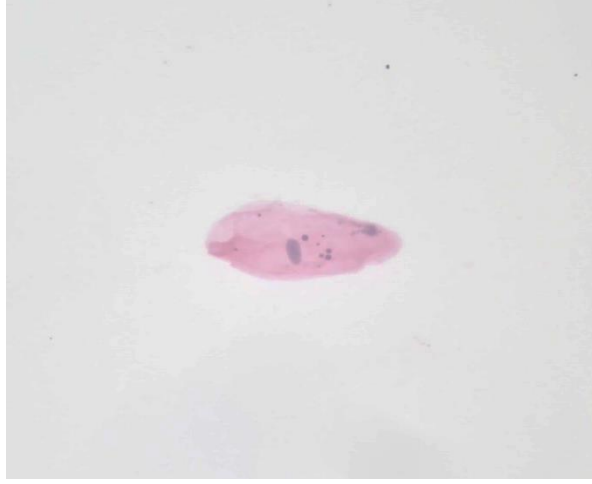
Resim 2-9. Piknozis(25)

3- Karyoreksiz, piknotik çekirdeğin parçalanması (Resim 2-10).



Resim 2-10. Karyoreksiz

Apoptoz ise hücrenin kendi nükleusu ve organellerini sindirmesi sonucu istenmeyen veya genetik hasarlı hücrelerin planlı hücre ölümü ile ortadan kaldırılmasıdır. Organizmanın oksidatif stres, fiziksel ve kimyasal ajanlar, ilaçlar ve radyasyon gibi etkenlere maruz kalması sonucu genetik materyalde hasar meydana gelir. DNA hasarı sonucu hücre bölünmesi sırasında kırılıp serbest kalan kromozom fragmentlerinin ortamda varlığını sürdürmesine mikronükleus denilir. Bir nükleoplazma ile sarılarak sitoplazma içerisinde ana nükleusun yanında yer alan nükleer materyaldir (Resim 2-11)(23).



Resim 2-11. Mikronükleus

Cruz ve ark. hareketli ortodontik aparey uygulanan 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada akrilik rezinin temas ettiği palatal mukoza hücrelerinde mikronükleus ve apoptoz da görülen nükleer değişikliklerin arttığını gözlemlemişlerdir(25).

Cunha ve ark. Haas apareyinin sitotoksik ve genotoksik etkisini araştırmak için 28 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Bukkal epitel hücrelerinde mikronükleus oluşumunda artış gözlenmezken karyolizis, piknozis ve bi/trinükleotid’li hücrelerde artış gözlemlemişlerdir(26).

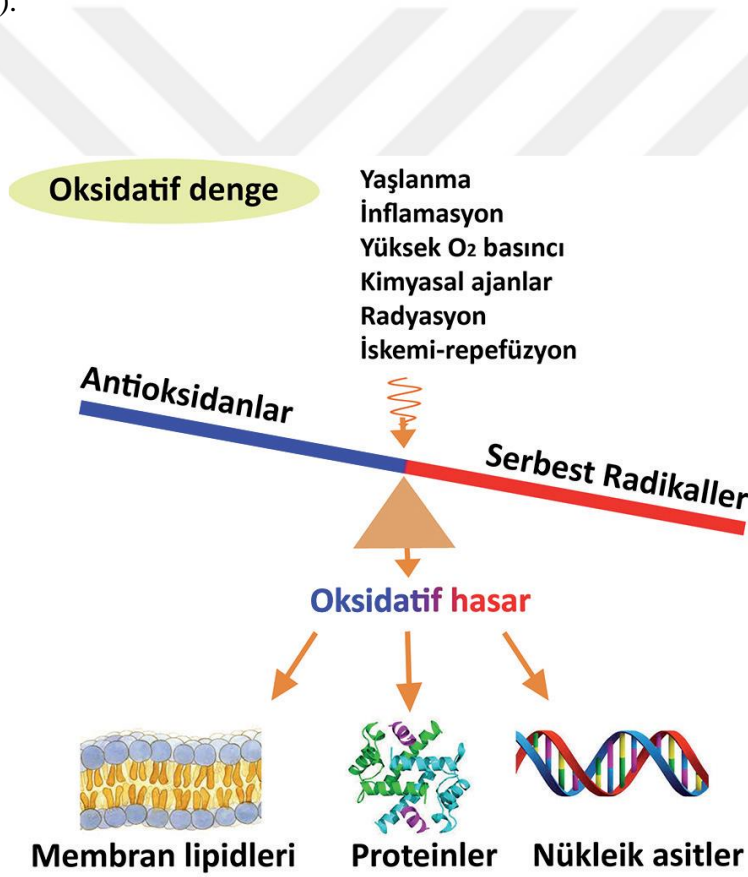
Westphalen ve ark. sabit ortodontik tedavi uygulanan 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada genotoksik hasarı belirlemek için mikronükleus testi ve comet assay yöntemine başvurmuşlar ve sonuç olarak 30 günlük takibin sonrasında mikronükleus oluşumunda anlamlı artış gözlemlemişleridir(74).

Angelier ve ark. ise sabit ortodontik tedavi gören hastaların bukkal mukoza sürüntü örneklerinde mikronükleus varlığı ile nükleer değişiklikleri (piknozis, karyolizis, karyoreksiz) incelemiş ve tedavi sonunda bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmamışlardır(75).

Natarajan ve ark. da sabit ortodontik tedavi gören 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada nikel-krom salınım miktarı ile genotoksisite arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sonuç olarak metal salınımı ile mikronükleus oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmamışlardır(76).

2.3.1 Oksidatif stres ve hücre hasarı

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler(17–19). Reaktif oksijen türlerinin hücre içinde artması sonucu oksidatif denge bozulur ve hücre membranında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA da yapısal hasar meydana gelerek hücre zedelenmesine veya ölümüne neden olur (Şekil 2-1)(77).



Şekil 2-1. Oksidatif Denge(78)

Oksidatif stresin DNA üzerindeki hasarı Őu Şekilde açıklanır. Yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikalleri lipit ve proteinlerde olduğu gibi DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ekleyerek veya 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekülü ile reaksiyona girer(16). DNA baz mutasyonları içerisinde en fazla bilineni 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin)'dir. Değişikliğe uğrayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda 8-OHdG oluşur. 8-OHdG formunda oksidatif değişikliğe uğramış DNA, DNA hasarının miktarının belirlenmesinde kullanılır(79).

DNA üzerinde oksidatif hasarın göstergesi olarak yükselmiŐ 8-OHdG düzeyleri, potansiyel mutajenik özelliğe sahip olup doku, plazma ve idrarda biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır. Reaktif radikallerin DNA' da yol açtığı hasar sonucu oluşan ürünler, başta gaz kromatografisi olmak üzere (GC), NMR spektroskopisi ve yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) gibi çeşitli yöntemlerle belirlenebilir. İmmnuassay yöntemlerden ise başlıca ELISA (Enzyme Linked İmmunosorbent Assay) yöntemi mevcut olup nispeten daha ekonomik ve daha kısa analiz zamanı sağladığından diğer yöntemlere göre avantajlıdır(80).

Spalj ve ark. 6 farklı malzeme kullanılarak üretilen ark telleri üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada nikel-titanyum kökenli art telinin diğer tellere göre 8-OHdG düzeyini daha fazla arttırdığını gözlemlemişlerdir(22).

Köse ve ark. yaptıkları çalışmada hızlı st çene genişletmesi yapılan hastalarda 8-OHdG seviyesi, total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeks değerlerine bakılmıŐ ve geniŐletmenin tamamlandığı zamandaki ölçümlerde bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlemişlerdir(81).

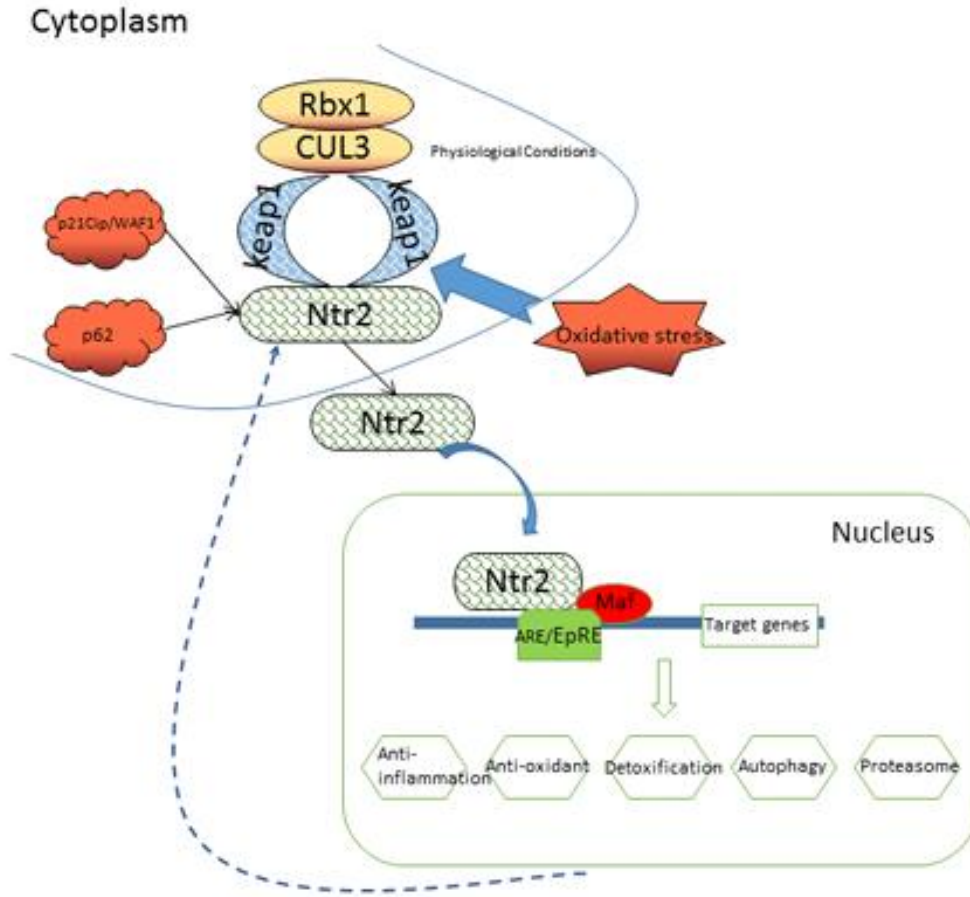
Göymen ve ark. alıŐmasında ise essix plak, elik tel ve fiberle güçlendirilmiŐ malzeme ile üretilen lingual retainerlarda total oksidatif seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif indeks (OI) değerlerine bakılmıŐ ve TAS değeri elik tel kullanılan retainer grubunda fiberle güçlendirilmiŐ retainer grubuna kıyasla daha fazla, TOS değeri fiberle güçlendirilmiŐ retainer grubunda diğer gruplardan daha az ve OI değerinin ise essix plak grubunda diğer gruplardan daha fazla olduğu bulunmuştur(82).

Özcan ve ark. ise sabit ortodontik tedavi gören hastaların tükürük örneklerinde oksidatif stres düzeyini incelemişler ve kontrol zamanlarının sonunda 8-OHdG ve Malondialdehit (MDA) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulmamışlardır(83).

2.3.1.1 Nrf2-Keap1 yolağı

Metabolizma reaktif oksijen türlerinden kaynaklanan oksidatif stres miktarını azaltmak ve bundan kaynaklı kötü etkileri ortadan kaldırmak için antioksidanları kullanmaktadır(84). Oksidatif strese biyolojik yanıtın merkezinde Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1) ile nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolağı bulunur. Nrf2 kanserojenleri ve toksinleri hasara neden olmadan önce ortadan kaldıran, hücrel homeostazı ve detoksifikasyon genlerini koruyan çok sayıda antioksidan genin transkripsiyonunu düzenler(85).

