

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORTODONTİK NİKEL-TİTANYUM ALAŞIMLI TELLERE
BAĞLI MUHTEMEL GENOTOKSİK ETKİLERİN AĞIZ
EPİTEL HÜCRELERİNDE ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Serdar ÇETİNKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ANKARA
2015**

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORTODONTİK NİKEL-TİTANYUM ALAŞIMLI TELLERE
BAĞLI MUHTEMEL GENOTOKSİK ETKİLERİN AĞIZ
EPİTEL HÜCRELERİNDE ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Serdar ÇETİNKAYA

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin
Farmasötik Toksikoloji Programı
İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ecz. Onur ERDEM

**ANKARA
2015**

GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Ecz.Kd.Bnb.Onur ERDEM
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Üye : Prof.Dr.Dz.Ecz.Kd.Alb. Yalçın ÖZKAN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Üye : Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Ahmet DOĞRUL
Gülhane Askeri Tıp Akademisi




Üye : Doç.Dr.Ecz.Kd.Alb. Cemal AKAY
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Üye : Doç.Dr. Zeliha KAYAALTI
Ankara Üniversitesi



ONAY:



Ufuk DEMİRKILIÇ
Prof.Tbp.Tuğgeneral
GATA Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kurulunun 09 Eylül 2014 gün ve 231 sayılı kararı gereği Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Çalışmam süresi boyunca desteklerini esirgemeyen Eczacılık Bilimleri Merkez Başkanı Prof.Dr.Dz.Ecz.Kd.Alb. Yalçın ÖZKAN'a,

Her zaman ve her konuda yardımını ve desteğini gördüğüm Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr.Ecz.Kd.Alb. Cemal AKAY'a,

Çalışmamın ilk gününden son gününe kadar bilgi ve yardımını esirgmeden beni hep destekleyen, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu sabrından ve hoşgörüsünden ötürü tez danışmanım Doç.Dr.Ecz.Kd.Bnb. Onur ERDEM'e,

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Ecz.Kd.Alb. Ayhan SAVAŞER ve Yrd.Doç.Dr.Dz.Bnb. Cansel KÖSE ÖZKAN'a,

Ortodonti AD Bşk. Prof.Dr.Diş.Tbp.Kd.Alb. Tuncer ÖZEN'e ve numunelerin toplanmasında ve hastaların takibinde yardımcı olan Doç.Dr. Sıla MERMUT GÖKÇE ve Diş.Tbp.Yzb. Mehmet KAPLAN'a aynı zamanda tüm GATA Ortodonti Anabilim Dalı personeline,

Çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen J.Ecz.Yzb. Eyüp ÇIRAK ve J.Uzm.Ecz.Kd.Yzb. Buğra SOYKUT'a,

Uzm.Ecz.Yzb. Özgür EŞİM, Ecz.Ütğm. Filiz ATALAY, J.Ecz.Ütğm Alper ARSLAN, Uzm.Ecz. Özge ÇEVİK ve tüm Eczacılık Bilimleri Merkez Başkanlığı personeline,

Tez çalışmam sırasında her zaman yanımda olan eşime ve hayatımıza güzellikler katan oğluma,

teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Serdar ÇETİNKAYA, Ortodontik Nikel-Titanyum Alaşımli Tellere Bağlı Muhtemel Genotoksik Etkilerin Ağız Epitel Hücrelerinde Araştırılması, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Bilimleri Merkezi Farmasötik Toksikoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2015. Sabit ortodontik materyaller dişlerle ilgili yapısal kusurların tedavisi amacıyla sıklıkla kullanılan metal alaşımli ürünlerdir. Söz konusu ürünlerin bileşiminde metal bileşenler yer alır ve bunların kompozisyonu materyalin fiziksel özelliklerini belirler. Nikel-Titanyum alaşımli (Ni-Ti) materyaller de ortodontik tedavide sıklıkla kullanılan ürünler arasında yer almaktadır. Söz konusu materyallerin özel bazı biyouyumluluk testlerinden geçmeleri ise tedavide kullanımları açısından bir zorunluluktur. Bununla birlikte Ni-Ti alaşımli tellerin de içerisinde bulunduğu ortodontik materyallerin bileşiminde Nikel (Ni) gibi insanda toksik etkileri bilinen bazı ağır metaller yer almaktadır. Bu durum özellikle son yıllarda söz konusu materyallerin biyouyumluluğuna yönelik artan bir endişenin meydana gelmesine neden olmaktadır. Materyallerin biyouyumluluğuna yönelik şüphelerin kaynağında tedavi esnasında ağız boşluğu içerisinde aşınmaya zorlayan süreçlere bağlı olarak materyal yapısında oluşan değişim yer alır. Günümüzde materyallerin güvenli kullanımına yönelik in vitro ve in vivo düzeyde yapılmış birçok bilimsel çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte sabit ortodontik materyallerin uygulandığı ve muhtemel toksik etkiler açısından önemli bir risk grubu oluşturan çocuklarda materyallerin aşınma özellikleri ve buna bağlı toksik etkilerin değerlendirildiği araştırmalar yeterli değildir. Yukarıda verilen bilgiler ışığında gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada amaç; Ni-Ti alaşımli telleri kullanan çocuk hastalardan alınan tükürük ve idrar gibi biyolojik örneklerde in vivo korozyon varlığının belirlenen örneklem zamanları dikkate alınarak belirlenmesidir. Ayrıca belirlenen örneklem zamanlarında alınan ağız epitel hücrelerindeki muhtemel genotoksik etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda yaşları 12-17 arasında olan 16 erkek ve 16 kız çocuğu toplam 32 hastadan tedavi başlamadan önce (kontrol grubu) ve tedavi başladıktan sonraki 7, 15, 30, 45, 60 ve 90'inci günlerde (deney grupları) hastalardan tükürük ve idrar numuneleri ve ağız epitel hücre örnekleri toplanmıştır. Alınan tükürük örneklerinde Ni, bakır (Cu), demir (Fe) ve çinko (Zn) metalleri, idrar örneklerinde ise Ni metal düzeyleri belirlenmiştir. Hastalardan alınan ağız epitel hücrelerine ise etki biyogöstergesi olarak Mikroçekirdek (MÇ) testi uygulanmış, bu amaçla her birey ve her örneklem zamanı için 1000 hücredeki MÇ sıklıkları belirlenmiştir. İdrar Ni değerleri tüm deney gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0,05$). Tükürük örneklerinde Ni ve Cu değerleri tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermişken Fe ve Zn değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Ağız epitel hücrelerindeki genotoksik etkiler değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre 7, 15, 30 ve 45'inci günlerde MÇ sıklığının anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte tedavinin 60'inci günü ile kontrol grubu arasında ortalama MÇ sıklığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca 90'inci gündeki MÇ sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düştüğü tespit edilmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar tedavi amacıyla Ni-Ti alaşımli telleri kullanan çocuklarda tedavi süresince materyalin yapısında ciddi bir aşınmanın meydana geldiğini ve bu aşınmanın biyolojik örneklerde belirlenebilir seviyelere ulaştığını göstermiştir. Ni-Ti alaşımlara bağlı genotoksik etkiler açısından bakıldığında; genotoksik hasarın tedavinin özellikle ilk haftalarında ağız epitel hücrelerinde belirgin düzeyde arttığı, bununla birlikte söz konusu hasarın tedavinin devam eden süreçlerinde azalmaya başladığı ve uzun dönemde kontrol grubuna göre daha düşük düzeye indiği görülmüştür. Sonuç olarak ortodontik Ni-Ti alaşımli tellere bağlı genotoksik etkilerin tespit edilebilir seviyelerde olduğu belirlenmiş olmakla birlikte bu etkilerin uzun dönemde materyallerin biyouyumluluğu açısından sorun oluşturmadığı tespit edilmiştir. Benzer risk gruplarını daha geniş ölçüde kapsayacak ve farklı biyolojik örnekleri içerecek çalışmalara devam edilmesi söz konusu materyallerin biyouyumluluk özelliklerine yönelik endişelerin giderilmesine önemli katkı yapacağı değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler :Genotoksisite, Mikroçekirdek, Ni-Ti alaşımli teller.

ABSTRACT

Serdar ÇETİNKAYA, Investigation of the Possible Genotoxic Effects related to Orthodontic Nickel-Titanium Alloy Wires in Buccal Epithelial Cells, GMMA Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Toxicology, Master's Thesis, Ankara, 2015. Fixed orthodontic materials are metal alloy products that are used for the treatment of the dental structural defects. These products have metal components and their composition determines the physical characteristics of the material. Nickel-Titanium alloy (Ni-Ti) materials are among the products that are widely used in orthodontic treatment. It is a necessity for these materials to undergo some of the specific biocompatibility tests in terms of their use in the treatment. However, the composition of orthodontic materials including Ni-Ti alloy wires contain several heavy metals that are known to have toxic effects on humans. This case causes a growing concern for the biocompatibility of these products. The material's structural change depending on the process that leads to corrosion in the oral cavity during the treatment forms the basis of the doubts about biocompatibility of the materials. Today, there are many scientific studies on the safe usage of the materials at 'in vitro' and 'in vivo' levels. However, there are not sufficient studies on the evaluation of wear properties of the materials and the related toxic effects on the children that are a significant risk group in terms of the implementation of fixed orthodontic materials and their possible toxic effects. The purpose of this study is to determine in vivo corrosion existence in biological samples such as saliva and urine taken from the children (pediatric patients) who use Ni-Ti alloy wires taking into account the identified sample times. It is also aimed to evaluate the possible genotoxic effects in buccal epithelial cells. In this regard, we collected saliva, urine and buccal epithelial cell samples from 32 patients (consisting of 16 boys and 16 girls) whose ages range from 12 to 17 before the treatment (control group) and in 7th, 15th, 30th, 45th, 60th and 90th days (experimental group). Nickel (Ni), copper (Cu), iron (Fe) and zinc (Zn) metals were determined in saliva samples and Ni metal levels were determined in urine samples. As effect biomarker, micronuclei (MN) test was carried out on the buccal epithelial cells. For this purpose, micronuclei frequency was determined 1000 cells for each individual and each sampling time. Urine Ni values showed a statistically significant increase in all experimental groups compared to the control group ($p < 0,05$). Ni and Cu values in saliva samples showed a statistically significant increase in all experimental groups compared to the control group while there was a statistically significant decrease in Fe and Zn values in all experimental groups compared to the control group. Given that the genotoxic effects in buccal epithelial cells, it was determined that the micronuclei frequency increased significantly in days 7, 15, 30 and 45 compared to the control group. However, there was not a significant difference between the 60th day of the treatment and the control group in terms of average MN frequency. In addition, the MN frequency in the 90th day was found to decrease significantly compared to the control group. The results we obtained in this study showed that there was a serious corrosion in the structure of Ni-Ti alloy wires during the treatment in children and this corrosion reached identifiable levels in biological samples. With respect to the genotoxic effects related to Ni-Ti alloy, genotoxic damage increased at an identifiable level in buccal epithelial cells particularly in first weeks; however, it began to decrease in the following processes and it decreased to lower levels compared to the control group. As a result, it was determined that the genotoxic effects related to Ni-Ti alloy wire were at identifiable levels; however, it was seen that these effects did not pose a problem in terms of the long-term biocompatibility of the materials. It is suggested for the future studies to cover similar risk groups more broadly and contain different biological samples in a way that to contribute significantly to the elimination of the concerns about the biocompatibility of the materials.

Keywords: Genotoxicity, Micronucleus, Ni-Ti alloy wires.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ORTODONTİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	5
2.1.1. AĞIZ DIŞI MATERYALLER	6
2.1.2. AĞIZ İÇİ MATERYALLER	7
2.1.2.1. HAREKETLİ MATERYALLER	7
2.1.2.2. FONKSİYONEL MATERYALLER	7
2.1.2.3. SABİT MATERYALLER	7
2.2. SABİT ORTODONTİK TEDAVİ	7
2.2.1. BANTLAR	9
2.2.2. BRAKETLER	9
2.2.2.1. METAL BRAKETLER	10
2.2.2.2. PLASTİK BRAKETLER	10
2.2.2.3. SERAMİK BRAKETLER	10
2.2.2.4. ZİRKONYUM BRAKETLER	10
2.2.3. TELLER	11
2.2.3.1. PASLANMAZ ÇELİK ALAŞIMLI TELLER	11
2.2.3.2. KROM-KOBALT ALAŞIMLI TELLER	11
2.2.3.3. BETA-TİTANYUM ALAŞIMLI TELLER	11
2.2.3.4. Nİ-Tİ ALAŞIMLI TELLER	12

2.3. TÜKÜRÜK BEZLERİ VE TÜKÜRÜĞÜN ÖZELLİKLERİ	13
2.4. AŞINMA	14
2.4.1. AŞINMAYA BAĞLI SONUÇLAR	16
2.5. NİKEL	17
2.5.1. GENEL ÖZELLİKLERİ	17
2.5.2. KİMYASAL REAKSİYONLARI	19
2.5.3. TOKSİKOKİNETİK	19
2.5.4. Nİ TOKSİSİTESİ	21
2.5.4.1. AKUT TOKSİSİTE	21
2.5.4.2. KRONİK TOKSİSİTE	22
2.5.4.3. KARSİNOJENİK ETKİ	23
2.5.4.4. TERATOJENİK ETKİ	26
2.6. GENOTOKSİSİTE	26
2.6.1. KROMOZOM MUTASYONLARI	27
2.6.1.1. GENOM MUTASYONLARI	27
2.6.1.2. YAPISAL KROMOZOM MUTASYONLARI	28
2.7.2. GEN MUTASYONLARI	29
2.6.3. GENOTOKSİK ETKİNİN BELİRLENMESİNDE BİYOGÖSTERGELER	29
2.6.3.1. MARUZİYET BİYOGÖSTERGESİ	30
2.6.3.2. ETKİNİN BİYOGÖSTERGESİ	30
2.6.3.2. DUYARLILIĞIN BİYOGÖSTERGESİ	31
2.6.4. BİYOGÖSTERGELERİN ÖNEMİ	31
2.6.5. GENOTOKSİSİTE TESTLERİ	32
2.6.5.1. AMES TESTİ	32
2.6.5.2. KOMET TESTİ	33
2.6.5.3. KARDEŞ KROMATİT DEĞİŞİMİ (SCE) TESTİ	33
2.6.5.4. KROMOZOMAL ABERASYON (CA) TESTİ	34

2.6.5.5. FİSH TESTİ	34
2.6.5.6. MİKROÇEKİRDEK TESTİ	34
2.6.5.6.1. EKSFOLİYE EPİTEL HÜCRELERİNDE MÇ TESTİ	36
2.6.5.6.2. AVANTAJLARI	39
2.6.5.6.3. DEZAVANTAJLARI	40
2.7. ORTODONTİK MATERYALLERİN BİYUYUMLULUĞU	40
2.8. ORTODONTİK MATERYALLERE BAĞLI GENOTOKSİK ETKİLER	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. DENEKLERİN SEÇİMİ	44
3.2. BİYOLOJİK ÖRNEKLERİN TOPLANMASI	45
3.2.1. İDRAR VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	45
3.2.2. AĞIZ EPİTEL HÜCRELERİNİN ALINMASI	45
3.3. AĞIZ EPİTEL HÜCRELERİNDE MÇ YÖNTEMİ	45
3.3.1. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER	45
3.3.2. ANALİZ İÇİN KULLANILAN ÇÖZELTİLER	46
3.3.3. KULLANILAN ALET VE SARF MALZEMELER	46
3.3.4. PREPARATLARIN HAZIRLANMASI VE BOYANMASI	47
3.3.5. MİKROSKOBİK DEĞERLENDİRME	47
3.3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
3.4. TÜKÜRÜK VE İDRAR ÖRNEKLERİNDE ELEMENT ANALİZLERİ	49
3.4.1. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER	49
3.4.2. KULLANILAN CİHAZ VE SARF MALZEMELER	49
3.4.3. ÖRNEKLERİN ANALİZ ÖN İŞLEMLERİ	50
3.4.4. ÖRNEKLERİN ANALİZ İŞLEMLERİ	50
3.4.4.1. Nİ ANALİZİ	50
3.4.4.2. FE ANALİZİ	55
3.4.4.3. CU ANALİZİ	58

3.4.4.4. ZN ANALİZİ	61
3.4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	64
4. BULGULAR	65
4.1. MÇ SONUÇLARI	73
4.2. TÜKÜRÜK Nİ SONUÇLARI	74
4.3. İDRAR Nİ SONUÇLARI	76
4.4. TÜKÜRÜK FE SONUÇLARI	77
4.5. TÜKÜRÜK CU SONUÇLARI	78
4.5. TÜKÜRÜK ZN SONUÇLARI	78
4.7. PH SONUÇLARI	79
4.8. TÜKÜRÜKTEKİ Nİ DEĞERLERİNİN MÇ, PH, FE, CU, ZN VE İDRARDAKİ Nİ DEĞERLERİ ARASINDA KORELASYON DAĞILIMI	80
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
KAYNAKLAR	101
EK-1	115
EK-2	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

µg	:	Mikrogram
‰	:	Binde
AAS	:	Atomik Absorbsiyon Spektrometre
BrdU	:	Bromo-deoksiüridin
CA	:	Kromozomal aberasyon
Cu	:	Bakır
EMÇ	:	Eksfoliya epitelyum hücrelerinde mikroçekirdek yöntemi
EPA	:	ABD Çevre Koruma Ajansı
Fe	:	Demir
g	:	Gram
H ₂ O ₂	:	Hidrojen peroksit
HCl	:	Hidroklorik asit
HNO ₃	:	Nitrikasit
IARC	:	Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi
ISO	:	Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu
L	:	Litre
MÇ	:	Mikroçekirdek
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
N	:	Normal
Ni-Ti	:	Nikel-Titanyum
nm	:	Nanometre
NTP	:	ABD Ulusal Toksikoloji Programı
°C	:	Santigrat derece
pH	:	Hidrojen iyonu konsantrasyonunun eksi logaritması
R	:	Korelasyon katsayısı
SCE	:	Kardeş kromatit değişimi
SS	:	Standart sapma
TSE	:	Türk Standartlar Enstütüsü
yy	:	Yüzyıl
Zn	:	Çinko

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Ni-Ti tel takılmış hasta	13
2.2. Ni bileşiklerinin hücre içerisine giriş yolları	23
2.3. Ni bileşiklerinin Oksidatif stresle DNA da meydana getirdiği hasar mekanizması	24
2.4. Bölünen bir hücrede mikroçekirdeğin ortaya çıkışı	35
2.5. Bukkal mukoza yatay kesitinin şematik gösterimi	37
2.6. Bukkal epitelde MÇ yönteminde değerlendirilen hücre tipleri	38
2.7. Ağız içi mukozada MÇ'li hücre	39
3.1. Tükürük örneklerinde Ni analizine ait örnek kalibrasyon grafiği	53
3.2. İdrar örneklerinde Ni analizine ait örnek kalibrasyon grafiği	54
3.3. Tükürük örneklerinde Fe analizine ait örnek kalibrasyon grafiği	57
3.4. Tükürük örneklerinde Cu analizine ait örnek kalibrasyon grafiği	60
3.5. Tükürük örneklerinde Zn analizine ait örnek kalibrasyon grafiği	63
4.1. Kontrol grubu ve deney grubundaki MÇ sıklığı dağılım grafiği	74
4.2. Kontrol grubu ve deney grubu tükürük örneklerinde Ni dağılım grafiği	75
4.3. Kontrol grubu ve deney grubu idrar örneklerinde Ni dağılım grafiği	77

TABLolar

Tablo		Sayfa
2.1.	Ni elementinin genel özellikleri	18
3.1.	Korelasyon sonuçlarında ilişki değerlendirilmesi	49
3.2.	Mikrodalga fırın çalışma programı	50
3.3.	Numunelerde Ni analizine ait grafit fırın sıcaklık programı	51
3.4.	AAS cihazının fırın ünitesi kullanılarak, tükürük/ idrar örneklerinde Ni analizi için uygulanan yöntem	52
3.5.	AAS cihazının alev ünitesi kullanılarak, tükürük örneklerinde Fe analizi için uygulanan yöntemi	56
3.6.	AAS cihazının alev ünitesi kullanılarak, tükürük örneklerinde Cu analizi için uygulanan yöntem	59
3.7.	AAS cihazının alev ünitesi kullanılarak, tükürük örneklerinde Zn analizi için uygulanan yöntem.	62
4.1.	Kontrol grubundaki (0'inci gün) hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	66
4.2.	7'inci gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	67
4.3.	15'inci gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	68
4.4.	30'uncu gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	69

4.5.	45'inci gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	70
4.6.	60'inci gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	71
4.7.	90'inci gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları	72
4.8.	Kontrol grubu ve deney gruplarındaki ortalama MÇ (%o) sıklığı.	73
4.9.	Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Ni sonuçları	75
4.10.	Kontrol grubu ve deney gruplarının idrar Ni sonuçları	76
4.11.	Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Fe sonuçları	77
4.12.	Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Cu sonuçları	78
4.13.	Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Zn sonuçları	79
4.14.	Kontrol grubu ve deney grupların tükürük pH sonuçları.	79
4.15.	Kontrol grubu tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı.	80
4.16.	7'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı.	80
4.17.	15'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı.	81
4.18.	30'uncu gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı.	81

- 4.19. 45'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı. 82
- 4.20. 60'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı. 82
- 4.21. 90'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı. 83



1. GİRİŞ

21. yüzyılda insanların giderek artan estetik ve güzellik kaygıları, çene ve diş düzensizliklerini tedavi eden diş bilimi ortodontinin daha çok önem kazanmasına ve insanların bu tedaviye daha sık yönelmesine sebep olmuştur. Günümüz hekimleri gelişen yeni malzemelerin ve tekniklerin sağladığı avantajla hastaların bu yöndeki beklentilerini karşılayabilmektedir. Ortodonti tedavisinde amaç iyi bir çiğneme konuşma ve solunum fonksiyonu sağlamak ve iyi bir diş, çene ve yüz estetiği sağlamaktır (1,2). Tedavide birçok uygulama şekli olmakla beraber en sık kullanılan yöntem sabit ortodontik materyallerin (biyomateryallerin) kullanılması şeklinde olmaktadır. Bu yöntemde hastanın dişlerinin üzerine braketler yerleştirilir ve braketlerin birbirine ark telleri ile bağlanması sağlanır. Tellerin dişlere uzun süre basınç uygulamasıyla diş hareketleri meydana gelir. Dişlerin hareket ettirilerek istenilen yerlere gelmesiyle tedavi gerçekleşir (3). Braketlerin birbirine bağlanmasında kullanılan materyal ise biyolojik uyumluluk (biyouyumluluk) açısından sağladıkları üstünlükler nedeniyle, genellikle Nikel-Titanyum (Ni-Ti) alaşımlı teller olmaktadır.

Ortodontik tedavide kullanılan materyallerin biyouyumluluk özelliğine sahip olması, söz konusu materyallerin güvenli kullanılmaları açısından bir zorunluluktur. Bu durum aynı zamanda söz konusu materyalin organizmada herhangi bir toksik etki göstermemesi anlamına da gelmektedir. Ortodontik materyaller biyouyumluluk kriterlerini karşıladıktan sonra kullanıcıya ulaşmasına rağmen söz konusu materyallere bağlı istenmeyen etkiler konusundaki endişeler her geçen gün artmaktadır. Yapılan çalışmalar, tedavide kullanılan sabit ortodontik materyallerden başta Ni olmak üzere bazı toksik metal iyonlarının serbest kaldığına işaret etmiştir (4, 5, 6). Serbest hale geçen Ni'in hastalarda gözlenen allerjik reaksiyonlardan da sorumlu olduğu gösterilmiştir (7). Ni alaşımlı ortodontik materyalleri kullanan kişilerin %4.5-28.5'inde Ni duyarlılığı meydana geldiği ve bunun kadınlar arasında daha sık gözleendiği belirtilmiştir (8). Allerjik reaksiyonlara ilave olarak ortodontik materyalden salınan toksik metallere bağlı karsinogenik, mutajenik ve

sitotoksik etkiler konusundaki şüpheler ise materyallerin biyouyumluluğu konusundaki diğer bir önemli endişe kaynağı olmaktadır (9). Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) metalik Ni ve bileşiklerini Grup 1 yani “insan karsinojeni” grubunda değerlendirmiştir (10).

Ni-Ti alaşımlı sabit ortodontik tellerin kullanımları esnasında yukarıda belirtilen etkiler yanında klinik anlamda bazı istenmeyen etkilerin de meydana geldiği bildirilmektedir (11). Bu etkiler arasında artan diş eti iltihabı vardır ve bu durum sıklıkla ağız hijyeni ile ilişkilendirilmiştir (12). Ağız mukozası, diş eti ve/veya dudaklarda kızarıklık, ağrı ve yara oluşması gibi ağız içi reaksiyonlar, metal alaşımlı dental materyallerden serbest hale geçen toksik metaller ve akrilik kökenli malzemeler ile ilişkilendirilmiştir (13).

Ortodontik tedavide kullanılan Ni-Ti alaşımlı tellerin biyouyumluluk açısından değerlendirilmesinde önemli bir yaklaşım, in vitro ve in vivo olarak metal alaşımdan serbest hale geçen toksik metal seviyelerini belirlemektir. Söz konusu tellerin bileşiminde %40-50 Ni ve %50-60 Ti bulunduğu dikkate alındığında böyle bir araştırma tasarımı, ortodontik materyalin kullanım koşulları altındaki aşınma özelliklerine yönelik değerlendirmeye imkan sağlayacaktır (14). Aşındırıcı etkide sıcaklık, pH, mekanik baskı (aşınma) ve mikroflora (biyoaşınma) gibi bazı faktörlere maruz kalma önemli etkenleri oluşturmaktadır (15). Güncel literatür bilgisi in vitro ve in vivo olarak Ni-Ti alaşımlı materyallerin kullanımında toksik metal salınımının tükürük (16), kan (17), epitelyum hücreleri (18), idrar (19) ve saç (20) gibi biyolojik örnekler açısından mümkün olduğunu göstermektedir.

Ni-Ti alaşımlı tellerin tedavi koşullarındaki aşınma özellikleri in vivo ve in vitro çalışmalar ile değerlendirilmektedir. İn vivo çalışmalar tedavi koşulları altında kullanılan materyalin davranışı hakkında önemli bilgiler sağlamakla birlikte incelemede kullanılan biyolojik materyalin (kan) temininde yaşanan güçlükler nedeniyle (damar içi işlem gereksinimi) gerçekleştirilmeleri oldukça güç olmaktadır. Damar içi girişimin söz konusu olmadığı idrar ve tükürük gibi biyolojik örneklerin temini ise kan örneklerine göre çok daha kolaydır. Ni-Ti

alaşımli materyallerin aşınma özelliklerine yönelik diğer araştırmalarda ise in vitro yaklaşımlar kullanılmaktadır. Ancak in vitro çalışmalarda kontrollü laboratuvar koşullarının kullanılması materyalin ağız boşluğundaki doğal koşullarda nasıl davrandığına yönelik bilgileri tam olarak yansıtamamaktadır (21). Tüm bu bilgilere ek olarak, ortodontik tedavi sürecinin yaklaşık iki yıl sürdüğü, yani kullanılan Ni-Ti alaşımli tellere kronik bir maruziyet durumunun söz konusu olduğu gerçeği de dikkate alındığında, ortodontik materyalden ağız boşluğunda serbest hale geçen toksik metal düzeylerini değerlendirmede, farklı zamanları kapsayan ve invaziv olmayan örneklem yöntemlerini içerecek çalışmaların planlanması söz konusu materyallerin aşınma davranışlarına yönelik değerli veriler sağlayacaktır (14).

Günümüzde insan genomunun kararlılığı üzerinde çevre, genetik durum, beslenme, hayat tarzı ve çalışma koşulları gibi dış ve iç stres faktörlerinin önemi bilinen bir gerçektir ve bunların aydınlatılmasına yönelik çabalar her geçen gün artarak devam etmektedir (22). Valide edilmiş ve hedeflendirilmiş biyolojik belirteçler, bir etkene belirli maruz kalma koşullarındaki durumu ortaya koyarak oluşan duyarlılıkları bize sunabilir, birey veya popülasyonda görülen bir hastalığın tahminini sağlayabilir, kanser gibi hastalıklar açısından mekanizmaya yönelik çıkarımları oluşturabilir ve sonuç olarak yüksek risk taşıyan bazı grupların belirlenmesini sağlayabilir (23). Genotoksisite yöntemlerinin esası, karsinojenik etkinin oluşmasında DNA hasarının kritik önemine dayanır ve bu mekanizma, kanser gelişiminde önemli bir başlatıcı mekanizma olarak kabul edilmektedir. Karsinojenik etkilerin ortaya konmasında en güvenilir sonuçlar büyük popülasyonlar üzerinde gerçekleştirilen uzun süreli epidemiyolojik çalışmalarla sağlanır. Bununla birlikte söz konusu çalışmalar için harcanan emek, zaman ve maliyetler dikkate alındığında pratik bir yaklaşım olmamaktadır. Bu nedenle günümüzde kimyasallara bağlı genotoksik etki risklerinin ortaya konmasında genotoksik etki biyobelirteçlerinden sıklıkla faydalanılmaktadır (24). Bu amaçla kullanılan moleküler epidemiyoloji yöntemlerinin birisi de Mikroçekirdek (MÇ) yöntemidir. Yöntem periferel kan lenfositleri yanında ağız epitel hücreleri gibi ekfoliy hücrelerde de uygulanabilmektedir. Ağız epitel

(bukkal epitelyum) hücrelerinde yapılan MÇ yöntemi invazif olmayan bir örnekleme imkan tanınmasıyla kimyasallara bağlı genotoksik etkilerin araştırılmasında sıklıkla kullanılan bir etki biyogöstergesi olmuştur. Yöntemin güvenilirliği insan kanser riskine ilişkin yapılan araştırmalarda da ortaya konmuş ve vurgulanmıştır (25). Bu bilgiler ışığında Ni-Ti alaşımlı tellerin yapısında yer alan Ni metalinin in vivo aşınma durumunun farklı örneklem zamanlarında belirlenmesi ve bunun hedef bölge durumundaki ağız epitel hücrelerindeki genotoksik etkilerle olan ilişkisinin araştırılması söz konusu materyallerin biyouyumluluğunun değerlendirilmesi açısından doğru bir yaklaşım olacaktır. Yukarıda belirtilen yaklaşımın materyalleri tedavi amacıyla kullanılan çocuklarda gerçekleştirilmesi toksik etkiler açısından duyarlı grubu oluşturan söz konusu bireylerdeki durumun da belirlenmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada amaç;

1. Ortodontik Ni-Ti alaşımlı tel kullanan çocuklarda materyaldeki aşınma varlığının, farklı örneklem sürelerinde dikkate alınarak, idrar ve tükürük gibi biyolojik örneklerde araştırılması,
2. Ortodontik Ni-Ti alaşımlı materyallerin kullanımına bağlı muhtemel genotoksik etkilerin doğrudan hedef doku konumundaki ağız epitel hücrelerinde farklı örneklem süreleri dikkate alınarak MÇ tekniği yardımıyla belirlenmesi,
3. Aşınmaya bağlı toksik ağır metal (Ni) düzeyleriyle gözlenen genotoksik etkiler arasındaki ilişkinin test edilmesi,
4. Tedavinin farklı dönemlerinde alınan biyolojik örneklerde esansiyel elementlerdeki (Fe, Cu ve Zn) değişim ile Ni düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılarak bunun belirlenen genotoksik etkiler açısından değerlendirilmesi,
5. Ortodontik Ni-Ti alaşımlı tellerin, elde edilecek in vivo aşınma özellikleri ve genotoksik etki potansiyellerine yönelik sonuçlar ışığında söz konusu materyalleri kullanan ve önemli bir risk grubunu oluşturan çocuklarda tedavi süresince alınabilecek ilave tedbirlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ortodonti ve Tedavi Yöntemleri

Ortodonti kelimesi; anormal şekilde sıralanmış dişlerin, düzgün bir şekilde sıralanmasını ifade etmektedir. Dişleri, diş kavislerine ve çenenin bazal kısımlarına göre, diş kavislerinin birbirlerine göre, çenelerin bazal kısımlarının birbirlerine göre anormal olanlarının saptanarak düzeltilmesini ve anormal ilişkilerin meydana gelmesini engelleyen bilimdir. Ortodonti dişlerde ve yüzde bulunan düzensizliklerin teşhisi ve tedavisi ile ilgilidir. Her ne kadar kliniğe başvuran hastaların birçoğu tedaviye estetik kaygılarla yönelir de ortodontinin tek hedefi güzel bir görünüm değildir. Dişlerin beslenme, solunum, konuşma, tat alma ve çenenin boyunla ilişkisini kurmayla ilgili görevleri olduğundan, ortodonti tedavisi estetik yararlarının yanında tüm sistemleri etkileyebilecek öneme sahip bir tedavidir (25). Ortodonti tedavisi her zaman bir kusuru düzeltmek için değil bazen kusurun oluşmasını engellemeyi de kapsamaktadır.