Nrf2 yedi fonksiyonel alandan (Neh1-7) oluşan 605 aminoasitlik bir transkripsiyon faktörüdür. Neh2 alanındaki ETGE ve DLG motifleri Keap1 in Kelch alanı ile doğrudan etkileşim için gereklidir(86). Nrf2, çevresel streslere karşı hücrel savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde merkezi bir oyuncudur. Normal fizyolojik koşullar altında, Nrf2'nin çoğu plazma zarı yakınında lokalize olan inhibitör proteini Keap1 tarafından sitozolde tutulur. Keap1, Nrf2' nin hem çekirdekte birikimine engel olarak hem de yıkılmasını arttırarak negatif regülasyonunu sağlar. Stres olmayan normal hücre koşullarında Keap1 Nrf2 aktivitesini azaltırken oksidatif stres durumlarında serbest oksijen radikalleri Nrf2 aktivitesini arttırarak Keap1 seviyesini azaltır(87). Oksidatif strese yanıt olarak Nrf2 Keap1'den ayrılır ve sitozolden çekirdeğe geçerek Maf (muskuloaponörotik fibrosarkoma onkogen homolog) proteinlerinden biri ile heterodimerize olur. Bu kompleks bir dizi antioksidatif proteinin ekspresyonunu sağlar (Şekil 2-2).



Şekil 2-2. Nrf2-Keap1 yolağı(88)

Önceki yapılan birçok çalışmada Nrf2'nin sitoprotektif fonksiyonu aracılığı ile kansere karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Normal hücreler oksidatif strese ve kimyasallara maruz kaldığında Nrf2 hücreleri DNA hasarından, lipit, karbonhidrat ve proteinlerin yıkımından korur.

Nrf2 başlangıçta kanserojenlere bağlı yıkıma ve hücresel bileşenlerin oksidatif stres aracılı hasarına karşı koruyucu etki göstererek kansere karşı koruyucu bir fonksiyon üstlenir. Bununla birlikte Nrf2 sürekli olarak indüklenirse tam tersi onkojenik bir faaliyet gösterebilir(89–92).

Nrf2'nin kardiovasküler sisteme olan etkisine bakıldığında benzer şekilde kardiovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte aşırı aktivasyonun ise tam tersi bu hastalıklara sebep olduğunu belirten çalışmalarda bulunmaktadır(93,94).

Koroğlu ve ark. ise çalışmalarında ülseratif kolit rahatsızlığı bulunan hastalar da Nrf2 düzeyini incelemişler ve sonuç olarak sağlıklı bireyler ile hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamışlardır(95).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınarak (03.08.222-2022/230) başlanan bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda yapılmıştır (EK 1). Çalışmaya katılan hastalara uygulanacak olan apareyler ve takipleri hususunda bilgi verilmiştir. Bütün hastalar çalışmamıza gönüllü olarak katılmış ve 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' kendisi veya ebeveynleri tarafından imzalanmıştır.

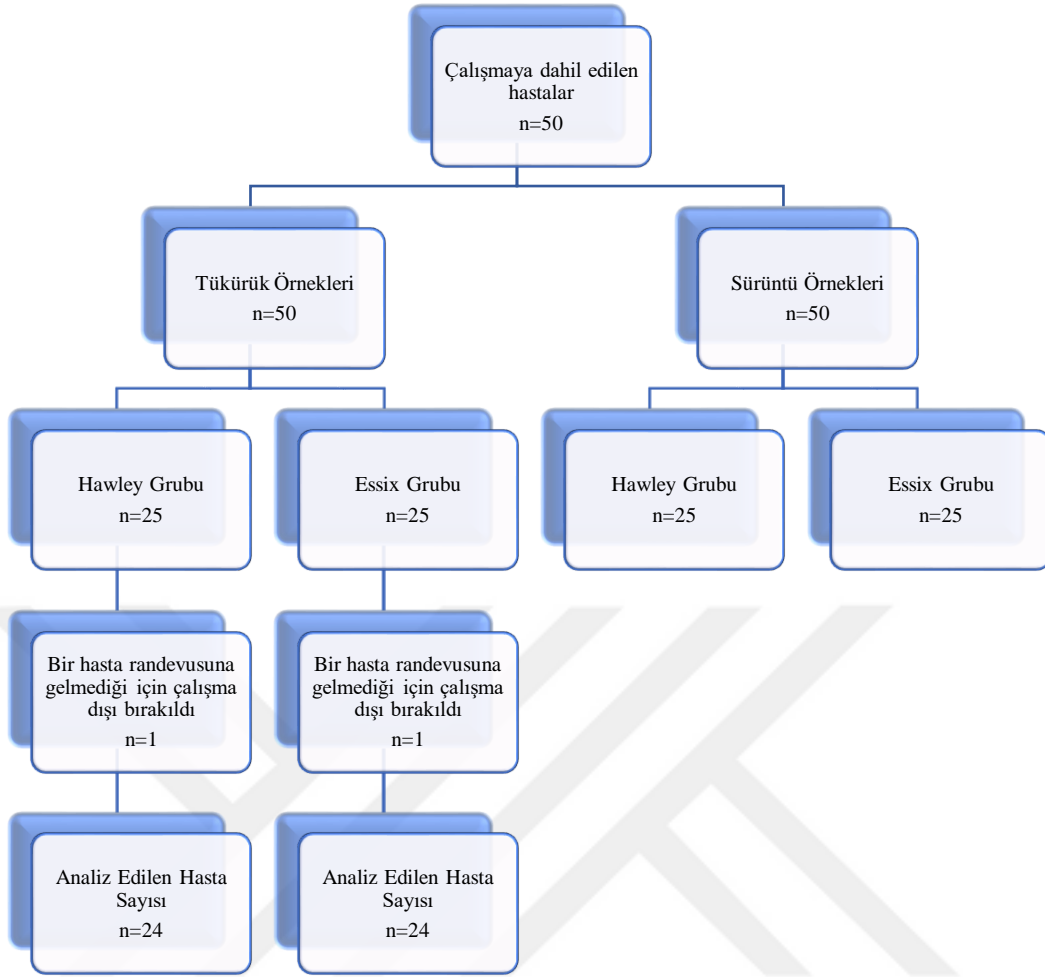
3.1. Bireyler ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü hesaplamaları G*Power (Franz Faul, Universitat Kiel, Kiel, Germany) 3.0.10 analizi kullanılarak yapılmıştır. Essix ve Hawley apareylerini kullanan gruplar arasında %52'lik (0,26-0,78) değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bulunması için gerekli minimum hasta sayısı her grupta 18 olarak belirlenmiştir ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,80$). Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda tedavisi biten rutin olarak pekiştirme amaçlı kullanılan Essix veya Hawley plaklarından birinin kullanımı tercih edilen, yaş aralığı 14-25 olan toplam 50 (22 erkek, 28 kız) birey çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin dahil edilme kriterlerine uyum göstermemesi ve kontrol randevularına gelmeme ihtimalleri göz önünde bulundurularak minimum hasta sayısından fazla hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmaya ağız hijyeni iyi olan, aktif ortodontik tedavilerini başarıyla tamamlamış, alerji öyküsü bulunmayan, kooperasyonu yüksek olan ve sigara gibi kötü alışkanlıkları olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, periodontal hastalığı bulunan, sistemik hastalığı bulunan, son bir ay içerisinde oral antiseptik gargara kullanan, radyoterapi-kemoterapi öyküsü olan ve kötü oral hijyene sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılacak olan bireyler ortodontik tedavisi tamamlanan hastalar arasından kapalı zarf yöntemi ile tam (basit) randomizasyon yapılarak iki gruba ayrılmıştır. Bu metotta hastaların isimleri kağıtlara yazılmış ve zarflara konularak karıştırılmıştır. Hasta sayısı gruplarda eşit olacak şekilde dağıtım yapılmıştır. İlk gruptaki hastalara Hawley apareyi ikinci gruptaki hastalara ise Essix plak kullanılmıştır (Tablo 3-1).



Tablo 3-1: Çalışma Grupları

Hawley ve Essix gruplarına dahil edilen birer hasta tükürük örneklerinin alındığı 3.ay takiplerine gelemedikleri için son numuneleri alınamamış ve çalışma dışı bırakılmışlardır.

3.2.Yöntem

3.2.1. Kullanılan Apareyler ve Özellikleri

Hawley plakları hastalardan ölçü alınarak elde edilen alçı modeller üzerinde 0,7 mm kalınlığında paslanmaz çelik telden bükülen birinci molar dişlerde adams kroşe, premolarlar arası bölgede damla kroşe ve anteriorda da vestibüler arkta oluşan tutucu elamanlardan oluşmuştur. Apareyin gövde kısmı polimetilmetakrilat kökenli akrilik rezinin (Orthocryle, Dentaurem, Germany) ısı ile polimerizasyonu sonucu elde edilmiştir. Toz-likit oranı üretici firmanın belirttiği gibi toz 25mg, likit 10ml olacak şekilde ayarlanıp polimerizasyon 100 °C de 20 dk süre ile ısıyla polimerize edilmiştir (Resim3-3).



Resim 3-1. Hawley Plağı

Hastalara plaklarını yeme-içme harici tam zamanlı kullanmalarını gerektiği söylenmiş ve plak temizliği hususunda bilgilendirmeler yapılmıştır.

Essix plaklarının hazırlanması için ise hastalardan aljinat ölçü maddesi (Zhermack, Badia Polesine, Italy) kullanılarak alınan ölçülere sert alçı (Zhermack, Badia Polesine, Italy) dökülerek alçı modeller elde edilmiştir. Sonrasında ısı ve vakumlu plak cihazı kullanılarak elde edilen alçı modeller üzerinde Essix plaklar (Keystone, Keystone Industries, USA) hazırlanmıştır. Bukkal bölgede diş-dişeti bitim sınırında kesilen plaklar palatinalde ruga bölgesini kapsayacak şekilde uzatılmıştır (Resim 3-2).



Resim 3-2. Essix Plak

Yine bu gruptaki hastalara da apareylerini yeme-içme harici tam zamanlı kullanmaları gerektiği söylenmiştir.

Her iki grupta da hastaların alt çenelerine debonding işleminden sonra lingual retainer uygulanmıştır.

3.2.2. Hastalardan Alınan Kayıtlar

Genotoksik değerlendirme için hastalardan 3 farklı dönemde tükürük örnekleri alınmıştır.

TG0: Aparey ağza yerleştirilmeden hemen önce

TG1: Aparey kullanımından 1 ay sonra

TG2: Aparey kullanımından 3 ay sonra

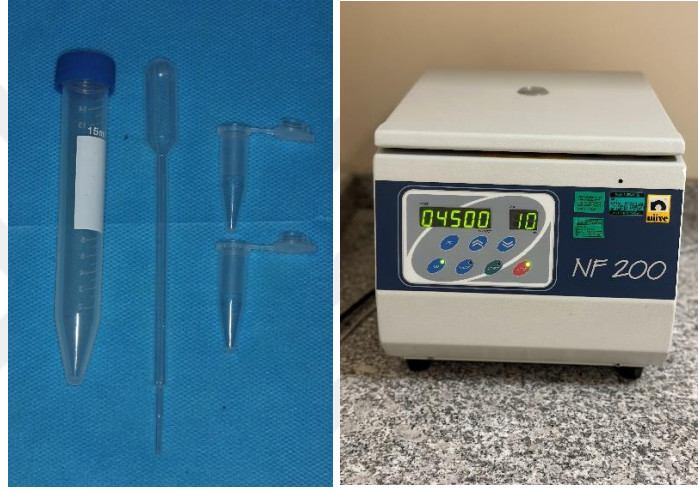
Sitotoksik değerlendirme için kullanılacak olan sürüntü örnekleri ise 2 farklı zamanda alınmıştır.

T0: Aparey ağza yerleştirilmeden hemen önce

T1: Aparey kullanımından 15-21 gün sonra

3.2.2.1. Tükürük Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi

Hastalardan alınan tükürük örnekleri uyarılmamış tükürük toplama prosedürüne göre alınmıştır. Hastalara örneklerin alınacağı sabah diş macunu içerisindeki maddelerin toplanılan örnekleri etkilememesi için macunsuz fırçalama yapmaları ve son 1 saat bir şey yiyip içmemeleri söylenmiştir. Ağzlarında biriken tükürük eppendorf tüplerine aktarılmıştır. Numuneler santrifüje edilip (4500g, 10min) analiz edilene kadar -80 °C'de saklanmıştır (Resim 3-4).