Diş ve diş köklerine dışardan bir kuvvet uygulandığında, bu kuvvet dişlerin bağlı olduğu kemiğe iletilir ve kemiğin yapısında değişiklikler oluşur. Ortodontide dişlerin ve alveoler kemiklerin üzerlerine etkileyen kuvvetlere cevap verme yeteneği kullanılır. Dişlerde belirli noktalara hassas biçimde kuvvet uygulanması ya da belirli noktalarda kaldırılması ile denge değiştirilir. Değişen kuvvet dengeleri ile dişler alveoler kemikler içerisinde yer değiştirilerek uygun yeni yerlerine hareket ettirilir (26).

Ortodonti; dişleri doğru yerlere, hızlı bir biçimde, en az rahatsızlık yaratılarak, yani en verimli biçimde hareket ettirilmesi anlayışıdır. İlk ortodonti mekaniklerinden günümüze geliştirilen her yeni aparat, hekim için daha kolay, hızlı ve pratik uygulama, dişler üzerinde daha fazla kontrol, hasta için daha fazla tedavi sonuçları, daha konforlu, daha az sayıda ve daha kısa süreli kontroller yaratma ve daha ekonomik bir tedavi hedefine yaklaşmak için bir adımdır. Angle'ın tanıttığı ilk sistemden modern kendinden bağlanan

braketlere kadar sabit ortodontik apareylerde gözlediğimiz evrimin çizgisi her zaman bu yönde olmuştur (1, 28, 29).

Ortodontinin amacı; çocuklarda ortodontik açıdan anormal bir durumun oluşmasını önlemek, şayet bu durum engellenememiş ise mevcut durumun durdurularak ortaya çıkmasını önlemek veya ortaya çıkan anormal durumu tedavi etmek ve tedavi sonunda aşağıdaki hedeflere ulaşmaktır.

- İyi bir çiğneme, konuşma ve solunum fonksiyonu sağlamak.
- Ortodontik tedavi sonucu erişilen durumun kalıcı olmasını sağlamak.
- İyi bir diş, çene ve yüz estetiği sağlamaktır (1).

İnsanlarda kalıtım, prenatal büyüme ve gelişim esnasında oluşan konjenital anomaliler, fiziksel etkenler, travma, kötü beslenme ve hastalıklardan dolayı ortodontik anomaliler meydana gelebilir. Dişleri taşıyan alt ve üst çene kemiklerinin birbirleriyle ve cranium uyumsuzluğu ile iskeletsel anomaliler, dişler ve diş kavislerinin birbiriyle ilişkisi bozulmuşsa dişsel anomaliler meydana gelir (1). Bu anomalilerin giderilmesi ve hastalarda ideal bir oklüzyon sağlanması için ortodontide çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Ortodontik tedavi yöntemlerinde hastanın yaşı, maloklüzyonun tipi ve şiddeti ve hasta kooperasyonuna göre çeşitli dental materyaller kullanılır. Bunlar

- a. Ağız dışı materyaller
- b. Ağız içi materyaller

olmak üzere iki grup altında incelenebilir.

2.1.1. Ağız Dışı Materyaller

Alt veya üst çene gelişiminin aşırı olduğu durumlarda çenelerin birbiriyle olan ilişkisini düzeltmek amacıyla kullanılır. Bu apareyler *headgear*, *face mask* ve *Chincup* olmak üzere üç grupta incelenebilir.

2.1.2. Ağız İçi Materyaller

Hareketli, sabit ve fonksiyonel dental materyaller olarak sınıflandırılır.

2.1.2.1. Hareketli Materyaller

Genellikle karma dişlenme döneminde basit tedavilerin uygulanmasında kullanılır. Tedavide sabit ortodontik materyallerden ve kısmi sabit materyaller ile kombine halde kullanılır. Hareketli materyallerin çıkarabilme olanağı olduğundan hasta yemek yerken kullanmayabilir (4).

2.1.2.2. Fonksiyonel Materyaller

Büyüme ve gelişme döneminde mandibuler gelişim yetersizliği gösteren bireylerde kullanılır. Bu apareyler mandibulanın fonksiyon ve pozisyonunu değiştirerek belli bir kas grubunun kuvvetini dentisyon aracılığı ile bazal kemik kaidesine yönlendirir. Böylece çenelerin birbirileri ile olan ilişkilerinin normal olmasını sağlar (29).

2.1.2.3. Sabit Materyaller

Dişlerin üzerine yapılan bantlar veya yapıştırılan braketlerden geçen ve tellerden oluşur. Sabit cihazlar ortodonti tedavisinde en çok kullanılan yöntemdir (26).

2.2. Sabit Ortodontik Tedavi

Ortodontik tedavi yöntemlerinin başlangıcı çok eski tarihlere dayanmaktadır.

“Eski Yunanlılar ve Romalılar malpoze olmuş dişleri incelemişler ve dental düzensizliklerden kaynaklanan fonksiyonel ve estetik yetersizliklerin düzeltilmesinin gerekliliğine inanmışlardır” (27).

M.Ö.50-M.Ö.25 yılları arasında eski Roma’da yaşamış olan Aulus Cornelius Celsus, De Re Mericina (tıp üzerine) isimli çalışmasında uzun

sürelî ve zaman zaman tekrarlanan parmak basıncı yardımı ile normal konumda bulunmayan dişlerin düzeltilebileceğinden bahsetmiştir (30).

Altuğ ve diğ. (27) 11-15. yy arası diş hekimliği ve ortodonti tedavisine ait bilgilerin yok denecek kadar az olduğunu ve hiçbir bilimsel bir temele dayanmadığını ifade etmişlerdir.

18. yy'da Pierre Fauchard altın tel ve altın-gümüş alaşımlı levha ile 12 hastada ortodonti tedavisi uygulamıştır. Kullanmış olduğu bu materyallere 'Bandalette' ismini vermiştir. Fakat tedavide ilerleyen dönemlerde stabilite sorunu ile karşılaştığından dişlerin yeni konumlarını koruyabilecek etkili bir yol bulamamıştır. E. Bourdet, Pierre Fauchard'ın geliştirmiş olduğu 'bandalette' i modifiye ederek yaygınlaştırmış ayrıca ortodonti tedavisinde küçük azıların çekimlerini tavsiye etmiştir (30, 31). 1841 yılında Schanfe vidalı ayarlanabilir bandı bulmuş, 1849 yılında Dwinelle dişleri hareket ettirmek amacıyla vidalı mekanizmaları geliştirmiştir.

1850'li yıllara kadar olan dönemde ortodonti bilimi iyice yaygınlaşmış ve farklı tedavi yöntemi uygulanmıştır. Pek çok diş hekimi tedavide kendi ürettiği aygıtları kullanmıştır. Tedavide genelde alt yapısı olmayan, deneme yanılma yolu ile ve çok zaman kaybettiren yöntemler uygulanmıştır (27).

1861 yılında Kingsley ağız dışı kuvvetleri ve oksipitalankraji sağlamak amacıyla 'headgear sistemini' tanıtmış, Coffin ise esnek piyano teli kullanarak tedavi uygulamıştır. Edward H, Kingsley'in headgearini kendi sistemine dahil etmiş, Dwinelle'nin vidasını altın yerine gümüş-nikel alaşımından yapmış ve Coffin'in telini kullanarak ortodontik ataçmanı geliştirmiştir. 1887 yılında ise 'Angle sistemini' piyasaya sunmuştur.

1907 yılında Angle sisteminin kullanımı bırakılmış ve *E-Ark* materyalleri geliştirilmiştir. Bu materyalleri kullanıldığı teknikte dişlerin eksen eğrileri düzeltilememiştir. Tedavide dişlerin aksiyel eğim problemlerini düzeltebilmek amacıyla 'Pin ve Tüp' tipi dental materyaller geliştirilmiştir. Bu yöntemin uygulanmasındaki zorluklardan dolayı daha sonraki dönemde

'Ribon Ark Dental Materyaller' geliştirilmiştir. Uygulaması ve aktivasyonu çok kolay olan bu materyallerde uygulanan teknik anteroposterior yöndeki diş hareketleri için uygun bir araç olmamıştır. 1928 yılında Edgewise dental materyali tanıtılmış ve bu yöntem günümüzde sabit ortodontik tellerle yapılan tedavinin temel prensibini oluşturmuştur (27).

Ortodontide uygulanan tedavinin büyük çoğunluğu sabit ortodontik tellerden oluşmaktadır. Tedavide, diş üzerinde çeşitli dental materyaller kullanarak uzun süreli bir basınç uygulanması sağlanır. Böylece dişin çevresindeki kemiğin tekrar düzenlenmesiyle diş hareketi meydana gelir (26). Böylece dişler kademeli olarak hareket ettirilerek düzgün konumlandırılması sağlanır. Tedavide istenilen diş hareketleri, dişlerin üzerine yapıştırılan bant veya braketlerin üzerlerine bağlanan tellerle gerçekleştirilir.

2.2.1. Bantlar

Sabit ortodontik tekniklerde braketlerin tutturulduğu ve böylece kuvvetin dişe aktarılmasını sağlayan pasif kısımlardır. Hastaların ağız hijyenini tam sağlayamaması, yumuşak doku iritasyonlarının fazla olması, hekimin hasta başında çok fazla vakit kaybetmesi ve estetik olmayan görüntü oluşturmasından dolayı günümüzde çok tercih edilmemektedir (32).

2.2.2. Braketler

Diş minesine yapıştırılan ve kuvveti dişe ileten en önemli eleman brakettir. Braketler üretildikleri materyalin cinsine göre şu şekilde sınıflandırılır.

- a. Metal Braketler
- b. Seramik Braketler
- c. Plastik Braketler
- d. Zirkonyum Braketler

2.2.2.1. Metal Braketler

Paslanmaz çelik, altın ve titanyumdan oluşan metal braketlerin büyük çoğunluğu %17-22 krom (Cr) %8-12 Ni bulunan ostenit paslanmaz çelikten imal edilmiştir (11, 33). Metal braketler dayanıklı, hijyenik ve ucuz olması nedeniyle ortodonti tedavilerinde en sık kullanılan braket materyalidir.

Ni hassasiyeti olan bireylerde paslanmaz çelik braketler, alerjik reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle paslanmaz çelik braketlere alternatif olarak altın ve titanyum braketler üretilmiştir. Altın braketler paslanmaz çeliğin altın ile kaplanmasıyla üretilmiştir. Titanyum teller ise saf titanyumdan veya titanyum alaşımlarından yapılmıştır. Altın ve titanyum braketler yüksek biyouyumluluğa sahip olması, allerjen olmaması ve aşınma direncinin yüksek olması nedeniyle paslanmaz çelik braketlere alternatif olarak kullanılırlar (34). Altın braketler estetik amacıyla da hasta tercihine bağlı olarak kullanılmaktadır.

2.2.2.2. Plastik Braketler

Hastaların estetik taleplerini karşılamak amacıyla plastik braketler geliştirilmiştir. Polimer-polikarbonat materyallerinden üretilen plastik braketler deforme olma, çatlama, renk değiştirme ve kokuya neden olabilmektedir (35).

2.2.2.3. Seramik Braketler

Alüminyum oksitten imal edilen seramik braketler estetiğin ve hasta memnuniyetinin artırılması amacıyla üretilmiştir (36). Seramik braketlerin metal braketlere göre tork ve devrilme hareketleri sırasında kırılım, brakete temas eden karşı dişte aşınma ve mine kırığı gibi dezavantajları mevcuttur (26).

2.2.2.4. Zirkonyum Braketler

Zirkonyum (%95) tozları ve trityum oksitten (%5) üretilmiştir. Zirkonyum braketler diğer braketlere göre daha düşük sürtünme katsayısına

sahiptir. Fakat renk ve opasitenin stabil olmamasından dolayı estetiğın olumsuz yönde etkilenmesi dezavantajdır (37).

2.2.3. Teller

Ortodontik tedavide tellerin görevi dişleri hafif ve devamlı kuvvetlerle hareket ettirmektir. Kuvvet uygulandığında tel uzun süreli esneklik özelliğine sahip olmalıdır. Bu hedeflere ulaşmak için kullanılan dört farklı tel alaşımı mevcuttur.

Bunlar

- a. Paslanmaz çelik alaşımı teller
- b. Krom-Kobalt alaşımı teller
- c. Beta-Titanyum alaşımı teller
- d. Ni-Ti alaşımı teller (26)

2.2.3.1. Paslanmaz Çelik Alaşımı Teller

1950 yıllarından itibaren kullanılmaya başlayan paslanmaz çelik alaşımı teller yapısında %70-75 Fe, %18 Cr, %8 Ni ve %0.2 karbon (C) içerir. Şekil verebilme ve esneklik özelliklerinin yanında maliyeti de düşüktür. Ortodontik tellerin malzemesi olarak kullanılmasının ana nedeni aşınma ve kararmaya karşı direncinin yüksek olmasıdır (38).

2.2.3.2. Krom-Kobalt Alaşımı Teller

Kimyasal bileşiminde %40 kobalt (Co), %20 Cr, %15 Ni, %15 Fe, %7 molibden (Mo) bulunan krom-kobalt alaşımı teller 1950'li yıllarda geliştirilmiştir. Bu teller çelik tellere göre daha yumuşaktır ve esnektir. Kolay şekil verilebilir. Şekil verildikten sonra ısı işlemi ile sertleştirilir (38, 39).

2.2.3.3. Beta-Titanyum Alaşımı Teller

1980'li yıllarda Burstone ve Gloldberg tarafından ortodontide kullanılmaya başlamış olan bu teller bileşiminde %78 titanyum, %12

molibden, %7 zirkonyum, %4 kalay içerir. Beta-Titanyum teller çelik tellere göre daha elastik yapıdadır ve geri yaylanma değerleri diğer tellere göre daha yüksektir. Telin içeriğinde Ni olmaması aşınmaya karşı direncini artırır ve biyolojik uyumluluğu sağlar (38, 40).

2.2.3.4. Ni-Ti Alaşımli Teller

Ni-Ti alaşımlar martensitik yapıda belli bir dış kuvvete maruz kalmaları sonucunda şekli değişen ve ostenitik sıcaklığına geçtiklerinde büyük oranda ilk şekillerini geri kazanabilme özelliğine sahip tellerdir ve bu özelliklerine “şekil hafızası” etkisi denir. Alaşım ostenit fazda iken herhangi bir sıcaklık değişimi olmaksızın sadece uygulanan gerilmenin veya yükün kaldırılması sonucunda ilk şeklini tekrar kazanması ise “süperesneklik” olarak tanımlanır (19). Bir malzemeye yeterli kuvvetin uygulanmasıyla malzemenin şeklinin değişmesine esneklik deformasyonu, uygulanan kuvvet kaldırıldıktan sonra malzemenin tekrar eski şekline dönmesine ise “plastik deformasyonu” adı verilir.

Diş telleri süperesnek bir fazda olmalıdır. Plastik deformasyon meydana gelmeden esneklik deformasyonu göstermelidir. Ayrıca esneklik deformasyonu sonucu oluşan kuvvetin şiddeti dokularda patolojik olaylar meydana getirmeyecek ölçüde olmalıdır. Ni-Ti alaşımli teller yüksek esneklik, şekil hafızası ve plastik deformasyona karşı gösterdiği direnç ile diğer tellere göre daha üstündür. Bu sebepten ortodonti tedavisinde çok tercih edilir (28).

Yapısında %40-50 ve Ni %50-60 Ti bulunan Ni-Ti alaşımli teller diğer tellere göre iyi bir biyomalzemedir ve aşınmaya karşı iyi bir direnç göstermektedir. Fakat bu materyallerin ağız ortamında uzun süre kalması aşınmaya uğramasına ve Ni maruziyetine sebep olmaktadır (38).



Şekil 2.1. Ni-Ti tel takılmış hasta

2.3. Tükürük Bezleri ve Tükürüğün Özellikleri

Tükürük bezleri salgılarını kanallar vasıtasıyla oral kaviteye boşaltan, ağız boşluğundaki mukoza altında yerleşim gösteren dış salgı bezleridir. Tükürük bezleri *glandulae salivariae minores* adı verilen yaklaşık 400-600 kadar minör bez ve *glandulae salivariae majores* adı verilen 3 çift majör bezden oluşmaktadır.

Minör tükürük bezleri yanaklarda, dudaklarda, damaklarda ve dilde bulunur. Salgıları mukoz özellikte olan bu bezlere mukoza ile kas tabakası arasında yerleşmiştir. Salgıları devamlıdır ve ağız boşluğunu sürekli nemli tutarlar. Dil üzerindeki papillalarda bulunan minör tükürük bezleri tat almaya yardımcı olur (41).

Tükürük salgısı otonom sinir sistemin, hormonların, tat ve koku gibi fiziksel uyarıların etkisi altındadır. Ağız içinde farklı uyarılara göre 0.3-0.5 mL/dk ile 1-1.5 mL/dk arasında salgılanır. Bunun %20'si parotis, %70'i submandibular ve %5'i sublingual majör bezler tarafından, %5'i ise minör bezler tarafından salgılanır. Gün içinde yüksek, akşamları yavaş ve uyurken neredeyse hiç salgılanmaz. Tükürüğün pH aralığı 6-7.5 arasında değişir ve

zayıf asidik özellik göstermektedir. Tükürük pH'sının 5.5 ve altında olduğu durumlarda ağız içi mukozaya zarar verebilir. Tükürük salgılanmasının yavaşlamasıyla dudak ve oral mukozada kuruluk, yutkunmada zorluk, ağız kokusu ve tat alma bozuklukları görülebilir (42).

Tükürüğün sindirim, konuşma, oral kavite ve dental yapıların nemli tutulması ve korunması, tat alma cisimciklerinin uyarılması, oral kavitedeki bakterilerin kontrolünün sağlanması gibi fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar tükürüğün yapısını oluşturan (alfa amilaz ve lingual lipaz, mukus, musinler, karbonik anhidrit, proteinler, lizozim, gustin, histatinler, straterinler, sistatinler, asit ve alkali fosfat, IgA ve polipeptid hormonlar ve kan grubu antijenleri) organik maddeler, (klorürler, fosfatlar, sodyum karbonat, kalsiyum karbonat ve potasyum sülfosiyanür) inorganik maddeler ve suyla sağlanır (43).

Tükürüğün gün içerisinde sürekli salgılanması ve yapısında bulunan klorür, potasyum, sodyum, azotlu bileşikler ve proteinler ayrıca tükürükteki pH değişimi ortodontik tedavide kullanılan materyallerin aşınmasında en etkili yollardan biridir. Hastanın diyetinin asidik ve tuzlu olması ve ağız hijyenine dikkat etmemesi bu materyallerdeki aşınmayı artırır. Ayrıca hastanın beslenme esnasında çiğneme hareketleri, ağız içerisindeki sıcaklık dalgalanmaları ve çeşitli mikroorganizmalara uzun süre maruz kalma da aşınmayı arttırmaktadır (44).

Ağız hijyeninde florür ihtiva eden diş macunları ve gargaralar yaygın olarak kullanılmaktadır (45). Florür iyonlarının titanyum alaşımları üzerinde kuvetli bir etkiye sahip olduğu ve aşınmaya sebep olduğu tespit edilmiştir (46). Ayrıca diş macunu olmadan yapılan diş fırçalamalarında söz konusu tellerde aşınmaya sebep olduğu gözlenmiştir (47, 48).

2.4. Aşınma

Metallerin veya metal içerikli malzemelerin içinde buldukları ortamın bileşenleriyle oksitlenme veya kimyasal reaksiyona girerek yavaş yavaş yıkılma olayına aşınma denir (49). Çeşitli etkenler nedeniyle metalin

termodinamik kararlılığı bozulmaktadır. Buna bağılı olarak malzemenin yapısında bulunan metaller katı formdan iyonik forma geçerek buldukları ortama iyon salınımı yapmakta ve sonuçta aşınma meydana gelmektedir (38). Aşınmaya uğrayan materyalin dayanıklılık, metal ömrü ve geçirgenlik gibi temel özellikleri zayıflamaya başlar. Aşınmayla birlikte oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarının oluşması sağlanır. Oksidasyon anotta gerçekleşirken redüksiyon katotta gerçekleşir. Metal tamamen bitene kadar, metalin üzerinde pasifleştirici bir yüzey oluşana kadar ya da katyonik reaktan bitene kadar bu reaksiyonlar devam eder (50).

Ortodontik tedavide kullanılan metal alaşımları aşınmaya karşı dayanıklılık için pasifleştirilmiş oksit tabakasına sahiptir. Bu tabaka fiziksel ve kimyasal kuvvetlerle kolaylıkla bozulabilir (43). Ayrıca tükürük salgısı asit içerikli yiyecek ve içecekler, asidik ağız içi pH'sı, flor içeren diş macunları, ağız ortamının sürekli değişen kimyasal yapısı, ağız temizliğinde kullanılan diş fırçası ve sürtünme ortodontik materyallerin yapısındaki aşınmayı tetikleyici niteliktedir (49).

Ortodontik tıbbi cihazların ağız içindeki uğradıkları aşınma çeşitleri şunlardır:

- Standart atak
- Delik ve çatlak aşınması
- Galvanik aşınma
- Sürtünmeyle aşınma
- Gerilmeyle aşınma

Standart Atak

Metallerin bulunduğu ortamda redoks reaksiyonuna girmesiyle gerçekleşir ve en sık görülen aşınma türüdür (16, 51-53).

Delik ve Çatlak Aşınması: Ortodontik teller gözle görülmeyecek boyutlarda deliklere ve çatlaklara sahip olabilmektedir. Ağız ortamındaki mikroorganizmalar bu delik ve çatlaklara yerleşerek plak oluştururlar. Yerleştikleri yerde lokal pH değişimlerine sebep olan ve oksijen tüketen bu mikroorganizmalar aşınma oluştururlar (51-53).

Galvanik Aşınma: İki metalin iletken bir sıvı ya da elektrolit içinde birleşmesiyle gerçekleşir. Elektronegatifliği daha fazla olan madde anot, elektropozitifliği daha yüksek olan madde ise katot olur ve katotta aşınma gerçekleşir (51-53).

Sürtünmeyle aşınma: Braketlerin arasından geçen teller, birbirleriyle temas ettikleri yerlerde baskı oluşturur. Bu noktalarda uzun süreli kuvvet soğuk bükme denilen bir yapı oluşturur ve mikro seviyede parçaların kopma, kırılma ve çatlak oluşurmasıyla aşınma oluşmasına neden olur. (15, 51-53)

Gerilmeye Aşınma: Ortodontik teller braketlere yerleştirilmesinden sonra ağız, çene ve diş yapısına bağlı olarak kuvvet oluşumları gözlenir. Bu kuvvetler oluşturdukları noktalarda metal gerilmelerine neden olur. Gerilmeler teller üzerinde elektrokimyasal potansiyel oluşturarak anot ve katot özellik gösterirler (51-53).

2.4.1. Aşınmaya Bağlı Sonuçlar

Aşınmaya uğramış ortodontik materyaller lokal ya da sistemik olarak zararlı etki gösterebilirler. Ağız yanması, ağızda acı hissi ve ağrı, kontakt dermatit, kronik dermatit, kronik alerji oluşumları, baş ağrısı ve genel halsizlik en sık karşılaşılan durumlardır (43).

Sabit ortodontik tedavide kullanılan materyallerin in vivo ve in vitro koşullarda aşınma ve iyon salınımı etkileri araştırmalara konu olmuştur. Sfondrini diğ. (54) 2010 yılında yaptıkları in vitro çalışmada 3 farklı ortodontik braket materyalini yapay tükürük içerisinde 0.25, 1, 24, 48 ve 120 saat boyunca pH değerleri 4.2, 6.5 ve 7.6 olan yapay tükürük içinde bekletmişler

ve serbest kalan Ni miktarını atomik absorpsiyon spektrometre (AAS) cihazında okumuşlardır. Yapay tükürükte Ni salım miktarı örneklem zamanına göre değerlendirildiğinde, Ni düzeyi zamanla anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.001$).

Amini ve diğ. (6) ortodonti tedavisi gören hastalarda stresin tükürükteki metal iyonlarına etkisini incelemişlerdir. Çalışmada yaş aralığı 12 ile 21 arasında olan 30 hastanın (12 erkek 18 kadın) tedavi öncesi, tedavi başladıktan 3 ay sonrası, stres indüksiyon öncesi ve stres indüksiyonu takip eden 15 dk sonra 4 grupta tükürük örnekleri almışlar ve Ni düzeylerini belirlemişlerdir. Hastalarda zamana göre Ni konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği tespit etmişlerdir.

Menezes ve diğ. (19) ise ortodonti tedavisi gören hastalarda idrar Ni düzeyleri ölçmüştür. Ortodonti tedavisine başlamadan ve tedavi başlangıcından 2 ay sonra 9 ile 25 yaş arası 12 kadın 9 erkek toplam 21 hastadan idrar örnekleri toplamıştır. Ortodontik tedavi başladıktan sonra idrar Ni konsantrasyonunda istatistiksel anlamlı bir artış tespit etmiştir.

2.5. Nikel

2.5.1. Genel özellikleri

Atom numarası 28 ve periyodik cetvelde geçiş metalleri arasında yer alan Ni genelde gümüş-beyaz renkli bir metaldir. İsveçli minerolojist Axel Cronstedt tarafından 1751 yılında bulunmuş ve 1775 yılında Torbern Bergman ve arkadaşları tarafından element olduğu kanıtlanmıştır (55).

Tablo 2.1. Ni elementinin genel özellikleri.

Sembol	Ni
Grup	8B (Geçiş Elementi)
Atom Numarası	28
Atom Ağırlığı	58.6934 g/mol
Erime Noktası	1453°C
Kaynama Noktası	2732°C
Proton ve Elektron Sayısı	28
Yoğunluğu	8.908 g/cm ³
Renk	Gümüş-beyaz

Ni yer kabuğunda en sık bulunan 24'üncü elementtir. Ortalama 50 ppm'lik düzeyi ile yerkürenin %3'ünü oluşturmaktadır. Doğada çoğunlukla kloantit, pentlandit, milerit gibi minarellerin içinde demir, sülfürler, arsenürler ve silikatlarla beraber bulunur. Rezervleri büyük oranda Kanada'nın Sudbury bölgesinde ve Rusya'nın Norilsk şehrinde bulunmaktadır. Ayrıca Avustralya, Küba ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) de çıkarılmaktadır (56).

Ni suda çözünebilir ve suda çözünemeyen bileşikler halinde bulunur. Nikel klorür (NiCl_2), nikel nitrat ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$), nikel sülfat (NiSO_4) suda çözünebilir tuzlarıken, metalik Ni, nikel sülfidler ve nikel oksitler (NiO) suda zayıf çözünürlükleri olan bileşikleridir (57).

Isıtıldığı zaman kırılmadan uzayabilen sert ve esnek bir metal olan Ni; Fe, Cu, Cr ve Zn ile alaşım oluşturabilir. Ni asıl kullanım sahası olan metal endüstrisinde, paslanmaz çelik ve çeşitli metal alaşımları üretiminde kullanılır. Ayrıca dayanıklılığı, aşınmaya karşı direnci ve iyi bir düzeyde termal ve elektrik iletkenliğinden dolayı Ni kaplamalarda da kullanılır. Mücevherat yapımında da sık kullanılan Ni; bozuk para, mıknatıs, elektrikli eşyalar, tamir aletleri, makine parçaları, silahlar ve ev eşyaları ve tıbbi protezler yapımında ve renkli camların boyanmasında kullanılmaktadır (58).

Ni ve bileşiklerinin kullanılması her yıl ortalama 330.000 ton Ni atmosfere salınmasına neden olmaktadır. Bunun 150.000 tonunu doğal kaynaklar oluştururken, 180.000 tonu ise endüstriyel üretim ve tüketim, fosil yakıtlarının kullanımı ve Ni bileşiklerinin imhası sırasında oluşmaktadır. Kentsel bölgelerde havada ölçülen ortalama Ni değeri 120-170 ng/m³, kırsal bölgeler ise bu değer 6-17 ng/m³ arasındadır (59).

2.5.2. Kimyasal Reaksiyonları

Ni metali normal şartlar altında hava, su ve baz ile reaksiyon vermez. Yüksek sıcaklıklarda oksijen ile reaksiyona girerek Ni (II) oksit oluşturur.



Ni halojenlerle reaksiyona girer, flor gazıyla çok yavaş reaksiyon verir.



Seyreltik sülfürik asit ile yavaş reaksiyona girer. Reaksiyon sonucunda hidrojen gazı ve sulu Ni (II) çözeltisi oluşur.



2.5.3. Toksikokinetik

Ni'in insan vücuduna en temel giriş yolu gıda tüketimidir. Kuru baklagiller, fındık, ceviz, çikolata, soya fasulyesi veya soya ürünlerinde doğal olarak bulunmaktadır (53). Normal bir birey gıdalarla günde 170 µg Ni tüketebilir. Bu miktar su ve diğer maruz kalma yollarıyla 300 µg kadar çıkar. Gıdalarla vücuda giren Ni idrar ve posa olarak vücuttan atılır (58).

Ni gastrointestinal kanaldan çok düşük miktarda absorbe olmaktadır. Diyetle alınan Ni'in yalnızca %1'i absorbe olmaktadır (61). İnce bağırsakta demirle aynı bölgede emilir. Primer atılım yeri böbrektir. Ni Emilimi Ni bileşiğinin çözünürlüğüne bağlıdır. Emilim açısından *Ni karbonil>Suda çözünen Ni bileşikleri>suda çözünemeyen Ni bileşikleri* sırasını izler (56).

Ni insan vücuduna gıdaların yanında hava, su, toprak yoluyla, sigara kullanımı, Ni içeren mücevherat kullanımı ve Ni içeren metallere mesleki maruziyet sonucu girebilir. Anne kanından (plasenta) ve sütünden de çocuklara Ni geçişi olmaktadır (61). Gelişen teknoloji ve Ni tüketiminin artmasıyla havada ve atık sularda Ni miktarı artmaktadır. Solunum yolu ile günlük olarak alınabilecek Ni miktarı 0.05-5 mg arasındadır (71). Ni bileşiklerinin akciğerden temizlenmesi yavaştır bu nedenle Ni akciğerde birikir. Solunan Ni partikülleri partikül büyüklüğüne bağlı olmak üzere solunum sisteminde depolanır. Büyük partiküller (5-30 µm) gömülmek suretiyle nazofaranjial bölgede depolanırken daha küçük partiküller (1-5 µm) trake bronşial bölgeye girebilir ve burada çökerler. 1 µm'den küçük partiküller ise alveoller boşluğa kadar ulaşır. Solunumla alınan Ni'in %25-35'i akciğerlerde kalmaktadır (61).

Deriden absorpsiyonu ise sindirime ve inhalasyona göre daha azdır. Ni'e deriden uzun dönem maruziyet sonucu alerjik deri hastalıkları ortaya çıkabilir ve suda çözünen Ni tuzları bu hastalıklar için daha güçlü etkiye sahiptir (56, 63).

Normal şartlarda insan vücudundaki Ni miktarı kanda 0.34-1.4 µg/L, idrarda 0.9-4.1 µg/L, akciğerde 20-25 µg/kg, karaciğerde 8-10 µg/kg ve böbrekte 13.6 µg/kg olarak belirlenmiştir (62, 71). Kanda Ni taşınmasından sorumlu başlıca protein albumin, histidin ve α2-mikroglobulin'dir. Niplazmin ve metallothioneinde Ni'i bağlar ve taşır. Solunumla maruz kalmayı takiben Ni akciğerler, deri, böbrek, karaciğer, hipofiz ve adrenal bezlerde dağılmaktadır. Yarılanma ömrü NiSO₄ için 1-3 gün, nikel subsülfid için 5 gün ve NiO için 100 günden fazladır (61).

Ni'in hücre içine alınması üç yolla meydana gelir.

- Ni bileşikleri veya alaşımlarının endositoz ile alınması
- Kalsiyum kanalları aracılığıyla Ni iyonlarının transportu
- Nikel karbonil gibi lipofilik bileşiklerin hücre membranından difüzyonudur (56).

2.5.4. Ni Toksisitesi

2.5.4.1. Akut Toksisite

Ni insanlar tarafından bulunduğu solunduğunda akciğer ve böbreklerde hasar meydana getirdiği bildirilmiştir. NiSO₄ ve NiCl₂ ile kirletilmiş suyu içen bir grup işçi de gastrointestinal (bulantı, kusma, ve ishal) rahatsızlıklar ve nörolojik rahatsızlık belirtileri ve etkileri görülmüştür (64).

Metalik Ni, karbon monoksitle (CO) nikel karbonil oluşturmak için kombine edilmektedir ve 200 °C kadar ısıtıldığında CO ve Ni'e parçalanmaktadır. Bu reaksiyon verimli ve uygun bir Ni ayırımı sağlar. Ancak nikel karbonil oldukça toksiktir ve birçok vakada akut toksik etkiler bildirilmiştir. İntoksikasyon baş ağrısı, bulantı, kusma ile başlar epigastrik veya göğüs ağrısını öksürük, hiperpne, siyanoz, gastrointestinal semptomlar ve zayıflık takip eder. Belirtilere ateş ve lökositöz eşlik edebilir. Daha şiddetli vakalarda pnömoni, solunum güçlüğü ve sonuçta serebral ödem ve koma gelişebilir (61).

NiSO₄ ve NiCl₂ gibi çözülebilen Ni tuzlarının diyetle alınmasıyla sindirim sisteminde iritasyona neden olabileceği ve bundan dolayı mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishalin meydana gelebileceği tespit edilmiştir. Yine Ni tuzlarının beslenme ile alınması baş dönmesi, halsizlik, baş ağrısı, öksürük ve nefes darlığının ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir (61).

Ni'in deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarında akut toksik etki gösterdiği bulunmuştur. Suda çözünebilen bileşikleri (nikel asetat gibi)

oldukça yüksek bir akut toksisite gösterirken suda çözünemeyen bileşikleri (nikel tozu gibi) düşük akut toksisite göstermiştir (64).

2.5.4.2. Kronik Toksikite

Ni'e kronik maruziyet sonucunda insanlarda astım, bronşit, akciğer ve solunum yolu fonksiyonlarında bozukluk görülmüştür. Yapılan deney hayvanı çalışmalarında suda çözünen ve çözünmeyen Ni bileşiklerine solunumla maruz kalma sonucunda akciğerde ve bağışıklık sisteminde toksik etkisi olduğu rapor edilmiştir (64).

Ni'e kronik maruziyet sonucu en sık görülen etki ise allerjik reaksiyondur. Havadaki Ni'e, sıvı Ni çözeltilerine veya metal para veya mücevher gibi Ni içeren maddelerle uzayan temas durumunda kontakt dermatit oluşabilmektedir. Oluşan dermatit tip IV gecikmiş hipersensitivite aracılıklı bir enflamasyon cevabıdır (61). Maruziyet başladıktan sonra deri iltihabı, ellerde kabarıklık ve deri üzerinde leke ve kızarıklık görülebilir (65). Ni alerjisinin genel belirtileri kronik yorgunluk ve kas ağrılarıdır. Kronik yorgunluk sendromu olan kadınlarda yapılan çalışmada Ni alerjisi %52 oranında bulunmuştur (64).

Ni alerjisini erkeklere göre kadınlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin kadınlar tarafından sık ve sürekli kullanılan takıların Ni veya Ni alaşımları içermesidir. Bazı araştırmalara göre Ni alerjisinin kadınlarda %40 ve erkeklerde ise %5-%10 arasında olduğu tespit edilmiştir (55). Norveç'de farklı iki bölgeden seçilen iki gruptan kadınlar için Ni allerjik oranı %27.5 ve %31.1 arasında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada erkelerde ise bu oran %5 olarak rapor edilmiştir (64).

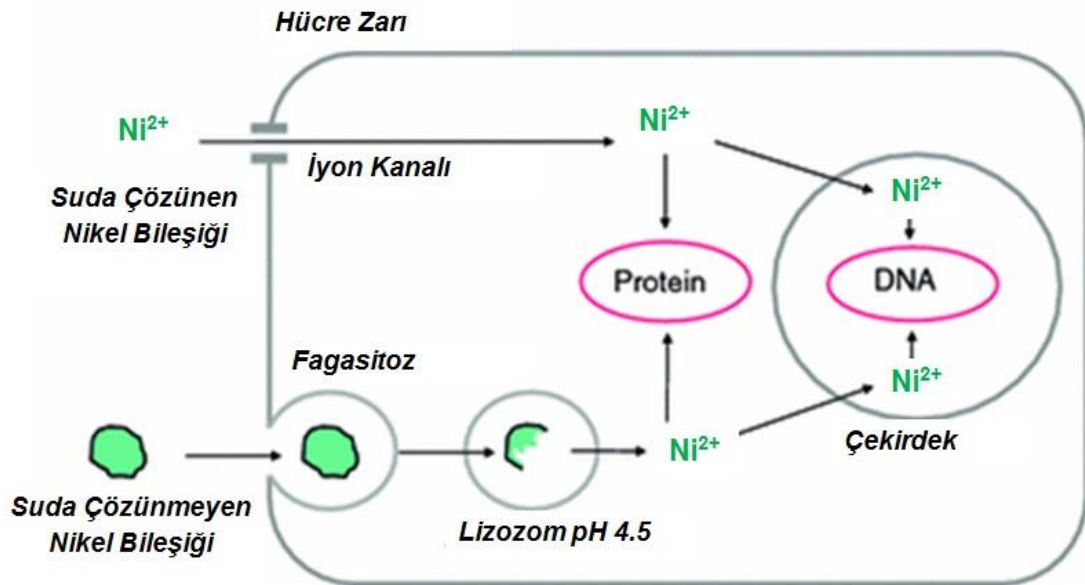
Ni-Ti alaşımlı tellerin yapısında bulunan Ni'e bağlı etkiler Temesvari diğ. (66) tarafından incelenmiş 13, 17 ve 18 yaşındaki üç hastanın Ni hassasiyeti belirlenmiştir. Hastalara ortodontik materyal olan metal damaklıklar takılmış ve dudaklarda inflamasyon, yanaklarda ve göz kapaklarında şişkinlik ve daha sonrada kontakt dermatite neden olduğu

gözlenmiştir. Semptomlar metal damak takıldıktan 7-8 gün sonra başlamıştır. Maruziyet kesildikten sonra ise semptomların yok olduğu gözlenmiştir.

2.5.4.3. Karsinojenik Etki

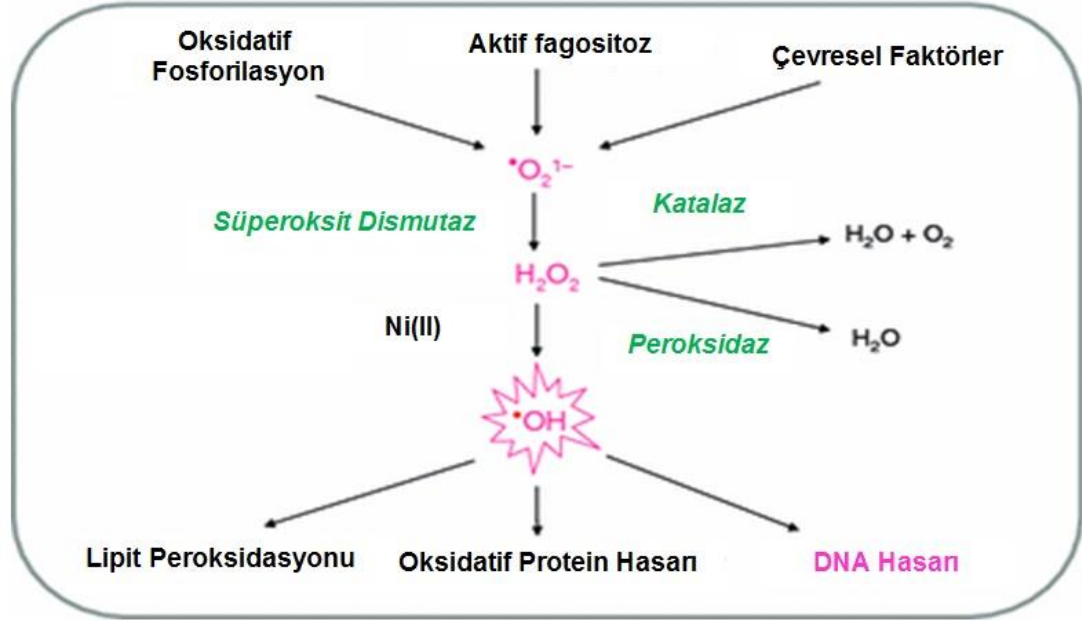
Ni, immünotoksik, mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilere sahiptir. Ni bileşiklerinden suda çözünmeyenleri karsinojenik etkiye, suda çözünen Ni tuzları ise mutajenik etkiye sahiptir (67).

Suda çözünmeyen Ni bileşikleri fibroblastlar tarafından fagosite edilir ve lizozomal vezikül içinde toplanır. Lizozomal veziküllerin asiditesinin artmasıyla Ni iyonları yüksek oranda serbest kalır. Serbest kalan Ni iyonları hücre çekirdeğinin etrafında toplanır ve burada hareketsiz hale gelirler. Daha sonra Ni komponentleri suda çözünür ve hücre çekirdeğine girerler. Suda çözünebilir Ni kalsiyum kanalları aracılığıyla ve Ni karbonil ise difüzyonla hücre içerisine girer. İyonize ya da partikül olarak hücre çekirdeğine giren Ni, X-kromozomunun heterokromatik uzun kolunda bölgesel dekondezasyon, delesyonlar ve diğer aberasyonları içeren özel kromozomal hasarlar üretir (68, 69).



Şekil 2.2. Ni bileşiklerinin hücre içerisine giriş yolları (70).

Ni bileşikleri iyonize halde biyolojik sistemde redoks reaksiyonlarını gerçekleştirme yeteneğine sahiptir. Fenton ve Haber-Weiss tipi reaksiyonlarında Fe ve Cu intrasellüler bağlanma yerlerine bağlanarak hidrojen peroksit ile hidroksil radikallerinin oluşumunu katalize eder ve oksidatif stres ve DNA hasarına yol açarlar (70).



Şekil 2.3. Ni bileşiklerinin Oksidatif stresle DNA da meydana getirdiği hasar mekanizması (70).

Magnezyum, DNA replikasyonunda mitotik iğ iplikçiklerinin oluşumunda gerekli bir metaldir. Ni, DNA ve proteinler üzerindeki bağlanma yerleri için magnezyumla yarışır. Ni heterokromatindeki magnezyumun bağlanma yerleri ile etkileşerek bu bölgede kromatin yapısında değişikliklere neden olur. Sonuçta kromozomal aberasyonlar oluşur (68).

Ni ve Ni bileşiklerinin toksik etkileri uzun bir süredir takip edilmektedir. Çeşitli Ni bileşiklerinin karsinojenik aktivitesinde belirgin farklılıklar belirli hücrelere ve subselüler hedef moleküllere Ni'in dağılmasından kaynaklanabilmektedir. Suda çözünmeyen Ni kuvvetli karsinojeniktir. Suda çözünen Ni bileşikleri ise zayıf karsinojenik etkiye sahiptir (68, 71). İnsanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve deney hayvanlarında yapılan testler

suda çözünebilen Ni bileşiklerinin nazal, akciğer ve karaciğer kanserinin oluşumuna etki ettiğini göstermiştir (57, 61).

Ni, ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA, U.S. Environmental Protection Agency) tarafından 129 önemli kirleticiden ve 14 önemli zehirli ağır metalden biri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca insan sağlığını tehdit eden zehir niteliği taşıyan 25 önemli bileşik arasında da sayılmaktadır (72). IARC, Ni ve bileşiklerini grup 1 "insan karsinojeni" de sınıflandırmıştır (10). Oler ve diğ. (73) yaptığı araştırmalarda farklı Ni bileşiklerinin farklı risklere sahip olduğu belirtilmiştir. Bu riskler arasında akciğer kanseri, böbreklerde ödem ve alerjik reaksiyonlar olduğu vurgulanmıştır.

ABD Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) NiSO_4 , NiO ve nikel süsulfid (Ni_3S_2)'in ratlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda Ni_3S_2 'ün kesinlikle karsinojen olduğu, NiO 'ün karsinojen olduğuna dair bazı kanıtlar elde ettiklerini ve NiSO_4 'ün ise karsinojen olduğuna dair kanıt olmadığını bildirmişlerdir (73).

Ni'e mesleki maruziyetin insanlarda akciğer ve nazal kansere eğilimi arttırdığı İngiltere'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gözlenmiştir. Ni rafinerisinde çalışan işçilerde popülasyondaki diğer insanlara göre akciğer kanseri riskinin beş kat, nazal kanser riskinin ise 150 kat olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (67). Norveç'te Ni rafinerisinde çalışan işçilerde larenks kanserinde artış gözlenmiştir. Rusya'daki işçilerde ise gastrik karsinom ve yumuşak doku sarkomları gözlenmiştir (64).

Yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar Ni bileşiklerinin karsinojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Karsinojenik riskin maruz kalınan miktara ve doz cevap ilişkisinin varlığına bağlıdır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmada kanser riskinin uygulama şekline ve sudaki çözünürlüklerine bağlı olduğu ortaya çıkmıştır (67).

2.5.4.4. Teratojenik Etki

Ni'in teratojenik etkili olduğu kemiriciler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ni plasentayı geçerek fetüse ulaşabilmektedir (67). Ni'in plasentaya geçtiği ve annedeki düzeye eriştiği insan fetal dokusunda görülmüştür (74). Ni, annenin hormonal dengesini bozarak hamileliğe etki eder. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda sıçanlarda hipofiz bezinden salgılanan prolaktinin Ni'le inhibe edildiği tespit edilmiştir (75).

2.6. Genotoksisite

Günümüzde insanlar çevrelerinde bulunan çok sayıda kimyasal ve fiziksel ajanlara maruz kalmaktadır. Modern yaşamın bir zorunluluğu olan bu maruziyet insan da birçok sağlık sorununu ortaya çıkarmaktadır. Genotoksisite canlı organizmanın genetik materyalindeki zararlı etkilerini inceler. Kimyasal, fiziksel ve biyolojik etkenlerin yaşayan hücrelerin genetik süreçlerinde ve kalıtsal materyalinde (DNA) kalıcı veya onarılabilen zararlı etki göstermesine genotoksisite denir (57, 76). Bir ajanın genotoksisitesi, birçok değişik hastalıkla sonuçlanabilir ancak, kanser en sık rastlananıdır. Birçok insan karsinojenin genotoksik olduğu bilinmektedir (77). Genotoksik etki hücre çekirdeği, kromozom ve DNA yapısında; DNA eklentileri, DNA kırıkları, gen mutasyonları, kromozom anomalileri, klastojenite ve anöploidi gibi hasarlar oluşturur (78).

Genotoksik maddeler, gen hücreleri üzerindeki etkilerine göre sitotoksik, sitostatik ve mutajenik etkenler olmak üzere sınıflandırılabilir. Sitotoksik maddeler, hücreleri anoksi, protein koagülasyonu veya membran permeabilitesinin artmasına neden olarak öldürürler. Sitostatik etki ise, daha çok kromozom yapısı ve sayısındaki değişmeleri gösterir (15).

Çeşitli kimyasal fiziksel ve biyolojik etkilerin DNA üzerinde yaptığı kalıcı değişikliklere mutasyon denir (69). Mutasyon oluşturucu maddeye "mutajenik madde", bu olaya "mutajenis", mutasyona uğrayan yapıya "mutant" adı verilmektedir. Mutasyonlar gamet hücrelerinde veya somatik

hücrelerde oluşabilir. Gamet hücrelerinde oluşan etki kalıtsal özelihtedir ve sonraki nesillere aktarılabilir. Somatik hücrelerde oluşan toksik etki bireyle sınırlı kalır ve kalıtsal özellik göstermez fakat kanser gibi hastalıkların mekanizmasına zemin hazırlaması açısından önem taşır (57).

Mutasyonlar, genetik materyalde genellikle tek bir gende meydana gelen değişiklik iken, kanser ise kontrol edilemeyen lokal hücre bölünmesidir. Kanser, DNA'da, çeşitli sebeplerle meydana gelen hasarlar sonucu hücrenin genetik yapısının bozulması, stabilitesinin bozulması ve tamir edilemediği takdirde maling hücrelerin oluşmasıyla gelişen bir süreçtir (79). Mutajenezis ile karsinogenezis arasında güçlü bir ilişki vardır. Mutasyonların ve kromozomal bozuklukların meydana gelmesi kanser oluşumundaki başlıca mekanizma olarak kabul edilmektedir (71, 80). Mutasyonlar iki grupta ele alınır.

- a. Kromozom mutasyonları
- b. Gen mutasyonları

2.6.1. Kromozom mutasyonları

2.6.1.1. Genom Mutasyonları

Kromozom mutasyonları kromozom sayısındaki değişimlerdir. Hücrelerin mitoz ve mayoz bölünmeleri sırasında kromozomlar düzenli ayrılmaz ve farklı kromozom sayısına sahip hücreler oluşur. Bu olayda kromozom ya yok olur ya da sayıca artar. Kromozom mutasyonları sonucu bir çok genin oranı değişir ve kalıtsal rahatsızlar oluşur (Mongolizm, Turner Sendrom, Klinefelter Sendromu) (81, 82).

Kromozom mutasyonları iki alt grupta incelenir. Bunlar

- a. Öploidi
- b. Anöploidi

Öploid: Kromozom sayısı takımındaki değişimlerdir. Bir takımındaki kromozom sayısının tam katlar halinde yükselmesi veya tek takım kromozom bulunması biçiminde olur. Öploid de hücre çekirdeği bölündüğü halde sitoplazma bölünmez (81, 82).

Anöploid: Bir takımındaki kromozomlardan birinin veya birkaçının sayısının değişmesiyle oluşur. Hücrelerin mitoz ve mayoz bölünmeleri sırasında ortaya çıkan kusurlardan oluşur (83), (Turner sendromu bir kromozomun eksik olmasıyla oluşurken Down ve Patau sendromları kromozom sayısının artmasıyla oluşur) (84).

2.6.1.2. Yapısal Kromozom Mutasyonları

Kromozomun yapısında meydana gelen değişmelerdir. Kromozomun sayısı aynı kalır fakat kromozomlardaki bazı parçaların fazlalaşması, kaybolması veya yer değiştirmesi yoluyla kalıtsal materyal değişime uğrar. Bu mutasyonlar, kromozomda oluşan kırılmalar veya kromozomu oluşturan kromatidlerin kırılmaları sonucu oluşur. Kırılmalar kendiliğinden meydana gelir veya dış etkenler sonucu oluşur. Kromozomlarda meydana gelen değişimler 4 başlık altında incelenebilir. Bunlar;

- a. Delesyon
- b. Dublikasyon
- c. İversiyon
- d. Translokasyon

Delesyon: Bir kromozomun bir parçasının kopup, kaybolmasıyla meydana gelen kromozom anomalisidir.

Dublikasyon: Bir kromozomun bir parçasının kendini eşlemesiyle ve fazla genetik materyal oluşturmasıyla sonuçlanan anomalidir.

İversiyon: Kromozomdaki bir kısmın kopup, ters dönüp daha sonra tekrar aynı yere birleşmesiyle meydana gelen düzensizliklerdir.

Translokasyon: Homolog olmayan kromozomlar arasında kromozomların yer değiştirmesiyle oluşan düzensizliklerdir (84).

2.7.2. Gen Mutasyonları

DNA'da bulunan nükleotit dizisinin ya da bazlarının değişmesiyle oluşur. Bir baz çiftinde bir pürin bazının diğer pürin bazı (örneğin A yerine G; C yerine T geçmesi gibi) ile veya bir primidin bazının diğer primidin bazı (örneğin A yerine T geçmesi) ile yer değişmesi sonucu oluşur. Kimyasal mutajenlerle oluşan nokta mutasyonları

Kimyasal modifikasyonlar

- DNA molekülünde anormal bazların yer alması (sübsitüsyon)
- Alkillendirici maddelerle alkilasyon (katılma)
- Çerçeve kayması (baz katılması ve eksilmesi), (83)

2.6.3. Genotoksik Etkinin Belirlenmesinde Biyogöstergeler

Biyogösterge, canlı organizmaya giren ksenobiyotiklerin hücresele ya da biyokimyasal oluşumların yapılarında veya fonksiyonlarında oluşturduğu biyolojik sistemde ya da örnekte ölçülebilen değişikliklerdir (85). Biyogöstergeler canlı organizmada çeşitli faktörlere maruz kalmaktan kaynaklanabilecek potansiyel riskleri belirlemek ve hesaplamak için kullanılan bir araçtır (86). Biyogöstergeler biyokimyasal ve moleküler değişimleri yansıttıklarından deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar arasında köprü görevi görürler. Biyogöstergeler genotoksik bir ajanla biyolojik bir sistem arasında etkileşimin spesifik ölçümlerini ifade eden bir tanım olarak belirtilir. Ayrıca biyogöstergeler; insan dokuları, hücreleri ve sıvıları gibi biyolojik materyallerde ölçülebilir nitelikteki hücresele, biyokimyasal veya moleküler değişimler olarak ifade edilir.

Genotoksik kimyasal maddeler ile teması olan kişilerde genotoksik riskin belirlenmesinde biyogöstergeler oldukça yararlıdır. Biyogöstergeler

özellikle kanser risk değerlendirilmesi ve hastalıkların tedavisi alanında geçerliliğini göstermiş olan yöntemlerdir. Kanserin gelişimi birkaç yıldan onlarca yıla kadar sürebilir. Bu denli uzun bir zaman periyodu için prospektif epidemiyolojik çalışmalar yapmak pratik olmamaktadır. Bu sebepten biyogöstergeler kanser riskinin zamanında belirlenebilmesi, hastalığın önlenmesi ve kontrolü amacıyla kullanılabilir (87). Biyogöstergeler;

- Maruziyet biyogöstergesi
- Etkinin biyogöstergesi
- Duyarlılığın biyogöstergesi

olmak üzere üç sınıfta incelenir.

2.6.3.1. Maruziyet biyogöstergesi

Bir ksenobiyotiğin ya da metabolitinin ya da ksenobiyotik ile hedef molekül/hücre arasındaki etkileşim sonucunda oluşan ürünlerin ya da bileşiğin spesifik metabolitlerini direkt ölçümünü içerir (88). Maruziyet biyogöstergesi genel olarak bir birey tarafından alınan dozun belirlenmesini ve bu dozun herhangi bir hastalığın oluşmasına neden olan değişikliklerle ilişkisini kavramak için kullanılır.

2.6.3.2. Etkinin biyogöstergesi

Canlı bir organizmada meydana gelen ve şiddetine bağlı olarak potansiyel bir hastalığın habercisi kabul edilen ölçülebilir biyokimyasal, fizyolojik, davranışsal veya diğer değişimlerdir. Etkinin biyogöstergesi, toksisitenin, hastalıkların ve karsinogenezin gelişimi sırasında erken uyarılar sağlar ve devam etmekte olan olaylar sırasında, maruziyetten en son etki görülene kadar herhangi bir zamanda ölçülebilir. Varlıkları hastalık için belirgin artmış bir riskin göstergesi olarak düşündürebilmektedir (88, 89).

2.6.3.2. Duyarlılığın biyogöstergesi

Genetik bir yatkınlığın tespitini sağlamaktadır. Genel popülasyona oranla hastalıklara karşı daha yüksek risk altındaki özel bireylerin belirlenmesinde kullanılır. Bir kimyasal maddenin aktivasyonu veya detoksifikasyonunda rol oynayan enzimlerin aktivitelerini ya da bazı DNA hasarı için onarım kapasitelerini içermektedirler (88).

2.6.4. Biyogöstergelerin Önemi

1. Maruz kalınan kimyasal ajanlar ile canlı organizma arasında meydana gelen etkileşimleri saptayabilir ve öldürücü olan düzeye kadar bu etkilerin ölçülmesini sağlayabilir.
2. Biyogöstergeler sayesinde, canlı organizma kontaminantların oluşturduğu advers etkiler hakkında bilgi sahibi olunabilir.
3. Öldürücü düzeyin altında olan etkilerin erken teşhisi uyarı olarak değerlendirilip, durumun düzeltilmesi veya koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olurlar.
4. Biyogöstergeler yardımıyla, kısa dönemli ve bölgesel biyolojik kirlilik düzeyi saptanabilir.
5. Çeşitli kirleticilere maruziyet ve bundan kaynaklanabilecek risk hakkında bilgi verirler.
6. Kirliliğin şiddetine bağlı ekosistemde oluşan değişimleri gösterebilirler.
7. Geri dönülmez çevresel hasara bağlı ekolojik sonuçlar doğmadan biyolojik düzeltme stratejilerinin geliştirilmesini sağlayabilirler ve yol gösterici olarak kullanılabilirler.
8. Laboratuvarlarda yapılan toksisite analizleri, kimyasal atıkların toksisiteleri hakkında göreceli bilgi vermektedir.
9. PAH'lar ve organofosfatlar gibi, metaboliti etkin olan kimyasallara maruziyet ile oluşacak toksik etki hakkında bilgi sağlayabilirler.

10. Ölçümün tek kimyasal üzerinde yapılması ve kontaminantın değişik dozlarının saptanabilmesi sayesinde, uzun dönem ekolojik etkileri, kısa dönem çalışmalar ile gösterebilmektedir (90).

2.6.5. Genotoksisite Testleri

Genotoksisite testleri, çeşitli yollarla doğrudan ya da dolaylı olarak genetik materyalde meydana gelen hasarları saptamak amacıyla geliştirilmiş in vivo ve in vitro testlerden oluşur. Genotoksisite testleri 1970'lerden beri kullanılmakta olan ve genlere hasar veren ajanların etkilerini ortaya koyan hızlı, güvenilir ve kolay uygulanabilir test yöntemleridir. Bu testler mutajenik ve genotoksik etkili maddelerin tanımlanmasında ve söz konusu maddelere gereksiz maruziyetin önlenmesinde ve kimyasallarla ilgili toksikolojik risk tayinin yapılmasında kullanılır (91-97).

- Ames testi
- Komet testi
- Kromozomal aberasyon (CA) testi
- Kardeş kromatit değişimi (SCE) testi
- Mikroçekirdek (MÇ) testi

olmak üzere 5 farklı grupta incelenir.

2.6.5.1. Ames Testi

Salmonella/mikrozomal mutajenite testi (Ames) Dr. Bruce Ames ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Gen mutasyonlarının izlenmesinde kullanılan, test parametreleri arasında standardize edilmiş ve mutajen/karsinojen etkisi iyi bilinen kimyasallarla geçerliliği en fazla kabul edilmiş test sistemlerinden biridir.

Ames testi, salmonella typhymurium'un yapay mutasyonla oluşturulmuş olan histidin sentezleme yeteneklerini kaybetmiş suşlarının, incelenen kimyasal maddenin varlığında veya yokluğunda, test bileşeni ile

muamele edildikten sonra ikinci bir mutasyon geçirip histidini sentezleyebilen ve histidinden bağımsız ortamda çoğalması esasına dayanır. Histidinsiz ortamda üreyebilmelerine yol açan kendiliğinden geri mutasyona uğrayan koloniler sayılarak mutajenite belirlenmektedir (91-97).

2.6.5.2. Komet Testi

Tek hücre jel elektroforez olarak da adlandırılan komet yöntemi, hücrelerdeki DNA hasarlarının tespitinde sıkça kullanılan hızlı, basit, hassas ve güvenilir bir tekniktir.

Komet yöntemi, alkali pH'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüke sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde göre, hücreler veya çekirdekçikler öncelikle agarozaya yerleştirilir. Daha sonra lizis işlemine tabi tutulur. Alkali elektroforez tamponunda yürütme ve nötralizasyon işlemleri gerçekleştirilir. Floresan boya ile boyanır. Floresan mikroskop ile incelenen preparatlarda zarar görmemiş DNA'lar komet (kuyruk) oluşturmazken, hasar görmüş DNA moleküllerindeki fragmentler farklı moleküler ağırlıklarına ve farklı elektrik yüklerine sahip olacaklarından elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek çekirdekten dışarı doğru göç etmekte ve kuyruklu yıldız görünümünü oluşturmaktadırlar. Bu görünüm nedeniyle bu tekniğe "Komet" adı verilmiştir (91-97).

2.6.5.3. Kardeş Kromatit Değişimi (SCE) Testi

Kardeş kromatid değişimi, her iki DNA ipliğindeki kırılmalardır. 1974 yılından beri kullanılan, genotoksik bir maddeye maruz kalınıp kalınmadığını belirleyen duyarlı bir yöntemdir. DNA kırıklarını görünür hale getirmek için hücre kültürlerine Bromo-deoksiüridin (BrdU) maddesi eklenir. BrdU DNA'nın yapısında bulunan timinin analogu gibi davranır. Bu maddenin hücre döngüsü sırasında kardeş kromatidlerin arasına girmesi sağlanır ve homolog kromozomlardaki DNA parçalarının karşılıklı değişimini gösterir. Kültürlerdeki hücreler çoğalırken DNA'ların replikasyonu sırasında yeni sentezlenen polinükleotid ipliğine ortamda bulunan BrdU içeren bromurasil nükleotidleri

geçer. DNA içine yerleşmiş olan BrdU ultraviyole lambası ile ışınlanmaya maruz bırakıldığında daha açık renkte boyanmış bölgeler olarak görülür. Kromatidlerin farklı boyanmasına neden olan bu boyanma farkı ile DNA'da kardeş kromatidler arasında oluşan değişimler gözlenebilir (98, 99).

2.6.5.4. Kromozomal Aberasyon (CA) Testi

Kromozomal anomaliler DNA düzeyindeki hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. CA testi, mutajenler tarafından indüklenen çeşitli yapısal ve sayısal kromozomal anomalilerin saptanması amacıyla sıklıkla kullanılan standart bir yöntemdir (100).

Kültüre alınmış periferik kan lenfositlerindeki kromozomal aberasyon sıklığının incelenmesi ve genotoksik hasarın boyutunun tespiti, kromozomların en rahat gözlenebildiği metafaz evresinde yapılır. Bu aşamada hücrelerin tutulabilmesi için hücre kültürüne kolsemid eklenir ve kromozomlardaki makrolezyonlar ve yapısal kromozomal değişiklikler değerlendirilir (101).

2.6.5.5. FİSH Testi

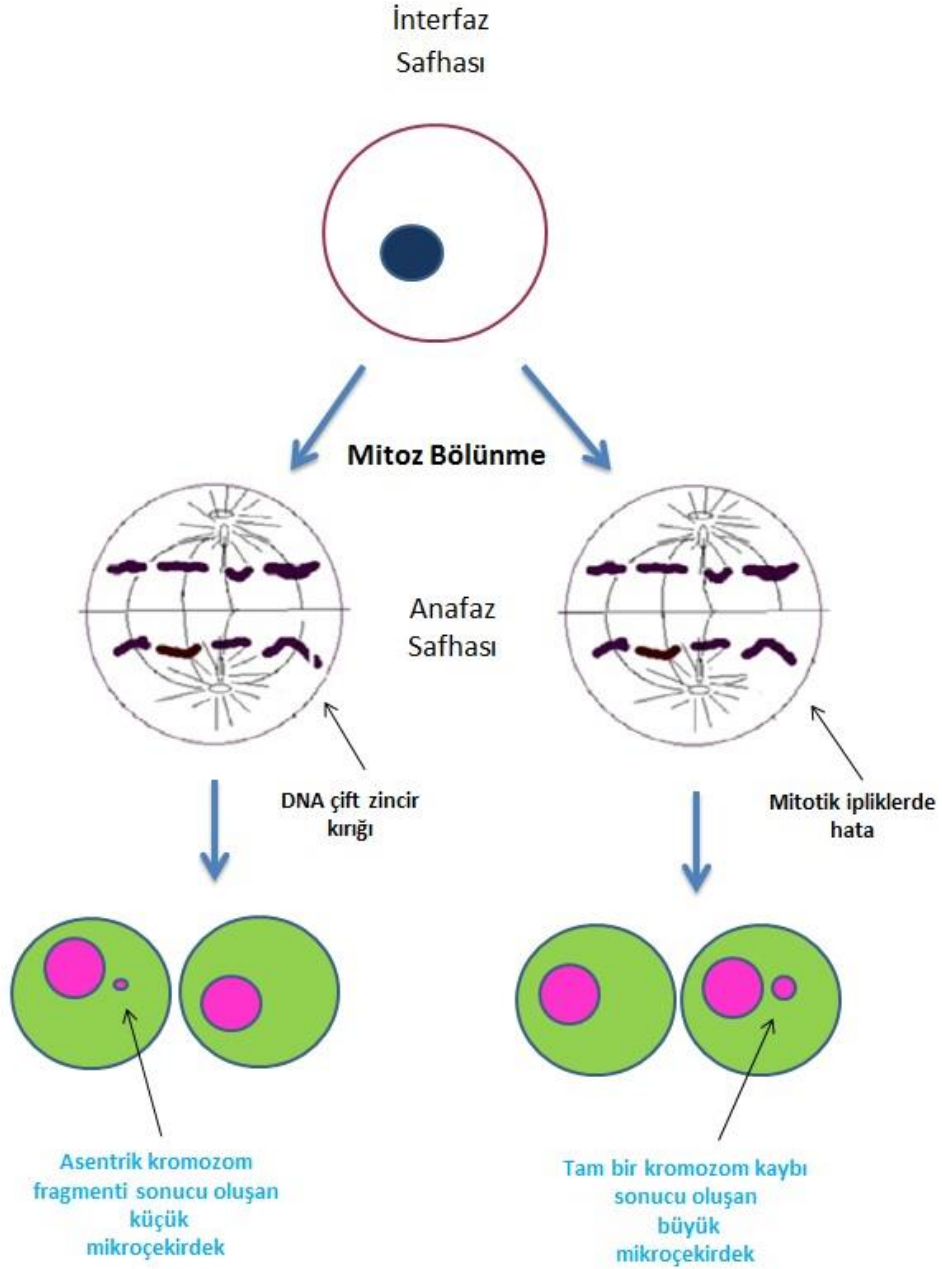
1969 yılında ortaya konmasından beri giderek yaygınlaşan FİSH yöntemi hidridizasyon teknikleri arasında, hücresel ortamda nükleik asit dizilerinin gösterilmesinde kullanılan tek tekniktir.

2.6.5.6. Mikroçekirdek Testi

MÇ, ışık mikroskopunda görülebilen, hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan ve hücre çekirdeğinin yanında bulunan oval veya yuvarlak sitoplazmik kromatin parçacıkları olarak tanımlanabilir.