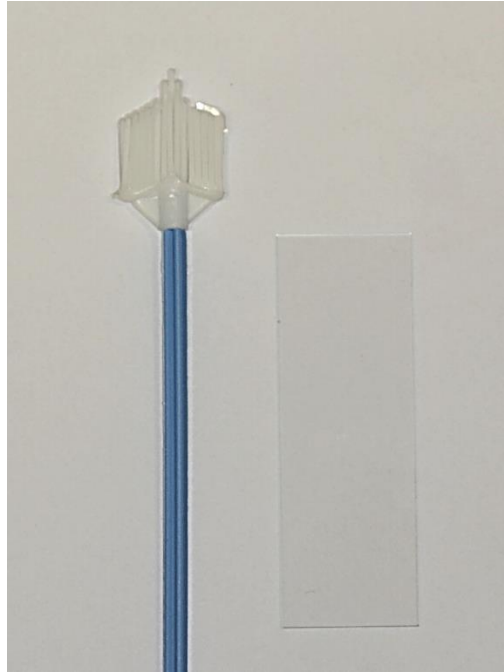
Resim 3-3. Örneklerin toplanmasında kullanılan pastör pipeti, tüpler ve santrifüj cihazı

Tükürük Nrf2, Keap1 ve 8-OHdG düzeyleri ELISA okuyucusu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de ticari kit (BT LAB, Jiaying Korain Biotech Co., Ltd., Çin) kullanılarak tayin edilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edilmiştir.

3.2.2.2. Sürüntü örneklerinin alınması

Sitotoksik değerlendirme için her iki gruptaki hastalar sabah erken saatlerde çağrılıp distile su ile ağızlarını çalkalamaları istenmiştir. Daha sonra Cytobrush (CooperSurgical, Trumbull, Conn) ile apareyin temas ettiği damak mukozasından sürüntü örneği alınarak lama aktarılmış ve değerlendirme aşamasına kadar açık havada kuruması sağlanmıştır (Resim 3-5).

Havada kurutulan preparatlar patoloji laboratuvarında May-Grünwald Giemsa histokimyasalı ile boyanmıştır. Her hastadan hazırlanan ikişer preparat ışık mikroskobu altında x40, x100, x200 ve x400 büyütme eşliğinde incelenip her bir preparatta ortalama 1000 hücre mikronükleus, piknozis, karyoreksiz ve karyolizis varlığı yönünden araştırılmıştır.



Resim 3-4. Sürüntü örneklerinin alınmasında kullanılan Cytobrush ve Lam



Resim 3-5. Damak mukozasından sürüntü örneği alınması

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanılmıştır. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanılmıştır Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımını içeren karşılaştırmaları Tablo 4-1 de gösterilmiştir.

Tablo 4-1 Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Hawley Grubu		Essix Grubu		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	18.6 ± 1.2	18.7	18.3 ± 1.5	18.5	0.465 ^t
Cinsiyet	Kız	14 56.0%	13 52.0%		0.777 ^{x²}
	Erkek	11 44.0%	12 48.0%		

^t Bağımsız örneklem t test, / ^{x²} Ki-kare test, Ort:Ortalama, ss:standart sapma, p<0.05 düzeyinde anlamlı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.465).

İki grup arasında cinsiyet dağılımı dengeli bulunmuştur (p=0.777).

4.2. Tükürük Analizlerine Ait Bulgular

4.2.1. Değerlerin Grup içi ve Gruplar arası Karşılaştırılması

Essix ve Hawley grubundaki parametrelerin ölçüm zamanlarında ve zaman içerisindeki değişimlerinin grup içi ve gruplar arası kıyaslamaları parametre bazında tek tek incelenmiştir.

4.2.1.1. 8-OHdG Değerindeki Değişime Ait Bulgular

8-OHdG değerinin grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda TG0 zamanına kıyasla TG1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmezken, TG0-TG2 ve TG1-TG2 zamanlarında anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4-1). Essix grubunda ise TG0-TG1 ve TG0-TG2 zamanlarında anlamlı düşüş gözlenirken, TG1-TG2 zamanında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 4-1).

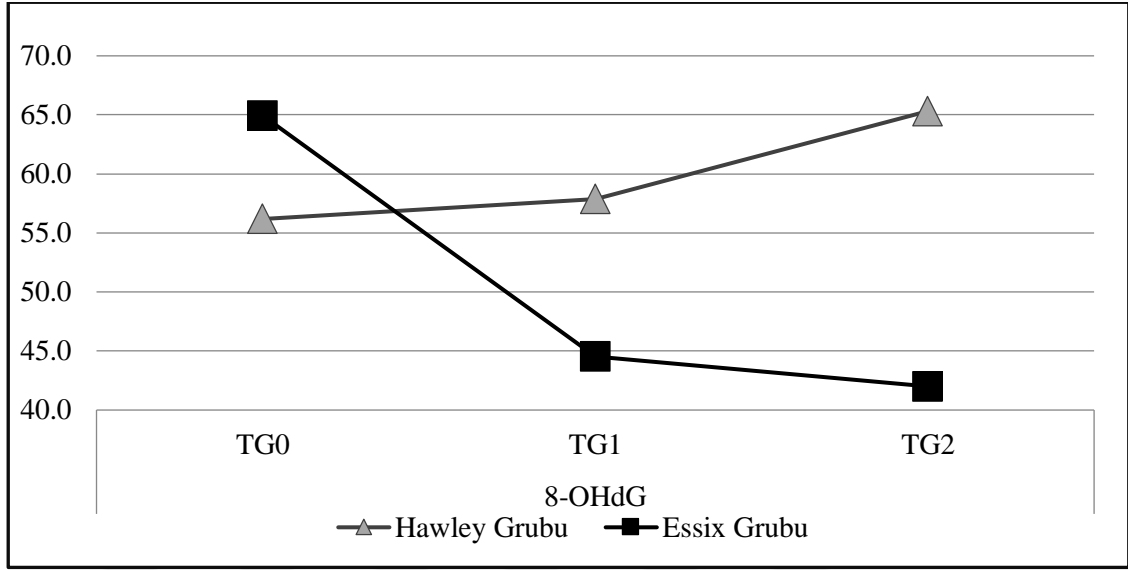
8-OHdG değerinin gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıç (TG0) 8-OHdG ölçümü Essix grubunda Hawley grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, aparey takıldıktan 1 ay (TG1) ve 3 ay sonraki (TG2) zamanlarda ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4-2).

Tablo 4-2. 8-OHdG değerinin ölçüm zamanlarındaki değişiminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması

8-OHdG							
	TG0	TG1	TG2	P	TG0-TG1	TG0-TG2	TG1-TG2
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)				
HAWLEY GRUBU	54.4 (43.6-78.0)	57.5 (44.6-78.2)	63.3 (53.3-87.9)	0.010^F	AD	0.005^w	0.022^w
ESSIX GRUBU	69.3 (42.2-81.5)	43.7 (31.2-59.8)	41.1 (34.3-61.3)	0.000^F	0.000^w	0.000^w	AD
P	0.013^m	0.000^m	0.000^m				

^m Mann-Whitney u test / ^w Wilcoxon test / ^F Friedman test

Şekil 4-1 Essix ve Hawley gruplarındaki 8-OHdG değerinin ölçüm zamanlarındaki değişimi



4.2.1.2. Nrf2 Değerindeki Değişime Ait Bulgular

Nrf2 değerinin grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda TG0 zamanına kıyasla TG1 zamanında anlamlı farklılık gözlenmezken, TG0-TG2 ve TG1-TG2 zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4-2). Essix grubunda ise TG0 zamanına kıyasla TG1 zamanında anlamlı düşüş gözlenirken, TG0-TG2 zamanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bununla birlikte TG1-TG2 zamanında anlamlı artış olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4-2).

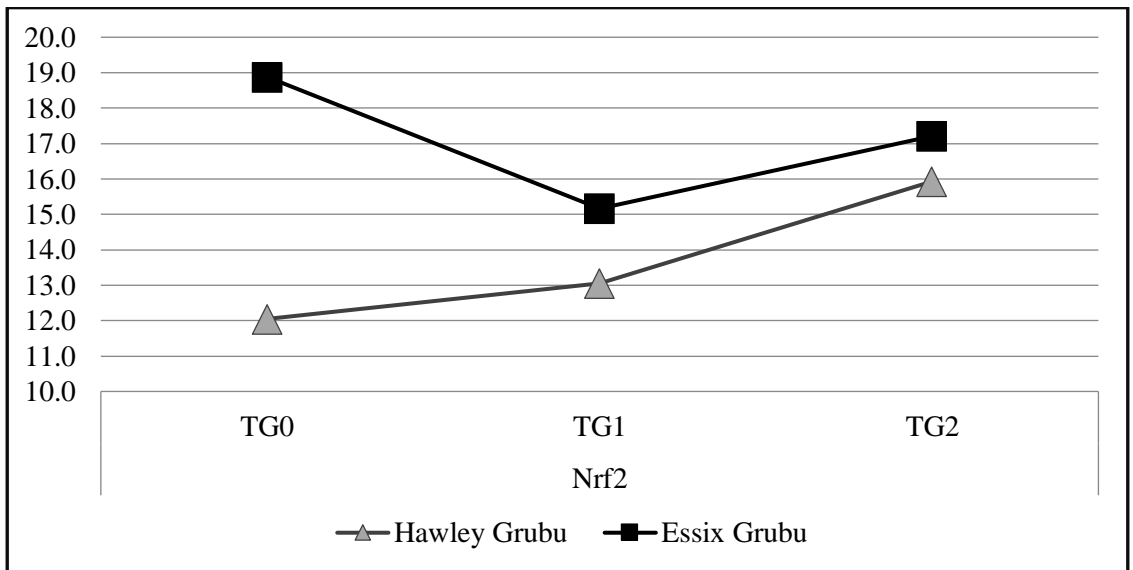
Nrf2 değerinin gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıç (TG0) Nrf2 ölçümü Essix grubunda Hawley grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). TG1 ve TG2 zamanlarında yapılan ölçümlerde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3 Nrf2 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişiminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması

Nrf2							
	TG0	TG1	TG2	P	TG0-TG1	TG0-TG2	TG1-TG2
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)				
HAWLEY GRUBU	10.0 (6.0-29.7)	12.6 (6.5-22.9)	16.0 (8.9-29.9)	0.018^F	AD	0.004^w	0.030^w
ESSIX GRUBU	19.3 (11.2-28.2)	14.6 (9.1-24.0)	15.6 (11.2-27.9)	0.005^F	0.013^w	AD	0.049^w
P	0.000^m	AD	AD				

^m Mann-Whitney u test / ^w Wilcoxon test / ^F Friedman test

Şekil 4-2 Essix ve Hawley gruplarındaki Nrf2 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişimi



4.2.1.3. Keap1 Değerindeki Değişime Ait Bulgular

Keap1 değerinin grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda TG0 zamanına kıyasla TG1 zamanında anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bunun aksine TG0-TG2 ve TG1-TG2 zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4-3). Essix grubunda ise TG0-TG1 ve TG0-TG2 zamanlarında anlamlı farklılık bulunmazken, TG1-TG2 zamanında anlamlı artış olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4-3).

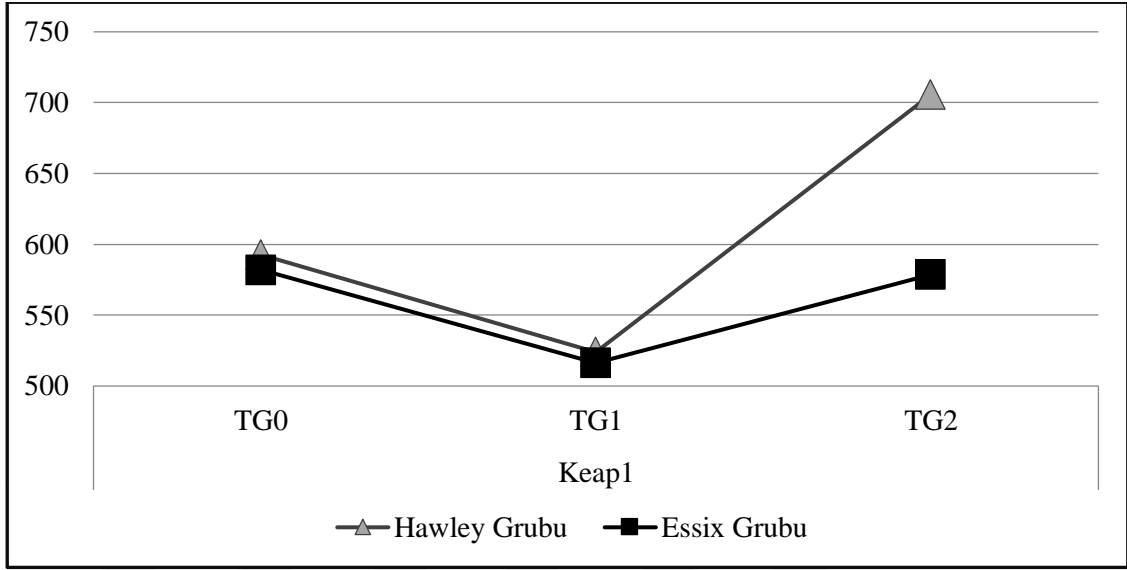
Keap1 değerinin gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıç (TG0) ve bir ay sonraki (TG1) Keap1 ölçümünde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). TG2 zamanında ise Essix grubunda Hawley grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4 Keap1 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişiminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması

	Keap1						
	TG0	TG1	TG2	P	TG0-TG1	TG0-TG2	TG1-TG2
	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)				
HAWLEY GRUBU	604.5 (458.4-861.5)	512.7 (408.0-678.4)	723.2 (444.8-872.2)	0.000^F	0.009^w	0.001^w	0.000^w
ESSIX GRUBU	559.4 (417.8-870.0)	503.7 (403.9-686.4)	558.5 (433.1-783.5)	AD	AD	AD	0.046^w
P	AD	AD	0.000^m				

^m Mann-Whitney u test / ^w Wilcoxon test / ^F Friedman test

Şekil 4-3 Essix ve Hawley gruplarındaki Keap1 değerinin ölçüm zamanlarındaki değişimi



4.2.2. Ölçüm Zamanlarında Parametreler Arası Korelasyona Ait Bulgular

Parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisini incelemek için apareylerin ağza takılmasını takiben bir aylık (TG0-TG1) ve üç aylık (TG0-TG2) ölçümler arası korelasyona bakılmıştır.