MÇ genellikle kromozom kırılması ve kromozom hatalarından veya asentrik kromozom ve kromatid parçalarından oluşur (77). Mitoz bölünmenin metafaz-anafaz geçişi esnasında asentrik elementler kutuplara çekilirken, klastojenik aktivite sonucu kromozomlar iç ipliklerine bağlanamazlar ve hücre

bölünmesi sonucunda sitoplazmada hücre çekirdeğinden ayrı olarak membranla çevrili bir yapı oluştururlar. Hücre stoplazması içinde ana çekirdeğin dışında, fakat onunla aynı şekil, yapı ve boyanma özelliği gösteren tam kromozom veya asentrik kromozom materyali içeren membranla çevrili bu yapılara MÇ denir (102).



Şekil 2.4. Bölünen bir hücrede mikroçekirdeğin ortaya çıkışı

MÇ oluşumu ilk olarak Howell ve arkadaşları tarafından anemik kedilerin kırmızı kan hücrelerinde saptanmıştır. Daha sonra Jolly'nin yaptığı çalışmalarda varlığı doğrulanmıştır. Bu nedenle Howell-Jolly cisimcikleri olarak anılır olmuştur.

MÇ testi 1950'lerde bitki hücre kromozom hasarının ölçülmesinde ve 1970'lerde hayvan hücrelerinde kullanılmaya başlanmıştır (103). Ancak mevcut yöntemin dezavantajlarından dolayı geniş çapta kabul görmemiştir. Ancak Fenech ve Morley'in 1985 yılında yönteme getirdiği yenilik sayesinde insan lenfositlerinde, DNA hasar oranını ölçmek amacıyla kullanılan en sık yöntemlerden biri haline almıştır (104). Bu test hem yapısal ve sayısal kromozom değişikliklerinin hem de toksisite ve interfaz hücrelerindeki hücre gecikmesinin değerlendirilmesi açısından basit ve güçlü bir yöntemdir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, kromozomal aberasyonlara kıyasla MÇ sayımının daha kolay olmasıdır (105). MÇ testi DNA hasarı ve hücre ölümünde; beslenme, yaşam tarzı, genotip ve genotoksin maruziyetinin rolünün araştırıldığı çalışmalarda çok sık kullanılan bir yöntemdir (25).

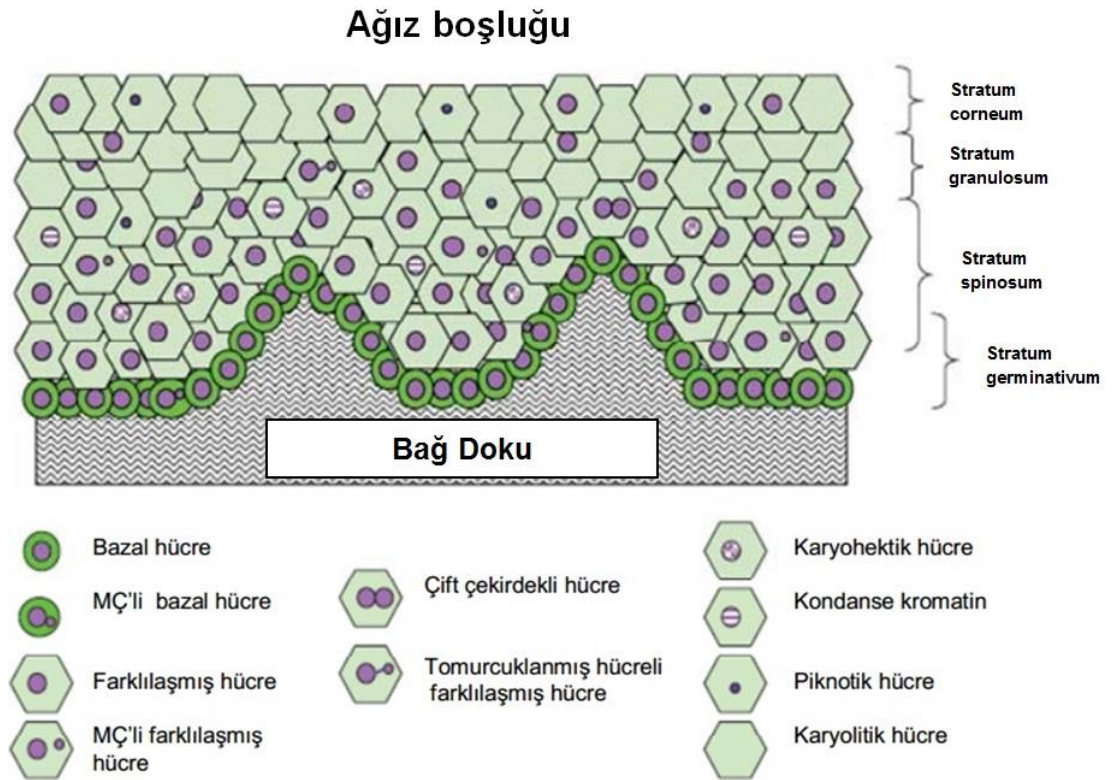
2.6.5.6.1. Eksfoliyel Epitel Hücrelerinde MÇ Testi

MÇ testinin insan lenfosit hücrelerinde uygulanma zorlukları yeni yöntem geliştirilmesini sağlamıştır. Stich ve Rosin 1983 yılında lenfositlere uygulanan MÇ testini eksfoliyel epitel hücrelerine uyarlamıştır (88). Feulgen boyasıyla hücre çekirdeğini ve *fastgreen* boyasıyla hücre sitoplazmasını boyamışlardır (106).

Çevre ile devamlı temasta olan ve hızlı bir şekilde çoğalan epitel dokular, tüm vücut yüzeylerini, vücut dokularını ve bezlerin etrafını saran hücresel ve vasküler tabakalardan oluşmuştur (90). Epitel dokuların yüzeyel tabakasını oluşturan eksfoliyel hücreler devamlı olarak epitelin yüzeyinden dökülür ve dokunun bazal hücrelerinde meydana gelen hücre rejenerasyon ile yenilenir. Epitel dokuların en üst kısmını oluşturan eksfoliyel hücreler, serviks, vajina, burun, dil, damak, yanak ve dişetinden istenilen sıklıkta ve kolayca toplanır (77).

İnsanda oluşan kanserlerin %90'dan fazlası epitel hücre kökenlidir. Bu alanda ağız mukozanın karsinojenik etkili kimyasallara karşı bariyer görevi vardır. Bu sebepten ağız mukoza hücreleri, karsinojenik maddelere oral ve solunum yoluyla maruz kalmada olası genotoksik etkilerin erken dönemde belirlenmesi için son derece uygundur (25).

Epitel, dokuda bulunan hücrelerin tabaka sayısına ve yüzeysel hücrelerin şekline göre sınıflandırılır. Dört katmanlı skuazepitel hücrelerden oluşan en dış kısmında stratum korneum vardır. Bu tabaka dokunun yıpranıp dökülen hücrelerini oluşturur. Stratum korneum tabakasının altında stratum granulozum ve stratum spinozum yer alır. Bu tabakada ise farklılaşmış apoptotik ve nekrotik hücreler bulunur. Bu tabakanın altında ise stratum germinativum vardır ve burada aktif olarak bölünebilen bazal hücreler ve bazal kök hücreleri bulunur (25).



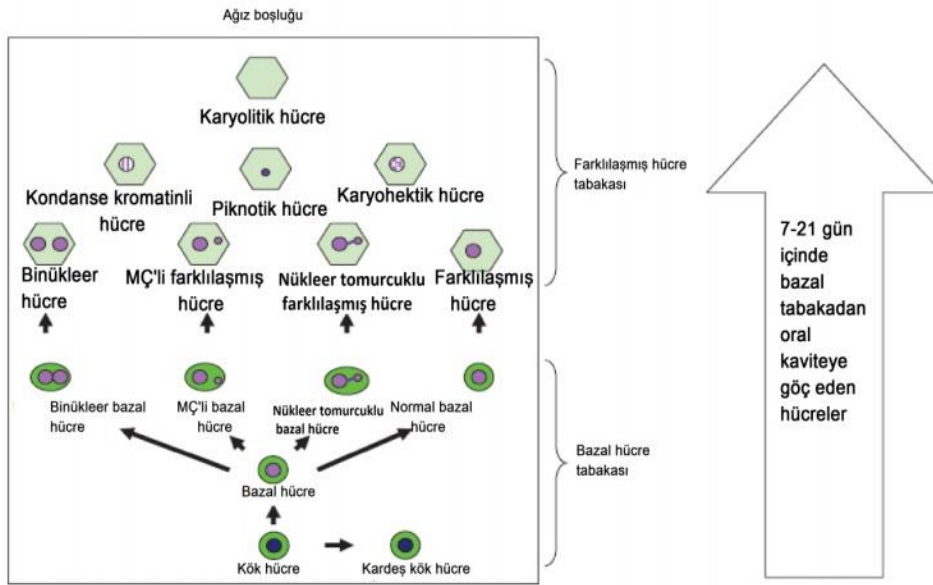
Şekil 2.5. Bukkal mukoza yatay kesitinin şematik gösterimi (25).

Ağız epitel hücreleri her 7-21 günde kendini yeniler. Dolayısıyla herhangi bir kimyasala bağlı genotoksik etkinin belirlenmesi, ilk maruziyetten

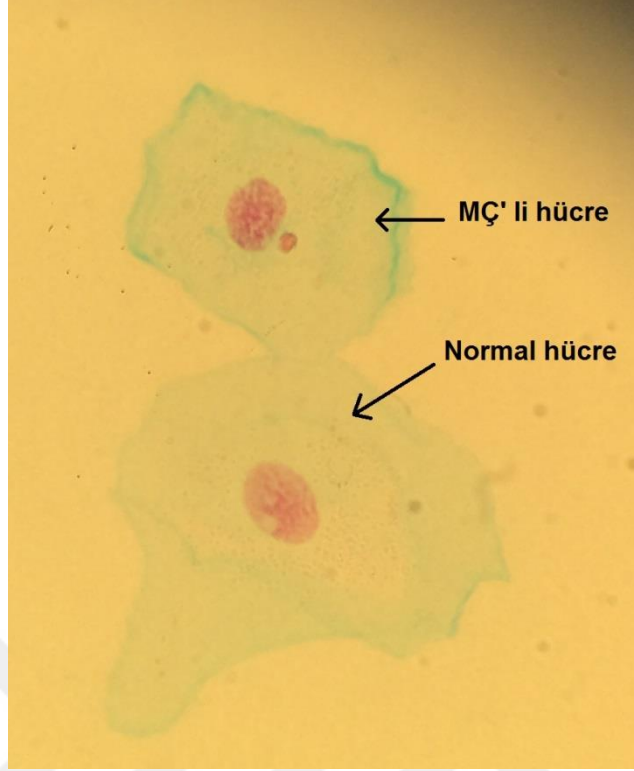
sonraki 7-21 günde mümkündür. Hücre kinetiğinin ve biyogösterge indüksiyonun baştan incelenebilmesi için, maruziyetten sonra 28 gün boyunca, her 7 günde bir örnek alınması muhtemel genotoksik etkilerin belirlenmesi ve izlenmesi açısından uygun bir yaklaşımdır (25).

Ağız epitel hücrelerinde gözlenen mikroçekirdeğin yapısı ana çekirdek çapının 1/3-1/16'sı kadardır ve çekirdekle aynı düzlemde yer alır. Ana çekirdekle benzer renkte ve aynı yoğunlukta boyanır.

Bukkal MÇ yöntemi DNA hasarının MÇ ve/veya (nükleer tomurcuk) yanı sıra sitokinetik defektlerin (binükleer), proliferasyon potansiyelinin (bazal hücre sıklığı) ve/veya hücre ölümünün (kondanse kromatin, karyohektik, piknotik ve karyolitik hücreler) ölçümüne de imkan sağlamaktadır (25).



Şekil 2.6. Bukkal epitelde MÇ yönteminde değerlendirilen hücre tipleri (25).



Şekil 2.7. Ağız içi mukozada MÇ'li hücre

2.6.5.6.2. Avantajları

Ağız epitel hücrelerinde yapılan MÇ testi biyolojik gösterge olarak genotoksik etkilerin belirlenmesinde kullanılan basit, hızlı, ucuz ve aynı zamanda en az derecede invaziv bir test olmaktadır. Örnek toplanmasında ağrısız bir süreç söz konusudur. Karsinojen veya mutajenlere maruz kalan insanlara direk olarak uygulanabilir ve tekrarlanabilirlik özelliği vardır.

Kimyasallara maruz kalma yoluna bağlı olarak hedef doku konumunda olabilen ağız epitel hücrelerinde MÇ testi periferik lenfositlerin kullanıldığı teste göre daha avantajlıdır. Doku tipleri arasında oluşması muhtemel değişimler önlenerek direkt olarak hedef dokunun incelenmesine imkan tanır. Ayrıca lenfositlerin mitoz bölünme için uyarılması gerekirken, epitel hücrelerinin uyarılmasına gerek yoktur. Kısa süreli sitogenetik etkiler ile uzun süreli karsinojenik etkiler arasındaki ilişki epitel hücrelerde daha iyi incelenebilmektedir (107).

2.6.5.6.3. Dezavantajları

MÇ testi karsinojenlere kronik ya da tekrarlanan dozlarda uzun süreli maruz kalındığında güvenilir sonuçlar vermektedir. Kısa süreli maruziyette oluşan genotoksik etkiler MÇ testi ile yakalanmayabilir. Epitel hücrelerin üst üste yığılması, katlanması, dejenarasyona uğraması ve keratinize olması MÇ incelenmesinde daha fazla zamanı gerektirmekte ve iş gücünü arttırmaktadır.

2.7. Ortodontik Materyallerin Biyoyumluluğu

Biyoyumluluk; insan vücudunda çeşitli tedavi yöntemleri için uygulanan malzemenin kullanım süreci sırasında sistemik ve lokal toksisite, alerjik, mutajenik ve karsinojenik etki yapmayan inert özelliklere sahip olması ve vücudun yumuşak ya da sert dokularında doku reaksiyonu oluşturmamasını ifade etmektedir (108). Biyomalzeme ise, biyoyumluluğa sahip malzeme olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudunda canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek için kullanılan doğal ya da sentetik malzemelerdir (109). Biyomalzemelerden; iyi mekanik özellikler, biyoyumluluk, aşınmaya dayanım, üstün sürtünme ve aşınma dayanımı gibi özellikler olması istenir. Ayrıca alerjik reaksiyonlara neden olmamaları, toksik ürün salgılamamaları ve sterilizasyon işlemlerinde özelliklerini korumaları da arzu edilir (109).

Biyoyumluluk terimi, bir materyalin doku veya fizyolojik sistem üzerindeki yan etkilerini, aynı zamanda fizyolojik çevrenin de materyal üzerindeki etkilerini içermektedir. Bir materyal canlı dokulara yerleştirildiğinde biyolojik sistemle materyal arasında bir etkileşim oluşmaktadır. Materyal canlıyı etkilerken aynı zamanda canlıda materyali etkilemektedir ve “biyolojik inert” materyallerden bu etkileşimin olmaması istenir (110). Bu sebepten biyomalzemeler piyasaya çıkmadan önce, vücut içerisinde istenilmeyen bir etkiye sebep olmamaları için biyolojik testlere tabi tutulmaktadır (109).

Biyoyumluluğu test etmek için kullanılan yöntemler, uluslararası standartlar tarafından belirlenmiştir (111). Uluslararası Standardizasyon

Organizasyonu “*International Organization for Standardization*” (ISO)’nun 10993 sayılı kılavuzu tıbbi malzemeler ve dental materyallerin test yöntemleri hakkındadır. Ayrıca ISO 7405 sadece dental materyaller içindir. Türk standartlar Enstitüsü (TSE) ISO 7405’i “TS 8227: Diş Hekimliğinde Kullanılan Malzemeler için Biyolojik Deney Metotları” Türkçeye çevirmiştir. ISO 7405 ve ISO 10993 kılavuzlarında, dental materyallerin biyolojik değerlendirilmesi için standart uygulamalar tavsiye edilmektedir (112). Bunlar kısaca

- Dental materyal üreticilerine, materyalin kendisi veya komponentleri hakkında bilinen veya öngörülen toksisite profiline uygun test yöntemlerinin seçimiyle ilgili sorumluluklar yükler.
- Üretici sitotoksisite testlerinden birisini tercih edebilir.
- Test prosedürüne göre yeni bir materyal önce başlangıç toksisite deneylerine ve ardından doku reaksiyonu testlerine tabi tutulmalıdır. Büyük hayvanlar üzerinde yapılacak denemelerin ardından klinik denemeler yapılmalıdır.
- Test sonuçları değerlendirilmeli ve dental materyal üreticilerin belirlediği kullanım alanındaki sonuçlar açıklığa kavuşturulmalıdır (111).

Dental materyaller için biyolojik uyum testleri genel olarak üç grupta toplanmıştır.

- a. Başlangıç Testleri
- b. İkincil Testler
- c. Kullanım Testleri

Başlangıç Testleri: Başlangıç testleri, materyalin toksik profilini ortaya koymak için ve çoğu ilaçları değerlendirmek için kullanılan testlerden oluşmaktadır. Sitotoksisite, hemoliz, sistemik toksisite, karsinogenezis ve teratojeniteyi araştırmak için hücre kültürü testleri, agar difüzyon testi, dentin

bariyer testi, dominant letal test, ames testi, styles testi gibi testlerden oluşmaktadır (113).

İkincil Testler: Test materyali biyolojik çevre arasında oluşabilecek karmaşık ilişkilerin gözlemlenmesi için fare, rat, koyun ve domuz gibi klinik kullanıma en yakın deney hayvanında kullanılır. Biyolojik cevap, kısa (7 ± 2 gün) ve ya uzun (70 ± 5 gün) takip süreleri sonunda değerlendirilir (112).

Kullanım Testleri: Kullanım testleri materyalin klinik kullanımını her açıdan taklit edilerek köpek ve maymun gibi hayvanlar ve gönüllü insanlar üzerinde yapılır (114).

2.8. Ortodontik Materyallere Bağlı Genotoksik Etkiler

Ortodontik materyalin ağız ortamında kullanılabilmesi için biyoyumlu olması istenmektedir (108). Biyoyumluluk, vücut ve materyal arasındaki etkileşimi ifade etmektedir. Ağız içine yerleştirilen ortodontik materyal normalde var olmayan yeni ara yüzler oluşturmaktadır. Bu ara yüzler, vücudun materyali, materyalinde vücudu etkilemesi yönüyle oldukça dinamik olan alanlardır ve hem materyale karşı oluşacak biyolojik cevabı hem de materyalin bu etkileşimler karşısındaki aşınma direncini belirlemektedir. Tüm ara yüzler, biyolojik yönden aktiftir ve bundan dolayı herhangi bir materyalin “biyolojik inert” olması söz konusu değildir (110). Bugün kullanımda olan birçok dental materyal, belli oranda doku cevabı oluşturduğu bilinmektedir (115). Herhangi bir materyalin biyoyumluluğu, materyalin türüne, yerleştirildiği bölgeye ve bu bölgede kalma süresine bağlıdır (116).

Bir alaşım da istenilen özellikler dikkate alındığında, mevcut olan hiçbir alaşım türünün bütün koşulları aynı anda sağlayamayacağı bilinmelidir (110). Alaşımların karsinogenisite veya mutajenisite etki oluşturması için element salınımı yapması gerekir (108). Ayrıca açığa çıkan elementin mutajenik olabilmesi için; hücrenin DNA'sına ulaşması gerekir, o bölgede çözünmesi ve DNA'nın yapısında değişikliğe sebep olması gerekir. Bu nedenle bir alaşımın

mutajenezis veya karsinojenez etki göstermesi, aşınma ile direkt olarak ilişkilidir (117).

Ortodonti tedavisinde kullanılan Ni-Ti tellerin yapısında %40-50 arasında Ni bulunmaktadır (14). IARC Ni ve bileşiklerini grup 1'de yani insanda karsinojen bileşikler olarak sınıflamıştır (10). Yapılan araştırmalarda Ni alaşımlı ortodontik materyallerin in vitro ve in vivo ortamda aşınmaya uğradığı bildirmiştir (4, 6, 54)

Angelier ve diğ. (118) ortodontik hastalarda genotoksik etkileri incelemişler, tel takılan hastalarda tedavi öncesi tedavi sırası ve tedavi sonrasında MÇ sıklıklarını değerlendirmişlerdir. Ortodontik tedavi gören ve yaş ortalaması 18.5 olan 23 hastada (10 erkek 13 kadın) tel takıldıktan sonra MÇ sıklığı tel takılmadan önceki MÇ sıklığına artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Martinez ve diğ. (119) Ni içeren metal kron kullanan hastalarda ağız epitelyum hücrelerinde genotoksik etkiyi incelemiştir. Yaşları 4 ile 11 arasında değişen 37 hastadan tedavi başlangıcının ilk günü, tedavi sonrası 15 ve 45'inci günler numune almış ve MÇ sıklığı bakmışlardır. Araştırma sonucunda MÇ sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır.

Bir başka çalışma da ise Hafız ve diğ. (120) sabit ortodontik tel takılan hastalar da sitotoksik ve genotoksik etkiyi incelemiştir. Tedavi başlamadan, tedavi başladıktan 3 ay ve 6 ay sonra örnek numuneleri almışlar ve komet yöntemi ile DNA hasarını incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda DNA hasarında zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için GATA Etik Kurulunun 06 Mayıs 2014 tarih ve 37 sayılı toplantı sonucunda onay kararı alınmıştır. Çalışma başlamadan önce hasta ve velilerine bilgi verilmiş ve istedikleri zaman araştırmadan ayrılacakları ifade edilmiştir. Çalışmaya dahil olmak isteyen gönüllü hastalardan ve velilerinden *Gönüllüleri Bilgilendirme ve Rıza Formu* imzalatılarak izinleri alınmıştır (Bkz. EK A).

3.1. Deneklerin Seçimi

Bu tez çalışmasındaki denekler GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti polikliniğine başvuran ve ortodontik tel uygulaması alan 12-17 yaş grubu hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya

- Ni-Ti alaşımlı tel takılan
- Ağızda metal stent ve metal kaplama bulunmayan
- Herhangi bir sistemik hastalığı ve allerjik reaksiyon hikayesi olmayan
- Kronik ilaç tedavisi olmayan
- Alkol ve sigara kullanmayan
- Kemoterapi ve radyoterapi almamış olan
- Ailesi ve/veya kendisinde genetik bir hastalığı olmayan
- İdrar, tükürük ve ağız epitel hücre örneklemede programlanan zamanlara uyan 30 erkek ve 30 kız çocuğu hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalardan Ni-Ti alaşımlı teli takmadan önce alınan örnekler kontrol grubu olarak, tel takıldıktan sonraki 7, 15, 30, 45, 60 ve 90'ıncı günlerde alınan örnekler ise deney grubu olarak belirlenmiştir. Ayrıca programlanan zamana uymayan veya araştırmaya devam etmek istemeyen 18 erkek ve 18 kız çocuğu hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Biyolojik Örneklerin Toplanması

3.2.1. İdrar ve Tükürük Örneklerinin Alınması

Hastalardan tükürük numuneleri 10 ml'lik polipropilen tüplere alındı. İdrar numuneleri 100 ml'lik idrar kaplarına alındıktan sonra 10 ml'lik polipropilen tüplere aktarıldı. Daha sonra örnekler analize kadar -20°C de saklandı.

3.2.2. Ağız Epitel Hücrelerinin Alınması

Ağız epitel hücre örnekleri alınmadan önce hastalardan ağızlarını suyla birkaç kez çalkalamaları istendi. Daha sonra bir tahta spatül yardımıyla her iki yanağın iç kısmından sürüntü örnekleri alındı. Alınan sürüntüler, distile su içerisinde bekletilen ve kodlanmış olan traşlı lamlara yayıldı ve oda sıcaklığında kuruması sağlandı. Daha sonra lamalar %80 metanol içinde 10 dakika tutularak hücrelerin lama sabitlenmesi sağlandı (fiksasyon) ve ardından oda sıcaklığında kurutuldu.

3.3. Ağız Epitel Hücrelerinde MÇ Yöntemi

3.3.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

- Metanol (Sigma-Aldrich)
- Etanol (Sigma-Aldrich)
- Hidroklorik asit (Merck)
- Sodyumbisülfid (Sigma-Aldrich)
- Ksilen (Sigma-Aldrich)
- Fastgreen (Merck)
- Pararosanilin (Merck)
- Aktif Kömür
- Distile Su

3.3.2. Analiz için kullanılan çözeltiler

- %80 Etanol çözeltisi
- 1M HCl çözeltisi
- Feulgen boyası
- Fastgreen boyası

3.3.3. Kullanılan alet ve sarf malzemeler

- Mikroskop (Olympus BX50)
- Hassas Terazî (Mettler AT201)
- Su Banyosu (GFL)
- Traşlı lam (Thermo Scientific)
- Tahta Spatül
- Lam saklama kutusu
- Şale
- Beher
- Mezür
- Erlen
- Huni
- Alüminyum folyo
- Süzgeç kağıdı

%80 metanol çözeltisinin hazırlanması: 80 ml metanol, distile su ile 100 ml hacme tamamlandı.

1N HCl hazırlanması: 83 ml %37'lik HCl (a/h) distile suyla 1 L'ye tamamlandı.

Fastgreen çözeltilisinin hazırlanması: 0.5 g fastgreen 100 ml %95'lik etanolde çözüldü. Çözelti alüminyum folyo kaplı bir şişede oda ısısında saklandı.

Feulgen reaktifinin hazırlanması: 1g pararosanilin 100 ml kaynamış distile suyla erlen içinde çözüldü. Erlen alüminyum folyo ile kaplanarak, 60°C'ye soğuması beklendi. Sıcaklık 60°C düştüğünde süzgeç kâğıdından süzüldü. Çözeltiye 2 g sodyum bisülfid ve 20 ml 1M HCl çözeltisi eklendi ve iyice karışması sağlandı. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 24 saat bekletildi. Bekleme süresi sonunda çözeltiye 300 mg aktif kömür eklenip 1 dk çalkalandı. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı şişeye filtre kağıdından süzülerek aktarıldı. Kapağı kapatılan çözelti +4°C muhafaza edildi.

3.3.4. Preparatların Hazırlanması ve Boyanması

İncelenecek lamlar şale içindeki 1N HCl'de oda sıcaklığında 2 dk bekletildi. Lamlar su banyosunda içinde 60°C'ye getirilmiş 1N HCl bulunan şaleye geçirilerek 10 dk bekletildi. Şaleden çıkarılan lamlar 10 dk kurutulduktan sonra oda ısısında 1N HCl bulunan şaleye yerleştirildi. 2 dakika sonra lamlar distile suyla yıkandıktan sonra kurutuldu. Kurutulan lamlar içerisinde Feulgen reaktifi olan ve alüminyum folyo ile kaplanmış olan şalelere dizilip 90 dakika karanlık ortamda bekletildi. Süre sonunda lamlar distile suda 5 dk tutuldu ve yıkandı. Suyu süzülen lamlar beher içindeki fastgreen çözeltilisinde 5-10 sn tutuldu, iki ayrı beherde yer alan etanolde yıkandı ve kurutuldu. Kurutulan lamlar çeker ocak altında ksilen içinde 10 dk bekletildi. Çıkarılıp kurutulduktan sonra değerlendirmek için lam saklama kutusuna yerleştirildi.

3.3.5. Mikroskopik Değerlendirme

Mikroskopik değerlendirme Olympus BX50 marka 40X büyütmeli mikroskopta yapıldı. MÇ'li hücreler 100X büyütme ile doğrulandı. Her lam örneği için toplam 1000 hücredeki MÇ sıklığı skorlandı. Sonuçlar binde (‰)

sıklık cinsinden ifade edildi. Değerlendirmede Tolbert ve diğ. (121) ve Thomas ve diğ. (25) kriterleri göz önüne alındı. Buna göre

- MÇ, yuvarlak veya oval olup, ana çekirdeğin 1/3-1/16'sı büyüklüğünde olmalıdır.
- MÇ ve hücre çekirdeği aynı düzlem üzerinde olmalıdır.
- MÇ, hücre çekirdeği aynı yoğunlukta ve aynı boyanma özelliğinde olmalıdır.
- MÇ, sitoplazma sınırları içerisinde ve en fazla hücre çekirdeğinin en kısa ekseninin 4 kat uzaklığı kadar mesafede bulunmalıdır.
- Piknotik hücreler, kondanse kromatinli veya karyohektik çekirdekli farkı çekirdek anomalileri skorlanmamalıdır.
- Hücre sitoplazması bozulmamış olmalı ve bitişikteki hücrelerden rahatlıkla ayırt edilebilmelidir.

3.3.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 (IBM SPSS Statics) paket programı ile değerlendirilmiştir. MÇ sıklığına ait ortalama değerlere, dağılımı homojenize etmek için karekök dönüşümü $((\sqrt{x} + \sqrt{x+1})/2)$ uygulandıktan sonra istatistiksel analiz yapılmıştır. Ortalamalar ve alt gruplar için bu değer kullanılmıştır. Gruplar arasındaki MÇ sıklıklarının karşılaştırılmasında one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Datalar ortalama \pm standart sapma (SS) ve minimum, maksimum değerleri kullanarak verilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ölçümde elde edilen verilerin korelasyonları, Pearson Korelasyon Katsayısı'na göre hesaplanmıştır. MÇ sıklıklarının cinsiyetle istatistiksel olarak karşılaştırılması independent samples T testi ile yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak değerlendirilmiştir. İlişkinin derecesi belirlenirken aşağıdaki tablodan yararlanılmıştır.

Tablo 3.1. Korelasyon sonuçlarında ilişki değerlendirilmesi

İlişki katsayısı (R)	İlişkinin Gücü
0.00-0.25	Çok Zayıf
0.26-0.49	Zayıf
0.50-0.69	Orta
0.70-0.89	Yüksek
0.90-100	Çok Yüksek

3.4. Tükürük ve İdrar Örneklerinde Element Analizleri

3.4.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

- HNO₃ (Merck) (%65)
- H₂O₂ (Sigma-Aldrich) (%30)
- Ni standart çözeltisi (Merck)
- Fe standart çözeltisi (Merck)
- Cu standart çözeltisi (Merck)
- Zn standart çözeltisi (Merck)
- Triton X 100 (Riedel-de Haen)
- Distile Su

3.4.2. Kullanılan cihaz ve sarf malzemeler

- Atomik Absorpsiyon Spektrometre (PerkinElmerAAAnalyst 800)
- Mikrodalga fırın (Milestone mls1200)
- Otomatik pipet (Boeco)
- Grafit tüpler (PerkinElmer THGA)
- Ni Oyuk Katot Lambası (PerkinElmer)
- Fe Oyuk Katot Lambası (PerkinElmer)
- Cu Oyuk Katot Lambası (PerkinElmer)
- Zn Oyuk Katot Lambası (PerkinElmer)
- Polipropilen tüp
- Vial

3.4.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri

Alınan idrar ve tükürük numuneleri -20°C buzdolabından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Her bir örnekten 1 ml alınarak mikrodalga fırına ait teflon tüplere konuldu. Üzerlerine 3 ml %65 HNO₃ ve 1 ml %30 H₂O₂ eklenerek mikrodalga fırında dijesyona tabi tutuldu. Dijesyon işleminden sonra teflon tüplerden alınan numuneler 5ml polipropilen tüplere konuldu ve distile suyla hacmi 5 ml'ye tamamlandı. Yakma işleminde Milestone mls1200 marka mikrodalga fırın kullanıldı. Yakma işlemine ait mikrodalga fırın programı Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Mikrodalga fırın çalışma programı

Step	Time	Power	Press	Temp1	Temp2
1	00:02:00	250	0	0	0
2	00:02:00	0	0	0	0
3	00:06:00	250	0	0	0
4	00:05:00	400	0	0	0
5	00:05:00	650	0	0	0

3.4.4. Örneklerin Analiz İşlemleri

Ön işleme tabi tutulan numunelerdeki metal düzeyleri Perkin Elmer AAnalyst 800 AAS cihazıyla belirlenmiştir. Cihazın alev ünitesi ile Fe, Cu ve Zn düzeyleri fırın ünitesi ile de Ni düzeyi belirlenmiştir.

3.4.4.1. Ni Analizi

Tükürük ve idrar örnekleri için Perkin Elme AAnalyst 800 AAS cihazının fırın ünitesi kullanıldı. 1g/L standart Ni çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 50 µg/L ana standart çözeltisi hazırlandı. Toplam 3 standart (10 µg/L 20 µg/L ve 30 µg/L) konsantrasyon çözeltisi ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

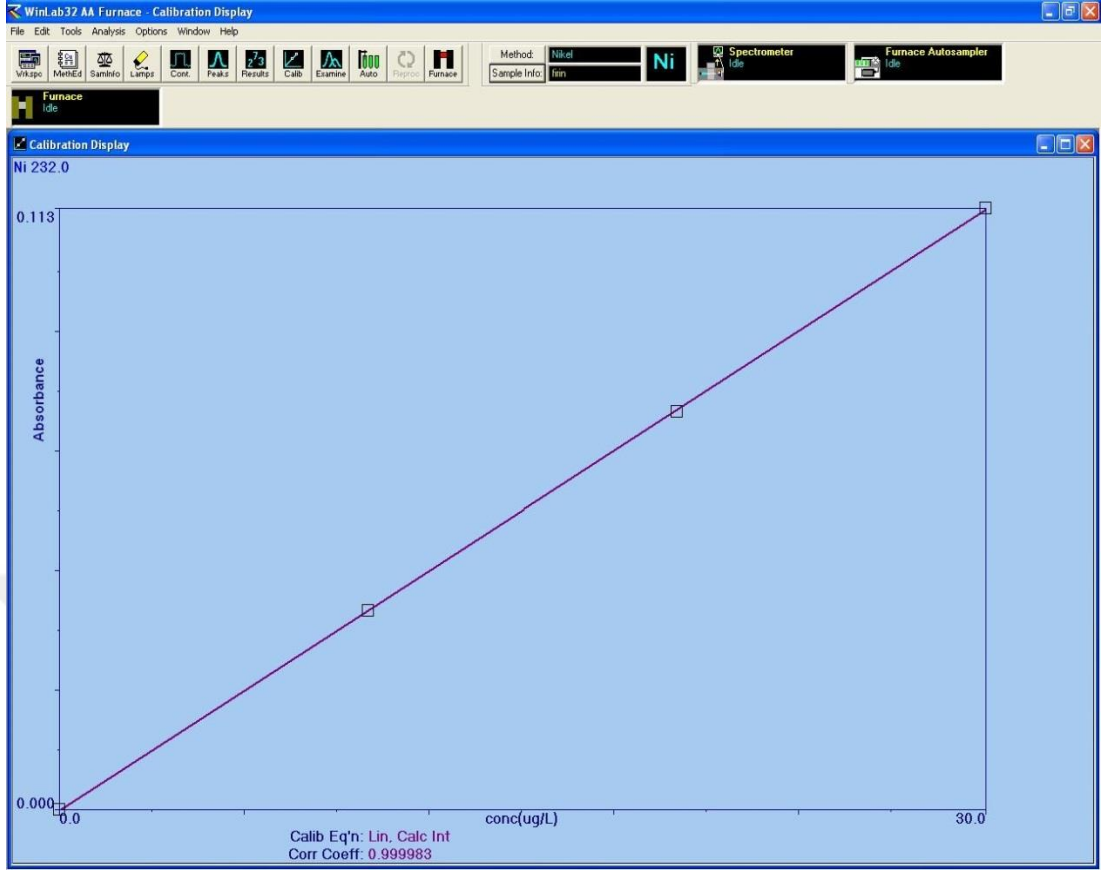
Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 2'şer kez ölçüm yapıldı. Ni analizi için dalga boyu 232.0 nm slit aralığı ise 0.2 olarak ayarlandı. Kalibrasyon düzeltilmesi için her 50 örnekte bir 20 ppm standart okundu. Ortam gazı olarak argon kullanıldı. Ni analizi grafit fırın sıcaklık programı Tablo 3.3'de gösterilmiştir. Analiz yöntemi ve cihaza ait ayrıntılar Tablo 3.4. de gösterilmiştir. Tükürükteki Ni kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.1'de ve idrardaki Ni kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Numunelerde Ni analizine ait grafit fırın sıcaklık programı

Step	Sıcaklık	Yükselme Zamanı (Saniye)	Bekleme Zamanı (Saniye)	Gaz Debisi	Gaz Tipi
1	110	1	30	250	NORMAL
2	130	15	30	250	NORMAL
3	1100	10	20	250	NORMAL
4	2300	0	5	0	NORMAL
5	2500	1	5	250	NORMAL

Tablo 3.4. AAS cihazının fırın ünitesi kullanılarak, tükürük/ idrar örneklerinde Ni analizi için uygulanan yöntem.

Element- Matriks	Ni - Tükürük
Enstrüman	Fırın AAS
Konsantrasyon Birimi	$\mu\text{g/L}$
Enstrüman Modu	Absorbans
Örnekleme	Manuel
Alev Tipi	Argon
Dalga Boyu	232.0 nm
Slit Açıklığı	0.2 nm
Sinyal Tipi	AA-BG
Ölçüm Tipi	Pik Alanı
Ölçüm Zamanı	4 saniye
Okuma Öncesi Bekleme	0
Tekrar Sayısı	2
Enjeksiyon Sıcaklığı	20°C
Numene Hacmi	20 μL
Enjeksiyon Hacmi	25 μL
Lamba Tipi	C-HCL
Lamba Akımı	25 mA
Lamba Enerjisi	52
Standart 1	10 $\mu\text{g/L}$
Standart 2	20 $\mu\text{g/L}$
Standart 3	30 $\mu\text{g/L}$
Kalibrasyon Eşitliği	Sıfırdan Geçen Lineer Eğri
Kalibrasyon Düzeltmesi	50 örnekte



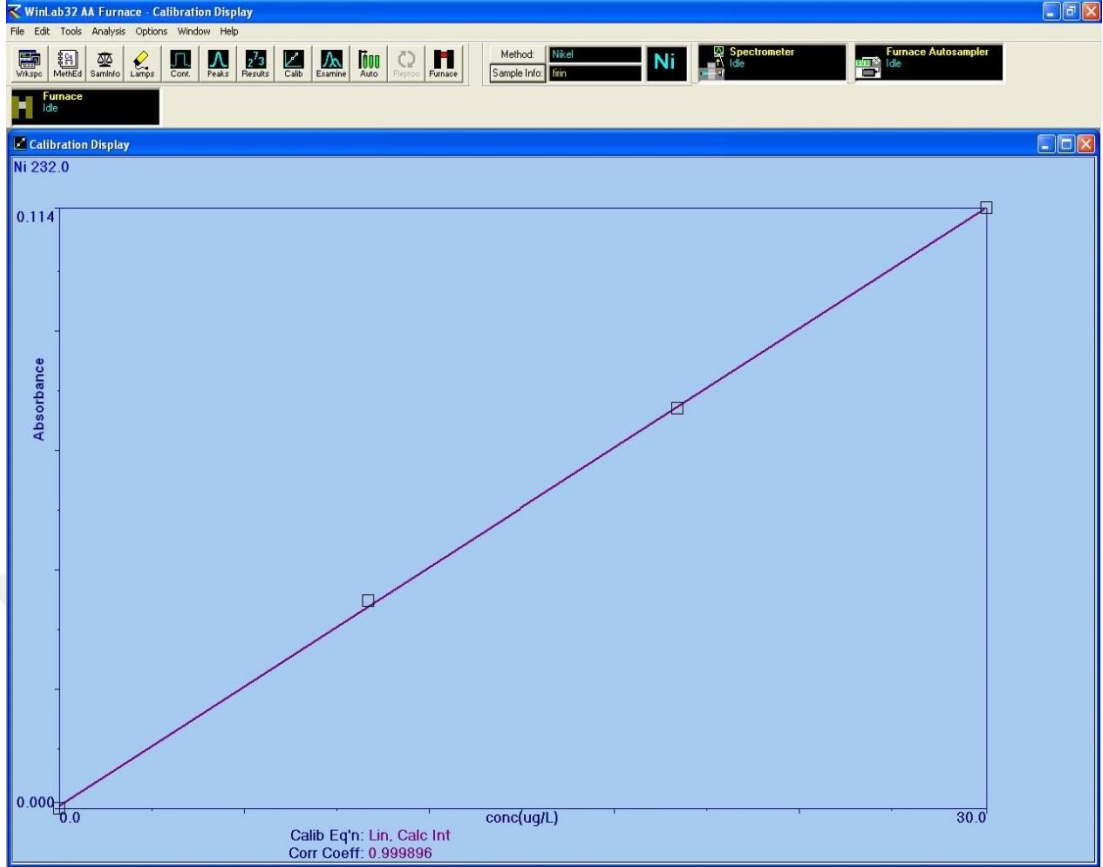
Calibration data for Ni 232.0

Equation: Linear, Calculated Intercept

ID	Mean Signal (Abs)	Entered Conc. ug/L	Calculated Conc. ug/L	Standard Deviation	%RSD
Calib Blank 1	0.0000	0	0.047	----	----
Calib Std 1	0.0373	10.0	9.977	----	----
Calib Std 2	0.0747	20.0	19.905	----	----
Calib Std 3	0.1129	30.0	30.071	----	----

Correlation Coef.: 0.999983 Slope: 0.00376 Intercept: -0.00018

Şekil 3.1. Tükürük örneklerinde Ni analizine ait örnek kalibrasyon grafiği



Calibration data for Ni 232.0

Equation: Linear, Calculated Intercept

ID	Mean Signal (Abs)	Entered Conc. ug/L	Calculated Conc. ug/L	Standard Deviation	%RSD
Calib Blank 1	0.0000	0	-0.148	----	----
Calib Std 1	0.0394	10.0	10.270	----	----
Calib Std 2	0.0758	20.0	19.906	----	----
Calib Std 3	0.1139	30.0	29.973	----	----

Correlation Coef.: 0.999896 Slope: 0.00378 Intercept: 0.00056

Şekil 3.2. İdrar örneklerinde Ni analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

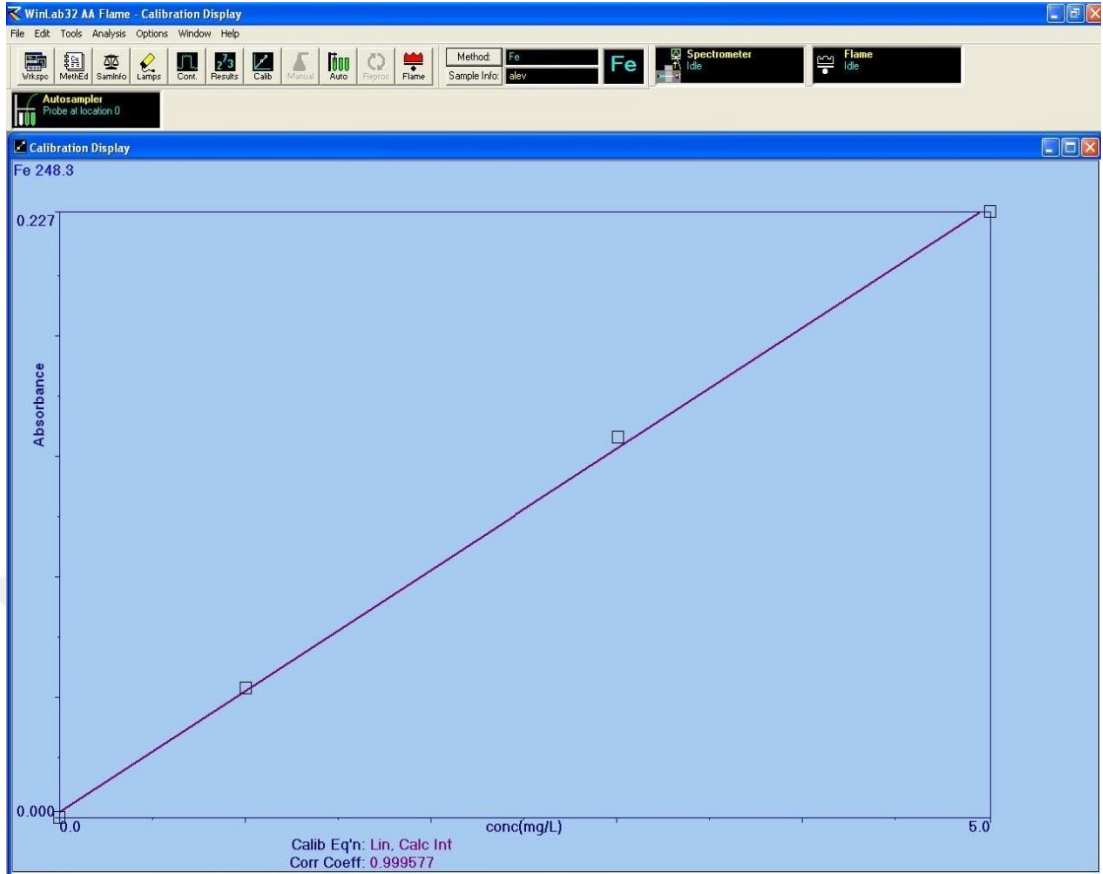
3.4.4.2. Fe Analizi

Tükürük örneklerinde Fe analizi için Perkin Elmer AAnalyst 800 AAS cihazının alev ünitesi kullanıldı. 1g/L standart Fe çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1mg/L, 3 mg/L ve 5 mg/L olmak üzere toplam 3 adet standart çözelti hazırlandı.

Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 2'şer kez ölçüm yapıldı. Fe analizi için dalga boyu 248.3 nm dalga boyu aralığı ise 0.2 nm olarak ayarlandı. Kalibrasyon düzeltmesi için her 50 örnekte bir 3 mg/L standart okundu. Analiz için hava/asetilen alev tipi kullanıldı ve hava akışı 17.0 L/dk, asetilen akışı 1.9 L/dk olarak ayarlandı. Analiz yöntemi ve cihaza ait ayrıntılar Tablo 3.5.'de gösterilmiştir. Fe analizi için kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.5. AAS cihazının alev ünitesi kullanılarak, tükürük örneklerinde Fe analizi için uygulanan yöntem.

Element- Matriks	Fe - Tükürük
Enstrüman	Alev AAS
Konsantrasyon Birimi	mg/L
Enstrüman Modu	Absorbans
Örnekleme	Manuel
Alev Tipi	Hava/Asetilen
Hava Akışı	17.0 L/dk
Asetilen Akışı	1.9 L/dk
Dalga Boyu	248.3 nm
Slit Açıklığı	0.2 nm
Sinyal Tipi	AA
Ölçüm Tipi	Zaman Ortalaması
Ölçüm Zamanı	3 saniye
Okuma Öncesi Bekleme	1 saniye
Tekrar Sayısı	2
Lamba Tipi	C-HCL
Lamba Akımı	30 mA
Lamba Enerjisi	48
Standart 1	1 mg/L
Standart 2	3 mg/L
Standart 3	5 mg/L
Kalibrasyon Eşitliği	Sıfırdan Geçen Lineer Eğri
Kalibrasyon Düzeltmesi	50 örnekte



Calibration data for Fe 248.3

Equation: Linear, Calculated Intercept

ID	Mean Signal (Abs)	Entered Conc. mg/L	Calculated Conc. mg/L	Standard Deviation	%RSD
Calib Blank 1	0.0000	0	-0.048	----	----
Calib Std 1	0.0484	1.0	1.018	----	----
Calib Std 2	0.1423	3.0	3.084	----	----
Calib Std 3	0.2270	5.0	4.946	----	----
Correlation Coef.: 0.999577		Slope: 0.04545		Intercept: 0.00217	

Şekil 3.3. Tükürük örneklerinde Fe analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

3.4.4.3. Cu Analizi

Tükürük örneklerinde Cu analizi için Perkin Elmer AAnalyst 800 AAS cihazının alev ünitesi kullanıldı. 1g/L standart Cu çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 2 mg/L, 4 mg/L ve 6 mg/L olmak üzere toplam 3 adet standart çözelti hazırlandı.

Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 2'er kez ölçüm yapıldı. Cu analizi için dalga boyu 324.8 nm, slit aralığı ise 0.7 nm olarak ayarlandı. Kalibrasyon düzeltmesi için her 50 örnekte bir 4 mg/L standart okundu. Analiz için hava/asetilen alev tipi kullanıldı. Hava akışı 17.0 L/dk, asetilen akışı 1.9 L/dk olarak ayarlandı. Analiz yöntemi ve cihaza ait ayrıntılar Tablo 3.6'da gösterilmiştir. Cu analizi için kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.6. AAS cihazının alev ünitesi kullanılarak, tükürük örneklerinde Cu analizi için uygulanan yöntem.

Element- Matriks	Cu - Tükürük
Enstrüman	Alev AAS
Konsantrasyon Birimi	mg/L
Enstrüman Modu	Absorbans
Örnekleme	Manuel
Alev Tipi	Hava/Asetilen
Hava Akışı	17.0 L/dk
Asetilen Akışı	1.9 L/dk
Dalga Boyu	324.8 nm
Slit Açıklığı	0.7 nm
Sinyal Tipi	AA
Ölçüm Tipi	Zaman Ortalaması
Ölçüm Zamanı	1 saniye
Okuma Öncesi Bekleme	0
Tekrar Sayısı	2
Lamba Tipi	C-HCL
Lamba Akımı	15 mA
Lamba Enerjisi	72
Standart 1	2 mg/L
Standart 2	4 mg/L
Standart 3	6 mg/L
Kalibrasyon Eşitliği	Sıfırdan Geçen Linner Eğri
Kalibrasyon Düzeltmesi	50 örnekte

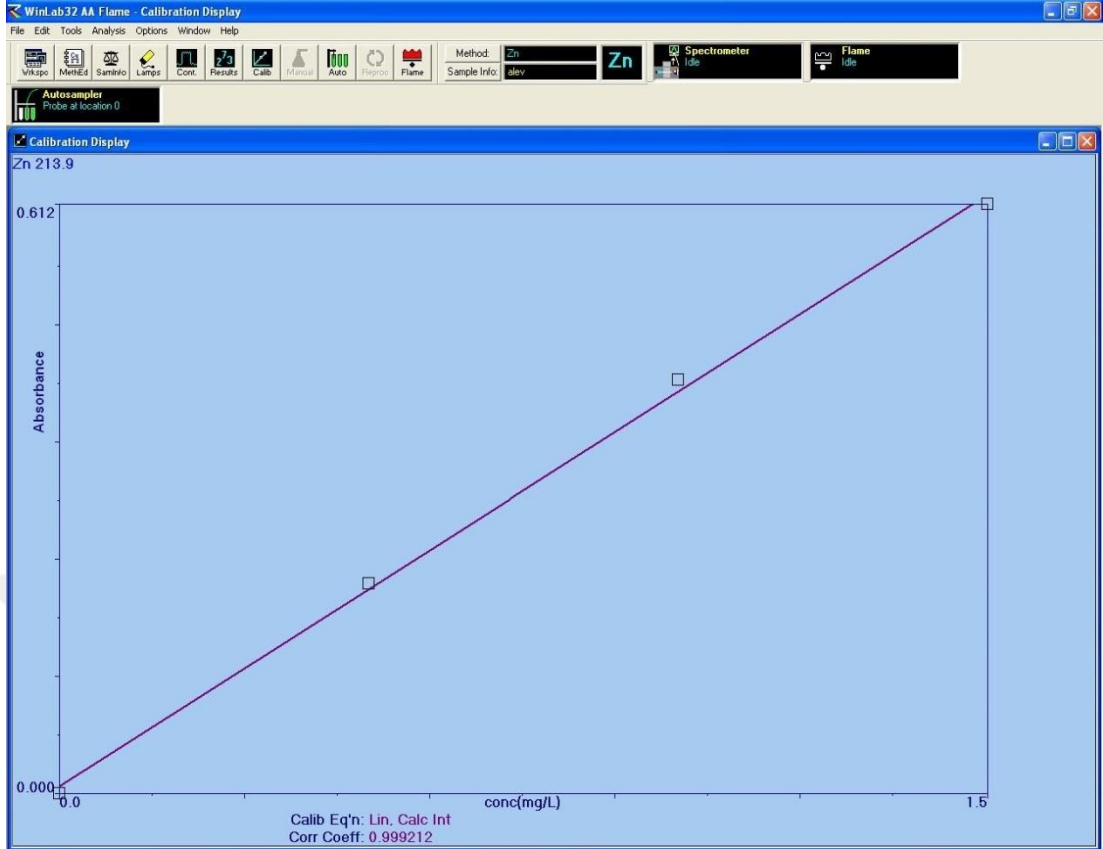
3.4.4.4. Zn Analizi

Tükürük örneklerinde Zn analizi için Perkin Elmer AAnalyst AAS cihazının alev ünitesi kullanıldı. 1g/L standart Zn çözeltisinden kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 0.5 mg/L, 1 mg/L ve 1.5 mg/L olmak üzere toplam 3 adet standart çözelti hazırlandı.

Her kalibrasyon standardı ve numuneler için 2'şer kez ölçüm yapıldı. Zn analizi için dalga boyu 213.9 nm, slit aralığı ise 0.7 nm olarak ayarlandı. Kalibrasyon düzeltmesi için Her 50 örnekte bir 1 mg/L standart okundu. Analiz için hava/asetilen alev tipi kullanıldı ve hava akışı 17.0 L/dk, asetilen akışı 2.3 L/dk olarak ayarlandı. Analiz yöntemi ve cihaza ait ayrıntılar Tablo 3.7.'de gösterilmiştir. Cu analizi için kalibrasyon grafiği örneği Şekil 3.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.7. AAS cihazının alev ünitesi kullanılarak, tükürük örneklerinde Zn analizi için uygulanan yöntem.

Element- Matriks	Fe - Tükürük
Enstrüman	Alev AAS
Konsantrasyon Birimi	mg/L
Enstrüman Modu	Absorbans
Örnekleme	Manuel
Alev Tipi	Hava/Asetilen
Hava Akışı	17.0 L/dk
Asetilen Akışı	2.3 L/dk
Dalga Boyu	213.9
Slit Açıklığı	0.7
Sinyal Tipi	AA
Ölçüm Tipi	Zaman Ortalaması
Ölçüm Zamanı	3
Okuma Öncesi Bekleme	1
Tekrar Sayısı	2
Lamba Tipi	C-HCL
Lamba Akımı	15 mA
Lamba Enerjisi	53
Standart 1	0.5 mg/L
Standart 2	1 mg/L
Standart 3	1.5 mg/L
Kalibrasyon Eşitliği	Sıfırdan Geçen Linner Eğri
Kalibrasyon Düzeltmesi	50 örnekte



Calibration data for Zn 213.9

Equation: Linear, Calculated Intercept

ID	Mean Signal (Abs)	Entered Conc. mg/L	Calculated Conc. mg/L	Standard Deviation	%RSD
Calib Blank 1	0.0000	0	-0.019	----	----
Calib Std 1	0.2176	0.5	0.513	----	----
Calib Std 2	0.4292	1.0	1.030	----	----
Calib Std 3	0.6119	1.5	1.476	----	----

Correlation Coef.: 0.999212 Slope: 0.40947 Intercept: 0.00759

Şekil 3.5. Tükürük örneklerinde Zn analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

3.4.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 (IBM SPSS Statics) paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki metal (Ni, Fe, Cu ve Zn) düzeylerinin karşılaştırılması one-way ANOVA testi ile yapılmıştır. Datalar ortalama \pm SS ve minimum, maksimum değerleri kullanarak verilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tükürükteki ve idrardaki Ni sonuçlarının cinsiyetle istatistiksel olarak karşılaştırılması independent samples T testi ile yapılmıştır. Ölçümde elde edilen metal verilerinin birbiriyle, pH ve MÇ ile korelasyonları, Pearson Korelasyon Katsayısı'na göre hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak değerlendirilmiştir. İlişkinin derecesi belirlenirken Tablo 3.1.'den yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Ni-Ti alaşımlı tellerin genotoksik etkisi araştırılmak üzere 16 erkek 16 kız çocuğu hastanın ağız epitel hücrelerinden tel takılmadan önce (kontrol grubu) ve telin takılmasının 7, 15, 30, 45, 60 ve 90'inci (deney grubu) günlerinde alınan örneklerden 1000 hücre sayılmış ve bu hücrelerdeki MÇ sıklığına bakılmıştır. Kontrol grubu ve deney grupları tükürük örneklerinde Ni, Fe, Cu ve Zn metal düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca alınan tükürük örneklerin pH değerlerine bakılmıştır. Hastalardan alınan idrar örneklerinde Ni düzeyleri tespit edilmiştir. Yaş aralığı 12-17 olan toplam 32 hastadan erkek çocukların yaş ortalaması $14,25 \pm 1,77$ iken kız çocukların yaş ortalaması $15,69 \pm 1,35$ 'dir. Deney grubundaki toplam yaş ortalaması ise $14,97 \pm 1,71$ 'dir. Çalışma esnasında hastalardan alınan tüm numuneler kodlanmıştır. Deney ve kontrol gruplarındaki analiz sonuçları sırası ile Tablo 4.1., Tablo 4.2., Tablo 4.3., Tablo 4.4., Tablo 4.5., Tablo 4.6. ve Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol grubundaki (0'ıncı gün) hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
K1	İA	K	17	2	1.57	6.73	21.87	1.27	0.16	0.63	17,19
K5	DB	E	17	1	1.21	6.59	18.54	1.34	0.16	1.05	17,15
K6	İT	K	16	1	1.21	6.27	15.58	1.43	0.22	0.36	19,22
K7	CE	K	14	1	1.21	6.64	17.22	1.42	0.18	0.74	14,39
K9	EB	K	16	2	1.57	6.59	11.80	1.21	0.36	1.32	20,62
K11	HZ	K	17	1	1.21	7.30	15.86	1.38	0.14	0.67	18,07
K14	BY	K	16	0	0.50	6.21	17.68	1.21	0.26	0.71	19,91
K15	ED	E	15	1	1.21	6.72	15.18	0.95	0.19	1.03	15,27
K17	SD	K	17	0	0.50	6.94	18.28	1.47	0.16	0.39	17,31
K19	BE	K	14	1	1.21	6.76	10.61	1.40	0.34	0.39	18,02
K22	DA	K	16	1	1.21	7.14	20.94	1.39	0.24	0.59	18,97
K23	MK	K	17	0	0.50	6.40	9.41	1.29	0.19	0.50	19,75
K24	SB	E	15	0	0.50	6.30	21.05	1.40	0.35	0.92	18,61
K26	MY	K	15	1	1.21	7.77	12.37	1.60	0.20	0.73	17,10
K28	EA	K	13	2	1.57	7.33	29.40	0.95	0.18	1.00	17,45
K29	AÜ	E	17	1	1.21	7.44	20.20	1.81	0.25	1.15	16,32
K30	BK	E	13	1	1.21	7.55	22.86	1.09	0.21	0.27	15,47
K31	TB	K	17	1	1.21	6.48	25.31	1.53	0.24	0.52	19,94
K34	OÇ	E	14	2	1.57	6.32	9.04	1.56	0.40	0.88	17,21
K35	HMY	E	12	0	0.50	7.13	16.60	1.17	0.40	0.92	15,61
K37	EA	K	15	1	1.21	7.36	15.90	1.26	0.30	0.57	16,88
K38	İD	K	17	0	0.50	7.12	17.22	1.53	0.39	0.76	18,66
K41	DM	E	12	1	1.21	7.16	29.62	1.41	0.23	0.35	14,01
K43	BT	K	14	1	1.21	7.44	14.06	1.27	0.23	0.76	16,59
K44	SE	E	12	2	1.57	5.85	21.20	1.52	0.21	0,30	19,27
K46	YTH	E	13	0	0.50	7.57	16.90	1.70	0.44	0.63	15,67
K49	AC	E	14	0	0.50	6.17	20.30	1.31	0.28	0.62	19,74
K51	AB	E	16	2	1.57	6.28	14.91	1.24	0.12	0.84	16,34
K52	YEY	E	15	1	1.21	7.65	19.89	1.64	0.43	1.10	16,63
K56	EA	E	16	1	1.21	6.27	28.45	1.47	0.25	0.90	19,64
K57	MÇ	E	15	0	0.50	7.02	28.52	1.54	0.27	0.42	18,10
K60	AA	E	12	2	1.57	6.90	17.17	1.50	0.29	1.00	16,19

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekök dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fer değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

Tablo 4.2. 7'inci gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
A1	İA	K	17	16	4.06	6.56	36.99	1.16	0.24	0.56	19.67
A5	DB	E	17	17	4.18	6.32	26.97	1.27	0.24	0.30	20.67
A6	İT	K	16	14	3.81	6.85	30.59	1.17	0.26	0.41	20.95
A7	CE	K	14	17	4.18	6.62	22.61	1.26	0.23	0.80	20.59
A9	EB	K	16	15	3.94	6.18	26.66	0.92	0.28	0.73	21.34
A11	HZ	K	17	15	3.94	7.63	16.59	1.34	0.29	0.52	20.70
A14	BY	K	16	16	4.06	6.42	25.41	1.28	0.36	0.77	20.90
A15	ED	E	15	15	3.94	6.90	16.91	1.08	0.28	0.69	20.26
A17	SD	K	17	11	3.39	7.01	22.02	1.30	0.30	0.38	21.38
A19	BE	K	14	13	3.67	6.71	24.12	1.18	0.33	0.44	20.03
A22	DA	K	16	17	4.18	7.08	32.86	0.91	0.18	0.33	21.19
A23	MK	K	17	18	4.30	5.59	23.99	1.06	0.30	0.49	22.05
A24	SB	E	15	15	3.94	6.29	30.59	1.38	0.45	0.93	22.17
A26	MY	K	15	12	3.53	7.00	22.89	1.19	0.29	0.25	21.16
A28	EA	K	13	15	3.94	7.71	33.10	1.65	0.37	0.33	22.71
A29	AÜ	E	17	12	3.53	7.22	31.97	0.92	0.32	0.86	20.20
A30	BK	E	13	12	3.53	7.73	24.67	1.09	0.38	0.40	21.96
A31	TB	K	17	11	3.39	6.49	35.60	1.17	0.41	0.58	25.95
A34	OÇ	E	14	11	3.39	6.41	25.07	0.98	0.45	0.32	20.81
A35	HMY	E	12	12	3.53	6.66	19.80	0.88	0.40	0.42	20.35
A37	EA	K	15	14	3.81	6.73	28.76	0.96	0.46	0.33	20.25
A38	İD	K	17	10	3.24	7.07	19.73	1.07	0.49	0.62	19.01
A41	DM	E	12	14	3.81	7.08	31.86	1.44	0.57	0.55	18.02
A43	BT	K	14	10	3.24	7.37	25.85	0.95	0.48	0.71	25.73
A44	SE	E	12	14	3.81	7.12	25.86	0.94	0.54	0.48	23.46
A46	YTH	E	13	11	3.39	7.35	15.50	0.77	0.51	0.16	22.23
A49	AC	E	14	15	3.94	7.59	21.21	1.30	0.78	0.82	22.87
A51	AB	E	16	14	3.81	6.89	26.61	0.80	0.63	0.31	23.93
A52	YEY	E	15	15	3.94	7.72	28.64	0.82	0.65	0.26	24.88
A56	EA	E	16	16	4.06	6.01	39.89	0.97	0.67	0.51	26.48
A57	MÇ	E	15	15	3.94	7.08	39.96	1.38	0.63	0.36	23.61
A60	AA	E	12	14	3.81	7.05	31.01	1.01	0.36	0.85	20.11

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekök dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fer değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

Tablo 4.3. 15'inci günde hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
B1	İA	K	17	7	2.74	6.66	17.33	0.73	0.68	0.26	20.53
B5	DB	E	17	5	2.34	7.01	16.76	1.15	0.65	0.32	20.81
B6	İT	K	16	6	2.55	7.44	27.34	0.96	0.80	0.33	21.11
B7	CE	K	14	7	2.74	6.82	24.39	0.84	0.73	0.31	20.97
B9	EB	K	16	5	2.34	6.40	17.34	1.02	0.74	0.55	21.73
B11	HZ	K	17	5	2.34	6.68	19.23	0.99	0.74	0.66	24.60
B14	BY	K	16	7	2.74	6.12	20.87	0.97	0.86	0.45	21.18
B15	ED	E	15	7	2.74	6.48	21.85	0.72	0.80	0.43	20.20
B17	SD	K	17	6	2.55	7.08	27.48	0.93	0.84	0.25	20.09
B19	BE	K	14	8	2.91	6.86	29.69	0.91	0.95	0.24	21.94
B22	DA	K	16	6	2.55	7.03	18.50	1.15	0.25	1.20	20.18
B23	MK	K	17	5	2.34	6.12	23.26	0.92	0.89	0.29	22.51
B24	SB	E	15	6	2.55	6.70	21.48	0.23	1.08	0.92	24.31
B26	MY	K	15	5	2.34	7.51	17.99	0.55	0.90	0.16	24.15
B28	EA	K	13	5	2.34	8.02	25.80	0.97	0.92	0.81	22.01
B29	AÜ	E	17	7	2.74	7.15	15.68	0.90	0.94	0.21	22.03
B30	BK	E	13	5	2.34	6.61	24.98	0.84	0.97	0.27	23.49
B31	TB	K	17	6	2.55	6.51	24.18	0.78	0.98	0.28	24.45
B34	OÇ	E	14	7	2.74	7.35	15.66	0.94	0.97	0.75	20.14
B35	HMY	E	12	7	2.74	6.88	24.62	1.11	1.00	0.34	20.12
B37	EA	K	15	4	2.12	7.24	32.95	0.74	1.03	0.31	23.32
B38	İD	K	17	5	2.34	7.53	31.10	1.47	0.25	0.87	22.55
B41	DM	E	12	5	2.34	7.37	26.46	0.75	1.02	0.47	23.67
B43	BT	K	14	4	2.12	7.37	26.11	0.98	1.05	0.24	25.51
B44	SE	E	12	4	2.12	7.02	23.85	1.20	1.06	0.50	21.77
B46	YTH	E	13	3	1.87	7.69	22.77	0.78	1.08	0.31	21.21
B49	AC	E	14	5	2.34	7.68	19.80	1.12	1.32	0.80	21.52
B51	AB	E	16	6	2.55	6.92	24.02	0.84	1.07	0.24	26.17
B52	YEV	E	15	6	2.55	7.57	19.80	1.04	1.12	0.29	23.66
B56	EA	E	16	7	2.74	6.41	21.61	1.17	1.17	0.60	26.10
B57	MÇ	E	15	6	2.55	7.27	17.30	1.01	1.11	0.56	25.04
B60	AA	E	12	8	2.91	6.91	21.41	0.82	0.45	0.60	23.95