TG0-TG1 zaman aralığında 8-OHdG ile Nrf2 ve Keap1 parametreleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0.05$). Yine aynı şekilde Nrf2-Keap1 arasında da anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5 TG0-TG1 zaman aralığında parametreler arasındaki korelasyon

<i>TG0-TG1</i>		8OHdG	Nrf2
Nrf2	r	0.066	
	p	AD	
Keap1	r	-0.030	0.109
	p	AD	AD

Spearman Korelasyon

TG0-TG2 zaman aralığında 8-OHdG-Nrf2 ve Nrf2-Keap1 değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmezken ($p>0.05$), 8-OHdG-Keap1 arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6 TG0-TG2 zaman aralığında parametreler arasındaki korelasyon

<i>TG0-TG2</i>		8OHdG	Nrf2
Nrf2	r	0.218	
	p	AD	
Keap1	r	0.341	0.182
	p	0.018	AD
Spearman Korelasyon			

4.3.Sürüntü Analizine Ait Bulgular

Mikronükleus miktarının grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda T0 zamanına kıyasla T1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Essix grubunda da Hawley grubuna benzer olarak T0-T1 zamanında anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4-7).

Mikronükleus miktarının gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıç (T0) ve bitiş (T1) Mikronükleus miktarı Essix grubunda Hawley grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur($p<0.05$) (Şekil 4-4).

Piknozis miktarının grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda T0 zamanına kıyasla T1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Essix grubunda da Hawley grubuna benzer olarak T0-T1 zamanında anlamlı artış olduğu bulunmuştur($p<0.05$) (Tablo 4-7).

Piknozis miktarının gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıç (T0) Piknozis miktarı Hawley grubunda Essix grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunurken son ölçümde (T1) ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir($p<0.05$) (Şekil 4-4).

Karyoreksiz miktarının grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda T0 zamanına kıyasla T1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Essix grubunda da Hawley grubuna benzer olarak T0-T1 zamanında anlamlı artış olduğu bulunmuştur($p<0.05$) (Tablo 4-7).

Karyoreksiz miktarının gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıçta (T0) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken T1 zamanında Essix grubunda Hawley grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur($p<0.05$) (Şekil 4-4).

Karyolizis miktarının grup içi değerlendirilmesine bakıldığında Hawley grubunda T0 zamanına kıyasla T1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Essix grubunda ise T0-T1 zamanında meydana gelen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur($p<0.05$) (Tablo 4-7).

Karyolizis miktarının gruplar arası değerlendirilmesine bakıldığında başlangıçta (T0) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken T1 zamanında Essix grubunda Hawley grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur($p<0.05$) (Şekil 4-4).

Tablo 4-7 Sürüntü örneklerinde değerlendirilen parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

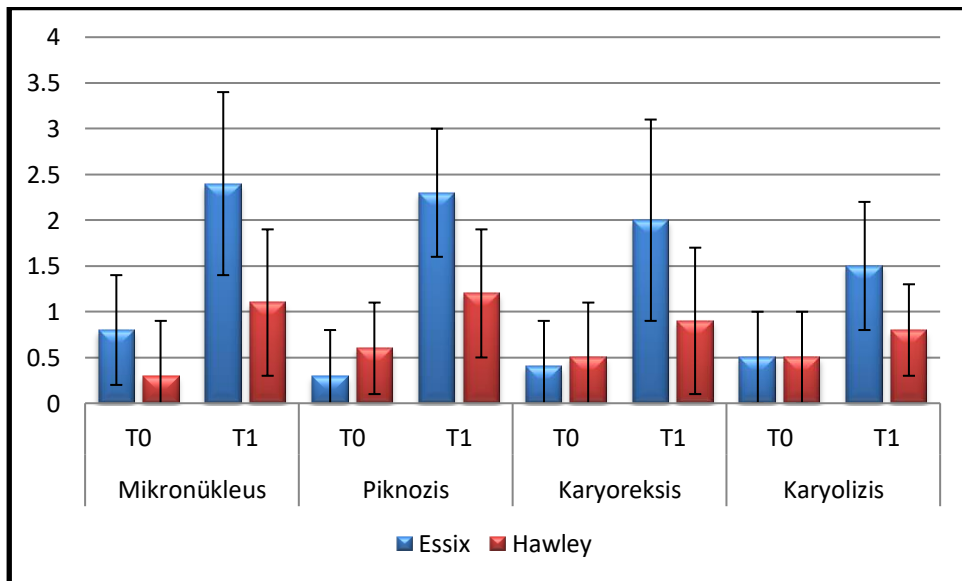
		Hawley		Essix		¹ p
		Min-Max	Ort±SS (medyan)	Min-Max	Ort±SS (medyan)	
Mikronükleus	T0	0-2	0,3±0,6 (0)	0-2	0,8±0,6 (1)	0,003
	T1	0-3	1,1±0,8 (1)	1-4	2,41±1 (2)	0,001
	² p		0,001		0,001	
Piknozis	T0	0-1	0,6±0,5 (1)	0-1	0,3±0,5 (0)	0,049
	T1	0-3	1,2±0,7 (1)	1-4	2,3±0,7 (2)	0,001
	² p		0,002		0,001	
Karyoreksiz	T0	0-2	0,5±0,6 (0)	0-1	0,4±0,5 (0)	AD
	T1	0-3	0,9±0,8 (1)	0-4	2±1,1 (2)	0,001
	² p		0,021		0,001	
Karyolizis	T0	0-1	0,5±0,5 (1)	0-1	0,5±0,5 (0)	AD
	T1	0-2	0,8±0,5 (1)	0-3	1,5±0,7 (2)	0,001
	² p		AD		0,001	

¹Mann Whitney U Test

²Wilcoxon sign test

*p<0.05

Şekil 4-4 Sürüntü örneklerine ait bulguların grafik üzerinde ifadesi



5. TARTIŞMA

5.1. Amacın Değerlendirilmesi

Aktif ortodontik tedavi sonrası dişlerin ideal pozisyonlarını korumak ve relapsın önüne geçmek için pekiştirme apareyleri kullanılmaktadır(3). Relapsın kesin nedeni bilinmemekle beraber ortodontik tedavi gören hastaların birçoğunda meydana gelmektedir. Bu da aktif tedavi sonrası kullanılacak olan pekiştirme apareylerinin önemini ortaya koymaktadır(96). Pekiştirme apareylerinin kullanım süresi hakkında literatürde kesin bir bilgi olmamakla beraber Kingsley retansiyon için iki, üç yıllık zamanın gerekli olduğunu, Guilford ise en az 6 aylık bir süreye ihtiyaç duyulduğunu yetişkinlerde ise bu sürenin bir yıldan daha uzun olması gerektiğini bildirmiştir(51). Reitan'a göre de ortodontik tedavi sonrası periodontal liflerin adaptasyonunun üç dört ayı gingival fibrillerin adaptasyonunun ise yaklaşık bir yılı bulabilmesi sebebiyle hastaların en az birkaç ay pekiştirme apareylerini kullanması gerekmektedir(33).

Pekiştirme apareyleri sabit ve hareketli olmak üzere iki gruba ayrılır. Hareketli pekiştirme apareyleri arasında en sık kullanılanlar Hawley ve Essix plaklar iken sabit pekiştirme amacıyla kullanılan apareyler arasında en yaygın olanı Lingual retainerlardır(8). Sabit pekiştirme apareylerinin hasta kooperasyonu gerektirmemesi ve labial bölgeden görünmedikleri için estetik olmaları gibi avantajları vardır. Bununla birlikte hijyeni sağlamadaki güçlük, yapımlarının hasta başında uzun zaman alması ve hassasiyet gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Hareketli pekiştirme apareylerinin, hijyeni sağlamanın kolay olması, maliyetlerinin nispeten ucuz olması ve hekimin hasta başında geçirdiği zamanın daha kısa olması gibi avantajları bulunmaktadır. Dezavantajları arasında ise estetik görünümünün sabit pekiştirme apareyleri kadar iyi olmaması ve apareylerin daha hacimli olması sayılabilir(45).

Hawley apareyi posteriorda tutucu kroşeler, anteriorda vestibüler ark ve damak kısmını kaplayan akrilik kaideden oluşmaktadır(9). Akrilik kaide metilmetakrilat monomerinin polimerizasyonu sonucu oluşan polimetilmetakrilat rezinden oluşmaktadır. Polimerizasyon süreci rezinlerde hiçbir zaman tamamlanmaz ve yapının içerisinde polimere dönüşmeyen artık monomerler kalır. Artık monomer hasta apareyini kullandığı sürece ısı ve basınç değişikliklerinden kaynaklı ağız ortamına salınmaya devam eder(65). Yapılan birçok çalışma MMA'nın oral dokular üzerinde irritasyona ve alerjik

reaksiyonlara sebep olduğunu göstermektedir(26,65–68). Cruz ve ark. Hawley apareyi kullanan hastaların palatal ve bukkal mukozalarından sürüntü örnekleri almış ve incelemelerinde apareye temas eden hücrelerde mikronükleus oluşumu ve kromozomal değişikliklerin olduğunu bildirmişlerdir(25). Cunha ve ark. çalışmasında ise Hass genişletme apareyinin sitotoksik ve genotoksik etkisini araştırmak için apareyin akrilik rezin kısımlarının temas ettiği bukkal mukozdan sürüntü örnekleri almış ve incelenen hücrelerde piknozis, karyolizis ve bi/trinükleus’lu hücrelerin arttığını gözlemlemişlerdir(26). Akrilik rezinlerin toksisitesini inceleyen birçok in vitro çalışma bulunmasına karşın Hawley apareyinin sitotoksikite ve genotoksisitesini inceleyen bir tek Cruz ve ark.(25) çalışması bulunmaktadır. Yine önceki çalışmalarda sabit ortodontik tedavi gören hastalarda ve üst çene genişletmesi yapılan bireylerde oksidatif stres, hücre ve DNA hasarı incelenmiş olup Hawley pekiştirme apareyini kullanan hastalarda ise henüz bu konuda bir çalışma yapılmamış olması dikkat çekmektedir. (81,83).Çalışmamız da bu eksiklikleri giderecek şekilde hem sürüntü örnekleri hem de tükürük numuneleri incelenerek apareyin hücre ve DNA hasarına yol açıp açmadığı araştırılmıştır.