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekök dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fe değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

Tablo 4.4. 30'uncu gündeki hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
C1	İA	K	17	7	2.74	6.66	17.33	0.73	0.68	0.26	20.53
C5	DB	E	17	5	2.34	7.01	16.76	1.15	0.65	0.32	20.81
C6	İT	K	16	6	2.55	7.44	27.34	0.96	0.80	0.33	21.11
C7	CE	K	14	7	2.74	6.82	24.39	0.84	0.73	0.31	20.97
C9	EB	K	16	5	2.34	6.40	17.34	1.02	0.74	0.55	21.73
C11	HZ	K	17	5	2.34	6.68	19.23	0.99	0.74	0.66	24.60
C14	BY	K	16	7	2.74	6.12	20.87	0.97	0.86	0.45	21.18
C15	ED	E	15	7	2.74	6.48	21.85	0.72	0.80	0.43	20.20
C17	SD	K	17	6	2.55	7.08	27.48	0.93	0.84	0.25	20.09
C19	BE	K	14	8	2.91	6.86	29.69	0.91	0.95	0.24	21.94
C22	DA	K	16	6	2.55	7.03	18.50	1.15	0.25	1.20	20.18
C23	MK	K	17	5	2.34	6.12	23.26	0.92	0.89	0.29	22.51
C24	SB	E	15	6	2.55	6.70	21.48	0.23	1.08	0.92	24.31
C26	MY	K	15	5	2.34	7.51	17.99	0.55	0.90	0.16	24.15
C28	EA	K	13	5	2.34	8.02	25.80	0.97	0.92	0.81	22.01
C29	AÜ	E	17	7	2.74	7.15	15.68	0.90	0.94	0.21	22.03
C30	BK	E	13	5	2.34	6.61	24.98	0.84	0.97	0.27	23.49
C31	TB	K	17	6	2.55	6.51	24.18	0.78	0.98	0.28	24.45
C34	OÇ	E	14	7	2.74	7.35	15.66	0.94	0.97	0.75	20.14
C35	HMY	E	12	7	2.74	6.88	24.62	1.11	1.00	0.34	20.12
C37	EA	K	15	4	2.12	7.24	32.95	0.74	1.03	0.31	23.32
C38	İD	K	17	5	2.34	7.53	31.10	1.47	0.25	0.87	22.55
C41	DM	E	12	5	2.34	7.37	26.46	0.75	1.02	0.47	23.67
C43	BT	K	14	4	2.12	7.37	26.11	0.98	1.05	0.24	25.51
C44	SE	E	12	4	2.12	7.02	23.85	1.20	1.06	0.50	21.77
C46	YTH	E	13	3	1.87	7.69	22.77	0.78	1.08	0.31	21.21
C49	AC	E	14	5	2.34	7.68	19.80	1.12	1.32	0.80	21.52
C51	AB	E	16	6	2.55	6.92	24.02	0.84	1.07	0.24	26.17
C52	YEY	E	15	6	2.55	7.57	19.80	1.04	1.12	0.29	23.66
C56	EA	E	16	7	2.74	6.41	21.61	1.17	1.17	0.60	26.10
C57	MÇ	E	15	6	2.55	7.27	17.30	1.01	1.11	0.56	25.04
C60	AA	E	12	8	2.91	6.91	21.41	0.82	0.45	0.60	23.95

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekök dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fe değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

Tablo 4.5. 45'inci günde hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
D1	İA	K	17	1	1.21	7.40	12.89	0.76	1.18	0.21	23.41
D5	DB	E	17	1	1.21	6.65	17.76	0.87	1.22	0.25	21.68
D6	İT	K	16	2	1.57	6.89	21.49	0.77	1.23	0.37	13.39
D7	CE	K	14	3	1.87	6.69	16.61	0.93	1.27	0.31	22.77
D9	EB	K	16	1	1.21	6.51	15.49	1.52	0.22	0.59	24.98
D11	HZ	K	17	1	1.21	7.59	26.05	0.74	1.23	0.78	25.27
D14	BY	K	16	2	1.57	6.53	30.93	1.00	1.36	0.75	24.24
D15	ED	E	15	3	1.87	7.51	31.64	0.81	1.27	0.63	21.19
D17	SD	K	17	2	1.57	7.40	11.97	0.93	1.28	0.17	20.91
D19	BE	K	14	3	1.87	7.02	12.06	0.99	1.36	0.29	22.25
D22	DA	K	16	3	1.87	7.68	29.71	1.01	0.30	0.23	21.31
D23	MK	K	17	2	1.57	5.52	13.55	0.92	1.32	0.46	22.06
D24	SB	E	15	1	1.21	6.47	25.96	1.13	1.33	0.40	23.77
D26	MY	K	15	2	1.57	7.46	20.46	1.25	1.30	0.16	25.70
D28	EA	K	13	1	1.21	7.61	28.81	0.89	1.28	1.90	22.06
D29	AÜ	E	17	2	1.57	6.61	10.87	0.97	1.31	0.29	20.35
D30	BK	E	13	2	1.57	7.16	24.13	0.94	1.33	0.32	24.42
D31	TB	K	17	1	1.21	6.84	36.94	0.95	1.35	0.41	23.34
D34	OÇ	E	14	2	1.57	7.20	21.64	0.87	1.34	0.23	20.31
D35	HMY	E	12	2	1.57	7.68	18.86	1.00	1.36	0.24	21.88
D37	EA	K	15	2	1.57	7.98	21.05	0.86	1.37	0.24	22.06
D38	İD	K	17	1	1.21	7.46	29.53	0.83	1.43	0.24	23.46
D41	DM	E	12	1	1.21	7.38	26.19	1.13	1.41	0.61	22.55
D43	BT	K	14	2	1.57	7.01	31.10	1.13	1.46	0.96	25.87
D44	SE	E	12	1	1.21	7.34	35.67	0.98	1.43	0.79	24.86
D46	YTH	E	13	1	1.21	7.60	20.02	0.87	1.43	0.40	21.92
D49	AC	E	14	2	1.57	7.61	37.61	1.01	0.46	0.32	23.54
D51	AB	E	16	1	1.21	6.49	24.28	1.09	1.17	0.24	26.45
D52	YFY	E	15	2	1.57	7.52	18.45	0.93	1.54	0.32	22.12
D56	EA	E	16	1	1.21	6.35	24.20	1.02	1.52	0.34	23.26
D57	MÇ	E	15	2	1.57	7.35	27.83	1.09	1.09	0.35	23.43
D60	AA	E	12	3	1.87	6.71	19.43	0.92	0.57	0.62	22.27

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekük dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fe değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

Tablo 4.6. 60'ıncı günde hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
E1	İA	K	17	1	1.21	6.67	21.48	0.80	1.48	0.29	26.45
E5	DB	E	17	1	1.21	7.62	22.41	0.79	1.50	1.09	22.91
E6	İT	K	16	1	1.21	7.12	34.64	0.86	1.51	0.43	20.23
E7	CE	K	14	1	1.21	7.73	30.83	1.23	1.57	0.72	23.51
E9	EB	K	16	2	1.57	6.89	18.76	1.23	1.54	0.28	25.41
E11	HZ	K	17	1	1.21	7.52	14.02	0.60	1.51	0.34	24.91
E14	BY	K	16	1	1.21	7.36	32.00	0.72	1.63	0.43	24.99
E15	ED	E	15	1	1.21	7.80	33.11	0.90	1.57	0.58	19.13
E17	SD	K	17	2	1.57	7.49	12.56	1.10	1.55	0.16	21.33
E19	BE	K	14	1	1.21	7.79	16.79	0.79	1.67	0.23	22.68
E22	DA	K	16	0	0.50	8.07	25.12	1.18	0.22	0.28	21.86
E23	MK	K	17	1	1.21	5.30	17.94	0.72	1.55	0.37	22.04
E24	SB	E	15	1	1.21	7.43	24.68	0.83	1.67	0.90	25.67
E26	MY	K	15	1	1.21	7.69	16.51	0.42	1.55	0.15	24.61
E28	EA	K	13	1	1.21	7.56	24.39	0.75	1.64	0.97	23.79
E29	AÜ	E	17	1	1.21	7.23	27.29	0.84	1.62	0.22	20.85
E30	BK	E	13	1	1.21	7.50	23.31	0.98	1.59	0.36	24.19
E31	TB	K	17	1	1.21	6.50	26.63	0.77	1.59	0.35	24.58
E34	OÇ	E	14	1	1.21	7.46	23.63	0.65	1.67	0.39	22.60
E35	HMY	E	12	1	1.21	7.64	22.56	0.44	1.58	0.40	22.47
E37	EA	K	15	1	1.21	7.87	29.11	1.13	0.24	0.47	21.26
E38	İD	K	17	1	1.21	7.23	35.36	0.55	1.66	0.44	21.34
E41	DM	E	12	0	0.50	6.99	29.45	0.44	1.60	0.51	22.83
E43	BT	K	14	1	1.21	7.87	30.85	0.46	1.62	1.01	24.13
E44	SE	E	12	0	0.50	6.70	30.88	0.47	1.69	0.26	23.39
E46	YTH	E	13	0	0.50	7.50	20.71	0.28	1.59	0.22	22.27
E49	AC	E	14	1	1.21	7.38	31.70	1.03	0.40	1.03	21.41
E51	AB	E	16	1	1.21	6.89	21.73	0.87	1.89	0.32	24.54
E52	YEH	E	15	1	1.21	7.73	20.41	0.45	1.60	0.24	21.90
E56	EA	E	16	0	0.50	6.39	26.27	0.87	1.62	0.23	24.76
E57	MÇ	E	15	1	1.21	6.77	16.84	0.83	1.64	0.21	21.19
E60	AA	E	12	1	1.21	6.68	17.46	1.14	0.62	0.47	23.16

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekık dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fe değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

Tablo 4.7. 90'ıncı günde hastalara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

Kod	Adı-Soyadı	Cinsiyet	Yaş	MÇ Sıklığı (%)	MÇ Sıklığı* (%)	pH	Ni (µg/L)	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (µg/L)
F1	İA	K	17	1	1.21	7.83	30.53	0.63	1.62	0.30	25.85
F5	DB	E	17	1	1.21	7.10	21.61	0.79	1.66	0.50	23.28
F6	İT	K	16	0	0.50	6.99	27.19	0.86	1.67	0.37	24.17
F7	CE	K	14	1	1.21	7.90	29.18	0.72	1.66	0.14	23.93
F9	EB	K	16	1	1.21	8.03	22.49	0.36	1.66	0.25	24.40
F11	HZ	K	17	0	0.50	7.33	28.73	0.80	1.95	0.72	25.22
F14	BY	K	16	0	0.50	7.59	35.80	0.68	1.88	1.47	24.65
F15	ED	E	15	0	0.50	7.60	29.30	0.88	1.81	0.66	20.33
F17	SD	K	17	0	0.50	7.41	26.60	0.26	1.80	0.63	22.34
F19	BE	K	14	1	1.21	7.91	37.30	0.83	2.19	0.90	22.92
F22	DA	K	16	1	1.21	8.12	37.93	0.39	1.94	0.38	21.97
F23	MK	K	17	0	0.50	6.05	33.06	0.56	1.89	0.54	22.57
F24	SB	E	15	1	1.21	7.33	39.10	0.79	1.95	1.22	24.85
F26	MY	K	15	0	0.50	7.63	39.43	0.43	1.90	0.46	23.22
F28	EA	K	13	1	1.21	7.49	31.18	0.67	1.14	0.57	23.65
F29	AÜ	E	17	0	0.50	7.22	36.21	0.79	1.95	0.34	21.97
F30	BK	E	13	0	0.50	6.85	28.24	0.65	1.98	0.30	23.97
F31	TB	K	17	1	1.21	7.34	35.16	0.90	1.98	0.40	23.82
F34	OÇ	E	14	0	0.50	7.59	28.71	0.76	2.24	0.40	23.16
F35	HMY	E	12	1	1.21	7.54	33.99	0.54	2.06	0.51	21.88
F37	EA	K	15	1	1.21	7.55	24.61	0.67	2.02	0.30	20.45
F38	İD	K	17	1	1.21	7.49	28.29	0.78	1.79	0.35	24.60
F41	DM	E	12	0	0.50	7.41	30.27	0.45	2.11	0.71	24.60
F43	BT	K	14	1	1.21	7.73	31.08	0.39	1.41	0.82	23.47
F44	SE	E	12	2	1.57	6.66	16.85	0.60	2.08	0.21	23.55
F46	YTH	E	13	0	0.50	7.49	18.73	0.31	1.28	0.45	23.27
F49	AC	E	14	1	1.21	7.35	29.18	1.17	0.37	0.78	23.46
F51	AB	E	16	1	1.21	6.71	29.31	1.24	1.27	0.29	26.24
F52	YEV	E	15	1	1.21	7.71	24.79	0.41	1.89	0.32	24.19
F56	EA	E	16	1	1.21	6.91	30.77	0.46	2.17	0.34	24.96
F57	MÇ	E	15	0	0.50	6.88	24.16	0.73	1.27	0.23	26.18
F60	AA	E	12	1	1.21	6.31	21.73	0.81	1.26	0.37	23.01

MÇ Sıklığı (%) :Ağız epitel hücrelerindeki MÇ değeri
MÇ Sıklığı* (%) :MÇ'lerin karekök dönüşüm uygulanmış değeri
pH :Tükürük numunelerindeki pH değeri
Ni (µg/L) :Tükürük numunelerindeki Ni değeri
Fe (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Fe değeri
Cu (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Cu değeri
Zn (mg/L) :Tükürük numunelerindeki Zn değeri
Ni (İdrar) (mg/L) :İdrar numunelerindeki Ni değeri

4.1. MÇ Sonuçları

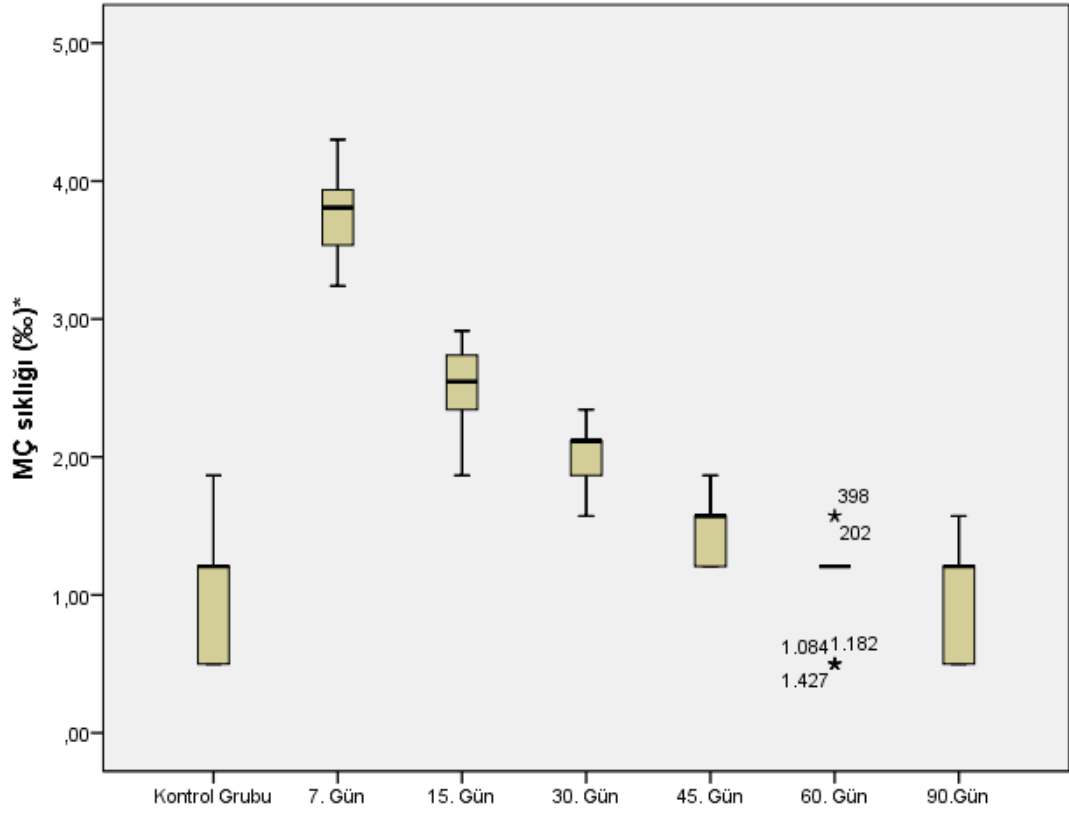
Çalışmaya katılan hastalardan alınan ağız epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı bakılmıştır. MÇ sıklığının cinsiyetle istatistiksel olarak ilişkisi independent samples T testine göre incelenmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Ayrıca hastalara ait MÇ sıklığı ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak pearson korelasyonuna göre incelenmiş ve anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Hastalara ortodontik tel takılmadan önceki MÇ sıklığının tel takıldıktan sonraki günlere göre anlamlı düzeyde değiştiği gözlemlenmiştir. Deney gruplarında MÇ sıklığının (7, 15, 30 ve 45'inci günler) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu artış 7'inci günde en yüksek değere ulaşmış daha sonra ise düşmeye başlamıştır. 60'uncu günde MÇ sıklığı kontrol grubuyla hemen hemen aynı değerde skorlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.681$). 90'uncu günde MÇ sıklığı kontrol grubuna göre daha az değerde skorlanmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Genel olarak ortodontik tedavinin 7, 15, 30 ve 45'inci günlerinde belirlenen MÇ sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yükseldiği belirlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 4.8. Kontrol grubu ve deney gruplarındaki ortalama MÇ (‰) sıklığı.

	Hasta Sayısı	İncelenen Hücre Sayısı	MÇ (‰) Ortalama±SS	MÇ (‰)* Ortalama±SS	Minimum Maksimum
Kontrol	32	32.000	0.94 ± 0.72	1.10 ± 0.42	0.50 - 1.57
7. gün	32	32.000	13.94 ± 2.18	3.79 ± 0.29	3.24 - 4.30
15. gün	32	32.000	5.78 ± 1.21	2.49 ± 0.25	1.87 - 2.91
30. gün	32	32.000	3.63 ± 0.98	2.01 ± 0.25	1.57 - 2.34
45. gün	32	32.000	1.75 ± 0.72	1.47 ± 0.24	1.21 - 1.87
60. gün	32	32.000	0.91 ± 0.47	1.12 ± 0.29	0.50 - 1.57
90. gün	32	32.000	0.63 ± 0.55	0.93 ± 0.37	0.50 - 1.57

*Ortalama MÇ değerlere karekök dönüşümü ($(\sqrt{x} + (\sqrt{x+1})/2)$) uygulanmıştır.



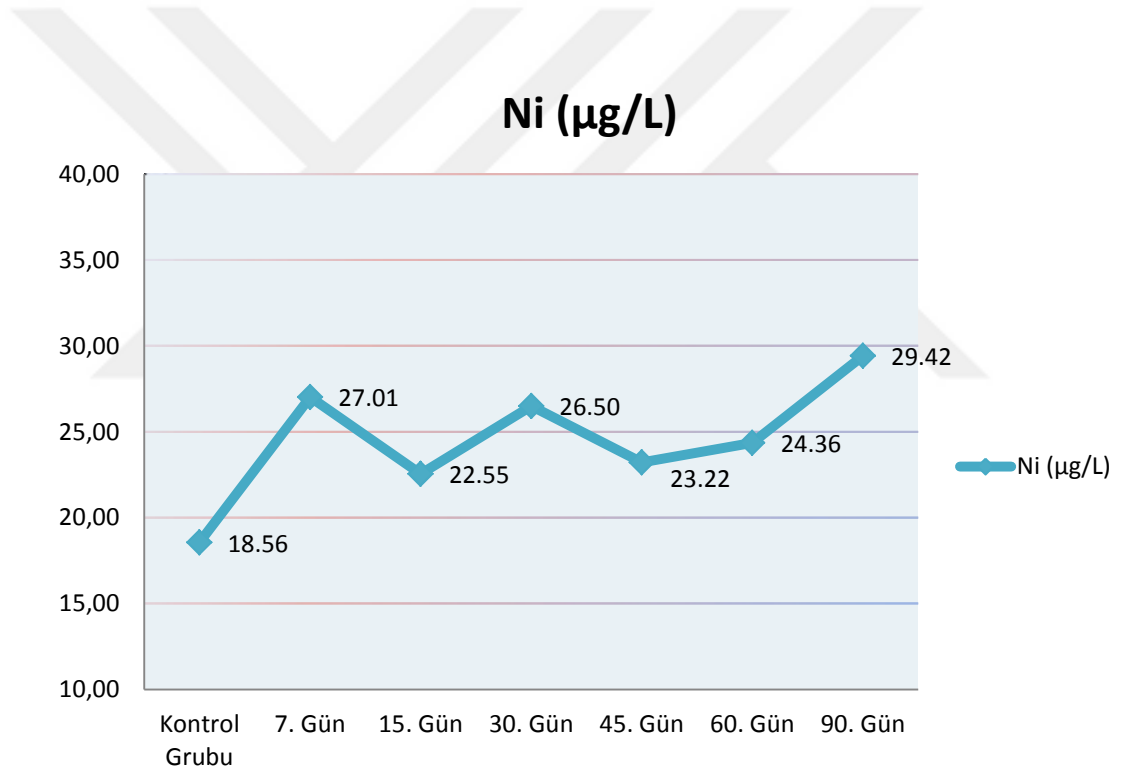
Şekil 4.1. Kontrol grubu ve deney grubundaki MÇ sıklığı dağılım grafiği

4.2. Tükürük Ni Sonuçları

Hastalara tedavi başladıktan sonra alınan 7 ($p<0.001$), 15 ($p<0.05$), 30 ($p<0.001$), 45 ($p<0.005$), 60 ($p<0.001$) ve 90'uncü günlerdeki ($p<0.001$) tükürük Ni değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmıştır. Deney grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavinin ilk haftasında tükürük Ni sonuçlarında tespit edilen artışın tedavinin devam eden süreçlerinde azalma ve artma şeklinde devam ettiği belirlenmiştir.

Tablo 4.9. Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Ni sonuçları

Gün	Hasta Sayısı	Nikel ($\mu\text{g/L}$)	
		Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum
Kontrol	32	18.56 \pm 5.51	9.04 - 29.62
7. gün	32	27.01 \pm 6.35	15.50 - 39.96
15. gün	32	22.55 \pm 4.47	15.66 - 32.95
30. gün	32	26.50 \pm 6.40	14.54 - 38.75
45. gün	32	23.22 \pm 7.46	10.87 - 37.61
60. gün	32	24.36 \pm 6.23	12.56 - 35.36
90. gün	32	29.42 \pm 5.74	16.85 - 39.43



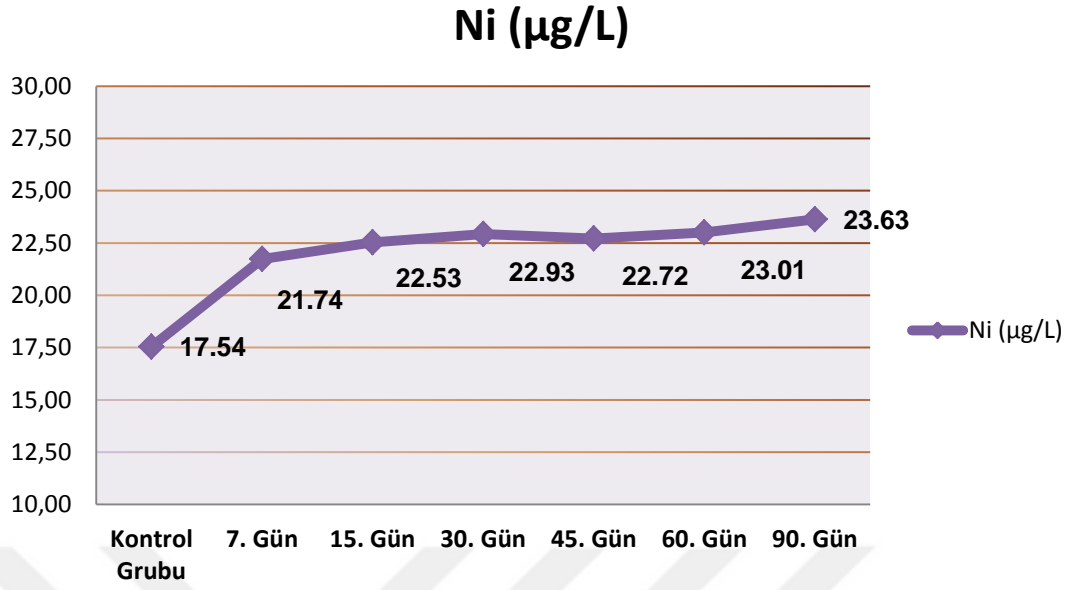
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve deney grubu tükürük örneklerinde Ni dağılım grafiği

4.3. İdrar Ni Sonuçları

Genel olarak tedavi sonrası belirlenen zamanlarda alınan idrar örneklerindeki Ni düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir ($p<0.001$). Deney grupları kendi arasında değerlendirildiğinde idrar Ni düzeylerinde belirli gruplarda farklılık olduğu belirlenmiştir. Tedavinin 7'nci günündeki idrar Ni değerlerinin 30, 45, 60 ve 90'ıncı günlerdeki idrar Ni değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir ($p<0.05$). 15'inci gündeki Ni değerleri 90'ıncı gündeki Ni değerlerine göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). İdrardaki Ni değerlerinin cinsiyetle istatistiksel olarak ilişkisi independent samples T testine göre incelenmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Kontrol grubu ve deney gruplarının idrar Ni sonuçları

Gün	Hasta Sayısı	Nikel ($\mu\text{g/L}$)	
		Ortalama \pm SS	Minimum - Maksimum
Kontrol	32	17.54 \pm 1.73	14.01 - 20.62
7. gün	32	21.74 \pm 2.02	18.02 - 26.48
15. gün	32	22.53 \pm 1.86	20.09 - 26.17
30. gün	32	22.93 \pm 2.54	12.52 - 26.94
45. gün	32	22.72 \pm 2.33	13.39 - 26.45
60. gün	32	23.01 \pm 1.73	19.13 - 26.45
90. gün	32	23.63 \pm 1.42	20.33 - 26.24



Şekil 4.3. Kontrol grubu ve deney grubu idrar örneklerinde Ni dağılım grafiği

4.4. Tükürük Fe Sonuçları

Deney gruplarından alınan tükürük örnekleri kontrol grubundaki tükürük örnekleri ile kıyaslandığında. Fe değerleri sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0.001$). Deney grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde tükürükteki Fe değerleri 15'inci gün haricinde istatistiksel olarak bir azalma tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 4.11. Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Fe sonuçları

Gün	Hasta Sayısı	Demir (mg/L)	
		Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum
Kontrol	32	1.38 \pm 0.20	0.95 - 1.81
7. gün	32	1.11 \pm 0.21	0.77 - 1.65
15. gün	32	0.92 \pm 0.22	0.23 - 1.47
30. gün	32	1.17 \pm 0.15	0.88 - 1.52
45. gün	32	0.97 \pm 0.15	0.74 - 1.52
60. gün	32	0.79 \pm 0.15	0.28 - 1.23
90. gün	32	0.67 \pm 0.23	0.26 - 1.24

4.5. Tükürük Cu Sonuçları

Hastalara tedavi başladıktan sonra alınan tükürük örneklerindeki Cu değerleri, kontrol grubuna göre incelendiğinde Cu sonuçlarında anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Yalnızca kontrol grubundaki Cu sonuçları 7'inci gündeki Cu sonuçlarına göre kıyaslandığında anlamlı bir artış olduğu ($p<0.05$) ancak belirlenen Cu düzeylerinin deney grubunu oluşturan diğer günlere kıyasla daha düşük seviyelerde kaldığı belirlenmiştir.

Tablo 4.12. Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Cu sonuçları

Gün	Hasta Sayısı	Bakır (mg/L)	
		Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum
Kontrol	32	0.26 \pm 0.09	0.12 - 0.44
7. gün	32	0.41 \pm 0.15	0.18 - 0.78
15. gün	32	0.89 \pm 0.24	0.25 - 1.32
30. gün	32	1.10 \pm 0.29	0.21 - 1.34
45. gün	32	1.21 \pm 0.33	0.22 - 1.54
60. gün	32	1.45 \pm 0.42	0.22 - 1.89
90. gün	32	1.75 \pm 0.39	0.37 - 2.24

4.5. Tükürük Zn Sonuçları

Hastalara tedavi başladıktan sonra alınan tükürük örneklerindeki Zn değerleri, kontrol grubuna göre incelendiğinde Zn düzeylerinde azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Deney grupları kendi içinde değerlendirildiğinde tükürük Zn düzeylerinde herhangi bir anlamlılığın olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Kontrol grubu ve deney gruplarının tükürük Zn sonuçları

Gün	Hasta Sayısı	Çinko (mg/L)	
		Ortalama \pm SS	Minimum - Maksimum
Kontrol	32	0.72 \pm 0.27	0.27 - 1.32
7. gün	32	0.51 \pm 0.21	0.16 - 0.93
15. gün	32	0.46 \pm 0.25	0.16 - 1.20
30. gün	32	0.47 \pm 0.27	0.16 - 1.45
45. gün	32	0.45 \pm 0.35	0.16 - 1.90
60. gün	32	0.45 \pm 0.27	0.15 - 1.09
90. gün	32	0.51 \pm 0.29	0.14 - 1.47

4.7. pH Sonuçları

Ortodonti tedavisi gören hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası günlerdeki tükürük pH sonuçları incelendiğinde, kontrol grubu pH değerinin 60 ve 90'uncü günlere göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Deney grupları kendi içerisinde incelendiğinde ise 7'inci gündeki pH değerleri 60 ve 90'uncü günlerdeki pH değerlerine göre ve 15'inci gündeki pH değerleri 90'uncü gündeki pH değerlerine göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 4.14. Kontrol grubu ve deney grupların tükürük pH sonuçları

Gün	Hasta Sayısı	pH	
		Ortalama \pm SS	Minimum - Maksimum
Kontrol	32	6.86 \pm 0.52	5.85 - 7.77
7. gün	32	6.89 \pm 0.52	5.59 - 7.73
15. gün	32	7.01 \pm 0.47	6.12 - 8.02
30. gün	32	7.09 \pm 0.62	5.03 - 7.89
45. gün	32	7.10 \pm 0.53	5.52 - 7.98
60. gün	32	7.26 \pm 0.57	5.30 - 8.07
90. gün	32	7.34 \pm 0.48	6.05 - 8.12

4.8. Tükürükteki Ni Değerlerinin MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve İdrardaki Ni Değerleri Arasında Korelasyon Dağılımı

Kontrol grubunda tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.15. Kontrol grubu tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

KONTROL GRUBU		MÇ (‰)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni (µg/L)	R	-0.013	0.065	-0.004	-0.175	-0.159	-0.048
	p	0.944	0.723	0.984	0.338	0.385	0.794

7'inci günde tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.16. 7'inci günde tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

7. GÜN		MÇ (‰)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni (µg/L)	R	0.275	-0.200	0.165	0.138	0.039	0.313
	p	0.128	0.271	0.367	0.451	0.831	0.081

15'inci günde tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.17. 15'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

15. GÜN		MÇ (‰)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni (µg/L)	R	-0.217	0.148	0.057	0.009	-0.158	0.092
	p	0.234	0.417	0.757	0.960	0.388	0.618

30'uncu günde tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.18. 30'uncu gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

30. GÜN		MÇ (‰)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni (µg/L)	R	0.237	0.061	0.113	-0.036	0.002	0.079
	p	0.191	0.738	0.539	0.846	0.992	0.666

45'inci günde tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları

ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.19. 45'inci gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

45. GÜN		MÇ (%)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni ($\mu\text{g/L}$)	R	-0.177	0.261	0.012	-0.057	0.367	0.273
	p	0.332	0.149	0.946	0.756	0.039	0.131

60'ıncı günde tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.20. 60'ıncı gündeki tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

60. GÜN		MÇ (%)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni ($\mu\text{g/L}$)	R	-0.252	0.132	-0.015	-0.094	0.407	-0.252
	p	0.164	0.472	0.936	0.610	0.021	0.164

90'ıncı günde tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.21. 90'inci günde tükürük Ni sonuçlarının MÇ, pH, Fe, Cu, Zn ve idrar Ni sonuçları arasındaki ilişki dağılımı

90. GÜN		MÇ (‰)	pH	Fe (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	Ni (İdrar) (mg/L)
Ni (µg/L)	R	-0.113	0.283	0.094	0.277	0.467	-0.064
	p	0.539	0.117	0.607	0.125	0.007	0.728



5. TARTIŞMA

Ortodontik tedavide kullanılan Ni-Ti alaşımlı teller yüksek elastikiyet, şekil hafızası gibi özelliklerinden dolayı mekanik olarak olumlu özellikler taşısa da, biyolojik olarak oluşturdukları riskler açısından günümüzde araştırmalara konu olmaktadır. Bu materyallerin biyouyumluluklarının değerlendirilmesinde metal alaşımdan oluşan yapının ağız boşluğunda sergilediği aşınma özellikleri büyük önem taşımaktadır (122). Ortodontik tedavi gören hastaların söz konusu materyallerle uzun süreli teması da dikkate alındığında aşınma sonucu yapıda bulunan metallerin ağız boşluğunda serbest hale geçmesi ve buna bağlı genotoksik etkilerin belirlenmesi olası riskleri değerlendirmek açısından doğru bir yaklaşım olacaktır (123).