Essix plakların yapımında kullanılan malzemeden bahsedecek olursak da genellikle polipropilen polimer, polietilen polimer, kopolyester, polietilen teraftalat glikol (PETG) ve poliüretan kökenli plastik malzemelerden üretilirler(11).Bu plastik ve polimer kökenli malzemelerden üretilen plakların uzun retansiyon süresi boyunca kullanımının dokular üzerinde nasıl bir etkiye sebep olduğunun araştırılması önem kazanmaktadır. Al Nagbi ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada Vivera marka essix plakların östrojenik etkisini östrojene duyarlı olan (MCF-7) ve olmayan (MDA-MB-231) hücreler üzerinde incelemişlerdir. Sonuç olarak kullandıkları essix plağın MCF-7 hücre sayısında artışa neden olmadığını gözlemlemişlerdir(28). Göymen ve ark. yaptıkları çalışmada ise Essix plak ve sabit retainerlar da total oksidatif stres, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine bakmışlar ve kullanılan retansiyon apareyinin çeşidine göre farklı oranlarda oksidatif strese sebep olduklarını gözlemlemişlerdir(82)

Bu zamana kadar ki çalışmalarda Hawley ve Essix pekiştirme apareylerini oral hijyen, hasta konforu ve retansiyon tedavisindeki etkinlikleri karşılaştırılmış ancak uzun dönem kullanımlarının hasta üzerinde yaratacağı olası yan etkiler incelenmemiştir (30,97,98). Yine pekiştirme apareylerinde, sabit ortodontik tedavide ve genişletme apareylerinde oksidatif stres miktarına bakan çalışmalar bulunmasına rağmen, Nrf2 ve Keap1 gibi oksidatif strese karşı hücre savunmasında önemli rol alan moleküller

incelenmemiştir(26,81–83).Çalışmamız hem tükürük hem de sürüntü örneklerinde sitotoksik ve genotoksik etkinin in vivo olarak incelenmesini kapsayarak uzun süre hastalar tarafından kullanılacak olan Hawley ve Essix apareylerinin güvenilirliğini ortaya koymaktadır.

5.2. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması

5.2.1. Birey Seçim Kriterleri

Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde aktif ortodontik tedavileri biten 50 hasta kullanacakları retansiyon apareyine göre randomize olarak iki gruba ayrılıp çalışmamıza dahil edilmiştir. Hawley grubundaki hastaların üst çenelerine Hawley plağı alt çenelerine sabit lingual retainer uygulanmıştır. Essix grubundaki hastaların ise üst çenelerine Essix plağı, alt çenelerine de Hawley grubuyla aynı olacak şekilde sabit lingual retainer uygulanmıştır.

Hawley gurubu yaş ortalamaları 18.6 ± 1.2 olan 14 kız 11 erkek toplam 25 hastadan oluşmuştur. Essix grubu ise yaş ortalaması 18.3 ± 1.5 olan 13 kız 12 erkek toplam 25 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yine aynı şekilde cinsiyet dağılımı da her iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stresin yaşlanmada rol oynadığı ve yaş ilerledikçe vücutta birikimlerinin arttığı bildirilmektedir(99). Bu bilgiyi göz önünde bulundurarak çalışmamıza yaşları birbirlerine yakın hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda grup içi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımının dengeli olmasına dikkat edilmiştir. Bunun sebebi kadınlarda bulunan östrojen hormonunun hücre canlılığını koruyucu etki göstermesidir(100).

Silva ve ark. sigara kullanan ve kullanmayan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada bukkal mukozadan sürüntü örnekleri alıp mikronükleus, piknozis, karyolizis ve karyoreksiz varlığını incelemişlerdir. Sonuç olarak sigara kullanan bireylerde mikronükleus oluşumunun daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir(101). Ramenzoni ve ark. geleneksel ve elektronik sigaraların sitotoksik etkisini incelemek için yaptıkları in vitro çalışmada her iki sigaranın da hücre canlılığını azaltıp membran geçirgenliğini arttırdığını bildirmişlerdir.(102). Çalışmamızda bu sebeple sigara içen bireyler gruplara dahil edilmemiştir.

Poggi ve ark. alkol içerikli gargaraların gingival fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini in vitro çalışma ile incelemişler ve sonuç olarak bu gargaraların hücrelerin canlılığını azalttığı ve organellere zarar verdiğini gözlemlemişlerdir(103). Son bir ay içerisinde oral antiseptik gargara kullanan hastalar bu sebeple çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Periodontal olarak sağlıklı bireylerin çalışmamıza dahil edilme sebebi ise ağız hijyeni kötü ve periodontal hastalık öyküsü bulunan bireyler de oksidatif stresi gösteren parametrelerdeki artış ve total antioksidan kapasitesinde ise azalma olmasıdır(104).

Yine çalışmamıza kanser ve radyoterapi tedavisi görmüş veya görmekte olan hastalar dahil edilmemiştir. Bunun nedeni, Nrf2 hücreleri oksidatif strese karşı koruyup antikanserojen etkiye sahip olsa da uzun süreli ve yüksek miktarda salgılanması kanseri tetiklemekte ve kanser tedavisi için kullanılan ilaçların etkinliğini azaltmaktadır(105).

5.2.2. Yöntem

Genotoksik ve oksidatif stres kaynaklı hasarı belirlemek için tükürük numuneleri alınıp 8-OHdG, Nrf2 ve Keap1 parametreleri incelenmiştir. Önceki çalışmalarda sabit ortodontik tedavi ve üst çene genişletme apearelerinin toksik etkisini araştırmak için 8-OHdG değeri incelenmiş (26,81,83) ancak serbest radikallere karşı hasarın önlenmesinde önemli role sahip olan Nrf2 ve Keap1 değerlerini araştıran çalışmalar yapılmamıştır. Yine Essix plaklarda oksidatif stres ve antioksidan kapasite incelenmiş ancak bu parametreler Hawley apeareyinde değerlendirilmemiş olup her iki apearey arasında karşılaştırmalarda yapılmamıştır(82).

Parametreleri değerlendirmek için yapılan tükürük alma işlemleri invaziv olmaması, kolay elde edilmesi ve maliyetinin ucuz olması gibi avantajları dolayısıyla sıkça tercih edilmektedir(106–108). Yapılan çalışmalar çiğneme ile tükürük akışının uyarılmasının tükürük içindeki moleküllerin düzeyini değiştirebileceğini göstermiştir(109,110). Bu durum göz önüne alınarak hastalardan uyarılmamış tükürük toplama prosedürüne uygun olarak numuneler alınmıştır. Diş macunu içerisindeki maddelerin toksisiteye sebep olabileceği göz önüne alınarak macunsuz fırçalama yapımları istenmiştir(111).

Güler ve ark. çalışmalarında sabit ortodontik tedavide kullanılan kompozitlerin genotoksik etkisini belirlemek için total oksidan ve antioksidan durum ile 8-OHdG değerlerini incelemiştirlerdir. Parametrelerdeki değişimi gözlemlemek için üç ayrı zamanda alınan tükürük örneklerinde inceleme yapmışlardır(20). Bizde çalışmamızda Güler ve ark. gibi 3 farklı zamanda; aparey takılmadan önce, 1 ay sonra ve 3 ay sonra tükürük örnekleri alarak incelemeler yaptık.

Eksfoliasyona uğramış bukkal mukoza hücrelerinde mikronükleus testi kullanılarak incelemeler yapılması genotoksik hasarı belirlemek adına sıklıkla kullanılmaktadır(112,113).Sürüntü örneğinin alınmasının noninvaziv, basit, kolay ve güvenilir olması bu yöntemi kullanmamızdaki sebepler arasındadır(27,114,115).Mikronükleus oluşumu epitelin bazal katmalarındaki hücrelerin mitoz bölünme esnasında toksik etkiye maruz kalması sonucu meydana gelir. Epitelin değişim sürecinde bazal tabakadaki hücreler olgunlaşır farklılaşarak yüzeyel tabakalara göç eder ve eksfoliyel olur. Bu süreç yaklaşık 10 ila 21 gün sürer. Bu da genotoksik ve sitotoksik etkinin araştırılmasında numunelerin alınması için gerekli ideal zamanı ifade etmektedir(27,112).Çalışmamızda bu bilgiye uygun olarak apareyler ağza yerleştirilmeden önce ve 14-21 gün sonra sürüntü örnekleri alınarak incelemeler yapılmıştır.

Önceki çalışmalarda da hücre ve gen düzeyindeki toksisiteyi belirlemek adına sürüntü örneklerinde mikronükleus oluşumu, piknozis, karyolizis ve karyoreksis gibi parametrelere bakılmıştır(25,26).Bakılan bu parametrelerin elektron mikroskopunda incelenmelerinin kolay, anlaşılır olması ve toksisitenin hücre üzerine olan etkilerini ortaya koymaları açısından güvenilir olmaları nedeniyle çalışmamızda bu belirteçlere bakılmıştır(112,114).

5.3. Bulguların Tartışılması

5.3.1. Tükürük Analizine Ait Bulguların Tartışılması

Kimyasal ajanlara uzun süreli maruziyet sonucunda serbest oksijen radikalleri artmakta ve oksidatif stres meydana gelmektedir. Oksidatif stresin önemli belirteçlerinden birisi olan 8-OHdG, DNA'nın yapısında bulunan guanin bazında meydana gelen mutasyonu göstermektedir(16).

Nrf2 ve Keap1, artmış oksidatif strese karşı biyolojik yanıtın merkezinde yer almaktadır. Nrf2 kanserojenleri ve toksinleri hasara neden olmadan önce ortadan kaldıran, hücrel homeostazı ve detoksifikasyon genlerini koruyan çok sayıda antioksidan genin transkripsiyonunu düzenler. Keap1 ise Nrf2'nin hem çekirdekte birikimine engel olarak hem de yıkılmasını arttırarak negatif regülasyonunu sağlar(17–19). Çalışmamızda oksidatif dengenin sağlanmasında önemli role sahip bu moleküller ile toksisitenin bir göstergesi olan 8-OHdG değerini inceleyerek hareketli pekiştirme apareylerinin hastalar üzerine olan etkisini ortaya koymaktayız.

Çalışmamızda 8-OHdG değeri başlangıç ölçümünde Essix grubunda yüksek bulunmasına karşın birinci ve üçüncü ay sonu ölçümlerinde Essix grubunda azalma Hawley grubunda ise artış göstererek Hawley grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İncelenen bu parametrenin DNA baz dizisinde meydana gelen mutasyonu ve hasarı ortaya koyduğunu göz önüne aldığımızda Hawley grubunun daha çok hasara neden olduğunu söyleyebiliriz. Parametrenin bir grupta azalırken diğer grupta artış göstermesi başlangıç zamanındaki farklılığı göz ardı etmemizi sağlamaktadır.

Güler ve ark.(20) sabit ortodontik tedavi planladıkları hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada üç farklı kompozit markasının (Transbond XT, Kurasper F, GrenGloo) tükürük oksidatif stres düzeyi üzerine olan etkisini bizim çalışmamızda olduğu gibi başlangıç, birinci ve üçüncü aylarda alınan örneklerde 8-OHdG değeri üzerinden incelemişlerdir. Sonuç olarak tüm kompozit gruplarında 8-OHdG değerinin başlangıçtan üçüncü aya doğru azaldığını birinci aydan üçüncü aya kadar olan zamanda istatistiksel olarak anlamlı artış meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. 8-OHdG düzeyinde meydana gelen artışı kompozitlerin rezin yapıda olmasına ve bundan dolayı zamanla monomer salınımının gerçekleşmesiyle ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızda 8-OHdG değerini Hawley grubunda neden daha yüksek bulduğumuzu desteklemektedir.

Buljan ve ark.(21) yaptıkları in vitro çalışmada geleneksel ve self-ligating braket sistemlerinin oksidatif stres üzerine olan etkisini 8-OHdG, hücre canlılığı ve hücre büyümesi gibi parametreleri inceleyerek araştırmışlardır. En yüksek 8-OHdG düzeyi geleneksel metal braketler, self ligating braketler (MiniSprint ve Speed) ve poliüretan braketlerde (Quantum) gözlemlenmiştir

Spalj ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada 6 farklı ark telinin sitotoksitesini, hücre sayısı, canlılığı ve 8-OHdG değerlerini inceleyerek araştırmışlardır. İnceledikleri tüm ark tellerinin 8-OHdG değerini arttırdığı, en çok artışa ise NiTi (Nikel-Titanyum) tellerin sebep olduğunu bildirmişlerdir(22).

Estrada ve ark. çalışmasında ise sabit ortodontik tedavi gören hastalarda 8-OHdG parametresinde görülen değişim 6 ve 9 aylık takip zamanlarında incelenmiş ve tedavi süresince 8-OHdG değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış meydana geldiğini ifade etmişlerdir(116).