Bununla birlikte söz konusu materyallerin kullanım koşullarında aşınma özelliğine sahip olduğu in vitro ve in vivo düzeydeki bazı çalışmalarda gösterilmekle birlikte tükürüğün kullanıldığı bir kısım araştırmada çelişkili durumlarında da yer aldığını belirtmek gerekir (5, 124, 125, 126).

Sahoo ve diğ. (4) yaş ortalaması 21.5 olan (18 ile 25 yaş arası) 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ortodonti tedavisinde kullanılan braketlerin farklı zamanlarda tükürükteki Ni ve Cr salınımlarını incelemişlerdir. İki farklı braket türü kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan 1, 7 ve 30 gün sonra tükürük örnekleri almışlardır. Her iki braket türünde de tedaviye başladıktan sonra tükürükteki Ni miktarı tedavi öncesine (0.68-0.68 µg/L) göre artış göstermiştir. 7'inci gündeki Ni miktarının en yüksek düzeye ulaştığı (2.89-4.95 µg/L), 30'uncu gündeki Ni değerinin (1.18-1.12 µg/L) 1'inci gündeki Ni değerine göre (1.95-2.72 µg/L) daha düşük seviyede olduğunu belirtmişlerdir.

Amini ve diğ. (6) ortodonti tedavisi gören hastalarda stresin tükürükteki metal iyonlarına etkisini incelemişlerdir. Çalışmada yaş aralığı 12 ile 21 arasında olan (ortalama 15.6±3.5) 30 hastanın (12 erkek 18 kız) tedavi öncesi (T1) (11.9 µg/L), tedavi başladıktan 3 ay sonrası (T2) (12.4 µg/L),

stres indüksiyon öncesi (T3) (12.6 µg/L) ve stres indüksiyonu takip eden 15 dk sonra (T4) (14.1 µg/L) 4 grupta tükürük örnekleri almışlar ve Ni düzeylerini belirlemişlerdir. Hastalarda zamana göre Ni konsantrasyonlarının arttığı ve T4 zamanıyla T1 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Amini ve diğ. (127) yaptığı başka bir çalışmada ortodonti tedavi gören hastaların uzun dönemdeki tükürük Ni ve Cr düzeylerini belirlemek amacıyla ortodonti tedavisi gören 20 hastadan tel takılmadan önce, tel takıldıktan 6 ay sonra ve tel takıldıktan 12 ay sonra tükürük örnekleri toplamışlardır. Ni düzeyi tedavi başlamadan önce ortalama 9.75 ± 5.02 µg/L iken 6 ay sonunda 10.37 ± 6.94 µg/L düzeylerine yükselmiş, 12 ay sonunda ise kontrol grubuna göre düşüş belirlenmiştir (8.32 ± 4.36 µg/L).

Kocadereli ve diğ. (5) sabit ortodontik tedavi gören hastalarda tükürük Cr ve Ni düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmada 15 hastada alt ve üst çenede braketler, 15 hastada ise sadece alt çene braketleri kullanılmıştır. Kontrol grubu olarak da 15 kişi araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmada (yaş ortalaması 13.6 ± 1.2) tedavi başlamadan önce, tedavi başladıktan 1 hafta sonra, 1 ay sonra ve 2 ay sonra örnekler toplanmış ve elektrotermal AAS ile analizler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre Ni ve Cr konsantrasyonlarında iki aylık sürede 3 farklı grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda tedavi amacıyla ortodonti kliniğine başvuran ve çalışmada belirlenen amaçlar için uygun olan hastalar seçilerek tükürük ve idrar içeren biyolojik örneklerin bu hastalardan toplanması sağlanmıştır. Tedavi öncesi hastalardan alınan tükürük ve idrar örnekleri kontrol grubu olarak belirlenmiş, Ni-Ti alaşım tel takıldıktan sonra tedavinin 7, 15, 30, 45, 60 ve 90'inci günlerine ait örnekler ise deney grubu olarak dikkate alınmıştır.

Kontrol ve deney gruplarını oluşturan bireylerden alınan tükürük ve idrar örneklerindeki eser element ve ağır metal düzeylerinin tayini çevre ve biyolojik örneklerde metal düzeylerinin araştırılmasında son derece hassas

bir ileri analiz tekniği olan AAS kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar incelendiğinde kontrol grubundaki tükürük Ni düzeylerinin ortalamasının 18.56 µg/L olduğu, bununla birlikte 7'inci günde Ni düzeyinin 27.01 µg/L, 15'inci günde 22.55 µg/L, 30'uncu günde 26.50 µg/L, 45'inci günde 23.22 µg/L, 60'ıncı günde 24.36 µg/L ve 90'ıncı günde 29.42 µg/L olduğu belirlenmiştir. Tespit edilen tükürük Ni düzeyleri genel olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla deney gruplarının hepsinde tükürük Ni düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği ve bu durumun tedavi süresince devam ettiği ifade edilebilir. Bu durum kullanılan Ni-Ti alaşımlı tel yapısının tedavi süresince aşınma eğiliminde olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda kullanılan örneklem zamanı tedavide kullanılan metal alaşımlı materyallerin aşınma özelliklerini değerlendirmede son derece önemlidir. Daha önce yapılmış çalışmalarda örneklem zamanıyla aşınma özelliği arasında gözlenen geniş aralıktaki değişimlere dikkat çekilmiştir (16, 127, 128). Bu açıdan çalışmamızda yer verilen örneklem zamanı Sahoo ve diğ. (4), Amini ve diğ. (6) ve Kocadereli ve diğ. (5)'nin yaptıkları çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ortodontik tedavide kullanılan tellerin 90 günden sonra değiştirilmesi söz konusu olduğundan çalışmamızda örneklem zamanı olarak 90 gün kapsayan bir süre seçilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen aşınmaya bağlı tükürük metal düzeylerinin Sahoo ve diğ. ve Amini ve diğ. alışmalarına ait sonuçlarla benzerlik gösterdiği bununla birlikte Kocadereli ve diğ. alışmasıyla uyumlu olmadığı belirlenmiştir. Elde ettiğimiz ve diğer çalışmalarla kısmen çelişkili olan sonuçlarda etkili faktörlerden birisinin araştırmamızın in vivo temelli bir deneysel yaklaşıma sahip olmasıyla ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Çalışmamızda ağız içerisindeki aşınmaya zorlayıcı doğal süreçlerin tam olarak yansıtan bir deneysel yaklaşımın kullanılmasına çalışılmıştır. Ayrıca deney gruplarını oluşturan bireylerin ocuk hastalardan oluşması da elde ettiğimiz aşınma verilerini açıklayan bir durum olabilir. şöyle ki; metal alaşımların aşınma özelliklerinin günlük aktivitelere (okul işleri, bilgisayar oyunları gibi) bağlı stres kaynaklı koşullardan etkilenebildiği bazı araştırmalarda ifade edilmiştir (6). Sonuçlar bu bilgi açısından değerlendirildiğinde araştırmamızın beslenme alişkanlıkları yanında

stres kaynaklı koşulları erişkinlere göre daha farklı düzeyde yaşayan çocuklarda gerçekleştirilmiş olması tespit ettiğimiz aşınmaya yönelik verileri açıklayıcı olabilir. Gerçekleştirdiğimiz in vivo çalışma sonuçlarından dental materyallerin ağız içinde uğradığı aşınmanın kesikli değil sürekli devam eden bir süreci kapsadığı da rahatlıkla ifade edilebilir. Deney gruplarının kendi içerisinde farklılık gösteren tükürük Ni düzeylerinin de örneklem anında tükürük yapısından gün içi oluşan değişimlerle ilişkisi olabileceği değerlendirilmektedir.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ve deney gruplarının kendi aralarında tükürükteki Ni değerleri ile tükürük Fe, Cu, Zn ve idrardaki Ni değerleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki Ni değerleri ile MÇ sıklığı ve pH arasında ki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bunun sebebinin kısıtlı olan örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir.

Metal alaşımlı materyallerin ağız içindeki uğradığı aşınma yapılan in vitro çalışmalarla da değerlendirilmesine çalışılmıştır. Tükürüğün pH değerinin metal alaşımlarında element salınımı etkilediğini göstermektedir. Tükürük pH değerindeki azalma boyutunun (asit özelliği) metal alaşımın aşınma davranışını arttırıcı yönde değiştirdiği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (54).

Sfondrini diğ. (54) 2010 yılında yaptıkları çalışmada 3 farklı ortodontik braket materyalini yapay tükürük içerisinde bekletmişler ve Ni salınımını kıyaslamışlardır. Alınan örnekleri 0.25, 1, 24, 48 ve 120 saat boyunca pH değerleri 4.2, 6.5 ve 7.6 olan yapay tükürük içinde bekletmişler ve serbest kalan Ni miktarını AAS cihazında okumuşlardır. Yapay tükürükte Ni salım miktarı örneklem zamanına göre değerlendirildiğinde, Ni düzeyi zamanla anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.001$). Ayrıca yapay tükürük pH değerleri değiştikçe Ni salım miktarında da farklılık gözlemiştir. Ortodontik materyalden

Ni salınımının en fazla pH 4.2'de olduğu belirlenmiştir. pH 6.5 ve 7.6 değerlerinde Ni salınımının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda her bir örneklem zamanında tükürük örneklerindeki pH değişimlerinde değerlendirilmiştir. Deney grubunun tükürük pH değerlerinin genel anlamda kontrol grubuna göre artmakta olduğu tespit edilmekle birlikte bu artışın sadece 60 ve 90'ıncı günlerde istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaştığı belirlenmiştir. Ayrıca her bir örneklem zamanlarında belirlenen tükürük pH değerleriyle Ni düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Sonuçta ağız içerisindeki pH değerinin gün içerisinde sürekli olarak değişmesi ve ağız hijyeninin hastalara göre fazla değişkenlik göstermesinin etken olabileceği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda belirlenen tükürük pH değerlerinin anlık bir durumu yansıttığı dikkate alındığından aşınma verilerimizle ve tükürük pH'sı arasındaki ilişkinin yorumlanması zorlaştırmaktadır. Bu ilişkinin ortaya koymada belirlenen örneklem zamanlarında alınacak ve kısa zaman aralıklarını içeren çeşitli tükürük örneklerindeki pH ve tükürük metal düzeylerini belirlemesini amaçlayan yaklaşımların uygulanması daha doğru bir sonuca ulaşmaya imkan verecektir.

Ortodontik tedavi amacıyla Ni-Ti alaşımlı tellerden ağır metal aşınmasının değerlendirmesinde diğer bir yaklaşımda idrar ve kan gibi bazı biyolojik örneklerde söz konusu element düzeylerinin araştırılması olmaktadır. Bu kapsamda çalışmamızda invazif bir girişimi gerektiren kan yerine invazif olmayan idrar örneklerinin her bir örneklem zamanında toplanması sağlanmış ve bu örneklerde metal analizleri gerçekleştirilmiştir. İnvazif bir girişim gerektirmeyen ve temini kolay olan idrar örnekleri toksikolojik araştırmalarda oldukça fazla kullanılan ve kısa süreli metal maruziyet durumu hakkında bilgi edinilmesini sağlayan biyolojik örneklerdir. İdrar ortodontik tedavi amacıyla kullanılan metal alaşımlı materyallerin aşınma özelliklerini değerlendirmek amacıyla yapılmış olan diğer çalışmalarda da kullanılmış bir biyolojik örnektir (127). Bununla birlikte idrar örneklerinin kullanıldığı benzer araştırma sayısı oldukça yetersiz düzeydedir.

Yukarıdaki bilgiler dikkate alındığında çalışmamızda kullanılan tükürük Ni düzeyleri yanında maruziyet durumunun bir biyogöstergesi olarak idrar Ni düzeylerini belirlemek materyalin aşınma özelliği hakkında sağlayacağı bilgiye ilave olarak metal-genotoksik etki ilişkisini değerlendirmede önemli veriler sunabileceği değerlendirilmiştir. Bu amaçla da kontrol ve deney grubunu oluşturan bireylerden her bir örneklem zamanında idrar örnekleri alınarak Ni düzeylerinin belirlenmesi sağlanmıştır. Kontrol grubu idrar örneklerindeki ortalama Ni düzeyi 17.54 µg/L, deney grubundaki Ni düzeyleri ise; 7'inci günde 21.74 µg/L, 15'inci günde 22.53 µg/L, 30'uncu günde 22.93 µg/L, 45'inci günde 22.72 µg/L, 60'ıncı günde 23.01 µg/L ve 90'ıncı günde 23.63 µg/L olarak bulunmuştur. Deney grubunun tüm örneklem zamanlardaki idrar Ni değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.001$). Deney grubu kendi içerisinde incelendiğinde ise idrar Ni düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar bize Ni-Ti alaşımlı telleri kullanan hastalarda aşınmaya bağlı olarak önemli düzeyde Ni'in ağız ortamında serbest kaldığını ve bu durumun hedef bölge durumundaki tükürükte tespit edilebilmesi yanında sistemik anlamda idrar gibi biyolojik örneklerde de tespit edilebilir düzeylere ulaştığını göstermektedir.

Menezes ve diğ. (19) yaptığı çalışmada ortodonti tedavisi gören hastalarda idrar Ni düzeyleri ölçülmüştür. Ortodonti tedavisine başlamadan ve tedavi başlangıcından 2 ay sonra 9 ile 25 yaş arası 12 kadın 9 erkek toplam 21 hastadan idrar örnekleri toplanmıştır. Ortodontik tedavi başladıktan sonra idrar Ni konsantrasyonunda istatistiksel anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Tedavi öncesi idrar numunesindeki Ni miktarı ortalama 17.67 ± 3.87 µg/L iken bu değer 2 ay sonra 19.89 ± 3.43 µg/L olarak ölçülmüştür. Çalışmamız Menezes ve diğ. yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir. Fakat deney grubundaki farklı zamanlarda örneklem yapılmasına yönelik yaklaşım çalışmamızı diğerlerinden ayırmaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Ni-Ti alaşımlı materyallerden önemli oranda aşınmanın meydana geldiğini ve bu durumun tükürükle benzer şekilde idrarda da tedavi süresince tespit edilebilir şekilde süreklilik gösterdiğini belirtmektedir.

Cu, Zn ve Fe gibi elementler organizmada birçok biyokimyasal süreçlerin sürdürülmesinde ve canlılığın devamında hayati fonksiyonlara sahip endojen biyometallerdir. Cu ve Fe aynı zamanda redoks aktif biyomateryallerdir ve bunların endojen düzeyleri oksidatif stres oluşunda önemli role sahiptir. Bu bilgiler dikkate alındığında tükürükteki eser element düzeylerinin değerlendirilmesi metal içerikli herhangi bir dış etkene maruz kalma durumunda oluşabilecek toksik etkilerin yorumlanmasında önemli bilgiler sunabilir. Bununla birlikte eser elementlerin biyolojik fonksiyonlardaki önemi uzun zamandır bilinmesine rağmen tükürükteki konsantrasyonları hakkında çok az veri bulunmaktadır (127). Tükürük yapısında bulunan eser elementler amilaz enzimin çalışmasında ve ağız boşluğundaki çeşitli dokuların fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında rol almaktadır (129). Oral kaviteyi etkileyen çeşitli hastalıklar da tükürük bileşimindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu görülmüştür (6). Tükürükte bulunan eser element düzeylerindeki bozulma tat alma ve koku gibi bazı fonksiyonel olumsuzlukların tespitinde yardımcı olabilir (130).

Tükürüğün önemli fonksiyonlarından birisi de ağız içinde sürekli salgılanarak dişleri yıkaması ve böylece diş çürüklerini önlemesidir. Yapılan çalışmalarda tükürükteki eser element düzeyi ile çocuklarda diş çürükleri arasındaki ilişki incelenmiş ve tükürük Cu konsantrasyonunun diş çürükleriyle ilişkisinin ters orantılı olduğu belirtilmiştir (127).

Çevresel maruz kalınan toksik ağır metal/metallerin Fe, Cu ve Zn gibi bazı eser elementlerin endojen düzeylerini farklı mekanizmalarla etkileyebildiği ve bunun metal toksisiteni açıklayan nedenlerden olabileceği son yıllarda vurgulanan bir durumdur. Güncel bu bilgiler dikkate alındığında çalışmamızda metal içerikli Ni-Ti alaşımlı telleri kullanan ve aşınmaya bağlı olarak Ni meteline maruz kalan çocukların tükürük örneklerindeki eser element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi muhtemel toksik etkileri açıklayabilecek mekanizmalar hakkında önemli katkılar sağlayabileceği değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda ortodontik tedavi süresince belirlemiş olduğumuz örneklem zamanlarında hastalardan aldığımız tükürük

örneklerinde Fe, Cu ve Zn gibi esansiyel element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi ve bunun tükürük Ni düzeyleri ve belirlenen toksik etkilerle ilişkisinin yorumlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Ni-Ti alaşımlı telleri kullanan çocuk hastaların tükürük örneklerindeki eser element düzeylerinin tedavi öncesi alınan örneklere göre tüm deney gruplarında anlamlı düzeyde etkilendiği belirlenmiştir. Bu veriler toksik ağır metaller ile esansiyel elementler arasındaki etkileşime yönelik bilgiler dikkate alındığında son derece önemlidir. Ayrıca çalışmamıza benzer bir yaklaşımın konuyla ilgili mevcut literatür bilgisinde yer almaması da eser element düzeyleri-toksik metal etkileşimlerine dayalı toksik etkilerin anlaşılmasında önemli yer tutabilir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Ni-Ti alaşımlı tel kullanan çocuklarda tedavinin başlamasıyla birlikte tükürük Zn ve Fe düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma meydana geldiğini göstermiştir. Bununla birlikte kontrol grubuna göre tüm deney gruplarında tükürük Cu düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Hastaların tedavi süresince tükürük eser element düzeylerinde gözlenen tüm bu değişimlerin telin aşınmasıyla ortamda serbest hale geçen Ni düzeyleriyle ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Endojen biyometaller ile eksojen metal/metaller arasındaki etkileşime yönelik bilgiler dikkate alındığında çalışmamızda elde edilen bu sonuçların ileri araştırmalarla desteklenmesi muhtemel toksik etkilerin anlaşılması açısından kıymetli veriler sunabilir. Bununla birlikte metal alaşımlı tel kullanımına bağlı eser element düzeylerindeki değişimlerin tükürük, kan ve idrar gibi biyolojik örnekler dikkate alınarak araştırılması söz konusu materyallerin biyoyumluluk açısından değerlendirmesinde farklı bir yaklaşıma da imkan tanıyabilir.

Yaptığımız çalışma ortodonti tedavisinde kullanılan Ni-Ti tellerin ağız ortamında aşınmaya uğradığını göstermektedir. Konuyla ilgili aksi yönde çalışmalar gösterilmiş olsa da genel olarak yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar benzer sonuçları göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise söz konusu materyallerin kullanımına bağlı muhtemel toksik etkilerin bazı uygun biyobelirteçler ile gösterilmesine yöneliktir. Bu kapsamda en fazla

kullanılan yöntem ise hedef doku konumundaki ağız epitel hücrelerinde gerçekleştirilen genotoksisite analizleri olmaktadır (131).

IARC metalik Ni ve bileşiklerini grup 1 yani “insanda karsinojen” etkili kimyasallar arasında değerlendirmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda Ni-Ti alaşımlı tellerin yapısında bulunan Ni’ye bağlı toksik ve mutajenik etkilerinin varlığından bahsedilmektedir (5).

Çalışmamızda ortodontik tedavi gören ve Ni-Ti alaşımlı tel kullanan hastaların bukkal epitel hücrelerindeki genotoksik etkileri değerlendirmek amacıyla; MÇ yöntemi kullanılmıştır. MÇ yöntemi genomik hasar biyogöstergesi olarak sık kullanılan genotoksisite yöntemlerinden birisidir. MÇ yöntemi eksfoliyepitel hücrelerin yanında periferik lenfositlerde de uygulanabilmektedir (132). Eksfoliyepitel hücrelerde MÇ yöntemi ise invaziv olmayan, basit ve hızlı sonuç alınabilen, tekrarlanabilirlik özellikleri iyi seviyede olan bir materyal olduğundan lenfositlerdeki MÇ yöntemine göre oldukça avantajlıdır (104, 127). Ayrıca insan kanserlerinin %90’dan fazlasının epitel kaynaklı olduğu bilgisi de dikkate alındığında konunun önemi daha net anlaşılacaktır (25). Ni-Ti alaşımlı tellerle ilk temas yerinin ağız içi olması ve aynı zamanda bu bölgenin muhtemel genotoksik etkiler açısından hedef bölge durumunda olduğu dikkate alındığından çalışmamızda biyolojik örnek olarak ağız epitelyum hücreleri seçilmiştir. Ni-Ti alaşımlı telleri kullananlarda metalik yapıdaki materyal için ilk temas yeri ve hedef doku konumunda olan ağız epitel hücrelerin kullanılması yukarıdaki bilgiler de dikkate alındığında ciddi veriler sunacaktır.

İnsan ağız epitel hücrelerinin yenilenme süresi 7-21 gün arasında değişmektedir ve bazı yazarlar bu süreyi ortalama 14 gün olarak değerlendirmektedir (25, 133, 134, 135). Dolayısıyla genotoksik etkilerin gerçekleştiği bazal tabakanın görünen bölge olan yüzey epiteline doğru göç etmesi 2-3 haftalık bir süreyi kapsar ve bu süreler içerisinde hedef dokularda etkiler belirlenebilir hale gelmektedir. Bununla birlikte çocuk bireylerde büyümeyle ilişkili hormonal farklılıkların hücre proliferasyon hızına da etki

edebileceği ve bunun söz konusu etkilerin görünür hale geleceği süreyi önemli ölçüde etkileyebileceğine dikkat çekilmiştir (135). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda ağız epitel hücrelerinin örneklem zamanı olarak tedavi sonrası ilk 3 ayı kapsayan bir süre dikkate alınmıştır. Ayrıca Ni-Ti alaşımlı tel kullanan hastalarda 90'ıncı günden sonra tedavide kullanılan teller değiştirildiğinden örneklem zamanı bu sürede sonlandırılmıştır.

Yaş ve cinsiyet farklılıklarının MÇ sıklığına olan etkisine yönelik bilgiler çelişkilidir. Bununla birlikte yeni doğan çocuklardaki bazal MÇ düzeylerinin yetişkinlere oranla nispeten düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak, çocukluk ve ergenlik döneminde lenfositler ve eksofoliyepitel hücrelerde MÇ düzeyleri yaş ve cinsiyetin etkisine yönelik daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (135).

Yaptığımız çalışmada ortodonti kliniğine başvuran yaşları 12 ile 17 arasında değişen (ortalama 14.97 ± 1.71) 16 erkek ve 16 kız çocuğu hastanın ağız epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı değerlendirilmiştir. Hastalardan Ni-Ti alaşımlı tel takılmadan önce sağ ve sol yanaktan alınan bukkal eksofoliyepitel hücreler kontrol grubunu temsil etmiştir. Tel takıldıktan 7, 15, 30, 45, 60 ve 90'ıncı günlerde hastalardan alınan bukkal epitel örnekleri ise deney gruplarını meydana getirmiştir. Ortodontik tedavi gören çocuk hastalardan tedavinin 7'inci gününde alınan ağız epitelyum hücrelerindeki MÇ sıklığının (3.79 ± 0.29) kontrol grubuna (1.10 ± 0.42) göre anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir ($p < 0.001$). Benzer durum tedavinin 15'inci günü için de geçerlidir ve bu grupta belirlenen MÇ sıklığı (2.49 ± 0.25) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bununla birlikte 15'inci gündeki MÇ sıklığı 7'inci gündeki MÇ sıklığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p < 0.05$). Tedavinin 30'uncu günündeki MÇ sıklığı da (2.01 ± 0.25) kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir ($p < 0.05$). Tedavinin 45'inci günündeki MÇ sıklığının (1.47 ± 0.24) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Tedavinin 60'ıncı günündeki MÇ sıklığının kontrol grubuyla hemen hemen aynı düzeylere geldiği belirlenmiştir (1.12 ± 0.29). Araştırmamızda elde edilen önemli bir veri

de tedavinin 90'inci günündeki MÇ sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az skorlanmış (0.93 ± 0.37) olmasıdır ($p<0.05$).

Heravi ve diğ. (127) yaptıkları çalışmada ortodontik tedavi gören; yaş ortalaması 16.3 ± 3.6 olan 15 kadın 10 erkek toplam 25 hastada tel takılmadan önce ve tel takıldıktan 9 ay sonra ağız epitel hücrelerinde MÇ sıklığını incelemişlerdir. Tel takılmadan önce ağız mukozasındaki MÇ sıklığı 1000 hücrede 10.6 ± 5.7 iken 9 aylık tedavi sonrası 9.2 ± 5.7 olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışma sonuçlarında tel takıldıktan 9 ay sonra belirlenen MÇ sıklığının tel takılmadan önceki MÇ sıklığına göre düşme eğiliminde olduğu, tedavi süresince genotoksik etkiler açısından bir risk olmadığı belirtilmiştir.

Faccioni ve diğ. (18) sabit ortodonti tedavisi gören hastaların oral mukozasında metal salınımı ve komet yöntemiyle DNA hasarını incelemişlerdir. Yaşları 12 ile 35 arasında değişen ortodontik tedavi gören 55 hasta deney grubunu ve yaşları 12 ile 33 arasında değişen ve tedavi görmeyen 30 birey de kontrol grubunu meydana getirmiştir. Çalışma sonuçları sabit ortodontik tedavide kullanılan materyallerden salınan Ni ve Co metallerine maruz kalmaya bağlı artan genotoksisite varlığına işaret etmiştir. Ayrıca hastaların ağız epitelyum hücrelerindeki Ni ve Co düzeylerinin kontrol grubuna göre sırasıyla 3.4 ile 2.8 kat daha yüksek olduğu belirtilmiş, deney grubu ağız epitel hücrelerindeki Ni düzeyleriyle hasarlı hücreler arasında tespit edilen anlamlı ilişkiye işaret etmiştir.

Angelieri ve diğ. (118) tarafından yapılan bir çalışmada sabit ortodontik tel takılan hastalarda tedavi öncesi, tedavi esnasında ve tedavi sonrasındaki MÇ sıklıkları incelenmiştir. Ortodontik tedavi gören ve yaş ortalaması 18.5 olan 23 hastada (10 erkek 13 kadın) tel takıldıktan sonraki MÇ sıklığının tel takılmadan önceki MÇ sıklığına göre arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Moran-Martinez ve diğ. (119) tarafından Ni içeren metal kron materyalini kullanan hastaların ağız epitel hücrelerindeki genotoksik etki

varlığı değerlendirilmiştir. Yaşları 4 ile 11 arasında değişen (ortalama 6.26 ± 1.79) 37 hastadan tedavinin ilk günü, tedaviden sonraki 15 ve 45'inci günlerde numuneler alınmıştır ve MÇ sıklıkları değerlendirilmiştir. MÇ sıklığı 15 ve 45'inci günlerde tedavinin ilk günkü MÇ sıklığına kıyasla bir artışın olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar çalışmamızda elde edilen sonuçlarla benzerdir. Bu durum Moran-Martinez ve diğ. (119) tarafından yapılmış olan çalışma için de geçerlidir. Bu çalışmada da benzer şekilde tedaviden sonraki ilk 45 günde farklı örneklem dönemleri seçilmiş ve artan bir genotoksisite varlığına işaret edilmiştir. Bununla birlikte Angelieri ve diğ (118). tarafından yapılan çalışma sonuçlarıyla uyuşmamaktadır. Bu durumun çalışmada kullanılan örneklem zamanıyla bizim çalışmamız arasındaki büyük farklılıkların bulunmasının önemli bir etken olduğunu değerlendirmekteyiz.

Hafız ve diğ. (120) tarafından sabit ortodontik tel kullanan hastalardaki sitotoksik ve genotoksik etkiler değerlendirilmiştir. Tedavi başlamadan önce ve tedavi başladıktan 3 ve 6 ay sonra alınan ağız epitel hücre örneklerinde komet yöntemi kullanılarak DNA hasarının belirlenmesine çalışılmıştır. Tedavi sırasında hastalara aynı marka olan fakat farklı kalınlıkta 4 tel kullanmışlar ve bu telleri 6 haftalık periyotlarda değiştirmişlerdir. Tedavi grubunda tel takılmadan önceki DNA hasar sıklığı $\%27.4 \pm 10.4$ iken bu değer tel takıldıktan 3 ay sonra 37.3 ± 11.1 ve tel takıldıktan 6 ay sonra 40.2 ± 7.6 olmuştur. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar örtüşmemektedir. Bunun sebebi söz konusu çalışmada kullanılan metal alaşımlı materyallerin tedavinin her 6 haftasında bir değiştirilmesi önemli bir etkendir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada dikkate alınan tüm örneklem zamanlarında tedavi öncesi belirlenmiş olan Ni-Ti alaşımlı sabit ortodontik materyallerin kullanılmasına dikkat edilmiştir ve kullanılan materyalle ilgili bir değişiklik durumu söz konusu değildir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz genotoksisite verileri ortodontik tedavi sürecinin söz konusu etkiler üzerindeki durumunu incelemeyi amaçlayan ve sonuçta maruz kalmaya bağlı uzun dönemdeki etkileri

yansıtan bir yaklaşımı içermektedir. Bununla birlikte çalışmamıza dahil olan bireylerin çocuklardan oluştuğu dikkate alınarak muhtemel genotoksik etkilerin belirlenebilmesi amacıyla tedavinin başlamasından sonraki ilk 4 haftada ağız epitel hücrelerinin örnek olarak alınmasına önem verilmiştir. Elde ettiğimiz genotoksisite verilerinden net olarak çıkarılabilecek bir sonuç Ni-Ti alaşımlı tellerin uygulanmasından sonraki ilk haftada aşınmayla ilişkili ciddi bir genotoksisite varlığının hedef dokular olan ağız epitel hücrelerinde meydana geldiğidir. Bu sonuçta çalışmamıza dahil olan hasta grubunun yaş aralığının 12-17 olması yani çocuk bireylerden oluşması genetik hasarın ağız epitel hücrelerinde daha erken dönemde başlayabileceğini düşündürmektedir. Tedavi başladıktan sonraki 7, 15, 30 ve 45'inci günlerdeki ağız epitel hücrelerindeki MÇ sıklığının tedavi öncesi döneme göre anlamlı düzeyde arttığı, ancak bu artışın deney grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde aksi yönde yani azalma eğiliminde olduğu belirlenmiştir. Burada Ni-Ti alaşımlı tellere maruz kalmaya bağlı belirlenen artan MÇ varlığında metal alaşımda oluşan korozyonun ve ağız içerisinde serbest kalan Ni metalinin etken olduğu açıktır. Bununla birlikte MÇ varlığında tedavi süreciyle birlikte gözlenen azalma da ilgi çekici bir sonuçtur. Bu sonucun diğer bazı çalışmalarda da gözlenen örneklem zamanıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Sabit ortodontik materyallerin uygulanmasından sonra ciddi bir korozyon atağına maruz kaldığı ve bunun gözlenen toksik etkilerde önemli bir etken olduğu açıktır. Bununla birlikte tedavinin devam eden süreçlerinde metal yapısındaki aşınmanın belirli düzeylerde sabitlendiğini belirtmek yanlış değildir. Bu durumu tükürük örneklerinden elde ettiğimiz Ni düzeylerine yönelik sonuçlar da desteklemektedir. Söz konusu sonuçlar tedavinin başlamasından sonraki ilk haftada gözlenen MÇ sıklığındaki artışın daha sonraki dönemlerde neden azalmaya başladığını ve hatta tedavinin 60'ıncı gününde kontrol grubuyla aynı düzeylere neden geldiğini, tedaviden sonraki 90'ıncı günde ise kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde neden azaldığını açıklamaktadır. Ni-Ti alaşımlı tellerin takılmasıyla başlayan aşınma süreçleri ve buna bağlı ağız epitel hücrelerindeki belirlenebilir genotoksisite varlığı belirli düzeylere çekilen aşınma varlığının eşliğinde organizmada hedef dokularda yabancı materyale

karşı gelişen adaptif cevapları düşündürmektedir. Bu yönüyle elde ettiğimiz sonuçlar Ni-Ti alaşımlı telleri kullanan çocuklarda tedavinin ilk dönemlerinde genotoksisite riskinin arttığına işaret etmekle birlikte tedavi süresi dikkate alındığında bu durumun geçici bir süreci yansıttığını belirtmek yanlış olmayacaktır. Araştırma sonuçlarımız deneysel tasarım ve kullanılan yöntemler dikkate alındığında mevcut literatür bilgisiyle kısmen benzerlik gösterdiği belirtilebilir. Ancak araştırmamızı diğerlerinden ayıran önemli özelliklerin seçilen hasta grubunun çocuklardan oluşması ve seçilen örneklem zamanlarının uzun bir dönemi kapsamasıdır. Bu açıdan elde ettiğimiz sonuçların Ni-Ti alaşımlı tellerin biyouyumluluk değerlendirmelerine yönelik mevcut literatür bilgisine ciddi katkılar sunacağı açıktır.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada ağız ortamındaki Ni salınımından kaynaklı bir genetik hasar durumunun meydana geldiğini ancak bunun tedavinin devam eden süreçlerinde muhtemelen de koruyucu mekanizmalar eşliğinde berteraf edildiği yönündedir. Bu sonuçta Ni-Ti alaşımlı tel yapısında zamanla sabit düzeylerde kalan aşınma varlığı da önemli bir etken olduğunu değerlendirmekteyiz. Çalışmamızda elde edilen diğer önemli bir sonuçta Ni-Ti alaşımlı tellerde meydana gelen aşınma ve bunun tükürük eser element düzeylerine yarattığı etkidir. Aşınma varlığı tedavi sonrası alınan tükürük ve idrar Ni sonuçlarıyla doğrulanan bir durumdur. Bununla birlikte tedavi sonrasında etkene maruziyetle birlikte hedef bölge olan ağız içerisindeki eser element düzeylerinde artma veya azalma şeklinde gözlenen değişimlerin söz konusu biyomateryallerin biyolojik uyumluluk yönünden değerlendirilmelerinde dikkate alınması gereken bir durumdur. Söz konusu değişimler araştırılan genotoksik etkiler de dahil olmak üzere tedavi sonrasında gözlenebilen artan diş çürükleri ve periodontal hastalıkların da altında yatan nedenlerden olabilir. Ancak bu bilginin benzer şekilde tasarlanacak ve daha geniş gruplarda yapılacak araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Genotoksik etkilerde gözlemlediğimiz ve tedavinin uzun döneminde ortadan kalkan durumun söz konusu materyallerin çocuklarda güvenli kullanım açısından dikkate alınması gerektiğini değerlendirmekteyiz. Çalışmamızda incelenen grubun çocuklardan oluştuğu dikkate alındığında

söz konusu metal alaşımlı materyalleri kullanan bireylerde tedavi süresince koruyucu ilave bazı yaklaşımların kullanılması faydalı olabilir. Ayrıca söz konusu materyallerin ağız ortamında aşınma davranışlarını önleyebilecek biyoyumluluk özellikleri yüksek olan inert bazı polimerik maddelerle kaplanması da alternatif olarak düşünülebilecek bir yaklaşımdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan araştırmalarda ortodontik tedavide kullanılan materyallerin aşınmaya uğradığına ve materyalin yapısını oluşturan bazı toksik metallerin ağız ortamında serbest hale geçtiğı belirtilmiştir. Yaptığımız alışma sonuçları da Ni-Ti alaşımlı tel kullanan ortodonti hastalarında materyalin yapısında bulunan Ni'in aşınmaya bağlı olarak önemli düzeyde serbest hale geçtiğini göstermiştir. Ni; IARC tarafından grup 1'de yani "insanda karsinojenik" bileşikler içerisinde değerlendirilen bir kimyasal maddedir. Bu kapsamda ortodonti tedavisinde kullanılan materyallerin yapısında biyoyumluluk seviyesi yüksek malzeme kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca bu malzemelerin aşınmaya uğramaması ya da minimal seviyede uğraması için gerekli tedbirler alınabilir.

Çalışmamızda elde edilen diğer önemli bir sonuç da ortodontik tedavi süresince Ni-Ti alaşımlı tellerin yapısında oluşan aşınmaya bağlı ağız içi eser element düzeylerinde meydana gelen değişimdir. Bu durum ortodontik tedavide gözlenen diş ürümleri ve periodontal hastalıklarla ilişkili olabilir. Bununla birlikte biyolojik örneklerdeki eser element düzeyleriyle ortodontik metal içerikli materyallerden toksik metal salınımına yönelik ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Ortodontik tedavide kullanılan materyallerin tedaviden kullanılmadan önce biyoyumluluk testlerinden geçmeleri şartı bilinen bir durumdur. Bununla birlikte söz konusu materyallerin kullanımına bağlı toksik etkiler birçok çalışmaya konu olmaya devam etmektedir. Bu doğrultuda alışmamızda Ni-Ti alaşımlı tel kullanımına bağlı genotoksik etkilerin ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışmamızda yaşları 12-17 arasında değişen çocuklar seçilmiştir ve tedavi başladıktan sonraki ilk hafta içerisinde ağız epitel hücrelerindeki M sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Bu durumun tedavinin devam eden 7, 15, 30 ve 45'inci günlerinde de devam ettiği ancak örneklem süreleri kendi içerisinde değerlendirildiğinde ciddi anlamda düştüğü gözlenmiştir. M sıklığında ilk

haftada gözlenen artışın çocuklarda gözlenen büyümeyle ilişkili süreçlerin etken olduğunu, bununla birlikte MÇ sıklığında zamanla gözlenen azalmanın organizmanın yabancı bir materyale karşı geliştirdiği adaptif cevaplarla ilişkili olabileceğini değerlendirmekteyiz. Genel olarak değerlendirildiğinde ise Ni-Ti alaşımlı tel kullanan ortodonti hastalarında genotoksik etkiler açısından bir risk bulunmadığı ifade edilebilir. Bununla birlikte çalışmayı oluşturan grubun toksik etkiler bakımından erişkinlere kıyasla daha fazla risk taşıyan çocuklardan oluştuğu dikkate alındığında tedavinin ilk dönemlerinde belirlenmiş olan genotoksik etkilerin engellenmesine yönelik alternatif bazı teknolojik uygulamaların dikkate alınması uygun olabilir. Bu kapsamda söz konusu materyallerin inert bazı polimerik yapılarla kaplanması gibi seçeneklerin araştırılması faydalı olacaktır. Ayrıca benzer deneysel yaklaşımların daha geniş gruplarda tekrarlanması söz konusu materyallerin güvenli kullanımına ciddi katkılar sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ülgen M., Ortodonti, Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim. Tanı, Ankara, 2007.
2. Cebesoy, E.K., Farklı İki Ortodontik Braketin Tutuculuğunun Değerlendirilmesi ve Farklı Bitirme Materyallerinin Mine Yüzeyine Etkisi, Ortodonti Anabilim Dalı Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2010.
3. Proffit, W. R., Fields Jr, H. W., Sarver, D. M., Contemporary orthodontics. Elsevier Health Sciences, 2006.
4. Sahoo, N., Kailasam, V., Padmanabhan, S., Chitharanjan, A. B., In-vivo evaluation of salivary nickel and chromium levels in conventional and self-ligating brackets. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 140 (3), 340-345, 2011.
5. Kocadereli, I., Ataç, A., Kale, S., Özer, D., Salivary nickel and chromium in patients with fixed orthodontic appliances. The Angle orthodontist, 70 (6), 431-434, 2000.
6. Amini, F., Rahimi, H., Morad, G., Mollaei, M., The effect of stress on salivary metal ion content in orthodontic patients. Biological trace element research, 155 (3), 339-343, 2013.
7. Ramadan, A. A., Effect of nickel and chromium on gingival tissues during orthodontic treatment: a longitudinal study. World journal of orthodontics, 5 (3), 230-234, 2003.
8. Hwang, C. J., Shin, J. S., Cha, J. Y., Metal release from simulated fixed orthodontic appliances. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 120 (4), 383-391, 2001.
9. Eliades, T., Pratsinis, H., Kletsas, D., Eliades, G., Makou, M., Characterization and cytotoxicity of ions released from stainless steel and nickel-titanium orthodontic alloys. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 125 (1), 24-29, 2004.

10. International Agency for Research on Cancer, Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, (Vol. 100C), 2012
11. Grimsdottir, M. R., Gjerdet, N. R., Hensten-Pettersen, A. Composition and in vitro corrosion of orthodontic appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 101 (6), 525-532, 1992.
12. Zachrisson, S., Zachrisson, B. U, Gingival condition associated with orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 42 (1), 26-34, 1972.
13. Jacobsen, N., Hensten-Pettersen, A, Occupational health problems and adverse patient reactions in orthodontics. *The European Journal of Orthodontics*, 11 (3), 254-264, 1989.
14. Schmalz, G., Arenholt-Bindslev, Biocompatibility of dental materials. Berlin, Germany: Springer. D, 2009.
15. Eliades, T., Athanasiou, A. E., In vivo aging of orthodontic alloys: implications for corrosion potential, nickel release, and biocompatibility. *The Angle orthodontist*, 72 (3), 222-237, 2002.
16. Matos de Souza, R., Macedo de Menezes, L., Nickel, chromium and iron levels in the saliva of patients with simulated fixed orthodontic appliances. *The Angle orthodontist*, 78 (2), 345-350, 2008.
17. Ağaoğlu G, Arun T, Izgi B, Yarat A., Nickel and chromium levels in the saliva and serum of patients with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod* 71 (5):375 379, 2001.
18. Faccioni F, Franceschetti P, Cerpelloni M, Fracasso ME., In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 124:687 694, 2003.
19. Menezes LM, Quintao CA, Bolognese AM., Urinary excretion levels of nickel in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 131 (5):635 638, 2007.

20. Mikulewicz M1, Wołowiec P, Loster B, Chojnacka K., Metal ions released from fixed orthodontic appliance affect hair mineral content-2015
21. Mikulewicz, M., Chojnacka, K., Trace metal release from orthodontic appliances by in vivo studies: a systematic literature review. *Biological trace element research*, 137 (2), 127-138, 2010.
22. Dusinska, M., Collins, A. R., The comet assay in human biomonitoring: gene–environment interactions. *Mutagenesis*, 23 (3), 191-205, 2008
23. Vineis, P., Husgafvel-Pursiainen, K., Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis*, 26 (11), 1846-1855, 2005.
24. Moller, P., Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay. *Basic clinical pharmacology toxicology*, 96, 1-42, 2004.
25. Thomas, P., Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., Fenech, M., Buccal micronucleus cytome assay. *Nature protocols*, 4 (6), 825-837, 2009.
26. Börekçi T., Sabit Ortodontik Tedavide Kullanılan Malzemelerin Ortodontik Tedavideki Etkinliği, Ortodonti Anabilim Dalı Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2012
27. Altuğ, A. T., Erdem, D., Ortodontik Aygıtların Tarihsel Gelişimi ve Türkiyede Ortodonti. *Turkish Journal of Orthodontics*, 12 (2), 120-129, 1999.
28. Ülgen M. Ortodonti Tedavi Prensipleri, 7. Baskı, Ankara, 2005.
29. Özel, N., Aksoy, A., Sınıf II maloklüzyonların tedavisinde kullanılan fonksiyonel ortopedik apareyler Functional orthopedic appliances used in the treatment of class II malocclusion. *Forest*, 51, 60045, 2011.
30. Asbell, M. B., A brief history of orthodontics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 98 (2), 176-183, 1990.

31. Uzel I., Diş Hekimliği Tarihi. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, Ankara, 1989.
32. Murray, S. D., Hobson, R. S., Comparison of in vivo and in vitro shear bond strength. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 123 (1), 2-9, 2003.
33. Barrett, R. D., Bishara, S. E., Quinn, J. K., Biodegradation of orthodontic appliances. Part I. Biodegradation of nickel and chromium in vitro. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 103 (1), 8-14, 1993.
34. Gioka, C., Bouraue, C., Zinelis, S., Eliades, T., Silikas, N., Eliades, G., Titanium orthodontic brackets: structure, composition, hardness and ionic release. Dental Materials, 20 (7), 693-700, 2004.
35. Reicheneder, C. A., Baumert, U., Gedrange, T., Proff, P., Faltermeier, A., Muessig, D. Frictional properties of aesthetic brackets. The European Journal of Orthodontics, 29 (4), 359-365, 2007.
36. Faltermeier, A., Bürgers, R., Rosentritt, M., Bacterial adhesion of Streptococcus mutans to esthetic bracket materials. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 133 (4), S99-S103., 2008.
37. Condo, R., Casaglia, A., Cozza, P. SEM analysis of zirconium brackets using MIM technology. Minerva stomatologica, 54 (4), 207-217, 2005.
38. Doğan, M., Ulusoy, Ç, Ortodontide Biyouyumluluk Derleme, Acta Odontologica Turcica, 13;30 (2): 110-4, 2013.
39. Brantley, W. A., Eliades, T., Orthodontic Materials: Scientific and Clinical Aspects. 1st edn. New York: Thieme, 84-97, 2001.
40. Burstone, C. J., Goldberg, A. J., Beta titanium: a new orthodontic alloy. American journal of orthodontics, 77 (2), 121-132, 1980.
41. Gökmen F.G., Sindirim sistemi. Sistematik anatomi. İzmir: Güven kitabevi 2003; 469-472

42. De Almeida, P. D. V., Gregio, A. M. T., Machado, M. A. N., de Lima, A. A. S., Azevedo, L. R., Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The journal of contemporary dental practice*, (9), 72-80, 2008.
43. Sarmaz, T., Farklı Braket Türlerinde Nikel ve Krom Salınımının İn Vivo İncelenmesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013,
44. Chaturvedi, T. P., Upadhyay, S. N., An overview of orthodontic material degradation in oral cavity. *Indian Journal of Dental Research*, 21 (2), 275, 2010.
45. Maruthamuthu, S., Rajasekar, A., Sathiyarayanan, S., Muthukumar, N., & Palaniswamy, N., Electrochemical behaviour of microbes on orthodontic wires. *Current Science*, 89 (6), 988-996, 2005.
46. Huang, H. H., Effects of fluoride concentration and elastic tensile strain on the corrosion resistance of commercially pure titanium. *Biomaterials*, 23 (1), 59-63, 2002.
47. Schiff, N., Dalard, F., Lissac, M., Morgon, L., Grosgeat, B., Corrosion resistance of three orthodontic brackets: a comparative study of three fluoride mouthwashes. *The European Journal of Orthodontics*, 27 (6), 541-549, 2005.
48. Huang, H. H., Effect of fluoride and albumin concentration on the corrosion behavior of Ti-6Al-4V alloy. *Biomaterials*, 24 (2), 275-282, 2003.
49. Council on Dental Materials, Instruments, and Equipment. American Dental Association status report on the occurrence of galvanic corrosion in the mouth and its potential effects. *The Journal of the American Dental Association*, 115 (5), 783-787, 1987.
50. Bergman, M., Corrosion in the oral cavity—potential local and systemic effects. *International dental journal*, 36 (1), 41-44, 1986.

51. Matasa, C. G., Attachment corrosion and its testing. *Journal of clinical orthodontics: JCO*, 29 (1), 16-23, 1995.
52. Palaghias, G., Oral corrosion and corrosion inhibition processes--an in vitro study. *Swedish dental journal. Supplement*, 30, 39-65, 1985.
53. Margelos, J., Eliades, G., Palaghias, G. Corrosion pattern of silver points in vivo. *Journal of endodontics*, 17 (6), 282-287, 1991.
54. Sfondrini, M. F., Cacciafesta, V., Maffia, E., Scribante, A., Alberti, G., Biesuz, R., Klersy, C. Nickel release from new conventional stainless steel, recycled, and nickel-free orthodontic brackets: An in vitro study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137 (6), 809-815, 2010.
55. Sürücü, A., Sulu Çözeltilerden Destekli Sıvı Membranlarla Kobalt ve Nikelin Ayrılması. Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, 2008
56. Candan S., Nikel ve Oksidatif Stres, Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Gazi Üniversitesi, Ankara, 2002.
57. Vural, N. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 73, 2005.
58. Barceloux, D. G., Barceloux, D., Nickel. *Clinical Toxicology*, 37 (2), 239-258, 1999.
59. Kasprzak, K. S., Sunderman, F. W., Salnikow, K. Nickel carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533 (1), 67-97, 2003
60. Nielsen, G. D., Flyvholm, M., Risks of high nickel intake with diet. *IARC scientific publications*, (53), 333-338, 1983.
61. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Department of Health and Human Services, Draft toxicological profile for nickel, Atlanta, 2005.

62. Pekmezekmek A.B., Nikel, Magnezyum, Kobalt, Kadmiyum, Çinko Klorür'ün Teratojenik; Embriyotoksik Etkilerinin Fetax Testi Kullanılarak *Xenopus Laevis*'te Araştırılması, Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2004.
63. Beck, M. H., & Wilkinson, S. M. (2004). Contact dermatitis: allergic. *Rook's Textbook of Dermatology*, Eighth Edition, 1-106.
64. Soylar B.C., Plasenta Dokusunda Nikel Düzeyinin Belirlenmesi, Disiplinler arası Adli Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2010.
65. Cavani, A., Breaking tolerance to nickel. *Toxicology*, 209 (2), 119-121, 2005.
66. Temesvari, E., Racz, I., Short Communications Nickel sensitivity from dental prosthesis. *Contact dermatitis*, 18 (1), 50-51, 1988.
67. Ada, A.O., Kadmiyum ve Nikelin Birlikte Sıçan Testisi Ksenobiyotik Metabolize Eden Enzim Sistemleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması, Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2000.
68. Tecimer, B., Krom ve Nikel Metaline Maruz Kalan Kaynak İşçilerinin Bukkal Epitel Hücrelerinde Genotoksik Etkilerin Araştırılması, Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1997.
69. Sen, P., Costa, M. Pathway of nickel uptake influences its interaction with heterochromatic DNA. *Toxicology and applied pharmacology*, 84 (2), 278-285, 1986
70. Beyersmann, D., Hartwig, A., Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Archives of toxicology*, 82 (8), 493-512, 2008.
71. Klaassen, C. D. (Ed.), *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. New York (NY): McGraw-Hill, 2008.

72. Sarı, E., Nikelin *Daphnia Magna* (Straus, 1820) (Crustacea: Cladocera) Üzerine Akut Toksik Etkilerinin Araştırılması. *Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2011.
73. Kawanishi, S., Inoue, S., Oikawa, S., Yamashita, N., Toyokuni, S., Kawanishi, M., & Nishino, K., Oxidative DNA damage in cultured cells and rat lungs by carcinogenic nickel compounds. *Free Radical Biology and Medicine*, 31 (1), 108-116, 2001.
74. Stack, M. V., Burkitt, A. J., Nickless, G., Tracemetals in teeth at birth. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 16 (6), 764-766, 1976.
75. Labella, F. S., Dular, R., Lemon, P., Vivian, S., & Queen, G., Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel. *Nature*. 245: 330-332, 1973.
76. Choy, W. N., *Genetic toxicology and cancer risk assessment*. CRC Press. New York, 29-187, 2001.
77. Dolar, K., Gece Koruyucu Vital Ağartma Sisteminin Vital Dokular Üzerindeki Genotoksik Etkilerinin Araştırılması. *Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı Doktora Tezi*. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1998.
78. Zeiger, E., History and rationale of genetic toxicity testing: an impersonal, and sometimes personal, view. *Environmental and molecular mutagenesis*, 44 (5), 363-371, 2004.
79. Klug, W. S., Cummings, M. R., *Concepts of Genetics*. 6th ed, Prentice Hall, Chicago, 18: 25-73, 2000.
80. Jacobson-Kram, D., Albertini, R. J., Branda, R. F., Falta, M. T., Iype, P. T., Kolodner, K., Xiao, S., Measurement of chromosomal aberrations, sister chromatid exchange, hprt mutations, and DNA adducts in peripheral lymphocytes of human populations at increased risk for cancer. *Environmental health perspectives*, 101, 121, 1993.

81. Suzuki, G., Miller, L., An Introduction to Genetic Analysis, Fourth Edition, New York, 1989.
82. Demirsoy, A, Yaşamın Temel Kuralları / Genel Biyoloji. Cilt. 1, Kısım. 1, Ankara, 1992.
83. Başaran, N., Tıbbi Genetik Ders Kitabı, 7.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 1999.
84. Temizkan, G., Genetik II. Moleküler Genetik, İ.Ü. Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 1999.
85. Dizdaroğlu, M. Advances in DNA Damage and Repair. Plenum Publishers, 1999.
86. Chatwick, K.H., The Molecular Theory of Radiation Biology. Monographs on Theoretical and Applied Genetics, Springer-Verlag, Berlin, 116s, 1981.
87. Fenech, M., Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. Drug discovery today, 7 (22), 1128-1137, 2002.
88. Au, W. W., Oh, H. Y., Salama, S. A., Kietthubthwe, S., Genetic Susceptibility to Environmental Disease and its Impact on Quality of Life. NATO Asi Series a Life Sciences 313, 312-318, 2000.
89. Mercier, M. J., Robinson, A. E., Use of biologic markers for toxic endpoints in assessment of risks from exposure to chemicals. International archives of occupational and environmental health, 65 (1), S7-S10., 1993.
90. Sarkar, A., Ray, D., Shrivastava, A. N., Sarker, S. Molecular biomarkers: their significance and application in marine pollution monitoring. Ecotoxicology, 15 (4), 333-340, 2006.
91. McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E., Ames, B. N. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. Proceedings of the National Academy of Sciences, 72 (12), 5135-5139, 1975.

92. Maron, D. M., Ames, B. N., Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 113 (3), 173-215, 1983.
93. Ramel, C., Alekperov, U. K., Ames, B. N., Kada, T., & Wattenberg, L. W., Inhibitors of mutagenesis and their relevance to carcinogenesis: report by ICPEMC expert group on antimutagens and desmutagens. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 168 (1), 47-65, 1986.
94. Victorin, K., Busk, L., Ahlborg, U. G., Retinol (vitamin A) inhibits the mutagenicity of o-aminoazotoluene activated by liver microsomes from several species in the Ames test. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 179 (1), 41-48, 1987.
95. Jung, R., Engelhart, G., Herbolt, B., Jackh, R., Müller, W., Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 278 (4), 265-270, 1992.
96. Jarvis, A. S., Honeycutt, M. E., McFarland, V. A., Bulich, A. A., Bounds, H. C., A Comparison of the Ames Assay and Mutatox in Assessing the Mutagenic Potential of Contaminated Dredged Sediment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 33 (2), 193-200, 1996.
97. Mortelmans, K., Zeiger, E., The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455 (1), 29-60, 2000.
98. Wilson, D. M., Thompson, L. H., Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 616 (1), 11-23, 2007.
99. Topaktaş, M., Rencüzoğulları, E., "Sitogenetik", Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 87-91, 2010.

100. Galloway, S. M., Cytotoxicity and chromosome aberrations in vitro: experience in industry and the case for an upper limit on toxicity in the aberration assay. *Environmental and molecular mutagenesis*, 35 (3), 191-201, 2000.
101. Mateuca, R., Lombaert, N., Aka, P. V., Decordier, I., Kirsch-Volders, M. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring. *Biochimie*, 88 (11), 1515-1531, 2006.
102. Fenech, M., Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology. *Toxicology*, 181, 411-416, 2002.
103. Widel, Z. Kolosza, S. Jedruu, B. Lukaszczyk, K. Raczek-Zwierzycka, A. vwierniak, M., Micronucleus assay in vivo provides significant prognostic information in human cervical carcinoma; the updated analysis. *International journal of radiation biology*, 77 (5), 631-636., 2001.
104. Fenech, M., Morley, A. A., Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 147 (1), 29-36, 1985.
105. Erdem, O., Jet Yakıtlarına Mesleki Olarak Maruz Kalmanın Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi. *Farmasötik Toksikoloji Doktora Tezi*. GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2007.
106. Moore, L. E., Warner, M. L., Smith, A. H., Kalman, D., Smith, M. T., Use of the fluorescent micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in exfoliated human epithelial cells. *Environmental and molecular mutagenesis*, 27 (3), 176-184, 1996.
107. Ağaoğlu, G., Sabit Ortodontik Tedavinin Çeşitli Dönemlerinde İn vivo Olarak Serum ve Tükürük Sıvılarında Nikel ve Krom İyonlarının salınımlarının ölçülmesi ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. *Doktora tezi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Marmara Üniversitesi, 2000.
108. Wataha, J. C., Biocompatibility of dental casting alloys: a review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 83 (2), 223-234, 2000.

109. Güven, Ş.Y., Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi. SDU Journal of Engineering Sciences and Design 3003-311. 2014.
110. Anusavice, K. J., Phillips, R. W. Phillips'science of dental materials. Elsevier Health Sciences, 2003.
111. Murray, P. E., García Godoy, C., García Godoy, F., How is the biocompatibilty of dental biomaterials evaluated?. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet), 12 (3), 258-266, 2007.
112. Uzun, İ. H., Bayındır, F., Dental materyallerin biyouyumluluk test yöntemleri. Acta Odontologica Turcica, 28 (2), 115, 2011.
113. Khattak, S. F., Spatara, M., Roberts, L., Roberts, S. C., Application of colorimetric assays to assess viability, growth and metabolism of hydrogel-encapsulated cells. Biotechnology letters, 28 (17), 1361-1370, 2006.
114. Tuncer, S., Demirci, M., Dental materyallerde biyouyumluluk değerlendirmeleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2011 (2).
115. Edgerton, M., Levine, M. J., Biocompatibility: its future in prosthodontic research. The Journal of prosthetic dentistry, 69 (4), 406-415, 1993.
116. John, K. R. S., Biocompatibility of dental materials. Dental Clinics of North America, 51 (3), 747-760, 2007.
117. Kurtulmuş, S., Aydın, A. K., Dental Döküm Alaşımlarının Genotoksisite, Mutajenisite ve Karsinogenisitesi. Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 16, 73-78, 2007.
118. Angelieri, F., Carlin, V., Martins, R. A., Ribeiro, D. A. Biomonitoring of mutagenicity and cytotoxicity in patients undergoing fixed orthodontic therapy. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 139 (4), 399-404, 2011.

119. Moran-Martinez, J., Monreal-De Luna, K. D., Betancourt-Martinez, N. D., Carranza-Rosales, P., Contreras-Martínez, J. G., López-Meza, M. C., Rodríguez-Villarreal, O. Genotoxicity in oral epithelial cells in children caused by nickel in metal crowns. *Genetics and Molecular Research*, 12 (3), 3178-3185, 2013.
120. Hafez, H. S., Selim, E. M. N., Eid, F. H. K., Tawfik, W. A., Al-Ashkar, E. A., Mostafa, Y. A., Cytotoxicity, genotoxicity, and metal release in patients with fixed orthodontic appliances: a longitudinal in-vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140 (3), 298-308, 2011.
121. Tolbert, P. E., Shy, C. M., and Allen, J. W., Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: Methods development. *Mutation Research*, 271 (1), 69-77, 1992.
122. Tripuraneni, S. C., Namburi, S. K., Evaluation of genotoxicity of recycled Ni-Cr dental casting alloys: An in vitro study. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 6 (1), 47-54, 2008
123. Canay, S., Hersek, N., Çulha, A., and Bilgiç, S., Evaluation of titanium in oral conditions and its electrochemical corrosion behavior. *Journal of Oral Rehabilitation*, 25 (10), 759-764, 1998.
124. Geis-Gerstorfer, J., Pässler, K. Studies on the influence of Be content on the corrosion behavior and mechanical properties of Ni-25Cr-10Mo alloys. *Dental Materials*, 9 (3), 177-181, 1993.
125. Gjerdet, N. R., Erichsen, E. S., Remlo, H. E., Evjen, G., Nickel and iron in saliva of patients with fixed orthodontic appliances. *Acta Odontologica*, 49 (2), 73-78, 1991.
126. Kerosuo, H., & Hensten-Pettersen, A., Salivary nickel and chromium in subjects with different types of fixed orthodontic appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111 (6), 595-598, 1997.

127. Amini, F., Rakhshan, V., Mesgarzadeh, N., Effects of long-term fixed orthodontic treatment on salivary nickel and chromium levels: a 1-year prospective cohort study. *Biological trace element research*, 150 (1-3), 15-20, 2012.
128. Amini, F., Jafari, A., Amini, P., Sepasi, S., Metal ion release from fixed orthodontic appliances—an in vivo study. *The European Journal of Orthodontics*, 34 (1), 126-130, 2012.
129. Olmez, I., Gulovali, M. C., Gordon, G. E., Henkin, R. I., Trace elements in human parotid saliva. *Biological trace element research*, 17 (1), 259-270, 1988.
130. Henkin, R. I., Zinc in taste function. *Biological trace element research*, 6 (3), 263-280, 1984.
131. Heravi, F., Abbaszadegan, M. R., Merati, M., Hasanzadeh, N., Dadkhah, E., Ahrari, F., DNA Damage in Oral Mucosa Cells of Patients with Fixed Orthodontic Appliances. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 10 (6), 494, 2013.
132. Burgaz, S., İşcan, A., Büyükbingöl, Z. K., Bozkurt, A., and Karakaya, A. E., Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers. *Mutation Research*, 335 (2), 163-169, 1995.
133. Natarajan, M., Padmanabhan, S., Chitharanjan, A., & Narasimhan, M., Evaluation of the genotoxic effects of fixed appliances on oral mucosal cells and the relationship to nickel and chromium concentrations: an in-vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140 (3), 383-388, 2011.
134. Squier, C. A., Kremer, M. J. *Biology of oral mucosa and esophagus*. JNCI Monographs, 2001 (29), 7-15. (2001).
135. Holland, N., Fucic, A., Merlo, D. F., Sram, R., Kirsch-Volders, M., Micronuclei in neonates and children: effects of environmental, genetic, demographic and disease variables. *Mutagenesis*, 26 (1), 51-56, 2011.

GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE OLUR (RIZA) FORMU (ORTODONTİK TEDAVİ GÖREN HASTALAR İÇİN)

Yapmayı planladığımız bu çalışma GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti AD. ve Ecz.Bil.Mrk. F. Toksikoloji AD. Ortaklığıyla yürütülecektir. Bu çalışmada amaç; ortodontik tel tedavisi uygulanması uygun görülen hastalarda telin uygulanmasına bağlı herhangi bir genetik etkilenme olup olmadığı yanak içi epitelyum hücrelerinde belirlenmeye çalışılacaktır. Ayrıca alınacak idrar ve tükürük örneklerinde telin bileşiminde bulunana Nikel ve Krom metallerinin düzeyleri belirlenecektir.

Bu amaçla çocuğunuzdan tel yerleştirilmeden önce ve tel yerleştirildikten sonra 7, 15, 30, 45, 60 ve 90. günlerde tahta bir spatül yardımıyla yanak içinden örnekler alınacaktır. Ayrıca örneklem sonrası tükürük örneği ve idrar örneği alınacaktır. Tükürük ve idrar örnekleri için de bazı kaplar size verilecek ve bunlara gerekli örnekleri vermeniz istenecektir.

Çalışmaya dahil olmasanız bile sabit ortodontik tedaviniz devam edecektir. Çalışmaya dahil olmanız halinde ise normalde yapılması gereken işlemden farklı bir uygulama yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir veya verilmeyecektir.

Çalışmaya dair her sorunda Doç.Dr.Dz.Diş Tbp.Bnb. Sıla Mermut GÖKÇE ile direkt temasa geçilebilir. Telefon: +90 312 304 6028.

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına bağlıdır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Araştırma başladıktan sonra devam etmek istemediğinizde, araştırmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Kendi rızasına bakılmaksızın araştırma harici bırakılabilirsiniz. Araştırmaya katılma önerisini kabul etmediğinizde ya da kabul ettiğiniz takdirde araştırmanın herhangi bir aşamasında araştırmayı bıraktığınızda yapılacak uygulamalarda hiç bir aksaklık olmayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Laboratuvar Araştırma için kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Görevi:

ANKET FORMU

Tarih :
 Adı Soyadı : Cinsiyet :
 Doğum Yeri : Doğum Tarihi :

Eksik Diş Sayısı :
 Kronlu Diş Sayısı :
 Amalgam Dolgulu Diş Sayısı :
 Kompozit Dolgulu Diş Sayısı :

Günlük Fırça Sayısı : Fırçalamıyor Günde 1 kez Günde 2 kez
 Günde 3 kez İki günde bir Haftada 1 kez

DI: Diş ipi kullanımı: Kullanmıyor Düzenli kullanıyor Düzenli kullanmıyor
 DAF: Diş arası fırçası: Kullanmıyor Düzenli kullanıyor Düzenli kullanmıyor
 Sigara: Kullanmıyor Kullanıyor Kullanıp bırakmış
 Sigara kullanım süresi:
 SKM: Sigara kullanım miktarı : Günde ≤ 10 adet Günde > 10 adet
 İlaç kullanımı : Yok Var
 Ağız Gargarası Kullanımı : Yok Var
 Sakız Çiğneme : Yok Var
 Mevcut ortodontik bozukluk : Yok Var
 Ortodontik tedavi görüp görmediği : Yok Var
 Ağız Kokusu (Subjektif) : Yok Var
 Ailede Erken Yaşta Çoklu Diş Kaybı : Yok Var
 Ailede Sistemik Hastalık : Yok Var
 Bruxism varlığı (Diş gıcırdatma) : Yok Var
 Ağız Solunumu : Yok Var
 Dişlerde Hassasiyet : Yok Var
 Ağız Kuruluğu : Yok Var
 Yemekleride yutmada güçlük : Yok Var
 Ağızda yanma : Yok Var
 Ortodontik tedavi görme süresi :ay
 Ortodontik tedavide kullanılan: Tel :
 Braket :
 Ligatür :
 Band :