Bu çalışmaların aksine, Özcan ve ark.(83) sabit ortodontik tedavi planlanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada interleukine-1 beta (IL-1 β), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), Malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) parametrelerini tükürük ve GCF (gingival crevicular fluid) örneklerinde incelemişlerdir. IL-1 β seviyesini 6. aydaki ölçümde anlamlı bulmalarına rağmen diğer parametrelerde anlamlı değişim gözlemlenmemişlerdir. Sonuç olarak ortodontik diş hareketi ve sabit ortodontik tedavide kullanılan materyallerin oksidatif stresi arttırmadığını ileri sürmüşlerdir.

Shmaa ve ark.(117) çalışmalarında sabit ortodontik tedavi görecektir hastalarda tedaviye başlamadan önce, 6. ve 12. aylarda aldıkları tükürük örneklerinde NO, MDA ve 8-OHdG seviyelerini incelemiş, sonuç olarak Özcan ve ark. gibi ölçüm zamanlarında bu parametrelerde anlamlı değişim gözlemlenmemişlerdir.

Esenlik ve ark. (118) ise çalışmalarında pubertal ve postpubertal büyüme döneminde olup sabit ortodontik tedavi planlanan hastalarda myeloperoksidaz (MPO), NO, 8-OHdG ve süperoksit dismutaz (SOD) değerlerini incelemişlerdir. MPO hariç diğer incelenen parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemişlerdir. MPO değerinin pubertal dönemdeki grupta daha yüksek bulunmasının sebebini ise büyüme çağında yüksek düzeyde salgılanan steroid hormonlarının inflamasyon üzerine olan etkisi ile açıklamışlardır.

Sabit ortodontik tedavi gören hastalarda kullanılan braketler ve ark telleri gibi malzemeler oksidatif stresin göstergesi olan 8-OHdG değerinde artışa neden olmaktadır. Tedavi bitiminde bu mekanikler ağızdan uzaklaştırılmakta ve pekiştirme apareylerinin kullanım aşamasına geçilmektedir. Essix grubunda 8-OHdG değerini ilk ölçüm zamanında yüksek bulmamıza rağmen 1. ve 3. aylarda düşük bulmamızın nedeni sabit tedavi mekaniklerinin ağızdan uzaklaştırılması ve Essix plakların herhangi bir tutucu metal kısım içermemesi olabilir. Yine bu doğrultuda Hawley apareyinin tutucu metal kroşeler içermesi ve artık monomer salınımına neden olması 8-OHdG değerinde meydana getirdiği artışı açıklayabilir.

Nrf2 değeri Hawley grubunda başlangıçtan 3. aya doğru anlamlı artış gösterirken Essix grubunda başlangıçtan 1.aya kadar olan zamanda azalma, 1.ve 3. ay arasında ise artış meydana gelmiştir. Gruplar arası kıyaslama yapıldığında başlangıçta Essix grubunda yüksek olan Nrf2 değeri, 1. ve 3. aylara gelindiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Nrf2'nin oksidatif stres ve toksinlere karşı savunmada yer alan antioksidan genlerin transkripsiyonunda yer almaktadır. Bu bilgi doğrultusunda Hawley grubunda gözlenen Nrf2 artışı, 8-OHdG değerindeki artışa karşı vücudun gösterdiği savunma sisteminin bir yanıtı olabilir. Essix grubunda da başlangıca kıyasla 3. ayın sonunda anlamlı değişimin olmaması bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Keap1 değeri Hawley ve Essix gruplarında başlangıçtan 1. aya kadar olan zamanda azalma 1. aydan 3. aya doğru ise artış göstermiştir. Hawley grubunda bu değişimler tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı iken Essix grubunda 1.ve 3. ay arasında anlamlılık göstermiştir. Gruplar arası kıyaslama yapıldığında Keap1 değerinde başlangıçta ve 1. ayda anlamlı farklılık görülmezken 3. ayda Hawley grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Keap1'in Nrf2'nin negatif regülasyonunda sorumlu olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda Hawley grubunda artmış Nrf2 ye cevap olarak Keap1 seviyesinin yükselmesi makul gözükmektedir.

Esenlik ve ark. sabit ortodontik tedavi gören 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, E ve C vitamini verilen hasta grubu ile kontrol grubunda MDA, redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), vitamin E ve C değerlerine GCF'de bakmışlardır. Gruplar arasında GSH değerinin anlamlı farklılık göstermediğini, GSH-Px değerinin ise başlangıçta kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek iken 1.sonunda gruplar arsında farklılık olmadığını gözlemlemişlerdir(119). GSH ve GSH-Px parametreleri antioksidan yanıtı belirtmesi açısından çalışmamızda incelediğimiz Nrf2 değeri ile benzerlik göstermektedir. Bizde çalışmamızda Esenlik ve ark'na benzer olarak Nrf2 değerini başlangıçta Essix grubunda yüksek bulmamıza rağmen 3. ayın sonunda gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını gözlemledik. Son ölçümde anlamlı farklılık bulmamamızın sebebi 8-OHdG değerinin daha yüksek olduğu Hawley grubunda vücudun toksik etkenlere karşı gösterdiği artmış antioksidan yanıt rol alabilir.

Akalin ve ark. yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli bireyler ile kontrol grubu arasında süperoksit dismutaz (SOD) düzeyini değerlendirmek için GCF ve gingival doku örneklerinde incelemeler yapmışlardır. Kronik periodontitisi olan bireylerde SOD seviyesini kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulmuşlardır(120). Periodontal hastalığa sahip bireylerde oksidatif stres parametrelerinin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada da periodontitisli bireylerde SOD seviyesinin yüksek bulunması artmış oksidatif strese karşı dokuların verdiği yanıt sonucu olabilir. Bu bilgi doğrultusunda bizde çalışmamızda benzer olarak Hawley grubunda artmış oksidatif strese cevap olarak Nrf2 seviyesinde artış meydana geldiğini gözlemledik.

Parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisini incelediğimizde tedavinin ilk bir aylık sürecinde değerler arasında anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür. 3 aylık tedavi süresi sonunda alınan tükürük örneklerinde ise, 8-OHdG-Keap1 arasında pozitif

korelasyon olduğu gözlenmiştir. 8-OHdG ile Keap1 arasında pozitif korelasyon gözlenmesi bize artmış oksidatif strese cevap olarak Nrf2'nin aşırı ekspresyonun hücreler tarafından Keap1 sentezi artırılarak önlenmeye çalışıldığını dolayısıyla artmış Nrf2 sonucu meydana gelebilecek olası hasara karşı savunma mekanizmasının devreye girdiğini göstermektedir.

5.3.2. Sürüntü Analizine Ait Bulguların Tartışılması

Sitotoksik ve genotoksik hasarı belirleme yöntemlerinden birisi de sürüntü örnekleri alınarak eksfoliyeye olmuş epitel hücrelerinde mikronükleus oluşumunun araştırılmasıdır. Mikronükleus DNA hasarı sonucu hücre bölünmesi sırasında kırılıp serbest kalan kromozom fragmentlerinin ortamda varlığını sürdürmesine denilir(23). Çalışmamızda mikronükleus oluşumu ile toksik etkilere maruziyet sonucu meydana gelen apoptoz ve nekrozun belirteçleri olan karyolizis, piknozis ve karyoreksiz parametreleri incelenip değerlendirmeler yapılmıştır(24).

Çalışmamızın sonuçlarına göre mikronükleus, piknozis, karyoreksiz değerleri Hawley ve Essix gruplarında başlangıca kıyasla son ölçümde anlamlı artış göstermiştir. Karyolizis miktarı ise Hawley grubunda ölçüm zamanları arasında farklılık göstermezken Essix grubunda anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında karyoreksiz ve karyolizis değerleri Hawley ve Essix gruplarında başlangıç ölçümünde farklılık göstermezken son ölçümde Essix grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mikronükleus miktarının başlangıç ve son ölçümlerde Essix grubunda yüksek olduğu gözlenirken Piknozis miktarı ise başlangıç ölçümünde Hawley grubunda son ölçümde ise Essix grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Elde edilen bu bulgular değerlendirildiğinde kullanılan her iki apareyinde hücreler üzerinde toksik etkiye neden olduğunu söyleyebiliriz. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında tüm değerlerin başlangıca kıyasla son ölçümde Essix grubunda daha yüksek bulunması Essix plakların hücreler üzerine olan toksik etkisinin daha fazla olduğu sonucunu göstermektedir.

Cruz ve ark. çalışmalarında Hawley apareyinin sitotoksik etkisini incelemek için 30 hastanın palatal ve bukkal mukozalarından sürüntü örnekleri alıp mikronükleus, apoptoz, nekroz, karyolizis, broken egg ve nuclear bud oluşumlarını bizim çalışmamızda da olduğu gibi aparey kullanılmadan önce ve kullanımdan 14-21 gün sonra incelemişlerdir. Hawley apareyinin akrilik rezin kısmını yine çalışmamızda olduğu gibi ısı ile polimerize etmişlerdir. İnceledikleri palatal sürüntü örneklerinde karyolizis hariç değerlendirilen tüm parametrelerde artış olduğunu gözlemlemişlerdir(25). Parametrelerde meydana gelen artışa Hawley apareyinin kaide kısmını oluşturan akrilik rezinden salınan MMA monomerinin sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda bu araştırma ile benzer olarak Hawley grubunda karyolizis miktarı hariç diğer baktığımız parametrelerde artış gözlenmiştir. Bizde bu çalışmada olduğu gibi değerlerde görülen artışa Hawley apareyinin yapısına katılan akrilik rezinden salınan artık monomerin neden olduğunu düşünmekteyiz.

Cunha ve ark. çalışmalarında Hass apareyi kullanılan 28 hastada piknozis, karyolizis, nuclear bud, bi/trinucleated ve mikronükleus oluşumunu başlangıç, 1.ve 3.aylarda alınan sürüntü örneklerinde incelemişlerdir. Mikronükleus oluşumunda anlamlı farklılık bulmamalarına karşın piknozis, karyolizis, bi/trinucleated değerlerinde 1. ve 3. ay ölçümlerinde artış olduğunu gözlemlemişlerdir(26). Mikronükleus oluşumunda anlamlı değişim bulmamalarının sebebini inceledikleri yaş grubunun (6-12) küçük olması dolayısıyla etkenlere karşı toleranslarının yüksek olmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Mikronükleus oluşumunu bizim çalışmamızla farklı bulunmasının sebebi bahsettikleri gibi yaş aralıklarının farklı olmasından (bizim çalışmamızda 14-25) kaynaklanabilir. Çalışmamızda piknozis miktarında gözlemlediğimiz artış ise bu araştırmanın sonuçları ile uyumlu gözükmektedir.

Angelieri ve ark. çalışmalarında sabit ortodontik tedavi planlanan 23 hastadan tedaviye başlamadan önce tedavi sürecinde ve bitiminde sürüntü örnekleri alarak mikronükleus, karyoreksiz, piknozis ve karyolizis değerlerini incelemişlerdir. Sonuç olarak parametrelerde anlamlı değişim olmadığını bildirmişlerdir(27). Epitel hücrelerinin bazal katmanlardan yüzeyel tabaklara göç edip eksfoliye olma süresi 14-21 gün arasındadır. Bu çalışmadan farklı olarak parametrelerde her iki grupta da artış bulmamızın sebebi örneklerin toplandığı zamanlardaki farklılıktan kaynaklanabilir.

Al Naqbi ve ark. Essix plağın sitotoksik ve östrojenik aktivitesini incelemek için yaptıkları in vitro çalışmada 4 hafta boyunca hastalara kullanılan Essix plakları, östrojene duyarlı (MCF-7) ve duyarlı olmayan (MDA-MB-231) hücrelerin bulunduğu salin solüsyonunda 6 gün bekletmişlerdir. Değerlendirmelerine göre MCF-7 hücre proliferasyonunda anlamlı değişim olmadığını dolayısıyla östrojenik aktiviteden de bahsedilemeyeceğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçtan yola çıkarak kullanılan Essix plağın toksik etkiye neden olmadığını ileri sürmüşlerdir(28). Çalışmamızda sürüntü örnekleri ile yapılan incelemede Essix plağın Hawley apareyine kıyasla daha toksik etkiye neden olduğunu gözlemledik. Sonuçlarımızın bu araştırma ile uyumlu olmamasının sebebi çalışmanın in vitro yapılmış olması ve incelenen parametrelerdeki farklılıktan kaynaklanabilir.

Raghavan ve ark. ise 45 hastada Essix ve Hawley pekiştirme apareylerinden alınan BPA miktarını incelemişlerdir. Apareyler kullanılmaya başlamadan önce, 1 saat sonra, 1 hafta ve 1 ay sonra alınan tükürük numunelerinde değerlendirme yapmışlardır. En yüksek BPA salınımının Essix plaklarda sonrasında kimyasal reaksiyon ile polimerize olan akrilik rezinin kullanıldığı Hawley apareyinde en düşük oranın ise ısı ile polimerize olan rezinin kullanıldığı Hawley apareyinde olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek dozda BPA salınımının östrojenik etkiye neden olduğunu bunun sonucunda da dokular ve organlar üzerinde toksik ve karsinojenik etkiye neden olabileceğini bildirmişlerdir(29). Bizde çalışmamızda Raghavan ve ark. gibi ısı ve vakum altında şekillendirilen Essix plaklar ile ısı ile polimerize olan akrilik rezin kaide kısmını içeren Hawley apareyini kullandık. Çalışmamızda incelediğimiz sitotoksik parametrelerinin hepsinin (mikronükleus, piknozis, karyolizis, karyoreksiz) Essix plakların kullanıldığı grupta Hawley grubuna kıyasla yüksek bulmamız bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda tükürük örnekleri ile yaptığımız incelemede genotoksik hasarın belirteci olan 8-OHdG düzeyini Hawley grubunda Essix grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemledik. Sürüntü örnekleri üzerinde yaptığımız sitotoksik incelemelerde ise değerlendirme yaptığımız tüm parametrelerde (mikronükleus, piknozis, karyoreksiz, karyolizis) Essix grubunda Hawley grubuna kıyasla anlamlı artış meydana gelmiştir. Yapılan iki farklı incelemede apareylerin toksisitesinin farklı bulunmasının sebebi, sürüntü örnekleri alınarak yapılan incelemenin aparey takılmadan önce ve takıldıktan 14-21 gün sonra gibi kısa sürede değerlendirme yapılmış olması olup, uzun süre kullanım hakkında ortaya çıkabilecek yan etkiler hususunda yeterli bilgi sağlamamış olması

olabilir. Bu açıdan tükürük örneklerinde yaptığımız incelemenin uzun süreli kullanımın neden olduğu etkileri ortaya koyduğunu, Hawley aparatının metal tutucu kroşeler ve akrilik rezinden salınan artık monomer yüzünden genotoksik etkiye neden olduğunu düşünmekteyiz.



5.4. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir;

- Tükürük analizinde incelenen 8-OHdG değeri başlangıçta Essix grubunda yüksek iken 1.ve 3. ay ölçümlerinde Hawley grubunda yüksek bulunmuştur.
- Nrf2 değeri başlangıçta Essix grubunda yüksek iken 1. ve 3.ay ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- Keap1 değerinde başlangıçta ve 1. ay ölçümlerinde gruplar arasında farklılık bulunmazken 3. ay ölçümünde Hawley grubunda yüksek bulunmuştur.
- Sitotoksik incelemede karyolizis ve karyoreksiz değerlerinde başlangıçta gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken son ölçümde Essix grubunda yüksek bulunmuştur.
- Mikronükleus miktarı başlangıç ve bitimde Essix grubunda yüksek bulunmuştur.
- Piknozis miktarı başlangıçta Hawley grubunda yüksek iken son ölçümde Essix grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda sabit ortodontik tedaviyi takiben pekiştirme amacıyla rutin olarak kullanılan Hawley ve Essix plakların sitotoksik ve genotoksik etkileri incelenmiştir. Her iki apanyinde toksisiteye yol açtığı ancak uzun süreli tükürük analizlerinde (3 ay) Hawley apanyinin DNA üzerinde daha fazla mutasyona neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda pekiştirme tedavisinde Essix plakların tercih edilmesinin doğru olacağını, Hawley apanyinin kullanılmak istenildiği durumlarda ise artık monomer miktarını en aza indirmek için toz/likit oranının üretici firmaların talimatları doğrultusunda hazırlanması gerektiğini ve kimyasal olarak polimerize olan akrilik rezin yerine ısı ile polimerize olan rezinlerin kullanımının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Johnston CD, Littlewood SJ. Retention in orthodontics. *Br Dent J.* 2015;218(3):119-122.
2. Melrose C, Millett DT. Toward a perspective on orthodontic retention? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1998 May 1;113(5):507-514.
3. Moyers RE. *Handbook of Orthodontics for The Student and General Practitioner.* 3rd ed. Chicago, London, Boca Raton: Year Book Medical Publishers; 1973.
4. Sadowsky C. Long-term assessment of orthodontic relapse. *Am J Orthod.* 1982;82:456-63.
5. Littlewood SJ, Kandasamy S, Huang G. Retention and relapse in clinical practice. *Aust Dent J.* 2017;62:51–7.
6. Pratt M, Kluemper G. Patient compliance with orthodontic retainers in the postretention phase. *Am J Orthod.* 2011;140:196-201.
7. Al-Moghrabi D, Pandis N, Fleming P. The effects of fixed and removable orthodontic retainers: a systematic review. *Prog Orthod.* 2016;17(24).
8. Rowland H, Hichens L, Williams A, D H. The effectiveness of Hawley and vacuum-formed retainers: a single-center randomized controlled trial. *Am J Orthod.* 2007;132(6):730-7.
9. Nik T, Shahroudi A, Eraghihzadeh Z, Aghajani F. Comparison of residual monomer loss from cold-cure orthodontic acrylic resins processed by different polymerization techniques. *J Orthod.* 2012;41(1):30–7.
10. Baker S, Brooks S, Walker D. The release of residual monomeric methyl methacrylate from acrylic appliances in the human mouth: an assay for monomer in saliva. *J Dent Res.* 1988;67(10):1295–9.

11. Raja TA, Littlewood SJ, Munyombwe T, Bubb NL. Wear resistance of four types of vacuum-formed retainer materials: A laboratory study. *Angle Orthodontics*. 2014;84(4):656–64.
12. Zampeli D, Papagiannoulis L, Eliades G, Pratsinis H, Kletsas D, Eliades T. In Vitro Estrogenicity of Dental Resin Sealants. *Pediatric Dent*. 2012;34(4):312–6.
13. Quesada I, Fuentes E, Viso-León MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor CREB. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(12):1671–3.
14. Darmani H, Al-Hiyasat AS. Reproductive toxic effect of bisphenol A dimethacrylate in mice. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2004 Jun 15;69(4):637–43.
15. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010;118(8):1055–70.
16. Breen AP, Murphy JA. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med*. 1995;18:1033–77.
17. Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, Kurt RK. Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia–reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:23–7.
18. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol*. 2014;9:165–9.
19. Yan LJ, Sohal RS. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Oct 27;95(22):12896–901.

20. Guler C, Toy E, Ozturk F, Gunes D, Karabulut AB, Otlu O. Evaluation of salivary total oxidant-antioxidant status and DNA damage of children undergoing fixed orthodontic therapy. *Angle Orthodontist*. 2015;85(2):239–44.
21. Buljana ZI, Ribaricb SP, Abram M, Ivankovic A, Spalj S. In vitro oxidative stress induced by conventional and self-ligating brackets. *Angle Orthodontist*. 2012;82(2):340–5.
22. Spalj S, Zrinski MM, Spalj VT, Buljan ZI. In-vitro assessment of oxidative stress generated by orthodontic archwires. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2012 May 1;141(5):583–9.
23. Fenech M, Crott JW. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes—evidence for breakage–fusion-bridge cycles in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2002 Jul 25;504(1–2):131-136.
24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbin’s Basic Pathology*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2013.
25. Cruz J, Dos Santos N, Pithon M, de Moraes Marcílio Cerqueira E. Biomonitoring of children and adolescents using orthodontic appliances made of acrylic resins through micronucleus testing of exfoliated buccal and palatal. *Am J Orthod*. 2021;160(2):193–9.
26. Cunha AS, Castillo WO, Takahashi CS, KÜchler EC, Segato RAB, Da Silva LAB, et al. Genotoxic and cytotoxic effects of Haas appliance in exfoliated buccal mucosa cells during orthodontic treatment. *Angle Orthodontics*. 2018;88:590–5.
27. Angelieri F, Carlin V, Martins RA, Ribeiro DA. Biomonitoring of mutagenicity and cytotoxicity in patients undergoing fixed orthodontic therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011;139:399–404.
28. Al Naqbi SR, Pratsinis H, Kletsas D, Eliades T, Athanasiou AE. In vitro assessment of cytotoxicity and estrogenicity of Vivera® retainers. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19:1163–8.

29. Raghavan A, Kailasam V, Sathyanarayana H, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *Am J Orthod.* 2017;151(3):471–6.
30. Manzon L, Fratto G, Rossi E, Buccheri A. Periodontal health and compliance: A comparison between Essix and Hawley retainers. *Am J Orthod.* 2018;153(6):852–60.
31. Bresonis WL, Grewe JM. Treatment and posttreatment changes in orthodontic cases: overbite and overjet. *Angle Orthod.* 1974;295–9.
32. Degirmenci Z, Ozsoy O. Sabit ortodontik tedavi sonrası retansiyon. *Cumhuriyet Dental Journal.* 2011;12(1):83–90.
33. Reitan K. Principles of retention and avoidance of posttreatment relapse. *Am J Orthod.* 1969;55(6):776–90.
34. Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics.* Elsevier Health Sciences; 2014.
35. Graber LW, Vanarsdall Jr RL, Vig KW. *Orthodontics: current principles and techniques.* Elsevier Health Sciences; 2011.
36. Ülgen M. *Ortodontik Tedavi Prensipleri.* 2005. 512 p.
37. Franze TJ, Monjo M, Rubert M, Vandevska-Radunovic V. Expression of bone markers and micro-CT analysis of alveolar bone during orthodontic relapse. *Orthod Craniofac Res.* 2014 Nov 1;17(4):249–58.
38. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM, Ackerman LJ. Retention. In: *Contemporary Orthodontics.* 5th ed. Missouri E, editor. 2012. 606–620 p.
39. Pratt MC, Kluemper GT, Hartsfield JK, Fardo D, Nash DA. Evaluation of retention protocols among members of the American Association of Orthodontists in the United States. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2011;140(4):520–6.

40. Al-Moghrabi D, Salazar FC, Pandis N. Compliance with removable orthodontic appliances and adjuncts: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;152(1):17–32.
41. Riedel RA. A review of the retention problem. *Angle Orthod*. 1960 Oct;30:179–99.
42. Reitan K. Tissue rearrangement during retention of orthodontically rotated teeth. *Angle Orthod*. 1959;105–13.
43. Durbin DD. Relaps and need for permanent fixed retention. *J Clin Orthod*. 2001;35(12):723–7.
44. Newman GV. Epoxy adhesives for orthodontic attachments: progress report. *Am J Orthod*. 1965;51(12):901–12.
45. Atack N, Harradine N, Sand JR, Ireland AJ. Which way forward? Fixed or removable lower retainers. *Angle Orthodontics*. 2007;77(6):954–9.
46. Proffit W. *Contemporary Orthodontics*. 4th ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2007. 617–632 p.
47. Little RM. Stability and relaps of mandibular anterior alignment: First premolar extraction cases treated by traditional edgewise orthodontics. *Am J Orthod*. 1981;80(4):349–65.
48. Erol ZB. Ortodontide pekiştirme tedavisinde kullanılan retainer tellerinin sitotoksitesinin in vitro olarak değerlendirilmesi. Biruni Üniversitesi Doktora Tezi. 2022;
49. Kesling HD. The philosophy of the tooth positioning appliance. *Am J Orthod*. 1945;31(6):297–304.
50. Akbar N, Ammayappan P, Sankar H, Alexander L. Stability in Orthodontics. *J Sci Dent*. 2022;12(2):53–6.
51. Joondeph D, Riedel R. Retention and relapse. *Orthodontics Current Principles and Techniques*. 2nd ed. ST Louis: Mosby-Year Book; 1994. 908–950 p.

52. Demircioğlu Sarısu ND. Ortodontide retansiyon prosedürlerinin uluslararası platformda karşılaştırmalı olarak değeriendirilmesi. 2018.
53. Rodriguez E, Casasa R, Rocha A, del Pozo E, Natera A, Coutifio C, et al. Retention in Orthodontics. 1th ed. Spain: Amolca Company; 2007. 312–349 p.
54. Binder RE. Retention and post-treatment stability in the adult dentition. Dent Clin North Am. 1988;32(3):621-641.
55. Jorge J, Giampaolo ET, Machado AL, Vergani CE. Cytotoxicity of denture base acrylic resins: a literature review. J Prosthet Dent. 2003;90:190–3.
56. O'brien WJ. Dental materials and their selection. 3rd ed. Chicago USA: Quintessence Publishing Co Inc; 2002. Chapter 6.
57. Zaimoğlu A, Can G, Ersoy AE, Aksu L. Diş Hekimliğinde Maddeler Bilgisi. Ankara: Ankara Üniv. Basımevi; 1993.
58. Craig RG, Powers JM, Wataha JC. Dental Materials: Properties and Manipulation. 8th Ed. ST Louis, Missouri.: Mosby Inc; 2004. Chapter 13.
59. Canda M, Roy SK. Plastics Technology Handbook. Fourth Ed. New York, USA.: CRC Press.; 2006.
60. Kwon TY, Bagheri R, Kim YK, Kim KH, Burrow MF. Cure mechanisms in materials for use in esthetic dentistry. J Investig Clin Dent. 2012;3(1):3–16.
61. Lai CP, Tsai MH, Chen M, Chang HS, Tay HH. Morphology and properties of denture acrylic resins cured by microwave energy and conventional water bath. Dental Materials. 2004;20:133–41.
62. Karaağaçlıoğlu L, Keskin Y. Farklı protez kaide materyallerinin su emilimi ve çözünürlük özelliklerinin incelenmesi. Ankara Üniv Diş Hek Fak Derg. 1996;23:93–6.
63. Stafford GD, Brooks SC. The loss of residual monomer from acrylic orthodontic resins. Dent MaTer. 1985;1:135–8.

64. Weaver RE, Goebel WM. Reactions to acrylic resin dental prostheses. *J Prosthet Dent.* 1980;43:138–42.
65. Baker S, Brooks SC, Walker DM. The release of residual monomeric methyl methacrylate from acrylic appliances in the human mouth: an assay for monomer in saliva. *J Dent Res.* 1988;67(10):1295–9.
66. Gonçalves TS, de Menezes LM, Silva LE. Residual monomer of autopolymerized acrylic resin according to different manipulation and polishing methods: an in situ evaluation. *Angle Orthodontics.* 2008;78(7):22–7.
67. Huang FM, Tai KW, Hu CC. Cytotoxic effects of denture base materials on a permanent human oral epithelial cell line and on primary human oral fibroblasts in vitro. *Int J Prosthodont.* 2001;14(5):439–43.
68. Dahl OE, Garvik LJ, Lyberg T. Toxic effects of methylmethacrylate monomer on leukocytes and endothelial cells in vitro. *Acta Orthop Scand.* 2009;65(2):147–53.
69. Azhar DA, Syed S, Luqman M, Ali AA. Evaluation of methyl methacrylate monomer cytotoxicity in dental lab technicians using buccal micronucleus cytome assay. *Dent Mater J.* 2013;32(3):519–21.
70. Shanks HR, Maycock PD, Sidles PH, Danielson GC. Thermal conductivity of silicon from 300 to 1400°K. *Physical Review.* 1963;130(5):1743–8.
71. Martina S, Rongo R, Bucci R, Razionale AV, Valletta R, D'Anto V. In vitro cytotoxicity of different thermoplastic materials for clear aligners. *Angle Orthod.* 2019;89:942–5.
72. Premaraj T, Simet S, Beatty M, Premaraj S. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign plastic material. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2014;145:64–71.
73. GM K. *Temel Patoloji.* istanbul: Güneş Kitapevi; 2007.

74. Westphalen GH, Menezes LM, Prá D, Garcia GG, Schmitt VM, Henriques JA, et al. In vivo determination of genotoxicity induced by metals from orthodontic appliances using micronucleus and comet assays. *Genetics and Molecular Research*. 2008;7(4):1259–66.
75. Angelieri F, Carlin V, Martins RA, DA Ribeiro DA. Biomonitoring of mutagenicity and cytotoxicity in patients undergoing fixed orthodontic therapy. *Am J Orthod*. 2011;139:399–404.
76. Natarajan M, Padmanabhan S, Chitharanjan A. Evaluation of the genotoxic effects of fixed appliances on oral mucosal cells and the relationship to nickel and chromium concentrations: an in-vivo study. *Am J Orthod*. 2011;140:383–8.
77. H. Sies. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991;91:31–8.
78. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015 Nov 6;6(3).
79. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol*. 1999;300:156–66.
80. Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA, Allan JM. The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(2):167–72.
81. Köse T, Kiki A. Hızlı Üst Çene Genişletmesinin Sistemik Oksidatif Stres Düzeyi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. 2016.
82. Goymen M, Sokucu O, Taysi S, Topcuoglu T, Tarakcioglu M. Comparison of the effects of different retention appliances on the oxidant–antioxidant system. *J Adhes Sci Technol*. 2016 Aug 2;30(15):1671–80.

83. Atuğ Özcan SS, Ceylan İ, Özcan E, Kurt N, Dağsuyu İM, Çanakçı CF. Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Fixed Orthodontic Appliances. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. 2014;
84. Oldham KM, Association PE. Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? J Am Diet Assoc. 1998;98(9):1001–8.
85. Guo Y, Yu S, Zhang C. Epigenetic regulation of Keap1-Nrf2 signaling. Free Radic Biol Med. 2015;88:337–49.
86. Stefanson AL, Bakovic M. Dietary regulation of Keap1/Nrf2/ARE pathway: focus on plant-derived compounds and trace minerals. Nutrients. 2014;6:3777–801.
87. Kobayashi A, Kang M, Watai Y, Tong KI, Shibata T, Uchida K, et al. Oxidative and Electrophilic Stresses Activate Nrf2 through Inhibition of Ubiquitination Activity of Keap1. Mol Cell Biol. 2006 Jan 1;26(1):221–9.
88. Tu W, Wang H, Li S, Liu Q, Sha H. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases. Aging Dis. 2019;10(3):637–51.
89. Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1–Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. Genes Cells. 2011 Feb;16(2):123–40.
90. Brigelius-Flohé R, Müller M, Lippmann D. The yin and yang of nrf2-regulated selenoproteins in carcinogenesis. Int J Cell Biol. 2012;
91. Gañán-Gómez I, Wei Y, Yang H. Oncogenic functions of the transcription factor Nrf2. Free Radic Biol Med. 2013;65:750–64.
92. Yoo NJ, Kim HR, Kim YR, An CH, Lee SH. Somatic mutations of the KEAP1 gene in common solid cancers. Histopathology. 2012 May;60(6):943–52.
93. Bai Y, Wang X, Zhao S, Ma C, Cui J, Zheng Y. Sulforaphane Protects against Cardiovascular Disease via Nrf2 Activation. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015.

94. Smith RE, Tran K, Smith CC, McDonald M, Shejwalkar P, Hara K. The role of the Nrf2/ARE antioxidant system in preventing cardiovascular diseases. *Diseases*. 2016;4(4):34.
95. Koroğlu İ, Konduk BT. Ülseratif Kolitli Hastalarda Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör 2 (NRF2) İle Oksidatif Stres Düzeylerinin Araştırılması. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ; 2020.
96. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology. 8th ed. ST Louis: Mosby; 2012.
97. Chagas AS, Freitas KMS, Caçado RH, Valarelli FP, Canuto LFG, de Oliveira RCG, et al. Level of satisfaction in the use of the wraparound Hawley and thermoplastic maxillary retainers. *Angle Orthodontist*. 2020;90(1):63–8.
98. Demir A, Babacan H, Nalcaci R, Topcuoglu T. Comparison of retention characteristics of Essix and Hawley retainers. *Korean J Orthod*. 2012;42(5):255–62.
99. Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. The role of oxidative stress in the aging process. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1121–8.
100. Ortona E, Matarrese P, Malorni W. Taking into account the gender issue in cell death studies. *Cell Death Dis*. 2014;5(3):10–2.
101. Pereira Da Silva VH, De Luna Antonio R, Pompeia S, Ribeiro DA. Cytogenetic Biomonitoring in Buccal Mucosa Cells from Young Smokers. *Acta Cytol*. 2015;59(6):474–8.
102. Ramenzoni LL, Schneider A, Fox SC, Meyer M, Meboldt M, Attin T, et al. Cytotoxic and Inflammatory Effects of Electronic and Traditional Cigarettes on Oral Gingival Cells Using a Novel Automated Smoking Instrument: An In Vitro Study. *Toxics*. 2022;10(4).
103. Poggi P, Baena RR, Rizzo S, Rota MT. Mouthrinses with Alcohol : Cytotoxic In Vitro. *J Periodontol*. 2003;74:623–9.
104. Liu Z, Liu Y, Song Y, Zhang X, Wang S, Wang Z. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: A meta-analysis. *Dis Markers*. 2014;

105. Jeddi F, Soozangar N, Sadeghi MR, Somi MH, Samadi N. Contradictory roles of Nrf2/Keap1 signaling pathway in cancer prevention/promotion and chemoresistance. *DNA Repair (Amst)*. 2017;54(April):13–21.
106. Sato TP. A pH curve of human resting saliva sampled with a small paper slip and its medical application. *Pathophysiology*. 2002;8:283–90.
107. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis*. 2002 Mar 1;8(2):69–76.
108. Khalili J, Biloklytska HF. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis*. 2008 Nov 1;14(8):754–60.
109. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*. 2004 Jul;31(7):515–21.
110. Akalin FA, Baltacioğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007 Jul;34(7):558–65.
111. Ghapanchi J, Kamali F, Moattari A, Poorshahidi S, Shahin E, Rezazadeh F, et al. In vitro comparison of cytotoxic and antibacterial effects of 16 commercial toothpastes. *J Int Oral Health*. 2015;7(3):39–43.
112. Bolognesi C, Roggieri P, Ropolo M, Thomas P, Hor M, Fenech M, et al. Buccal micronucleus cytome assay: results of an intra- and inter-laboratory scoring comparison. *Mutagenesis*. 2015 Jul 1;30(4):545–55.
113. Tadin A, Gavic L, Govic T, Galic N, Zorica Vladislavic N, Zeljezic D. In vivo evaluation of fluoride and sodium lauryl sulphate in toothpaste on buccal epithelial cells toxicity. *Taylor & Francis*. 2019 Jul 4;77(5):386–93.

114. Aykanat B, Cakmak Demircigil G, Buyan N, Baskin E, Gulleroglu K, Fidan K, et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal epithelial cells of children with chronic kidney disease. *hrcak.srce.hr* B Aykanat, G Cakmak Demircigil, N Buyan, E Baskin, K Gulleroglu, K Fidan *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 2016•*hrcak.srce.hr* [Internet]. [cited 2023 Sep 4]; Available from: <https://hrcak.srce.hr/170515>
115. Ceretti E, Feretti D, Viola GCV, Zerbini I, Limina RM, Zani C, et al. DNA damage in buccal mucosa cells of pre-school children exposed to high levels of urban air pollutants. *PLoS One*. 2014 May 2;9(5).
116. Angeles-Estrada L, Pérez-Soto E, Pérez-Vielma NM, Gómez-López M, Sánchez-Monroy V. Oxidative stress and genotoxicity in oral epithelial cells from subjects undergoing orthodontic treatment with fixed appliances. *Clin Oral Investig*. 2023;27(8):4225–31.
117. Shamaa M, Mansour M. Long-term assessment of the salivary oxidative stress status during orthodontic treatment with fixed appliances. *Egypt Dent J*. 2019;65(4):3151–7.
118. Esenlik E, Bolat Gümüş E, Eroğlu Albayrak G, Kumbul Doğuç D. Does puberty affect oxidative stress levels and antioxidant activity of saliva in patients with fixed orthodontic appliances? *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2023;84:56–64.
119. Esenlik E, Naziroğlu M, Açıkalın C, Övey I. Vitamin E supplementation modulates gingival crevicular fluid lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with orthodontic tooth movement. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(5):376–81.
120. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol*. 2005;32(3):238–43.

7.ÖZGEÇMİŞ

1994 İskenderun doğumluyum. İlk öğrenim eğitimimi Bekbele Fatih İlkokulu'nda, orta öğrenim eğitimimi Demir Çelik Anadolu Lisesi'nde, yüksek öğrenimim eğitimimi ise Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2017 yılında mezun olarak tamamladım. 2019 yılında Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.

